

## HDRA 방법을 이용한 연부육종에서의 생체외 항암제 감수성 검사

박종훈 · 전대근 · 조완형 · 송원석 · 이수용 · 김문보\*

원자력병원 정형외과, 메타바이오\*

**목적:** 연부육종의 진단 시에 채취한 일부 조직으로 *in vitro* 조직배양 기술을 이용한 감수성 검사를 실시하여 유용한 항암제 선택의 지침을 마련할 수 있는 가능성을 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2002년 3월부터 2004년 3월까지 본원 정형외과에 내원하여 연부육종으로 진단을 받은 환자 가운데 조직배양에 필요한 검체를 확보할 수 있었던 30예를 대상으로 하였다.

**결과:** 모든 연부 종양에서 통계학적으로 의미 있는 저해율을 보인 제제는 Doxorubicin (Adriamycin)과 CDDP (Cisplatin)이었다. Doxorubicin의 경우 지방육종에서 가장 감수성이 높았으며, CDDP의 경우는 활막 육종과 악성 섬유성 조직구종에서 높은 감수성을 보였다. 조직학적 형태상으로 분류한 바에 의하면 원형 세포형과 다형성 세포형에서 방추 세포형에서 보다 두 제제의 저해율이 높았으며, 원형 세포형에서는 BLM (Bleomycin), CTX (Cyclophosphamide), VP-16 (Etoposide), IFS (Ifosfamide) 등도 30% 이상의 성장 저해율을 보였다.

**결론:** 기존의 감수성 검사에 비하여 민감도 및 예민도에서 우수하고 쉬운 방법으로 보고되고 있는 HDRA를 이용한 항암제 감수성 검사는 향후 지속적인 데이터의 축적 및 장기간의 임상 결과와의 비교 평가를 거친다면 연부육종 항암제 선택의 좋은 지침이 될 수 있을 것으로 생각한다.

**색인 단어:** 연부육종, HDRA, 성장 저해율

### In Vitro Chemosensitivity Test of Human Soft Tissue Sarcoma Using the HDRA (Histoculture Drug Response Assay) Method

Jong Hoon Park, M.D., Dae Geun Jeon, M.D., Wan Hyung Cho, M.D., Won Seok Song, M.D.,  
Soo Yong Lee, M.D., and Moon Bo Kim, Ph.D.\*

Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; Metabio Research Center Inc.\*, Seoul, Korea

**Purpose:** To investigate the variation in the chemosensitivity in soft tissue sarcoma (STS), fresh biopsy with sample for culture was tested using the histoculture drug response assay (HDRA) method.

**Materials and Methods:** 30 samples of fresh STS were obtained during either biopsy or surgical removal at our hospital between March, 2002 and March, 2004.

**Results:** Drug sensitivity testing by HDRA showed that two drug, Doxorubicin and CDDP, had a significantly higher inhibition rate than BLM, CTX, DTIC, VCR or VP-16 in the thirty STS tested. Doxorubicin showed the highest inhibition rate in the liposarcoma. CDDP showed the significant inhibition rate in the synovial sarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Depending on the morphological type, round cell sarcoma and pleomorphic sarcoma were more sensitive to Doxorubicin and CDDP than spindle cell sarcoma. In the round cell sarcoma, BLM, CTX, VP-16 and IFS also showed above 30% inhibition rate.

**Conclusion:** Drug sensitivity testing in STS should be evaluated with clinical outcome in the future and then HDRA will provide useful information for selection of an anticancer agent for STS because of its ease of evaluation and high predictability.

**Key Words:** Soft tissue sarcoma, HDRA, Inhibition rate

통신저자 : 이 수 용  
서울시 노원구 공릉동 215-4  
원자력병원 정형외과  
TEL: 02-970-1243 · FAX: 02-970-2403  
E-mail: sylee@kcch.re.kr

Address reprint requests to  
Soo Yong Lee, M.D.  
Department of Orthopedic Surgery, Korea Cancer Center Hospital,  
215-4 Gongneung-dong, Nowon-gu, Seoul 139-706, Korea  
Tel: +82.2-970-1243, Fax: +82.2-970-2403  
E-mail: sylee@kcch.re.kr

