

Molecular Targeted Therapy in Lung Cancer

Myung-Ju Ahn

Division of Hematology-Oncology, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Lung cancer is the most common cause of cancer death worldwide. With advances in understanding of lung cancer biology and technology, there has been significant improvement in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC) during the last decades through the development of targeted agents for molecular subgroups harboring specific genomic abnormalities. So far, agents targeting Epidermal growth factor receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) have led to high and durable response rates in patients with EGFR mutation or ALK translocation. Also agents targeting VEGF improved overall survival even though a specific biomarker has not been defined yet. As more and more genomic alterations, such as ROS1, RET, MET, HER2, BRAF, FGFR1, DDR2, PI3KCA and K-ras, are being identified in NSCLC, new targeted agents for patients with specific genomic alterations have been developed and have showed promising results. Furthermore, promising results with immune checkpoint inhibitors such as CTLA4 inhibitors, PD-1 or PDL-1 antibody will shed light on further improvement of treatment of lung cancer in the near future. However, the evolving nature of cancer through the appearance of resistance to targeted agents and tumor heterogeneity would provide much challenge to conquer lung cancer. Unfortunately, since no significant progress has been achieved in targeted agents in small cell lung cancer, this review will focus on NSCLC and provides an overview of growing new targeted agents in the treatment of NSCLC.

Key Words: Carcinoma, Non-Small-Cell Lung; Molecular Targeted Therapy; Receptor, Epidermal Growth Factor

서 론

폐암은 우리나라뿐 아니라 전 세계적으로 암사망률 1위를 차지하고 있다[1]. 약 85%의 환자는 비소세포폐암이며 약 15%의 환자는 소세포폐암으로 진단되고 있고 최근 담배에 필터(filter)를 사용하지 않게 됨에 따라 편평세포암이나 소세포암의 빈도가 줄고 있다. 약 70% 이상의 환자는 진행된 병기로 진단을 받게 되므로 이들 환자들은 주로 항암치료를 받게 된다. 현재까지 platinum을 근거로 한 3세대 항암제인 paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, gemcitabine 또는

irinotecan과의 병합요법이 가장 기본적인 약제이나 각 약제 간의 성적의 차이는 뚜렷이 나타나지 않고 생존율은 대개 10개월 정도이다[2]. 최근 pemetrexed가 개발되어 비편평세포암의 경우 platinum과의 병합요법 및 유지요법으로 인하여 생존기간이 15개월까지 향상되어 있으나 아직 대부분의 환자의 예후는 불량하다[3,4].

폐암의 분자생리를 이해하게 되면서 특정한 유전자의 변이가 있는 경우 이 변이된 유전자를 통한 분자경로를 통해 폐암세포의 지속적인 성장, 세포자멸사(apoptosis)의 억제, 전이 및 신생혈관생성을 지속적으로 하게 되는 이른바 “oncogenic addiction”의 개념

Correspondence to: Myung-Ju Ahn
우135-710, 서울시 강남구 일원로 81,
삼성서울병원 혈액종양내과
Division of Hematology-Oncology,
Department of Medicine, Samsung
Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, 81 Ilwon-ro,
Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3438
Fax: +82-2-3410-1754
E-mail: silkahn@skku.edu

Received 14 November 2013
Revised 14 January 2014
Accepted 22 January 2014

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 도입되었으며 그에 발맞추어 유전자 분석 기능이 발전하면서 폐암환자에서의 다양한 유전자 변이를 발견하게 되었고 이러한 유전자 변이만을 표적으로하는 분자 표적치료제가 개발되어 최근 10여년간 폐암의 치료에 놀라운 향상을 가져왔다. 또한 최근에는 환자의 면역기능을 증가시켜 immune check point를 억제함으로써 과거 신장암이나 악성 흑색종에서만 가능할 것으로 여겨 왔던 면역치료도 폐암의 새로운 치료로서 등장하게 되었다. 그러나 아직까지 소세포폐암에서의 표적치료제로 인한 치료 향상은 미미한 실정이다. 여기에서는 주로 비소세포폐암에 초점을 두어 최근 개발된 표적 항암제에 대해 기술하고자 한다.

본 론

1. Epidermal growth factor receptor (EGFR)을 표적으로

하는 표적치료제

1) EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI)

EGFR은 비소세포폐암의 약 50-80%에서 과발현하며 과발현이 있는 경우 예후가 불량하다. EGFR은 EGF이나 TGF 등 리간드(ligand)와 결합하게 되면 homo 또는 heterodimerization이 되어 그 하위의 신호전달체계를 활성화시켜 PI3K/AKT/mTOR 경로 및 RAS/RAF/MEK/MAPK 경로를 통하여 세포성장에 관여하게 된다.

