

ORIGINAL ARTICLE

Doxorubicin이 포함된 항암치료를 받은 2, 3기 유방암에서 ATP를 이용한 항암제 반응성 검사와 조기 전신 재발과의 관계

안성귀 · 정 준 · 최석경 · 황승현 · 이승아 · 정우희¹ · 이희대연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실

Correlation of Early Systemic Recurrence with *In Vitro* Adenosine Triphosphate-Based Chemotherapy Response Assay in Stage II and III Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin-Based Chemotherapy

Sung Gwe Ahn, Joon Jeong, Suk Kyung Choi, Seung Hyun Hwang, Seung Ah Lee, Woo Hee Jung¹, Hy-De LeeDepartments of Surgery, ¹Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: An *in vitro* adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay (ATP-CRA) was designed to require only a limited number of cells and shorten test turnaround time with a high success rate. This study investigated the correlation between *in vitro* doxorubicin sensitivity of tumor cells and early systemic recurrence, defined as recurrence within 2 years after surgery. **Methods:** From January 2004 to March 2007, the ATP-CRA for doxorubicin was tested in 128 patients among breast cancer patients treated at Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea. The American Joint Committee on Cancer stages for all patients were II and III. All patients received doxorubicin-based chemotherapy. Selected patients were divided into a chemosensitive group and a non-chemosensitive group, according to a 40% cell death rate as a cut-off value. We analyzed the relationship between chemosensitivity and early systemic recurrence in patients with breast cancer. **Results:** The mean age of the patients investigated was 44.6-years-old, the mean follow-up period was 39.9 months, and recurrence

free survival was 38.6 months. Thirteen recurrences were observed during follow-up. Among 13 patients with a recurrence, eight had a recurrence within 2 years (early recurrence). All of the early recurring patients belonged to the non-sensitive group. Doxorubicin sensitivity results measured by ATP-CRA were related with early recurrence free survival in patients with breast cancer ($p=0.030$). The mean cell death rate derived from the ATP-CRA for the early recurrence group tended to be lower than that of the non-early recurrence group, but the difference was not statistically significant ($p=0.05$). **Conclusion:** Doxorubicin sensitivity measured by ATP-CRA was well correlated with *in vivo* drug responsibility to predict early recurrence against doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer.

Key Words: Neoplasms, Chemosensitivity, Doxorubicin resistance, Early recurrence

중심단어: 유방암, 약물감수성, 독소루비신, 저항성, 조기 재발

서론

유방암에서 화학요법은 보존적 술식의 기회를 넓히고 유방암의 재발을 낮추며 환자의 생존율 향상을 가져왔다. (1) 화학요법치료는 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)의 메타분석을 통해 50세 이하의 유방암 환자에서 15년

책임저자: 이희대

135-720 서울시 강남구 언주로 712, 강남세브란스병원 외과

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

E-mail: hdlee@yuhs.ac

접수일: 2010년 12월 10일 게재승인일: 2011년 2월 9일

동안 재발을 낮추고(12.3%, $2p < 0.00001$), 생존율의 향상(10.0%, $2p < 0.0001$)을 가져오는 치료효과를 입증하였다. (2) 특히, 10년 생존율에서 림프절 양성환자에서는 11.3%, 림프절 음성환자에서는 4.5%의 생존이득을 보였다. (2) 이러한 화학요법은 대규모 임상 시험 결과에 근거하여 이루어지고 있으나 실제 항암치료에 대한 반응은 모든 환자에서 동일하게 나타나지 않고 있다. 따라서 항암제에 대한 반응을 잘 예측할 수 있는 인자가 있다면 불필요한 사용을 줄이고 효과가 좋을 것으로 예측되는 환자들에게만 투여가 가능할 것이다. 하지만 유감스럽게도 아직 임상에서 사용할 만한 예측 인자는 없고 현재까지의 표준 보조항암치료는 종양의 크기, 림프절 전이 양성 등과 같은 환자의 임상병리학적 위험 인자에 따라 시행되는 수준에 머물러 있다. 유방암의 불균질한 특성과 개별 환자의 임상병리학적 특징에 따라서 치료에 대한 반응 및 결과가 다르다. 이에 따라, 화학요법에 대한 반응을 보기 위해 종양의 조직학적 특징이 중요한 지표로 보편적으로 사용되었다. (3) 최근 MammaPrint나 OncotypeDx와 같은 유전자 발현 정도를 이용하여 항암제 치료가 필요한 군을 찾아내는 기술이 도입되어 일부 임상에서 사용되고 있으나 이것 역시 엄밀히 말하면 항암제의 반응을 예측하는 것이 아니라 유방암의 예후인자를 활용한 것이다.

