

비소세포폐암 환자의 양전자방출 단층촬영에서 골수 대사활성도의 항암화학요법에 대한 반응 예측

¹부산대학교 의학전문대학원 내과학교실, ²부산대학교병원 핵의학과

설희윤¹, 목정하¹, 윤성훈¹, 김지은¹, 김기욱¹, 박혜경¹, 김성장², 김윤성¹, 이민기¹, 박순규¹

Association between Bone Marrow Hypermetabolism on ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Response to Chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Hee Yun Seol, M.D.¹, Jeong Ha Mok, M.D.¹, Seong Hoon Yoon, M.D.¹, Ji Eun Kim, M.D.¹, Ki Uk Kim, M.D.¹, Hye-Kyung Park, M.D.¹, Seong Jang Kim, M.D.², Yun Seong Kim, M.D.¹, Min Ki Lee, M.D.¹, Soon Kew Park, M.D.¹

¹Department of Internal Medicine, Pusan National University School of Medicine, ²Department of Nuclear Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Background: ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is widely used for the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer (NSCLC). The aim of this study is to determine whether the bone marrow hypermetabolism seen on FDG-PET predicts a response to chemotherapy in patients with NSCLC.

Methods: We evaluated the patients with advanced NSCLC and who were treated with combination chemotherapy. For determination of the standardized uptake value (SUV) of the bone marrow (BM SUV) on FDG-PET, regions of interest (ROIs) were manually drawn over the lumbar vertebrae (L1, 2, 3). ROIs were also drawn on a homogenous transaxial slice of the liver to obtain the bone marrow/ liver SUV ratio (BM/L SUV ratio). The response to chemotherapy was evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) criteria after three cycles of chemotherapy.

Results: Fifty-nine NSCLC patients were included in the study. Multivariate analysis was performed using a logistic regression model. The BM SUV and the BM/L SUV ratio on FDG-PET were not associated with a response to chemotherapy in NSCLC patients ($p=0.142$ and 0.978 , respectively).

Conclusion: The bone marrow hypermetabolism seen on FDG-PET can not predict a response to chemotherapy in NSCLC patients.

Key Words: Non-small cell lung cancer, Bone marrow, ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography, Chemotherapy

서론

폐암은 최근 전 세계적으로 암에 의한 사망의 가장 흔

한 원인이며, 우리나라에서도 2001년 이후 암으로 인한 사망 원인의 1위이다^{1,2}. 이 중 비소세포폐암은 전체의 약 75%를 차지한다. 비소세포폐암의 완치를 위한 가장 좋은 치료법은 근치적 절제술이지만 이는 I기, II기와 일부의 III기의 환자에서만 가능하며, 단지 30%의 환자만이 초기에 진단되므로³ 나머지 수술이 불가능한 환자들은 고식적인 항암화학요법을 받게 된다. 비소세포폐암에서 항암화학요법은 환자의 삶의 질을 향상시키고, 전체 생존율을 약 2개월 정도 향상시키는 것으로 알려져 있지만^{4,8}, 30%

Address for correspondence: Soon Kew Park, M.D.
Department of Internal Medicine, Pusan National University
School of Medicine, 1-10, Ami-dong, Seo-gu, Busan 602-739,
Korea
Phone: 82-51-240-7222, Fax: 82-51-254-3127
E-mail: snkpark@pusan.ac.kr

Received: Nov. 26, 2008

Accepted: Dec. 24, 2008

의 환자에서는 일차 항암화학요법에 반응이 없어 암의 진행이 일어난다⁹. 그러므로 항암화학요법에 반응이 없는 환자들은 수 주 동안에 항암화학요법에 대한 이익 없이 부작용을 경험할 수 있다. 따라서 비소세포폐암 환자에서 항암화학요법을 시작하기 전에 치료에 대한 반응을 예측할 수 있다면, 치료 초기에 다른 형태의 치료 방법을 대안으로 선택할 수 있을 뿐만 아니라, 비용과 부작용 측면에서도 많은 유익한 점이 있을 것이다.

