

진행성 비소세포폐암에서 KRAS와 Tau의 항암 치료에 대한 반응의 예측 인자로서의 의의

유진영 · 심병용¹ · 유창영 · 강석진
이교영

가톨릭대학교 의과대학 병원병리학교실
내과학교실

Predictive Significance of KRAS and Tau for Chemoresponse in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer

Jinyoung Yoo, Byoung Yong Shim¹, Chang Young Yoo, Seok Jin Kang
and Kyo Young Lee

Departments of Pathology and ¹Internal Medicine, St. Vincent's Hospital, The Catholic University of
Korea, Seoul, Korea

Background : Taxane-platinum combinations are often used as first-line treatments for patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Response to chemotherapy for these patients is still poor. The aim of our study was to investigate, for this disease, whether KRAS and Tau proteins affect responses to taxane-platinum combinations. **Methods :** Expression of KRAS and Tau was examined immunohistochemically in 71 tumor samples obtained from patients with stage IIIB or IV NSCLC prior to combination therapy. Expression was correlated with tumor responses. **Results :** The response rate was 55% (39 of 71). KRAS and Tau were expressed in seven (10%) and 31 (44%) patients, respectively. All seven KRAS-positive patients were non-responders ($p=0.014$). Among Tau-positive patients, 35% (11 of 31) responded to therapy, whereas a partial response was observed in 70% (28 of 40) of Tau-negatives ($p=0.045$). Two were positive for both, and they were non-responders. In patients negative for both, the response rate was 71% (25 of 35) ($p=0.012$). **Conclusions :** Expression of KRAS and Tau are significantly correlated with poor responses to this combination therapy in advanced NSCLC patients, and may be a useful marker for chemoresistance.

Key Words : Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Chemotherapy; KRAS protein, human; Tau protein

접 수 : 2009년 4월 30일
게재승인 : 2009년 6월 9일

책임저자 : 강 석 진
우 442-720 경기도 수원시 팔달구 지동 93
가톨릭대학교 성빈센트병원 병리과
전화: 031-249-7591
Fax: 031-244-6786
E-mail: sjkang@catholic.ac.kr

폐암은 전 세계적으로 가장 사망률이 높은 암으로, 우리나라에서도 2006년도 암으로 인한 남녀 사망 1위를 점하고 있다.¹ 폐암의 사망률이 이처럼 높은 이유는 진단 당시 이미 진행된 병기로 인하여 65%가 수술 시행이 불가능하기 때문이다.² 이들 환자를 위하여 방사선 치료와 항암화학 치료를 병용 또는 단독으로 시행하게 되는데, 근치적 방사선 치료가 어려운 진행성 비소세포폐암 3B-4기 환자의 경우 백금제제계 약물과 3세대 약물을 병용하여 투여한다.³ 백금유도체와 1990년대에 개발된 3세대 약물들의 병용 처방은 이전의 처방들보다 부작용이 적으면서 효과는 더 좋아서 진행성 비소세포폐암의 1차 처방으로 정립되었다.⁴ 그러나 이러한 처방에 대한 종양의 반응률은 27-47%⁵로 50% 이상의 환자에게는 반응이 없을 뿐 아니라, 치료 중 세포 독성에 의해 발생할 수 있는 예기치 못한 부작용과 경제적 부담이 문제가 되고 있다. 따라서 최근 암의 분자생물학적 특성이 활발

하게 연구되면서 방사선 치료 및 항암화학 치료 여부를 결정하는 데 도움이 될 만한 인자들에 관한 보고가 잇따르고 있으나 아직까지 명확하게 규명된 인자는 없다.

