

ATP-CRA 방법을 이용한 위암조직의 항암제 감수성 검사결과

영남대학교 의과대학 부속병원 외과학교실

이 제 형

목적: 진행성위암의 경우 근치적 수술 후 보조항암요법에
도 불구하고 5년 생존율이 그리 높지 않은 것으로 보고되
고 있다. 이에 항암제 감수성 검사를 기초로 한 항암요법
은 최소한 환자들에게 효과가 없는 약제 투여를 막을 수
있는 기회를 제공할 수 있다는 측면에서는 고무적이라 할
수 있다. 본 연구에서는 보조항암요법의 효과를 높이기 위
한 유효약제 선정을 위하여 항암제 감수성검사를 실시하
였으며 그 결과를 분석하여 항암제 선택에 이용하고자 임
상병리학적 요인에 따른 항암제 감수성을 비교하였다.

대상 및 방법: 2005년 8월부터 2006년 8월까지 영남대학교
병원 외과에서 위절제술을 받은 위암환자 81명의 위암절
제조직을 이용하여 항암제 감수성 검사를 실시하였다. 검
사방법은 ATP (Adenosine Triphosphate) based chemotherapy re-
sponse assay였다. 항암제 감수성과 임상병리학적 요인과의
상관관계를 보기 위하여 성별, 연령, 종양표지자(CEA 치,
CA19-9 치), 암의 위치, 진행암 형태, 조직학적 형태, 분화
유무, 침윤도, Lauren 분류, Ming 분류, 림프관 침윤 유무,
맥관 침윤 유무, 신경 침윤 유무, 림프절 전이 유무, 병리
학적 병기를 선정 비교하였다.

결과: 위암 환자를 대상으로 한 항암제 감수성 순위를 보
면 5-FU, Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin 순이었으며 통계학적
으로 유의했다(P=0.000). 성별, 연령, 종양표지자(CEA 치,
CA19-9 치), 암의 위치, 진행암 형태, 조직학적 형태, 분화 유무,
침윤도, Lauren 분류, Ming 분류, 림프관 침윤 유무, 맥관 침
윤 유무, 신경 침윤 유무, 림프절 전이 유무, 병리학적 병
기 모두에서 유의하게 감수성의 차이를 보였다.

결론: 위암절제조직에서 시행한 항암제 감수성 순위는 5-FU,
Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin의 순이었으며 위절제술을 받
은 위암환자의 절제조직을 이용 항암제 감수성검사를 시
행한 결과 약제별 임상병리학적 인자에 따라 감수성의 차
이가 있으므로 획일적인 항암화학요법을 실시하는 것보다
항암제 감수성 검사를 통하여 감수성 높은 약제들을 조합
하여 사용하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

일부에서 논란의 여지는 있으나 일반적으로 수술 후 병기
에 따라 보조항암화학요법이나 방사선 치료를 시행한다.(1)
위암에 대한 보조항암화학요법으로 종래에 사용되던 5-FU,
anthracycline을 비롯하여 topoisomerase I inhibitor, taxane, ox-
aliplatin 등 최근에 많은 항암제들이 개발, 사용되었지만(2)
진행성위암의 경우 근치적 수술 후 보조항암화학요법에 대
한 1990년 이후의 6개의 meta-analysis 중 2개에서만 생존율
이 향상되었고 그 결과도 만족스럽지 못하다.(3,4) 1950년대
부터 시작하여 수십 년간에 걸쳐 감수성이 높은 항암제 선
택을 위한 많은 연구가 이루어져 왔으나 이를 임상에 이용
하는 데에는 아직도 해결해야 할 문제점이 많이 제시되고
있다.(5-7) 현재 임상진료에서는 대부분의 경우 검증된 임
상시험을 거친 가장 효과적인 항암제를 환자에게 적용하고
있지만 힘든 부작용을 참으면서 항암화학요법을 마쳐도 기
대한 결과를 얻지 못하는 경우가 많다. 이에 항암제 감수성
검사를 기초로 한 항암요법은 최소한 환자들에게 효과가
없는 약제 투여를 막을 수 있는 기회를 제공할 수 있다는
측면에서 이점을 보인다. 최근 들어 항암제 감수성 검사가
보편화되면서 위암에 있어서도 유효약제 선정에 많이 시행
되고 있다. 본 연구에서는 보조항암화학요법의 효과를 높
이기 위한 유효약제 선정을 위하여 Adenosine Triphosphate
based chemotherapy response assay (ATP-CRA)를 실시하였으
며 그 결과를 분석하여 향후 항암제 선택에 이용하고자 대
상 환자들의 임상병리학적 요인과 항암제 감수성을 비교하
였다.