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET)은 전통적인 진단 방법인 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT)이나 골 스캔과 비교하여 악성종양의 발견율이 높아 최근 폐암의 진단과 병기 결정에 널리 사용되고 있다¹⁰⁻¹². 최근 비소세포폐암 환자들에서 시행한 FDG-PET에서 원발 종양의 FDG 섭취의 증가가 항암화학요법에 대한 반응과 예후에 상관관계가 있음이 보고된 바 있다¹³⁻¹⁷. 또한, 비소세포폐암의 FDG-PET 영상에서 일부 환자의 골수에서 FDG 섭취의 증가가 관찰되고 있으며, 골수의 FDG 섭취 증가가 생존율과 관계가 있음이 보고되었다¹⁸.

본 연구에서는 비소세포폐암 환자에서 PET에서 FDG 섭취의 증가를 통해 나타나는 골수의 대사활성도가 항암화학요법에 대한 반응과의 연관성이 있는지를 조사하여, 항암화학요법에 대한 반응을 예측하는 지표로서 FDG-PET에서 나타나는 골수 대사활성도의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2005년 1월 1일부터 2007년 6월 30일까지 부산대학교 병원 호흡기내과에서 조직학적 또는 세포학적으로 비소세포폐암을 진단 받은 환자 중 병기 결정을 위해 FDG-PET을 시행한 후 일차 항암화학요법을 시행 받은 환자를 대상으로 후향적 분석을 시행하였다. 비소세포폐암으로 진단되기 이전에 다른 이유로 항암화학요법이나 방사선요법을 시행 받았거나, 비소세포폐암으로 진단 받고 수술이나 방사선요법을 받은 경우, 일차 항암화학요법을 3주기 이상 시행 받지 않고 중단한 경우, 항암화학요법을 시행 받지 않고 대증적 치료만 받은 경우, 척추에 전이가 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) **치료 방법:** 일차 항암화학요법은 백금제제를 기본으로 한 병용요법과 단독요법이 시행되었다. 대상 환자가 시행 받은 치료약제는 carboplatin (AUC 5)과 gemcitabine (1.25 g/m²)의 병용요법이 25명, carboplatin (AUC 5)과 taxotere (75 mg/m²)의 병용요법이 5명, carboplatin (AUC 5)과 paclitaxel (175 mg/m²)의 병용요법이 7명이었고, cisplatin (80 mg/m² or 60 mg/m²)과 gemcitabine (1.25 g/m²)의 병용요법이 5명, cisplatin (80 mg/m² or 60 mg/m²)과 taxotere (75 mg/m²)의 병용요법이 5명, cisplatin (80 mg/m² or 60 mg/m²)과 paclitaxel (175 mg/m²)의 병용요법이 5명이었으며, gemcitabine (1.25 g/m²) 단독요법이 6명, taxotere (75 mg/m²) 단독요법이 1명이었었다. 용량의 감량은 항암화학요법 후 혈액학적 및 비혈액학적 독성을 평가하여 시행하였다.

2) **골수대사활성도의 평가:** FDG-PET에는 Allegro PET과 2채널 Brilliance CT로 구성된 Gemini scanner (Phillips, USA)를 이용하였다. CT 영상을 획득하고자 CT 데이터 세트는 120 kVp, 130 mAs, 0.9 pitch, 5 mm의 두께, 겐트리 회전 시간 0.5초로 설정하였다. PET 영상 촬영에는 베드 당 3분의 방출 영상 획득시간을 설정하였고, 3D RAMA 프로그램을 이용한 Ordered Subset Expectation Maximization 알고리즘(4 iteration, 8 subset)을 사용하여 영상을 재구성하였다. CT 영상을 두개 기저부에서 서혜부까지 먼저 촬영하였으며, 이후 FDG-PET 영상을 촬영하였다. 모든 환자에서 영상 촬영의 방향은 두개 기저부에서 서혜부 쪽으로 진행하였다. FDG-PET 영상의 촬영을 위한 FDG의 용량은 296~444 MBq (8.0~12.0 mCi)이었다(1 kg당 5.18 MBq, 환자당 최소 투여 용량 296 MBq, 최대 투여 용량 444 MBq). 감쇠 보정은 CT를 이용하여 시행하였다.