연부 조직 육종은 악성 종양의 1% 이하를 차지하는 흔치 않은 종양이다<sup>4)</sup>. 수술적 절제 후 약 20% 이상의 경우에서 전이 양상을 보이기에, 외과적 치료 못지않게 항암 화학 요법이 치료상 중요하다. 그러나 동일 진단명 하에서 동일 약물에 대해서도 다양한 반응을 보이는 등 조직학적으로 다양한 양상을 보이며, 다른 암 종에 비하여 상대적으로 빈도가 매우 낮은 종양이기에 횡문근육종을 제외한 대부분의 연부 조직 육종의 경우 항암 화학 요법이 구체화 되어 있지 않다<sup>5,12,14)</sup>. 따라서 암 종과 환자 개개인에 따른 약제에 대한 암세포의 감수성을 확인하고자 하는 *in vitro* predictive assay가 치료자들의 요구에 의하여 필수적으로 개발되어 왔으나, 최근까지 실제 임상에 적용하기에는 만족할 만한 조건들을 갖춘 방법들이 제시되지 못하고 있다. 1991년에 Hoffman<sup>7)</sup>에 의해 보고된 HDRA에 의한 *in vitro* 항암제 감수성 연구는 세포 단위로 배양을 한 후에 약물의 감수성을 보는 방법이 아니라 3차원적으로 종양 조직 자체를 배양한 후에 감수성을 확인하는 방법이다. 이 방법은 80~90%의 임상 일치율과 100%의 민감도를 보이며 특이도도 90.6%에 달한다는 보고<sup>6)</sup>가 있을 만치 여러 종양에서 임상적으로 의미 있는 평가를 받고 있다. 연부 조직 육종의 경우는 종양과 항암제들과의 구체적인 연관성을 보여주는 연구가 미진한 상황이며, 특히 국내에서는 연부 조직 육종에 대한 항암제 감수성 실험은 전혀 없는 실정이다. 이에 본원에 내원하여 연부육종 진단을 받은 환자들 가운데 배양에 필요한 조직을 채취할 수 있었던 30명을 대상으로 연부 육종에 대한 HDRA 결과를 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2002년 3월부터 2004년 3월까지 본원에 내원하여 연부육종 진단을 받은 환자들 가운데 조직배양에 필요한 검체를 확보할 수 있었던 30예를 대상으로 하였다. 남녀비는 남자가 14명, 여자가 16명이었으며 평균 연령은 32세였다.

진단별로는 악성 섬유성 조직구종(Malignant fibrous histiocytoma) 7예, 지방육종(Liposarcoma) 9예, 활막육종(Synovial sarcoma) 4예, 평활근육종(Leiomyosarcoma) 2예, 횡문근육종(Rhabdomyosarcoma) 2예, 말초신경의 악성종양(Malignant peripheral nerve sheath tumor) 3예, 섬유육종(Fibrosarcoma) 1예, 원

시 신경 외배엽종(Primitive neuro ectodermal tumor) 1예 그리고 투명세포육종(Clear cell sarcoma) 1예였다. 한편 조직학적 형태별 분류상으로는 방추 세포형(Spindle cell type)이 10예, 원형 세포형(Round cell type) 8예 그리고 다형성 세포형(Pleomorphic cell type)이 12예였다(Table 1).

### 2. 연구방법

30예의 연부육종을 진단별, 조직학적 형태별로 분류하여 HDRA 방법을 이용하여 성장 저해율을 구하였다.

1) 실험에 사용된 항암제의 농도는 Anticancer사의 농도를 기본으로 사용하는데, 그 기준은 약제의 조직 내

**Table 1.** Individual data, diagnosis and pathological subtype of 30 patients with soft tissue sarcoma eligible for the study