Cisplatin은 백금화합물에 대장균의 분열 저해작용이 있다는 것을 발견하고 각종 백금화합물의 항암 작용과 독성을 검토한 결과 얻어진 약물로서, 암세포 내의 DNA와 결합하여 DNA 합성 및 그에 따른 암세포의 분열을 저해하여 항암 효과를 나타낸다.⁶ 최근 비소세포폐암 IB-II로 수술한 환자를 대상으로 수술 후 cisplatin/vinorelvin을 이용한 보조항암화학요법을 시행한 군과 시행하지 않은 군을 비교해 보았는데, 이 연구에 의하면 cisplatin/vinorelvin으로 치료한 군의 생존율이 향상되었음을 알 수 있다. 특히 KRAS 변이가 없는 군에서 치료 반응이 좋았다. 그러나 KRAS 변이가 있는 경우 보조항암치료군과 관찰군 사이의 차이는 없었으며,⁷ 아교모세포종을 이용한 생체 외 실험에

서도 RAS 경로를 억제했을 때 cisplatin에 대한 민감도가 높았다고 한다.⁸ 이러한 결과들로 미루어 볼 때 KRAS가 활성화되면 cisplatin의 효과를 기대하기 어려울 것으로 예상된다.

한편, 3세대 약물인 taxane계 paclitaxel은 북서 태평양 원시림에서 자생하는 상록수인 주목나무 *Taxus brevifolia*의 껍질에서 최초로 분리된 이후 그 항암 효과에 대해 많은 연구가 이루어졌다. Paclitaxel은 베타튜블린 소단위에 결합하여 마이크로튜블의 화합을 촉진하고 depolymerization을 억제함으로써 마이크로튜블 화합체를 안정화시켜 세포 주기를 G₂-M기에 정지시키는 것으로 알려져 있는데,^{3,9} Tau는 마이크로튜블 관련 단백질로서 유방암과 위암에서 Tau 음성인 환자가 Tau 양성인 환자보다 paclitaxel에 대해 더 우수한 반응을 보였다고 했다.^{10,11}

이에 저자들은 진행성 비소세포폐암 환자 가운데 cisplatin과 Taxane (paclitaxel이나 docetaxel) 병용 처방으로 1차 항암화학치료를 받은 환자를 대상으로 KRAS와 Tau의 발현을 조사하고, 이들 항암제에 대한 종양의 반응 및 임상 소견과의 상호 연관성을 비교 분석하여 치료 반응을 예측할 수 있는 표지자로서의 가능성을 평가하고자 하였다.

재료와 방법

연구 재료

2002년 1월부터 2007년 12월까지 폐 생검 결과 진행성 비소세포폐암으로 진단받고 cisplatin과 paclitaxel이나 docetaxel로 항암화학치료를 받은 환자들 중 추적 가능한 71예를 대상으로 환자의 임상기록지를 참고하여 진단 당시의 나이, 성별, 흡연력, 병기, 종양의 조직학적 유형, 추적 관찰 기간, 재발 혹은 사망 여부, 항암화학치료에 대한 반응의 유무를 조사하였다. T, N과 병기는 American Joint Committee on Cancer의 분류를 따랐으며,¹² 항암화학치료에 대한 반응은 RECIST¹³ 기준에 따라 다음과 같이 분류하였다. 즉 계측 가능한 병변의 최장 직경 합이 30% 이상 감소한 상태가 4주 이상 지속되며 새로운 병변이 발생하지 않고 다른 병변의 진행이 없는 경우를 부분 완화(partial remission, PR), 새로운 병변의 발생 없이 병변의 최장 합이 30% 이하로 줄거나 20% 이하로 증가하면 안정(stable disease, SD) 그리고 한 개 이상의 병변에서 20% 이상 증가하거나 새로운 병변이 발견된 경우를 진행(progressive disease, PD)으로 정의하고, 부분 완화는 반응군(responder), 안정이나 진행은 무반응군(non-responder)으로 간주하였다.