골수의 표준섭취값(bone marrow standardized uptake value, BM SUV)은 1번, 2번, 3번 요추체에 관심영역을 설정하여 평가하였고, 간의 표준섭취값(liver SUV, L SUV)은 관심영역 설정 부위에 전이 소견이 없음을 확인한 후, 우엽에 3×3 cm 크기의 관심영역을 설정하여 평가하였다. BM SUV와 L SUV를 이용하여 그 비(BM/L SUV)를 구하였다. SUV는 환자의 몸무게로 보정하였다¹⁹.

FDG-PET에서 나타난 BM SUV와 항암화학요법의 반응 사이의 연관성을 평가하기 위하여 대상군을 BM SUV가 높은 군과 낮은 군으로 나누었다. 그 기준 값은 한 명의

숙련된 핵의학과 의사에 의해 시각적으로 골수 대사활성도가 증가되었다고 판단된 환자의 SUV값을 기준으로 receiver operating characteristic (ROC) curves를 이용하여 민감도와 특이도가 높은 값을 기준으로 하였다.

3) 항암화학요법에 대한 반응의 평가: 항암화학요법의 반응은 일차 항암화학요법을 3주기 시행한 후 3주가 지난 시점에 흉부 CT를 시행하여 평가하였다. 반응의 평가는 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)를 이용하였으며²⁰, 이는 항암화학요법 전후에 CT로 각 병변의 최대 직경의 합을 구하여 병변이 완전소실된 경우를 “완전반응”, 최대 직경의 합이 30% 이상 감소한 경우를 “부분반응”, 최대 직경의 합이 20% 이상 증가한 경우를 “진행병변”, 이 모두를 만족하지 않는 경우를 병의 “안정상태”로 표시하도록 하였다. 완전반응과 부분반응을 보인 경우에 “반응군”으로 정의하였고, 안정상태와 진행병변인 경우는 “비반응군”으로 정의하였다.

3. 통계 분석

FDG-PET에서의 골수대사활성도에 따른 항암요법에 대한 반응의 차이는 Chi-square 검정을 이용한 univariate

analysis와 multivariate logistic regression을 이용하여 분석하였다. p값이 0.05 이하인 경우 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구에 포함된 환자는 총 59명으로 남자가 45명(76.3%), 여자가 14명(23.7%)이었고, 연령의 중앙값은 61세(범위 39~79세)였다. 진단 후 평균 추적기간은 351±193일이었고, 추적기간 동안 사망한 환자는 11명(18.6%)이었다. 조직학적으로 선암종이 32명(54.2%), 편평세포암종이 27명(45.8%)이었고, 진단 시 병기는 III기가 28명(47.4%), IV기가 31명(52.6%)이었다(Table 1).

2. 양전자 방출 단층촬영에서 나타난 골수 대사활성도

FDG-PET 영상에서 BM SUV의 평균은 0.92±0.30이었고, BM/L SUV의 평균은 0.64±0.14이었다. ROC curves를 이용한 BM/L SUV의 기준값은 1.37이었고, BM SUV의 기준값은 0.73이었다. FDG-PET에서 BM SUV가 1.37 이상 증가된 군은 21명(35.6%), 미만인 군은 38명(64.4%)이

Table 1. Patients characteristics

	n (%)
No. of patients	59
Age, median (year)	61
Sex	
Male	45 (76.3)
Female	14 (23.7)
Histology	
Adenocarcinoma	32 (54.2)
Squamous cell carcinoma	27 (45.8)
Tumor stage	
III	28 (47.4)
IV	31 (52.6)
BM SUV	
≥1.37	21 (35.6)
<1.37	38 (64.4)
BM/L SUV ratio	
≥0.73	22 (37.3)
<0.73	37 (62.7)
Response to chemotherapy	
Responder	16 (27.1)
Non-responder	43 (72.9)

BM SUV: bone marrow standardized uptake value; BM/L SUV ratio: bone marrow/liver standardized uptake value ratio.

