



Roadmap to final diagnosis

비소세포폐암 환자의 표적 치료

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원

¹혈액종양내과, ²호흡기내과, ³핵의학과, ⁴병리과, ⁵방사선종양학과, ⁶영상의학과, ⁷심장혈관흉부외과이윤규¹ · 길현일² · 김수정³ · 이현주⁴ · 남희림⁵ · 함수연⁶ · 강두영⁷

Targeted Therapy of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer

Yun-Gyoo Lee¹, Hyun-Il Gil², Soo Jeong Kim³, Hyunjoo Lee⁴, Heerim Nam⁵, Soo-Youn Ham⁶, and Du-Young Kang⁷

¹Division of Hematology & Medical Oncology, Department of Internal Medicine; ²Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine; ³Department of Nuclear Medicine, ⁴Department of Pathology; ⁵Department of Radiation Oncology; ⁶Department of Radiology; ⁷Department of Thoracic & Cardiovascular surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

(Korean J Med 2024;99:96-103)

증례: 78세 남자가 3주 전부터 점점 심해지는 호흡곤란을 주소로 내원하였다. 환자는 평소 당뇨병, 고혈압, 고지혈증으로 1차 내과 의원에서 치료를 받고 있었다. 환자는 3주 전부터 평소 다니던 길을 걷다가도 호흡곤란이 심해졌고 1주 전부터는 목이 쉬기 시작하였으며 식욕 부진이 동반되었다. 환자는 40년 이상 택시를 운전하면서 흡연은 하지 않았다고 하였다. 내원 당시 분당 23회 정도의 빈호흡이 있었으며, 왼쪽 호흡음이 감소되어 있었고, 빈맥과 함께 기이맥박(pulsus paradoxus)이 관찰되었다. 내원하여 시행한 computed tomography (CT), positron emission tomography (PET)/CT 소견상 좌하엽의 종괴와 함께 왼쪽 폐흉막 삼출, 심낭 삼출 등이 확인되었고, 림프절 비대가 양쪽 목, 오른쪽 쇄골상, 양쪽 종격동, 중심 기관지 아래 및 양쪽 폐문부, 왼쪽 폐엽, 복부 림프절에서 관찰되었다(Fig. 1). 심낭 삼출액 세포병리 검사 결과와 좌하엽 폐 종양에서 시행한 경피적 세침 검사에서 얻어진 종양 조직 모두에서 폐선암(lung adenocarcinoma; thyroid transcription factor-1 [TTF-1] 양성, p40 음성)으로 확인되었다. 분자유전 검사상 epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 21의 L858R 점 돌연변이(point mutation)가 확인되었고 (Fig. 2), anaplastic lymphoma kinase (ALK)의 면역조직 화학 검사(immunohistochemistry, IHC [D5F3])에서 양성 소견이 확인되었다

Received: 2024. 3. 11

Revised: 2024. 3. 30

Accepted: 2024. 4. 1

Correspondence to Du-Young Kang, M.D., Ph.D.

Department of Thoracic & Cardiovascular surgery, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea

Tel: +82-2-2001-1859, Fax: +82-2-2001-2088, E-mail: duyoun.kang@samsung.com

Copyright © 2024 The Korean Association of Internal Medicine

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 noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

(Fig. 3). *ROS1*의 IHC는 음성, programmed cell death-ligand 1 (PD-L1 [SP263]) IHC는 종양 비율 점수(tumor proportion score) 10%로 확인되었다. 혈청 순환 종양 DNA 유전체 분석에서는 *EML4-ALK* 유전자 전위만 확인되었고, *EGFR* 돌연변이는 나오지 않았다. 환자의 암 유발 돌연변이 중 우세한 돌연변이는 *ALK* 유전자 전위라고 판단하고, *ALK* 표적 치료제인 brigatinib 투여를 시작하였다. 환자는 현재 부분 반응 소견을 보이면서 외래 추적 관찰 중이다.



