



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

고식적 항암화학요법을 시행 받은
진행성 비소세포 폐암 환자의 예후
인자 분석

아주대학교대학원

의학과

최용원

고식적 항암화학요법을 시행 받은
진행성 비소세포 폐암 환자의 예후
인자 분석

지도교수 최진혁

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.

2008년 5월

아주대학교대학원

의학과

최용원

최용원의 의학 석사학위 논문을
인준함.

심사위원장 최진혁 인

심사위원 오영택 인

심사위원 한재호 인

아주대학교대학원

2008년 6월 23일

-국문요약-

고식적 항암화학요법을 시행 받은 진행성 비소세포 폐암 환자의 예후 인자 분석

배경: 세포 자멸사 관련 단백질과 DNA 손상 복구 단백질의 이상은 비소세포 폐암의 치료 실패의 가장 중요한 원인인 항암화학요법에 대한 저항성과 관련이 있다.

대상 및 방법: 진행성 비소세포 폐암을 진단 받은 환자 50명 (병기 IIIB: 14명, 병기 IV: 36명)의 치료 시작 전 종양 조직으로부터 면역조직화학 염색을 통해 p53, Bcl-2, Bax, ERCC1의 발현을 조사하였다. 모든 환자는 platinum과 3세대 항암제를 근간으로 한 항암화학요법을 사용하여 치료하였으며 gemcitabine/cisplatin이 가장 많이 사용된(17명) 요법이었다.

결과: p53, Bcl-2, Bax, ERCC1이 각각 24명(48%), 8명(16%), 34명(68%), 28명(56%)에서 고발현 되었다. 단변량 분석 결과 ERCC1 양성 군과 음성 군에서 중앙 생존 기간이 각각 8개월과 11개월로 나타나 ERCC1 양성 군에서 생존율이 불량한 경향을 보여 주었다($P=0.084$). 반면 p53, Bcl-2, Bax의 고발현은 환자의 생존 기간과는 무관하였다. 다변량 분석 결과, ERCC1의 고발현은 불량한 예후를 예상할 수 있는 독립적인 예후 인자였다($P=0.003$). 이외에 ECOG 2이상의 전신 수행 상태($P=0.029$)와 무질병 조절($P=0.001$)이 짧은 생존 기간을 예상할 수 있는 독립 인자였다.

결론: 면역조직화학염색법으로 측정된 ERCC1 단백질의 고발현은 platinum

근간의 고식적 항암화학요법을 시행 받은 진행성 비소세포 폐암 환자에서 불량한 예후를 예측하는데 유용할 것으로 생각된다.

_____ 핵심어:

비소세포 폐암, ERCC1, 항암화학요법, 예후

차례

국문 요약	i
차례	iii
그림 차례	v
표 차례	vi
I. 서론	1
II. 연구 대상 및 방법	3
A. 연구 대상	3
B. 항암화학요법	3
C. 검사	4
D. 약물 내성 관련 단백질에 대한 면역조직화학 염색.....	4
E. 통계 방법	7
III. 결과	8
A. 환자 특성	8
B. 약제 내성과 연관된 단백질의 발현과 임상적, 병리학적 특징의 연관성	8
C. 약제 내성과 연관된 단백질의 발현과 환자의 임상 결과와의 연관성	12
IV. 고찰	16
V. 결론	21

참고문헌	22
ABSTRACT	31

그림 차례

Fig 1. Immunohistochemical staining of drug resistance-related proteins in non-small cell lung cancer 6

Fig 2. Overall survival of patients with non-small cell lung cancer according to the expression of ERCC1 (A), p53 (B), Bcl-2 (C), and Bax (D). 12

표 차례

Table 1. Characteristics of patients	9
Table 2. ERCC1 expression and clinicopathologic characteristics	11
Table 3. Univariate analysis of overall survival	13
Table 4. Multivariate analysis of overall survival	15

I. 서론

폐암은 전 세계적으로 악성 종양 관련 사망의 중요한 원인의 하나며, 우리나라에서도 암 발생률 2위, 암 사망률 및 암 사망률 증가율 1위를 차지한다(Choi 등, 2007). 전체 폐암의 80%를 차지하는 비소세포 폐암은 근치적 절제술이 최선의 치료법이나 비소세포폐암 환자의 65% 이상에서 처음 진단 당시 국소적으로 진행되거나 전이를 동반하고 있어 근치적 절제가 불가능하며, 이 경우 항암화학요법을 시행하여도 2년 생존율은 15% 정도에 불과하다(Bunn, 1998).

국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암에서 platinum과 3세대 항암제(docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine)를 병용한 2제 항암화학요법이 표준치료로 여겨지고 있으며, 이 경우 20% 정도의 환자에서 항암제에 반응을 보이며, 중앙 생존 기간은 8개월, 1년 생존율은 33% 정도가 된다고 알려져 있다(Schiller 등, 2002). 그러나 platinum을 포함한 다양한 2제 병합 요법간의 효과에서 차이가 없었고, 최근에는 platinum을 포함하지 않은 2제 병합 요법이 기존의 platinum 근간의 2제 병합 요법과 큰 차이가 없다고 보고 되고 있기 때문에(Georgoulas 등, 2001; Smit 등, 2005), 다양한 항암제 중에서 선택을 해야 할 필요성이 제기된다. 이 경우 각각의 환자들에서 항암제 선택에 도움을 줄 수 있는 예측 인자가 있다면 불필요한 항암제의 독성을 최소화 하고, 그 효과를 극대화 할 수 있을 것이다. 실제로 항암화학요법에 대한 저항성이 폐암 환자에서 불량한 예후를 보이는 중요한 원인이 되기 때문에, 항암제에 대한 저항성과 관련된 지표들을 규명하는 것이 임상적인 관심의 대상이 되고 있다. 이와 관련하여 세포 자멸사에

관여하는 단백질과 DNA 손상 복구에 관여하는 단백질의 이상에 대해 많은 연구가 이루어져 왔다. (Viktorsson 등, 2005; Dingemans 등, 1999; Reed, 2005).

항암화학요법에 의한 종양 세포 자멸사(apoptosis)의 유도에 Bcl-2계의 항-세포 자멸사 단백질과 Bax나 p53과 같은 사멸 유도 단백질 사이의 긴밀한 상호 작용이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(Fulda와 Debatin, 2006). 따라서 이러한 항-세포 자멸사 단백질의 발현 증가와 사멸 유도 단백질의 발현 감소는 세포 자멸사 유도를 억제하여 항암화학요법에 대한 저항성을 유발하게 된다고 보고되고 있다(Ling 등, 1995).

