

Cancer Stem Cells in Head and Neck Cancer

Young-Hoon Joo

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

두경부암에서 암줄기세포

주 영 훈

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 21, 2014

Accepted June 18, 2014

Address for correspondence

Young-Hoon Joo, MD, PhD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

Bucheon St. Mary's Hospital,

College of Medicine,

The Catholic University of Korea,

327 Sosa-ro, Wonmi-gu,

Bucheon 420-717, Korea

Tel +82-32-340-7090

Fax +82-32-340-2674

E-mail joodoct@catholic.ac.kr

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is the sixth most common cancer worldwide. Despite advances in therapy, which have improved the quality of life, survival rates have remained static for many years. To develop more effective therapies for HNSCC, it is essential that we gain a deeper understanding of its biology and the cells that are responsible for recurrent and persistent cancers. Evidences have been accumulated indicating that only a minority of cancer cells with stem cell properties are responsible for maintenance and growth of the tumor. These cells have been designated as cancer stem cells (CSC) for they have been shown to have stem cell-like characters: self-renewal, tumorigenesis and the ability to recapitulate a heterogeneous tumor. A recent work on the role of HNSCC CSC in tumorigenesis has shown that CSC have a greater capacity for tumor growth, increased motility, and invasive characteristics. Clinically, growth of CSC has been shown to be augmented in recurrent disease, treatment failure, and metastasis. CSC is a novel target of study given their slow growth and innate mechanisms conferring treatment resistance. Further understanding of their unique phenotype may reveal potential molecular targets to improve therapeutic and survival outcomes in patients with HNSCC.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2014;57(7):427-32

Key Words Head and neck neoplasms · Neoplastic stem cells · Squamous cell carcinoma.

서 론

두경부암은 전체 암 중에서 6번째로 흔하며, 매년 전세계적으로 약 500000명의 새로운 환자가 발생한다.¹⁾ 종양생물학 및 종양발생학적 인자에 대한 수많은 연구와 수술, 항암 및 방사선 치료의 발전에도 불구하고 지난 30년간 두경부암 환자의 생존율은 크게 좋아지지 않았다. 최근 통계에 따르면 구강 및 구인두암 환자의 5년 생존율은 약 59%이며, 진단 당시 약 2/3의 환자에서 국소 및 원위부 전이가 발견된다.²⁾ 불행하게도 진행된 병기의 환자에서 지금의 치료법으로는 완치를 기대하기는 어려운 실정이므로 두경부암 환자의 나쁜 예후를 호전시키기 위해서는 종양생물학의 이해와 암세포를 표적화하는 방법을 밝혀내는 것이 필수적이다.

암의 발생과 재발에 비정상적 줄기세포가 위계적으로(hier-

archical model) 관여한다는 암줄기세포(cancer stem cell) 이론은 근치적 절제술 후 암의 재발과 항암제 내성의 원인을 설명하고 새로운 암 치료 방향을 제시하고 있는 새로운 연구 분야이다(Fig. 1). 암줄기세포에 대한 가설은 줄기세포 생물학이 발달하게 된 최근에 이르러서야 구체화되기 시작하였지만, 줄기세포에서 종양이 기원할 것이라는 가설은 이미 1875년 Cohnheim³⁾에 의해 제안되었다. 1997년에 혈액암, 2003년에 고형암 중 유방암에서 암줄기세포가 분리되어 줄기세포로서의 기능과 특징이 확인되었지만 다른 종양생물학적 연구 분야에 비하면 아직 많은 연구가 이루어지고 있지 않다.^{4,5)} 암줄기세포는 무제한 재생능력(self-renewal)을 가진 암세포로서 면역억제 위에 주입하였을 때 고효율적으로 종양을 생성할 수 있으며 그 형성된 종양에서는 원발 종양이 가지고 있던 고유의 이질성(heterogeneity)이 잘 표현되었을 때 비로소 암줄기세포

Fig. 1. In the stochastic model of tumorigenesis all cells are capable of renewal and tumorigenesis (A). In the cancer stem cell (CSC) model, only a select group of cells are capable of asymmetric division and tumorigenesis (B). HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma.

