

Personalized Therapy in Lung Cancer: Focused on Molecular Targeted Therapy

Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide, with an overall 5 year survival rate of 15%. Most patients present with advanced disease that requires systemic chemotherapy, which merely confers several months of survival benefit. Recent advances in understanding the molecular mechanisms underlying lung cancer have led to molecular targeted therapy in this field. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) are the first successful personalized therapy for non-small cell lung cancer (NSCLC), with about 30 months of median overall survival in patients with sensitive EGFR mutations. In addition, monoclonal antibodies against vascular endothelial growth factor (VEGF) or EGFR are also in current clinical use. Resistance to EGFR-TKIs has emerged as a major limitation of these agents and become challenge clinically. A number of novel targeted agents have been developed and investigated in clinical trials to overcome the limitation of agents currently available. Recently, echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase fusion gene (*EML4-ALK*), as a novel molecular target of NSCLC, has been identified, and its inhibitor is under rapid clinical development. We herein review the molecular targeted therapies currently available for NSCLC and discuss the clinical data of novel agents under clinical development. (**J Lung Cancer 2011;10(1):1 – 12**)

Key Words: Individualized Medicine, Lung neoplasms, Molecular targeted therapy

**Shin Yup Lee, M.D. and
Jae Yong Park, M.D.**

Department of Internal Medicine,
Kyungpook National University School
of Medicine, Daegu, Korea

Received: June 2, 2011
Revised: June 13, 2011
Accepted: June 14, 2011

Address for correspondence
Jae Yong Park, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine,
Kyungpook National University School
of Medicine, 50, Samdeok-dong 2-ga,
Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: 82-53-420-5536
Fax: 82-53-426-2046
E-mail: jaeyong@kyungpook.ac.kr

서 론

폐암은 전세계적으로 암사망율 1위를 기록하고 있는 치명적인 질환이다. 지난 수십 년간 수술, 방사선요법, 세포독성약물의 발전과 이들을 병합하여 폐암의 치료성적을 높이고자 했던 노력들에도 불구하고, 폐암환자의 5년 생존율은 15%에 불과하다(1). 이러한 불량한 예후의 주요 원인은 약 70%의 환자가 근치적 수술이 불가능한 진행된 병기로 진단되기 때문이다(2). 병기가 진행된 폐암의 주된 치료는 항암화학요법이다. 1980년대에 cisplatin이 도입된 이후 1990년대에는 여러 가지 신세대 항암제와 platinum의 병합치료로 기존의 최선의 지지치료(best supportive care)에 비해 생존기간이 수 개월 정도 향상되었다(3,4). 그러나, 여러 신세대 항암제-platinum doublet간의 치료성적에 큰 차이를 내지 못했고 non-platinum doublet의 시도에서도 더 이상의 이득을 얻지 못하여(4,5), 진행병기 비소세포폐암의 항암화학요법의

성적은 중간생존기간 8~11개월, 1년 생존율 30%로 매우 저조하다(6). 이러한 참담한 결과는 개별 환자에 있어 폐암의 생물학적 특징을 고려하지 않은 경험적인 집단치료의 결과일 것으로 생각된다.

과거부터 폐암의 치료에 조직형(비소세포폐암 vs. 소세포폐암), 병기, 수행상태, 나이 등의 임상적, 병리학적인 지표들을 이용해 왔으며 이들은 일종의 전통적인 맞춤 또는 개별화된 치료(personalized or individualized therapy)라고 볼 수 있다. 최근 폐암의 분자유전학적 지식을 응용한 개별화된 치료의 시도는 폐암치료에 일대 혁신을 가져왔다. 분자표적의 발견과 표적치료제의 개발, 그리고 표적치료의 결과를 예측할 수 있는 생물학적 표지자(biological biomarker)의 도입으로 경험적인 집단치료에서 벗어나 개개인의 특성에 맞는 맞춤치료가 현실로 다가오고 있다. 분자표적치료는 치료의 효과를 극대화하고 동시에 부작용을 최소화하고자 하는 이상적인 목표에 부합하는 치료이다. 본고에서는 진행병기 비소세포폐암의 치료분야에서 이루어진 개별화된

치료, 특히 분자표적치료(molecular target therapy)에 초점을 맞추어 최근까지의 연구와 향후의 연구 방향에 관해 조망해보고자 한다.

Anti-epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Therapy

1) EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI)

Gefitinib (Iressa[®])과 erlotinib (Tarceva[®])는 1세대 EGFR-TKI로서 EGFR tyrosine kinase에 ATP가 결합하는 것을 가역적으로 방해하여 EGFR의 활성화를 억제함으로써 수용체 하부 신호경로(downstream signaling)를 차단한다. 1세대 EGFR-TKI를 이용한 대표적인 임상연구들은 Table 1과 같다.

진행병기 비소세포폐암의 2nd/3rd line의 치료로서 EGFR-TKI와 최선의 지지치료를 비교한 3상 임상연구로 BR.21

(erlotinib)연구와 ISEL (gefitinib)연구가 대표적이다(7,8). BR.21연구는 위약군에 비하여 erlotinib 치료군에서 생존기간(overall survival, OS)이 유의하게 향상되었다(Hazard ratio [HR], 0.70; 95% confidence interval [CI], 0.58~0.85; p < 0.001). 남성에 비하여 여성이(p=0.006), 다른 조직형에 비하여 선암이(p < 0.001), 흡연자에 비하여 비흡연자가(p < 0.001), 다른 인종에 비하여 아시아인이(p=0.02) 좋은 치료 반응을 보였다. 하지만 생존기간의 연장은 남성, 흡연자, 선암 이외의 조직형, 아시아인 이외의 인종에서도 관찰되었다. ISEL연구는 primary end point (PEP)인 OS의 향상은 없었으나(HR, 0.89; 95% CI, 0.77~1.02; p=0.087), 소그룹 분석에서는 아시아인종, 비흡연자에서 위약군에 비하여 gefitinib군의 OS가 증가되었다. INTEREST연구는 진행병기 비소세포폐암의 2nd/3rd line 단일약제치료로서 표준치료인 docetaxel과 gefitinib을 비교한 3상 임상연구로 PEP인 OS에서 gefitinib의 비-열등성을 입증하였다(9). 또한 docetaxel군

