

재발성 비소세포폐암에서 Pemetrexed 치료 효과와 Thymidylate Synthase 발현의 관계

전남대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²병리학교실, ³전남대학교 의생명인력사업단

박철규¹, 김규식¹, 오인재¹, Tseden-Ish Manaljav^{1,3}, 최유덕², 권용수¹, 김유일¹, 임성철¹, 김영철¹

Efficacy of Pemetrexed in Relapsed Non-Small Cell Lung Cancer and Thymidylate Synthase Expression

Choel-Kyu Park, M.D.¹, Kyu-Sik Kim, M.D.¹, In-Jae Oh, M.D.¹, Manaljav Tseden-Ish, M.D.^{1,3}, Yoo-Duk Choi, M.D.², Yong-Soo Kwon, M.D.¹, Yoo-Il Kim, M.D.¹, Sung-Chul Lim, M.D.¹, Young-Chul Kim, M.D.¹

Departments of ¹Internal Medicine, ²Pathology, Chonnam National University Medical School, ³The Brain Korea 21 Project, Center for Biomedical Human Resources at Chonnam National University, Gwangju, Korea

Background: Pemetrexed, a multi-targeted antifolate has been used as a second line treatment against non-small cell lung cancer (NSCLC). We aimed to clarify the efficacy and survival according to line of treatment, histologic type, and expression of thymidylate synthase (TS).

Methods: Ninety-eight patients were treated with pemetrexed as a second line treatment (n=43) or as an additional course of treatment (n=55). TS expression was studied with immunohistochemistry and graded as 0 to 3 based on the extent of expression.

Results: The response rate (RR) in 98 subjects was 10.2% and the disease control rate (DCR=PR+SD) was 30.6%. RR and DCR were 12.7% and 32.7% in non-squamous cell carcinoma (NSQC) compared to 7.0% and 27.9% in squamous cell carcinoma (SQC) ($p > .05$). No significant differences in RR and DCR were observed between a second line group (4.7%, 20.9%) and a further line group (14.5%, 38.2%). A similar trend was observed in the 88 response evaluable subjects. TS was expressed in 28.6% (grade 1), 24.5% (grade 2) and 7.1% (grade 3), respectively, and it was not expressed in 39.8% of subjects. TS expression rate was significantly higher in the SQC (72.1%) compared to NSQC (50.9%, $p=0.033$). However, the efficacy of pemetrexed was not significantly different by the extent of TS expression.

Conclusion: Pemetrexed showed efficacy, not only in a second-line setting, but also in further lines of treatment for NSCLC. The efficacy of pemetrexed tended to be higher in patients with NSQC compared to SQC. TS expression rate was significantly higher in SQC compared to NSQC.

Key Words: Non-small-cell lung cancer, Pemetrexed, Thymidylate synthase

서론

비소세포폐암(non-small cell lung cancer, NSCLC)은 진단 당시 수술이 불가능한 IIIB-IV병기 등 진행된 병기가 많고¹, 이에 대한 주된 치료는 항암화학요법이라 할 수 있어서, 여러 항암제를 이용한 병합치방들이 사용되고 있으나 치료의 효과를 예측하기 어려워서 보통 무작위로 선택하여 사용하게 된다.

현재 비소세포폐암의 1차 항암치료는 일반적으로 백금

Address for correspondence: Young-Chul Kim, M.D.
Lung and Esophageal Cancer Clinic, Chonnam National University Hwasun Hospital, 160, Ilim-ri, Hwasun-eup, Hwasun-gun, Jeonnam 519-809, Korea
Phone: 82-61-379-7614, Fax: 82-61-379-7628,
E-mail: kyc0923@chonnam.ac.kr

