

ORIGINAL ARTICLE

유방암 조직에서 ATP를 이용한 항암제 반응성
검사의 유용성최석경 · 정 준 · 이승아 · 황승현 · 안성귀 · 정우희¹ · 이희대연세대학교 의과대학 외과학교실 · ¹병리학교실Heterogeneous Chemosensitivity of Breast Cancer Determined by Adeonsine
Triphosphate Based Chemotherapy Response AssaySuk Kyung Choi, Joon Jeong, Seung Ah Lee, Seung Hyun Hwang, Sung Gwe Ahn, Woo Hee Jung¹, Hy-De LeeDepartments of Surgery and ¹Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Breast cancer is heterogeneous disease and the response to chemotherapeutic agents is also heterogeneous from patient to patient. Chemotherapy response assay is *in vitro* test that is performed to evaluate the degree of tumor growth inhibition by chemotherapy drugs. In this study, we performed the chemotherapy response assay using adenosine triphosphate (ATP-CRA) in breast cancer patients and assessed the clinical availability. **Methods:** Sixty five breast cancer patients were enrolled in this study. Cancer cells were evenly divided and treated with commonly used chemotherapeutic drugs in breast cancer (doxorubicin, epirubicin, 5-fluorouracil, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, and gemcitabine). To verify *in vitro* ATP-CRA indirectly, we analyzed the correlation between cell death rate (CDR) of doxorubicin and epirubicin, and between doxorubicin and paclitaxel. We also analyzed the mean CDR of doxorubicin, epirubicin and paclitaxel by HER2 status. **Results:** We could successfully perform the ATP-CRA in 60 patients (95.2%). In all cases, we can get the results within 7 days. The range of CDR was very

wide, from 0 to more than 50%, except gemcitabine. Epirubicin showed the highest mean CDR (39.9%) and doxorubicin, paclitaxel in order. According to the chemosensitivity index, paclitaxel is the most frequently first-ranked and doxorubicin, epirubicin in order. Correlation coefficient between the cell death rate of doxorubicin and epirubicin is 0.4210 and 0.1299 between paclitaxel and doxorubicin. In HER2 positive group, mean CDR of paclitaxel, epirubicin and doxorubicin was higher than in HER2 negative group, even though epirubicin and doxorubicin were not statistically significant ($p=0.018$, $p=0.114$, $p=0.311$, respectively). **Conclusion:** ATP-CRA showed heterogeneous results in individual patients. ATP-CRA was successful and can be performed within short time period. According to our *in vitro* study, it showed similar results with *in vivo* study but for the clinical use, the prospective randomized controlled trial should be preceded.

Key Words: Adenosine Triphosphate, Breast neoplasms, Drug screening assay

중심단어: 아데노신 트리포스페이트, 유방암, 항암제 반응성 검사

서 론

보건복지부 한국 중앙 암 등록 사업에 따르면 2001년부터 우리

책임저자: 이희대

135-270 서울시 강남구 도곡동 연주로 712, 연세의료 강남세브란스병원
외과

Tel: 02-2019-1251, Fax: 02-3462-5994

E-mail: hdlee@yuhs.ac

접수일: 2009년 9월 9일 게재승인일: 2010년 1월 27일

나라 여성에서 유방암이 위암을 누르고 가장 빈번히 발생하는 암이 되었으며 발생 빈도가 매년 증가하는 추세이다. 유방암에 대한 근치적 치료 방법은 외과적 수술이나 유방 암 수술 환자 중 일부 대상 군을 제외한 대부분에서 보조 화학요법의 적용이 생존율 향상에 기여 할 수 있고, (1) 유방 보존 수술이 불가능한 환자를 대상으로 선행항암화학요법을 시행하면 70-89%의 반응률과 45-58% 환자에서 수술 적용이 가능함이 보고된 바 있어, (2) 항암화학요법 역시 유방암 치료의 중요한 방법 중 하나이며 이를 적절히 병행하

면 치료 성적 향상에 기여할 수 있음을 알 수 있다. 지금까지 유방암을 포함하는 대부분의 암환자에서 시행되고 있는 항암화학요법은 대규모 임상 시험 결과에 근거하여 이루어지고 있으나 잘 알려진 바와 같이 유방암은 매우 이질적인 질병으로, 같은 유방암이라 할지라도 여러 명의 환자에게 일률적으로 같은 항암제를 투여하면 반응이 좋은 경우도 있으나 그렇지 않은 경우도 발생할 수 있다. 따라서 개별 유방암 환자에서 유전자의 변이와 발현 정도를 이용하여 항암제의 투여 여부와 투여 항암제 종류를 결정하기 위한 다양한 시도가 있어왔으나 아직까지 임상적으로 널리 활용 가능한 방법은 확립되지 못한 실정이다. (3-5)