Table 1. Main Clinical Trials of the First Generation EGFR-TKIs

Study	Phase	Setting	Treatment	PFS (mo)	OS (mo)	RR (%)	Primary end point
IDEAL 1	II	2nd/3rd line	G250	2.7	7.6	18.4	
			G500	2.7	8.0	19	
IDEAL 2	II	3rd line	G250	N/A	7.0	12	
			G500		6.0	9	
ISEL	III	2nd/3rd line	G	3.0	5.6	8	OS (Unmet)
			Placebo	2.6	5.1	1	
BR.21	III	2nd/3rd line	E	2.2	6.7	9	OS (Met)
			Placebo	1.8	4.7	1	
INTEREST	III	2nd line, non-inferiority	G	2.2	7.6	9.1	OS (Met)
			Docetaxel	2.7	8.0	7.6	
IPASS	III	1st line, non-inferiority Asian, adenocarcinoma, never/light smokers	G	5.7	18.6	43.0	PFS (Met)
			Pac/Carb	5.8	17.3	32.2	
SATURN	III	Maintenance after platinum doublet	E	12.3 wks	12.0	12	PFS (Met)
			Placebo	11.1 wks	11.0	5	
ATLAS	III	Maintenance after platinum doublet + Bev	Bev + E	4.8	14.4	N/A	PFS (Met)
			Bev + placebo	3.7	13.3	N/A	
INTACT 1	III	1st line	Gem/Cis + G250 (cont'd)	5.8	9.9	50.3	OS (Unmet)
			Gem/Cis + G500 (cont'd)	5.5	9.9	49.7	
			Gem/Cis + placebo	6.0	10.9	44.8	
INTACT 2	III	1st line	Pac/Carb + G250 (cont'd)	N/A	9.8	30.4	OS (Unmet)
			Pac/Carb + G500 (cont'd)		8.7	30.0	
			Pac/Carb + placebo		9.9	28.7	
TRIBUTE	III	1st line	Pac/Carb + E (cont'd)	N/A	10.6	21.5	OS (Unmet)
			Pac/Carb + placebo		10.5	19.3	
TALENT	III	1st line	Gem/Cis + E (cont'd)	N/A	10.0	31.5	OS (Unmet)
			Gem/Cis + placebo		10.3	29.9	
BeTA	III	2nd line	E + Bev	3.4	9.3	12.6	OS (Unmet)
			E + placebo	1.7	9.2	6.2	

PFS: progression free survival, OS: overall survival, RR: response ratio, mo: months, G250: gefitinib 250 mg, G500: gefitinib 500 mg, G: gefitinib, E: erlotinib, Pac/Carb: paclitaxel/carboplatin, Bev: bevacizumab, Gem/Cis: gemcitabine/cisplatin, cont'd: continued, N/A: not assessed.

에 비하여 gefitinib군은 grade 3, 4 독성의 빈도가 유의하게 낮았다(9% vs. 41%). 이 연구에서는 성별, 조직형, 인종, 흡연력에 따라 두 치료군 사이에 OS의 차이가 없었는데, 이는 docetaxel군에 포함되었던 환자 가운데 상당수의 환자가 연구기간 이후 gefitinib을 투여 받았기 때문으로 분석되었다(cross-over) (10).

이미 gefitinib의 초기 임상연구(IDEAL 1, 2)를 포함한 여러 연구들에서 아시아인, 여성, 선암, 비흡연자가 특별히 EGFR-TKI에 대한 좋은 반응과 연관이 있음이 관찰되어 이러한 요소들은 좋은 반응을 예측할 수 있는 임상적 예측지표(clinical predictor)로 간주되었다(11-14). 2004년에는 EGFR 유전자의 체세포 돌연변이(somatic mutation)가 보고되어 EGFR-TKI에 대한 특히 좋은 반응을 나타내는 기전임이 밝혀졌고, EGFR-TKI에 대한 좋은 반응의 임상적 예측지표들을 가지는 환자들에서 이 돌연변이의 빈도가 특히 높다는 것이 알려지게 되었다(15-17). 비소세포폐암에서 EGFR 돌연변이의 빈도는 유럽계 백인에서는 약 10%, 아시아인에서는 약 25~50%로 보고되었으며, 특히 아시아인 선암에서는 21~67%까지 보고되고 있다(18,19). 대표적인 활성화 돌연변이(activating mutation)는 exon 19번의 결손 또는 exon 21번의 점-돌연변이(L858R)로 이들은 EGFR 돌연변이의 약 90%를 차지한다(20). EGFR 돌연변이 양성환자에서 반응률(response rate, RR)은 55~82%, 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)은 9.4~13.3개월로 보고되었으며, 돌연변이 선별을 하지 않은 환자에서의 RR은 10~20%로 보고되었다(21,22).

EGFR-TKI 치료의 결과를 예측할 수 있는 분자생물학적 표지자(molecular biomarker)로 EGFR 돌연변이 이외에도 fluorescence in situ hybridization (FISH)를 이용한 EGFR copy number와 immunohistochemistry (IHC)를 이용한 EGFR expression 등이 연구되었다(23-26). 후향적 표지자 분석을 시행한 대규모 임상연구를 살펴보면, BR.21연구와 ISEL연구에서 high EGFR copy number (FISH 양성) 환자와 EGFR expression 양성인 환자는 위약군에 비해서 EGFR-TKI군의 생존결과가 더 좋았다(Table 2). 그러나, 여러 연구에서 EGFR expression은 EGFR copy number에 비하여 예측력(predictive power)이 다소 낮게 평가되었다(22-25). ISEL연구에서는 EGFR-TKI 치료가 생존결과에 미치는 영향이 FISH와 IHC의 결과에 따라 통계적으로 차이가 있었으나(p-inter < 0.05), BR.21연구에서는 유의한 차이가 없었다(p-inter > 0.05). INTEREST연구는 FISH 양성 환자에서 docetaxel에 비하여 gefitinib의 생존 성적이 우수함을 증명하는 것을 co-PEP로 정하였으나, FISH 양성 환자에서 gefitinib과 docetaxel의 효과는 유사하였다(9). KRAS 돌연변이는 EGFR-TKI치료의 일차내성(primary resistance)의 예측 표지자(predictive biomarker)로서(27), 또한 나쁜 예후를 예측하는 예후 표지자(prognostic biomarker)로서 주목을 받았는데(28), 여러 연구에서 일관되지 않는 결과를 보이고 있어 논란의 여지가 있다. BR.21 연구에서는 KRAS 돌연변이 양성인 환자에서는 지지치료군에 비하여 erlotinib 치료군의 생존율이 낮았으나, KRAS 돌연변이 음성 환자에서는 erlotinib 치료군의 생존율이 더 좋았다(p-inter=0.09) (29). 그러나, KRAS