EGFR TKI는 EGFR의 intracellular domain의 tyrosine kinase에 선택적으로 결합하여 adenosine triphosphate가 결합하는 것을 억제함으로써 하위 신호경로를 차단하게 된다. EGFR TKI는 매우 작은 분자로 이루어져 있으며 경구투여가 가능하다. 현재까지 가장 많이 알려진 약제로는 gefitinib, erlotinib, afatinib 및 dacomitinib 등이 있다. 가장 먼저 개발된 gefitinib을 이용한 2상 임상인 IDEAL I/II 연구에서 gefitinib 250 mg/day 또는 500 mg/day 단일약제로서 과거에 치료받았던 비소세포폐암 환자에서 약 10-18%의 반응률을 보여 당시 획기적인 약제로서 인정을 받아 바로 FDA에 승인을 받아 사용하게 되었다[5]. 흥미로운 사실은 반응이 좋은 환자들이 주로 아시아, 여성, 비흡연자, 선암환자군이었다. 이러한 긍정적인 결과를 토대로 기존의 항암치료인 platinum doublet과의 병합요법을 통해 생존기간의 향상을 도모하기 위한 3상 연구가 진행되었으나 모두 좋은 결과를 얻지 못하였다[6,7]. Gefitinib의 경우 ISEL 연구를 통해 과거에 치료를 받았던 비소세포폐암 환자를 대상으로 지지요법을 한 위약군(placebo) 환자군과 gefitinib을 비교한 3상 연구로 1,692명의 환자가 두 군에 배정되어 치료를 받았으나 2상 결과와는 달리 gefitinib으로 치료를 받은 군에서의 생존율이 향상되지 않았다[8]. 반면 erlotinib도 기존의 항암치료인 platinum doublet과의 병합요법을 platinum doublet과 비교한 바 생존율의 향상을 검증하지 못하였으나 위약군과 erlotinib 단독(150 mg)과 비교한 3상 연구인 BR.21에서 6.7개월 대 4.7개월로 의미있는 생존율의 향

상을 보여 미국에서는 erlotinib만 사용되고 gefitinib은 판매가 중지되었다[9]. 그러나 2004년에 EGFR 유전자 변이가 발견되고 이 유전자 변이가 있는 환자들에서 gefitinib에 대한 반응률이 매우 높게 나타나는 사실이 두 개의 다른 실험실에서 밝혀졌고 EGFR 유전자 중 exon 19 deletion과 exon 21의 L858R의 유전자 변이가 EGFR TKI에 민감도가 있는 돌연변이로 알려지게 되었다[10,11]. 더구나 흥미로운 사실은 EGFR 유전자 돌연변이는 주로 아시아, 선암, 비흡연자(100개 이하/평생), 여성들에서 약 40-60%까지 보고되어 IDEAL에서 관찰되었던 약제 효과에 대한 임상적 특성을 이해하게 되었다. 이후 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자들뿐만 아니라 대상으로 gefitinib이나 erlotinib을 사용한 2상 임상연구에서 거의 모든 연구에서 반응률은 60-80%까지 보고되었고 무진행기간도 약 10개월 정도로 보고되었다[12,13]. 이러한 연구결과를 바탕으로 비흡연자 또는 경흡연자(15년 이상 금연 또는 10 pack/yr), 선암을 대상으로 기존의 항암제인 carboplatin/paclitaxel과 gefitinib 단독을 비교하는 IPASS 3상 연구가 진행되었다. 이 연구에서 1,217명의 아시아 비소세포폐암 환자가 연구에 참여하게 되었고 1차 목표인 무진행기간에서 HR=0.74 (95% CI, 0.65-0.85)로 의미있는 향상을 보였다[14]. 더욱 중요한 점은 이 연구에서 약 30% 이상의 환자에서 폐조직을 얻어 EGFR 유전자 돌연변이를 검사하여 각 군에서의 치료성적을 비교하였는데 EGFR 돌연변이 양성인 환자군의 경우 반응률이 gefitinib군과 항암치료군을 비교하여 72% 대 40%, 무진행기간이 9.5개월 대 6.3개월로 gefitinib군이 의미있게 향상된 반면, EGFR 유전자가 음성의 경우는 무진행기간이 1.5개월 대 5.5개월로 오히려 gefitinib군에서 불량하게 나타났다[15]. 이 연구를 통해 EGFR 유전자 돌연변이가 gefitinib의 치료의 반응률 및 무진행기간을 증가시키는 예측인자임을 증명하였다. 약제 독성면에서도 혈액학적 독성이 gefitinib군에서 의미있게 낮았고 대신 약제로 인한 피부발진, 설사, 피부건조증 등이 gefitinib군에서 빈도가 많이 나타났다. 또한 삶의 질 측면에서도 항암제 사용군에 비하여 gefitinib을 투여한 군에서 여러 측면에서 향상됨을 보였다. 우리나라에서도 같은 디자인으로 gefitinib과 gemcitabine/cisplatin과의 비교연구(FIRST-signal)를 하였고 거의 동일한 결과를 보였다[16]. 그 이후 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자를 대상으로 gefitinib 또는 erlotinib을 platinum doublets과 비교한 3상 연구가 진행되어 역시 동일한 결과를 보였다[17-20]. 최근에는 2세대 EGFR TKI인 afatinib (40 mg)을 cisplatin/pemetrexed 또는 cisplatin/gemcitabine과 비교한 연구에서도 반응률 및 무진행기간에서 모두 EGFR TKI가 의미있게 연장되었다[21]. 그러나 모든 연구에서 생존율의 차이를 보이지 않아 이는 항암제군에서 추후에 EGFR TKI를 cross-over하여 구제요법으로 사용한 것으로 이해되고 있다(Table 1). 이러한 연구를 통하여 표적치료제를 이용한 임상연구에서 “생물표지자(biomarker)”의 중요성에 대해 다시 한 번 이해하게 된 계기가 되었다.