Figure 1. (A) Chest X-ray at initial diagnosis. (B, C) Enhanced chest CT. (D) 18F-FDG PET/CT. CT, computed tomography; 18F-FDG PET, 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

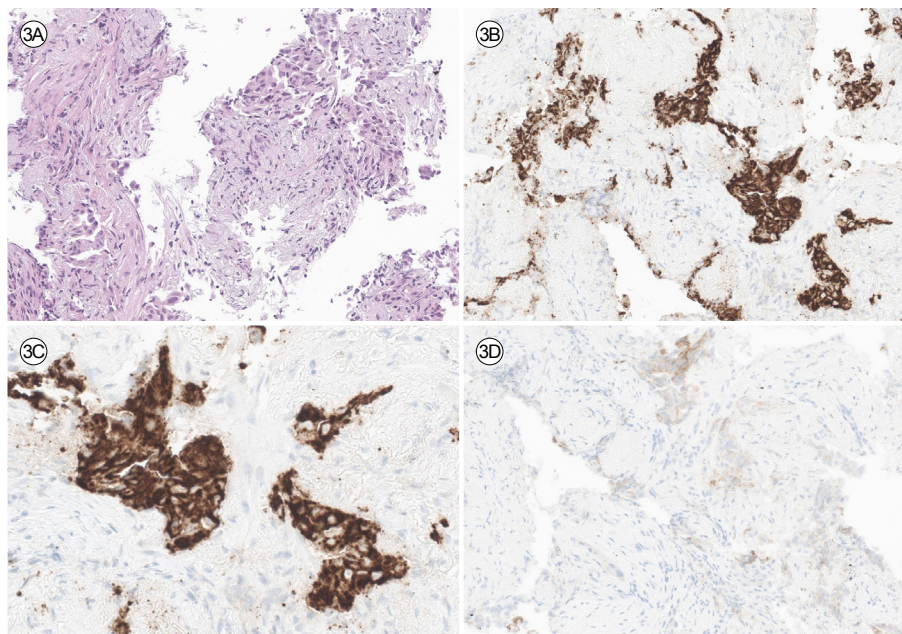
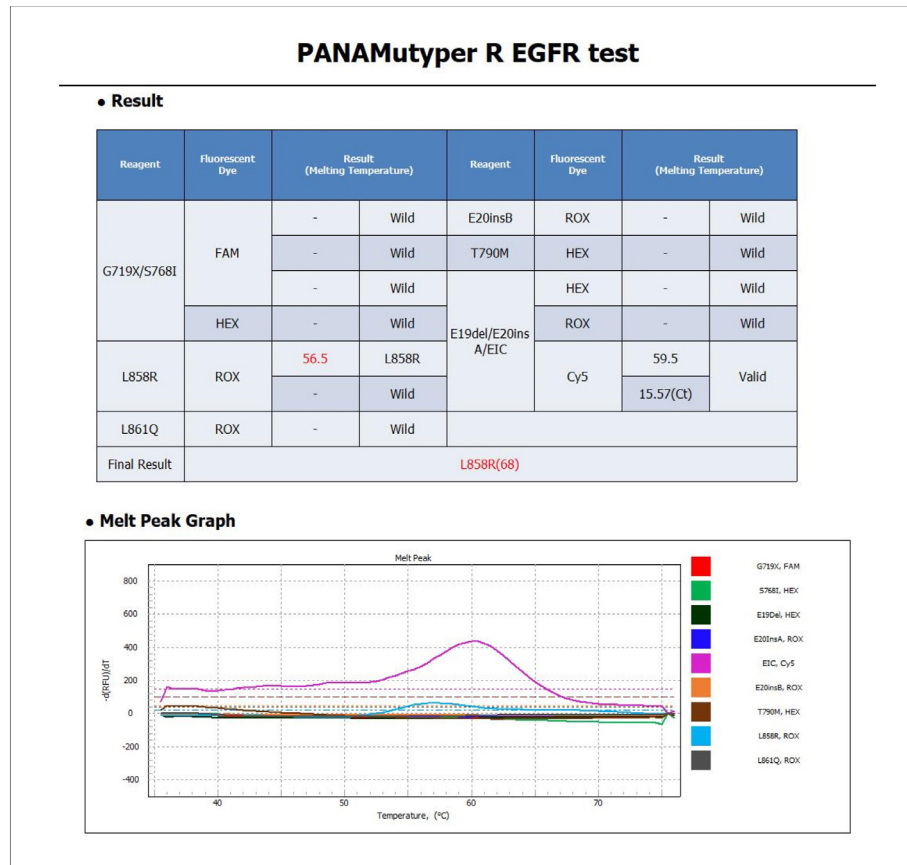


Figure 2. Result of *EGFR* RT-PCR test. PANAMutyper R *EGFR* test. *EGFR*, epidermal growth factor receptor; RT-PCR, real-time polymerase chain reaction.