Table 2. Summary of EGFR Biomarker Analyses from Randomised Trials

Groups	Treatment	High expression, high copy number, or mutation positivity		Low expression, low copy number, or mutation negativity		p-inter [†]
		HR* (95% CI)	p-value	HR* (95% CI)	p-value	
<i>EGFR</i> copy number						
BR.21	E vs plac	0.43 (0.23~0.78)	0.004	0.80 (0.49~1.29)	0.35	0.12
ISEL	G vs plac	0.61 (0.36~1.04)	0.07	1.16 (0.81~1.64)	0.42	0.05
INTEREST	E vs Doc	1.09 (0.78~1.51)	0.62	NR		
<i>EGFR</i> protein expression						
BR.21	E vs plac	0.68 (0.49~0.95)	0.02	0.93 (0.63~1.36)	0.70	0.25
ISEL	G vs plac	0.77 (0.56~1.08)	0.13	1.57 (0.86~2.87)	0.14	0.05
<i>EGFR</i> mutation						
BR.21	E vs plac	0.55 (0.25~1.19)	0.12	0.74 (0.52~1.05)	0.09	0.47
IPASS	G vs PCa	0.48 (0.36~0.64) [‡]	<0.0001	2.85 (2.05~3.98) [‡]	<0.0001	<0.0001
<i>KRAS</i> mutation						
BR.21	E vs plac	1.67 (0.62~4.50)	0.30	0.69 (0.49~0.97)	0.03	0.09

*HR is for overall survival unless otherwise stated, [†]p for interaction, [‡]HR is for progression free survival.

E: erlotinib, G: gefitinib, plac: placebo, Doc: docetaxel, PCa: paclitaxel-carboplatin, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, NR: not reported.

돌연변이는 EGFR 돌연변이와 동시에 발견되지 않는데, EGFR-TKI에 반응이 없는 것은 KRAS 돌연변이의 존재가 아니라 EGFR 돌연변이가 없는 것과 관련이 있을 가능성이 있다(30,31). 위와 같은 대규모 임상연구에서의 EGFR copy number와 expression 분석은 대상환자 중 시료가 가능한 일부 환자에서만 시행된 후향적 분석으로 제한점이 있으며, EGFR-TKI 치료의 결과에 대한 예측지표로서 EGFR copy number 검사의 가치는 전향적인 연구에서 추가적인 검증이 필요하다.

IPASS연구는 총 1,217명의 환자에서 1st line 치료로 gefitinib과 paclitaxel-carboplatin을 비교하였다. 앞선 연구들과 달리 EGFR 돌연변이의 빈도가 높은 것으로 알려진 아시아인, 선암, 비흡연자/경량흡연자(never/light smoker)의 선택적인 환자군을 대상으로 연구를 진행하였다(32). 항암화학요법군에 비하여 gefitinib군은 PFS, RR, 독성에서 유의하게 좋은 결과를 보였다. 전체환자 중 EGFR 돌연변이 결과가 알려진 437명(35.9%)을 대상으로 분석하였을 때, EGFR 돌연변이 양성 환자에서는 항암화학요법군에 비하여 gefitinib군이 유의하게 PFS가 연장되었으나(HR, 0.48; p<0.0001), 돌연변이 음성 환자에서는 gefitinib이 오히려 열등하였다(HR, 2.85; p<0.0001). Gefitinib과 항암화학요법에 대한 RR는 EGFR 돌연변이 양성 환자에서는 각각 71%와 47%였고, 돌연변이 음성군에서는 각각 1.1%, 23.5%였다. 전체환자에서 두 치료군 간에 OS는 차이가 없었는데(중간생존기간, 18.6개월 vs. 17.3개월), 이러한 결과는 항암화학요법군의 상당수에서 병의 진행 시 gefitinib을 사용하였기 때문으로(cross-over) 생각된다. IPASS연구의 결과는 EGFR 돌연변이가 EGFR-TKI 치료 결과의 강력한 예측지표임을 보여줌으로

써 EGFR 돌연변이를 가지는 비소세포폐암 환자에서 1st line 치료로 EGFR-TKI를 선택하는 중요한 근거가 되었다. 임상적으로 좋은 반응이 예상되는 선택적인 환자군(First-SIGNAL) (33) 또는 EGFR 돌연변이 양성 환자만을 대상으로 1st line gefitinib의 성적을 조사한 다른 연구들(34,35)에서도 IPASS연구와 유사한 결과를 확인하였고, EGFR 돌연변이 양성 환자만을 대상으로 한 1st line erlotinib에 대한 연구(EURTAC, OPTIMAL)가 현재 유럽과 중국에서 각각 진행 중이다.

2) EGFR-TKI 내성

EGFR-TKI 치료 초기에 좋은 반응을 보이던 환자들도 결국에는 거의 예외 없이 TKI에 대한 내성을 획득하여 병의 진행을 경험하게 되는데 대개 치료 시작 6~12개월 무렵으로 알려져 있다(20). EGFR-TKI에 대한 2차 내성(secondary resistance)의 기전으로는 T790M을 비롯하여 D761Y, T854A 등의 EGFR의 2차 돌연변이(secondary mutation)와 EGFR 신호경로를 우회(bypass)하는 기전으로 크게 나누어 볼 수 있다(Table 3). 후자에는 c-MET 유전자 증폭(amplification)을 비롯하여 IGF1R등의 중복경로(overlapping pathway)의 변이에 의한 EGFR 하부 신호경로의 활성화가 가능하다(36-39). Epithelial-mesenchymal transition (EMT)은 원격전이와 병의 진행에 중요한 역할을 하며, EGFR을 우회하는 기전으로 TKI에 대한 내성을 나타낼 수 있다(40).

T790M 돌연변이는 획득 내성의 약 50%를 차지하며, 내성의 기전으로는 TK 부위의 구조적 변형을 일으키거나(41), ATP 결합 부위의 ATP 결합력을 증가시킴으로써(42) gefitinib이나 erlotinib의 결합을 방해하여 EGFR-TKI 내성에

Table 3. Mechanisms of Resistance to EGFR-TKI

Intrinsic resistance	Acquired resistance
Drug-resistant EGFR mutations	Second-site EGFR mutations
- T790M	- T790M, D761Y, T854A
- Exon 20 insertion	Pathways bypassing EGFR signaling
Genomic alterations co-occurring with EGFR mutations	- MET activation
- HER2 TK domain mutations	• MET gene amplification
- PTEN loss	• HGF overexpression
- PIK3CA mutation	- IGF 1R overexpression
- IGF 1R overexpression	- Epithelial to mesenchymal transition (EMT)
Resistance in EGFR wild type tumors	
- KRAS mutation	
- BRAF mutation	
- EML4-ALK	
- MET activation	
• MET amplification	
• HGF overexpression	