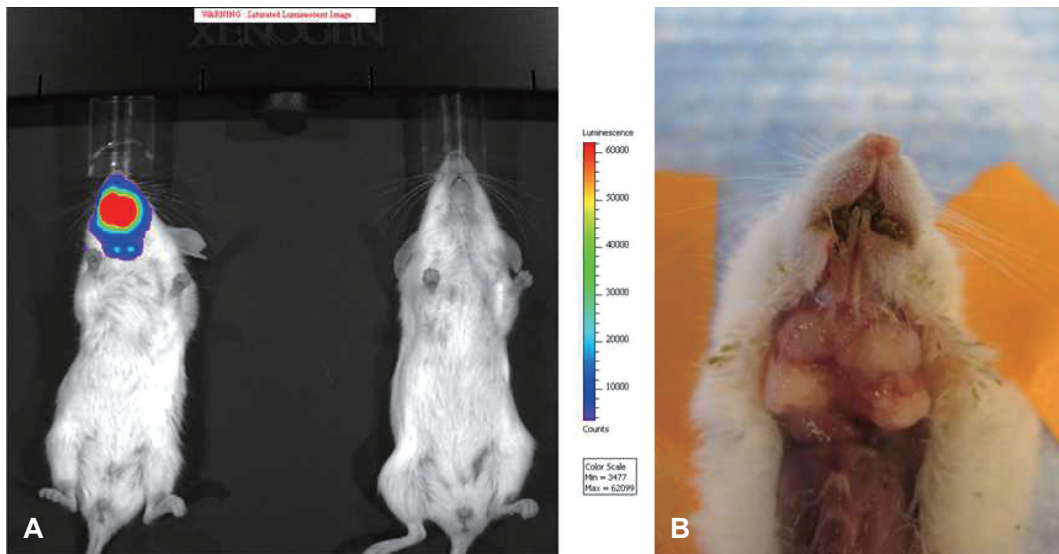
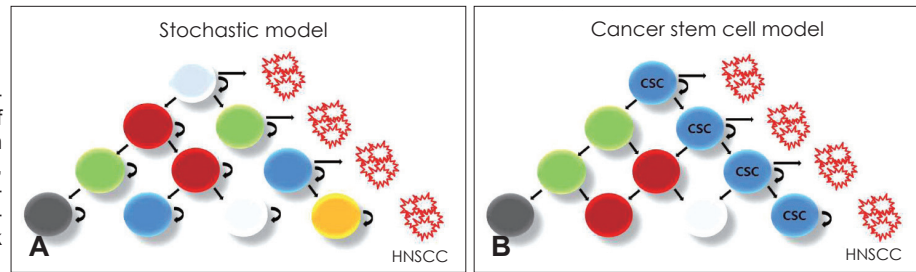


Fig. 2. CD44⁺ (left) and CD44⁻ (right) cells were implanted in the tongue tip of a nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse. Cells collected in the CD44⁺ population grew tumor with cervical lymph node metastasis and cells from the CD44⁻ population did not produce tumor (A). Cervical lymph nodes of mouse derived from injection of CD44⁺ cells (B).

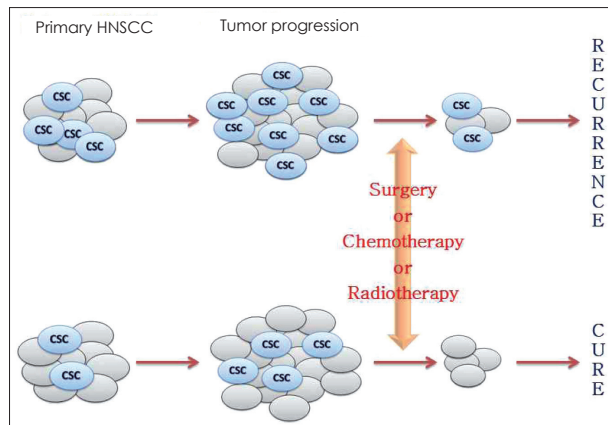


Fig. 3. The cancer cells of the patients with high proportion of cancer stem cells (CSCs) have more invasive and metastatic potential than those with low proportion of CSCs. And treatment failure or recurrence may be mediated by a small number of residual CSC after treatment. HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma.