면역조직화학 염색 및 결과 판정

10%의 중성 포르말린에 고정된 후 통상적인 과정을 거쳐 제작된 파라핀 포매괴를 이용, 면역조직화학 염색을 시행하였으며,

각 블록을 3 μ m의 두께로 박절하여 오븐에서 파라핀을 녹인 후 자일렌으로 탈파라핀하였다. 그 후 에틸 알코올로 단계적으로 함수하고 10% 구연산 완충액에 담가 극 초단파에서 15분간 처리한 후 실온에서 식혔다. 또한 조직 내의 내인성 과산화효소를 제거하기 위하여 0.3% 과산화수소수에 5분간 담근 후 세척한 다음, 비특이 단백질의 결합을 제거하기 위하여 1:100으로 희석한 비면역 염소 혈청에서 60분간 처리하였다. 그리고 일차 항체인 anti-KRAS (clone 234-4.2, Calbiochem, Darmstadt, Germany)와 anti-Tau (clone sc-58860, Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany)를 상온에서 30분간 반응시킨 후 냉장고에서 12시간 반응시키고, 이차 항체를 10분간 반응시킨 다음 3,3'-diaminobenzidine tetrachloride chromogen (DAB)으로 발색하고 헤마톡실린으로 대조 염색하였다.

본 연구에서 사용한 anti-KRAS는 KRAS 뿐 아니라 HRAS와 NRAS도 인식하는 항체로서 염색 결과는 종양 세포의 10% 이상에서 핵이나 세포질에 염색되는 경우를 양성으로 판정하였다.¹⁴ 한편 Tau는 정상 유방 조직을 대조군으로 이용하여 세포질에 갈색으로 염색되는 경우를 양성으로 판정하되 네 군(0, 염색이 전혀 관찰되지 않은 군: 1+, 대조군보다 염색이 약한 군: 2+, 대조군과 유사한 정도의 염색을 보이는 군: 3+, 대조군보다 더 균일하고 강한 염색을 보이는 군)으로 분류한 다음, 0과 1+는 음성으로, 2+와 3+는 양성으로 판독하였다.¹⁵

통계학적 분석

SPSS 프로그램(SPSS Inc., Chicago, IL, USA, version 13.0)을 이용하여 KRAS나 Tau의 발현과 여러 가지 인자들 즉, 나이, 성별, 흡연력, 암성 흉수, 조직학적 유형, 항암화학치료의 반응 사이의 연관성을 chi-square 검정 또는 Fisher's exact 검정으로 분석하였다. 이때 p값이 0.05 이하인 경우에 한하여 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

환자의 연령 분포는 33-84세였으며, 중앙 값은 61세였다 (Table 1). 또한 남자가 45명(63%), 여자가 26명(37%)이었으며, 현재 또는 과거에 흡연력을 가진 환자가 49명(69%), 비흡연자가 22명(31%)이었다. 흉수는 13명(18%)에게서 있었으며, 조직학적 유형별로 편평세포암종이 33예(46%), 선암종이 38예(54%)였다. 추적 관찰 기간은 10개월에서 59개월이었으며, 평균 추적 관찰 기간은 31.4개월이었다. 항암화학치료 후 반응군이 39예(55%), 무반응군이 32예(45%)였고, 추적 관찰 기간 중 51명(82%)이 사망하였다.

KRAS는 7예(10%)에서 발현되었고, Tau는 31예(44%)에서 발현되었는데(Fig. 1) (Table 2), 이들의 발현은 나이, 성

별, 흡연력, 흉수, 조직학적 유형 등과 상관관계가 없었다. 그러나 KRAS 양성인 7예 모두 무반응군에 속하였으며 KRAS 음성인 64예 중 39예(61%)가 반응군이었고 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.014$). 또한 Tau는 무반응군에서 반응군보다 높은 양성률(63 vs 37%)을 보이고, 반응군에서 무반응군보다 높은 음성률(72 vs 28%)을 보여 통계적으로 유의한 상관관계를 나타내었다($p=0.045$). 또한 KRAS와 Tau 사이에 직접적인 상관관계는 관찰되지 않았으나($p=0.358$), KRAS 양성, Tau 양성인 2예가 모두 무반응군이었던 반면, KRAS 음성, Tau 음

성인 35예 가운데 71% (25예)가 반응군이었으며 이 차이는 통계적으로 유의하였다($p=0.012$) (Table 3).