방 법

1) 연구대상

2005년 8월부터 2006년 8월까지 영남대학교 병원 외과에
서 위절제술을 받은 위선암환자 81명의 위암절제조직을 이
용하여 항암제 감수성 검사를 실시하였다. 검사를 시행한
모든 환자들에게 검사에 대한 설명을 했으며 동의서 작성
도 이루어졌다.

2) 항암제 종류

검사에 이용한 약물은 antimetabolite (MTX, 5-FU), anti-
biotics (MMC), anthracycline (epirubicin), epipodophyllotoxin

중심 단어: 위암, 항암제 감수성 검사

서 론

위암치료의 기본은 수술을 통한 근치적 절제이며 아직

책임저자: 이제형, 대구시 남구 대명 5동 317-5
영남대학교병원 외과, 705-717
Tel: 053-620-3580, Fax: 053-624-1213
E-mail: golhak@naver.com

접수일 : 2007년 7월 6일, 게재승인일 : 2007년 9월 5일

(etoposide), platinum analogue (carboplatin, cisplatin, oxaliplatin), camptothecin (irinotecan, topotecan), taxane (docetaxel, paclitaxel)이었다.

3) 암세포의 분리와 정상세포 제거

수술실에서 위절제술을 통해 얻어진 암조직은 주위의 정상조직, 괴사된 부위 등을 최대한 제외하여 채취된 후 100 U/ml penicilline (Sigma, St.Louis, MO, USA), 100 μg/ml streptomycin (Sigma, St.Louis, MO, USA), 100 μg/ml gentamycin (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA), 2.5 μg/ml amphotericin B (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA), 5% fetal bovine serum (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA)이 포함된 HBSS (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA) solution에 담겨 검사실로 운반되었다. 이송된 암조직은 70% 에탄올을 이용한 암조직 표면 세척과 정량 과정을 거친 후 외과 수술용 가위를 사용하여 1 mm 이하로 작게 분쇄하였으며 이후 dispase (Sigma, St. Louis, MO, USA), pronase (Sigma, St. Louis, MO, USA), DNase (Sigma, St. Louis, MO, USA) 등의 세포외 기질 효소를 처리하여 효소학적 분해 과정을 12시간에서 16시간 동안 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 수행하였다. 위 과정을 거친 검체는 cell strainer (BD Falcon, Bedford, MA, USA)를 이용하여 분해되지 않은 조직으로부터 세포를 분리하여 수거하였다. 분리된 세포는 ficoll (Histopaque-1077, 1.077 g/ml, Sigma) gradient centrifugation (400 g, 15 min)을 통해 죽은 세포와 적혈구를 제거하였다. 분리된 암세포가 충분한 경우는 anti-CD45 antibody에 부착된 magnetic bead (Mitenyi Biotech, Auburn, CA)를 이용하여 혈액에서 유래한 정상세포를 제거하였으며 매 단계마다 trypan blue exclusion으로 살아있는 세포수를 측정하였다.

4) 항암제 처리와 ATP assay

분리된 암세포는 10% FBS (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA)와 100 U/ml penicillin (Sigma, St. Louis, MO, USA), 100 μg/ml streptomycin (Sigma, St. Louis, MO, USA), 100 μg/ml gentamycin (GIBCO BRL, Rockville, MD, USA)배지를 이용하여 well 당 2,000~20,000 cells/100 μl로 희석하여 triplicate로 분주하였다. 이때 사용한 배양용기는 섬유아세포 등의 부착과 증식을 억제할 수 있는 96 well ultra low microplate (Costar, Cambridge, MA, USA)를 사용하였다. 이후 검사할 항암제를 100 μl 씩 첨가하여 48시간 동안 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다.