Received: Jul. 10, 2009
Accepted: Aug. 25, 2009

유도체(platinum)를 기반으로 한 병합화학요법이 사용되고 있으며, 이는 보존적 치료(best supportive care, BSC)에 비하여 생존 기간을 연장시킨다². 그러나 이러한 1차 항암치료 후 대부분의 폐암 환자들에게는 질환의 재발 또는 진행과 함께 2차 치료가 필요하게 된다. 2차 치료에 사용되는 여러 약제 중 Docetaxel은 무작위적 3상 임상연구에서 보존적 치료에 비해 저명하게 중간 생존기간을 연장시킨 최초의 약제이다(7.0개월 vs. 4.6개월)³. 이후 다표적(multi-targeted) 항엽산 제제인 Pemetrexed가 Docetaxel (75 mg/m²)과 비교하여 동등한 효과를 보이면서 보다 나은 안전성을 가지고 있는 것으로 보고되었다⁴. 2차 치료에 실패한 비소세포폐암 환자의 항암화학치료에 대해서는 Gefitinib과 Erlotinib (Epidermal growth factor receptor, Tyrosine kinase inhibitor; EGFR -TKI)을 제외하고는 정립된 지침은 없는 상태이나, 많은 환자에서 실제로 3차 및 그 이상의 항암치료를 시행받고 있다^{5,6}.

Pemetrexed는 악성 중피종(malignant mesothelioma)에 대한 1차 치료제로써 Cisplatin과의 병합요법이 승인되었으며⁷, 진행성 비소세포폐암의 2차 치료제로써 단독요법으로 인정되고 있다⁴. Pemetrexed는 다른 항암약제에 비해 독성이 비교적 낮은 것으로 보고되고 있어서, 효과뿐만 아니라 안정성에 있어서도 인정받고 있다⁸. 또한 최근 편평세포암종(squamous cell carcinoma, SQC)에 비해 비편평세포암종(non-squamous cell histology, NSQC), 특히 샘암종에서 그 효능이 우월한 것으로 보고되고 있고, Pemetrexed의 표적이 되는 암세포 내 단백질인 Thymidylate synthase (TS)의 발현정도가 적을수록 좋은 효과를 보이는 것으로 보고되고 있다^{8,9}. 이에 Pemetrexed가 3차 이상 단계의 치료에도 효과적인 약물이 될 것으로 사료되나, 현재까지 3차 이상 단계에 있어서의 치료 효과에 대한 연구 결과는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 Pemetrexed 치료를 받은 비소세포 폐암환자들을 대상으로 임상적인 예측인자로서 치료단계 및 조직형, 그리고 분자생물학적 예측인자로서 표적 단백질인 TS의 발현여부에 따른 Pemetrexed 약제의 효능 및 생존율의 차이를 알아보려고 한다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2006년 5월부터 2008년 1월까지 전남대학교병원에서 1차 항암화학치료 후 재발 혹은 진행된 비소세포 폐암 환자 중 Pemetrexed 치료를 받았으며 폐암 조직 보관상태가

양호한 총 98명에 대해 조사를 실시하였다. 환자들은 각각 2차 치료(n=43) 혹은 3차 이상의 치료단계(n=55)로 Pemetrexed를 치료받았으며, 2009년 2월까지 추적관찰 정보를 의무기록 검색을 통하여 수집하였다.

2. 방법

모든 환자들은 조직학적 또는 세포학적으로 비소세포암종으로 확진하였으며, 주로 IIIB-IV병기(n=82)로 진행된 병기에서 진단되었다. 총 98명으로부터 얻어진 파라핀포매 조직을 이용하여 TS 단백 발현을 관찰하기 위한 면역조직화학염색을 시행하였다(1 : 50 희석, DAKO, Glostrup, Denmark). TS 발현정도는 발현 범위(extent)에 따라 등급 0 (0%), 등급 1 (< 25%), 등급 2 (25~50%), 등급 3 (> 50%)까지 4단계로 등급을 나누었으며, 또한 등급 0을 비발현군(not expressed group)과 등급 1부터 3까지를 발현군(not-expressed group)으로 나누어 임상적인 예측인자들을 서로 비교하였다.