손상된 DNA를 복구 하여 유전적 안정성을 유지하는 것은 암을 예방하는 중요한 기능 중 하나이다(Hoeijmakers, 2001). 그러나 항암제에 의해 초래된 DNA 손상이 복구된다면, 항암제의 효과가 반감될 것이고, 실제로 DNA 손상 복구와 관련된 단백질 중 하나인 excision repair cross-complementing group 1(ERCC1)의 발현 증가는, 이러한 기전에 의해 폐암 치료에서 중요한 platinum 항암제의 저항성과 관련이 있다고 보고되고 있다(Dabholkar 등, 1994; Joshi 등, 2005; Metzger 등, 1998; Shirota 등, 2001; Olaussen 등, 2005).

따라서 본 저자들은 platinum과 3세대 항암제(docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine)의 2제 병합 항암화학요법을 시행한 진행성 비소세포 폐암 환자를 대상으로 DNA 수복을 통한 platinum 항암제 저항성과 관련된 단백질인 ERCC1 및 세포 자멸과 관련된 단백질인 p53, Bcl-2, Bax의 예후 인자로서의 유용성을 확인하고자 하였다.

II. 연구 대상 및 방법

A. 연구 대상

2000년 1월부터 2007년 6월까지 아주대 병원에서 진행성 비소세포 폐암으로 진단되고, 악성 흉수를 동반한 국소 진행성(병기 IIIB with malignant pleural effusion), 전이성 (병기 IV) 또는 수술 후 재발하여 국소적으로 치료가 불가능한 경우로 platinum 근간의 2제 항암화학요법을 시행 받은 51명의 환자들을 대상으로 하였다. 이들 중 1명의 환자에서 면역조직화학 염색이 불충분하여 연구에서 제외되었다. 40개의 조직은 원발 부위 종양을 기관지경이나 흉강경을 통해서, 8개의 조직은 늑막 조직검사를 통해서, 2개의 조직은 전이 부위로부터 얻을 수 있었다 (뼈: 1, 부신: 1)

각각의 환자들의 병기 결정을 위해 진행한 검사는 다음과 같다: 신체 검사, 단순 방사선 촬영, 흉부 및 상부 복부 전산화 단층 촬영, 뇌 전산화 단층 촬영, 전신 뼈 스캔 또는 PET/CT 스캔, 말초혈액 검사, 일반화학 검사. 병기 분류는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 기준을 사용하여 결정하였다(Mountain, 1997). 본 연구는 아주대 의료원 의학연구윤리심의위원회 (Institutional Review Board)의 승인 하에 시행되었다.

B. 항암화학요법

가장 많이 사용한 항암화학요법은 gemcitabine/cisplatin (gemcitabine 1000 mg/m², 1일, 8일, cisplatin 70 mg/m², 1일; 17명)였고, gemcitabine/carboplatin (gemcitabine 1000

mg/m², 1일, 8일, carboplatin 5 or 6 AUC, 1일; 14명), paclitaxel/carboplatin (paclitaxel 175 mg/m², 1일, carboplatin 5 or 6 AUC, 1일; 11명), docetaxel/cisplatin (docetaxel 75 mg/m², 1일, cisplatin 25 mg/m², 1-3일; 6명), vinorelbine/cisplatin (vinorelbine 25 mg/m², 1일, 8일, cisplatin 60 mg/m², 1일; 1명), docetaxel/carboplatin (docetaxel 75 mg/m², 1일, carboplatin 5 or 6 AUC, 1일; 1명)의 순이었다. 항암화학요법은 매 3주마다 반복하였고, 2주기의 항암화학요법 후에 반응을 평가하여 반응을 보이거나 안정 병변인 경우 2-4주기의 항암화학요법을 추가하였으며, 치료자의 판단에 따라 추가로 시행하기도 하였다. 항암화학요법은 환자에 따라서 총 1-9회(중앙값 3회) 시행되었다.

C. 검사

모든 환자에서 두 번째 주기의 항암화학요법 종료 후에 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하여 RECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (Therasse 등, 2000)에 따라 치료에 대한 반응을 평가하였고, 그 이후에는 2주기 마다 흉부 전산화 단층 촬영을 시행하여 치료에 대한 반응을 평가하였다. 치료가 모두 종료된 후 처음 1년 동안에는 매 3개월마다 흉부 단순 방사선 촬영과 전산화 단층 촬영을 하였고 다음 해에는 4개월마다, 그 다음에는 6개월마다 이후에는 매년 한 번씩 검사를 시행하였다.

D. 약물 내성 관련 단백질에 대한 면역조직화학 염색

치료를 시작하기 전 얻어진 포르말린으로 고정하여 파라핀으로 포매한 종양 조직을 대상으로 생쥐의 단클론항체를 이용하여 면역조직화학 염색을 시행하였으며 [p53(DO-7, dilution 1:20, Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne, United Kingdom), Bcl-2(NCL-bcl-2, dilution 1:50, Novocastra Laboratories Ltd),

ERCC1(ERCC1 Ab-2, dilution 1:100, Neomarkers, Fremont, CA, USA)], Bax에 대해서는 토끼의 단클론항체(dilution 1:1,000, DAKO, Carpinteria, CA, USA)를 사용하였다.

각 조직 절편은 xylene을 사용하여 파라핀을 제거한 후 단계적으로 알코올과 물에서 재수화한 후 10분 동안 3%의 과산화 수소를 처리하여 내인성 과산화효소 활성을 억제하였다. 이후 단백 억제 용액 (protein-blocking solution)을 처리하여 원발 항체를 넣고 4°C에서 하룻밤 동안 보관하였다. 절편을 PBS(phosphate-buffered saline)로 수 차례 세척한 후 이차 항체를 처리하였으며 항체는 the streptavidin-biotin method로 a Cap-Plus detection kit(Zymed Laboratories Inc, San Francisco, CA)을 이용하여 탐지하였다. 이 슬라이드를 다시 PBS로 세척하여, diaminobenzidine으로 탈색시킨 후 Mayer's hematoxylin으로 대조염색 하였다. 이에 대한 음성 대조군은 면역조직화학 염색의 과정에서 일차 항체를 제거하여 염색한 것을 사용하였다. Bax와 Bcl-2에 대한 양성 대조군은 각각 정상 림프절의 germinal center와 interfollicular area의 림프구가 사용되었다. p53이 고발현되는 것으로 알려진 대장암의 조직 절편을 p53의 양의 대조군으로 사용하였다. ERCC1의 양의 대조군은 편도의 내피세포를 사용하였다.