| Patients No. | Age (yr) | Sex | Diagnosis          | Pathological subtype |
|--------------|----------|-----|--------------------|----------------------|
| 1            | 59       | M   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 2            | 36       | M   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 3            | 79       | F   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 4            | 30       | F   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 5            | 37       | M   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 6            | 36       | M   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 7            | 40       | M   | MFH*               | Pleomorphic type     |
| 8            | 55       | F   | Liposarcoma        | Pleomorphic type     |
| 9            | 28       | F   | Liposarcoma        | Pleomorphic type     |
| 10           | 56       | F   | Liposarcoma        | Pleomorphic type     |
| 11           | 53       | F   | Liposarcoma        | Pleomorphic type     |
| 12           | 53       | F   | Liposarcoma        | Round cell type      |
| 13           | 30       | M   | Liposarcoma        | Round cell type      |
| 14           | 41       | M   | Liposarcoma        | Round cell type      |
| 15           | 58       | M   | Liposarcoma        | Round cell type      |
| 16           | 59       | M   | Liposarcoma        | Round cell type      |
| 17           | 17       | F   | Rhabdomyosarcoma   | Round cell type      |
| 18           | 12       | M   | Rhabdomyosarcoma   | Round cell type      |
| 19           | 12       | M   | PNET <sup>†</sup>  | Round cell type      |
| 20           | 25       | M   | Synovial Sarcoma   | Spindle cell type    |
| 21           | 32       | M   | Synovial Sarcoma   | Spindle cell type    |
| 22           | 36       | F   | Synovial Sarcoma   | Spindle cell type    |
| 23           | 35       | F   | Synovial Sarcoma   | Spindle cell type    |
| 24           | 66       | F   | Leiomyosarcoma     | Spindle cell type    |
| 25           | 45       | M   | Leiomyosarcoma     | Spindle cell type    |
| 26           | 52       | M   | MPNST <sup>‡</sup> | Spindle cell type    |
| 27           | 40       | M   | MPNST <sup>‡</sup> | Spindle cell type    |
| 28           | 23       | F   | MPNST <sup>‡</sup> | Spindle cell type    |
| 29           | 52       | M   | Fibrosarcoma       | Spindle cell type    |
| 30           | 21       | F   | Clear cell sarcoma | Pleomorphic type     |

F, Female; M, Male; \*MFH, Malignant fibrous histiocytoma; <sup>†</sup>PNET, Primitive neuroectodermal tumor; <sup>‡</sup>MPNST, Malignant peripheral nerve sheath tumor.

농도를 기준으로 하여 오랜 기간동안 농도별로 실험을 하여 그 결과를 기존의 약제효능과 비교하여 농도를 정한다<sup>3)</sup>. 예를 들면 CDDP의 경우 여러 농도로 HDRA를 하여 그 결과 치를 임상적으로 33%의 환자에게 효과가 있다는 논문보고와 비교하여 결정한다. 다만 실험실마다 배양조건과 사용하는 약제에 따라 다르기 때문에 오랫동안의 실험 데이터를 축적하여 수정하게 된다. 본 연구에서 사용한 약제의 농도는 Doxorubicin (6 µg/mL), CDDP (10 µg/mL), CTX (20 µg/mL), IFS (250 µg/mL), VCR (2 µg/mL), VP-16 (50 µg/mL), DTIC (Dacarbazine, 4 µg/mL) 그리고 BLM (20 µg/mL)로 정하였다.

## 2) HDRA

환부로부터 얻은 150 mg 이상의 종양조직을 Hank's balanced salt solution (HBSS; gibco, Gaithersburg, MD) medium에 넣어 4℃ 상태로 24시간 이내에 실험실로 옮긴다. 적출된 조직을 잘게 잘라 10-15 mg 정도의 크기로 만든 후 조직 염색 방법을 통하여 살아있는 조직을 선택한다. 24 well에 준비된 collagen sponge gel (Gel Foam; Pharmacia & UpJohn Inc., UK)위에 올려놓고 배양액(RPMI 1640 medium, 20% FCS, Sigma, St. Louis, MO)을 넣은 상태에서 하루 동안 처리한다. 이틀째에 대상이 되는 각각의 항암제를 정해진 농도에 맞게 처리하여 72시간 동안 배양한다. 같은 암 조직을 약제를 처리하지 않고 Phosphate buffered saline (PBS)를 넣어 배양한 것을 대조군으로 한다.

## 3) MTT end point assay

약제 처리 3일 후 배양액을 제거하고 각각의 well에

0.1 mg/dL collagenase (type I)를 포함하는 HBSS와 5 mg/dL의 PBS에 녹여진 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT, Sigma)를 각각 100 µL씩 넣어주고, 37℃에서 4시간 동안 배양한다. 이후에 배양액을 제거하고 0.5 mL의 DMSO를 넣어 추출한 추출물을 각각 10 µL씩 plate에 옮긴 후 540 nm에서 분광흡광계(SPECTRA max 340PC, Molecular Devices)로 흡광도를 측정한다. 측정된 흡광도는 다음의 공식을 이용하여 성장 저해율을 계산한다.