로 정의될 수 있다(Fig. 2).⁵⁾ 악성 종양이 보이는 다양한 이질성이 줄기세포의 다양한 분화성과 일치하며, 많은 표적치료에도 불구하고 끊임없이 발현되는 암세포의 약물 저항성은 줄기세포의 기본 특성과 일치하는데 이로써 종양의 발생과 줄

기세포를 연관지어 생각할 수 있으며, 암줄기세포는 새로운 표적치료 분야가 될 수 있음을 추측할 수 있다. 즉 암줄기세포가 새로운 암종괴를 형성할 수 있기 때문에 암줄기세포가 아닌 종양 세포들을 수술로 완전히 제거하고 항암방사선치료를 시행해도 암줄기세포가 남아있으면 암은 다시 재발하게 된다는 이론이다(Fig. 3). 따라서 암을 완전하게 치료하기 위해서는 암줄기세포를 제어할 수 있는 방법을 알아내야만 한다. 이에 저자는 종설을 통하여 두경부암에서 암줄기세포 가설을 개괄하고, 암줄기세포의 존재를 뒷받침하는 증거와 변이가 축적되는 방식, 암줄기세포 치료의 의미를 알아보려고 한다.

암줄기세포 표지자 (Cancer Stem Cell Markers)

암줄기세포는 줄기세포의 기본적인 특성인 자가증식을 할 수 있고, 종양형성능이 없는 분화된 딸세포(daughter cells)를 생성할 수 있는 능력을 가지고 있다. 이러한 암줄기세포 연구를 위해서는 암줄기세포를 인체 조직 혹은 세포주에서 분리하는 데 사용될 표지자를 우선 결정해야 한다. 이러한 암줄

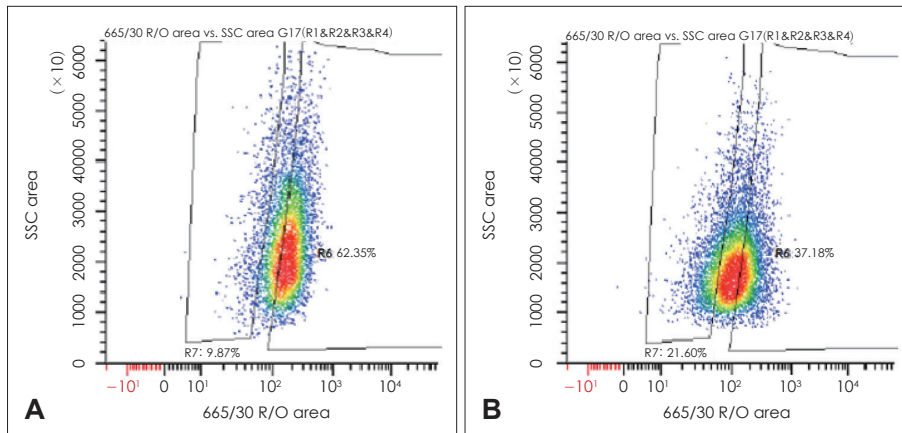


Fig. 4. Flow cytometric analysis of UMSSC-110 (A) and UMSSC-106 (B). In these cases the frequency of Lin-CD44⁺ cells is 62.35% (A) and 37.18% (B).

기세포 특정 표지자는 유세포 분석기(flow cytometry)를 이용하여 암세포의 아집단을 식별하고 분류하는 데 이용된다(Fig. 4). 세포 표지자인 CD34, CD38, CD47, CD44, CD24, CD29, CD61, CD133, aldehyde dehydrogenase(ALDH) 등은 형광 활성화 유세포 분석에 의해 백혈병, 유방암, 대장암 암줄기세포를 식별하는 데 사용되었으며, 이 종설에서는 두경부암의 대표적인 암줄기세포 표지자인 CD44, CD133, ALDH, side population에 대해 정리하였다.