한편, 환자의 생존 기간은 평균 14.8개월로 무반응군보다 반응군에서 길었으며 이는 통계적으로 유의하였다(17.7 vs 12.5개월; $p=0.013$). 그러나 KRAS (15.9 vs 14.6개월; $p=0.528$)와 Tau (13.3 vs 15.5개월; $p=0.280$)는 각각 생존 기간과의 관련성을 보이지 않았다(data not shown).

고 찰

Table 1. Patient characteristics and outcome

Characteristics	No. of patients	%
Total	71	100
Age		
Median	61	
Range	33-84	
Gender		
Male	45	63
Female	26	37
Smoking		
Yes	49	69
No	22	31
Pleural effusion		
Yes	13	18
No	58	82
Histologic type		
Squamous cell carcinoma	33	46
Adenocarcinoma	38	54
Tumor response		
Responder	39	55
Non-responder	32	45

본 연구 결과 진행성 비소세포폐암 진단하에 cisplatin과 Taxane으로 1차 항암화학치료를 받은 환자들의 종양 반응이 KRAS와 Tau의 단백 상태에 따라 다르다는 것을 알 수 있었다. 또한 두 단백 모두 종양 반응과 역 상관관계를 보였고, 치료 반응에 대한 예측 인자로서의 가능성을 나타내었다. 그러나 문헌 검색상 이러한 표준 병용 처방에 대한 종양 반응을 예측하는데 있어서 KRAS와 Tau를 연계해 연구한 보고는 없었다.

RAS 유전자는 인체 고형성 종양에서 가장 흔히 관찰되는 종양 유전자로서 21 kDa 크기의 RAS 단백을 암호화한다. RAS 유전자 활성화는 주로 RAS 유전자 변이에 기인하는데, 변이가 발생하면 세포 내 내인성 GTPase가 소실되고 이로 인해 활성화된 RAS 단백질이 증가해서 세포 성장 신호 전달체계가 가속화된다. 이러한 RAS 유전자의 활성화는 유전자 변이뿐 아니라 유전자 증폭이나 다른 경로에 의한 단백 과발현에 의해서도 유발된다.