각 슬라이드는 환자에 대한 임상적 정보를 제공하지 않고 두 명의 병리 의사가 각각 판독하였다. 약제 내성에 관계된 단백질 발현 정도는 염색 정도 (graded on a scale of 0 to 3; 0 = no staining, 1 = weak staining, 2 = moderate staining, 3 = strong staining)와 양성 종양 세포의 비율 (0=none, 1=1-9%, 2=10-49%, 3≥50%)에 따라 분류하였다. 염색 정도와 양성 세포의 비율을 곱하여 반정량 H score를 구하고, 구한 값의 중앙값 이상을 양성으로 간주하였다(Fig.1.).

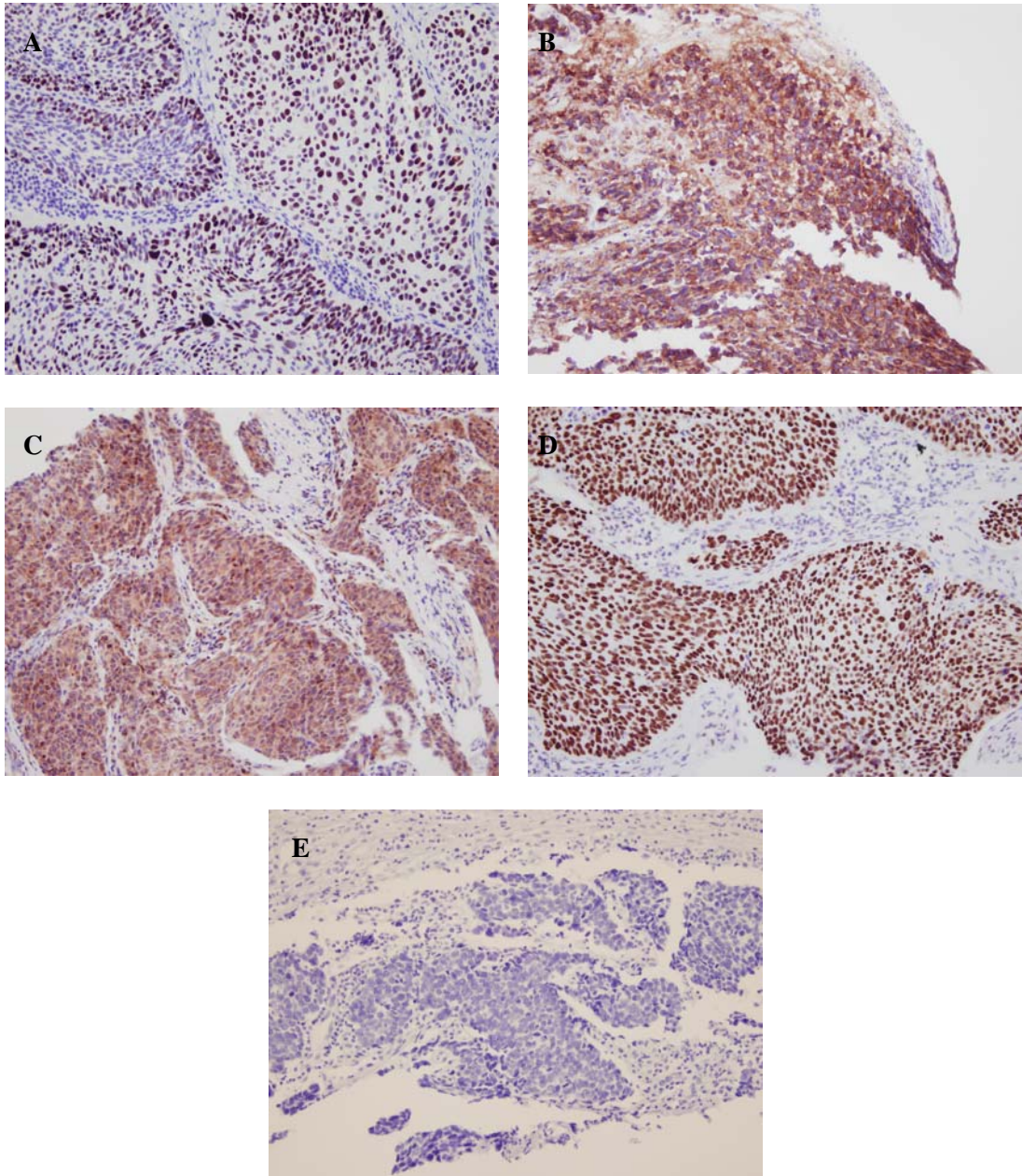


Fig. 1. Immunohistochemical staining of drug resistance-related proteins in non-small cell lung cancer (grade in the intensity) ($\times 200$). (A) High expression of p53: nuclear staining (grade 3). (B) High expression of Bcl-2: cytoplasmic staining (grade 3). (C) High expression of Bax: cytoplasmic staining (grade 3). (D) High expression of ERCC1: nuclear staining (grade 3). (E) Low expression of ERCC1 (grade 0).

E. 통계 방법

전체 생존기간(overall survival, OS)은 the Kaplan-Meier method를 사용하여 산출하였다 (Kaplan과 Meier, 1958). 전체 생존기간은 항암화학요법 치료 시작 시점에서 사망할 때까지의 기간으로 정의하였고 생존자의 경우에는 마지막 추적 기간까지의 기간으로 하였다. 생존 곡선의 차이는 log-rank test를 사용하였으며 생존에 영향을 미치는 여러 가지 변수를 고려하여 The Cox proportional-hazards regression model을 이용하였다(COX, 1972). 여러 임상적, 병리학적인 특성들의 비교는 the Fisher's exact test를 사용하였고 모든 분석은 SPSS for Windows 12.0 software를 사용하였다.

III. 결과

A. 환자 특성

총 50명의 환자 중에 남자 38명(76%), 여자 12명(24%)이었고, 중앙 연령은 57세였다. 14명(28%)의 환자가 병기III였고 36명(72%)이 병기IV(재발 2명 포함)였다. 35명(70%)의 환자에서 흡연력이 있었다. ECOG 2이상의 전신 수행 상태를 보이는 경우는 7명(14%)이었다. 선암이 68%, 편평세포암이 32%를 차지하였다. 50명의 환자들의 임상-병리학적 특성은 Table 1. 과 같다.