Table 2. Results of univariate analysis of prognostic factors for chemotherapy response

	Total	Responder (%)	Non-responder (%)	p
Sex				
Male	45	13 (28.9)	32 (71.1)	0.583
Female	14	3 (21.4)	11 (78.6)	
Histopathology				
Adenocarcinoma	32	5 (15.6)	27 (84.4)	0.031
Squamous cell carcinoma	27	11 (40.7)	16 (59.3)	
Stage				
III	28	10 (35.7)	18 (64.3)	0.158
IV	31	6 (19.4)	25 (80.6)	
BM SUV				
≥1.37	21	3 (14.3)	18 (85.7)	0.099
<1.37	38	13 (34.2)	25 (65.8)	
BM/L SUV ratio				
≥0.73	22	5 (22.7)	17 (77.3)	0.558
<0.73	37	11 (29.8)	26 (70.2)	

BM SUV: bone marrow standardized uptake value; BM/L SUV ratio: bone marrow/liver standardized uptake value ratio.

었다. 대상 환자 59명 중 BM/L SUV가 0.73 이상인 군은 22명(37.3%), 미만인 군은 37명(62.7%)이었다(Table 1).

3. 항암화학요법에 대한 반응

일차 항암화학요법을 3주기 시행 받은 후 3주가 지난 시점에 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행한 뒤 RECIST를 이용하여 평가한 치료 반응은 반응군이 16명(27.1%), 비반응군이 43명(72.9%)이었다.

성별, 비소세포폐암의 조직형, 병기에 따른 항암화학요법의 반응의 차이를 평가하였을 때, 병기와 성별에 따른 반응의 차이는 없었다($p=0.158, 0.583$). 조직형에 따라서는 편평세포암종인 경우에 선암종에 비하여 항암화학요법에 더 나은 반응을 보였다($p=0.031$)(Table 2).

4. BM SUV와 BM/L SUV에 따른 항암화학요법에 대한 반응

BM SUV에 따른 항암화학요법에 대한 반응을 평가하였

을 때, BM SUV가 1.37 이상인 군에서는 반응군이 3명(14.3%), 비반응군이 18명(85.7%)이었으며, 1.37 미만인 군에서는 반응군이 13명(34.2%), 비반응군이 25명(65.8%)으로 BM SUV가 감소된 경우 반응군이 많았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.099$). BM/L SUV ratio에 따른 항암화학요법에 대한 반응을 평가하였을 때, 0.73 이상인 군에서는 반응군이 5명(22.7%), 비반응군이 17명(77.3%)이었으며, 0.73 미만인 군에서는 반응군이 11명(29.8%), 비반응군이 26명(70.2%)으로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.558$)(Table 2).

BM SUV와 다른 인자인 조직형, 병기, 성별을 multivariate analysis를 이용하여 항암화학요법에 대한 반응과의 상관관계를 조사하였으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.142$)(Table 3). BM/L SUV 역시 조직형, 병기, 성별과 함께 multivariate analysis를 이용하여 항암화학요법에 대한 반응과의 상관관계를 조사하였으나 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.978$)(Table 4).

고 찰

비소세포폐암 환자에서 치료를 시작하기 전에 항암화학요법에 대한 반응을 예측할 수 있다면, 치료 방법 선택에 도움이 되면서 부작용도 줄일 수 있을 것이다.