Table 1. Randomized trials of EGFR TKIs compared with chemotherapy as first-line therapy

Study	No of patients	Study population	Study regimen	Response rate (%)	PFS (months)	OS (months)
IPASS (Asia)	1,217	Adenocarcinoma Light/never smokers	Gefitinib vs Carboplatin/paclitaxel	EGFR mutants 71.2% vs 47.3%	EGFR mutants 9.5 m vs 6.3 m HR = 0.48	18.8 m vs 17.4 m P = 0.109 (NS)
First-SIGNAL (Korea)	313	Adenocarcinoma Light/never smokers	Gefitinib vs Gemcitabine/cisplatin	EGFR mutants 84.6% vs 37.5%	EGFR mutants	(NS)
WJOG (Japan)	177	EGFR mutant	Gefitinib vs Cisplatin/docetaxel	62.1 vs 32.2%	9.2 m vs 6.3 m P < 0.0001	36 m vs 39 m HR = 1.185 (NS)
NEJ (Japan)	230	EGFR mutant	Gefitinib vs Carboplatin/paclitaxel	73.7% vs 30.7%	10.8 m vs 5.4 m P < 0.001	27.7 m vs 26.6 m P = 0.483 (NS)
OPTIMA (China)	154	EGFR mutant	Erlotinib vs Carboplatin/gemcitabine	83% vs 36%	13.1 m vs 4.6 m P < 0.0001	(NS)
EURTAC (European)	174	EGFR mutant	Erlotinib vs Platinum doublets	58% vs 15%	9.7 m vs 5.2 m P < 0.0001	22.9 m vs 20.8 m (NS)
LUX-Lung 3 (Asia/Europe/ North America)	345	EGFR mutant	Afatinib vs Cisplatin/pemetrexed	60.8% vs 22.1%	11.1 m vs 6.9 m P = 0.0004	OS not reached yet
LUX-Lung 6 (China)	364	EGFR mutant	Afatinib vs Cisplatin/gemcitabine	67% vs 23%	11.0 m vs 5.6 m P < 0.0001	OS not reached yet

NS, no significance; PFS, progression free survival; OS, overall survival; HR, Hazard ratio.

일련의 연구들을 통해 현재 EGFR TKI인 gefitinib, erlotinib 및 afatinib은 EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자들에게 1차 치료제로 인정받았고 현재 임상에서 사용되고 있다.

그러나 EGFR TKI를 사용하는 거의 대부분의 환자들은 약 10-14개월 후에 병이 진행되며 이러한 이유를 약제 내성으로 설명하고 있다. 현재까지 여러 내성기전이 있으나 T790M 유전자의 돌연변이가 약 50% 이상에서 나타나며 그 외에도 c-met amplification이 약 10%, PIK3CA mutation, HER2 amplification 및 epithelial mesenchymal transition (EMT) 등도 관여하여 일부 환자에서는 소세포 폐암으로의 전환도 발견된다[22]. 이러한 약제 내성을 극복하기 위해 개발된 2차 EGFR TKI 인 afatinib이나 dacomitinib의 역할은 확실치 않으며 afatinib/cetuximab의 복합치료 시 약 35%에서 반응을 보인다. 그러나 최근에는 3세대 EGF TKI가 개발되어 있으며 이 약제는 기존의 약제와는 달리 EGFR 및 T790M 돌연변이를 표적으로 하지만 야생형(wild type)의 EGFR은 억제하지 않기 때문에 이로 인한 피부독성이나 위장관 독성이 거의 없다. 대표적으로 CO-1686, AZD9291, HM61713 등이 개발되어 있고 현재 초기 임상 시험 중이며 일부 환자에서 매우 좋은 반응을 보여 향후 그 결과가 주목된다.

2) EGFR monoclonal antibody

Cetuximab은 EGFR을 표적으로 하는 chimeric 단일항체로서 이미 진행성 대장암이나 두경부암에서 치료제로 인정되고 있는 약제이다. 전자에서도 언급하였듯이 비소세포폐암에서 EGFR 발현이 약 80%까지 보고되어 cetuximab이 비소세포폐암의 치료제로서 연구가 되어 왔다. 가장 대규모는 3상 연구의 FLEX로서 1,125명