B. 약제 내성과 연관된 단백질 발현과 임상적, 병리학적 특성의 연관성

각각의 H score 의 중앙값을 구하여 ERCC1 6이상, Bax 6이상, Bcl-2 2이상, p53 3이상을 양성으로 판정하였고, 그 결과 p53, Bcl-2, Bax, ERCC1이 각각 24명(48%), 8명(16%), 33명(66%), 28명(56%)에서 고발현 되었다. ERCC1의 고발현과 조직학적으로 편평세포암이 관련이 있었으며, 그 밖의 치료에 대한 반응을 비롯한 임상적 특성간에 유의한 관계는 보이지 않았다. 또한 ERCC1 발현과 p53, Bcl-2, Bax의 발현과는 연관성이 없었다(Table 2.). p53, Bcl-2, Bax의 고발현과 임상적, 병리적 특징 및 치료에 대한 반응과는 유의한 연관성은 없었다.

Table 1. Characteristics of patients

Characteristics	Number(%)
Age(years)	
Median	57
Range	34-71
Gender	
Male	38(76%)
Female	12(24%)
Smoking history	
Never-smoker	15(30%)
Smokers	35(70%)
Histopathology	
Adenocarcinoma	34(68%)
Squamous cell carcinoma	16(32%)
Performance status (ECOG)	
0	16(32%)
1	27(54%)
2	6(12%)
3	1(2%)
Stage	
IIIB	14(28%)
IV	36(72%)
Chemotherapy regimens	
Gemcitabine/cisplatin	17(34%)
Docetaxel/cisplatin	6(12%)
Vinorelbine /cisplatin	1(2%)
Gemcitabine/carboplatin	14(28%)
Paclitaxel/carboplatin	11(22%)
Docetaxel/carboplatin	1(2%)

ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group

Table 2. ERCC1 expression and clinicopathologic characteristics

Characteristics	ERCC1 expression (%)		<i>p</i>
	High	Low	
Age*			
≤57 years	15(54%)	10(45%)	0.776
>57 years	13(46%)	12(55%)	
Gender			
Male	22(79%)	16(73%)	0.743
Female	6(21%)	6(27%)	
Smoking status			
Never-smoker	8(29%)	7(32%)	1.000
Smokers	20(71%)	15(68%)	
Histology			
Adenocarcinoma	15(54%)	19(86%)	0.017
Squamous cell carcinoma	13(46%)	3(14%)	
Stage			
IIIB	9(32%)	5(23%)	0.537
IV	19(68%)	17(77%)	
Performance status (ECOG)			
0,1	25(89%)	18(82%)	0.684
2,3	3(11%)	4(18%)	
p53 experssion			
Low	15(54%)	11(50%)	1.000
High	13(46%)	11(50%)	
Bcl-2 expression			
Low	23(82%)	19(86%)	1.000
High	5(18%)	3(14%)	
Bax expression			
Low	9(32%)	8(36%)	0.773
High	19(68%)	14(64%)	
Disease control			
Non-PD	16(57%)	10(45%)	0.569

PD	12(43%)	12(55%)	
Response of treatment			
CR, PR	11(39%)	7(32%)	0.768
Others**	17(61%)	15(68%)	

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; CR=complete response; PR=partial response; PD=progressive disease *Median age. **Stable disease, progressive disease, not evaluable.

C. 약제 내성과 연관된 단백질 발현과 환자의 임상 결과와의 연관성

중양 추적 관찰 기간은 11개월(범위; 1-47개월)이었으며 추적 중단된 환자는 없었다. 6명의 환자가 조사 시점까지 생존하였다. 전체 환자의 중양 생존 기간은 10개월로 2년 생존률은 25%였다. 단변량 분석 결과 ERCC1이 고발현 된 경우 중양 생존 기간이 짧은 경향을 보여주었다(8개월 vs. 11개월; $P=0.084$). 그 밖에 조직형이 편평세포암인 경우, ECOG 2이상의 전신 수행 상태, 항암화학요법 후에 질병이 조절 되지 않는 경우, 항암화학요법에 반응을 보이지 않았던 경우 불량한 예후와 연관성을 보였다(Fig. 2A. and Table 3.). 반면에 p53, Bcl-2, Bax의 고발현은 환자의 생존 기간과 무관하였다(Fig. 2B. to 2D.).

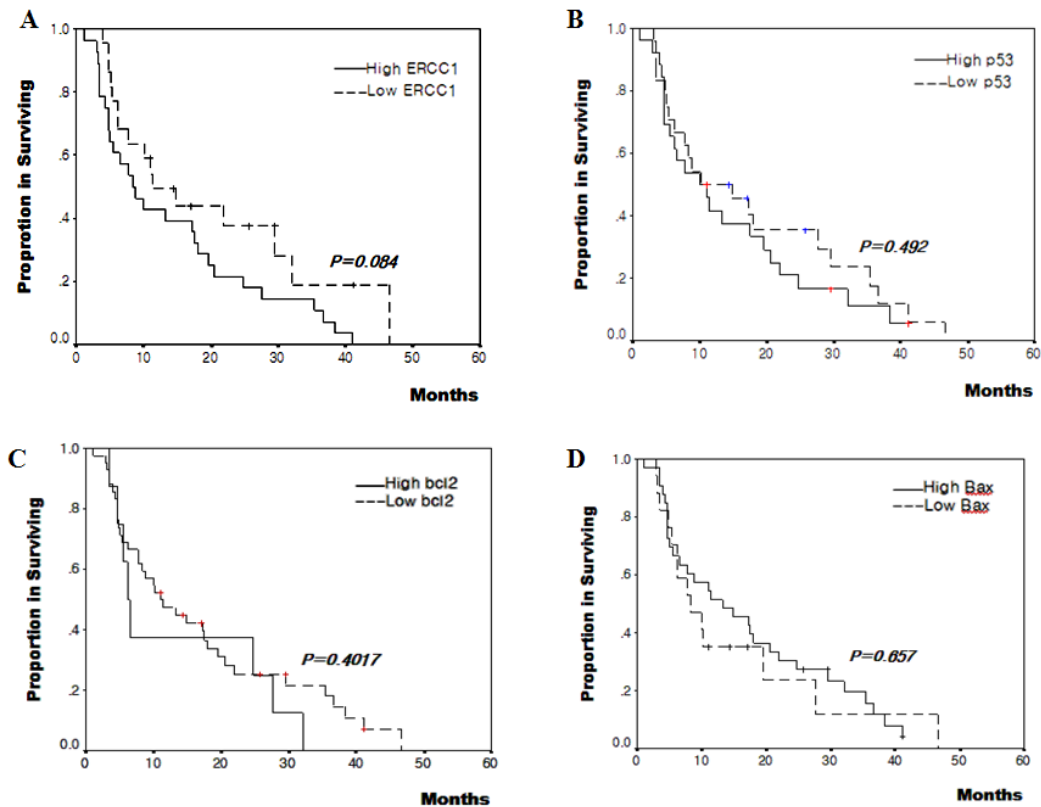


Fig. 2. Overall survival of patients with non small cell lung cancer according to the expression of ERCC1 (A), p53 (B), Bcl-2 (C), and Bax (D).