성장 저해율(inhibition rate)=(1-T/C)×100

T: 항암제를 처리한 well의 조직 g당 흡광도

C: PBS를 처리한 대조군 well의 조직 g당 흡광도

성장 저해율이 30% 이상이면 각 약제의 농도에 대한 암세포의 감수성이 양성인 것으로 판정한다. 30% 이상을 감수성 양성으로 판단한 것은 실험 방법에 있어서 민감한 MTT assay를 사용하고 있으며, 그 밖의 실험에서 발생하는 실험적 오차를 보정해 주기 위해서 오랜 기간 동안 축적된 데이터에 의해 판단하여 내린것이다.

## 4) 통계

One way ANOVA와 multiple comparison test를 이용 하였으며 p 값이 0.05 이하인 경우 통계적 의미가 있는 것으로 간주하였다.

# 결 과

## 1. 진단별 성장저해도

전체 육종을 기준으로 평가한 바에 의하면 Doxorubicin, CDDP가 각각 43.5±21.5%와 50.0±23.0%,

Table 2. *In vitro* chemosensitivity test of STS

| Diagnostic Type  | Inhibition Rate (%) |            |           |                        |                        |                        |                        |                        |
|------------------|---------------------|------------|-----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                  | Doxorubicin         | CDDP       | BLM       | DTIC                   | CTX                    | VCR                    | VP-16                  | IFS                    |
| All Sarcoma      | 43.5±21.5           | 50.0±23.0  | 21.4±11.8 | 17.0±18.5 <sup>†</sup> | 19.5±17.1 <sup>†</sup> | 17.8±18.0 <sup>†</sup> | 21.2±16.2 <sup>†</sup> | 26.7±20.9 <sup>†</sup> |
| MFH              | 43.4±26.0           | 68.5±14.3  | 18.6±7.5  | 21.2±19.5 <sup>†</sup> | 17.6±22.1 <sup>†</sup> | 16.2±23.4 <sup>†</sup> | 2.5±14.8               | 25.4±31.7              |
| Liposarcoma      | 53.0±17.8           | 47.2±20.75 | 29.2±8.4  | 10.8±15.6 <sup>†</sup> | 15.7±15.6 <sup>†</sup> | 18.8±17.3 <sup>†</sup> | 25.0±21.2*             | 27.1±15.6              |
| Synovial Sarcoma | 44.5±12.0           | 65.0±11.5  | 19.5±10.6 | 22.0±32.0              | 23.2±16.5              | 11.0                   | 37.0±1.4               | 25.0±25.5              |
| Leiomyosarcoma   | 7.5±2.1             | 15.5±9.1   | ND        | 33.0                   | 9.0±8.4                | 11.0                   | 22.0                   | 21.5±2.1               |
| Rhabdomyosarcoma | 46.0±8.4            | 41.5±20.5  | 38.0      | 3.0                    | 49.5±20.5              | 39.0                   | 31.0                   | 53.0                   |
| MPNST            | 33.6±32.3           | 37.3±36.6  | 15.3±14.6 | 11.5±10.6              | 14.0±4.3               | 0.5±1.4                | 14.6±9.2               | 32.0±22.6              |

The data are expressed as mean±S.D. \*p<0.05; compared with inhibition rate of ADR, <sup>†</sup>p<0.05; compared with Inhibition rate of CDDP. ND, not done; STS, Soft tissue sarcoma; CDDP, Cisplatin; BLM, Bleomycin; DTIC, Dacarbazine; CTX, Cyclophosphamide; VCR, Vincristine; VP-16, Etoposide; IFS, Ifosfamide; MFH, Malignant fibrous histiocytoma; MPNST, Malignant peripheral nerve sheath tumor.

