

제목: Massachusetts General Hospital, Cancer Center: Clinical Observership & Dr. Ryan Corcoran Lab Visit

의대 4학년 박제훈

목적 (Background & Aims):

의학전문대학원 입학 전부터 시작하여 본과 생활 동안 키워왔던 Targeted Cancer Treatment에 대한 열정 더욱 키우고자 하는 목적을 가지고 Massachusetts General Hospital (MGH) Cancer Center에서의 observership을 참여하였습니다.

의학전문대학원을 지원한 주된 계기는 Trastuzumab (Herceptin)이라는 유방암 표적치료제를 개발한 Genentech 회사에서의 연구원 생활이었습니다. 인턴 첫날 오리엔테이션에서 나누어준 Herceptin 개발과정에 참여한 과학자, 환자, 의사들의 인터뷰 다큐멘터리를 반복해서 보면서 표적항암치료가 환자의 삶에 끼칠 수 있는 영향과 의과학자들의 열정, 그리고 결실 후 느끼는 보람이 가슴 깊이 와 닿았습니다.

의대 입학 후에도 꾸준히 Targeted, personalized cancer treatment에 대한 식견을 더 넓히기 위해 본과 1학년 겨울방학에 서정선, 김종일 교수님 지도아래 Genome Medicine Institute에서 한 달 동안 인턴을 했습니다. 인턴 생활 중 참관했던 가장 인상 깊은 프로젝트는 Mouse xenograft model for human cancer therapeutics였습니다. Mouse에 이식된 환자의 tumor에 효과를 보이는 chemotherapy regimen으로 환자를 치료하고, 해당 mutation을 가진 tumor의 genetic data를 모아 향후 암 치료를 위한 데이터 베이스를 축적을 목적으로 하는 이 프로젝트에 큰 매력을 느꼈고 미래에 다가올 Personalized Cancer Treatment에 대한 영감을 주었습니다.

본과 2학년 말, 저는 의무석사졸업논문 주제로 Network meta-analysis of Chemotherapy in patients with Cancer of Unknown Primary를 선택하였습니다. Cancer Treatment에 관심을 가지고 고른 주제로 3학년 혈액종양내과 실습 과정과 병행하여 더 큰 흥미를 느꼈고 많이 배울 수 있었습니다. 지금은 Cancer of Unknown Primary라고 분류되는 것들이 미래에는 molecular profile을 기준으로 카테고리화되어 치료적 접근이 이루어지지 않을까 하는 상상을 해보는 기회가 되었습니다.

3학년 임상실습은 암환자를 직접 면담해 볼 수 있는 소중한 경험이었습니다. 적극적으로 혈액종양내과 병동에 자원하여 본과 3학년 첫 실습병동으로 124 말기암환자 완화치료 병동을 돌게 되었으며, 이 실습기간 중에 암환자들의 절망과 고통을 처음으로 가까이서 느낄 수 있었습니다. 이전까지 이론적으로만 이해했던 부분을 눈으로 보게 되었고, 제가 앞으로 의사로서 해야할 것들에 대한 책임과 무게를 비로소 느끼게 되었습니다.

저는 MGH 실습을 통해 Dr. Ryan Corcoran의 lab에서 Targeted Cancer Therapy

의 현재 그리고 미래에 대해 보고 배우기로 계획하였습니다. MGH Cancer Center에서의 Elective는 제가 향후 의학자로서 꿈꾸고 성장하는데 꼭 필요한 밑거름이 될 것입니다.

대상 및 방법 (Methods):

MGH Cancer Center에서의 실습은 1. Clinical Observership과 2. Dr. Ryan Corcoran Lab Visit으로 이루어졌습니다

Clinical Observership으로는 a. Attending physician shadowing, b. Conference 참관 및 c. 강의 청강을 하였습니다. Oncologist 교수님들을 따라서 외래 및 병동 실습을 하였습니다. 구체적으로는 Head & Neck Cancer, Lymphoma, Multiple Myeloma, Sarcoma 환자를 면담하였습니다. 또한 Melanoma tumor board, GI/thoracic/sarcoma conference 등에 참석하였고, Medical Grand Round, Ether dome Palliative Care Grand Round에서 강의를 들었습니다.