CD44와 CD133

CD44는 히알루론산의 주수용체인 세포막의 당단백으로 세포와 세포사이, 세포와 세포외 기질사이의 상호작용에 관여하여 암세포의 부착 및 이동에 중요한 역할을 하는 대표적 세포부착 분자로 알려져 있다. CD44에 대한 전사 후(post-transcription) 및 번역 후(post-translation) 변형은 백혈구의 내피 세포 부착, 암세포의 침윤 및 전이를 유발한다.⁶⁾ 두경부암에서 유세포 분석기를 통해 식별된 고발현 CD44(CD44^{high}) 세포는 저발현 CD44(CD44^{low}) 세포에 비해 좀더 원시적이고, 저분화된 모양을 보이며 BMI-1과 같은 이미 잘 알려진 줄기세포 표지자의 발현이 증가된다.

CD133은 CD44와 비슷한 세포막 당단백질로, 일반적으로 조혈 줄기 세포(hematopoietic stem cells), 혈관 내피 전구 세포(endothelial progenitor cells), 다양한 정상 조직 줄기 세포에서 발현된다. CD133은 백혈병과 아교모세포종(glioblastoma)에서 처음으로 사용되었으며, 후두암에서 CD133 표지자의 과발현이 암줄기세포 표현형과 같다는 것이 발표되었다.⁷⁾

Aldehyde dehydrogenase(ALDH)

ALDH는 생리적 혹은 병리적 환경에서 알데히드의 산화를 촉매하는 세포 내 효소이며, 초기에는 배아 및 생리적 줄기 세포에 대한 표지자로 사용되었다. 최근에는 혈액암 및 고형암

에서 암줄기세포 표지자로 많이 알려졌고 ALDH의 아형인 ALDH1의 발현은 두경부암 및 대장암의 표지자로 이용되고 있다.⁸⁻¹⁵⁾

측면 군락법(Side populations)

측면 군락법은 줄기세포를 분리하는 또 하나의 분석법으로, Goodell 등¹⁶⁾은 Hoechst 33342 염료와 결합하는 형광 DNA를 세포 외로 배출할 수 있는 능력이 있는 측면 군락을 골수로부터 분리해냈다. 측면 군락은 혈액암 및 고형암에서 암줄기세포의 기원으로 생각되어진다.¹⁷⁻¹⁹⁾ Zhang 등²⁰⁾은 구강암에서 측면 군락을 분리하여 BMI-1과 Oct4의 과발현을 포함한 암줄기세포의 특징을 발견했다.

암줄기세포와 종양형성(Cancer Stem Cell and Tumorigenesis)

암이란 조절되지 않는 세포 분열 및 성장으로 정의될 수 있는데, 암줄기세포는 종양 형성에 대한 새로운 기전으로 설명되고 있으며 잠재적으로 두경부암에 대한 좀더 효과적인 치료법을 개발하기 위한 연구의 새로운 영역을 제공할 것으로 생각된다. 두경부암에서 암줄기세포는 2007년 Prince 등²¹⁾에 의해 처음으로 알려졌는데, 그들은 면역억제 마우스를 이용한 실험에서 CD44^{high} 세포를 5000개 정도만 주입해도 종양을 형성시키는 반면 CD44^{low} 세포는 10⁶개 이상을 주입해도 종양이 형성되지 않는 것을 보고하였다. 또한 CD44^{high} 세포를 주입해서 생성된 종양은 CD44^{high} 세포를 자가증식할 수 있었으며 이질종양을 형성하여 암줄기세포의 정의에 부합되었다. ALDH 표지자를 이용한 실험에서도 ALDH⁺ 세포를 마우스의 복부와 경부에 주입했을 때 종양형성 속도가 ALDH⁻ 세포보다 빠른 것을 확인하였다.^{13,14)} Sun과 Wang²²⁾은 CMET⁺ (MNNG HOS Transforming gene) 세포를 마우스에 주입하

여 CMET⁺ 세포보다 종양형성의 효율이 높다는 것을 보고하였으며 CMET⁺ 세포와 CD44⁺, ALDH⁺ 세포를 비교하였을 때 CD44⁺ 세포보다는 효율이 높고 ALDH⁺ 세포보다는 낮다고 하였다. 또한 Zhang 등²⁰⁾은 두경부암 세포주와 구강암 종양을 이용하여 측면 군락을 확인하였으며 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 통해 측면 군락 세포가 비측면 군락(non-side populations) 세포보다 종양형성률이 높다고 하였다.