한편 anti-RAS p21 단클론항체를 이용한 연구가 여러 종양에서 이루어지고 있는데, 비소세포폐암에서 RAS 단백 발현과

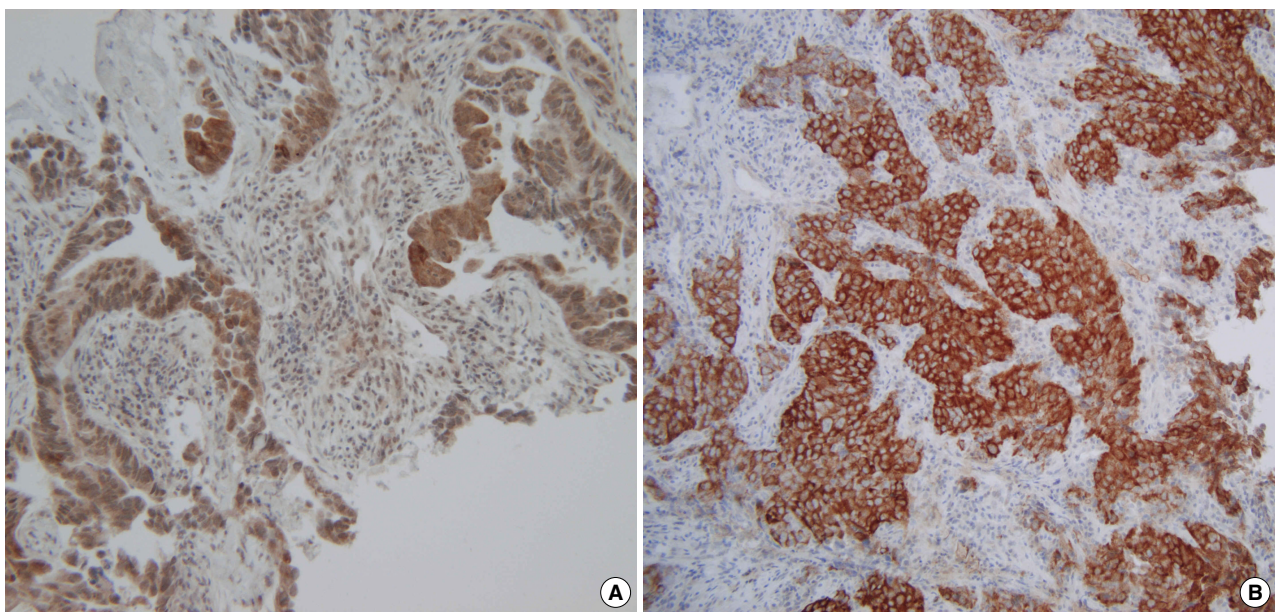


Fig. 1. Immunohistochemical staining shows nuclear and/or cytoplasmic expression for KRAS (A) and cytoplasmic expression for Tau (B).

Table 2. Patient characteristics with expression of KRAS and Tau proteins

Characteristics	KRAS expression			Tau expression		
	Positive (%)	Negative (%)	p-value	Positive (%)	Negative (%)	p-value
Total (n=71)	7 (10)	64 (90)		31 (44)	40 (56)	
Age			0.432			0.178
≥ 61 (n=36)	3 (8)	33 (92)		13 (36)	23 (64)	
< 61 (n=35)	4 (11)	31 (89)		18 (51)	17 (49)	
Gender			0.647			0.468
Male (n=45)	5 (11)	40 (89)		18 (40)	27 (60)	
Female (n=26)	2 (8)	24 (92)		13 (50)	13 (50)	
Smoking			0.886			0.747
Yes (n=49)	5 (10)	44 (90)		21 (43)	28 (57)	
No (n=22)	2 (9)	20 (91)		10 (45)	12 (55)	
Pleural effusion			0.5			0.533
Yes (n=13)	3 (23)	10 (77)		5 (38)	8 (62)	
No (n=58)	4 (7)	54 (93)		26 (45)	32 (55)	
Histologic type			0.324			0.412
Squamous cell carcinoma (n=33)	2 (6)	31 (94)		14 (42)	19 (58)	
Adenocarcinoma (n=38)	5 (13)	33 (87)		17 (45)	21 (55)	
Tumor response			0.014			0.045
Responder (n=39)	0 (0)	39 (100)		11 (28)	28 (72)	
Non-responder (n=32)	7 (22)	25 (78)		20 (63)	12 (37)	

Table 3. Relationship between tumor response and combination of KRAS with Tau

KRAS/Tau	Non-responder (%)	Responder (%)	p-value
Negative/Negative (n=35)	10 (29)	25 (71)	0.012
Others (n=36)	22 (61)	14 (39)	
Negative/Positive (n=29)	17 (57)	12 (41)	
Positive/Negative (n=5)	3 (60)	2 (40)	
Positive/Positive (n=2)	2 (100)	0 (0)	

예후와의 상관관계를 연구한 보고에 의하면 RAS 단백질 음성인 환자의 5년 생존율이 RAS 단백질 양성인 환자보다 훨씬 높아서 RAS 단백질 과발현이 비소세포폐암의 불량한 예후 인자라고 하였다.¹⁶ 또한 RAS 유전자 변이 가운데 가장 빈도가 높은 KRAS 변이는 서양인의 경우 비소세포폐암의 20-30%에서 발생하고, 선암종과 흡연자에게서 흔하나 동아시아계 선암종의 경우는 8-13%로 그 빈도가 낮은 편이다.¹⁷ 본 연구에서도 KRAS의 발현은 10%로 동아시아계 유전자 변이 빈도와 일치하나 흡연 여부와는 상관이 없었다(10 vs 9%; $p=0.886$). 또한 선암종에서의 발현 빈도가 높았지만(13 vs 6%; $p=0.324$) 이 또한 통계적 유의성은 보이지 않았다.