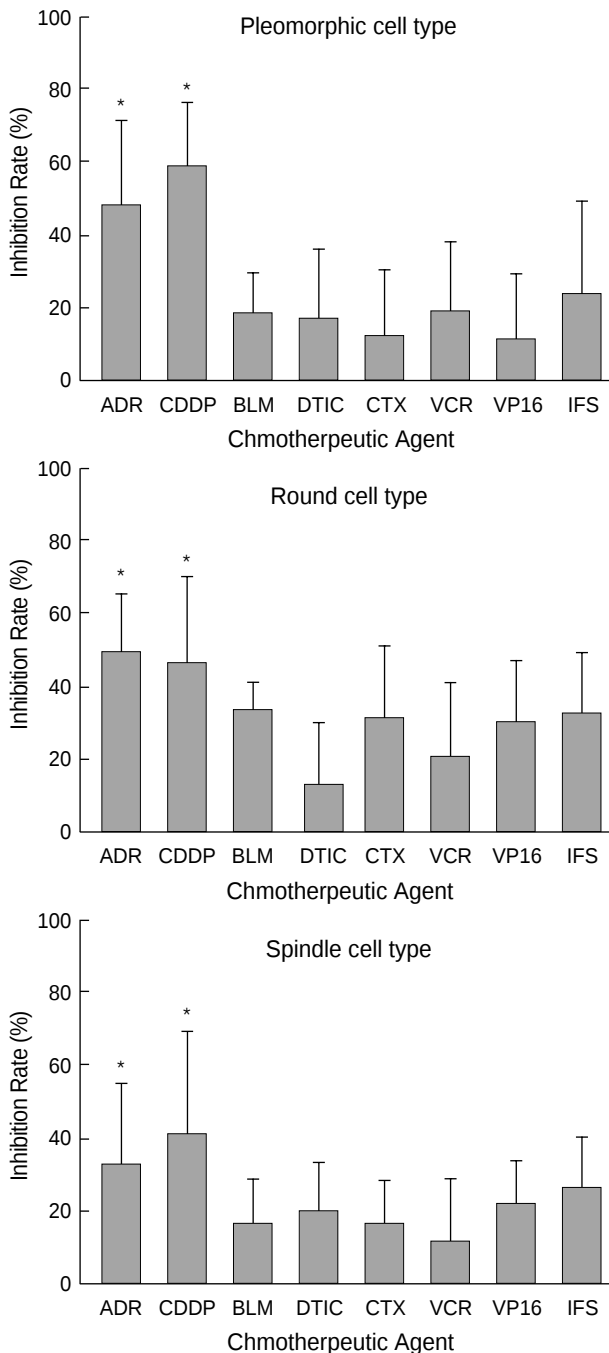


Fig. 1. *In vitro* chemosensitivity test of each morphological type in STS. \* $p < 0.05$ : compared with inhibition rates of BLM, DTIC, CTX, VCR, VP16, IFS. STS, Soft tissue sarcoma; CDDP, Cisplatin; BLM, Bleomycin; DTIC, Dacarbazine; CTX, Cyclophosphamide; VCR, Vincristine; VP-16, Etoposide; IFS, Ifosfamide.

$p < 0.05$ 로 의미 있는 결과를 보였으며 다른 제제들은 30%를 넘지 못하였다. 악성 섬유성 조직구종과 지방육종 그리고 활막 육종에서는 두 제제가 다른 제제들에 비하여 통계적으로 유의한 수준으로 성장 저해율이 높았으

며, 특히 Doxorubicin의 경우 지방육종( $53.0 \pm 17.8\%$ ,  $p < 0.05$ )에서, CDDP는 악성 섬유성 조직구종( $68.5 \pm 14.3\%$ ,  $p < 0.05$ ) 및 활막 육종( $65.0 \pm 11.5\%$ ,  $p < 0.05$ )에서 다른 제제들에 비하여 높은 성장 저해율을 보였으며 타 제제들은 30% 이하의 성장 저해율을 보였다. 횡문근육종에서는 Doxorubicin ( $46.0 \pm 8.4\%$ ), CDDP ( $41.5 \pm 20.05\%$ ), CTX ( $49.5 \pm 20.5\%$ )의 성장 저해율을 보였으나 증례수( $n=3$ ) 수가 적어서 통계적인 유의성을 확인할 수는 없었으며, 비교적 고른 성장 저해율을 보인 Doxorubicin, CDDP도 평활근육종에서는 각각  $7.5 \pm 2.1\%$ 와  $15.5 \pm 9.1\%$ 라는 낮은 저해율을 보였으나 이 또한 증례수( $n=2$ )가 적어서 통계적 의의를 찾을 수는 없었다(Table 2).