의 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 1차 요법으로 platinum/vinorelbine과 platinum/vinorelbine/cetuximab을 비교하는 연구이다[23]. Cetuximab은 400 mg loading 후에 250 mg 매주 주사하였고 6주가 끝난 이후는 유지요법으로 cetuximab을 매주 주사하였다. 이 연구에서 약 6주의 생존기간의 연장이 되어 통계학적으로는 의미가 있었으며(P = 0.044) 반응률도 cetuximab군에서 36%대 29%로 의미있게 높았으나 cetuximab군에서 피부 발진, 열성호중구감소증, 설사, 주사 시 부작용 등 독성면에서 빈도가 높았다. 첫 치료 3주 이내에 피부발진을 경험한 환자들에게서 생존기간이 15개월 대 8.8개월로 증가되어 피부발진이 일종의 표지자로 여겨지고 있다. 또한 후향연구에서 폐암조직에서의 EGFR 발현이 높았던 환자에서 생존기간이 의미있게 길었다고 보고되어 EGFR 발현이 표지자로서 역할을 할 것이라고 주장하고 있다[24]. 그러나 같은 연구 디자인으로 시행한 BMS-99 연구에서는 vinorelbine/cisplatin 대신 carboplatin/paclitaxel을 비교군으로 연구를 하였으나 생존율의 향상을 보이지 않고 있어서 아직까지 비소세포폐암에서의 cetuximab에 대한 역할에 대해서는 부정적이며 미국이나 유럽에서 1차 치료제로서 인정받지 못하고 있다(Table 2)[25].

최근 human monoclonal antibody인 necitumumab이 개발되어 특히 편평세포암에서 기존의 platinum doublets과 비교하여 necitumumab을 병합하였을 때 긍정적인 결과가 나와 추후 3상 연구의 결과를 기다려 보아야 할 것이다.

2. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

VEGF는 암성장을 위한 신생혈관형성에 가장 중요한 역할을 한다. 물론 VEGF 이외에도 fibroblast growth factor (FGF), platelet

Table 2. Randomized trials of cetuximab in non-small cell lung cancer

Study	No of patients	Study regimen	PFS (months)	OS (months)
FLEX	1,125	Cisplatin/vinorelbine × 6 cycles +/- cetuximab followed by cetuximab	4.8 m vs 4.8 m P=0.39	11.3 m vs 10.1 m P=0.044
BMS099	676	Carboplatin/paclitaxel × 6 cycles +/- cetuximab followed by cetuximab	4.4 m vs 4.2 m P=0.236	9.7 m vs 8.4 m P=0.169

PFS, progression free survival; OS, overall survival.

Table 3. Randomized trials of bevacizumab in non-small cell lung cancer

Study	No of patients	Study regimen	PFS (months)	OS (months)
E4599	878	Carboplatin/paclitaxel × 6 cycles +/- bevacizumab followed by maintenance bevacizumab	6.2 m vs 4.5 m P<0.001	12.3 m vs 10.3 m P<0.001
AVAiL	1,043	Cisplatin/gemcitabine × 6 cycles +/- bevacizumab followed by maintenance bevacizumab	6.5 m vs 6.1 m P=0.003	13.6 m vs 13.4 m P=0.761
AVAPERL	253	Cisplatin/pemetrexed/bevacizumab × 4 cycles followed by maintenance bevacizumab +/- pemetrexed	10.2 m vs 6.6 m -<0.001	OS not reached yet
ATLAS	768	Platinum doubles/bevacizumab 4 × 4 cycles followed by maintenance bevacizumab +/- erlotinib	4.8 m vs 3.7 m P=0.0012	14.4 m vs 13.3 m P=0.56 (NS)
POINTBREAK	939	Carboplatin/pemetrexed/bevacizumab × 4 cycles followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab vs Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab × 4 cycles followed by maintenance bevacizumab	6 m vs 5.6 m P=0.012	12.8 m vs 13.4 m P=0.949

PFS, progression free survival; OS, overall survival.

derived growth factor (PDGF), placenta growth factor (PIGF) 등도 작용을 한다. 폐암을 비롯한 여러 암에서 VEGF 발현이 증가되어 있으면 불량한 예후와 관련이 있다. VEGF의 신호전달 경로도 앞에서 언급한 EGFR 경로와 비슷하게 PI3K/AKT 및 RAS/RAF 경로를 통해 일어난다. 이를 근거로 VEGF의 신호전달경로를 차단하는 여러 약제가 개발되어 있다.

1) Bevacizumab

Bevacizumab은 VEGF와 결합하는 humanized monoclonal antibody로 VEGF 신호전달 경로를 차단한다. E4599 임상연구는 878명의 진행성 비편평세포암 환자를 대상으로 carboplatin/paclitaxel과 bevacizumab과의 병합요법을 비교한 3상 연구로 bevacizumab은 15 mg/kg을 3주 간격으로 주고 6주기 후에 유지요법으로 병이 진행될 때까지 투약한다[26]. 그 이전의 임상시험에서 편평세포암은 심한 객혈로 인한 사망의 빈도가 높아 이 후로는 비편평세포암에서만 연구가 진행되었다. 이 연구에서 bevacizumab 병합군에서 12개월 대 10개월로 약 2개월의 생존기간의 향상을 보였으며 반응률에서도 35% 대 15%로 역시 의미있는 차이를 보였다. 독성에서도 약 7%의 환자에서 고혈압 등이 나타났으나 비교적 부작용이 적었다. 즉, 기존의 platinum doublet에서 최초로 표적치료제를 병합하였을 때 생존기간이 길어진 최초의 연구라고 하겠다. 바로 이후에 이루어진 AVAiL 연구에서는 두 가지 용법이 7.5 mg/kg 및 15 mg/kg의 bevacizumab을 gemcitabine/platinum과 병합하여 placebo와 비교한 연구인데 무진행기간은 bevacizumab 두 군에서 모두 향

상을 보였으나 전체 생존기간에서는 차이를 보이지 않았다[27].