여러 가지 방법의 *in vitro* 약물감수성 검사 또한 약물치료에 대한 반응검사를 임상 투여 이전에 예측하기 위해 시도되었다. (4-8) *In vitro* 약물감수성 검사는 이상적인 방법으로 보이지만, 고도의 숙련된 술기를 요하고, 다량의 종양세포가 필요하며, 실험결과에 긴 시간이 소요되는 점 등으로 인하여 임상에서 널리 이용되고 있지 못한 실정이다. (9) 기술적인 어려움 외에도 유방암 조직을 이용한 약물반응검사가 실제 체내에서의 약물반응에 대한 예측 척도로서의 타당성도 아직 입증되지 못하였다.

Adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay (ATP-CRA)는 약물에 노출된 세포군과 약물 치료하지 않은 세포군 내의 ATP를 측정하여 종양세포의 생존 수준을 평가하는 방법으로서 단순하고 신뢰할 수 있는 검사이다. (6, 10-13) 저자들은 이전 연구에서 ATP-CRA가 적은 양의 조직으로 비교적 빠른 시간 내에 시행할 수 있어 임상에서 실제로 적용하는 데 적합한 검사임을 확인하였다. (14) 본 연구의 목적은 doxorubicin에 대한 ATP-CRA를 시행, 약물감수성에 따른 원발성 유방암의 재발 양상을 분석하여 유방암 환자에게 있어서 *in vitro* ATP-CRA의 체내 약물반응에 대한 검사로서의 임상적 의의를 밝히는 것이다.

방 법

대상 환자

2004년 1월부터 2007년 3월까지 강남세브란스병원 유방암 클

리닉에서 치료받은 유방암 환자 중, American Joint Committee on Cancer Committee (AJCC) 6th edition에 따라 병기 2, 3기에 해당하는 환자로 근치적 수술과 doxorubicin을 기반으로 하는 복합 항암화학요법을 시행 받은 128명을 대상으로 하였다. AJCC 2기는 97명, 3기는 31명이었다. 환자에 대한 생물학적 자료는 후향적인 의무기록검토를 통해 수집하였다. 모든 환자는 doxorubicin에 대한 ATP-CRA를 시행하였고, 선행화학요법을 시행한 환자는 화학요법 이전의 조직 검체에서 실험을 수행하였다. 모든 환자들은 근치적 수술을 시행하였고, doxorubicin을 포함한 화학요법을 받았다. 유방암의 재발은 국소 재발을 제외한 전신 재발을 대상으로 하였다. 유방암의 조기 재발은 원발암에 대한 근치적 수술 후 2년 이내 발생한 것으로 정의하였다.

종양조직의 처리와 ATP-CRA

종양조직은 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)을 포함한 Hanks balanced salt solution (GIBCO BRL)에 보관되었다. 보관된 조직은 세척, 정량분석 후 dispase (Sigma), pronase (Sigma), DNase (Sigma)의 혼합물에 37.8°C에서 12-16시간 동안 반응시킨 뒤, cell strainer (BD Falcon, Bedford, USA)를 이용하여 세포를 수거하였다. 수거된 세포는 400 g에서 15분간 ficoll (1.077 g/mL) 원심분리를 거친 뒤 anti-CD45 Ab conjugated magnetic bead (Miltenyi Biotech, Auburn, USA)를 이용한 정상혈액세포 제거 과정을 수행하였으며 분리된 세포들의 생존율은 trypan blue exclusion으로 조사하였다.

분리된 암세포를 10% FBS가 포함된 IMDM (GIBCO BRL) 배지를 이용하여 100 µL당 2,000-20,000의 세포농도로 희석하여 섬유아세포등의 증식을 억제할 수 있는 96 well Ultra Low Attachment (ULA) micro-plate (Costar, Cambridge, USA)에 triplicate로 분주하였다. 분주된 세포에 미리 doxorubicin 1.5 µg/mL 첨가하여 48시간 동안 CO₂ 배양기에서 배양하였다.

