トピックス

Ⅲ. 治療

3. 非小細胞肺癌の化学療法

2) 肺癌のドライバー遺伝子変異と分子標的薬

前門戸 任

要 旨

単一の遺伝子変異が発癌，増殖の主因となるドライバー遺伝子が肺腺癌に複数認められた。その一つであるEGFR変異をもつ患者に対するIII相試験が日本を中心に報告され，EGFR変異をもつ肺癌に対するEGFR-TKI治療のエビデンスは確立された。しかし，EGFR-TKI耐性化の問題が残りそれには複数の機序が報告されており，それぞれに対する対応が試みられている。また，もう一つのドライバー遺伝子変異ALK融合遺伝子に対するエビデンスも構築されつつある。

〔日内会誌 103：1314～1321，2014〕

Key words ドライバー遺伝子変異，EGFR-TKI治療，EGFR-TKI耐性，ALK肺癌

はじめに

肺癌領域が現在，非常に注目されているのは，ドライバー遺伝子変異が肺癌において複数発見されたことに起因する。これまでの発癌のメカニズムはVogelsteinが提唱した多段階発癌説に提唱されるように複数の遺伝子変異が集積して初めて癌になると考えられていた。大腸癌におけるAPC，K-RAS，TP53などの段階的遺伝子変異モデルが典型例である。これとは対照的にドライバー遺伝子変異があると，多くの遺伝子異常を必要とせずドライバー遺伝子変異のみで癌化してしまう。従来，肺癌が遺伝子を傷つける発

癌物質を多く含むタバコとの影響で語られることが多かったが，ドライバー遺伝子変異による肺癌は非喫煙者に多い。ドライバー遺伝子変異による発癌が遺伝子変異の集積を必要としないことが影響していると思われる。このドライバー遺伝子変異の頻度は欧米とアジアで異なる。昨年のASCO (American Society of Clinical Oncology) でフランスから約1万人の非小細胞患者のバイオマーカーのデータが報告された(図1)。その中ではEGFR変異が約10%，EML4-ALK融合遺伝子4%であった。欧米に比較し日本ではEML4-ALK融合遺伝子の頻度は変わらないが，EGFR変異が多い。日本はEGFR変異検査が保険償還されている数少ない国であり，高感度法としてPNA

宮城県立がんセンター

Lung Cancer : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : III. Treatment ; 3. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer, 2) Driver mutation and molecular-targeted therapy in lung cancer.

Makoto Maemondo : Miyagi Cancer Center, Japan.

図 1. Results: biomarkers assessment (n = 9911)

Fabrice Barlesi, Helene Blons, Michele Beau-Faller et al.

Biomarkers (BM) France: Results of routine EGFR, HER2, KRAS, BRAF, PI3KCA mutations detection and EML4-ALK gene fusion assessment on the first 10,000 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 8000)

LNA PCR (peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction)-Clamp法, Scorpion ARMS (Amplified Refractory Mutation System) 法, Cycleave法, PCR-Invader法が商業ベースで行われている。埼玉医科大学で行われたPNA-LNAクランプ法によるEGFR検査1,173例の検討では、EGFR変異は31%であった¹⁾。これは扁平上皮癌も含まれたデータではあるが、これより高い頻度の報告も多いが、このデータが日常診療での印象に一致した頻度と思われる。このアジアでのEGFR変異率の高さが日本から重要なエビデンスを発信し得た一つの要因である。