Bevacizumab의 병합요법에서 생존기간이 길어진 결과를 토대로 유지요법으로 bevacizumab의 역할을 규명하기 위한 많은 연구가 진행되었다. AVAPERL 연구는 cisplatin/pemetrexed/bevacizumab으로 유도요법을 시행한 후 bevacizumab/pemetrexed와 pemetrexed 유지요법을 비교한 연구로서, 병합요법 시 3.7개월의 무진행기간의 연장을 보였다[28]. 이 두 가지 연구를 통해 비편평세포암의 치료로 bevacizumab의 병용요법이 널리 인정되고 있다.

ATLAS 연구는 platinum doublet/bevacizumab 후에 bevacizumab 대 bevacizumab/erlotinib 유지요법을 비교한 연구로서 약 1개월의 생존기간의 향상을 보고하고 있다. 또한 POINTBREAK 연구에서는 1차 요법으로 carboplatin/paclitaxel/bevacizumab 이후 bevacizumab 유지요법과 carboplatin/pemetrexed/bevacizumab 이후 pemetrexed/bevacizumab의 유지요법을 비교하였다. 무진행기간은 약 2주 정도 연장되었으나 생존기간에서는 차이가 없었다. 부작용면에서는 paclitaxel군에서 열성 호중구감소증, 말초신경염이 많은 반면, pemetrexed군에서는 빈혈, 혈소판 감소증 등이 많았다 (Table 3)[29].

2) VEGF tyrosine kinase inhibitor and other multi-target agents

EGFR TKI와 비슷한 개념으로 VEGF를 표적으로 하는 여러 종류의 small molecule TKI 들이 개발되었다. 여기에 속하는 약제로는 cediranib, sorafenib, vandetanib, mosetanib 등이 있으며 VEGF를 표적으로 human fusion protein인 aflibercept 및 vascular dis-

rupting agent인 ASA404 등이 있다. 이들 약제를 대상으로 한 많은 연구에서 일부에서 무진행기간이 약간 길어진 것 이외에 생존기간이 길어진 연구는 아직 없는 실정이다.

3. ALK translocation 및 ALK 억제제

2007년도에 비소세포폐암 환자에서 2번 염색체에 위치한 EML4 (exon 1-13)과 ALK 유전자(exon 20-29)가 translocation되는 EML4-ALK translocation이 일본의 Mano 등에 의해 밝혀졌으며 EML4-ALK translocation은 동물실험에서 EGFR 유전자 돌연변이와 같은 “종양유전자(oncogene)”로 알려졌다[30,31]. EML4-ALK는 비소세포폐암의 약 2-7%에서 발견되며 특히 비흡연자 및 주로 선암에서 빈도가 높게 나타난다. 거의 같은 시기에 crizotinib은 처음에 c-met 억제제로 개발된 약제이나 실제 ALK 억제효과도 매우 탁월하다. 세포주 실험에서 EML4-ALK가 있는 세포주에서 이 약제에 세포독성을 보였고 1상 임상시험을 하는 중 일부 환자에서 매우 높은 반응을 보였고 이들 환자가 EML4-ALK가 있음이 밝혀졌다. 이후로는 fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 를 이용하여 약 3,000명 이상의 환자로부터 screen을 하여 ALK translocation이 있는 환자만을 선별하여 연구를 시행한 바 82명의 과거 많은 항암치료에 실패한 환자의 1상 연구에서 놀라운 반응률(57%)과 6개월 무진행기간(72%)을 보였다[32]. 이후 더 많은 환자들 대상으로 한 결과 무진행기간이 9.7개월이고 12개월 생존율은 74.8%로 나왔다[33]. 이런 결과를 바탕으로 crizotinib은 2011년 FDA에 accelerated approval을 받게 되었다. 이는 약이 개발되고 약 4년 내에 승인을 받은 사례로 EGFR TKI와 비교하면 가장 빠르게 승인을 받은 약제이다. 그 이유는 결국 과학적 검증이 된 적절한 biomarker가 있고 이러한 biomarker driven trial을 하였기 때문이다. 이후 ALK translocation이 있는 비소세포폐암 환자를 대상으로 2차 요법으로 crizotinib과 pemetrexed 또는 docetaxel과 비교하는 3상 연구에서도 무진행기간은 7.7개월 대 3.0개월로 의미있는 차이를 보였으며 반응률에서도 65.3% 대 19%로 역시 항암제에 비해 우수한 성적으로 보였다. 부작용이나 삶의 질에서도 역시 crizotinib이 우수한 것으로 나타났다[34]. 현재 1차 요법으로서 cisplatin/pemetrexed와 crizotinib 단독을 비교하는 3상 연구인 PROFILE 1014가 진행 중이다.