지금까지 비소세포폐암에서 항암화학요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 여러 인자에 대한 연구가 있었다. Borges 등²¹은 성별, 연령, 조직형, 카르노프스키 활동도, 체중 감소, 백혈구 수, 호중구 수, 혈소판 수, 혈색소 수치 등과 같은 임상적 특징 및 검사실 요소와 비소세포폐암의 항암화학요법에 대한 반응과의 관계에 대해 연구하였으나 연관성을 찾지는 못하였다. 비소세포폐암에서 항암화학요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 지표로 nucleosomes과 CYFRA 21-1을 제시한 연구가 있었고²², 종양 조직에서 excision repair cross-complementing 1 (ERCC1) mRNA의 발현이 항암화학요법에 대한 반응을 예측할 수 있음을 보여주는 연구도 있었다^{23,24}. Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene copy 수와 EGFR mutations이 epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors에 대한 결과를 예측할 수 있을 것이라는 보고가 있었다^{25,26}. 하지만 이런 인자들은 여러 가지 제한점으로 인하여 아직 널리 사용되지는 못하고 있으며, 연구가 진행 중이다.

FDG-PET은 술전 병기의 결정, 악성 종양의 조기 발견

Table 3. Multivariate analysis of chemotherapy response rate by logistic regression according to BM SUV and other factors

	Odds ratio	95% confidence limits	p
Sex (male)	1.103	0.218~5.573	0.906
Histopathology (adenocarcinoma)	3.437	0.906~13.041	0.070
Stage (IV)	0.603	0.167~2.182	0.441
BM SUV (≥ 1.37)	0.334	0.077~1.443	0.142

BM SUV: bone marrow standardized uptake value.

Table 4. Multivariate analysis of chemotherapy response rate by logistic regression according to BM/L SUV ratio and other factors

	Odds ratio	95% confidence limits	p
Sex (male)	1.135	0.230~5.592	0.877
Histopathology (adenocarcinoma)	3.205	0.866~11.854	0.081
Stage (IV)	0.526	0.143~1.938	0.335
BM/L SUV ratio (≥ 0.73)	0.981	0.257~3.743	0.978

BM/L SUV ratio: bone marrow/liver standardized uptake value ratio.

및 재발의 조기 예측 등에 널리 사용되고 있다^{10-12,27-30}. 또한, 최근에는 FDG-PET이 종양의 생물학적 특성에 대한 평가, 예후를 예측하거나 치료에 대한 종양의 반응의 예측에 사용될 수 있는지에 대한 많은 연구가 진행되고 있다. 비소세포폐암에서 원발종양의 높은 SUV는 종양의 증식과 연관성이 있고³¹, FDG-PET은 대사활성도의 측정에 높은 재현성을 나타낸다³². Lee 등¹³은 백금제제를 기본으로 한 병합요법을 시행 받은 85명의 진행된 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 연구에서 치료 시작 전에 시행한 FDG-PET에서 나타난 원발종양의 SUV를 중앙값을 기준으로 나누어 항암화학요법에 대한 반응을 평가하였을 때 원발종양의 SUV가 높을수록 항암화학요법에 좋은 반응을 보인다는 결과를 보여주었다. 이는 높은 대사활성도를 가진 조직에서 종양 세포의 증식이 빠르고^{31,33}, 따라서 세포 분열에 직접적으로 작용하는 항암화학요법이 더 효과적이기 때문일 것이다^{34,35}.

비소세포폐암 환자의 일부에서는 FDG-PET상 골수 대사활성도가 증가되는 경우가 관찰되고 있다. 비소세포폐암에서 골수 대사활성도가 증가된 기전은 명확하게 알려져 있지 않으나 폐암의 종양세포에서 colony-stimulating factors와 interleukin-6 (IL-6)³⁶, vascular endothelial growth factor (VEGF)³⁷ 등의 사이토카인들이 분비되고, 이러한 사이토카인의 증가가 세포증식의 조절에 관여하여 비소세포폐암 환자에서 골수 대사활성도의 증가와 연관이 있을 것으로 생각한다. Prévost 등¹⁸은 120명의 비소세포폐암 환자에서 원발종양의 SUV, 골수의 SUV, PET 병기 등이 사망률을 예측할 수 있는지 평가하기 위해 시행한 연구에서 FDG-PET에서 골수 대사활성도의 증가와 PET 병기는 사망률을 예측할 수 있는 강력한 독립적 인자였지만 원발종양의 SUV는 독립적 인자로서 통계학적인 유의성이 없었다.