Doxorubicin을 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 Cell death rate (CDR)을 계산하였다. CDR은 아래와 같은 수식을 통하여 계산하였다.

CDR (%) = $1 - 2 \left[\frac{\text{mean luminescence in treated group}}{\text{mean luminescence in control group}} \right]$

mean luminescence in untreated controls group) × 100
 항암제 미처리 대조군의 측정값이 양성 대조군인 150 pg ATP
 보다 작은 경우 검사 실패로 간주하기로 하였다.

통계 방법

본 연구는 SPSS for Windows version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, USA)을 이용하여 통계 분석하였다. Doxorubicin에 대한 CDR의 cut-off value를 정하기 위해 ROC curve를 사용하였다. 환자의 특징을 Pearson's chi-test를 통해 비교하였고, 재발 발생은 Fisher's exact test를 통해 분석하였다. 조기 재발한 군과 조기 재발이 없는 군의 CDR은 student t-test를 통해 비교하였다. 유방암의 조기재발 생존에 대한 단변량 분석을 위하여 Kaplan-Meier 생존분석을 사용하였다. 모든 통계 분석에서

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients

Characteristics	Doxorubicin sensitive (n=46)	Doxorubicin non-sensitive (n=82)	p-value
Chemotherapy			0.301
AC (n=51)	22	29	
AC followed by T (n=72)	21	51	
Neoadjuvant CAF followed by AD (n=3)	2	1	
Neoadjuvant AD followed by AD (n=2)	1	1	
T size			0.880
<2 cm (n=23)	10	13	
≥2 cm (n=105)	36	69	
Nodal status			0.292
Negative (n=49)	20	29	
Positive (n=79)	26	53	
AJCC stage			0.088
II (n=98)	40	58	
III (n=3)	6	24	
HG			0.165
1 (n=26)	6	20	
2-3 (n=92)	37	55	
Unknown (n=10)	3	7	
ER			0.615
Positive (n=82)	27	55	
Negative (n=46)	19	27	
PR			0.247
Positive (n=73)	22	51	
Negative (n=55)	24	31	
C-erbB2			0.672
0-1 (n=81)	28	53	
2-3 (n=47)	18	29	

AC=adriamycin+cyclophosphamide; T=paclitaxel; CAF=cyclophosphamide+adriamycin+5-fluorouracil; AD=adriamycin+docetaxel; AJCC=American Joint Committee on Cancer Committee; HG=histologic grade; ER=estrogen receptor; PR= progesterone receptor.

p-value ≤0.05인 것을 통계적 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

환자의 특성

대상 기간 중 화학요법 시행 전 ATP-CRA를 시행한 stage II, III의 환자는 128명이었다. 평균 연령은 44.7세(26-63), 평균 추적기간은 39.9개월(중간값 39.2개월)이었다. 추적 관찰 기간 중 사망한 경우를 제외하고, 최소 추적기간은 24개월이었다. 전체 환자 중 stage II는 98명, stage III는 30명이었고, 수술 후 보조 화학요법으로 doxorubicin과 cyclophosphamide를 이용한 환자는 51명, doxorubicin과 cyclophosphamide 후에 paclitaxel을 사용한 화학요법은 73명이었다(Table 1). 선행화학요법을 시행한 환자는 전체 환자 중에서 5명이었는데, 이 중 3명은 doxorubicin, 5-fluorouracil, cyclophosphamide을 이용한 선행화학요법을 시행하고 수술 후 보조화학치료로 paclitaxel을 사용하

Table 2. Relationship between early recurrence and clinicopathologic characteristics