Pemetrexed는 매 21일마다 1회 500 mg/m² 용량으로 10분간 정주하였다. 엽산은 대개 Pemetrexed 정주 1주 전부터 매일 1 mg 경구로 투여하였고, 정주 후 3주까지 지속하였다. Vitamin B12는 정주 1주전 1.5 mg 1회 경구로 투여하였고, 정주 후 9주 간격으로 반복하였다. 치료는 질병이 진행하거나 사망 또는 중한 독성이 발생할 때까지 시행하였고, 환자의 의사(意思) 및 의료인의 판단에 따라 중단여부를 결정하였다.

Pemetrexed의 효능은 2주기마다 시행한 전산화 단층촬영 결과를 근거로 the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST)에 의거하여 부분관해(partial response, PR), 안정(stable disease, SD), 그리고 진행(progressive disease, PD)으로 구분하였다¹⁰. Pemetrexed를 투여 받은 98명의 전체 대상을 ITT (intention to treat)군으로 정의하였고, 사망 또는 추적 소실 등으로 인해 효능에 대한 평가가 불가능한(not evaluable, NE) 환자들을 제외한 88명을 RE (response evaluable)군으로 구분하여 통계량을 산출하였다.

3. 자료 분석

치료에 따른 효과의 예측인자로 반응률(response rate, RR)과 질병조절률(disease control rate, DCR)은 교차분석 및 카이제곱 방법으로 검증하였다. 총 생존기간(overall survival, OS)과 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)은 Pemetrexed를 투여하기 시작한 날을 기준으로

산정하였고, Kaplan-Meier 방법으로 검증하여 각각 치료 단계 및 조직형, TS 발현 여부에 따라 비교하였다.

통계학적 분석은 SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 시행하였고, 통계학적 유의성은 0.05 이하로 정의하였다.

결 과

1. 환자의 특성 및 분포

Pemetrexed로 치료받은 총 98명에 대해 조사된 기본적인 환자 및 질병에 대한 특성은 Table 1에 정리하였다. Pemetrexed 치료 전 평균 항암치료의 차수(lines)는 2.0차이었으며, 56.1% (n=55)에서 3차 이상의 항암치료로써 Pemetrexed를 투여 받았다. 전체 환자의 나이 중앙값은 62.0세(35~84세)이었고, 성별에 있어서는 남성(n=76, 77.6%)의 비율이 높았으며, 비흡연자는 20명(20.4%)으로 흡연자(n=78, 79.6%)의 비율이 높았다. 조직형에 있어서는 편평세포암종(n=43, 43.9%)보다 비편평세포암종(n=55, 56.1%)이 다수를 차지하고 있었으며, 이 중 샘암종

(n=52, 53.1%)이 다수를 차지하고 있었다. 53명의 환자에서 IV 병기(54.1%)로 진단받았으며, 29명(29.6%)은 IIIB 병기, 그리고 16명(16.3%)은 진행성 병기(IIIB-IV) 이외의 병기인 IB, IIIA로 진단되어 치료하였으나 개발된 경우들이었다.

2. 반응을 및 질병조절률

98명 전체 대상(ITT) 중 Pemetrexed 치료 후 PR은 10명, SD는 20명, 그리고 PD는 58명으로 관찰되었고, 나머지 10명은 사망(n=5), 타 요양기관 전원(n=5) 등으로 추적 소실되어 평가가 불가능하였다(NE). 따라서 ITT군에서 RR은 10.2%, DCR은 30.6%이었고, RE군에서는 각각 11.4% 및 34.1%를 보였다(Table 1).

조직형에 따라 분류하였을 때, RR과 DCR은 전체 비소세포암종 중 편평세포암종(7.0%, 27.9%)에 비해 비편평세포암종(12.7%, 32.7%)에서 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