비소세포폐암에서 KRAS에 대한 연구는 이전부터 있었지만 특정 항암제에 대한 종양 반응의 생체 표지자로서의 이용 가능성은 최근에 와서야 대두되었다. 특히 RAS 단백을 억제시켰을 때 cisplatin에 대한 민감도가 높아졌다고 보고되고 있는데,⁸ 즉 RAS 단백질의 활성이 cisplatin 항암치료 시 저항을 유도하는 데에 중요한 역할을 한다고 볼 수 있다. 이는 KRAS 단백질 양성인 7예 모두 무반응군이고 KRAS 음성인 경우 61% (39/64)가 반

응군이었던 본 연구 결과를 뒷받침한다.

Messina 등⁸은 RAS 상태에 따라 cisplatin 치료에 예민해지는 기전을 알아보고자 RAS 단백을 방해하는 DN-RAS mutant를 아교모세포종 세포주에 주입하여 인산-Akt를 측정하였다. 그 결과 wild-type RAS를 가지고 있는 대조군에서는 cisplatin을 처치하고 24시간 후 인산-Akt가 증가했으나, DN-RAS mutant 군에서는 Akt 인산화가 관찰되지 않았으며 세포자멸사를 주관하는 Bcl-2 단백질도 cisplatin 처치 후 대조군에서는 증가하였으나 실험군에서는 감소하였다. 따라서 RAS 단백질이 억제되면 cisplatin에 의한 Akt 인산화와 Bcl-2가 감소하여 caspase-9가 활성화되고 결국 세포자멸사를 유도하는 것으로 추정된다.

최근 Cvetkovic 등¹⁸은 저자들의 연구에서와 마찬가지로 백금 제제로 치료한 진행성 비소세포폐암 3B-4기 환자를 대상으로 KRAS 변이가 없는 환자가 KRAS 변이가 있는 환자보다 반응률이 높았다고 보고하였다. 한편, Massarelli 등¹⁹은 EGFR-티로신 키나제 억제제(제피티닙 혹은 에로티닙)를 투여 받은 비소세포폐암 환자 73명을 대상으로 EGFR과 KRAS 변이를 조사하였는데, EGFR 변이가 있는 경우 99.7%가 반응을 보인 반면, KRAS 변이가 있는 환자는 96.5%가 진행하였으므로 KRAS가 EGFR-티로신 키나제 억제제에 대한 종양 반응을 예측하기 위한 검색에 포함되어야 한다고 주장하였다. 또한 다른 연구자들도 이와 유사한 성적을 보고하였는데 KRAS 변이가 있는 경우, 이들 항암제에 대한 종양의 반응률은 0-5%에 불과하였으며,^{7,20,21} 직장-대장암에서도 KRAS 변이가 있는 환자는 EGFR의 단클론항체에 효과가 없는 것으로 보고되었다.²² 이러한 결과들로 미루어 볼 때 종양에서 KRAS 변이가 있는 경우 anti-EGFR 치료가 효과를 거둘 수 없을 것으로 보인다. 본 연구에서 RAS 단

백 양성인 경우 1차 항암치료에 모두 반응이 없었고, 표준 처방에 실패한 경우에 사용 가능한 EGFR-티로신 키나제 억제제에도 반응이 없을 것으로 예상되는 바, 대체 항암제 선택을 위해 우선적으로 RAS의 상태를 밝히는 것은 매우 의미 있는 일이라 사료된다.

Taxane 계열 약제는 비소세포폐암을 포함한 여러 가지 고형암에 대해 1차 항암제로서 좋은 효과를 보여 현재 가장 많이 사용되고 있는 약제 중 하나이다.⁴ 특히 비소세포폐암에서 단독 또는 다른 백금유도체들과 병용 사용할 때 7-56%의 반응률이 보고되고 있다.²³ 본 연구에서도 taxane 계열의 대표적 약제인 paclitaxel이나 docetaxel과 함께 cisplatin 복합화학요법을 시행한 결과 55%의 반응률을 얻어 비교적 좋은 치료 효과를 관찰하였다. 하지만 나머지 45%는 반응이 없었다는 점과 taxane 제제의 주된 부작용인 골수 억제와 말초 신경병증을 고려할 때, 진단 당시 이 약제에 효과가 있을 환자를 미리 선별할 수 있다면 치료 효과는 높이고 불필요한 부작용은 최소화할 수 있을 것이라고 생각된다.