Table 4. Targeted Agents for Lung Cancer in Clinical Development

Class of target	Drug	Target	Phase*
ErbB family	BIBW2992 (Afatinib)	EGFR, HER2 (irreversible)	III
	HKI-272 (Neratinib)	EGFR, HER2 (irreversible)	II
	Lapatinib	EGFR, HER2 (reversible)	II
	AV-412/MP-412	EGFR, HER2 (reversible)	I
	AZD8931	EGFR, HER2/3 (reversible)	I
	PF-00299804	EGFR, HER2/4 (irreversible)	III
	EKB-569 (Pelitinib)	EGFR, HER2/4 (irreversible)	II
	IMC-11F8 (Necitumumab)	EGFR (monoclonal antibody)	III
	Pertuzumab	HER2 (monoclonal antibody)	II
	EGFR/VEGF	ZD-6474 (Vandetanib)	EGFR, VEGFR2, RET
BMS-690514		EGFR, HER2/4, VEGFR1/2/3	II
XL647		EGFR, HER2, VEGFR2/3, EPHB4	II
MET	PF-02341066 (Crizotinib)	MET, ALK	III
	ARQ197	MET	III
	XL184	MET, VEGFR1/2/3, RET, c-Kit, Flt3	II
	GSK1363089 (Foretinib)	MET, VEGFR1/2/3, PDGFR, c-Kit, Flt3	I/II
	MetMAB	MET (monoclonal antibody)	II
IGF1R PI3K/AKT/mTOR pathway	CP-751,871 (Figitumumab)	IGF1R	III
	Temsirolimus	mTOR	II
	Everolimus	FKBP-12, mTOR	II
	AP23573	mTOR	II
	MK2206	AKT	II
	XL147	PI3K	I
	Enzastaurin	PKC	II
	ISIS3521	PKC	III
RAS/RAF/MAPK/MEK pathway	AZD6244	MEK	II
	PD-0325901	MEK	II
	Dasatinib	Src, PDGFR, c-Kit	II
STAT signaling	IPI-504 (Retaspimycin)	Hsp90	II
	17-AAG (Tanespimycin)	Hsp90	I
VEGFR	Sorafenib	VEGFR2/3, PDGFR, RAF, c-Kit	III
	Sunitinib	VEGFR1/2/3, PDGFR, c-Kit, RET, Flt3	III
	BIBF-1120	VEGFR, PDGFR, FGFR	III
	Cediranib	VEGFR1/2/3, PDGFR, c-Kit	III
	Motesanib	VEGFR1/2/3	III

*Based on ClinicalTrials.gov.

관여한다고 알려져 있다. T790M 돌연변이에 의한 획득 내성을 극복하기 위하여 여러 가지 비가역적 EGFR-TKI가 연구되고 있으며(Table 4), EGFR, HER2 이중 억제제인 BIBW2992 (afatinib)에 대한 연구가 가장 많이 진행되어, 최근 3상 임상연구(LUX-Lung 1)의 결과가 보고되었다(43). 2nd/3rd line 치료로 EGFR-TKI (최소 12주간)를 투여 받은 후 진행된 진행성기폐암 환자를 대상으로 afatinib군과 위약군을 비교하였으며, PEP인 OS (HR, 1.08; 95% CI, 0.86 ~ 1.35)는 유의한 향상이 없었으나, 위약군에 비하여 PFS가 유의하게 연장(3.3개월 vs. 1.1개월; HR, 0.38; $p < 0.0001$)되었다. 현재 EGFR 돌연변이 양성 환자들을 대상으로 1st line으로 BIBW2992와 platinum doublet을 비교하는 3상 임상연

구가 진행 중이다(LUX-Lung 3, 6). PF0299804는 EGFR, HER2/4의 비가역적인 억제제로 이전에 항암화학요법을 받은 진행성기폐암 환자를 대상으로 시행한 2상 연구에서 erlotinib치료와 비교하여 PFS의 연장(HR=0.67; $p=0.017$)과 RR (17% vs 4%; $p=0.008$)의 향상을 보였다(44). c-MET 유전자 증폭은 EGFR-TKI에 대한 획득 내성의 20%정도를 차지하며 ERBB3을 통한 PI3K/AKT 신호경로를 활성화시킴으로써 EGFR-TKI의 저항성을 초래한다(45). 최근 비소세포폐암에서 EGFR-TKI에 대한 획득 내성의 기전으로 EGFR 돌연변이(T790M)와 c-MET 유전자 증폭이 동시에 존재할 수 있는 것으로 보고되어(46), c-MET 억제제(ARQ197, XL184, MetMAB)와 EGFR-TKI의 병합치료에 대한 임상연구가 진

행되고 있다(Table 4) (47-49). 과거 항암화학요법을 받았던 진행성기 비소세포폐암환자에서 erlotinib+ARQ197과 erlotinib+위약군을 비교한 2상 임상연구에서 erlotinib+ARQ197 병용군에서 PFS가 연장되었는데(16.1주 vs. 9.7주; adjusted HR, 0.68; $p < 0.05$), 이러한 효과는 비편평상피세포형, EGFR 돌연변이 음성, KRAS 돌연변이 양성 환자에서 뚜렷하였다(47). Erlotinib과 MetMAb을 병용한 2상 임상연구에서는 erlotinib+위약군에 비하여 Met expression 양성 환자에서는 PFS (HR, 0.56; $p=0.05$)와 OS (HR, 0.55; $p=0.11$)가 연장되었으나, Met 음성 환자에서는 불량한 PFS와 OS를 보였다(49).