항암제 반응성 검사(chemosensitivity test)는 암 환자로부터 암 조직을 채취한 뒤 배양 하면서 여러 종류의 항암제를 처리한 시료 및 처리하지 않은 시료 사이에서 암 세포의 사멸 혹은 증식 억제를 비교하여 개인에게 가장 바람직한 항암제를 찾아 내기 위해(또는 효과가 없을 것으로 판단되는 항암제를 배제하기 위해) 개발된 검사 방법으로 검사 결과를 통해 *in vivo* 반응을 예측하는 정확성은 약 85%의 민감도와, 약 80%의 특이도를 보인다고 알려져 있으며, (6) 여러 가지 다양한 암 종에서 항암제 반응성 검사 결과를 적용하여 치료한 경우의 반응률이(27%) 표준 치료를 적용하였던 경우(16%) 보다 높은 결과가 보고된 바 있다. (7) 그러나 이 같은 검사 방법들 역시 검사 실행에 많은 양의 암 조직이 필요하거나 검사 성공률이 낮고 암 조직에 함께 존재하는 정상 세포 때문에 암 세포의 사멸 혹은 증식 억제 효과가 순수하게 측정되지 않는 등 기술적인 개선의 여지가 존재한다. ATP based chemosensitivity test (ATP 분석)는 살아있는 세포만이 가질 수 있는 ATP의 함량을 측정하여 항암제의 세포사멸 효과를 분석하는 방법으로 소량의 암 조직만으로도 검사가 가능할 뿐만 아니라 암 조직 내 정상 세포를 제거하거나 증식을 억제할 수 있다는 장점이 있다. (8,9) 따라서 ATP 분석은 항암제 반응성 검사로서 폭넓게 활용되어 난치암, 희귀암, 빈번히 재발하는 암과(10-13) 같이 표준 치료가 어려운 사례에서부터 난소암, (14) 유방암, (15) 위암(16) 등 호발 암에 이르기까지 광범위하게 임상적인 유용성이 보고되고 있다. 또한 여러 번 항암치료 후에 재발한 난소암에서 ATP 분석 결과에 따른 항암치료의 반응률이 59%라고 보고하였고(17), 무작위연구가 아니라는 한계가 있으나 3기 난소암 환자를 대상으로 한 연구 결과 *in vitro* ATP 분석에서 반응이 있는 군에서 좀 더 좋은 생존율을 보였다고 하는 등 임상에서 ATP 분석이 적용되는 연구들이 보고되고 있다. (18) ATP 분석은 기존의 항암제 반응성 검사 방법들에서 기술적인 한계로 지적되어 왔던 문제들을 개선하고 보완한 검사 방법이므로 임상적 환자의 개인별 차이를 반영하여 적절한 치료법을 결정하는데 기여할 수 있는 한 가지 방법으로 판단되지만 국내에서 이 검사 방법의 유용

성을 판단할 만한 연구는 아직까지 부족한 실정이므로 국내 유방암 환자들을 대상으로 이를 수행하고 임상적인 유용성을 평가하고자 하였다.

방 법

대상 환자

2004년 3월부터 2005년 2월까지 강남세브란스병원 외과에서 유방암 수술을 받은 환자 중에서 항암제 반응성 검사에 동의한 환자 63명의 조직을 채취하여 항암제 반응성 검사에 성공한 60예를 대상으로 하였다.

암 조직의 전처리

수술실에서 얻어진 암 조직을 100 U/mL Penicillin (Sigma, St. Louis, USA), 100 µg/mL Streptomycin (Sigma), 100 g/mL Gentamicin (GIBCO BRL, Rockville, USA), 2.5 g/mL Amphotericin B (GIBCO BRL), 그리고 5% fetal bovine serum (FBS; GIBCO BRL, Rockville, USA)이 포함된 HBSS (GIBCO BRL)에 넣어 보관하였다. 보관된 조직은 세척, 정량, 분해를 거쳐 Dispase (Sigma), Pronase (Sigma) 등의 extra cellular matrix (ECM) 분해 효소와 DNase (Sigma)를 처리하여 37°C의 반응 조건으로 12시간에서 16시간 반응시킨 뒤 cell strainer (BD Falcon, Bedford, USA)를 이용하여 세포를 수거하였다. 수거된 세포는 400 g에서 15분간 ficoll (1.077 g/mL) gradient centrifugation을 거친 뒤 anti-CD45 antibody conjugated magnetic bead (Miltenyi Biotech, Auburn, USA)를 이용한 정상 세포 제거 과정을 수행하였으며 분리된 세포들의 생존율은 trypan blue exclusion으로 조사하였다.