MGH의 연구시설 중 하나인 Charlestown Navy Yard에 위치한 Dr. Ryan Corcoran Lab을 방문하여 실습 하였습니다. Principal investigator인 Dr. Corcoran과 1:1 면담을 하였고, lab에 있는 모든 post-doc과 technician을 따라다니며 연구 주제에 대해 배웠습니다. DNA extraction, digital droplet PCR, cancer cell line tissue culture, 및 tumor-allograft mice experiment에 참여하였습니다.

결과 및 결론 (Results and Conclusions):

1. Clinical Observership

1.1 Shadowing Oncologists

- **Head & Neck Cancer:** 서울의대 선배이신 박종철 교수님을 shadow 했습니다. 박종철 교수님은 미국에서 트레이닝을 받으시고 현재는 MGH에서 Head & Neck Cancer faculty로 계셨습니다. 첫 shadowing이어서 그런지 외래 진행 방식과 시설에 놀랐습니다. 의사가 방에 앉아있고 환자가 들어오는 방식이 아니라, 넓고 좋은 시설을 갖춘 방에 환자가 대기하고 의사(들)가 방문하는 형식으로 외래가 진행되었습니다. 외래 방 컴퓨터는 환자, 보호자, 그리고 의사 모두 볼 수 있게 배치되어 있었습니다. 환자마다 외래는 20~30분가량 진행되었고, 환자/보호자가 궁금한 점들을 충분히 해소하고 교육받을 수 있는 적합한 시간이라고 느껴졌습니다. 또 눈에 띄었던 점은, 서울대학교 병원은 전공과 별로 병동이 나누어진 반면, MGH는 질병 부위를 기준으로 여러 과 오피스가 한 자리에 모여 있다는 점입니다. 예를 들어 Head & Neck Cancer의 경우, Oncologist들과 Radio-Oncologist가 같은 오피스 방을 공유했습니다. 외래환자 방문 시에도 두 전공 의사가 같이 들어가 환자의 치료과정을 multi-disciplinary하게 접근하였습니다. 지식적으로 새로 배운 점은 Oropharyngeal cancer의 원인으로 smoking보다 HPV가 더 크게 작용한다는 점

이었습니다. HPV(+) Oropharyngeal cancer의 경우 남자에서 훨씬 더 많고, 예후가 매우 좋은 편입니다. HPV(-)와 비교 했을 때 phenotype의 차이도 보입니다.

- **Lymphoma:** Sarcoma를 전공하시지만 다른 oncologist들의 휴가를 메꾸고 계신 Dr. Edwin Choy를 따라 혈액종양 병동을 shadow했습니다. 거의 모든 병실이 1~2인실이었고, 환자들이 어떻게 의료 비용을 지불하는지 상상이 안 될 정도로 시설이 고급이고 깨끗하였습니다. Dr. Choy를 따라서 (Non) Hodgkin's Lymphoma, Acute/Chronic Lymphocytic Lymphoma 환자를 면담하였고, 해당 병들의 항암치료 및 부작용에 대해서 배웠습니다. Dr. Choy는 환자 면담 전에 매번 자세하게 case 설명을 해주셨고, 답을 잘 못한 질문에 대해서는 해당 내용을 찾고 공부 해보라는 숙제를 주셨습니다. 그런 교육 방식이 감사했고, 더욱 효과적이라고 느꼈습니다.