1. EGFR変異に対する日本および世界からのエビデンス

日本で行われた二つのEGFR変異陽性患者に対する第III相臨床試験(NEJ002, WJTOG3405)の結果は、ゲフィチニブの効果が従来の化学療法を凌駕するものであった。両試験ともにファーストラインでEGFR変異陽性患者に対しゲフィチニブと化学療法を比較し、いずれもハザード比が0.5を割る明らかな統計学的有意な差をもって無増悪生存期間を延長した^{2,3)}。生存期間については化学療法群とゲフィチニブ群との間に差はなくどちらも26月を超える長い生存期間であった。これは化学療法群でも二次治療以降にゲフィチニブ、エルロチニブといったEGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)が投与されたクロスオーバーが原因で、NEJ002では化学療法群の98%の患者に二次治療としてゲフィチニブが投与された。日本ではEGFR変異陽性患者に化学療法を先行させることがあるが、二次治療以降にEGFR-TKIが投与されなければ生存期間が短くなることに十分留意する必要がある。EGFR変異陽性患者にEGFR-TKI治療を行うことのエビデンスは確立されたが、その効果が十分かという点必ずしも満足できるものではない。ゲフィチニブで無増悪生存期間を延長するといっても一年に満たない。2012年にエルロチニブを用いた未治療EGFR変異陽性患者に対するII相試験の結果が報告されたが、これも11.8月という結果であった。海外で行われたエルロチニブと化学療法を比較したIII相試験はヨーロッパで行われたEURTAC試験ではエルロチニブのPFS (progression-free survival)が9.7月であり、中国で行われたOPTIMAL試験ではエルロチニブのPFSは13.7月であった^{4,5)}。OPTIMAL試験では中国の保険償還の事情もあり後治療が十分でなく化学療法のみで投与に終わった群とEGFR-TKI投与のみに終わった

トピックス

治療	N	MST (ヶ月)
EGFR-TKI+/Chemo+	94	30.39
EGFR-TKI+/Chemo-	33	20.67
EGFR-TKI-/Chemo+	21	11.70

図 2. OPTIMAL : Erlotinib vs CBDCA+GEM—生存解析—

Zhou et al., Lancet Oncol. 2011 Aug ; 12 (8) : 735-42.

Zhou et al., ASCO2012, #7520

た群が生じ、その生存期間をEGFR-TKIと化学療法の両者を行えた群とサブグループ解析を行った。化学療法のための投与だけに終わった群においては当然生存期間が短かったが、EGFR-TKI投与のみで化学療法の投与が行われなかった群でも両者が投与された群より生存期間が短くなる傾向が認められた(図2)。EGFR変異陽性患者に対しEGFR-TKI治療の重要性はもちろんのことであるが、化学療法が決して不要ということではなく、治療経過の中で化学療法をしっかりと行っていくことが生存期間の延長に不可欠である。ファーストラインでEGFR-TKIを投与した場合に次の化学療法に移行しづらいことが課題として挙げられている。PS (performance status) が保たれている患者にはEGFR-TKIの効果を見極め、

早めに化学療法に移行することが望まれる。この課題への取り組みとしてNEJグループでは、EGFR変異陽性患者に対しゲフィチニブ単剤とゲフィチニブに化学療法(カルボプラチン+ペメトレキセド)を同時併用する治療を比較する第III相試験を行っている。この結果次第でもう一つの治療オプションができる可能性がある。また、従来のTKIと違いEGFRと強固に共有結合する不可逆性EGFR-TKIアファチニブが日本でも使用可能となる。ゲフィチニブ、エルロチニブ同様のEGFR変異陽性未治療患者に対する化学療法とアファチニブの比較では、メジャー遺伝子変異(Del 19/L858R)患者でのPFSは13.8月と報告された⁶⁾。従来のEGFR-TKIよりPFS延長効果があるかも知れないが毒性も強く、すぐにアファ

Helena et al. Clin Cancer Res April 15, 2013 19; 2240

図 3. 非扁平上皮癌の耐性機序

チニブが従来のEGFR-TKIに取って代わるものではないと思われる。どの患者にこの薬剤を適応するかの患者選択が課題となるであろう。

2. EGFR-TKI耐性について

EGFR-TKI耐性について述べる場合、EGFR変異陽性患者に対するEGFR-TKIが初回投与であっても効果がない自然耐性と、EGFR-TKI投与を続けている間に耐性となる獲得耐性がある。