Pemetrexed를 투여한 차수에 따라 분류하였을 때, RR은 2차 투여군에서 4.7%, 3차 이상 투여군에서 14.5%로

Table 1. Characteristics of patients and efficacy to pemetrexed

Characteristics	Number of patients		%	
Lines of treatment				
2nd line	43		(43.9)	
3rd or further line	55		(56.1)	
Sex (male/female)	76 (77.6)/22 (22.4)			
Smoking status				
Never-smoker	20		(20.4)	
Ever-smoker	78		(79.6)	
Histologic type				
Non-squamous cell ca	55		(56.1)	
ADC*	52		(53.1)	
Others [†]	3		(3.1)	
Squamous cell ca	43		(43.9)	
Stage of disease				
IV	53		(54.1)	
IIIB	29		(29.6)	
IB, IIIA	16		(16.3)	
Response to treatment				
	ITT [‡]	RE [§]	ITT	RE
Disease control rate (DCR)	30	30	(30.6)	(34.1)
Partial response (PR)	10	10	(10.2)	(11.4)
Stable disease (SD)	20	20	(20.4)	(22.7)
Progressive disease (PD)	58	58	(59.2)	(65.9)
Not evaluable (NE)	10	-	(10.2)	-

*Adenocarcinoma, [†]Include large cell carcinoma, bronchoalveolar carcinoma, and etc., [‡]Intention to treatment population, [§]Response evaluable population.

Table 2. Efficacy of pemetrexed according to histologic types and lines of treatment

Response	Histologic types (number/%)				Lines of treatment (number/%)			
	SQC [†]		NSQC [‡]		2nd		3rd or further	
	ITT [§]	RE	ITT	RE	ITT	RE	ITT	RE
Partial response	3 (7.0)	3 (7.9)	7 (12.7)	7 (14.0)	2 (4.7)	2 (5.3)	8 (14.5)	8 (16.0)
Disease control*	12 (27.9)	13 (31.6)	18 (32.7)	18 (36.0)	9 (20.9)	9 (23.7)	21 (38.2)	21 (42.0)
Total	43	38	55	50	43	38	55	50

All the data did not show significant differences ($p > 0.05$).

*Disease control=Partial response + Stable disease, [†]Squamous cell carcinoma, [‡]Non-squamous cell carcinoma, [§]Intention to treatment population, ^{||}Response evaluable population.