- **Multiple Myeloma:** Dr. Andrew Yee 와 Dr. Napoor Raje를 shadow 하였습니다. Multiple Myeloma의 치료에는 bortezomib, dexamethasone 그리고 lenalidomide가 쓰이는데, teratogenicity로 큰 비극을 가져온 Thalidomide의 사촌 격인 lenalidomide가 immuno-modulator로 항암치료에 사용된다는 점이 신기하게 다가왔습니다. 위 언급한 치료법은 2000년대에 도입된 이후, 과거에는 median survival이 5년이던 multiple myeloma 환자들이 10년 넘게 살게 되었습니다. Dr. Raje는 외래환자를 만날 때 마다, 환자에게 몇 년도에 multiple myeloma로 진단 받았는지 물어봤습니다. 다수의 경우 10년이 넘게 치료받는 환자들이었습니다. 새로운 치료가 발견된 계기도 신선했습니다. 한 환자가 thalidomide의 면역억제 효과를 어디선가 찾아보고, 의사에게 자기를 thalidomide로 치료해달라고 부탁했습니다. 이 아이디어에 기반해 그 의사가 multiple myeloma에서의 약의 효과를 연구했고, 생존율을 두배 이상으로 증가시키는 치료가 개발되었다고 합니다. 가장 인상 깊었던 케이스는 임신이 확인된 같은 날에 multiple myeloma를 진단 받은 환자였습니다. 임신 중이므로 standard치료인 lenalidomide를 복용 할 수 없었고, 스테로이드 치료를 받으며 high risk pregnancy를 지속하였다고 합니다. 외래에서는 벌써 4살이 된 아이도 같이 왔는데, 건강하게 잘 큰 모습이 신기하고 보기 좋았습니다.

- **Neuro Oncology:** Dr. Isabel Arrillaga와 Dr. Elizabeth Gerstner를 shadow 하였습니다. Dr. Arrillaga와 함께 면담한 외래 환자는 전부 glioblastoma 환자였습니다. 질병의 예후가 매우 안 좋은 편 (median survival 15~18개월)이라 거의 매 환자마다 'Bad News Delivery'가 있었는데요. 그 과정에서 Dr. Arrillaga의 professional한 접근이 인상 깊었습니다. 숫자 (평균 생존율 등)에 대한 언급은 환자가 먼저 묻지 않는 이상 없었고, 진단명과 안 좋은 예후를 설명할 때에도 피하거나 숨기려 하지않고, 환자가 정확히 들을 수 있도록 눈을 마주치고 또박또박 전달했습니다. Dr. Gerstner를 shadowing하면서도 glioma환자

들을 주로 접하였습니다. 가장 기억에 남는 case는 재발했으나 무증상으로 1년 넘게 stable한 course를 보이는 Central Neurocytoma를 앓고있는 32세 여자 환자였습니다. 환자가 임신을 원하는 상태였는데, 암 치료를 바로 진행할지, 임신을 시도하면서 관찰할지를 환자와 상의해 가는 과정이 인상 깊었습니다. 임신이 암의 진행에 기여하는지 고민해야 한다는 점도 배웠습니다.

- **Sarcomas:** Dr. Gregory Cote와 Dr. Edwin Choy를 따라 Sarcoma 환자를 면담하였습니다. 서울의대에서 3학년 외과 실습 때, 맡았던 case 환자를 통해 Chondrosarcoma를 접한 이후, 그 질환 군에 대해 관심이 많았던 터라, MGH 행정실에 부탁해 sarcoma 실습을 여러 번 참관했습니다. Sarcoma 종류가 50여개나 되지만 암 중에서는 5%를 차지하는 희귀한 암입니다. 사지에 원발하는 육종의 예후가 복강/골반에 원발한 육종의 예후보다 훨씬 더 좋다고 학교에서 배웠는데, 생각 외로 사지 원발 육종으로 시작해 전이가 되어서 systemic therapy를 받는 환자가 많았습니다. 먼 곳에서 MGH를 찾아온 환자들의 경우 Clinical Trial을 통한 치료 옵션들을 궁금해 하였는데요. Cancer Center의 입장에서 여러 Clinical Trial 옵션들을 가진 경우 연구뿐만 아니라 임상적 측면에서도 큰 장점이구나 하는 깨달음이 있었습니다. 그런 면에서 봤을 때, 국내에 큰 제약회사들이 많고, 환자군이 다양한 미국 또는 다른 나라들을 상대로 우리나라의 혈액종양 내과가 어떻게 세계적인 경쟁력을 갖추어 나갈지 고민이 되었습니다.