## 2. 조직학적 형태별 성장 저해율

Doxorubicin과 CDDP는 다형성 세포형( $48.45 \pm 22.84\%$ ,  $59.27 \pm 16.85\%$ ,  $p < 0.05$ )과 원형 세포형( $49.75 \pm 15.60\%$ ,  $46.88 \pm 23.07\%$ ,  $p < 0.05$ )에서 다른 제제들에 비해 통계학적으로 의미 있는 성장 저해율을 보였다. 방추 세포형에서도 30% 이상의 성장 저해율을 보였으나, 다른 세포형에 비하여 낮은 편이었다(Fig. 1). 방추 세포형과 다형성 세포형과는 달리 원형 세포형에서는 BLM ( $34.0 \pm 6.93\%$ ), CTX ( $31.63 \pm 19.51\%$ ), VP-16 ( $30.60 \pm 16.5\%$ ), IFS ( $33.0 \pm 16.25\%$ )에서 30% 이상의 성장 저해율을 보였으나 통계학적인 의미는 없었다.

## 고 찰

항암제에 대한 감수성은 암 종 및 각 암 종의 조직학적 다양성 그리고 개개 환자에 따라 다양하게 나타난다. 감수성의 정도에 따라 부작용 및 치료의 결과에 상당한 차이가 발생하기에 약제에 대한 암세포의 감수성을 알고자 하는 *in vitro* predictive assay가 발달되어 왔다. 실제 임상에서 활용 가능한 항암제 감수성 검사 방법으로 인정받기 위해서는 생체와는 다른 조건에서 성장하는 세포 주 배양 방법 등으로는 재현성을 얻기가 힘들다. 따라서 *in vivo*와 같은 조건 내지는 유사한 조건 하에서 배양되는 기술이 선행되어야 할 것이다. 초기의 방법은 암 조직을 분해하여 세포 부유물 단위에서 알아보는 것이었다. 이는 세포 간에 미치는 영향을 차단함으로써 생

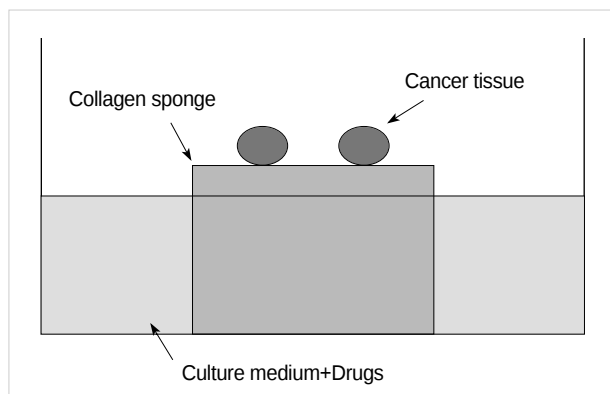


Fig. 2. Histoculture on collagen-sponge gel.

체에 적합한 환경에서의 감수성 실험이라고 할 수 없기에 약제 감수성 결과가 원발 암에서의 실제 약제 감수성을 대변한다고 하기 어려운 단점이 있었다. 이러한 방법에 의해 시행되었던 방법 중 2차원적 배양법을 이용한 Human tumor colony formation assay (HTCA)는 약제 저항성과 감수성에 대한 정확도가 각각 91%와 69%로 알려져 있었는데<sup>6)</sup>, 실제로 실험이 성공하는 경우는 30-70%로 성공률이 높지 않아 문제점이 있음이 지적되었다<sup>9)</sup>. 이에 1984년에 Heppner 등은 종양조직을 3차원적으로 배양하면 성공률을 높일 수 있을 뿐더러 생체에서와 유사한 결과를 얻을 수 있을 것이라 제안하였고 1991년에 Hoffmann 등<sup>7)</sup>은 collagen sponge gel 위에서 3차원적으로 배양하는 기술을 발표하였다(Fig. 2). 이 방법은 세포 외 간질조직을 모방하여 gas-media 경계면에 종양조직을 위치 시켜서 gas 교환과 영양분의 공급을 용이하게 하였으며, 원 조직의 구조를 유지하여 세포 상호간에 미치는 영향을 보존함으로써 배양에 따른 세포 손상을 최소화하여 원래의 조직을 유지하면서 배양할 수 있는 방법을 취한다. 항암제에 의한 감수성은 항암제를 처리한 후 생존하여 있는 세포의 분율을 측정하거나 또는 남아있는 증식 세포의 분율을 측정함으로써 정량화한다. HDRA에서 사용하는 MTT end point assay 방법은 종전에 주로 사용되었던 agar diffusion chamber와 capillary cloning system clogenic assay와 같은 clogenic assay 방법들에서 나타났던 colony 판별의 모호함이 없다. 또한 non-clogenic assay 방법인 radionuclide incorporation assay, ATP assay<sup>8)</sup> 그리고 dye exclusion assay<sup>17)</sup> 방법들에서 단점으로 지적되었던, 남아있는 증식기의 암세포 분율만을 대별