Characteristics	Doxorubicin sensitive (n=46)	Doxorubicin non-sensitive (n=82)	p-value
Early recurrence (<2 yr)	0	8	
Early recurrence correlated with chemotherapy type			
AC (n=51)	0/22	0/29	-
AC followed by T (n=72)	0/21	6/51	0.171
Neoadjuvant CAF followed by AD (n=3)	0/2	1/1	0.333
Neoadjuvant AD followed by AD (n=2)	0/1	1/1	0.500
Early recurrence correlated with nodal status			
Node positive (n=49)	0/20	1/29	0.592
Node negative (n=79)	0/26	7/53	0.089
Early recurrence correlated with HG			
HG 1 (n=36)	0/6	1/20	0.769
HG 2-3 (n=92)	0/37	5/55	0.081
Early recurrence correlated with ER positivity			
ER negative (n=46)	0/19	4/27	0.131
ER positive (n=82)	0/27	4/55	0.297
Early recurrence correlated with C-erbB2 status			
C-erbB2 0-1 (n=81)	0/28	3/53	0.548
C-erbB2 2-3 (n=47)	0/18	5/29	0.141

AC=adriamycin+cyclophosphamide; T=paclitaxel; CAF=cyclophosphamide+adriamycin+5-fluorouracil; AD=adriamycin+docetaxel; HG=histologic grade; ER=estrogen receptor.

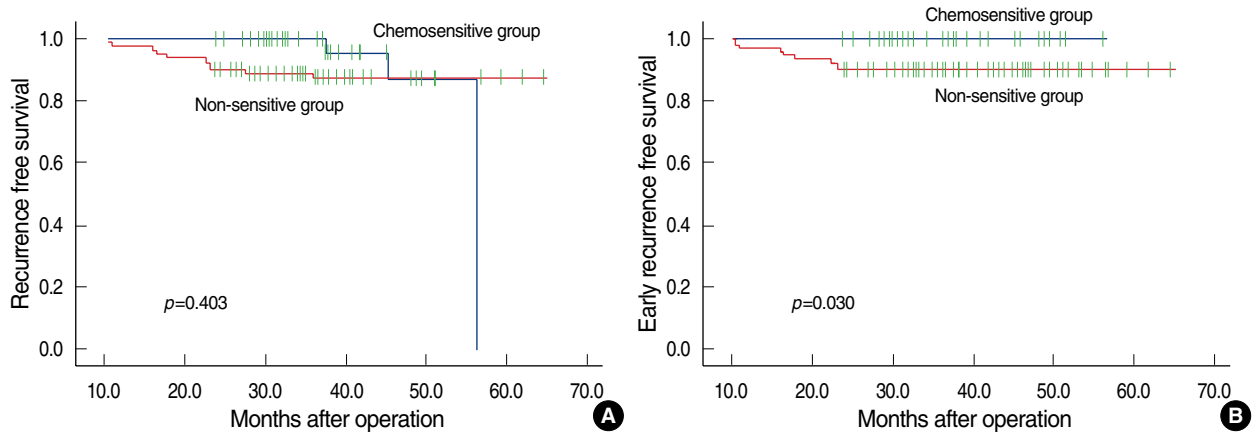


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimation graph according to doxorubicin sensitivity measured by ATP-CRA (A, Recurrence free survival; B, Early recurrence free survival).

Table 3. Early recurrence free survival using Kaplan-Meier method according to doxorubicin sensitivity and clinicopathologic characteristics

Clinical characteristic		p-value
Doxorubicin sensitivity	CRA 40< vs. CRA ≥ 40	0.030
Tumor size	2 cm< vs. 2 cm ≥	0.640
Nodal status	Negative vs. Positive	0.129
HG	HG 1 vs. HG 2, 3	0.732
ER	Negative vs. Positive	0.375
C-erbB2 status	C-erbB2 0, 1 vs. C-erbB2 2, 3	0.124

HG=histologic grade, ER=estrogen receptor; CRA=chemotherapy response assay.

였고, 다른 2명은 doxorubicin과 docetaxel을 이용하여 선행화학요법 및 수술 후 보조화학요법을 시행하였다.

Doxorubicin에 대한 CDR 수치를 ROC curve에 따라 cut-off값을 40%로 정하였고, 이에 따른 doxorubicin 민감군은 46명, doxorubicin 비민감군은 82명이었다. Doxorubicin 민감군과 비민감군의 병기 및 생물학적 특성의 차이는 관찰되지 않았다 (Table 1).