Figure 3. (A) hematoxylin and eosin (H&E) staining. (B) Thyroid transcription factor-1 (TTF-1) immunohistochemistry. (C) VENTANA D5F3 *ALK* immunohistochemistry. (D) Programmed cell death ligand-1 (PD-L1 [SP263]) immunohistochemistry. *ALK*, anaplastic lymphoma kinase.

본 론

병리 및 분자생물학

폐암의 병리 진단은 2021 World Health Organization 폐 종양 분류법에 따라 결정된다[1]. 비소세포폐암(non-small cell lung cancer)은 편평상피암(squamous cell carcinoma)과 비편평상피암(non-squamous cell carcinoma)으로 분류되며 그중 비편평상피암에는 선암(adenocarcinoma), 대세포암(large cell carcinoma), 분류가 되지 않는 군(non-otherwise specified)이 포함된다. 이때 분류가 되지 않는 군을 10% 미만으로 보고하는 것을 목표로

IHC를 활용하게 된다. 선암의 경우 증례에서처럼 TTF-1 IHC가 양성으로 나오며, 편평상피암의 경우 TTF-1 IHC는 음성, p40 (또는 p63)은 양성으로 나오는 것이 특징이다[2].

진행성 비소세포폐암의 약물 치료를 결정하기 위해서는 암 유발 돌연변이(driver mutation) 또는 드라이버 종양 유전자 변이(oncogenic drivers)를 가진 환자군을 식별하기 위한 바이오마커 검사가 필수적이다. 이러한 드라이버 종양 유전자 변이는 주로 폐선암(lung adenocarcinoma)에서 발견되는데, 특정 분자 변이를 입증하는 것은 개별화된 유전자 표적 치료의 첫 번째 과정이라고 할 수 있다[3]. 폐선암에서 치료 가능한 유전자 변이는 인구 집단마다 조금씩 다르지만 일반적으로 *EGFR* 그리

Table 1. Biomarkers and molecular targets for precision medicines in non-small cell lung cancer

Biomarkers or genomic alterations	Methods of detection	Drug match
<i>EGFR</i> mutation		
Exon 19 deletion or exon 21 L858R	Sanger sequencing or NGS	EGFR TKI
<i>EGFR</i> T790M resistance mutation	Sanger sequencing or NGS	EGFR TKI
Exon 19 deletion or exon 21 L858R except sensitizing <i>EGFR</i> mutation	Sanger sequencing or NGS	EGFR TKI
<i>EGFR</i> exon 20 insertion mutation	Sanger sequencing or NGS	EGFR TKI
<i>ALK</i> rearrangements	IHC FISH RNA-based NGS	ALK TKI
<i>ROS1</i> rearrangements	IHC ^a FISH RNA-based NGS	ROS1 TKI
<i>BRAF</i> V600 mutation	Sanger sequencing or NGS	BRAF + MEK TKI
<i>RET</i> rearrangements	FISH RNA-based NGS ^b	RET TKI
<i>MET</i> exon 14 skipping mutation	NGS ^c	MET TKI
<i>MET</i> gene amplification	IHC ISH	MET TKI
<i>HER2</i> mutation	NGS	Antibody-drug conjugate
<i>KRAS</i> G12C mutation	NGS	KRAS G12C inhibitor
<i>NTRK</i> rearrangement	IHC ^a RNA-based NGS	NTRK inhibitor

EGFR, epidermal growth factor receptor; NGS, next-generation sequencing; TKI, tyrosine kinase inhibitor; *ALK*, anaplastic lymphoma kinase; IHC, immunohistochemistry; FISH, fluorescence in situ hybridization; RNA, ribonucleic acid; *ROS1*, ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase; MEK, mitogen-activated protein kinase kinase; *RET*, rearranged during transfection; *MET*, mesenchymal-epithelial transition; ISH, in situ hybridization; *HER*, human epidermal growth factor receptor; *KRAS*, Kristen rat sarcoma virus; *NTRK*, neurotrophic tyrosine receptor kinase.