하던 것과는 달리 비증식기 세포 분율도 함께 측정이 가능하면서 매우 간단하고 검사에 소요되는 시간이 짧은 장점을 가진다고 할 수 있다. 모든 *in vitro* assay에서 약제의 농도를 결정하는 것은 무척 중요하면서도 까다로운 문제인데, HTCA에서 이용되었던 방법은 혈장 내 농도의 1/10을 cutoff 농도로 사용하였다. HDRA에서도 동일한 방법을 취한 바 대부분의 결과가 약제 반응 음성으로 나와 최근에는 cutoff 농도를 생리적 농도가 아닌 약리적 농도 이상의 농도를 MTD로 BALA/c nu/nu mice에 투여 후 조직에 함유된 각 약제의 농도를 측정하여 이용하였다. 실제로 HDRA에 의한 약제 감수성 및 저항성은 종양조직을 면역 결핍 생쥐에 이종이식을 하여 얻어 낸 결과와 90% 이상의 일치율을 보이는 것으로 보고하고 있다. Furukawa 등<sup>6)</sup>은 HDRA를 이용한 약제 감수성 및 저항성 결과를 근거로 대장암과 위암 환자의 치료에 적용하여 본 바 감수성이 있었던 군과 없었던 군 간에 치료 결과에 유의한 차이가 있었음을 보고한 바 있다.

연부조직 육종의 치료제 가운데 가장 보편적으로 선택되고 있는 약제는 Doxorubicin이다<sup>1)</sup>. 단일 제제로 사용시 반응률이 26%로 보고되며<sup>3)</sup> Doxorubicin이 중심이 되어 사용되는 복합 요법들인 CYADIC (CTX, VCR, Doxorubicin, DTIC)에서는 28.4% 정도를 보이고 있다<sup>2)</sup>. MAID (Mesna, Doxorubicin, IFS, DTIC)와 AI (Doxorubicin, IFS) 등에서도 Doxorubicin은 중요 제제로 평가받고 있다. 일부에서는 IFS의 효과에 대하여 좋은 결과를 보고<sup>15)</sup>하고, Doxorubicin과 IFS의 복합 요법이 28.1%의 효과가 있다는 보고도 있다<sup>2,10)</sup>. 본 연구에서는 Doxorubicin, CDDP가 전반적으로 좋은 결과를 보이는 것으로 나타났으며, 흥미로운 현상은 다른 세포형에서와는 달리 원형 세포형에서는 BLM ( $34.0 \pm 6.93\%$ ), CTX ( $31.63 \pm 19.51\%$ ), VP-16 ( $30.60 \pm 16.5\%$ ), IFS ( $33.0 \pm 16.25\%$ ) 등도 30% 이상의 성장 저해율을 보였다는 것이다. 연부육종의 HDRA에 대한 최근 보고 가운데 Morioka 등<sup>11)</sup>이 보고한 결과에서도 본 연구에서 처럼 전반적인 연부육종에서의 저해율은 Doxorubicin ( $57.26 \pm 29.63\%$ )과 CDDP ( $39.80 \pm 29.37\%$ )가 고르게 높은 저해율을 보였는데, 본 연구 결과와 다른 점은 본 연구에서는 활막육종에서 두 제제가 비교적 높은 성장 저해율(Doxorubicin;  $44.5 \pm 12.0\%$ , CDDP;  $65.0 \pm 11.5\%$ )을 보인 반면 그들의 보고에서는 성장 저