암줄기세포와 전이(Cancer Stem Cell and Metastasis)

두경부암에서 국소 및 원위부 전이는 매우 나쁜 예후를 보이며 치료 선택에도 여러 가지 제한이 있다. 전이의 기전과 원인에 대한 다양한 연구가 진행되어 두경부암 환자의 치료 결과에 많은 발전이 있었다. 암줄기세포는 유방암 및 췌장암의 원위부 전이와 연관이 있다는 것이 알려졌고, 전이된 골수를 분석한 결과 유방 암줄기세포 표지자인 CD44⁺/CD24⁻ 세포가 많이 관찰되었다.²³⁾

두경부암에서 침습 및 전이의 세포 기전을 이해하는 것이 새로운 진단 및 치료 방법을 개발하는 데 필수적이다. Davis 등²⁴⁾은 *in vitro* 및 *in vivo* 실험을 통해 두경부암 CD44^{high} 세포는 CD44^{low} 세포와 비교하여 이주(migration), 침습 및 전이 능력이 좋다고 보고하였다. ALDH⁺ 세포와 ALDH⁻ 세포를 비교한 보고에서 ALDH⁺ 세포에서 전이 및 상피-중간엽 이행(epithelial-mesenchymal transition, EMT)의 생물학 표지자인 CMET, TWIST(twist basic helix-loop-helix transcription factor), SNAIL 레벨이 상승되었다.²⁵⁾ 측면 군락 세포 또한 전이와 관련이 있는데, 마우스 심장 내로 측면 군락 세포를 주입한 결과 비측면 군락 세포와 비교하여 원위부 전이가 높게 나타났다.²⁰⁾

결과적으로 암줄기세포는 두경부암 전이의 치료에 있어서 새로운 임상적 표적이 될 수 있다. 하지만 암줄기세포가 두경부암의 전이에 결정적인 역할을 한다는 증거가 부족하고 기전 또한 명백히 밝혀지지 않아 이에 대한 연구가 선행되어야 한다.

암줄기세포와 치료 실패(Cancer Stem Cell and Treatment Failure)

원위부 전이와 더불어 치료 실패 및 재발은 두경부암에서 나쁜 예후를 시사한다. 치료 실패 및 재발 기전에 대한 다수의 연구가 진행되었지만 현재까지 두경부암의 치료 결과는 이전과 별 차이가 없다. 최근 들어 암줄기세포는 다양한 악성 종양에서 항암 및 방사선 저항성의 매개 인자로 인식되고 있

다. 암줄기세포에 대한 관심은 기존의 항암치료가 종양내의 세포군을 효과적으로 표적화하여 치료하지 못한 데서 항암치료가 실패하고 종양의 재발로 연결된 것은 아닌가 하는 데 있다. 암줄기세포는 세포 사멸에 대한 독특한 저항 기전을 가지고 있는데, 이는 세포 펌프 활동의 증가 및 세포 분할의 감소에 기인한다.²⁶⁾ 아교모세포종과 대장암을 대상으로 한 연구에서 항암치료 후 치료 실패한 종양 조직에서 암줄기세포의 비율이 높게 나타났다.^{27,28)} 췌장암세포를 gemcitabine을 처리한 후 배양했을 때 암줄기세포 비율이 현저히 증가하였고, 암줄기세포가 발현된 세포는 좀더 공격적인 성향을 보였다.²⁹⁾ 또한 자궁경부암에서는 암줄기세포가 방사선 저항성, DNA 복원, 저산소증과 연관된 유전자의 과발현을 유발하여 방사선 치료 실패의 원인으로 생각되고 있다.³⁰⁾