^aScreening test.

^bRecommended.

^cRNA-based NGS might detect more cases compared with DNA-based NGS.

고 *KRAS* 활성 돌연변이(activating mutation)가 각각 30-40%, 10-20%로 가장 흔하며 *ALK* 유전자 전위(rearrangements) 4-5%, *BRAF* 돌연변이 2-4%, *ROS1* 유전자 전위 1-2%, *MET* exon 14 skipping mutation, *MET* 증폭, *RET* 유전자 융합(fusion), *HER2* 돌연변이 순서대로 발생한다. *NTRK* 유전자, *NRG1* 유전자 융합의 경우 비소세포폐암에서는 매우 드물게 발견된다(Table 1) [3].

종양 유전자 변이 검사는 해당 유전자 표적 치료제에 대한 접근성을 고려하여 검사 항목을 결정하게 된다. 표 1에서 제시한 것과 같이 현재 표준 치료로 승인된 약물이 있는 경우 드라이버 종양 유전자 변이에 대한 검사는 필수적이다. 광범위한 유전자 프로파일링(broad molecular profiling)은 모든 바이오마커를 한번에 또는 제한된 숫자의 검사법으로 찾아내는 검사법을 의미하는데 아직 국내 식품의약품안전처 승인이 완료되지 않았으나 환자 지원 프로그램을 통해 약제 접근이 가능한 경우, 진행 중인 표적 치료제 임상연구가 있는 경우 또는 미래에 개발 가능성이 있는 바이오마커를 확인할 수 있는 경우에 좀 더 권장된다[3,4].

만약 드라이버 종양 유전자 변이가 나오지 않는다면 유전자 표적 치료제 사용이 제한되고 면역항암제 기반 치료를 고려해야 하므로 PD-L1 면역 화학 염색 검사를 종양 유전자 변이 검사와 함께 동시에 시행해야 한다.

병기 설정 및 위험도 평가

흡연력을 포함하여 동반 질환, 체중 감소 여부, 전신수행능력평가(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)를 확인하기 위한 문진 및 신체 검진은 기본 검사이다. 기본 혈액 검사 및 화학 검사뿐 아니라 표적 치료 또는 면역항암제 치료 중 부작용이 예상되는 영역의 검사를 추가로 시행한다. 표적 치료제 중 일부는 부정맥(long QT syndrome)과 같은 심독성을 가지고 있기 때문에 심전도 검사도 필요하다. 조영제를 사용한 흉부, 복수 CT와 함께 뇌 전이 여부를 확인하기 위한 gadolinium 증강 magnetic resonance imaging (MRI)을 모든 폐암 환자에게 시행해야 한다. 임상적으로 뼈 전이가 의심되면 전신 뼈 스캔을 시행해 볼 수 있는데, 뼈 전이를 찾아내는 가장 민감한 검사는 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) PET/CT이다. 언급한 영상 검사 결과와 American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis 8판을 바탕으로 폐암 병기를 정하게 된다[5].

EGFR 유전자 돌연변이

비소세포폐암에서 임상적으로 의미 있는 *EGFR* 유전자 돌연변이는 타이로신키나아제(tyrosine kinase)를 활성화시키는 exon 18-21에서 일어나는 돌연변이다. 가장 흔한 유전자 변이는 exon 21 L858R 치환 돌연변이와 exon 19 결손 돌연변이인데, 1-3세대 타이로신키나아제억제제(tyrosine kinase inhibitors, TKI)에 효과가 있기 때문에 분자유전 검사의 자원이 부족하더라도 최소한 해당 돌연변이 검사는 시행해야 한다. *EGFR* 돌연변이 검사는 exon 18-21의 모든 염기서열을 완전히 시퀀싱하여 약제 감수성이 있는 모든 돌연변이를 찾아낼 수 있도록 차세대 유전자 분석법(next generation sequencing, NGS)을 활용하는 것을 강력히 추천한다. 하지만 임상적으로 *EGFR* 유전자 돌연변이 빈도가 많은 우리나라 환자의 특성상 염기 특이 반응성(allele-specific) polymerase chain reaction (PCR)을 사용하여 1주일 이내에 빠르게 결과를 얻는 방법을 주로 사용한다.