배양이 끝난 후에는 trypan blue exclusion으로 암세포의 생존율을 측정하였으며, 세포를 용해시키고, 세포용해액 속에 존재하는 ATP를 luciferin 및 과량의 luciferase (Roche, Mannheim, Germany)와 반응시켜 생성되는 flash type luminescence를 luminometer (Perkin elmer, Boston, MA, USA)로 측정하였다. 각 암세포의 사멸률(cell death rate : CDR)은 측

정된 luminescence 값을 통해 아래와 같이 계산하였다.

$$\text{암세포 성장 억제비 (Inhibition rate \%)} = \left(1 - \frac{\text{Mean luminescence in treated group}}{\text{Mean luminescence in untreated group}}\right) \times 100$$

살아있는 세포에서만 ATP가 존재하므로 생물발광(luminescence)이 적게 생성될수록 효과가 있는 항암제, 반대이면 효과가 없는 항암제로 판단한다. 매 실험마다 정도관리를 위해 intra assay mean coefficient of variation (CV)을 계산하였으며 intra assay mean CV가 30 이상이거나 양성 대조군의 측정값을 확인하여 항암제 미처리 대조군의 측정값이 양성 대조군인 105 pg ATP보다 작은 경우 검사 실패로 간주하였다.

5) 임상병리학적 요인 및 통계

항암제 감수성과 임상병리학적 요인과의 상관관계를 보기 위하여 성별, 연령, 종양표지자(CEA 지, CA19-9 지), 암의 위치, 진행암 형태, 조직학적 형태, 분화유무, 침윤도, Lauren 분류, Ming 분류, 림프관 침윤 유무, 맥관 침윤 유무, 신경 침윤 유무, 림프절 전이 유무, 병리학적 병기를 선정 비교하였다. 검사결과 얻어진 항암제에 대한 암세포 성장 억제비(inhibition rate)를 가지고 일원배치분석(one way anova test)을 실시하였으며 duncan method로 검정하였다. 모든 통계의 유의 수준은 95% 신뢰구간으로 P값이 0.05 이하인 경우로 하였다.

결 과

81명의 환자들의 임상병리학적 특성은 Table 1과 같다. 위암 환자를 대상으로 전체 항암제감수성 순위를 보면 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin 순이었으며 통계학적으로 유의했다(P=0.000), (Table 2).

60세 이상 군이 60세 미만 군에 비해 5-FU (P=0.035), carboplatin (P=0.026), topotecan (P=0.024), paclitaxel (P=0.041)에서 항암제 감수성이 높았다. 종양의 위치에 따른 감수성에서는 MMC (P=0.002)와 epirubicin (P=0.013)에서 상부가 가장 높았으며 하부 중부의 순이었다. Ming 분류에 따른 약제 감수성에서 docetaxel의 감수성이 expanding type에서 유의하게 높았다(P=0.012). 맥관침윤여부에 따른 감수성에서 맥관 침윤이 있는 경우 topotecan의 감수성이 유의하게 높았다(P=0.005). 이외의 다른 임상병리학적 인자와 약제별 감수성에는 유의한 상관관계는 없었다(Table 3).