Table 3. Univariate analysis of overall survival

Prognostic factors	Median survival (Months)	P
Age		
≤ 57 years*	10	0.803
> 57 years	17	
Gender		
Male	10	0.317
Female	11	
Smoking status		
Never-Smoker	20	0.052
Smokers	8	
Histology		
Adenocarcinoma	11	0.037
Squamous cell carcinoma	6	
Stage		
IIIB	9	0.866
IV	11	
Performance status (ECOG)		
0,1	15	0.001
2,3	5	
ERCC1		
low	11	0.084
high	8	
Disease control		
Non-PD	20	0.0028
PD	6	
Response of treatment		
CR,PR	18	0.043
Others**	8	
Chemotherapy regimens		
Cisplatin-based	11	0.560
Carboplatin-based	10	

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; CR=complete response; PR=partial response; PD=progressive disease *Median age. **Stable disease, progressive disease, not evaluable.

다변량 분석 결과, ERCC1의 고발현은 불량한 예후를 예상할 수 있는 독립적인 예후 인자였다($P=0.003$). 이외에 ECOG 2이상의 전신 수행 상태($P=0.029$)와 질병이 조절되지 않는 경우($P=0.001$)가 짧은 생존 기간을 예상할 수 있는 독립 인자로 나타났다(Table 4).

Table 4. Multivariate analysis of overall survival

Prognostic factors	Hazard ratio	95% CI**	P
Age			
≤ 57 years*	1	0.41-1.53	0.483
>57 years	0.789		
Gender			
Male	1		0.507
Female	1.322	0.58-3.01	
Smoking status			
Never-Smoker	1	0.47-4.26	0.532
Smokers	1.419		
Histology			
Adenocarcinoma	1	0.84-3.25	0.147
Squamous cell carcinoma	1.651		
Stage			
IIIB	1	0.43-2.07	0.879
IV	0.94		
Performance status (ECOG)			
0,1	1	1.12-7.18	0.029
2,3	2.829		
ERCC1			
low	1	1.47-6.16	0.003
high	3.004		
Disease control			
Non-PD	1	1.71-7.89	0.001
PD	3.67		
Response of treatment			
CR,PR	1	0.58-4.66	0.347
Others**	1.65		

ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; CI=Confidence Interval; CR=complete response; PR=partial response; PD=progressive disease *Median age.

IV. 고찰

세포 자멸사 관련 단백질과 DNA 손상 복구 단백질의 이상 변화는 폐암의 치료 실패의 가장 중요한 원인인 항암화학요법이나 방사선치료에 대한 저항성과 관련이 있다 (Viktorsson 등, 2005; Dingemans 등, 1999; Reed, 2005). 항암화학요법과 방사선치료에 의한 종양 세포 사멸의 가장 주된 기전은 세포 자멸사(apoptosis)의 유도이며 (Fulda와 Debatin, 2006) Bcl-2계의 항-세포 자멸사 단백질과 Bax나 p53과 같은 사멸 유도 단백질 사이의 긴밀한 상호 작용이 세포 자멸사 과정에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다 (Fulda와 Debatin, 2006). 따라서 이러한 단백질 유전자적 이상은 항암화학요법과 방사선치료에 대한 저항성을 유발하게 된다 (Ling 등, 1995).

비소세포폐암의 경우 p53, Bcl-2, Bax를 포함한 여러 가지 세포 자멸 관련 단백질의 예후 인자로서의 의의에 대한 연구들은 상반된 결과를 보여주고 있다(Ohsaki 등, 1996; Kim 등, 1998; Cagini 등, 2000; Pastorino 등, 1997). 비소세포 폐암에서 p53의 돌연 변이와 불량한 예후 사이의 연관성이 있는가에 대해서는 지속적인 논란의 여지가 있어 왔으나, 메타분석을 통해 p53 돌연 변이가 불량한 생존율과 연관성이 있으며, 특히 선암에서 더 관련성이 높음이 보고되었다 (Mitsudomi 등, 2000). 반면 최근 한 연구에서 반대로 p53 돌연 변이가 보조 항암화학요법의 좋은 반응을 예측할 수 있는 인자로서의 가능성도 보여주었다(Tsao 등, 2007). 그러나 본 연구에서는 p53의 고발현과 진행성 비소세포 폐암 환자의 치료 반응 및 예후와는 관련성이 없었다.

이전의 비소세포 폐암을 대상으로 한 연구에서 보고된 것과 같이 본 연구에서도 종양 세포에서 Bax의 고발현이 높은 비율로 관찰되었다. 반면에 Bcl-2의 고발현은 적은 비율로 관찰되었는데, 비소세포폐암에서 병기가 진행하고, 종양세포의 유전적 손상이 축적 될수록 Bcl-2 발현이 감소한다는 이전의 보고들과 일치한다고 할 수 있다. (Koty등, 1999, 2002) 일부 연구들에서 Bcl-2 고발현이 불량한 예후와 관련이 있다는 보고가 있었으나, 반대로 Bcl-2 고발현이 좋은 예후와 관련이 있다는 보고도 있다(Poleri등, 2003; Cox등, 2001). Bax의 고발현과 예후에 대한 보고도 서로 상반된 결과들이 보고 되었다(Gessner 등, 2002; Krug 등, 2003). 본 연구에서는 Bcl-2나 Bax의 고발현은 치료 결과와 관련이 없었다.