1.2 Conferences & Lectures

실습 첫날 참석한 GI Conference가 인상 깊었습니다. 20명이 안 되는 소그룹 conference는 한 명의 교수님의 지도하에 진행되었습니다. 서울대병원에서는 매 case마다 담당 레지던트가 피피티를 만들어 발표하는 반면, 이 conference에서는 환자 영상을 띄워놓은 상태에서 레지던트가 발표자료 없이 구두로 케이스 설명을 했습니다. 이 conference에서 인상 깊었던 점은, conference를 진행하는 교수님께서 레지던트의 배움을 목적으로 한 질문들을 하고, 질책하거나 기를 죽이지 않았다는 점입니다. 이런 대화 방식이 익숙해서인지, 레지던트 선생님은 모를 때 솔직히 모른다고 말했고, 기분 상하고 위축되기 보다는 몰랐던 지식을 적극적 습득 하려는데 최대한 집중하는 모습을 보였습니다.

MGH 실습 중 가장 흥미롭게 들은 강의 주제는 Medical Grand Round 중 초빙 강사인 Mayo Clinic의 Dr. Colin West께서 해주신 'Physician Burnout'(의료인 과로)였습니다. 우선 저런 주제가 이렇게 공적인 자리에서 발표된다는 사실이, 한국 병원 문화가 익숙한 저에게는 경이로웠습니다. 서울대학교 병원의 경우 법적으로는 주치의 근무시간제를 시행하고는 있지만, 전반적으로 선배 의사들의 '우리 때는 훨씬 더 힘들었는데..'라는 시선과, 의사들이 더 열심히 일하고 더욱 자신을 희생하는 것을 사회적 덕으로 보는 문화가 주되었다고 느꼈습니다. 레지던트 근무 시간이 초과하면 교수님의 EMR을 이용하여,

레지던트가 일을 더 하도록 되는 상황이라고 들었습니다. MGH에서 참석한 첫 MGR의 메시지는 다음과 같았습니다. "We need to take care of ourselves to take care of others." 의사들의 과로로 인해, 의사 자신에게 그리고 환자들에게 생기는 피해들에 대한 연구결과들을 소개 해주었고, 병원 내 그리고 사회 전반에 걸친 해법에 대한 토론이 있었습니다. 현재 경영학적 이론은 "손님만 최우선"에서 "손님과 직원이 모두 만족하는" 경영적 접근으로 진화했다고 알고 있습니다. 이렇게 선진적, 합리적 대화를 할 수 있는 미국 의료 환경이 부러웠고, 아직 이런 대화가 어려운 한국의 의료 환경과 문화에 대한 안타까움과 고민을 느꼈습니다.

2. Dr. Ryan Corcoran Lab

Massachusetts General Hospital(MGH)에 소속된 연구기관인 Charlestown Navy Yard (CNY)을 방문해 Dr. Corcoran Lab 을 참관하였습니다. 이 실험실의 견학은 MGH 에서의 elective 을 지원하는 가장 큰 동기이자 연구목적이었기에, 더욱 기쁜 마음으로 적극적으로 임할 수 있었습니다. Corcoran Lab 에서는 크게 3가지의 프로젝트가 진행되고 있습니다: 1. Gastrointestinal Cancer 에서 특정 driver mutation 을 target 하며 동시에 resistance 형성을 최대한 늦출 수 있는 Targeted Therapy Strategies 에 대한 연구, 2. Liquid biopsy 를 통해 circulating tumor DNA (ctDNA)를 분석하여, tumor 가 가지는 heterogeneous 한 mutation profile 을 포괄적으로, 그리고 좀 더 실시간에 가깝게 분석하는 연구, 3. Targeted Cancer Therapy 와 Immunotherapy 를 병행 하였을때 치료효과 증진과 그 기전을 분석하는 연구가 있었습니다.

2.1 Targeting tumor with resistance

암은 진단 당시 heterogeneous 한 population 을 가지고 있습니다. 표적 치료 자체가 처음부터 response 를 보이지 않는 경우를 'primary resistance'라고 하며, 치료 초기에 response 를 보이다가 바로 다시 resistance 를 나타내는 경우를 'secondary resistance'라고 합니다. Secondary resistance 는 tumor 의 heterogeneous population 중 target 되지않은 mutated 암세포들의 selective survival & growth 에서 기인합니다. Corcoran Lab 은 BRAF 와 KRAS mutation colorectal cancer 에서의 secondary resistance 형성 및 그에 대한 효과적 치료를 연구하고 있습니다. 두 mutation 다 MAPK pathway 가 cancer survival 과 resistance development 에 크게 기여한다고 연구되었습니다. BRAF mutated colorectal cancer 의 경우, MAPK pathway 중 BRAF 보다 upstream 에 있는 EGFR signaling, 그리고 downstream 에 있는 MEK 를 통해 BRAF inhibitor treatment 에 대한 resistance 형성이 이루어집니다. 이런 resistance 형성 기전을 이해함으로써, resistance 를 극복할 수 있는 치료를 구상 해볼 수 있습니다. Corcoran Lab 은 EGFR inhibitor, BRAF inhibitor, MEK inhibitor, 그리고 MEK 보다 더 downstream 인 ERK 의