두경부암에서는 원발부위 종양에서 CD44⁺ 세포의 비율이 증가하면 치료 실패율이 증가하며, 암줄기세포 표지자인 CD44, CD24, Oct4, integrin-b1의 발현은 방사선 저항성과 연관이 있다.^{31,32)} CD44 발현된 암줄기세포는 TNF- α 와 항-Fas 항체 등 전세포사멸 자극(pro-apoptotic stimuli)에 대한 저항성을 나타내고 CD44가 발현되지 않은 암줄기세포(비-암줄기세포)와 비교하여 항암제 저항성을 보인다. 분자생물학적 수준에서 관찰하면 암줄기세포 관련 치료 저항성은 항세포사멸 유전자의 과발현과 다약제 내성 ABC transporter에 기인한다.^{33,34)} 그 외에도 Yang 등³⁵⁾은 후두암에서 CD133 및 ABCG2가 과발현된 세포들은 세포 사망률이 감소되어 나타났음을 보고하였다. ALDH⁺ 세포 역시 항암 및 방사선 저항성을 보이게 되며, Chen 등¹⁴⁾은 암줄기세포 매개체인 SNAIL을 억제하면 ALDH 발현이 줄고 종양형성이 감소하며 항암 및 방사선 민감도가 향상된다는 결과를 발표하였다.

상피암의 침습 및 전이는 E-cadherin의 소실과 상피-중간엽 이행(EMT)과 밀접한 연관이 있다. 암세포가 중간엽 표현형으로 이행하면 운동성이 증가하고 치료에 저항성을 보인다. Mani 등³⁶⁾은 이행 세포와 암줄기세포의 연관 관계를 연구하였는데, 유방암 세포에서 SNAIL/TWIST를 활성화하여 상피-중간엽 이행을 유도한 후 세포 성장 및 종양형성이 촉진됨을 보고하였다. 두경부암 세포주를 이용한 실험에서 CD44^{high}/EGFR^{low} (epidermal growth factor receptor) 세포들은 상피-중간엽 이행의 표현형을 나타내고, 이러한 암줄기세포들은 방사선, cisplatin, cetuximab에 대한 저항성을 보였다.³⁷⁾

암줄기세포의 임상적용(Clinical Implications of Cancer Stem Cell)

새로운 진단 및 치료 표적제로서 암줄기세포의 유용성은 점

차 높아지고 있다. 검진 및 조기 진단을 위한 암줄기세포 표지자의 응용은 두경부암의 예후에 많은 영향을 미칠 것이다. 두경부암 환자의 말초 혈액에서 채취한 CD44 발현 세포 비율이 건강한 대조군에 비교하여 높게 나타났다.³⁸⁾ 또한 두경부암 원발부위 CD44⁺ 세포의 비율이 높은 환자(>36%)가 CD44⁺ 세포의 비율이 낮은 환자(<15%)와 비교하여 재발의 위험이 증가하였다.³¹⁾ 즉 원발부위 종양의 암줄기세포의 성상 및 비율에 대한 분석은 종양의 특성, 재발에 대한 검진, 예후에 대한 예측에 도움을 줄 수 있다.

최근 들어 암줄기세포가 종양생성, 전이, 치료 실패 및 재발에 중요한 매개체라는 연구가 활발히 진행되고 있다. 많은 세포 독성 항암제는 대개 빠르게 증식하는 세포를 표적으로 하고 있어서 약물에 대한 반응은 실제적으로 이행 증폭 세포에 대한 반응이었을 것이고 천천히 증식하는 특징을 가진 암줄기세포는 세포 독성 항암요법에서 살아남을 수 있었을 것이다. 정상 줄기세포와 암줄기세포의 공통된 특징 중의 하나는 세포에서 약물을 밖으로 배출시킬 수 있는 능력인데 이로 인해 암줄기세포는 쉽게 항암요법에 대한 내성을 나타내는 것으로 보인다. 항암치료 후 살아남은 소수의 암줄기세포가 재발과 전이를 일으키고 결국에는 생존율을 떨어뜨린다. 따라서 암줄기세포를 표적으로 하는 치료가 기존의 치료방법의 한계를 극복할 수 있을 것으로 생각할 수 있다. 하지만 암줄기세포에 대한 연구에는 제한성도 많고, 종양의 형성이나 유지에서의 역할에 대해서는 아직까지 확실하게 밝혀진 것은 없다. 정상 줄기세포에는 손상을 주지 않으면서 암줄기세포만을 표적으로 하는 치료를 효율적으로 수행하기 위해서는 암줄기세포의 유지와 조절에 중요한 분자생물학적인 특성이나 그 조절 경로에 대한 지식과 이해가 필요하다.