추적 관찰 기간 동안 전신재발환자는 13명이었고, 이 중 2년 이내의 조기 전신 재발환자는 8명이었으며 모두 doxorubicin 비민감군에서 발생하였다(Table 2). 이 외에 1명의 동측 액와부 국소 재발이 있었고, 재발된 액와부 림프절에 대한 국소림프절 제거술 시행 후 무병상태로 추적관찰 중이다. 림프절 전이에 따라 분류된 환자군과 약물 종류에 따라 분류된 환자군에서 doxorubicin 감수성에 의한 조기 재발의 발생 빈도는 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 2). 그 외에도 조직학적 등급과 에스트로겐 수용체의 양성, C-erbB2 수용체의 상태와 doxorubicin 감수성에 의한 조기 재발의 발생 빈도에 대한 의미있는 차이도 관찰되지 않았다. 추적기간 중 사망한 환자는 모두 6명으로 추적기간 24개월 이내에

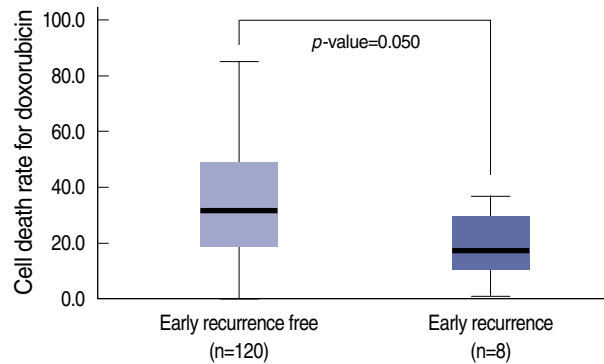


Figure 2. Comparison mean cell death rate of early recurrence cases with that of early recurrence free cases.

사망한 환자는 3명이었으며, 모두 유방암의 조기 재발 및 전이암의 진행으로 인한 사망이었다. 24개월 이후 사망한 환자는 3명으로 2명은 유방암의 조기 재발 및 전이암의 진행으로 인한 사망이었고, 1명은 추적관찰기간 내에 급성 백혈병이 발병하여 사망하였다.

약물감수성과 조기재발에 대한 분석

13명의 재발환자 중 2년 이내 재발한 조기 재발환자는 8명이었고 모두 doxorubicin 비민감군에서 발생하였다(Table 2). Doxorubicin 감수성에 따른 Kaplan-Meier 생존 분석에 따르면 무병 생존과의 연관성을 입증하지 못하였다(Figure 1A). 하지만 doxorubicin 비민감군에서 조기 재발에 관한 무병생존율이 의미 있게 증가된 결과를 보였다(Figure 1B). 그 외에 다른 임상병리학적 인자에서는 조기 재발에 대한 의미 있는 무병생존율의 차이를 나타내지 않았다(Table 3).

조기 재발군과 비조기 재발군의 CDR 비교

Doxorubicin에 대한 전체 환자들의 CDR 평균값은 33.2%, 범

위는 0-85.3%였다. 조기 재발군의 평균 CDR은 19.13%이고, 비조기 재발군의 평균 CDR은 34.08%으로 통계적으로 의미 있게 조기 재발군의 평균 CDR값이 낮았다($p=0.05$, Figure 2).

고 찰

여러 가지 항암제 반응성 검사 중 ATP-CRA는 검사 방법의 특성상 매우 적은 양의 암 조직에서도 적용이 가능하고, 섬유모세포와 같은 정상 세포를 제거하거나 억제할 수 있는 방법을 채택하고 있다.(15,16) 또, 세포 생존율 측정에 흔히 사용되는 MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide, a tetrazole) assay 등 기존의 방법보다 정확하고 종양세포의 생존에 대하여 민감하고 정확한 정보를 제공하기 때문에(17,18) 임상에서 쉽게 사용할 수 있는 방법이다.(14)