Crizotinib도 역시 EGFR TKI와 마찬가지로 약 10개월 정도의 무진행기간 후에 약제내성으로 인하여 병이 진행된다. 그러나 EGFR 유전자와는 달리 gatekeeper mutation보다는 ALK amplification, 다른 부분은 ALK mutation, K-ras, EGFR 등 매우 다양한 내성기전을 보인다[35]. 이를 극복하기 위한 2세대 ALK 억제제인 LDK378, CH5424802, AP26113 등이 이미 개발되어 있으며 초기 임상연구에서 crizotinib에 저항성이 있는 환자에서도 높은 반응률을 보고하고 있어 이들 연구의 결과가 주목된다.

4. ROS1 translocation 및 ROS1 억제제

ROS1은 insulin receptor family의 일종으로 receptor tyrosine kinase로서 역시 dimerization에 의해 PI3K/AKT/mTOR 및 RAS/RAF/MEK 신호전달경로를 통해 세포내 성장을 유도한다. ROS1 translocation은 이미 뇌암, 담도암 등 다른 암에서 알려져 있었으나 비소세포폐암에서의 ROS1 translocation은 Rikova 등에 의해 처음으로 세포주 및 환자의 암 조직에서 발견되었으며 여러 가지 종류의 partner와 fusion을 형성하게 된다. 이 역시 동물실험에서 종양 유전자로 작용함이 밝혀졌고 비소세포폐암에서는 약 1-2%에서 발견된다[36]. 흥미로운 사실은 ROS1 유전자는 ALK 유전자와 homology가 있어 crizotinib이 ROS1 fusion이 있는 세포주에서도 매우 높은 세포독성을 보였다. crizotinib 임상연구에서 ROS1 fusion 환자를 등록하도록 연구계획서가 변경되어 이후 진행된 ROS1 translocation 환자 20명을 대상으로 하였을 때 50%의 높은 반응률이 보였다[37]. 전자 언급된 2세대 ALK 억제제도 ROS1에 효과가 있을 것으로 추측되며 활발한 임상연구가 진행 중이다.

5. RET fusion 및 RET 억제제

RET fusion은 우리나라에서 처음으로 비소세포폐암 환자에서 transcriptome을 통해 KIF5B-RET fusion이 있음을 밝혀냈고 그 이후에 여러 group에서 다양한 RET fusion partner를 보고하고 있다[38,39]. RET fusion도 비소세포폐암에서 약 1-2%의 빈도로 발견되고 있으며 종양유전자로 여겨지고 있어 이를 억제하는 약제들이 개발되어 있다. vandetanib, cabozantinib, ponatinib, lenvatinib 등이 현재 임상연구 중이며 cabozantinib의 경우 일부 환자에서 반응을 보고하고 있다.

6. C-met 억제제

C-met은 hepatocyte growth factor (HGF)를 리간드로 하여 역시 같은 방식으로 하위 신호전달을 하게 된다. 비소세포폐암에서 c-met의 역할은 이미 잘 알려져 있으며 과발현될 경우 예후가 불량하다. 고로 다양한 방법으로 c-met을 억제하고자 HGF antibody (AMG-102), met antibody (MetMab), c-met TKI (cabozantinib, foretinib, tivantinib) 등이 개발되어 있다. 2차 요법으로서 Erlotinib과 erlotinib + metMab (15 mg/kg iv q 3 wk)을 비교한 무작위 2상 임상연구에서 전체 환자를 대상으로 한 분석에서는 무진행기간이나 생존기간에서 차이를 보이지 않았다. 그러나 면역화학염색(immunohistochemistry) 검사에서 met 발현이 높았던 환자들에서는 무진행기간이나 생존율이 높게 결과가 나와 이를 바탕으로 3상 연구가 진행 중이다.

C-met TKI의 일종인 tivantinib을 이용한 erlotinib +/- tivantinib이 2상 연구에서 비교적 고무적인 결과가 나왔으나 최근 3상 연구에서는 중간분석에서 그 효과가 입증되지 못하여 연구가 종료되었다[41].

7. FGFR1 amplification 및 억제제

그동안 편평세포폐암에서의 oncogenic driver는 거의 밝혀진 바 없었으나 최근 next generation sequencing 등 유전체 기술이 발전함에 따라 몇 가지 driver gene들이 밝혀졌으며 그중 하나가 FGFR1 amplification으로 편평세포폐암의 약 20%의 환자에서 발견되며 불량한 예후와도 연관이 있는 것으로 알려져 있다[42,43]. FGFR1를 표적으로 하는 약제로서 FGFR1-4를 억제하는 BGJ398 및 FGFR, VEGF, PDGF를 억제하는 Dovitinib 등이 임상연구 중이다.