결 론

두경부 암줄기세포의 발견은 자가재생과 분화 능력을 통해 종양의 이질성을 설명할 수 있으며 자가재생 경로에 대한 연구나 암줄기세포가 가지는 분자생물학적인 특징을 통해 기존의 종양 표적치료에 효율성을 더할 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- 2) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66.
- 3) Cohnheim J. Congenitales, quergestreiftes Muskelsarkom der Nieren. *Virchows Arch* 1875;65(1):64-9.
- 4) Dick JE, Bhatia M, Gan O, Kapp U, Wang JC. Assay of human stem cells by repopulation of NOD/SCID mice. *Stem Cells* 1997;15 Suppl 1:199-203; discussion 204-7.
- 5) Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(7):3983-8.
- 6) Wang SJ, Wong G, de Heer AM, Xia W, Bourguignon LY. CD44 variant isoforms in head and neck squamous cell carcinoma progression. *Laryngoscope* 2009;119(8):1518-30.
- 7) Zhou L, Wei X, Cheng L, Tian J, Jiang JJ. CD133, one of the markers of cancer stem cells in Hep-2 cell line. *Laryngoscope* 2007;117(3):455-60.
- 8) Hess DA, Meyerrose TE, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Creer MH, et al. Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity. *Blood* 2004;104(6):1648-55.
- 9) Matsui W, Huff CA, Wang Q, Malehorn MT, Barber J, Tanheco Y, et al. Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 2004;103(6):2332-6.
- 10) Brabletz T, Jung A, Spaderna S, Hlubek F, Kirchner T. Opinion: migrating cancer stem cells - an integrated concept of malignant tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2005;5(9):744-9.
- 11) Pearce DJ, Taussig D, Simpson C, Allen K, Rohatiner AZ, Lister TA, et al. Characterization of cells with a high aldehyde dehydrogenase activity from cord blood and acute myeloid leukemia samples. *Stem Cells* 2005;23(6):752-60.
- 12) Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1(5):555-67.
- 13) Clay MR, Tabor M, Owen JH, Carey TE, Bradford CR, Wolf GT, et al. Single-marker identification of head and neck squamous cell carcinoma cancer stem cells with aldehyde dehydrogenase. *Head Neck* 2010;32(9):1195-201.
- 14) Chen YC, Chen YW, Hsu HS, Tseng LM, Huang PI, Lu KH, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a putative marker for cancer stem cells in head and neck squamous cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;385(3):307-13.
- 15) Huang EH, Hynes MJ, Zhang T, Ginestier C, Dontu G, Appelman H, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a marker for normal and malignant human colonic stem cells (SC) and tracks SC overpopulation during colon tumorigenesis. *Cancer Res* 2009;69(8):3382-9.
- 16) Goodell MA, Rosenzweig M, Kim H, Marks DF, DeMaria M, Paradis G, et al. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD34 antigen exist in multiple species. *Nat Med* 1997;3(12):1337-45.
- 17) Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(3):781-6.
- 18) Ho MM, Ng AV, Lam S, Hung JY. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells. *Cancer Res* 2007;67(10):4827-33.
- 19) Burkert J, Otto WR, Wright NA. Side populations of gastrointestinal cancers are not enriched in stem cells. *J Pathol* 2008;214(5):564-73.
- 20) Zhang P, Zhang Y, Mao L, Zhang Z, Chen W. Side population in oral squamous cell carcinoma possesses tumor stem cell phenotypes. *Cancer Lett* 2009;277(2):227-34.
- 21) Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):973-8.
- 22) Sun S, Wang Z. Head neck squamous cell carcinoma c-Met⁺ cells display cancer stem cell properties and are responsible for cisplatin-resistance and metastasis. *Int J Cancer* 2011;129(10):2337-48.
- 23) Balic M, Lin H, Young L, Hawes D, Giuliano A, McNamara G, et al. Most early disseminated cancer cells detected in bone marrow of breast cancer patients have a putative breast cancer stem cell phenotype.