난소암과 관련하여서 여러 차례 항암치료 후에도 재발한 난소암에서 ATP 분석에 따른 항암치료의 반응률이 59%라고 보고하였고,(10) 무작위연구가 아니라는 한계에도 불구하고 3기 난소암 환자를 대상으로 *in vitro* ATP 분석을 사용하여 반응이 있는 군에서 좀 더 좋은 생존율을 보였다고 하는 등 ATP 분석이 적용되는 임상연구들이 소개되고 있다.(12) 유방암 분야에서도 몇몇 연구들이 있었는데, 본 기관에서는 ATP-CRA를 이용하여 삼중음성 유방암(triple negative breast cancer) 환자에서 E-cadherin과 안드로겐 수용체(androgen receptor)가 약물반응 예측인자로서 의미가 있음을 보고하였다.(19) Kim 등(20)은 유방암의 선형화학요법 시행 환자를 대상으로 ATP-CRA를 시행하여 화학요법 반응군의 CDR이 비반응군의 CDR보다 의미 있게 낮다는 결과를 발표하였다. 하지만, 유방암에 대한 ATP-CRA를 이용하여 환자의 재발과 생존과 같은 임상 양상을 평가하는 연구는 이전까지 보고된 바가 없었다.

본 연구는 국내 유방암 환자를 대상으로 ATP-CRA를 적용하여 항암제 감수성을 평가함으로써 유방암 환자의 임상 경과의 예측 검사로서 활용 될 수 있는지 평가해 보고자 하였다. ATP-CRA 결과에 따른 2년 내 조기 재발을 우선적으로 비교한 이유는 2년 내 조기 재발이 수술 후 보조항암화학요법에 대한 저항성에서 기인한다고 알려져 있기 때문이다. 유방암의 경우 doxorubicin과 taxane이 보조항암화학요법으로 주로 사용되기 때문에 유방암에서의 조기 재발은 주로 이들 약제에 대한 저항성으로 생각할 수 있다.(21)

Doxorubicin 및 taxane에 대한 저항성은 임상적으로 보조약물치료 혹은 선행화학요법 시, 약물치료의 완료 후 6개월 이내 재발하거나 약물치료기간 중 혹은 마지막 약물 주입 후 3개월 이내에 종양의 진행을 보이는 것으로 정의한다.(22) 약물보조요법 치

료기간이 통상적으로 6개월 정도 소요되기 때문에, 수술 후 1년 전후의 재발은 doxorubicin에 대한 저항성과 관련되어 있다. 하지만 증상이 없는 경우 일반적으로 전신 재발에 대한 추적검사는 12개월 간격으로 시행하였기 때문에 수술 후 2년 내에 발견되는 재발은 doxorubicin 저항성과 관련 있다고 보는 것이 타당하다고 하겠다.

또한 2년 이내의 조기 재발은 유방암의 불량한 예후를 시사하는 정확한 예측인자 중 하나이고,(23) 유방암 관련 사망의 위험도는 2년 이내 재발한 경우가 가장 높다.(24) 본 연구에서도 8명의 조기 재발 환자 중 5명이 조기 재발에 따른 유방암의 진행 및 전이로 인하여 추적관찰 기간 내에 사망하였다. 본 연구에서 2년 이내의 조기 재발 환자 8명의 무병기간은 1년 이내 2명, 1년부터 1년 6개월이 3명, 1년 6개월부터 2년까지 3명이었다.

결과에서 알 수 있듯이 doxorubicin에 대한 ATP-CRA를 시행하여 2년 이내의 조기 재발 위험군 예측에 도움을 줄 수 있음을 보여주었다. 또한 조기 재발군의 CDR이 비조기 재발군의 CDR보다 낮은 것을 확인하였다(Figure 2). 이와 같은 결과는 ATP-CRA를 이용한 약물감수성 평가와 체내 약물반응과 유의한 상관관계가 있음을 시사한다. 본 연구는 ATP-CRA를 이용한 항암제 감수성 평가 방법의 임상적 타당성을 확인하여, 유방암 환자의 치료 경과를 예측하고 평가할 수 있는 검사 방법으로 임상 분야에서의 적용 가능성을 제시했다고 할 수 있다.

비록 ATP-CRA는 민감한 검사방법이지만, 기술적인 부분 이외에도 ATP-CRA를 이용한 항암제감수성 평가방법은 각 기관이나 연구자마다 다르기 때문에, 표준화되고 일관된 평가척도 확립을 위한 논의 및 연구가 필요하다. 또, 본 연구에서는 doxorubicin에 대한 ATP-CRA만을 사용했지만, 특히 림프절 전이 양성 환자의 경우 유방암의 예후가 더욱 불량하고 표준화된 치료로 taxane 약물을 사용하기 때문에 taxane에 대한 약물감수성 검사를 추가하여 조합한다면, 보다 좋은 결과를 얻을 수 있을 것이다.