8. 신호전달경로 차단제

1) K-ras

K-ras는 주로 흡연과 관련된 선암에서 약 20-30% 유전자 돌연변이가 발견되며 폐암에서 가장 먼저 발견된 유전자 변이로서 동양에서는 서양보다 그 빈도가 낮아 약 10% 이내에서 발견된다. 현재까지 K-ras을 억제하려는 많은 노력이 있어 왔으나 현재까지도 뚜렷한 효과를 보인 약제는 없는 실정이다. 그러나 최근 MEK inhibitor인 selumetinib (75 mg bid)을 docetaxel과 병합하여 docetaxel 단독요법과 비교한 임상연구에서 반응률에서 의미있는 차이가 났으며 무진행기간(5.3개월 대 2.1 개월, P=0.01)이었다. 생존율에서도 통계적인 의미는 없으나 9.4개월 대 5.2개월로 비교적 고무적인 결과를 보였다[44]. 최근에는 MEK inhibitor와 PI3K inhibitor를 동시에 사용하는 전략으로 임상연구를 진행 중이다.

2) B-raf

B-raf는 주로 악성 흑색종의 약 30-40%에서 돌연변이가 나타나나 비소세포폐암에서는 약 1%에서만 나타나게 된다[45]. 악성 흑색종에서 매우 우수한 반응을 보인 약제인 vemurafenib, dabrafenib 등이 임상연구 중이며 일부 환자에서 매우 좋은 반응을 보이고 있다.

3) PI3K

PI3K는 신호전달 경로에서 가장 중심적인 위치를 차지하고 있고 과거로부터 많은 약제들(BEZ235, BKM120, XL765, GDC0941)이 개발되어 임상연구 중이나 PIK3CA 돌연변이, PTEN loss 등과의 약제효과와 관련이 확실치 않아 아직까지 약제에 대한 biomarker가 확실히 규명되어 있지 않고 예상했던 것보다 단일약제로는 큰 효과가 없어 다른 약제와의 복합제재로의 임상연구가 진행 중이다.

9. Immune checkpoint inhibitor

최근에 전자에서 언급한 분자표적치료제 외에 가장 전망이 있는 치료전략은 우리 몸의 immune checkpoint를 억제하여 세포독성 T세포(cytotoxic T cell)를 활성화시켜 항암효과를 나타내는 것이다. 면역치료에 대해서는 수십 년 전부터 항체, 백신(vaccine), 시토

카인(cytokine) 등의 개발에 초점을 맞추어 왔으나 폐암에서는 아직 이렇다 할 고무적인 결과를 얻지 못하였다. 최근에는 immune checkpoint가 리간드와 수용체 사이의 상호작용에 의해 시작되며 항체 등으로 수용체를 차단하거나 리간드를 차단할 수 있다는 보고가 있다[46]. 이 중 cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4)는 가장 중요한 immune check point transmembrane receptor로서 암 환자에서 활성화되어 종양항원(tumor antigen)이 왔을 때 세포독성 T세포의 활성을 억제하게 된다. Ipilimumab은 human IgG1 monoclonal antibody로 CTLA-4와 결합하여 항원제시세포에 있는 리간드와의 상호작용의 억제를 통해 immune suppression을 방해하여 결과적으로 T세포를 활성화하여 항암효과를 나타내게 한다. 이미 악성 흑색종에서는 이 항체의 효과가 3상 연구에서 이미 입증되어 FDA 승인을 받아 널리 사용되고 있으며 비소세포폐암 환자 204명을 대상으로 한 2상 임상연구에서 carboplatin/paclitaxel을 대조군으로 하고 ipilimumab을 병합요법을 비교한 연구에서 2 cycle의 carboplatin/paclitaxel 이후에 ipilimumab 병합군에서 immune response 무진행기간(irPFS)이 5.7개월 대 4.6개월(P=0.05)로 의미있는 차이를 보였으며 생존율에서도 12.2개월 대 8.3개월로 통계학적 차이는 없었으나 우수한 결과를 나타내었다[47]. 면역치료에서의 특이한 점은 기존의 RECIST 기준을 사용하지 않고 초기에 오히려 면역작용으로 인해 암세포가 커지는 현상을 보여 immune response를 고려한 WHO 기준으로 암효과를 측정하고 있다. 특히 편평세포암에서 좀 더 우수한 결과가 나와 이를 바탕으로 현재 편평세포암에서 3상 연구가 진행되고 있다. 또한 과거부터 폐암은 immunogenic하지 않다고 알려져 왔기 때문에 이러한 결과들은 향후 5년 이내에 폐암의 치료에서 매우 중요한 역할을 하리라 기대된다. 그러나 부작용으로는 T세포를 활성화시켜 자가면역과 관련된 피부발진, 장염, 간염 또는 뇌수축염 등이 나타나며 대부분 초기에 발견하여 관리하게 되면 심각한 부작용을 막을 수 있으므로 환자 교육 및 철저한 추적검사 등을 요한다.