항암제 처리와 ATP 분석

분리된 암세포를 10% FBS가 포함된 IMDM (GIBCO BRL) 배지를 이용하여 2,000-20,000 viable cells/100 µL로 희석하여 섬유아세포 등의 증식을 억제할 수 있는 96 well Ultra Low Attachment (ULA) micro-plate (Costar, Cambridge, USA)에 triplicate로 분주하였다. 분주된 세포에 미리 정해진 종류의 항암제 100 µL를 첨가하여 48시간 동안 CO₂ 배양기에서 배양하였다. 3-6 well의 항암제 미처리 대조군은 배양에 사용되는 IMDM 배지 100 µL를 첨가 하였다. 배양 용기에는 온도 관리를 위한 3-6 well의 음성 대조군(세포가 포함되지 않은 배지만 분주), 조직에서 분리한 암세포 1,000개에서 측정되는 ATP함량의 최소값과 중앙값에 해당하는 두 종류의 양성 대조군(150 pg 및 280 pg의 ATP) 각 3 well을 매 검체마다 포함시켰다. 처리한 항암제의 최

중 농도는 각각의 peak plasma concentration을 바탕으로 행해진 예비 실험(data not shown)을 통해 결정한 농도이며 주로 검사 되었던 일곱 가지 항암제의 처리 농도는 다음과 같다; 5-fluorouracil (10 µg/mL), doxorubicin (1.5 µg/mL), epirubicin (2 µg/mL), paclitaxel (8.5 µg/mL), docetaxel (3.7 µg/mL), gemcitabine (16.9 µg/mL), vinorelbine (0.18 µg/mL). 분리한 세포 수가 충분한 경우에는 최종 항암제 처리 농도(treated drug concentration, TDC)를 중심으로 5배, 0.5배, 0.2배, 0.1배로 희석하여 세 개(0.2X, 1X, 5X) 혹은 다섯 개의 농도(0.1X, 0.2X, 0.5X, 1X, 5X)로 항암제를 처리하였다. 항암제를 처리한 군과 처리하지 않은 군에서 각각 세포를 용해시키고 세포 용해액에 존재하는 ATP를 luciferin 및 과량의 luciferase (Roche, Mannheim, Germany)와 반응시켜 생성되는 flash type luminescence를 측정하였다. Luminometer (Perkin Elmer, Boston, USA)로 측정되고 기록되는 측정값을 통해 항암제를 처리하지 않은 군에 비해 항암제를 처리한 군에서 발생한 암 세포 사멸 정도 (cell death rate)를 계산하였다.

Table 1. Characteristics of the patients (n=60)

Characteristics	No. (%)
Histologic type	
IDC	56
ILC	1
Others	3
Stage	
I	12
II	26
III	18
IV	4
ER	
Positive	38
Negative	22
PR	
Positive	33
Negative	27
HER2	
Positive	20
Negative	40
p53	
Positive	18
Negative	42
Ki67	
High	15
Low	45

IDC=invasive ductal carcinoma; ILC=invasive lobular carcinoma; ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2.

$$\text{Cell death rate (\%)} = \frac{\text{mean luminescence in treated wells}}{\text{mean luminescence in untreated control}} \times 100$$

항암제를 여러 농도로 처리한 경우에는 여러 농도에서 암세포 사멸 효과를 누적해서 상대적인 항암 효과를 비교하는 chemosensitivity index를 계산하였다.

세 가지 농도 처리: Chemosensitivity index=300-sum (% cell suppression 0.1X-5X)

다섯 가지 농도 처리: Chemosensitivity index=500-sum (% cell suppression 0.2X-5X)

매 검체마다 3회 반복 측정된 luminescence 값을 이용하여 검사 결과의 평균 변이계수(coefficient of variation, CV)를 계산하였으며 음성 대조군 및 양성 대조군의 측정 값을 확인하고, 양성 대조군인 280 pg ATP의 측정 값이 150 pg ATP 측정 값보다 높은 값을 보이는지 확인하였다. 평균 CV가 30 이상인 경우, 두 개의 양성 대조군 측정값이 역전된 경우, 항암제 미처리 대조군의 측정값이 양성 대조군인 150 pg ATP보다 작은 경우 검사 실패로 간주하기로 하였다.