항암제 반응성 검사의 궁극적 목표는 치료 전에 반응을 미리 예측하여 반응이 좋을 것으로 보이는 환자에게는 약물을 투여하고 효과가 없을 것으로 보이는 환자에게는 다른 약물을 선택하도록 하는 것이다. 저자들의 이전 연구에 의하면 유방암에서 흔히 사용되는 항암제들에 대한 반응이 환자마다 매우 다양하게 나타나는 것을 알 수 있는데,(14) 본 연구와 더불어 ATP-CRA가 유방암 환자에서 항암제, 특히 doxorubicin에 대한 반응을 예측할 수 있다는 근거를 보여주었다. 하지만 이 결과만으로 임상에서 ATP-CRA를 사용하기에 충분하다고 할 수는 없다. 본 연구에서 doxorubicin에 대한 CDR 40%를 기준으로 반응성을 결정하였는데, 다른 환자군을 대상으로 하는 검증이 필요하며, 최종적으로 전향적인 연구를 통해 ATP-CRA의 항암제에 대한 반응예측력을 명확히 하여

야 할 것이다. 이를 통해 유방암 환자의 항암화학요법에 대한 효과의 예측과 적절한 약물 선택을 통한 치료성적 향상에 기여할 수 있을 것이다.

본 연구는 ATP-CRA를 통해 약물감수성을 평가하여 유방암 환자의 조기재발을 예측할 수 있음을 밝혔다. ATP-CRA는 화학요법에 대한 체내 약물반응 예측에 도움을 주는 검사방법으로서, 향후 유방암 재발 연구 및 개별화된 약물치료를 위한 유용한 도구로 활용될 수 있을 것이다.

참고문헌

- Trudeau M, Charbonneau F, Gelmon K, Laing K, Latreille J, Mackey J, et al. Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:886-98.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
- Goldhirsch A, Wood WC, Senn HJ, Glick JH, Gelber RD. Meeting highlights: international consensus panel on the treatment of primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1441-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- Loizzi V, Chan JK, Osann K, Cappuccini F, DiSaia PJ, Berman ML. Survival outcomes in patients with recurrent ovarian cancer who were treated with chemoresistance assay-guided chemotherapy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1301-7.
- Kang HJ, Hong SH, Son BH, Yoon HS, Gong GY, Ahn SH. Correlation of immunohistochemical expression of MDR1, MRP1, topoisomerase IIalpha with prognostic factors and histoculture drug response assay (HDRA) result in breast carcinoma. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004;7:228-35.
- Cree IA, Kurbacher CM. Individualizing chemotherapy for solid tumors--is there any alternative? *Anticancer Drugs* 1997;8:541-8.
- 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.
- 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.
- 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.
- Koehli OR, Avner BP, Sevin BU, Avner B, 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.
- Choi SK, Jeong J, Lee SA, Hwang SH, Ahn SG, Jung WH, et al. Heterogeneous chemosensitivity of breast cancer determined by adenosine triphosphate based chemotherapy response assay. *J Breast Cancer* 2010;13:180-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Koo JS, Jung W, Jeong J. The predictive role of E-cadherin and androgen receptor on in vitro chemosensitivity in triple-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:560-8.
- Kim HA, Yom CK, Moon BI, Choe KJ, Sung SH, Han WS, et al. The use of an in vitro adenosine triphosphate-based chemotherapy response assay to predict chemotherapeutic response in breast cancer. *Breast* 2008;17:19-26.
- Moreno-Aspitia A, Perez EA. Treatment options for breast cancer resis-

- tant to anthracycline and taxane. *Mayo Clin Proc* 2009;84:533-45.
22. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. *Annu Rev Med* 2002;53:615-27.
23. Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988;6:89-97.
24. Fredriksson I, Liljegren G, Arnesson LG, Emdin SO, Palm-Sjövall M, Fomander T, et al. Local recurrence in the breast after conservative surgery—a study of prognosis and prognostic factors in 391 women. *Eur J Cancer* 2002;38:1860-70.