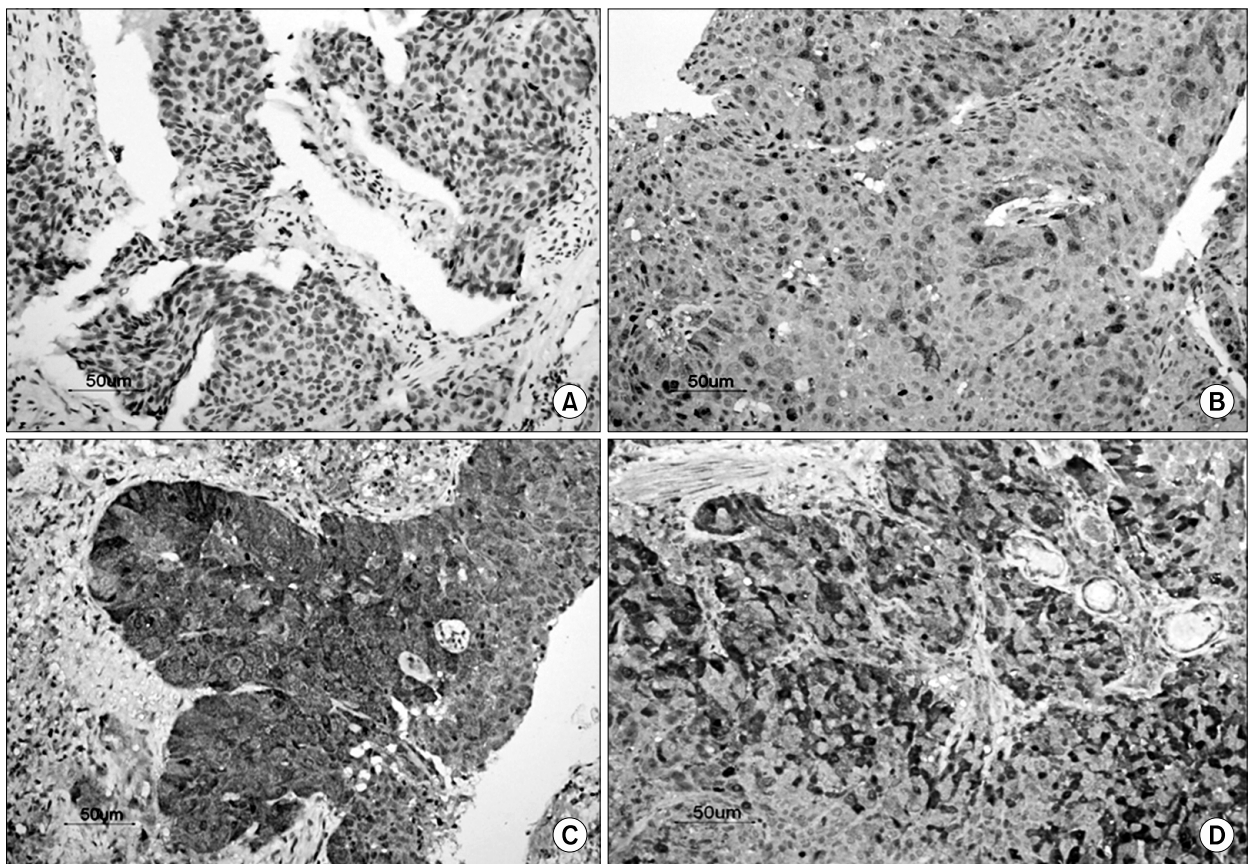


Figure 1. Thymidylate synthase expression by immunohistochemical stain. (A) Grade 0 (39.8%), (B) Grade 1 (28.6%), (C) Grade 2 (24.5%), (D) Grade 3 (7.1%). $\times 100$; Primary antibody: DAKO, Denmark, dilution 1 : 50.

높은 경향을 보였으며($p=0.178$), DCR은 2차 투여군 (20.9%)보다 3차 이상 투여군(38.2%)에서 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 보이지 않았다($p=0.066$) (Table 2). 이상의 ITT군에서의 성적과 같이 RE군에서도 조직형과 투여 차수에 따른 유의한 차이는 관찰되지 않았다 (Table 1, 2).

3. Thymidylate synthase 발현 여부에 따른 결과 분석

폐암조직 보관상태가 양호한 98명의 암조직에서 얻어진 TS의 발현율은 각각 28.6% (등급 1), 24.5% (등급 2), 7.1% (등급 3)로 총 59명(60.2%)이었으며, 39명(39.8%)에서는 발현되지 않았다(Figure 1). TS 발현율은 편평세포암

Table 3. Thymidylate synthase expression and correlation with histologic types and efficacy to pemetrexed

	Thymidylate synthase expression (number/%)				Total	
	Not expressed		Expressed			
Histologic type						
SQC [†]	12 (27.9)		31 (72.1)*		43	
NSQC [‡]	27 (49.1)		28 (50.9)		55	
Total	39 (39.8)		59 (60.2)		98 (100.0)	
Response						
	ITT	RE [¶]	ITT	RE	ITT	RE
Partial response	5 (12.8)	5 (14.7)	5 (8.5)	5 (9.3)	10	10
Disease control [§]	14 (35.9)	14 (41.2)	16 (27.1)	16 (29.6)	30	30
Total	39 (39.8)	34 (38.6)	59 (60.2)	54 (61.4)	98 (100)	88 (100)

*p<0.05, [†]Squamous cell carcinoma, [‡]Non-squamous cell histology, [§]Disease control=Partial response+Stable disease, ^{||}Intention to treatment population, [¶]Response evaluable population.

Table 4. Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) according to histologic type, lines of treatment and expression of thymidylate synthase (TS)

	Median survival (months)	95% Confidence interval (months)	Significance (p-value)
OS	10.2	6.0~14.3	
Histologic type			p>0.05
SQC*	12.1	9.6~14.7	
NSQC [†]	12.4	9.9~14.8	
Lines of treatment			p>0.05
2nd	10.2	5.9~14.5	
3rd or further	13.3	4.6~22.0	
TS expression			p>0.05
Not expressed	10.2	3.9~16.5	
Expressed	12.5	5.0~20.0	
PFS	1.6	1.29~1.84	
Histologic type			p>0.05
SQC*	1.6	1.37~1.77	
NSQC [†]	1.7	1.23~2.17	
Lines of treatment			p>0.05
2nd	1.5	1.37~1.57	
3rd or further	1.9	1.50~2.24	
TS expression			p>0.05
Not expressed	1.7	1.34~2.12	
Expressed	1.5	1.30~1.77	

*Squamous cell carcinoma, [†]Non-squamous cell histology.