골수 대사활성도가 비소세포폐암 환자의 사망률을 예측할 수 있는 독립적인 인자임을 보여준 연구 이외에, 비소세포폐암 환자에서 골수 대사활성도의 유용성에 대한 추가적인 연구가 미흡하였다. 따라서 본 연구에서는 비소세포폐암 환자에서 FDG-PET에서 나타난 골수 대사활성도의 증가가 항암화학요법에 대한 반응과의 관련성이 있는지에 대해 조사해 보았다. BM SUV와 BM/L SUV를 ROC curves를 이용하여 민감도와 특이도가 높은 값을 기준으로 나누었을 때, 비소세포폐암 환자의 FDG-PET에 나타난 골수 대사활성도와 일차 항암화학요법에 대한 반응은 통계학적으로 유의한 상관관계가 없었다.

본 연구에서 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 하였고, 일차 항암화학요법에 사용된 치료약제의 종류가 다양하였다는 점이 제한점으로 작용하였을 것으로 사료된다.

결론적으로 본 연구에서 비소세포폐암 환자에서 FDG-PET의 골수 대사활성도와 항암화학요법에 대한 반응과는 유의한 상관관계가 없었으나, 동일한 치료약제를 사용한다면 더 많은 환자를 대상으로 골수 대사활성도에 따른 치료의 반응 및 예후의 차이를 평가하는 추가 연구가 필요하겠다.

요 약

연구배경: 양전자방출 단층촬영은 최근 폐암의 진단과 병기 결정에 널리 사용된다. 본 연구에서는 비소세포폐암 환자에서 양전자방출 단층촬영에서의 골수 대사활성도의 증가가 항암화학요법에 대한 반응과 관련성이 있는지 알아보려고 하였다.

방 법: 조직학적으로 비소세포폐암으로 진단 받은 환자 중에 양전자 방출 단층촬영을 시행한 후 일차 항암화학요법을 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상군의 양전자 방출 단층촬영상 골수 대사활성도는 요추 1, 2, 3번의 FDG 섭취를 측정하여 평가하였고, 항암화학요법에 대한 반응은 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)를 이용하여 평가하였다.

결 과: 총 59명의 환자가 포함되었다. 대상군을 양전자 방출 단층촬영상 골수의 SUV가 1.37 이상인 군(21명, 35.6%)과 미만인 군(38명, 64.4%)으로 나누었고, 골수의 SUV와 간의 SUV의 비가 0.73 이상인 군(22명, 37.3%)과 미만인 군(37명, 62.7%)로 나누어 일차 항암화학요법에 대한 반응을 비교하였다. 골수의 SUV와 골수의 SUV와 간의 SUV의 비는 일차 항암화학요법에 대한 반응과 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($p=0.142, 0.978$).

결 론: 비소세포폐암 환자에서 양전자방출 단층촬영에서 나타난 골수 대사활성도는 항암화학요법에 대한 반응과 관련성이 없었다.

참 고 문 헌

1. Korea National Statistical Office. Deaths and death rate by cause. Daejeon: Korea National Statistical Office; 2006.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66.
3. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic value of stage