알츠하이머병과 관련이 있는 Tau는 마이크로튜블과의 결합 특성이 광범위하게 연구되어 왔는데, 이는 마이크로튜블의 외부 표면뿐 아니라 paclitaxel과 동일하게 내부 표면에도 결합할 수 있다고 알려져 있다.²⁴ 한편 마이크로튜블이 Tau 단백질과 결합하고 안정되어 있는 상태에서 paclitaxel이 투여되면 튜블린 중합을 최대한 유도하고자 하는 paclitaxel의 능력이 억제된다는 것이 실험에서 증명되었는데,^{15,25} 이는 마이크로튜블이 이미 Tau 단백질과 결합하여 더 이상 유용한 기질이 남아있지 않거나, Tau와 paclitaxel이 서로 상호 경쟁적으로 작용하기 때문일 것으로 추측된다.

최근 Rouzier 등²¹은 122명의 유방암 환자 가운데 paclitaxel 치료 후 완전 관해를 보인 경우 중 74%가 Tau 단백질 음성이었고 이는 통계적으로 유의하였음을 보고하였다. 또 다른 연구도 유사한 결과를 기술하였는데, Tau 음성인 전이성 유방암 환자의 60%가 반응하였던 반면 Tau 양성인 경우 85%가 진행 또는 안정을 보였다.¹⁰ 위암에서도 Tau 음성일 때 paclitaxel 치료에 좋은 효과를 기대할 수 있다고 하였다.¹¹

폐암에서의 taxane 제제에 대한 반응 예측을 위한 연구는 매우 미미한데, Monzo 등²⁶이 처음으로 class I 베타튜블린 변이가 치료 반응과 생존에 불리하게 작용한다고 보고하였다. 그 후 베타튜블린 아형에 대한 연구가 계속되면서^{27,28} 최근 class III 베타튜블린이 튜블린-결합 약제에 대한 저항 기전과 관련이 있다는 보고가 발표되었다.²³ 그러나 마이크로튜블 관련 단백질 Tau에 관한 폐암 연구는 문헌 검색상 찾을 수 없었다.

저자들은 Tau 양성률이 44%로, 반응군의 72%가 Tau 양성 이었고 무반응군의 63%가 Tau 양성임을 관찰하였으며 이러한 차이는 통계상 유의하였다. 따라서 Tau는 taxane의 치료 효과를 예측하는 표지자로서의 이용가치가 있다고 여겨진다. 한편, Tau 단백질이 음성임에도 불구하고 30%는 무반응이었던 점은

Tau 이외의 또 다른 경로가 관여함을 시사하는데, 이들 종양에서는 튜블린 아형의 변이나 발현, 다약제 내성 전달체(multidrug resistance transporter)의 과발현 또는 Bcl-2 등 기타 다른 기전이 단독 혹은 복합적으로 작용하기 때문일 가능성을 배제할 수 없다. 따라서 향후 Tau 음성군을 대상으로 한 다양한 기전들에 대한 추가적인 연구가 환자를 선별하는 데 큰 도움이 될 것으로 기대한다.

결론적으로 본 연구는 진행성 비소세포폐암 환자의 1차 항암 화학 치료를 위해 cisplatin과 taxane을 처방함으로써 55%의 반응률을 얻었고 이들을 대상으로 KRAS와 Tau의 상태를 분석한 결과, 두 단백질 모두 불량한 치료 반응을 예측하는 인자였으며, 특히 KRAS와 Tau의 조합이 약제 내성과 유의한 상관관계를 나타냄을 알 수 있었다. 따라서 앞으로도 더 많은 수의 증례를 대상으로 검증하는 것이 필요하겠다고 사료된다.