분화유무에 따른 분석에서 분화성암의 경우 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin의 순이었으며(P=0.000), 미분화성암의 경우 5-FU, epirubicin, oxaliplatin, etoposide의 순으로

Table 1. Characteristics of the patients (n=81)

Factors		Patient No.
Gender	Male	54
	Female	27
Age	≤60	39
	>60	42
CEA	≤5	69
	>5	12
CA19-9	≤33	75
	>33	5
Location of tumor	Upper	5
	Middle	26
	Lower	50
Gross type	EGCA	31
	Borr II	9
	Borr III	38
	Borr IV	3
Histologic type	Well-differentiated	15
	Moderately-differentiated	33
	Poorly-differentiated	23
	Mucinous ca.	6
	Signet ring cell ca.	4
Differentiation	Differentiated	48
	Undifferentiated	33
Depth of invasion	T1	29
	T2	33
	T3	15
	T4	4
Lauren classification	Intestinal	31
	Diffuse	31
	Mixed	17
Ming classification	Expanding	11
	Infiltrative	7
	Mixed	43
Lymphatic invasion	+	52
	-	29
Venous invasion	+	10
	-	71
Neural invasion	+	27
	-	54
Lymph node metastasis	+	44
	-	37
TNM stage	Ia	24
	Ib	18
	II	14
	IIIa	10
	IIIb	8
	IV	7

Table 2. Inhibition rates of each drug used in chemosensitivity test for gastric cancer tissues

Drugs	No.	Mean Sensitivity	S.D.
5-FU	81	40.7	10.5
Epirubicin	78	37.2	15.6
Irinotecan	81	32.2	19.6
Oxaliplatin	80	31.4	14.2
Etoposide	79	30.4	19.1
MMC	80	30.2	16.7
MTX	81	28.5	10.8
Cisplatin	81	22.8	12.6
Topotecan	77	22.6	10.2
Carboplatin	81	15.5	11.3
Paclitaxel	80	15.5	14.1
Docetaxel	81	13.2	12.5

No. = number; S.D. = standard deviation. P-value are 0.000 compared with each factor.

나타났다(P=0.000). 침윤도에 따른 분석에서 T1의 경우 5-FU, irinotecan, epirubicin, MMC의 순이었으며(P=0.000), T2의 경우 5-FU, epirubicin, etoposide, MTX 순이었으며(P=0.000), T3에서는 5-FU, epirubicin, oxaliplatin, etoposide 순으로 통계학적인 유의성을 보였고(P=0.000), T4에서는 epirubicin, oxaliplatin, 5-FU, irinotecan 순이었지만 통계학적인 유의성은 없었다(P=0.060). 림프관침윤에 따른 분석에서 침윤이 있는 군에서는 5-FU, epirubicin, oxaliplatin, irinotecan 순으로 나타났으며(P=0.000), 침윤이 없는 군에서는 5-FU, epirubicin, MMC, irinotecan 순으로 나타났고(P=0.000). 맥관 침윤에 따른 분석에서 침윤이 있는 군은 epirubicin, 5-FU, irinotecan, oxaliplatin 순으로 나타났고(P=0.000), 없는 군에선 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin 순으로 나타났고(P=0.000). 신경침윤에 따른 분석에서 침윤이 있는 군은 epirubicin, 5-FU, oxaliplatin, etoposide 순이었으며(P=0.000), 없는 군에선 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin 순이었다(P=0.000). 림프절 전이유무에 따른 분석에서 전이가 있는 군에서는 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin 순이었으며(P=0.000), 전이가 없는 군에서는 5-FU, epirubicin, MMC, oxaliplatin 순이었다(P=0.000). 병리학적 병기에 따른 분석에서 stage Ia에서는 5-FU, epirubicin, MMC, oxaliplatin 순으로 나타났고(P=0.000), stage Ib에서는 5-FU, irinotecan, epirubicin, MTX 순이었으며(P=0.000), stage II에서는 5-FU, epirubicin, MTX, etoposide 순(P=0.000), stage IIIa에서는 5-FU, oxaliplatin, epirubicin, irinotecan 순(P=0.000), stage IIIb에서는 5-FU, epirubicin, etoposide, MMC 순(P=0.001), stage IV에서는 5-FU, epirubicin, irinotecan, MTX 순으로 나타났고(P=0.000), (Table 4).