3) EGFR-TKI를 이용한 지속치료(maintenance therapy)

현재 1차 항암화학요법은 platinum-doublet 또는 일부 표적치료제를 포함한 3가지를 4~6주기 치료하는 것이 표준으로 인정되고 있고, 1차 항암화학요법 후의 일반적인 전략은 이른바 'watch and wait'로, 주기적인 평가 도중 병의 진행이 확인되면 2차 항암화학요법을 시행하는 것이다(50,51). 그러나, 1차 항암화학요법 후 병이 진행할 때까지의 기간(PFS)이 2~3개월 정도에 불과하며, 1차 항암화학요법 후 병이 진행된 폐암환자 중 약 50~70%만이 추가적인 약물치료를 받는다는 사실은 'watch and wait' 전략에 따를 경우 병의 진행에 따른 수행상태의 악화가 다음 단계의 효과적인 약물투여에 걸림돌이 될 수 있음을 시사한다(52). 유지요법은 정해진 주기의 1차 항암화학요법에 반응이 있거나 (complete or partial response [CR or PR]) 변화가 없는 경우 (stable disease, SD), 1차 약제에 포함되었던 약물 가운데 적어도 한 가지를(지속유지요법, continuation maintenance), 혹은 새로운 약물을(전환유지요법, switch maintenance) 병이 진행할 때까지 혹은 심각한 부작용이 나타날 때까지 지속적으로 투여하는 경우를 말한다(53). 최근 세포독성항암제 또는 표적치료제를 이용한 유지요법에 관한 많은 연구들이 이루어져 희망적인 결과를 보여주고 있다(52,54-57). 특히, pemetrexed와 erlotinib을 사용한 전환유지요법이 3상 임상연구에서 OS의 유의한 향상이 있었다(52,57). SATURN연구에서는 4주기의 platinum doublet 후 SD이상의 반응을 보인 환자들을 대상으로 erlotinib 유지군과 위약군의 성적을 비교하였다(52). 위약군에 비하여 Erlotinib 유지군은 PFS (12.3주 vs. 11.1주; HR, 0.71; $p < 0.0001$)와 OS (12.0개월 vs. 11.0개월; HR, 0.81; $p=0.0088$)가 우수하였으며, 소그룹 분석에서 EGFR 유전자의 돌연변이가 있는 군에서는 erlotinib 유지요법으로 PFS의 극적인 향상(HR, 0.1; 95% CI, 0.04~0.25; $p < 0.0001$)이 있었다. 이 연구에서 OS의 유의한 연장은 없었는데, 이러한 결과는 EGFR 유전자 돌연변이를 가진

위약군 환자들 가운데 상당수가 이후에 EGFR-TKI 치료를 받았기 때문에 생각된다(cross-over). EGFR 유전자 돌연변이 음성 환자에서도 erlotinib 유지요법을 시행한 경우 PFS (HR, 0.78; $p=0.0185$) 및 OS (HR, 0.78; $p=0.0243$)의 유의한 연장이 있었다. ATLAS연구에서는 1차 항암화학요법으로 platinum-doublet과 bevacizumab 투여 후 SD 이상의 반응을 보였던 환자들을 대상으로 bevacizumab+erlotinib 유지군과 bevacizumab+위약 투여군을 비교하였는데 interim analysis에서 bevacizumab+erlotinib 투여군에서 PFS의 유의한 연장(4.8개월 vs. 3.7개월; HR, 0.72; $p=0.0012$)이 입증되어 이 연구는 조기종료 되었다(58).

4) EGFR-TKI와 항암화학요법의 병용요법

1차 항암화학요법으로서 고식적인 항암화학요법(platinum doublet)에 1세대 EGFR-TKI를 병용하여 더 나은 결과를 얻고자 하는 연구들이 시도되었다. INTACT 1, 2 연구는 각각 gemcitabine/cisplatin 또는 paclitaxel/carboplatin과 gefitinib을 병용하여 항암화학요법 단독치료와 비교하였다(59,60). 이와 유사하게 TALENT, TRIBUTE는 각각 gemcitabine/cisplatin 또는 paclitaxel/carboplatin에 erlotinib을 추가하여 항암화학요법 단독치료와 비교하였다(61,62). 이 모든 연구에서 EGFR-TKI의 추가적 이득을 증명하지 못했다. 이 연구들이 계획될 당시에는 EGFR 돌연변이가 EGFR-TKI의 효과에 미치는 영향에 대해 알려지지 않아 임상적 예측지표 또는 표지자에 따른 선택적인 환자를 대상으로 시행되지 못했다는 점이 이러한 시도의 문제점으로 지적되었다(6). 또한 이러한 시도의 실패의 한 원인으로 EGFR-TKI는 G1기의 세포주기 정지(cell cycle arrest)를 초래하여 S1, G2/M기의 세포주기 정지를 일으키는 세포독성항암제로부터 암세포를 보호하는 결과를 초래함으로써 병용투여의 효과가 상쇄될 수 있다는 이론이 제기되었다(63,64). 이에 근거한 여러 전임상 및 임상연구에서 EGFR-TKI와 세포독성항암제의 순차적 투여의 효과를 보고하였다(63-66). 이를 바탕으로 1st line으로 erlotinib과 gemcitabine/platinum 항암제의 순차적 투여 효과를 시험한 2상 임상연구(Fast-Act)에서 항암제 단독치료에 비하여 PFS의 유의한 연장을 보고하였다(HR, 0.47; $p=0.0002$) (63). 이러한 시도는 현재 3상 임상연구로 이어져 진행되고 있다(Fast-Act II).

5) Anti-EGFR monoclonal antibody (항EGFR 단클론 항체)

Cetuximab (Erbix[®])은 EGFR의 세포외 부위의 ligand 결합을 억제함으로써 EGFR의 activation을 차단한다. FLEX연구는 EGFR expression 양성인 환자(선별대상환자의 85%에

서 양성)들을 대상으로 하여 1st line으로 vinorelbine/cisplatin에 cetuximab을 병용하였을 때 vinorelbine/cisplatin에 비하여 OS가 연장됨을 보고하였다(11.3개월 vs. 10.1개월; HR, 0.87; p=0.04) (67). BMS099 연구는 1st line으로 taxane/cisplatin에 cetuximab을 병용투여 하였으나 PEP인 PFS의 연장이 없었다(68). 최근의 한 메타연구(meta-analysis)는 2,018명의 환자에서 1st line cetuximab과 항암화학요법 병용군과 항암화학요법 단독군의 치료성적을 비교분석 하였는데, OS, RR은 병합치료가 우수(HR for OS, 0.87; p=0.004; Relative risk for RR, 1.19; p=0.013)하였으나 PFS는 유의한 차이가 없었다(HR, 0.91; p=0.06) (69). Cetuximab은 Food and Drug Administration (FDA)의 승인을 얻지 못했으나, National Comprehensive Cancer Network (NCCN)는 IHC로 EGFR expression이 확인된 비소세포폐암환자의 치료에 cisplatin/vinorelbine과 cetuximab의 병용요법을 선택사항으로 제시하고 있다(70). 아직까지 cetuximab 치료의 반응을 예측할 수 있는 표지자는 밝혀지지 않았다.