EGFR TKI는 exon 21 L858R 치환 돌연변이와 exon 19 결손 돌연변이가 발견된 진행성 비소세포폐암 환자에서 표준 치료이며, 1세대(gefitinib, erlotinib)와 2세대(afatinib, dacomitinib)를 거쳐서 3세대(osimertinib, lazertinib) 약제 모두 1차 치료제로 보험 급여(2024년 1월 1일 기준)를 받아 국내에서 사용이 가능하대[6]. 3세대 *EGFR* TKI인 osimertinib과 lazertinib은 1차 치료제로 사용하였을 때 각각 18.9개월, 20.6개월의 무진행 생존 기간을 보여주었는데, 1세대 약제인 gefitinib의 10개월과 비교해서 질병 진행의 위험성을 약 55% 감소시켰다[7,8]. 생존 기간 측면에서도 osimertinib을 1차 치료제로 사용하였을 때 약 38.6개월로 gefitinib의 31.8개월보다 사망 위험을 20% ($p = 0.046$) 낮추어 주었다. 다만 lazertinib의 생존 기간은 아직 성숙되지 않아 발표되지 않았다[9]. 이는 3세대 *EGFR* TKI 제제가 1,2세대 약제 내성 기전인 T790M 돌연변이에 감수성을 보여주면서 중추신경계 조절 효과가 뛰어나기 때문이다. 또한 부작용 측면에서도 3세대 TKI 제제가 1, 2세대 약제보다 유리하다고 알려져 있다. Exon 20 삽입 유전자 변이는 1-3세대 *EGFR* TKI에는 대부분 내성을 보인다고 알려져 있다. 하지만 최근 개발된 amivantamab과 같은 *EGFR* × *MET* 이중 항체(bispecific antibody)를 포함하여 몇몇 약제가 효과를 보여주고 있어서 향후 데이터를 기대해 볼 수 있겠다[10]. 이외에 전체 *EGFR* 돌연변이의 약 10-20%는 흔하지 않는 돌연변이를 보이는데 S768I, L861Q, G719X가 가장 대표적이다. 해당 돌연변이가 확인되면 2세대 약제인

afatinib을 사용해 볼 수 있다[11].

ALK 유전자 전위

폐암 유전자 돌연변이 중 융합(fusions) 또는 전위(rearrangements)는 *ALK*, *ROS1*, *NTRK1-3*, *RET* 유전자에서 발생하는데, 폐선암 환자의 소수에서 발생하는 중요한 종양 유전자 변이이다. 해당 유전자 전위가 생기면 종양 유전자 단백질이 유전자키나아제를 구조적으로 활성화시켜 암세포의 성장을 촉진시키고, 융합 유전자 단백질의 농도가 증가하게 된다. 이를 활용해 IHC를 통해 스크리닝에 활용하게 된다. 유전자 전위를 확인하는 방법은 fluorescence in situ hybridization (FISH), real-time (RT)-PCR, RNA-based NGS 검사법이 확실한 검사법이지만 *ALK* 유전자 전위의 경우 이들 검사법과 상관성이 검증된 동반 IHC (VENTANA *ALK* [D5F3] IHC)를 사용하여 2-3일 만에 결과를 확인하는 것이 일반적이다[12].