또 다른 immune checkpoint로서 programmed death-1 (PD-1)은 세포독성 T세포의 표면에 co-inhibitory molecule로 존재하며 이 수용체의 리간드인 PDL-1은 각종 암에서 발현이 높은 것으로 알려져 있다. 최근 PDL-1을 표적으로 하는 anti-PDL-1 antibody인 nivolumab을 이용한 1상 임상연구에서 악성 흑색종, 비소세포폐암, 신장암 환자들을 대상으로 연구가 진행되었으며 이 중 과거에 여러 치료에 실패한 비소세포폐암 환자 76명에서 단일약제로 18%의 반응률을 보였으며 26%의 환자가 6개월 동안 무진행기간을 보여 매우 고무적인 결과를 보여주고 있다[48]. 특히, 편평세포암에서는 18명 중 6명에서 반응을 보였으며 아직 확실치는 않으나 PDL-1의 발현 정도가 약제 반응을 예측하는 표지자로 제시되고 있다. 현재 이 약제를 이용한 3상 연구가 진행 중이며 여러 PD-1 항체 및 PDL-1 항체들이 개발되어 임상시험 중에 있어 향후 그 결과들이 주목된다.

결론

과거에는 혈액암이 아닌 고형암에서 *oncogenic driver*가 존재할 것이라고는 생각지 못하다가 EGFR 유전자가 폐암에서 발견되고 기술이 발전하면서 매우 빠른 속도로 폐암에서 매우 다양한 유전자 변이들이 속속히 발견되고 있다. 이를 바탕으로 매우 다양한 표적치료제들이 개발되고 있고 이들 중 일부는 이미 그 효과가 인정되어 임상에서 사용되고 있고 앞으로도 많은 연구를 통해 더 많은 환자들이 치료의 혜택을 보리라 기대된다. 그러나 전자에서도 언급하였듯이 각 환자가 가지고 있는 유전자 돌연변이는 EGFR 유전자를 제외하고는 대개 1-2% 정도에 지나지 않아 이들 환자를 선별하기 위해 고가의 선별검사 방법을 이용해야 한다. 향후 차세대염기서열분석(*next generation sequencing*) 가격이 차차 낮아져 이를 이용하여 여러 유전자 변이를 동시에 찾을 수 있는 시대가 곧 오리라 생각되나 여전히 검사비용의 부담이 남아 있으며 더 중요한 것은 검사 결과의 해독에 대한 표준화를 위해서는 아직도 많은 노력이 필요하다. 더구나 약제가 매우 고무적인 결과를 보여 약제 승인이 난다고 하더라도 약제비용이 고가이기 때문에 보험적용을 받지 못하여, 적절한 약제가 없었던 과거에 비해 이제는 충분한 효과를 보이는 약제는 있다 하더라도 치료를 오히려 받지 못하는 *irony*가 있을 수 있어 보다 많은 환자들이 효과 있는 약제를 사용할 수 있도록 정부차원에서 고가의 약제를 환자들에게 공급할 수 있는 새로운 대책이 있어야 할 것이다. 지난 10여 년간 폐암의 치료는 어떤 다른 암에서보다 현격한 발전을 가져왔으며 앞으로도 더 많은 연구와 노력으로 향후 5년 이내에 더 많은 결과들이 도출되어 환자들의 생존을 증가시키게 될 것이라 기대한다.

REFERENCES

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer Clin* 2012;62:10-29.
2. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-8.
3. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexid in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
4. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexid 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;374:1432-40.
5. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, 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;21:2237-46.
6. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, 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;22:777-84.
7. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, 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;22:785-94.
8. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, von Pawel J, 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;366:1527-37.
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:123-32.
10. 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.
11. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGFR 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 U S A* 2004;101:13306-11.
12. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:1394-400.
13. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Janne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-9.
14. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
15. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011;29:2866-74.
16. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 2012;30:1122-8.
17. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
18. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, 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;11:121-8.
19. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
20. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
21. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase

- III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
22. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
23. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:1525-31.
24. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, Park K, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012;13:33-42.
25. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, McCleod M, Heim WJ, Hermann RC, 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;28:911-7.
26. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542-50.
27. Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, 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;27:1227-34.
28. Barlesi F, Scherpereel A, Rittmeyer A, Pazzola A, Ferrer Tur N, Kim JH, et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first-line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAPERL (MO22089). *J Clin Oncol* 2013;31:3004-11.
29. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, Reynolds CH, Spigel DR, Olsen MR, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4349-57.
30. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
31. Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:19893-7.
32. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
33. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase I study. *Lancet Oncol* 2012;13:1011-9.
34. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013;368:2385-94.
35. Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. *N Engl J Med* 2013;368:2395-401.
36. Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med* 2012;18:378-81.
37. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012;30:863-70.
38. Ju YS, Lee WC, Shin JY, Lee S, Bleazard T, Won JK, et al. A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res* 2012;22:436-45.
39. Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med* 2012;18:375-7.
40. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, Daniel DB, Goldschmidt JH Jr, Blumenschein GR Jr, et al. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4105-14.
41. Sequist LV, von Pawel J, Garmey EG, Akerley WL, Brugger W, Ferrari D, et al. Randomized phase II study of erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:3307-15.
42. Kim HR, Kim DJ, Kang DR, Lee JG, Lim SM, Lee CY, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 gene amplification is associated with poor survival and cigarette smoking dosage in patients with resected squamous cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:731-7.
43. Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* 2010;2:62ra93.
44. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:38-47.
45. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29:3574-9.
46. Brahmer JR. Harnessing the immune system for the treatment of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:1021-8.
47. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2046-54.
48. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2455-65.