Anti-angiogenic Therapy

1) Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody (항VEGF 단클론 항체)

Bevacizumab (Avastin[®])은 vascular endothelial growth factor (VEGF)와 결합하여 활성을 막는다. Bevacizumab과 항암화학요법의 병합요법에 관한 2상 임상연구에서는 치료의 효능이 있었으나, 편평상피세포암에서는 치명적인 폐출혈이 높은 빈도(9.1%)로 발생함을 보고하였다(71). 두 개의 3상 임상연구(ECOG 4599, AVAiL)에서 진행병기 비편평상피세포형 비소세포폐암 환자의 1st line 치료로 각각 paclitaxel/carboplatin과 gemcitabine/cisplatin에 bevacizumab을 병용하는 치료와 항암화학요법 단독치료를 비교하였다(72,73). ECOG 4599 연구는 PEP인 OS의 연장(12.3개월 vs. 10.3개월; HR, 0.80; p=0.013)과 PFS, RR의 향상됨을 보고하였으며, AVAiL연구도 PFS와 RR의 이득을 보고하였다. 특히 ECOG 4599연구는 진행병기 비소세포폐암의 1st line 치료에 대한 3상 임상연구로서는 최초로 12개월이 넘는 중앙 생존기간을 보고하였다. ECOG 4599연구에서 심각한 폐출혈의 빈도는 1.9%로 보고하였고 AVAiL 연구에서도 bevacizumab 7.5 mg/kg군, 15 mg/kg군에서 각각 1.5%와 0.9%의 빈도를 보고하였다. 두 4상 임상연구(SAiL, ARIES)는 실제 처방된 bevacizumab 포함 1st line 항암치료의 안전성과 효과를 조사하였다(74,75). 두 연구는 각각 2,166명과 1,758명의 환자를 대상으로 하였고 고령의 환자, 수행상태가 불충분

한 환자(ECOG 2), 항응고치료를 받고 있는 환자를 일부 포함하였으며, 다양한 platinum-doublet과의 병용치료 결과를 포함하였다. 기존의 3상 연구에서 보고되었던 안전성을 재확인하였는데, 심각한 출혈의 빈도는 3상 연구에 비하여 높지 않았다. 특히 bevacizumab+erlotinib 지속치료를 연구한 ATLAS 연구와, 1st/2nd line에서 항암화학요법 또는 erlotinib과 병용한 bevacizumab의 안정성을 시험한 2상 연구인 PASSPORT 연구는 뇌전이를 치료받은 환자를 포함하였지만 이들에 있어서 뇌출혈의 빈도가 증가되지는 않았다(76). 현재 European Medicines Agency에서는 뇌전이가 있는 환자에서의 bevacizumab의 사용을 허가하고 있으며, 아직까지 bevacizumab에 대한 반응을 예측할 수 있는 표지자로 밝혀진 것은 없다.

2) Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI)

다른 암과 마찬가지로 폐암은 매우 복잡하고 얽힌 여러 신호경로의 이상을 동반하므로, 어느 하나의 경로만 차단하는 치료는 불완전할 수밖에 없다. VEGFR-TKI 중 많은 수가 혈관신생에 관여하는 다른 주요 신호경로, 즉 EGFR, PDGFR 경로 등을 동시에 차단할 수 있다(77). 특히 VEGFR과 EGFR는 하부 신호경로를 공유하므로, EGFR과 VEGFR을 동시에 억제할 수 있는 약물들이 임상적으로 많이 연구되었다(78). Vandetanib (Zactima[®])은 EGFR, VEGFR2, RET 억제제로 VEGFR 억제 약물 가운데 연구가 가장 많이 진행된 약물이다. 4개의 3상 임상연구가 이전에 항암치료를 받았던 진행병기 비소세포폐암 환자에서 vandetanib 치료의 효과를 평가하였다. ZEAL연구(79)에서는 pemetrexed 단독 치료에 비하여 pemetrexed + vandetanib을 투여한 경우 PFS의 유의한 연장은 없었지만(17.6주 vs. 11.9주; HR, 0.86; p=0.108), ZODIAC연구(80)에서는 docetaxel 단독치료에 비하여 vandetanib을 병용하였을 때 PFS가 유의하게 연장되었다(4개월 vs. 3.2개월; HR, 0.79; p<0.001). ZEST연구(81)에서는 erlotinib 치료에 비하여 vandetanib 치료로 PFS의 연장을 증명하지는 못했지만 비열등성을 만족하였다. ZEPHYR 연구(82)는 erlotinib 치료 실패 후 vandetanib과 최선의 지지요법을 비교하였는데, PEP인 OS의 향상은 없었으나 PFS와 RR이 유의하게 향상되었다. 이러한 결과들은 vandetanib을 비소세포폐암의 치료에 임상적으로 투여하기에는 충분하지 못한 성격이었다. BMS-690514는 EGFR, HER2/4, VEGFR1/2/3 억제제로 2상 연구에서 erlotinib 치료를 받은 적이 없는 환자와 erlotinib 치료 후 내성이 발생한 환자에 투여하여 각각 39%, 22%의 질병조절률(disease control rate, DCR)을 얻었다

(83). 이 연구에서는 특히 EGFR 돌연변이 양성과 음성 환자에서 각각 75%, 28%의 DCR을 보고하였고, KRAS codon 13 돌연변이를 가지는 erlotinib naïve 환자에서 종양크기의 48% 감소와 EGFR T790M 돌연변이를 가지는 erlotinib 내성 환자 2명에서 SD의 반응을 보고하였다. 현재 진행경기 비소세포폐암에서 BMS-690514와 erlotinib의 효과를 비교하는 2상 임상연구가 진행 중이다. Sorafenib은 VEGFR2/3, PDGFR, RAF, c-Kit 억제제로 신장암과 간암의 치료에 사용되고 있으며, 비소세포폐암을 대상으로 한 3상 임상연구(ESCAPE)에서 1st line 치료로 paclitaxel/carboplatin과 sorafenib 병용의 효과를 시험하였는데, 중간 분석에서 실패가 예상되어 조기종료 되었다(84). Sunitinib은 VEGFR1/2/3, PDGFR, c-Kit, RET, Flt3 억제제로 신장암과 위장관기질종양(gastrointestinal stromal tumor)의 치료로 사용되고 있다. 이전에 항암화학요법을 받은 비소세포폐암 환자에서 erlotinib+sunitinib와 erlotinib 단독치료의 효과를 비교하기 위한 연구와 sunitinib를 사용한 지속치료에 관한 3상 임상연구가 진행되고 있다.