Platinum 항암제의 저항성과 관련된 단백질 excision repair cross-complementing group 1(ERCC1)의 유용성에 대한 많은 보고들이 있다. 폐암 치료에서 가장 효과적인 약제로 알려진 cisplatin은 DNA(deoxyribonucleic acid)와 강하게 결합하여 platinum-DNA 부가물을 형성하여 종양세포의 DNA 분열을 차단하고 종양 세포의 자멸사를 유도한다(Reed 등, 1998). 이 경우 종양세포는 platinum-DNA 부가물이 생긴 부위를 절단하여 제거한 후 복구하는 과정(nucleotide excision repair: NER)을 활성화 하여 cisplatin의 효과를 무력화할 수 있는데(Furuta 등, 2002), 이 과정은 최소 16가지 이상의 단백질이 관여하며, ERCC1 은 xeroderma pigmentosum group F와 이중결합체(ERCC1-XPF)를 이루어, NER 과정 중 5' DNA 사슬의 절제에 필수적이다(Hoeijmakers, 2001; Volker 등, 2001). 폐암을 포함한 다양한 종양 세포에서 ERCC1 발현이 높을 경우 NER 과정의 활성을 통해 cisplatin 내성이 생겨 치료 효과가 낮아지고(Dabholkar 등, 1994; Joshi 등, 2005; Metzger 등, 1998;

Shirota 등, 2001), ERCC1 polymorphism의 종류에 따라 ERCC1의 발현율에 차이가 있어 항암화학요법 후의 생존기간이 달라진다는 보고들이 있다(Bosken 등, 2002;Ryu 등, 2004;Zhou 등, 2004). 이전의 보고들이 mRNA의 정량을 통해서 ERCC1 발현율의 차이를 확인하는 방법을 사용하기 때문에 실제 임상에서 적용하기에는 기술적인 어려움이 다소 있었으나(Lord 등, 2002), 면역조직화학 염색법을 통해서 ERCC1의 발현을 예측하고 적용한 보고를 통해서 platinum이 근간을 이루는 비소세포 폐암 치료에서 ERCC1의 유용성에 대한 관심이 점차 커지고 있다(Olaussen 등, 2006).

본 연구에서 가장 주목해 볼 결과는 ERCC1 고발현의 예후 인자로서의 중요성이다. 비소세포 폐암에서 병기 별로 ERCC1에 관한 연구들을 살펴보면, 우선 완전 절제를 시행한 후 추적 관찰만 한 경우에는 ERCC1 고발현군에서 생존이 향상되었는데, 이는 DNA 수복 능력이 유지되는 것이 유전적 안정성을 가져와 좀더 덜 공격적인 성향을 갖는 것으로 생각할 수 있다(Simon 등, 2005). 그러나 완전 절제 후 platinum 근간의 보조 항암화학요법을 시행한 경우 ERCC1이 고발현 되는 군에서 생존율의 향상을 볼 수 없었으나, ERCC1이 음성인 환자에서는 보조 항암화학요법이 의미 있게 생존율을 향상시키는 것으로 나타났고(Olaussen 등, 2006), 수술적 절제가 불가능한 진행성 병기에서 platinum 근간의 고식적 항암화학요법을 시행한 경우에서도 ERCC1의 mRNA의 고발현은 불량한 예후 인자로 나타났다(Ceppi 등, 2006; Lord 등, 2002). 따라서 비소세포폐암에서 수술로 완전 절제하여 보조 항암화학요법을 시행하지 않는 경우를 제외하고, 보조 항암화학요법이나 고식적 항암화학요법을 시행하는 경우에서 platinum 근간의 항암제를 사용할 경우에 ERCC1 양성 소견은 platinum

항암제에 대한 저항성을 야기하여 불량한 예후를 예측할 수 있는 중요한 인자이다. 본 연구도 진행성 비소세포폐암에서 platinum 근간의 고식적 항암화학요법을 시행한 경우 ERCC1 양성이 불량한 예후와 연관성을 보이는 독립적인 인자임을 확인하였다. 또한 선암 보다 편평세포암에서 ERCC1의 발현이 유의하게 높았는데, 다른 연구들에서도 비슷한 결과를 보여 주었다. (Lee 등, 2007; Olausson 등, 2006) 따라서 이러한 연구들을 종합해 볼 때, 진행성 비소세포 폐암 환자에서 ERCC1 발현이 높거나, 또는 ERCC1의 발현을 측정하지 못하더라도 조직학적으로 편평세포암이 진단된 경우 platinum을 근간으로 하지 않는 항암제를 사용하는 것이 더 나은 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각되나 이 부분에 대해서는 추가적인 연구가 좀 더 필요하다. 최근에는 이러한 가정을 바탕으로 ERCC1 단독이나, ERCC1과 더불어 gemcitabine의 저항성과 연관 있다고 알려진 ribonucleotide reductase subunit 1(RRM1) 단백질의 발현 정도에 따라 각각 다른 항암제를 사용하려는 맞춤형 치료(tailored therapy)에 대한 가능성을 보여주는 2,3상 보고들이 나오고 있다(Cobo 등, 2007; Simon 등, 2007)

그러나 ERCC1에 대한 결과들을 임상에서 실제로 적용하기 위해서는 여러 가지 해결되어야 할 문제들이 있다. 첫째 일부 연구에서는 ERCC1 고발현과 예후와의 연관성이 없었고(Wachters 등, 2005; Rosell 등, 2007), 대부분이 후향적 연구들이기 때문에 ERCC1의 독립적인 예후 인자로서의 타당성을 보여주는 대규모 전향적 연구들이 좀더 필요하다. 둘째 대부분의 연구들이 ERCC1 발현을 mRNA 정량을 통하여 추정하였으나, 이는 모든 기관에서 시행하기에는 기술적인 어려움이 따른다(Olausson 등, 2007). IALT-bio 연구에서는 완전 절제를 시행한 비소세포 폐암에서 면역조직화학 염색법을 통해서 ERCC1의 발현을

측정하였으나(Olaussen 등, 2006), 진행성 병기에서 면역조직화학 염색법을 통해서 ERCC1의 발현을 측정한 연구가 드물다(Wachters 등, 2005). 또한 면역조직화학 염색법은 관찰자의 개인적 편견이 완전히 배제되기 힘들고, 무엇 보다 양성 과 음성을 구분하는 기준이 아직까지 명확하게 정해지 있지 않다(Olaussen 등, 2007). 셋째 조직검사를 통해 얻은 일부 조직이 전체 종양의 ERCC1 발현 상태를 반영하는지의 여부와, 원발 병소와 전이 병소에서 동일한 ERCC1 상태를 보이는 지에 대한 연구결과들이 부족하다. 또한 재발한 경우 이전 수술할 당시의 조직에서 발현된 ERCC1의 결과를 동일하게 적용할 것인가에 대한 연구도 부족하다.