중(72.1%)에서 비편평세포암종(50.9%)에서 보다 유의하게 높은 발현율을 보였다(p=0.033). Pemetrexed의 치료 효과에 대한 척도로서 RR과 DCR에 있어서는 TS 발현율

에 따라 유의한 차이는 보이지 않았으며(p>0.05), RE군에서도 유사한 경향을 보였다(Table 3).

4. 생존율 및 무진행 생존기간

OS 중앙값은 10.2개월(95% CI 6.0~14.3개월, 53.1% censoring)이었으며, PFS 중앙값은 1.6개월(95% CI 1.29~1.84개월, 12.2% censoring)이었다.

OS는 조직형에 따른 분류에서 비편평세포암종(12.4, 9.9~14.8개월)과 편평세포암종(12.1, 9.6~14.7개월)에서 유의한 차이는 보이지 않았다. 또한 항암치료 약제군에 따른 분류(2차 및 3차 이상)와 TS 발현 여부에 따른 분류에 있어서도 차이는 보이지 않았다.

PFS 역시 조직형, 항암치료 약제군 및 TS 발현 여부에 따른 분류에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

고 찰

진행된 병기(IIIb 또는 IV)의 비소세포폐암에서 백금유도체(Cisplatin or Carboplatin)와 Gemcitabine, Vinorelbine, Taxanes (Paclitaxel or Docetaxel)의 2제 병합요법이 일차적인 항암화학치료 처방으로 사용된다¹¹. 이러한 각각의 2제 병합요법 약제들은 비교적 동등한 효능을 가지고 있으나 독성에 있어서는 약제마다 차이를 보이고 있다¹².

Pemetrexed는 진행성 비소세포폐암의 2차 치료제로서 단독요법으로 사용되기 시작하였다⁴. 이후 한 3상 임상 연

구에서 진행된 비소세포폐암의 1차 치료로써 Pemetrexed + Cisplatin과 Gemcitabine + Cisplatin을 비교한 결과 Pemetrexed + Cisplatin군에서 Gemcitabine + Cisplatin군과 비교하여 유사한 효능을 보이면서도 낮은 독성을 보였다. 또한 조직형에 따른 효과를 볼 때 Pemetrexed + Cisplatin을 사용한 경우 편평세포암종에 비해 샘암종, 대세포암종에서보다 우월한 생존기간의 연장을 관찰할 수 있었다⁸.

많은 새로운 항암제들이 폐암 치료에 사용되지만, 2차 항암치료에 대한 반응률은 일반적으로 10% 미만으로 보고되고 있으며¹³, Pemetrexed에 있어서도 1차 치료에 비해 떨어지는 것으로 보고되고 있다^{4,14}. 본 연구에서는 반응률 및 질병조절률이 현재까지 서양인들을 대상으로 한 전향적 연구들의 결과와 비교하여 더 높은 경향을 보였다. 그러나 이는 일반적으로 동양인에서 항암치료에 대한 효능이 더 높게 보고되는 점과, 본 연구가 후향적 조사인 관계로 효능이 낮아 탈락된 증례들이 포함되지 않은 이유 때문으로 판단된다.

2차 항암치료에 실패한 환자에서 추가적인 항암치료의 역할에 대해서는 논쟁의 여지가 남아 있으나^{15,16}, 최근 한 연구에서 2차 항암치료에 실패한 환자를 대상으로 3차 항암치료에 있어 Pemetrexed를 사용한 경우에도 치료 반응에 있어 유의있는 효능을 보였고, 약제 독성이 낮아서 순응도가 높은 것으로 보고되었다¹⁷.