결 과

대상환자와 검사 성공률

2004년 3월부터 강남세브란스병원에서 수술 받은 유방 암 환자 중 검사에 동의한 환자 63예를 연속적으로 선정하였다. 총 65예 중 1예는 자체적인 정도 관리 기준 미달(CV >30), 2예는 검사 시행에 필요한 충분한 세포를 분리하는데 실패하여 총 3예가 연구 대

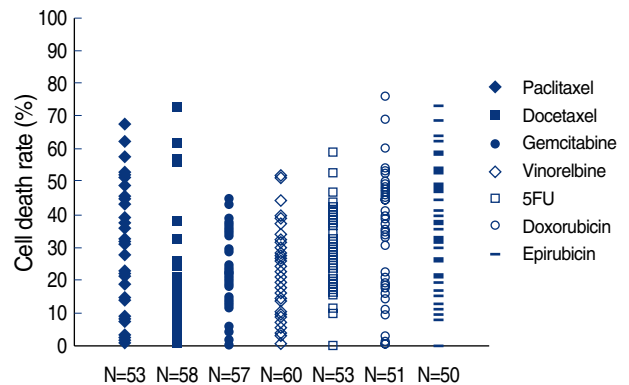


Figure 1. Cytotoxic effect against 7 anticancer drugs. A scatter gram shows heterogeneity of the chemosensitivity for anticancer drugs in the indicated number of patients with breast cancer.

상에서 제외되어 95.2% (60/63)의 검사 성공률을 나타냈다. 환자 들의 임상 및 병리학적 특성은 Table 1에 표시하였다.

항암제 반응성 검사

검사 결과는 모든 예에서 7일 이내에 알 수 있었다. 검사한 항암제의 종류는 6종에서 12종 사이로 한 검체당 평균 7.9개의 항암제 검사가 가능하였다. 실험기간 중 빈번히 검사하였던 항암제의 종류와 실험 결과는 Figure 1과 같다. 항암제 반응성 검사에 사용된 유방 암 조직의 평균 양은 386.4 mg이었다. 전처리 과정을 거쳐 분리된 세포의 평균 생존율은 90.5%였으며 유방 암 조직 1 mg당 얻어진 평균 세포수는 14,560개였다. 분리된 세포 수에 따라 12개의 검체(20.0%)는 한 가지 농도만을 처리할 수 있었으며, 9개의 검체(15%)는 다섯 가지 농도로, 나머지 39개 검체(65%)는 세 가지 농도로 항암제를 처리할 수 있었다. 검사 결과의 CV 범위는 4.9%에서 17.5% 사이였으며 60 예의 평균값은 9.1%였다. CV가 10% 이하인 검체의 비율은 전체의 73.3% (44/60)였다. 음성 대조군의 측정값은 항상 무시할 만한 수준의 낮은 값이었으며 두 개의 양성 대조군 사이에 측정값의 역전 현상은 한번도 관찰되지 않았다.

In vitro chemosensitivity는 개인별로 매우 다양함이 관찰되었다. 전체 환자를 대상으로 가장 빈번하게 검사되었던 일곱 가지 항암제가 나타내는 세포 사멸 효과를 분석한 결과 gemcitabine을 제외한 모든 항암제는 동일한 농도(1X TDC)에서 개인에 따라 0-75.8%의 다양한 세포사멸 효과를 나타냈다(Figure 1). 세포 사멸 효과의 평균값과 중앙값이 제일 높은 항암제는 epirubicin이었으며 반대로 세포 사멸 효과의 평균값과 중앙값이 제일 낮은 항암제는 gemcitabine과 docetaxel이었다. 세포사멸 효과의 범위가 가장 작은 항암제는 gemcitabine이었으며 가장 큰 항암제는 doxorubicin이었다(Table 2). Chemosensitivity index를

기준으로 할 때 검사한 항암제 중 가장 효과가 좋은 것으로 나타나는 빈도는 paclitaxel이 54.5% (24/44)로 가장 높았으며, doxorubicin 17.1% (6/35), epirubicin 14.7% (5/34), docetaxel 6.4% (3/47), gemcitabine 6.4% (3/47), vinorelbine 2.1% (1/47), 5-fluorouracil 0% (0/43)의 순이었다(Table 3). 높은 세포사멸 효과를 보이는 paclitaxel과 doxorubicin 및 epirubicin 사이의 관계를 알아보기 위하여 해당 항암제의 세포사멸률을 이용하여 상관성을 분석하였다. 작용 기전이 유사한 doxorubicin과 epirubicin 사이의 상관성 계수(correlation coefficient)는 0.4210로 작용 기전이 서로 다른 paclitaxel과 epirubicin 사이의 상관성 계수 0.1192, 또는 paclitaxel과 doxorubicin 사이의 상관성 계수 0.1299 보다 크다는 것을 알 수 있었다(Figure 2).