Table 3. Comparison of Inhibition rate of each drug and clinicopathologic factors

Drugs	Factors	No.	Mean	S.D.	P-value
5-FU	Age				0.035
	≤60	39	38.1	8.8	
	>60	42	43.1	11.5	
Carboplatin	Age				0.026
	≤60	39	12.7	10.6	
	>60	42	18.2	11.3	
Topotecan	Age				0.024
	≤60	37	19.9	9.8	
	>60	40	25.1	9.9	
	Venous invasion				
	(+)	10	30.8	12.5	0.005
	(-)	67	21.4	9.3	
Paclitaxel	Age				0.041
	≤60	39	12.2	11.7	
	>60	41	18.6	15.5	
MMC	Tumor location				0.002
	Upper	5	52.7	16.3	
	Middle	23	23.7	12.8	
	Lower	52	30.2	16.6	
Epirubicin	Tumor location				0.013
	Upper	5	55.8	21.7	
	Middle	23	33.5	13.9	
	Lower	50	37.1	14.8	
Docetaxel	Ming Classification				0.012
	Expanding	11	20.3	13.5	
	Mixed	7	14.3	9.8	
	Infiltrative	43	9.5	9.9	

Values are significant if P value is under 0.05 (one way anova c duncan method).

고 찰

위암은 최근 위내시경을 통한 조기진단이 늘어나고 발병률 자체는 감소하고 있으나 아직도 우리나라에서는 암 발생률에서 1위를 차지하고 있으며 전체 암 사망원인 중 2위를 차지하는 가장 흔한 악성 종양이다. 위암으로 근치적 절제수술을 시행한 환자에 있어서 진행성위암의 경우 수술 후 보조 항암요법에도 불구하고 5년 생존율이 그리 높지 않은 것으로 보고 되고 있다.(3-4) 또한 동일한 병기의 환자에서 동일한 요법의 항암 치료를 시행하여도 재발률이나 재발양상은 환자마다 차이가 있으며 환자 개인의 치료의 반응도를 정확하게 예측하기는 매우 어렵다. 그러므로 적절한 항암제의 선택은 환자의 치료방침 결정에 있어서 중요한 문제이며 이에 따라 최근 항암제 감수성 검사의 필요성이 대두되고 있다.

Table 4. Comparison of clinicopathologic factors and drugs of high inhibition rate of chemosensitivity test

Factors		Drugs*
Differentiation	Differentiated	5-FU, Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin
	Undifferentiated	5-FU, Epirubicin, Oxaliplatin, Etoposide
Depth of invasion	T1	5-FU, Irinotecan, Epirubicin, MTX
	T2	5-FU, Epirubicin, Etoposide, MTX
	T3	5-FU, Epirubicin, Oxaliplatin, Etoposide
	T4	Epirubicin, Oxaliplatin, 5-FU, Irinotecan
Lymphatic invasion	+	5-FU, Epirubicin, Oxaliplatin, Irinotecan
	-	5-FU, Epirubicin, MMC, Irinotecan
Venous invasion	+	Epirubicin, 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin
	-	5-FU, Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin
Neural invasion	+	Epirubicin, 5-FU, Oxaliplatin, Etoposide
	-	5-FU, Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin
Lymph node metastasis	+	5-FU, Epirubicin, Irinotecan, Oxaliplatin
	-	5-FU, Epirubicin, MMC, Oxaliplatin
Pathologic stage	Ia	5-FU, Epirubicin, MMC, Oxaliplatin
	Ib	5-FU, Irinotecan, Epirubicin, MTX
	II	5-FU, Epirubicin, MTX, Etoposide
	IIIa	5-FU, Oxaliplatin, Epirubicin, Irinotecan
IIIb	5-FU, Epirubicin, Etoposide, MMC	
IV	5-FU, Epirubicin, Irinotecan, MMC	

*Tested drug: MTX, 5-FU, MMC, epirubicin, etoposide, carboplatin, cisplatin, ox aliplatin, irinotecan, topotecan, docetaxel, paclitaxel. Each drug group shows best inhibition rate in duncan method. P-value are 0.05 compared with each factor.

1980년대 초반에 항암제 감수성 검사로서 subrenal capsule assay가 있었지만 효율성이 떨어지고 가격이 비싸며 많은 시간이 소요되는 단점 때문에 실용화되진 못했다.