이에 본 연구에서는 조직형들 간의 차이 및 2차 투여군과 3차 이상의 투여군, 즉 투여 차수에 따른 Pemetrexed의 치료효과를 비교하였다. 우선, 조직형들 간의 비교에 있어서는 통계학적 유의성은 확인할 수 없었으나 편평세포암종에 비해 비편평세포암종에서 우월한 경향을 관찰할 수 있었다. 투여 차수에 따라 비교하였을 때, 2차 투여군에 비해 3차 이상의 투여군에 있어 높은 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지 않았으며, 이는 3차 이상의 치료에서도 2차 치료와 마찬가지로 동등한 치료효과를 보이는 것으로 판단된다. OS 및 PFS에 있어서도 조직형 및 투여 차수에 따른 차이가 있을 것으로 생각하였으나 본 연구에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 후향적인 분석으로 비교적 긴 추적관찰 기간(13개월)을 가졌었고, 다수에서 4차 이상의 항암치료를 받으면서 추적기간이 연장되었던 것이 영향을 끼친 것으로 생각할 수 있겠으며, 추후 전향적인 연구를 통하여 검증할 필요가 있겠다.

TS는 deoxyuridine 5'-monophosphate (dUMP)를 DNA 합성에 필수적인 4가지 deoxynucleoside triphosphate 중 하나인 thymidine 5'-triphosphate (TTP)의 전구

체인 thymidine 5'-monophosphate로 전환하는 역할을 한다. TS에 대한 길항작용은 DNA 합성과 세포 증식을 억제하기 때문에 이 효소는 항암화학치료 약제의 중요한 표적이 될 수 있다¹⁸. 대표적인 TS 길항제로서 5-Fluorouracil (5-FU)와 5-Fluoro-deoxyuridine (5-FUdR)이 있으며, 현재 대장직장암 및 기타 암에 대한 치료제로 사용되고 있다¹⁹. 따라서 TS는 세포증식에 대한 유용한 표지자로²⁰, 여러 암종에서 예후를 예측할 수 있는 분자수준의 표지자로 연구되고 있으며, 실제 대장직장암, 위암, 유방암, 난소암에서 고농도의 TS 단백질 발현이 생존기간 및 5-FU에 대한 부정적인 반응과 관련됨이 보고되고 있다^{21,22}. 또한 Pemetrexed의 항암제 감수성에 대해 치료기전과 관련된 유전자 발현율의 차이를 관찰한 한 연구에서는 치료의 표적이 되는 TS, Dihydrofolate reductase (DHFR), Glycinamide ribonucleotide formyl transferase (GARFT)의 유전자 발현 정도와 치료 효과 간에 상관 관계가 있음이 관찰되었다²³.

또한 비소세포폐암세포를 이용한 연구에서 암세포의 높은 증식 활성과 TS 단백질의 발현이 유의한 관련성이 있고 그 결과 높은 TS 수치를 보이는 비소세포 폐암 환자에서 불량한 예후를 가질 수 있다는 보고가 있었다⁹. 특히 한 연구에서는 저자의 연구결과에서와 같이 TS가 샘암종에서 보다 편평세포암종에서 높은 발현율을 보였으며, 또한 악성도가 높은 암종에서 보다 높게 발현되었다²⁴.