inhibitor 를 섞어 사용하는 여러 targeted therapy combination 을 시도함으로써, 더욱 효과적인 표적 치료를 연구하고 있습니다. 현재까지 연구결과, in vivo(mice model)에서 EGFR, BRAF, ERK inhibitor 를 병용할 경우 가장 큰 response rate 을 보였습니다. Corcoran Lab 은 이 연구결과를 해당 targeted therapy 를 생산하는 제약회사에 어필하고, 회사의 지원으로 clinical trial 을 추진하는 접근을 통하여 'Bench to Bed' translational research 를 수행합니다.

2.2 Liquid Biopsy – circulating tumor DNA (ctDNA)

현재 많은 암의 진단에는 tumor biopsy 가 사용됩니다. 하지만 이러한 검사법은 invasive 할 뿐만 아니라, tumor mass 의 전체가 내포하는 heterogeneous 한 mutation profile 을 다 capture 하지 못할 수 있다는 단점이 있습니다. Tumor 의 mutation profile 의 이해를 위한 또 다른 검사법 중 하나가 liquid biopsy 입니다. Liquid biopsy 란 cancer 가 혈액에 떨어뜨린 circulating nucleic acid 를 분석하는 방법입니다. 이 circulating nucleic acid 는 반감기가 16분에서 2.5시간이여서, liquid biopsy 를 통해 tumor 의 상태를 '실시간'으로, loco-regional 한 대표성 제한에 벗어나서, 그리고 비교적 비침습적인 방법으로 관찰 할 수 있습니다. Liquid biopsy 의 다양한 응용 중, Corcoran Lab 은 암의 heterogeneous 한 mutant population 을 이해하고, 표적 치료에 대한 효과를 실시간으로 모니터링하는 수단으로 연구 및 개발하고 있습니다. 현재 Liquid biopsy 의 현실적 제한 점은 한번 검사 시 하나의 known mutation 에 대해서만 분석이 가능하다는 점과 비용이 비싸다는 점입니다. 위 단점은 임상에서의 적용에 이르기까지 가장 큰 장애물로 작용하고 있습니다.

2.3 Targeted therapy in conjunction with Immunotherapy

최근 Oncology 에서 가장 각광받는 치료 중 하나가 면역치료 입니다. Targeted therapy 는 면역치료와 함께 쓰일 수 있는데, 이 경우 두 치료가 시너지를 보여 BRAF 또는 KRAS mutant colorectal cancer 에서의 치료효과가 증진될 수 있을지에 대한 연구가 Corcoran Lab 에서 진행되고 있었습니다. 위에서 언급된 MAPK pathway 에 관여하는 MEK inhibitor 와 ERK inhibitor 가 암세포의 MHC Class 1의 발현을 증가 시킬 수 있다는 점을 확인하기 위한 연구가 진행 중 이었습니다. Tissue culture 로 BRAF-mutant colorectal cancer cell line 을 키우고, 표적 치료를 한 후 western blot 을 통해 확인 하였을 때, HLA-ABC 가 증가된 결과를 보였습니다. 또한 ERK inhibitor 치료 시, 암세포의 immune surveillance escape 기전인 PD-L1 expression 을 억제 시킨다는 결과도 보였습니다. 이런 연구를 통해 signaling pathway 에 작용하는 targeted therapy 가 tumor 와 immune system 의 interaction 에도 관여하고, 그로 인해 immunotherapy 에 영향을 끼칠 수도 있다는 점에 대해서 고찰해 볼 수 있었습니다.