병리학적 특성에 따른 항암제 반응성 비교

세포 사멸 효과의 평균값이 높았던 epirubicin, doxorubicin, paclitaxel에 대한 세포사멸 효과와 유방암의 병리학적 특성들과의 관계를 비교하였다(Table 4). 에스트로겐 및 프로게스테론 수용체 여부, p53 발현 유무, Ki67 발현 정도에 따른 세 가지 약제의 세포사멸 효과의 차이는 보이지 않았다. HER2 양성인 경우, HER2 음성보다 세 가지 약제 모두에서 높은 항암제 감수성을 보였으며 특히 paclitaxel은 통계적으로 유의한 관계를 보였다($p=0.0018$).

고 찰

여러 가지 항암제 반응성 검사 중 ATP 분석은 검사 방법의 특성상 매우 적은 양의 암 조직에서도 적용이 가능하고, 정상 세포를 제거하거나 억제할 수 있는 방법을 채택하고 있을 뿐만 아니라

Table 2. Cell death rate at 1X TDC

	Paclitaxel	Docetaxel	Gemcitabine	Vinorelbine	5-FU	Doxorubicin	Epirubicin
Tested number	51	58	58	58	50	41	40
Mean (%)	29.7	16.3	16.1	24.4	27.2	32.1	39.9
Median (%)	30.2	13.9	15.2	24.9	27.9	32.4	41.9
Range (%)	0-67.5	0-72.2	0-44.4	0-51.8	3.3-58.9	0-75.8	8.9-73.2

TDC=treated drug concentration; 5-FU=5-Fluorouracil.

Table 3. Frequency distribution showing heterogeneity of the chemosensitivity index

	Paclitaxel	Docetaxel	Gemcitabine	Vinorelbine	5-FU	Doxorubicin	Epirubicin
Tested number	44	47	47	47	43	35	34
First rank (No.)	24	3	3	1	0	6	5
Second Rank (No.)	9	8	1	4	3	4	16
Subtotal	33	11	4	5	3	10	21

5-FU=5-Fluorouracil.

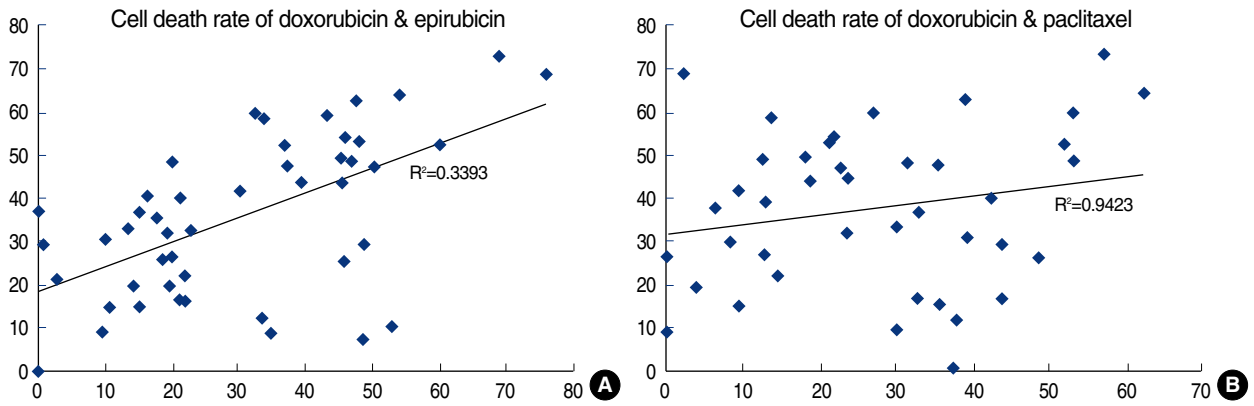


Figure 2. Correlation between the cell death rate for doxorubicin, epirubicin and paclitaxel.