참고문헌

1. Korean National Statistical Office. The cause of death statistics. Daejeon: 2006. Available from: <http://www.cancer.go.kr/cms/statistics/mortality/index.html>.
2. Scientific Committee of Korean Association of Tuberculosis and Respiratory Disease. The national survey of lung cancer in Korea. *Tuberc Respir Dis* 1999; 46: 455-65.
3. Rigas JR. Taxane-platinum combinations in advanced non-small cell lung cancer: a review. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 2): 16-23.
4. Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA, Evans WK. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Lung Cancer* 2005; 50: 355-74.
5. Pirker R, Krajnc G, Zochbauer S, Malayeri R, Kneussl M, Huber H. Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 1995; 6: 833-5.
6. The American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2996-3018.
7. Riely GJ, Marks J, Pao W. KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 201-5.
8. Messina S, Leonetti C, De Gregorio G, et al. Ras inhibition amplifies cisplatin sensitivity of human glioblastoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 320: 493-500.
9. Wagner P, Wang B, Clark E, Lee H, Rouzier R, Pusztai L. Microtubule Associated Protein (MAP)-Tau: a novel mediator of paclitaxel sensitivity in vitro and in vivo. *Cell Cycle* 2005; 4: 1149-52.
10. Tanaka S, Nohara T, Iwamoto M, et al. Tau expression and efficacy of paclitaxel treatment in metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64: 341-6.

11. Mimori K, Sadanaga N, Yoshikawa Y, *et al.* Reduced tau expression in gastric cancer can identify candidates for successful Paclitaxel treatment. *Br J Cancer* 2006; 94: 1894-7.
12. Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition (1997): Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80: 1803-4.
13. Therasse P, Arbuck SC, Eisenhauer EA, *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.
14. Kang YH, Kim KS, Yu YK, Lim SC, Kim YC, Park KO. The relationship between microvessel count and the expression of vascular endothelial growth factor, p53, and K-ras in non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 417-23.
15. Rouzier R, Rajan R, Wagner P, *et al.* Microtubule-associated protein tau: a marker of paclitaxel sensitivity in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 8315-20.
16. Harada M, Dosaka-Akita H, Miyamoto H, Kuzumaki N, Kawakami Y. Prognostic significance of the expression of ras oncogene product in non-small cell lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 72-7.
17. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res* 2004; 64: 8919-23.
18. Cvetkovic G, Plavec G, Tomic I, *et al.* K-ras mutation predictive significance in platinum based chemotherapeutic protocols in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66: 149-55.
19. Massarelli E, Varella-Garcia M, Tang X, *et al.* KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2890-6.
20. Guha U, Chaerkady R, Marimuthu A, *et al.* Comparisons of tyrosine phosphorylated proteins in cells expressing lung cancer-specific alleles of EGFR and KRAS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 14112-7.
21. Pao W, Wang TY, Riely GJ, *et al.* KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2: e17.
22. Lievre A, Bachet JB, Boige V, *et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008; 26: 374-9.
23. Dumontet C, Isaac S, Souquet PJ, *et al.* Expression of class III beta tubulin in non-small cell lung cancer is correlated with resistance to taxane chemotherapy. *Bull Cancer* 2005; 92: E25-30.
24. Horwitz SB, Cohen D, Rao S, Ringel I, Shen HJ, Yang CP. Taxol: mechanisms of action and resistance. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993; 55-61.
25. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules. *Oncogene* 2003; 22: 7280-95.
26. Monzo M, Rosell R, Sanchez JJ, *et al.* Paclitaxel resistance in non-small-cell lung cancer associated with beta-tubulin gene mutations. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1786-93.
27. Seve P, Dumontet C. Is class III beta-tubulin a predictive factor in patients receiving tubulin-binding agents? *Lancet Oncol* 2008; 9: 168-75.
28. Verdier-Pinard P, Wang F, Martello L, Burd B, Orr GA, Horwitz SB. Analysis of tubulin isotypes and mutations from taxol-resistant cells by combined isoelectrofocusing and mass spectrometry. *Biochemistry* 2003; 42: 5349-57.