- grouping and TNM descriptors in lung cancer. *Chest* 2000;117:1247-55.
4. Non-small cell lung cancer collaborative group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995;311:899-909.
 5. Shanafelt TD, Loprinzi C, Marks R, Novotny P, Sloan J. Are chemotherapy response rates related to treatment-induced survival prolongations in patients with advanced cancer? *J Clin Oncol* 2004;22:1966-74.
 6. Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002;20:23S-33S.
 7. Argiris A, Schiller JH. Can current treatments for advanced non-small-cell lung cancer be improved? *JAMA* 2004;292:499.
 8. 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.
 9. Sekine I, Tamura T, Kunitoh H, Kubota K, Shinkai T, Kamiya Y, et al. Progressive disease rate as a surrogate endpoint of phase II trials for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 1999;10:731-3.
 10. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh JH, Schreurs AJ, Stallaert RA, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1388-93.
 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. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer* 2004;44:317-25.
 13. Lee KH, Lee SH, Kim DW, Kang WJ, Chung JK, Im SA, et al. High fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with advanced non-small cell lung cancer on platinum-based combination chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:4232-6.
 14. Ohtsuka T, Nomori H, Watanabe K, Kaji K, Naruke T, Suemasu K, et al. Prognostic significance of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose uptake on positron emission tomography in patients with pathologic stage I lung adenocarcinoma. *Cancer* 2006;107:2468-73.
 15. Sasaki R, Komaki R, Macapinlac H, Erasmus J, Allen P, Forster K, et al. [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography predicts outcome of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1136-43.
 16. Vansteenkiste JF, Stroobants SG, Dupont PJ, de Leyn PR, Verbeken EK, Deneffe GJ, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxy-glucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: an analysis of 125 cases. Leuven lung cancer group. *J Clin Oncol* 1999;17:3201-6.
 17. Cerfolio RJ, Bryant AS, Ohja B, Bartolucci AA. The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:151-9.
 18. Prévost S, Boucher L, Larivée P, Boileau R, Bénéard F. Bone marrow hypermetabolism on ¹⁸F-FDG PET as a survival prognostic factor in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2006;47:559-65.
 19. Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, et al. Monitoring response to therapy in cancer using [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000;27:731-43.
 20. Therasse P, Arbuuck 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 Nat Cancer Inst* 2000;92:205-16.
 21. Borges M, Sculier JP, Paesmans M, Richez M, Bureau G, Dabouis G, et al. Prognostic factors for response to chemotherapy containing platinum derivatives in patients with unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 1996;16:21-33.
 22. Holdenrieder S, Stieber P, von Pawel J, Raith H, Nagel D, Feldmann K, et al. Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5981-7.
 23. Cobo M, Isla D, Massuti B, Montes A, Sanchez JM, Provencio M, et al. 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* 2007;25:2747-54.
24. Fujii T, Toyooka S, Ichimura K, Fujiwara Y, Hotta K, Soh J, et al. ERCC1 protein expression predicts the response of cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2008;59:377-84.
 25. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034-42.
 26. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39.
 27. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001;285:914-24.
 28. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay JL, Benoit T, Kayembe JM, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J* 1996;9:410-4.
 29. Verhagen AF, Bootsma GP, Tjan-Heijnen VC, van der Wilt GJ, Cox AL, Brouwer MH, et al. FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm? *Lung Cancer* 2004;44:175-81.
 30. Pieterman RM, van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koëter GH, et al. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* 2000;343:254-61.
 31. Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18]fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000;6:3837-44.
 32. Weber WA, Ziegler SI, Thödtmann R, Hanauske AR, Schwaiger M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumors using FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:1771-7.
 33. Duhaylongsod FG, Lowe VJ, Patz EF Jr, Vaughn AL, Coleman RE, Wolfe WG. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1348-52.
 34. Pohl G, Rudas M, Taucher S, Stranzl T, Steger GG, Jakesz R, et al. Expression of cell cycle regulatory proteins in breast carcinomas before and after preoperative chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78:97-103.
 35. Faneyte IF, Schrama JG, Peterse JL, Remijnse PL, Rodenhuis S, van de Vijver MJ. Breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: predictive markers and relation with outcome. *Br J Cancer* 2003;88:406-12.
 36. Kimura H, Yamaguchi Y, Sun L, Iwagami S, Sugita K. Establishment of large cell lung cancer cell lines secreting hematopoietic factors inducing leukocytosis and thrombocytosis. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22:313-9.
 37. Choi JH, Kim HC, Lim HY, Nam DK, Kim HS, Yi JW, et al. Vascular endothelial growth factor in the serum of patients with non-small cell lung cancer: correlation with platelet and leukocyte counts. *Lung Cancer* 2001;33:171-9.