Echinoderm Microtubule-associated Protein-like 4 (EML4) - Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Fusion Protein (EML4-ALK)

EML4-ALK 융합단백은 비소세포폐암의 새로운 분자표적이다. 염색체 2번 단완의 역위(inversion)에 의해 EML4가 ALK에 융합되어 생성되며, 융합단백은 발암성을 가진다(85). ALK는 anaplastic large cell lymphoma와 연관된 염색체 전위로 발견되었으며, 폐암에서는 최초로 발견된 발암성 재배열(oncogenic rearrangement)이다(85). NSCLC에서 빈도는 2~7%로 알려졌으며, 선암, 비흡연 혹은 10갑년 이하의 경량 흡연자, 젊은 환자에서 높은 빈도로 발견된다(85-88). EML4-ALK는 EGFR 및 KRAS 돌연변이와는 동시에 발견되지 않는(mutually exclusive)것으로 알려져 있다(85,86). 이러한 특징으로 인하여 EGFR 돌연변이 양성을 시사하는 임상적 특징을 가지는 환자들을 대상으로 하였을 때, EGFR 돌연변이 음성인 환자의 1/3 정도에서 EML4-ALK가 발견된다(87). PF02341066 (crizotinib)은 MET와 ALK 동시 억제제로 82명의 EML4-ALK 양성 환자를 대상으로 한 1/2상 임상연구에서 57%의 반응률(CR/PR)과 33%의 SD를 보고하였다(88). EGFR이라는 분자표적의 경험을 바탕으로 EML4-ALK의 발견 이후에는 전향적인 종양유전자 검사를 통해 약물 개발과 임상연구의 진행을 매우 앞당길 수 있었다(85). 현재 EML4-ALK 양성 환자에서 crizotinib과 표준 2차 치료인 docetaxel, pemetrexed를 비교(NCT00932893), 또는 crizotinib

의 1차 치료로서의 효과를 평가(NCT01154140)하는 3상 임상연구가 진행되고 있다. 또한 crizotinib은 MET 억제제로서 EML4/ALK 여부에 관계없이 여러 항암화학요법에 실패한 환자들에서 erlotinib과 병합요법(NCT00965731)에 대한 연구가 진행되고 있다.

기타 분자표적치료제

Insulin-like growth factor-1 수용체(IGF1R)를 표적으로 하는 약물 중에는 단클론 항체인 figitumumab (CP-751,871)이 가장 많이 연구되었다. 2상 연구에서 paclitaxel/carboplatin과 figitumumab를 병용 시 항암제 단독치료에 비하여 반응률이 우수하였으며(55% vs. 42%), 이러한 효과는 특히 편평상피 세포암 환자에서 더욱 뚜렷하였다(72% vs. 42%) (89). 이러한 성적을 바탕으로 3상 연구가 진행되었는데, ADVIGO 1016은 1차요법으로 paclitaxel/cisplatin과 figitumumab의 병용요법을 조사하였으나, 중간분석 후 실패가 예상되어 조기에 종료되었다(90). 주요 부작용으로는 dehydration, hyperglycemia, hemoptysis가 보고되었다. 그 외에도 EGFR의 하부 신호경로인 PI3K/AKT/mTOR 경로, RAS/RAF/MAPK/MEK 경로, STAT 신호경로를 차단하는 표적치료가 개발되고 있다(6,36,39). 또한 EGFR family 수용체, MET 등 다양한 kinase의 과발현단백 또는 돌연변이의 형태적인 안정화에 기여하는 Heat shock protein 90 (Hsp90)을 억제하는 약물도 개발되고 있다(91).

결론

폐암의 표적치료는 EGFR-TKI를 통해 성공적인 시작을 알렸다. 진행경기 폐암 환자의 중간생존기간은 최선의 지지치료로 4~5개월, 항암화학요법으로 8~11개월에 불과하였지만, EGFR-TKI 치료는 임상적인 예측인자를 가진 환자들의 생존기간을 19개월로(32), EGFR 돌연변이라는 biomarker를 가진 환자들의 생존기간을 약 30개월로 증가시켰다(34,35). 폐암의 정복을 위한 연구는 새로운 표적으로 EML4-ALK를 등장시켰고 빠른 속도로 치료를 향해 나아가고 있다. 하지만, EGFR-TKI 치료가 획득 내성의 극복이라는 난제를 앞두고 있는 사실에서 보듯, 암세포들은 표적의 내성 돌연변이를 만들거나 표적을 우회하는 신호 활성화 경로를 이용하여 그들을 제거하려는 우리의 시도를 무마하려는 노력을 지속하고 있다. 따라서, 우리는 폐암의 분자생물학적인 특성에 대한 더욱 깊은 통찰을 통해 새로운 치료의 표적을 발굴하고, 치료결과를 예측할 수 있는 biomarker

의 개발과, 내성을 극복하여 폐암치료를 최적화하려는 노력을 지속하여야 한다. 하지만 개별화 치료는 단지 종양의 분자생물학적 이해와 표적치료에만 있지 않다. 최선의 개별화 치료는 환자의 기능적, 생리학적인 상태 및 환자의 필요와 선호에 맞는 최선의 지지치료와 환자의 처지에 맞는 사회적, 경제적인 지지체계를 포함해야 한다. 이러한 노력들을 통해 폐암이 정복되는 날이 곧 오기를 기대한다.

REFERENCES

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc* 2008;83:584-594.
- 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.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
- Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003;21:3025-3034.
- Dempke WC, Suto T, Reck M. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;67:257-274.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-132.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005;366:1527-1537.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.
- Pérez-Soler R. Individualized therapy in non-small-cell lung cancer: future versus current clinical practice. *Oncogene* 2009; 28(Suppl 1):S38-S45.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-2246.
- Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2149-2158.
- Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3238-3247.
- Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1103-1109.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, 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;350:2129-2139.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
- Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306-13311.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:587-595.
- Lee SY, Kim MJ, Jin G, et al. Somatic mutations in epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in non-small cell lung cancers. *J Thorac Oncol* 2010;5:1734-1740.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007;98:1817-1824.
- Früh M. The search for improved systemic therapy of non-small cell lung cancer--what are today's options? *Lung Cancer* 2011;72:265-270.
- Doebele RC, Oton AB, Peled N, Camidge DR, Bunn PA Jr. New strategies to overcome limitations of reversible EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2010;69:1-12.
- Coate LE, John T, Tsao MS, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2009;10:1001-1010.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer-molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, 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;24:5034-5042.
- Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:744-752.
- Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS*