이후부터 the human tumor clonogenic assay (HTCA), thy-

midine incorporation assay (TIA), succinic dehydrogenase inhibition (SDI) assay, methylthiazoletetrazolium (MTT) assay, histoculture drug response assay (HDRA) 등 여러 가지 in vitro 항암제 감수성 검사가 개발되었으나 이 방법들은 몇 가지 문제점으로 널리 실용화되진 못했다. 예를 들어 HTCA와 TIA는 상대적으로 큰 검체가 필요했고 검체 배양 성공률이 높지 못했으며, SDI와 MTT assay는 역시 성공률이 낮았고 fibroblast 등으로 인한 오염의 문제가 있었다. 또한 HDRA는 임상적으로 쓰이는 항암제 농도보다 많은 농도의 항암제가 검사에 쓰였으며 작용기전도 달랐다. ATP-CRA는 다른 항암제 감수성 검사와 비교하여 여러 가지 장점이 있는데 세포 생존율을 예측하는데 더 예민하며, 암세포와 정상세포의 구별이 쉽고, 적은양의 검체로도 실험이 가능한 점 등이다. 현재 흑색종, 유방암, 난소암, 대장암 등에서 임상적용을 하고 있으나 위암에 대한 임상병리학적 요인과 항암제 감수성간의 비교분석에 대한 보고는 아직 미미하다. Schlag와 Schreml, Kern 등이 폐암, 생식기암, 갑상선암 등의 여러 종양에 대하여 집락형성검사를 이용하여 원발병소 및 전이 병소간의 항암제에 대한 감수성의 차이를 보고한 바 있다.(8,9) Suto 등은 암세포의 분화정도 및 암의 병기에 따른 항암제 감수성의 차이를 살펴 본 바 항암제에 대한 감수성과 암세포의 분화 및 암의 병기와는 아무런 상관관계가 없음을 확인하였으나, 다만 5-FU는 병기가 높은 군에서 낮은 군보다 감수성이 떨어짐을 보고하였다.(10)

병리학적 병기가 확인되고 감수성 검사결과가 나오게 되면 진행암(2~4기)의 경우 감수성결과에 따라 단독 혹은 병합제제의 항암제를 보조요법으로 실시함으로써 임상에 적용하였다.

ATP-CRA를 이용한 위암에 대한 감수성 검사의 성공률은 대략 85~90%이다. 본 연구에서의 실험 성공률은 97%로 기존의 보고보다 우수하였다. 또한 조직을 떼어내서 실험실로 이송한 후 10일 이내에 결과를 알 수 있었으므로 지연되지 않고 항암제의 선택 및 투여가 가능하였다.

위암절제조직에서 시행한 항암제 감수성 순위는 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin의 순이었으며 위절제술을 받은 위암환자의 절제조직을 이용 항암제 감수성검사를 시행한 결과 임상 병리학적 인자에 따른 약제별 감수성의 차이가 확인되어 획일적인 항암화학요법을 실시하는 것보다 항암제 감수성 검사를 통하여 감수성 높은 약제들을 조합하여 사용하는 것이 바람직할 것으로 보인다.

본 연구에서 약제별 감수성의 차이는 발견되었지만 단일 약제에 대한 감수성 검사결과이므로 약제 상호간의 상승효과가 기대되는 다병합제에 대한 연구가 향후 수행되어야 할 것으로 생각된다.

또한 본 연구는 in vitro에서의 검사결과이므로 향후 in vitro 실험 결과를 토대로 하여 항암제 감수성 검사 결과와 환자의 예후와의 상관 관계 등 실제 환자에게 적용하여 얻

은 임상결과를 전향적으로 비교하는 연구가 진행되어야 할 것이다.

결 론

본 연구에서는 보조항암화학요법의 효과를 높이기 위한 유효약제 선정을 위하여 영남대학교 병원 외과에서 위절제술을 받은 위선암환자 81명의 위암절제조직을 이용하여 항암제 감수성 검사를 실시하였다. ATP-CRA (Adenosine Triphosphate based chemotherapy response assay)를 실시하였으며 그 결과를 분석하여 향후 항암제 선택에 이용하고자 대상 환자들의 임상병리학적 요인과 항암제 감수성을 비교하였다.