Table 4. Mean cell death rate of three chemotherapeutic agents by marker status

	Mean cell death rate (%)		
	Paclitaxel	Doxorubicin	Epirubicin
All patients	29.7	32.1	39.9
ER			
Positive	28.9	29.8	38.7
Negative	31.3	35.5	41.8
PR			
Positive	28.3	29.8	40.1
Negative	31.5	24.4	39.7
p53			
Positive	32.8	34.8	43.4
Negative	28.6	30.9	38.2
Ki67			
High	32.0	38.2	45.9
Low	28.9	30.2	37.9
HER2			
Positive	37.5*	35.7	45.1
Negative	25.8*	29.9	36.4

ER=estrogen receptor; PR=progesterone receptor; HER2=human epidermal growth factor receptor 2.

*Statistically significant ($p=0.018$).

(8,9) 세포 생존율 측정에 흔히 사용되는 MTT 분석 등 기존의 방법 보다 정확하다고 알려져 있어(19,20) 항암제 반응성 검사에 널리 사용되고 있는 방법이다. 본 연구는 국내 유방암 환자를 대상으로 ATP 분석을 적용해보고 이 방법이 항암제 반응성 검사로서 활용될 수 있는지 평가해 보고자 하였다.

ATP-CRA는 검체당 평균 7.9개의 항암제를 검사할 수 있었으며 검사 결과는 항상 7일 이내에 알 수 있었는데 이는 항암제 선택과 환자의 치료 일정에 불편이 없는 수준으로 판단된다. ATP-CRA 검사 성공률은 95.2%로 외국에서 유방암 환자를 대상으로 ATP 분석을 이용하여 시행되었던 연구 결과와 유사하며, (15,21)

검사 결과의 정확성을 나타내는 검사의 평균 CV 9.1%로 외국의 연구 결과(13%)보다 우수하였다.(22) 이러한 결과들은 이 검사 방법이 안정적이고 정확하며 임상적으로 사용되는데 적합한 검사 방법임을 시사한다.

ATP-CRA를 유방암 환자를 대상으로 적용해본 결과 개인별로 매우 뚜렷한 다양성을 보였다. 이는 현재 임상에서 경험적으로 사용하고 있는 항암제의 경우에도 모든 환자에 다 효과가 있는 것은 아니며 또 효과가 있다 하더라도 그 정도에는 차이가 있다는 것과 일치하는 결과라 할 수 있다. 따라서 ATP-CRA로 항암화학요법에 잘 반응하는 환자와 반응하지 않거나 반응이 미미한 환자를 구분할 수 있다면 항암제 사용을 고려할 때 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 향후 실험실에서의 ATP-CRA 결과가 실제 환자에서도 같은 결과를 예측할 수 있는지에 대한 임상 연구가 필요 하리라 사료된다.

1× TDC에서의 세포 사멸률과 chemosensitivity index에서, 공통적으로 paclitaxel과 doxorubicin 및 epirubicin의 효과가 다른 항암제 보다 우월한데 이는 유방 암에 사용하는 항암제를 실제 환자에게 투약하여 얻어진 결과와 유사하다.(23) 그러나 실제 임상에서 대등하게 사용되는 docetaxel의 효과가 paclitaxel에 비해 낮은 현상이 관찰 되었으며 이는 추가적인 연구가 필요한 부분으로 판단된다. 약물의 최고혈장농도(peak plasma concentration)는 사용한 용량, 주입 속도 등에 따라 약간씩 차이가 있고 개인차도 있다. 본 실험에 사용된 약물의 TDC는 최고혈장농도를 기준으로 다양한 농도에서 약물의 반응이 가장 다양하게 나타난 농도로 결정을 하였는데, docetaxel의 TDC는 3.7 μg/mL였다. 이 과정에서 docetaxel의 TDC가 상대적으로 다른 약물에 비해 낮게 결정이 되었거나 참고로 했던 docetaxel의 최고혈장농도가 다른 약물에 비해 낮았을 수 있을 것으로 생각된다. 또 본 실험에서는 항암제 처리시간을 48시간으로 동일하게 하였는데, 약제마다 최대 사멸효과를 보이는 시간이 다를 수 있기 때문에 이 부분

에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

작용 기전이 유사한 epirubicin과 doxorubicin이 나타내는 세포 사멸 효과의 상관성이 epirubicin과 paclitaxel이 나타내는 상관성 보다 높은 것 역시 *in vitro* chemosensitivity test의 유용성을 뒷받침할 수 있다. 이러한 상관성 분석을 통해 paclitaxel, epirubicin 및 doxorubicin과 같은 고식적인 항암제 사이에 교차내성(cross resistance)이 없음도 확인할 수 있었다.