이에 본 연구에서는 TS에 대한 일차항체를 이용하여 Pemetrexed 치료 전 환자의 조직을 면역조직화학염색을 함으로써 치료효과에 대한 예측인자로서의 의의를 알아보고자 하였다. 그 결과 편평세포암종에서 비편평세포암종보다 TS의 발현율이 유의있게 높았고, 또한 Pemetrexed 치료 후 편평세포암종 보다 비편평세포암종에서 질병조절률이 높은 경향을 보여, 이를 근거로 하여 유추해 볼 때 비편평세포암종에서 더 나은 치료효과를 예측해 볼 수 있었으나 RR, DCR, 총 OS 및 PFS에 있어서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. TS 발현 정도에 따라 등급별(grade 0~3)로 비교해 보았으나 이에 따른 유의한 임상상의 차이는 발견되지 않았다. 그러나 이는 전체 비소세포폐암 환자 중 Pemetrexed로 치료 받은, 조직 보관상태가 양호한 98명의 환자에서만 면역조직화학염색을 시행한 결과로, 향후에는 Pemetrexed를 투여하는 가능한 많은 환자들의 조직 검체를 이용한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. In KH, Kwon YS, Oh IJ, Kim KS, Jung MH, Lee KH, et al. Lung cancer patients who are asymptomatic at diagnosis show favorable prognosis: a Korean Lung Cancer Registry Study. *Lung Cancer* 2009;64:232-7.
2. Breathnach OS, Freidlin B, Conley B, Green MR, Johnson DH, Gandara DR, et al. Twenty-two years of phase III trials for patients with advanced non-small-cell lung cancer: sobering results. *J Clin Oncol* 2001; 19:1734-42.
3. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095-103.
4. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:1589-97.
5. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
6. Murillo JR, Koeller J. Chemotherapy given near the end of life by community oncologists for advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2006;11:1095-9.
7. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 3543-51.
9. Nakagawa T, Otake Y, Yanagihara K, Miyahara R, Ishikawa S, Fukushima M, et al. Expression of thymidylate synthase is correlated with proliferative activity in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2004; 43:145-9.
10. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
11. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22:330-53.
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
13. Korean Association for the Study of Lung Cancer. Clinical practice guidelines in oncology. Non-small cell lung cancer [Internet]. Seoul: Korean Association for the Study of Lung Cancer; 2009 [cited Jul 2009]. Available from: <http://www.lungca.or.kr>.
14. Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis F, Gridelli C. Pemetrexed in the treatment of advanced non-squamous lung cancer. *Lung Cancer*. Forthcoming 2009. *Lung Cancer* 2009 Jul 3 [Epub ahead of print].
15. de Marinis F, Grossi F. Clinical evidence for second- and third-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2008;13 Suppl 1:14-20.
16. Massarelli E, Andre F, Liu DD, Lee JJ, Wolf M, Fandi A, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients who have received two prior chemotherapy regimens including platinum and docetaxel for recurrent non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:55-61.
17. Sun JM, Lee KW, Kim JH, Kim YJ, Yoon HI, Lee JH, et al. Efficacy and toxicity of pemetrexed as a third-line treatment for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:27-32.
18. Rustum YM, Harstrick A, Cao S, Vanhoefer U, Yin MB, Wilke H, et al. Thymidylate synthase inhibitors in cancer therapy: direct and indirect inhibitors. *J Clin Oncol* 1997;15:389-400.
19. Rodriguez-Bigas MA, Petrelli NJ. Biochemical modulation of fluoropyrimidines and other drugs. In: Wan-ebo HJ, editor. *Colorectal cancer*. 1st ed. St. Louis: Mosby; 1993. p.509-22.
20. Haqqani AS, Cowling RT, Maroun JA, Birnboim HC. Characterization of a polyclonal antibody to human thymidylate synthase suitable for the study of colorectal cancer specimens. *J Histochem Cytochem* 1999;47: 1563-74.
21. Johnston PG, Fisher ER, Rockette HE, Fisher B, Wolmark N, Drake JC, et al. The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of ad-

- juvant chemotherapy in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2640-7.
22. Johnston PG, Lenz HZ, Leichman CG, Danenberg KD, Allegra CJ, Danenberg PV, et al. Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 1995;55:1407-12.
23. Hanauske AR, Eismann U, Oberschmidt O, Pospisil H, Hoffmann S, Hanauske-Abel H, et al. In vitro chemosensitivity of freshly explanted tumor cells to pemetrexed is correlated with target gene expression. *Invest New Drugs* 2007;25:417-23.
24. Ceppi P, Volante M, Saviozzi S, Rapa I, Novello S, Cambieri A, et al. Squamous cell carcinoma of the lung compared with other histotypes shows higher messenger RNA and protein levels for thymidylate synthase. *Cancer* 2006;107:1589-96.
-