Crizotinib은 *ALK* TKI 치료제 중에서 가장 먼저 개발된 1세대 약제이다. Crizotinib을 기존의 표준치료인 항암 화학 치료와 비교한 3상 연구인 PROFILE 1014 연구에서 crizotinib은 항암 화학 치료에 비해 무진행 생존 기간을 10.9개월 대 7.0개월 (hazard ratio [HR], 0.45)로 의미 있게 연장시켜 *ALK* 유전자 전위가 있는 진행성 폐암에서 1차 표준 치료가 되었다[13]. 이후 중추신경계로의 효과를 향상시키고 *ALK* 내성 돌연변이에의 효과를 높인 2세대 *ALK* TKI 치료제 alectinib [14], brigatinib [15]이 개발되어 기존의 약인 crizotinib의 성적을 뛰어넘게 되었다. Alectinib과 brigatinib은 *ALK* 유전자 전위가 있는 진행성 폐암에서 각각 ALEX, ALTA-IL 연구를 통해 crizotinib 무진행 생존 기간 약 11개월에 비해 alectinib은 34.8개월(연구자가 평가한 무진행 생존 기간, HR, 0.43), brigatinib은 24.0개월(독립된 위원회가 평가한 무진행 생존 기간, HR, 0.48)을 보여 주었다[15,16]. 또한 생존 기간 측면에서 crizotinib의 57.4개월보다 의미 있게 길었는데, alectinib은 사망 위험을 약 33% (HR, 0.67), brigatinib은 19% (HR, 0.81) 낮추어 주었다. 이로 인해 *ALK* 전위 진행성 폐암 환자의 치료 성적이 5년 이상이 될 수 있음을 보여주었다. 3세대 약제로 개발된 lorlatinib은 1차 치료제로 crizotinib과 비교한 CROWN 연구에서 12개월차 무진행 생존율은 lorlatinib 78% 대 crizotinib 39%로 질병 진행 및 사망 위험을 72% (HR, 0.28)까지 낮추어 주면서 향후 장기 생존 기간 향상에 대한 기대감을 높였다[17]. 현재 *ALK* 유전자 전위가 있는 진행성 폐선암에서 1세대, 2세대, 3세대 약제가

모두 사용 가능하지만 약제의 효과와 국내 보험 인정 여부 등을 고려하여 2세대 약제인 alectinib 또는 brigatinib 중 하나로 치료를 시작하는 것이 일반적이다.

유전자 검사 결과의 해석

암 유발 돌연변이의 발생은 일반적으로 상호 배타적(mutually exclusive)이다. 즉 두 가지 이상의 드라이버 종양 유전자 변이가 발견되는 일은 매우 드물다[18]. 악성 종양에서 가장 흔하게 발견되는 대표적인 종양 억제 유전자(tumor suppressor gene)인 *TP53* 돌연변이는 암 유발 돌연변이와 같이 발견될 수 있는데, 이 경우 *EGFR*, *ALK* 그리고 *ROS1* 표적 치료제의 반응이 떨어지는 것으로 알려져 있다.

증례 환자의 경우 *EGFR*, *ALK* 두 가지 암 유발 유전자에 돌연변이가 발생한 경우인데, 이 경우 각 유전자 돌연변이의 의존성에 따라 *EGFR* TKI, *ALK* TKI에 서로 다른 감수성을 가지고 있다고 알려져 있다[19]. 하지만 치료 전 두 가지 암 유발 유전자의 의존성을 확인하는 것은 불가능하다. 액체 생검(liquid biopsy) 방법은 종양세포로부터 기원하는 혈청 내 circulating tumor DNA (ctDNA)를 NGS 기법을 통해 돌연변이를 확인하는 방법이다[20]. ctDNA 검사는 침습적인 조직 검사를 할 수 없는 상황이거나 분자유전 검사를 시행하기에 조직의 양이 부족할 때, 개별 유전자 돌연변이의 후속 검사가 필요할 때 사용할 수 있다. *EGFR*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *MET* exon 14 skipping, *RET*, *ROS1* 및 다른 종양 유전자들도 탐색이 가능한데 위음성(false-negative)의 가능성이 30%기 때문에 조직 검체 기반 NGS가 불가능한 경우에 제한적으로 시행하는 것을 권한다. 본 증례에서는 *EGFR*, *ALK* 이외의 드문 유전자 변이를 찾아내기 위해 진단 시점부터 ctDNA를 시행하였고, ctDNA 검사 결과 *EML4-ALK* 전위 variant 3가 확인되었다. *EGFR* 돌연변이는 확인되지 않았다. 이를 통해 환자의 암 유발 유전자 돌연변이 중 우세한 돌연변이는 *ALK* 유전자 전위임을 확인할 수 있었으며, 1차 치료제로 *ALK* TKI를 선택하여 치료를 시행하였다.