- Med 2005;2:e73.
28. Mascaux C, Iannino N, Martin B, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2005;92:131-139.
 29. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:4268-4275.
 30. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:49-60.
 31. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res* 2009;15:5267-5273.
 32. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
 33. Lee JS, Park K, Kim SW, et al. A randomized phase III study of gefitinib (IRESSA) versus standard chemotherapy (gemcitabine plus cisplatin) as a first-line treatment for never-smokers with advanced or metastatic adenocarcinoma of the lung. *J Thorac Oncol* 2009;4(9 Suppl 1):S283-S284.
 34. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-128.
 35. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388.
 36. Gazdar AF. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer: the evolving role of individualized therapy. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:37-48.
 37. Toschi L, Cappuzzo F. Impact of biomarkers on non-small cell lung cancer treatment. *Target Oncol* 2010;5:5-17.
 38. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-774.
 39. Giaccone G, Wang Y. Strategies for overcoming resistance to EGFR family tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2011 Feb 28. [Epub] DOI:10.1016/j.ctrv.2011.01.003.
 40. Barr S, Thomson S, Buck E, et al. Bypassing cellular EGF receptor dependence through epithelial-to-mesenchymal-like transitions. *Clin Exp Metastasis* 2008;25:685-693.
 41. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-792.
 42. Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2070-2075.
 43. Miller VA, Hirsh V, Cadranel J, et al. Phase IIB/III double-blind randomized trial of afatinib (BIBW 2992, an irreversible inhibitor of EGFR/Her1 and Her2)+ best supportive care (BSC) versus placebo + BSC in patients with NSCLC failing 1-2 lines of chemotherapy and erlotinib or gefitinib (LUX-LUNG 1). *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8):viii1.
 44. Boyer MJ, Blackhall FH, Park K, et al. Efficacy and safety of PF299804 versus erlotinib (E): a global, randomized phase II trial in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after failure of chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):LBA7523.
 45. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
 46. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20932-20937.
 47. Schiller JH, Akerley WL, Brugger W, et al. Results from ARQ 197-209: A global randomized placebo-controlled phase II clinical trial of erlotinib plus ARQ 197 versus erlotinib plus placebo in previously treated EGFR inhibitor-naive patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 18):LBA7502.
 48. Wakelee HA, Gettinger SN, Engelman JA, et al. A phase Ib/II study of XL184 (BMS 907351) with and without erlotinib (E) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):3017.
 49. Spigel D, Ervin T, Ramlau R, et al. Randomized multicenter double-blind placebo-controlled phase II study evaluating MetMab, an antibody to MET receptor, in combination with erlotinib, in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 8):viii7.
 50. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:6251-6266.
 51. Galetta D, Rossi A, Pisconti S, Millaku A, Colucci G. Maintenance or non-maintenance therapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: that is the question. *Cancer Treat Rev* 2010;36(Suppl 3):S30-S33.
 52. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010;11:521-529.
 53. Stinchcombe TE, Socinski MA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: current status and future implications. *J Thorac Oncol* 2011;6:174-182.
 54. Brodowicz T, Krzakowski M, Zwitter M, et al. Cisplatin and gemcitabine first-line chemotherapy followed by maintenance gemcitabine or best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial. *Lung Cancer* 2006;52:155-163.
 55. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced

- non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:591-598.
56. Takeda K, Hida T, Sato T, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan thoracic oncology group trial (WJTOG0203). *J Clin Oncol* 2010;28:753-760.
 57. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009;374:1432-1440.
 58. Kabbinnar FF, Miller VA, Johnson BE, et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):7526.
 59. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22:777-784.
 60. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial--INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-794.
 61. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25:1545-1552.
 62. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5892-5899.
 63. Mok TS, Wu YL, Yu CJ, et al. Randomized, placebo-controlled, phase II study of sequential erlotinib and chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5080-5087.
 64. Piperdi B, Ling YH, Kroog G, et al. Schedule-dependent interaction between epidermal growth factor inhibitors (EGFR) and G2/M blocking chemotherapeutic agents (G2/MB) on human NSCLC cell lines in vitro. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl 14):7028.
 65. Gumerlock PH, Pryde BJ, Kimura T, et al. Enhanced cytotoxicity of docetaxel OSI-774 combination in non-small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:abstr 2661.
 66. Li T, Ling YH, Goldman ID, Perez-Soler R. Schedule-dependent cytotoxic synergism of pemetrexed and erlotinib in human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2007;13:3413-3422.
 67. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-1531.
 68. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol* 2010;28:911-917.
 69. Lin H, Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang R. Chemotherapy with cetuximab or chemotherapy alone for untreated advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer* 2010;70:57-62.
 70. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer, v.3. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2011.
 71. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2184-2191.
 72. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-2550.
 73. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009;27:1227-1234.
 74. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol* 2010;11:733-740.
 75. Fischbach NA, Spigel D, Brahmer J, et al. Preliminary safety and effectiveness of bevacizumab (BV) based treatment in subpopulations of patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) from the ARIES study: a bevacizumab (BV) treatment observational cohort study (OCS). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):8040.
 76. Socinski MA, Langer CJ, Huang JE, et al. Safety of bevacizumab in patients with non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol* 2009;27:5255-5261.
 77. Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM. An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol* 2009;6:569-579.
 78. Pennell NA, Lynch TJ Jr. Combined inhibition of the VEGFR and EGFR signaling pathways in the treatment of NSCLC. *Oncologist* 2009;14:399-411.
 79. de Boer RH, Arrieta Ó, Yang CH, et al. Vandetanib plus pemetrexed for the second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1067-1074.
 80. Herbst RS, Sun Y, Eberhardt WE, et al. Vandetanib plus docetaxel versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer (ZODIAC): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:619-626.
 81. Natale RB, Thongprasert S, Greco FA, et al. Phase III trial of vandetanib compared with erlotinib in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1059-1066.

82. Lee J, Hirsh V, Park K, et al. Vandetanib versus placebo in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after prior therapy with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI): A randomized, double-blind phase III trial (ZEPHYR). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):7525.
83. Bahleda R, Soria J, Harbison C, et al. Tumor regression and pharmacodynamic (PD) biomarker validation in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with the ErbB/VEGFR inhibitor BMS-690514. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl 15):8098.
84. Scagliotti G, Novello S, von Pawel J, et al. Phase III study of carboplatin and paclitaxel alone or with sorafenib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1835-1842.
85. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-566.
86. Horn L, Pao W. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4232-4235.
87. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009;27:4247-4253.
88. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
89. Karp DD, Paz-Ares LG, Novello S, et al. Phase II study of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody CP-751,871 in combination with paclitaxel and carboplatin in previously untreated, locally advanced, or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2516-2522.
90. Jassem J, Langer CJ, Karp DD, et al. Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):7500.
91. Shimamura T, Shapiro GI. Heat shock protein 90 inhibition in lung cancer. *J Thorac Oncol* 2008;3(6 Suppl 2):S152-S159.