위암절제조직에서 시행한 항암제 감수성 순위는 5-FU, epirubicin, irinotecan, oxaliplatin의 순이었으며 위절제술을 받은 위암환자의 절제조직을 이용 항암제 감수성검사를 시행한 결과 약제별 임상 병리학적 인자에 따라 감수성의 차이가 확인되어 획일적인 항암화학요법을 실시하는 것보다 항암제 감수성 검사를 통하여 감수성 높은 약제들을 조합하여 사용하는 것이 바람직할 것으로 보인다. 그러나 본 연구는 단일 약제에 대한 검사이므로 약제 상호간의 상승효과가 기대되는 다병합제에 대한 연구가 향후 수행되어야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
2. Schoffski P. New drugs for treatment of gastric cancer. *Ann Oncol* 2002;13(suppl 2):13-22.
3. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001;40:309-326.
4. Panzini I, Gianni L, Fattori PP. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer. A meta-analysis of randomised trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002;88:21-27.
5. KSST (Group for sensitivity testing of tumors): In vitro short-term test to determine the resistance of human tumor to chemotherapy. *Cancer* 1981;48:2127-2130.
6. Jaekyung R. In vitro cytotoxicity of various anticancer drugs to short-term cultured gastric adenocarcinoma cell lines. *J Korean Cancer Assoc* 1991;23:495-517.
7. Hoyeon S, Kangsoon R. In vitro chemosensitivity test of primary human tumors in soft agar culture. *J Korean Soc Microbiol* 1990;25:365-372.
8. Schleg P, Schreml W. Heterogeneity in growth and drug sensitivity of primary tumors and metastases in the human colony-forming assay. *Cancer Res* 1982;42:4086-4088.
9. Kern DH, Tanigawa N, Bertelsen CA, Sondak VK, Morton

DL. Heterogeneity of chemosensitivity response of human tumors. In: Sydney ES, Jeffrey MT, eds. Human Tumor Cloning. 2nd ed. Orlando: Grune & Stratton, 1984:12-24.

10. Suto A, Kubota J, Shimoyama Y. MTT assay with reference to the clinical effect of chemosensitivity. J Surg Oncol 1989; 42:28-29.

= Abstract =

The Results of the ATP Based Chemotherapy Response Assay in Gastric Cancer Tissues

Je-Hyung Lee, M.D.

Department of Medical Science, The Graduate School, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose: Recently, chemosensitivity tests have become widely used for the selection of effective drugs in gastric cancer patients. In this study, a chemosensitivity test was performed to select agents to increase the effectiveness of adjuvant chemotherapy.

Materials and Methods: Chemosensitivity testing was performed in 81 gastric cancer patients that received a gastrectomy at the Yeungnam University Hospital. An ATP (adenosine triphosphate) based chemotherapy response assay was used. Clinicopathological factors such as sex, age, expression of tumor markers (CEA and CA19-9 levels), location of the tumor, morphology of advanced cancer, histological type, cell differentiation, depth of invasion, Lauren classification, Ming classification, lymphatic invasion, vascular invasion, neural invasion, lymph node metastasis and TNM stage were used to correlate the chemosensitivity and clinicopathological factors.

Results: The most effective antitumor agents in gastric cancer patients were (in order of effectiveness) 5-FU, Epirubicin, Irinotecan and Oxaliplatin in our series. The chemosensitivity test showed a significant difference in susceptibility according to clinicopathological factors.

Conclusion: Further studies on multidrug therapy are needed to evaluate synergistic effects of drugs. Therefore, for effective chemotherapy, it is more efficacious to select a chemosensitive drug than continue to use the same drug regimen.

(J Korean Gastric Cancer Assoc 2007;7:160-166)

Key Words: Gastric cancer, Chemotherapy response assay