본 연구는 여러 가지 한계점을 지니고 있다. 첫째, 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구라는 점이다. 둘째, 항암화학요법에 사용된 약제들이 모든 환자 군에서 동일하지 않았다. 셋째, 다변량 분석에서 ERCC1의 독립적인 예후 인자로서의 역할을 보여주었으나, 항암제에 대한 반응을 예측하는 인자로서는 통계적으로 유의성을 보여주지 못했다.

그럼에도 본 연구는 기관지 내시경과 늑막 조직 검사를 통해 얻은 검체도 비교적 어렵지 않게 면역조직화학 염색을 시행하여 ERCC1 발현 유무를 알 수 있다는 것을 확인해 주었으며, 무엇보다 platinum과 3세대 항암제(docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine)의 2제 병합 항암화학요법을 시행한 진행성 비소세포 폐암 환자만을 대상으로 하여, 기존의 mRNA 정량법이 아닌 면역조직화학 염색법을 통해서 예후 인자로서 ERCC1의 가능성을 보여준 첫 번째 보고라는 의미를 갖는다.

V. 결론

ERCC1이 고발현될 수록 platinum 근간의 고식적 항암화학요법을 받은 진행성 비소세포 폐암 환자의 생존 기간이 짧았다. 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 전향적인 연구를 통해 ERCC1 고발현이 예후 인자로서 유용하다는 점이 규명된다면, 치료 시작 전 ERCC1에 대한 간단한 면역조직화학 염색을 통해 예후가 좋지 않을 환자들을 선별하여, 새로운 치료 방법을 고려하거나 더 적극적인 추적 관찰을 하도록 결정하는데 유용할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. Bosken CH, Wei Q, Amos CI, Spitz MR: An analysis of DNA repair as a determinant of survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 94: 1091-1099, 2002
2. Bunn PA, Jr., Kelly K: New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 4: 1087-1100, 1998
3. Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, Moggi L, Bellezza G, Sidoni A, Bucciarelli E, Darwish S, Ludovini V, Pistola L, Gregorc V, Tonato M: Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. *J Surg Oncol* 74: 53-60, 2000
4. Ceppi P, Volante M, Novello S, Rapa I, Danenberg KD, Danenberg PV, Cambieri A, Selvaggi G, Saviozzi S, Calogero R, Papotti M, Scagliotti GV: ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 17: 1818-1825, 2006
5. Choi Y, Kim Y, Hong YC, Park SK, Yoo KY: Temporal changes of lung cancer

mortality in Korea. *J Korean Med Sci* 22: 524-528, 2007

6. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, Vinolas N, Paz-Ares L, Lopez-Vivanco G, Munoz MA, Felip E, Alberola V, Camps C, Domine M, Sanchez JJ, Sanchez-Ronco M, Danenberg K, Taron M, Gandara D, Rosell R.: Customizing cisplatin based on quantitative excision repair cross-complementing 1 mRNA expression: a phase III trial in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 2747-2754, 2007
7. Cox DR, Regression model and life-tables, *J R Stat Soc Ser* 34: 187–220, 1972
8. Cox G, Louise Jones J, Andi A, Abrams KR, O'Byrne KJ: Bcl-2 is an independent prognostic factor and adds to a biological model for predicting outcome in operable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 34: 417-426, 2001
9. Dabholkar M, Vionnet J, Bostick-Bruton F, Yu JJ, Reed E: Messenger RNA levels of XPAC and ERCC1 in ovarian cancer tissue correlate with response to platinum-based chemotherapy. *J Clin Invest.* 94: 703-708, 1994
10. Dingemans AM, Witlox MA, Stallaert RA, van der Valk P, Postmus PE, Giaccone G: Expression of DNA topoisomerase IIalpha and topoisomerase IIbeta genes predicts survival and response to chemotherapy in patients with small cell lung

cancer. *Clin Cancer Res* 5: 2048-2058, 1999

11. Fulda S, Debatin KM: Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene* 25: 4798-4811, 2006
12. Furuta T, Ueda T, Aune G, Sarasin A, Kraemer KH, Pommier Y: Transcription-coupled nucleotide excision repair as a determinant of cisplatin sensitivity of human cells. *Cancer Res* 62: 4899-4902, 2002
13. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, Palamidas P, Vlachonikolis I: Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet* 357: 1478-1484, 2001
14. Gessner C, Liebers U, Kuhn H, Stiehl P, Witt C, Schauer J, Wolff G: BAX and p16INK4A are independent positive prognostic markers for advanced tumour stage of nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 19: 134-140, 2002
15. Hoeijmakers JH: Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 411: 366-374, 2001
16. Joshi MB, Shirota Y, Danenberg KD, Conlon DH, Salonga DS, Herndon JE, 2nd,

Danenberg PV, Harpole DH, Jr: High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 11: 2215-2221, 2005

17. Kaplan E. and Meier P. : Non-parametric estimations from incomplete observations, *J Am Stat Assoc* 53: 457–481, 195
18. Kim YC, Park KO, Kern JA, Park CS, Lim SC, Jang AS, Yang JB: The interactive effect of Ras, HER2, P53 and Bcl-2 expression in predicting the survival of non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 22: 181-190, 1998
19. Koty PP, Zhang H, Franklin WA, Yousem SA, Landreneau R, Levitt ML: In vivo expression of p53 and Bcl-2 and their role in programmed cell death in premalignant and malignant lung lesions. *Lung Cancer* 35: 155-163, 2002
20. Koty PP, Zhang H, Levitt ML: Antisense bcl-2 treatment increases programmed cell death in non-small cell lung cancer cell lines. *Lung Cancer* 23: 115-127, 1999
21. Krug LM, Miller VA, Filippa DA, Venkatraman E, Ng KK, Kris MG: Bcl-2 and bax expression in advanced non-small cell lung cancer: lack of correlation with chemotherapy response or survival in patients treated with docetaxel plus vinorelbine. *Lung Cancer* 39: 139-143, 2003