해율(Doxorubicin;  $27.93 \pm 34.72\%$ , CDDP;  $3.95 \pm 6.30\%$ )이 낮은 것으로 보고하고 있다. 또한 말초신경의 악성종양에서 가장 높은 저해율(Doxorubicin;  $68.80 \pm 21.21\%$ , CDDP;  $69.25 \pm 28.50\%$ )을 보인다고 보고한 반면, 본 연구에서는 Doxorubicin은 지방육종( $53.0 \pm 17.9\%$ )에서 CDDP는 악성 섬유성 조직구종( $68.5 \pm 14.3\%$ )에서 가장 높은 저해율을 보이고 있다. 한편 Morioka 등의 보고에서도 본 연구에서와 같이 병리학 적 분류상 원형세포형은 타 세포형과는 달리 IFS, VP-16에서도 Doxorubicin, CDDP와 함께 30% 이상의 높은 성장 저해율을 보였다. 그들의 보고와 본 연구를 비교하여 볼 때 진단별 분류에서의 약간의 차이는 인종간, 배양 방법의 차이 및 대상이 되었던 연부육종의 수가 적음에 기인한 실험상의 오차에 기인할 것으로 생각할 수 있을 것이다. 비록 *in vitro* 연구이기는 하나 본 연구의 결과를 보면 대부분의 연부육종에서 Doxorubicin과 CDDP 두 제제는 유용한 항암제임을 확인할 수 있었으며, 원형 세포형에서는 두 제제 이외에도 높은 감수성을 보이는 항암제들이 있음을 알 수 있었다. 향후 연부육종의 생검시 HDRA를 이용한 데이터를 지속적으로 확보하여 장기간의 임상 결과와 함께 비교 평가를 한다면 연부육종의 항암제 선택 및 복합요법의 구성에 좋은 지침이 될 수 있을 것으로 생각한다.

## 결 론

기존의 감수성 검사에 비하여 민감도 및 예민도에서 우수한 방법으로 보고되고 있는 HDRA를 이용한 항암제 감수성 검사는 항 후 지속적인 데이터의 축적 및 장기간의 임상 결과와의 비교 평가를 거친다면 연부육종 항암제 선택의 좋은 지침이 될 수 있을 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. Borden EC, Amato DA, Rosenbaum C, et al: Randomized comparison of adriamycin regimens for treatment of metastatic soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*, 5: 840-850, 1987.
2. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, et al: Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adults soft tissue sarcoma-reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*, 12: 1137-1149, 1994.
3. Demetri GD and Elias AD: Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 9: 765-785, 1995.
4. Enzinger FM and Weiss SW: *Soft tissue tumors*. Mosby St Louis Missouri, 1-2, 1995.
5. Fernberg JO, Wiklund T, Monge O, et al: Chemotherapy in soft tissue sarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl*, 285: 62-68, 1999.
6. Furukawa T, Kubota T and Hoffman RM: Clinical application of the histoculture of drug response assay. *Clin Cancer Res*, 1: 305-311, 1995.
7. Hoffman RM: Three-dimensional histoculture: origins and applications in cancer research. *Cancer Cells*, 3: 86-92, 1991.
8. Kangas L, Gronroos M and Nieminen AL: Bioluminescence of cellular ATP: a new method of evaluating cytotoxic agents in vitro. *Med Biol*, 62: 338-343, 1984.
9. Kern DH and Wiesenthal LM: Highly specific prediction of antineoplastic drug resistance with an in vitro assay using supra-pharmacologic drug exposure. *J Natl Cancer Inst*, 82: 582-588, 1990.
10. Merimsky O, Meller I, Iassakov J, et al: Adriamycin-ifosfamide induction chemotherapy for extremity soft tissue sarcoma: comparison of two non-randomized protocols. *Oncol Rep*, 6: 913-920, 1999.
11. Morioka H, Yabe H, Morii T, et al: In vitro chemosensitivity of human soft tissue sarcoma. *Anticancer Res*, 21: 4147-4151, 2001.
12. O'Byrne K and Steward WP: The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Oncology*, 56: 13-23, 1999.
13. Ohie S, Udagawa Y, Kozu A, et al: Cisplatin sensitivity of ovarian cancer in the histoculture drug response assay correlates to clinical response to combination chemotherapy with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide. *Anticancer Res*, 20: 2049-2054, 2000.
14. Rahoty P and Konya A: Results of preoperative neoadjuvant chemotherapy and surgery in the management of patients with soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*, 19: 641-645, 1993.
15. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al: Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft

*Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol*, 13: 1537-1545, 1995.

16. **Von Hoff DD:** *He's not going to talk about in vitro predictive assay again, is he?.* *J Natl Cancer Inst*, 82: 96-101, 1990.

17. **Weisenhal LM, Dill PL, Kurnick N and Lippman ME:** *Comparison of dye exclusion assay with clonogenic assay in the determination of drug-induced cytotoxicity.* *Cancer Res*, 43: 258-264, 1983.