- Clin Cancer Res 2006;12(19):5615-21.
- 24) Davis SJ, Divi V, Owen JH, Bradford CR, Carey TE, Papagerakis S, et al. Metastatic potential of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 136(12):1260-6.
 - 25) Chen C, Wei Y, Hummel M, Hoffmann TK, Gross M, Kaufmann AM, et al. Evidence for epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells of head and neck squamous cell carcinoma. PLoS One 2011;6(1):e16466.
 - 26) Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res 2006; 66(19):9339-44.
 - 27) Kang MK, Kang SK. Tumorigenesis of chemotherapeutic drug-resistant cancer stem-like cells in brain glioma. Stem Cells Dev 2007; 16(5):837-47.
 - 28) Dylla SJ, Beviglia L, Park IK, Chartier C, Raval J, Ngan L, et al. Colorectal cancer stem cells are enriched in xenogeneic tumors following chemotherapy. PLoS One 2008;3(6):e2428.
 - 29) Shah AN, Summy JM, Zhang J, Park SI, Parikh NU, Gallick GE. Development and characterization of gemcitabine-resistant pancreatic tumor cells. Ann Surg Oncol 2007;14(12):3629-37.
 - 30) López J, Poitevin A, Mendoza-Martínez V, Pérez-Plasencia C, García-Carrancá A. Cancer-initiating cells derived from established cervical cell lines exhibit stem-cell markers and increased radioresistance. BMC Cancer 2012;12:48.
 - 31) Joshua B, Kaplan MJ, Doweck I, Pai R, Weissman IL, Prince ME, et al. Frequency of cells expressing CD44, a head and neck cancer stem cell marker: correlation with tumor aggressiveness. Head Neck 2012;34(1):42-9.
 - 32) Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsakmaki V, Danielidis V, Sivridis E. Cancer stem cell phenotype relates to radio-chemotherapy outcome in locally advanced squamous cell head-neck cancer. Br J Cancer 2012;106(5):846-53.
 - 33) Okamoto A, Chikamatsu K, Sakakura K, Hatsushika K, Takahashi G, Masuyama K. Expansion and characterization of cancer stem-like cells in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 2009;45(7):633-9.
 - 34) Chikamatsu K, Ishii H, Takahashi G, Okamoto A, Moriyama M, Sakakura K, et al. Resistance to apoptosis-inducing stimuli in CD44+ head and neck squamous cell carcinoma cells. Head Neck 2012;34(3):336-43.
 - 35) Yang JP, Liu Y, Zhong W, Yu D, Wen LJ, Jin CS. Chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in laryngeal carcinoma. Chin Med J (Engl) 2011;124(7):1055-60.
 - 36) Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. Cell 2008;133(4):704-15.
 - 37) La Fleur L, Johansson AC, Roberg K. A CD44high/EGFRlow subpopulation within head and neck cancer cell lines shows an epithelial-mesenchymal transition phenotype and resistance to treatment. PLoS One 2012;7(9):e44071.
 - 38) Faber A, Barth C, Hörmann K, Kassner S, Schultz JD, Sommer U, et al. CD44 as a stem cell marker in head and neck squamous cell carcinoma. Oncol Rep 2011;26(2):321-6.

정답 및 해설

답 ②

해설 본 증례는 그림과 같이 좌측 갑상연골판이 안쪽으로 곡면을 이루는 모양을 보임으로 인하여, 후두경검사에서 한쪽 가성 대에 종괴 또는 부종이 있는 것으로 오인될 수 있는 경우이다. 갑상연골의 모양을 잘 촉진하여 진단할 수가 있으며 특별한 처치는 필요 없다. 하지만 드물게 점막하 종괴를 보이는 성문상부암이 후두경검사에서 비슷한 소견을 보일 수 있으므로 주의가 필요하며, 경부 CT 또는 추적 후두경검사를 시행 할 수 있겠다.