결론

폐암은 우리나라뿐만 아니라 미국에서도 암 사망 원인 1위로 5년 생존율이 10-20% 정도에 불과한 치명적인 암이다[21]. 하지만 일부 폐암 환자의 경우 표적 치료제, 면역관문억제제에

반응이 좋으며 이들 환자의 5년 생존율은 15-50%로 향상되었다. 따라서 진행성 폐암에서 표적 치료제 또는 면역관문억제제에 대한 반응을 예측하기 위한 바이오마커 검사가 필수적이다. 전부터 시행되고 있는 RT-PCR, FISH, IHC 검사와 더불어 차세대 염기서열 분석법인 NGS 검사는 조직 또는 혈청에서 시행되는 광범위한 유전자 프로파일링 검사이다. 새로운 분자유전 검사의 발전은 기존 검사로는 놓치기 쉬웠던 드문 유전자 돌연변이까지도 찾을 수 있게 되었다. 높은 비용, 긴 검사 시간 등의 약점이 보완된다면 NGS 검사는 보다 보편화되어 환자에게 도움을 줄 수 있을 것으로 예상된다.

중심 단어: 비소세포폐암; 표적 치료; 정밀의학

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Republic of Korea. After their initial diagnosis, only 10-20% of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) survive for 5 years of longer. Given enormous advances in therapeutics such as novel targeted therapies and immunotherapies, survival rates are improving for advanced patients with NSCLC; 5-year survival rates range from 15% to 50%, contingent upon the biomarker. Detection of the specific molecular alteration as biomarker is thus crucial for identifying subgroups of NSCLC that contain therapeutically targetable oncogenic drivers. This review examines the process of diagnosing lung adenocarcinoma with dominant biomarkers in order to customize treatment with appropriate targeted therapy.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Targeted therapy; Precision medicine

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: YGL, DYK.

Acquisition of data: YGL.

Analysis and interpretation of data: YGL, HIG, SJK, HL, HN, SYH, DYK.

Drafting of the manuscript: YGL.

Critical revision for intellectual contents: YGL, HIG, SJK, HL, HN, SYH, DYK.

Final approval of the manuscript: YGL, HIG, SJK, HL, HN, SYH, DYK.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, et al. The 2021 WHO classification of lung tumors: impact of advances since 2015. *J Thorac Oncol* 2022;17:362-387.
2. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285.
3. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:339-357.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. Non-small cell lung cancer, version 3.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20:497-530.
5. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-99.
6. Passaro A, Leighl N, Blackhall F, et al. ESMO expert consensus statements on the management of EGFR mutant non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022;33:466-487.
7. Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301. *J Clin Oncol* 2023;41:4208-4217.
8. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl*

- J Med 2018;378:113-125.
9. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
10. Park K, Haura EB, Leighl NB, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol* 2021;39:3391-3402.
11. Yang JC, Schuler M, Popat S, et al. Afatinib for the treatment of NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a database of 693 cases. *J Thorac Oncol* 2020;15:803-815.
12. Selinger CI, Rogers TM, Russell PA, et al. Testing for ALK rearrangement in lung adenocarcinoma: a multicenter comparison of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. *Mod Pathol* 2013;26:1545-1553.
13. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-2177.
14. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-838.
15. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus crizotinib in ALK inhibitor-naive advanced ALK-positive NSCLC: final results of phase 3 ALTA-1L trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:2091-2108.
16. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31:1056-1064.
17. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-2029.
18. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19:495-509.
19. Lee JK, Kim TM, Koh Y, et al. Differential sensitivities to tyrosine kinase inhibitors in NSCLC harboring EGFR mutation and ALK translocation. *Lung Cancer* 2012;77:460-463.
20. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, et al. Liquid biopsy for advanced NSCLC: a consensus statement from the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2021;16:1647-1662.
21. Kang MJ, Jung KW, Bang SH, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2020. *Cancer Res Treat* 2023;55:385-399.