22. Lee KH, Min HS, Han SW, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Chung DH, Kim YT, Kim TY, Heo DS, Bang YJ, Sung SW, Kim JH: ERCC1 expression by immunohistochemistry and EGFR mutations in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 60: 401-407, 2008
23. Ling CC, Guo M, Chen CH, Deloherey T: Radiation-induced apoptosis: effects of cell age and dose fractionation. *Cancer Res* 55: 5207-5212, 1995
24. Lord RV, Brabender J, Gandara D, Alberola V, Camps C, Domine M, Cardenal F, Sanchez JM, Gumerlock PH, Taron M, Sanchez JJ, Danenberg KD, Danenberg PV, Rosell R: Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 8: 2286-2291, 2002
25. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, Danenberg PV, Lenz HJ, Hayashi K, Groshen S, Salonga D, Cohen H, Laine L, Crookes P, Silberman H, Baranda J, Konda B, Leichman L: ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 16: 309-316, 1998

26. Mitsudomi T, Hamajima N, Ogawa M, Takahashi T: Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 6: 4055-4063, 2000
27. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 111: 1710-1717, 1997
28. Ohsaki Y, Toyoshima E, Fujiuchi S, Matsui H, Hirata S, Miyokawa N, Kubo Y, Kikuchi K: bcl-2 and p53 protein expression in non-small cell lung cancers: correlation with survival time. *Clin Cancer Res* 2: 915-920, 1996
29. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, Andre F, Haddad V, Taranchon E, Filipits M, Pirker R, Popper HH, Stahel R, Sabatier L, Pignon JP, Tursz T, Le Chevalier T, Soria JC: DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 355: 983-991, 2006
30. Olaussen KA, Mountzios G, Soria JC: ERCC1 as a risk stratifier in platinum-based chemotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 13: 284-289, 2007
31. Pastorino U, Andreola S, Tagliabue E, Pezzella F, Incarbone M, Sozzi G, Buyse M, Menard S, Pierotti M, Rilke F: Immunocytochemical markers in stage I lung

- cancer: relevance to prognosis. *J Clin Oncol* 15: 2858-65, 1997
32. Poleri C, Morero JL, Nieva B, Vazquez MF, Rodriguez C, de Titto E, Rosenberg M: Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I non-small cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Chest* 123: 1858-1867, 2003
 33. Reed E: ERCC1 and clinical resistance to platinum-based therapy. *Clin Cancer Res* 11: 6100-6102, 2005
 34. Reed E: Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 24: 331-344, 1998
 35. Rosell R, Skrzypski M, Jassem E, Taron M, Bartolucci R, Sanchez JJ, Mendez P, Chaib I, Perez-Roca L, Szymanowska A, Rzyman W, Puma F, Kobierska-Gulida G, Farabi R, Jassem J: BRCA1: a novel prognostic factor in resected non-small-cell lung cancer. *PLoS ONE* 2: e1129, 2007
 36. Ryu JS, Hong YC, Han HS, Lee JE, Kim S, Park YM, Kim YC, Hwang TS: Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer* 44: 311-316, 2004

37. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346: 92-98, 2002
38. Shirota Y, Stoecklacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, Groshen S, Tsao-Wei DD, Danenberg PV, Lenz HJ: ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 19: 4298-4304, 2001
39. Simon G, Sharma A, Li X, Hazelton T, Walsh F, Williams C, Chiappori A, Haura E, Tanvetyanon T, Antonia S, Cantor A, Bepler G: Feasibility and efficacy of molecular analysis-directed individualized therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 2741-2746, 2007
40. Simon GR, Sharma S, Cantor A, Smith P, Bepler G: ERCC1 expression is a predictor of survival in resected patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 127: 978-83, 2005
41. Smit EF, van Meerbeeck JP, Lianes P, Debruyne C, Legrand C, Schramel F, Smit H, Gaafar R, Biesma B, Manegold C, Neymark N, Giaccone G: Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced

non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group--EORTC 08975 *J Clin Oncol* 21: 3909-3917, 2003

42. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: 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* 92: 205-216, 2000
43. Tsao MS, Aviel-Ronen S, Ding K, Lau D, Liu N, Sakurada A, Whitehead M, Zhu CQ, Livingston R, Johnson DH, Rigas J, Seymour L, Winton T, Shepherd FA: Prognostic and predictive importance of p53 and RAS for adjuvant chemotherapy in non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 25: 5240-5247, 2007
44. Viktorsson K, De Petris L, Lewensohn R: The role of p53 in treatment responses of lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 331: 868-80, 2005
45. Volker M, Mone MJ, Karmakar P, van Hoffen A, Schul W, Vermeulen W, Hoeijmakers JH, van Driel R, van Zeeland AA, Mullenders LH: Sequential assembly of the nucleotide excision repair factors in vivo. *Mol Cell* 8: 213-224,

2001

46. Wachters FM, Wong LS, Timens W, Kampinga HH, Groen HJ: ERCC1, hRad51, and BRCA1 protein expression in relation to tumour response and survival of stage III/IV NSCLC patients treated with chemotherapy. *Lung Cancer* 50: 211-9, 2005

47. Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, Park S, Neuberg DS, Wain JC, Lynch TJ, Su L, Christiani DC. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 10: 4939-4943, 2004

-ABSTRACT-

Prognostic Factor Analysis of Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Palliative Chemotherapy

Yong-Won Choi

Department of Medical Science
The Graduate School, Ajou University

(Supervised by Professor Jin-Hyuk Choi)

Background: Alterations in apoptosis and DNA damage repair related proteins are associated with resistance to chemotherapy, which is the most important cause of treatment failure in non small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods: Pretreatment tumor biopsy specimens from 50 patients with NSCLC stage IIIB with malignant pleural effusion or stage IV were analyzed for p53, Bcl-2, Bax and ERCC1 expression by immunohistochemistry. All patients were treated with platinum-based third-generation doublet chemotherapy.

Results: High expression of p53, Bcl-2, Bax and ERCC1 were observed in 24 (48%), 8(16%), 32 (63%), 28 (55%) patients, respectively. In univariate analysis, high expression of ERCC1 demonstrated trend of association with poor overall survival(OS) (8 months vs. 11 months; $P = 0.084$). High expression of p53, Bcl-2, Bax were not correlated with patient outcome. In multivariate analysis, high expression of ERCC1($p=0.003$), poor performance

status($p=0.029$), lack of disease control($p=0.001$) were independent prognostic factors for poor OS.

Conclusions: High expression of ERCC1 may be a useful predictor of poor outcome in advanced NSCLC patients treated with platinum-based third-generation doublet chemotherapy.

Key words: lung cancer, ERCC1, chemotherapy, prognosis