이상의 결과들을 종합적으로 고려해 볼 때 ATP-CRA를 이용한 항암제 반응성 검사는 임상에서 편리하고 쉽게 이질적인(heterogeneous) 유방암 조직에 대한 항암제의 반응을 알 수는 있으나 이것이 실제 임상에 적용하기에는 아직 부족한 점이 많다. ATP-CRA는 임상에서 사용한다면 현재 표준치료로 사용되고 있는 항암제의 반응을 예측하거나 더 나아가 ATP-CRA 결과에 따라 항암제를 선택하는 지침(guideline)으로 사용하는 것이다. 그러나 아직까지 이런 부분에 대한 연구결과가 많이 부족하고 그나마 있다 하더라도 결과가 일관성이 없으며 대부분 후향적 연구이다.(24-33) 따라서 선행화학요법 연구인 경우에는 반응률과 보조요법인 경우에는 생존율, 재발률과 비교하는 연구가 있어야 하겠고 이것을 바탕으로 감수성검사 결과에 따른 항암치료(assay guided chemotherapy)와 경험적인 항암치료(empirical chemotherapy)를 비교하는 연구가 필요하다고 하겠다. 이런 연구들이 진행되지 않고서는 ATP-CRA를 임상에서 적용하기는 아직은 어려움이 있을 것으로 사료된다.

결 론

저자들은 본 연구를 통해 ATP-CRA가 유방암 환자들을 대상으로 하는 항암제 반응성 검사로서 활용될 수 있다고 판단하였으며 이 같은 결과들이 향후 의사의 선택에 의한 표준 치료와 ATP-CRA 검사 결과에 따른 치료의 성과를 비교하기 위한 기반을 조성함으로써 항암제 반응성 검사와 관련된 국내 연구 수준의 깊이와 폭을 넓히는데 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

참고문헌

- Eifel P, Axelson JA, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
- Dieras V, Fumoleau P, Romieu G, Tubiana-Hulin M, Namer M, Mauriac L, et al. Randomized parallel study of doxorubicin plus paclitaxel and doxorubicin plus cyclophosphamide as neoadjuvant treatment of patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4958-65.
- Sjöström J, Krajewski S, Franssila K, Niskanen E, Wasenius VM, Nordling S, et al. A multivariate analysis of tumour biological factors predicting response to cytotoxic treatment in advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1998;78:812-5.
- Honkoop AH, Pinedo HM, De Jong JS, Verheul HM, Linn SC, Hoekman K, et al. Effects of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997;107:211-8.
- Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Tomasic G, Coradini D, Mastore M, et al. Biological markers as indicators of response to primary and adjuvant chemotherapy in breast cancer. *Int J Cancer* 1999;84:580-6.
- Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- Cortazar P, Johnson BE. Review of the efficacy of individualized chemotherapy selected by *in vitro* drug sensitivity testing for patients with cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1625-31.
- Sevin BU, Peng ZL, Perras JP, Ganjei P, Penalver M, Averette HE. Application of an ATP-bioluminescence assay in human tumor chemosensitivity testing. *Gynecol Oncol* 1988;31:191-204.
- Andreotti PE, Cree IA, Kurbacher CM, Hartmann DM, Linder D, Harel G, et al. Chemosensitivity testing of human tumors using a microplate adenosine triphosphate luminescence assay: clinical correlation for cisplatin resistance of ovarian carcinoma. *Cancer Res* 1995;55:5276-82.
- Myatt N, Cree IA, Kurbacher CM, Foss AJ, Hungerford JL, Plowman PN. The *ex vivo* chemosensitivity profile of choroidal melanoma. *Anticancer Drugs* 1997;8:756-62.
- Cree IA, Neale MH, Myatt NE, de Takats PG, Hall P, Grant J, et al. Heterogeneity of chemosensitivity of metastatic cutaneous melanoma. *Anticancer Drugs* 1999;10:437-44.
- Breidenbach M, Rein D, Schmidt T, Heindel W, Kolhagen H, Mallmann P, et al. Intra-arterial mitoxantrone and paclitaxel in a patient with Stewart-Treves syndrome: selection of chemotherapy by an *ex vivo* ATP-based chemosensitivity assay. *Anticancer Drugs* 2000;11:269-73.
- Breidenbach M, Rein DT, Mallmann P, Kurbacher CM. Individualized long-term chemotherapy for recurrent ovarian cancer after failing high-dose treatment. *Anticancer Drugs* 2002;13:173-6.
- O'Meara AT, Sevin BU. Predictive value of the ATP chemosensitivity assay in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:

- 334-42.
15. Cree IA, Kurbacher CM, Untch M, Sutherland LA, Hunter EM, Subedi AM, et al. Correlation of the clinical response to chemotherapy in breast cancer with ex vivo chemosensitivity. *Anticancer Drugs* 1996;7:630-5.
 16. Kawamura H, Ikeda K, Takiyama I, Terashima M. The usefulness of the ATP assay with serum-free culture for chemosensitivity testing of gastrointestinal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:960-6.
 17. Sharma S, Neale MH, Di Nicolantonio F, Knight LA, Whitehouse PA, Mercer SJ, et al. Outcome of ATP-based tumor chemosensitivity assay directed chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian carcinoma. *BMC Cancer* 2003;3:19.
 18. Konecny G, Crohns C, Pegram M, Felber M, Lude S, Kurbacher C, et al. Correlation of drug response with the ATP tumorchemosensitivity assay in primary FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;77:258-63.
 19. Maehara Y, Anai H, Tamada R, Sugimachi K. The ATP assay is more sensitive than the succinate dehydrogenase inhibition test for predicting cell viability. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23:273-6.
 20. Petty RD, Sutherland LA, Hunter EM, Cree IA. Comparison of MTT and ATP-based assays for the measurement of viable cell number. *J Biolumin Chemilumin* 1995;10:29-34.
 21. Koechli OR, Avner BP, Sevin BU, Avner, Perras JP, Robinson DS, et al. Application of the adenosine triphosphate-cell viability assay in human breast cancer chemosensitivity testing: a report on the first results. *J Surg Oncol* 1993;54:119-25.
 22. Ng TY, Ngan HY, Cheng DK, Wong LC. Clinical applicability of the ATP cell viability assay as a predictor of chemoresponse in platinum-resistant epithelial ovarian cancer using nonsurgical tumor cell samples. *Gynecol Oncol* 2000;76:405-8.
 23. Haskell CM, Berek JS. *Cancer Treatment*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
 24. Von Hoff DD, Clark GM, Stogdill BJ, Sarosdy MF, O'Brien MT, Casper JT, et al. Prospective clinical trial of a human tumor cloning system. *Cancer Res* 1983;43:1926-31.
 25. Von Hoff DD, Kronmal R, Salmon SE, Turner J, Green JB, Bonorris JS, et al. A Southwest Oncology Group study on the use of a human tumor cloning assay for predicting response in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1991;67:20-7.
 26. Shaw GL, Gazdar AF, Phelps R, Linnoila RI, Ihde DC, Johnson BE, et al. Individualized chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer determined by prospective identification of neuroendocrine markers and in vitro drug sensitivity testing. *Cancer Res* 1993;53:5181-7.
 27. Shaw GL, Gazdar AF, Phelps R, Steinberg SM, Linnoila RI, Johnson BE, et al. Correlation of in vitro drug sensitivity testing results with response to chemotherapy and survival: comparison of non-small cell lung cancer and small cell lung cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1996;24:173-85.
 28. Wilbur DW, Camacho ES, Hilliard DA, Dill PL, Weisenthal LM. Chemotherapy of non-small cell lung carcinoma guided by an in vitro drug resistance assay measuring total tumour cell kill. *Br J Cancer* 1992;65:27-32.
 29. Cortazar P, Gazdar AF, Woods E, Russell E, Steinberg SM, Williams J, et al. Survival of patients with limited-stage small cell lung cancer treated with individualized chemotherapy selected by in vitro drug sensitivity testing. *Clin Cancer Res* 1997;3:741-7.
 30. Xu JM, Song ST, Tang ZM, Jiang ZF, Liu XQ, Zhou L, et al. Predictive chemotherapy of advanced breast cancer directed by MTT assay in vitro. *Breast Cancer Res Treat* 1999;53:77-85.
 31. Kurbacher CM, Cree IA, Bruckner HW, Brenne U, Kurbacher JA, Müller K, et al. Use of an ex vivo ATP luminescence assay to direct chemotherapy for recurrent ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 1998;9:51-7.
 32. Von Hoff DD, Sandbach JF, Clark GM, Turner JN, Forseth BF, Piccart MJ, et al. Selection of cancer chemotherapy for a patient by an in vitro assay versus a clinician. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:110-6.
 33. Mäenpää JU, Heinonen E, Hinkka SM, Kamani P, Klemi PJ, Korpipää TA, et al. The subrenal capsule assay in selecting chemotherapy for ovarian cancer: a prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 1995;57:294-8.