1) 自然耐性

NEJ002試験に登録された症例でも一部には効果が全く認められない患者群(9%)がいた。EGFR-TKI耐性の原因ではT790M変異が最も知られている。T790M変異が存在するとATP(adenosine triphosphate)結合部位にATPと競合的に結合するEGFR-TKIがEGFRに結合しづらくなり耐性に至る。このT790Mが当初EGFR-TKI投与中ある程度時間が経って出現すると考えられていたが、EGFR-TKI投与以前にT790M変異が認められる場合もある(*de novo* T790M変異)。Scorpion ARMS法を使ったIPASS試験では、*de novo* T790M変異が2.5%に認められた。さらに高い感

度で検出するMALDI-TOF (matrix assisted laser desorption ionization-time of flight)やcolony hybridization法によりTKI治療前から40%以上に*de novo* T790M変異が検出したとする報告もある^{7,8)}。しかし、必ずしも臨床効果と一致しているとは限らず更なる検証が必要である。従来法での*de novo* T790M変異の頻度(2.5%)より自然耐性症例の割合(10%前後)が高く、*de novo* T790M変異だけでは説明がつかない。腫瘍内でのHGF (hepatocyte growth factor) 過剰発現やアジア人に多いBIM多型も自然耐性の原因として検討されており、いずれも適合する分子標的薬が存在し研究の進展が待たれる。

2) 獲得耐性

EGFR変異を持つ患者の生存期間が長いとはいえ、EGFR-TKI治療により無増悪生存期間は1年に満たない。この獲得耐性の克服が一番の課題と言える。獲得耐性の約50%をT790M変異が占める。その他にはHER2、C-METの遺伝子増幅、小細胞肺癌への形質転換などが耐性機序として挙げられている(図3)。

(1) T790M変異による獲得耐性

T790M変異がEGFR-TKI治療以前に存在する*de novo*変異か、それともEGFR-TKI治療中に出現するsecond hitと考えるのかこれまで議論されてきた。高感度の変異検出方法が次々に開発された現在は、EGFR-TKI治療以前から従来のEGFR変異検出法では検出限界以下ではあっても少数ながら存在すると考えられている。EGFR-TKI治療中に多くの感受性細胞が消失し、耐性化した腫瘍細胞が腫瘍内の主体となってはじめて従来法のEGFR検査により検出できるようになる。耐性の克服に対して現状でできることは少ないが、一つの選択肢としてEGFR-TKI耐性となった後にTKI無治療期間をおくことによって耐性が解除する戦略がある。2012年ASCOにHeonらによってEGFR変異陽性者に対するTKI再投与についてのコホート研究が報告された。TKI治療から6

トピックス

カ月の休止期間を設けることができた例と6カ月に満たない例を比較し、6カ月以上TKI休止期間を置くことができた症例でPFSが長い傾向が認められた。もちろん休止期間には多くの症例で化学療法が行われているはずである。治療次数が進んだ段階では化学療法で得られるPFSは短く、EGFR変異陽性であればTKI再投与が勝る可能性がある。

①beyond PD (progressive disease)

最近米国を中心にEGFR-TKI有効であった患者にEGFR-TKIの投与を中止すると急速な病勢悪化が認められることが報告された⁹⁾。これをdisease flareと呼び、23%の症例に認められ、中にはEGFR-TKIの再投与が有効であった症例もある。米国と医療環境が異なり比較的受診回数の多い日本ではそこまでの頻度でdisease flareを経験しない。報告ではPFSの短い、胸水、症状のあるような病勢が強い症例に多い。disease flareの原因としてEGFR-TKI治療の効果が減少しているにも関わらず、EGFR-TKI治療を引っ張りすぎるところにあるかもしれない。EGFR-TKIを再投与したとしても直前に耐性となった薬剤であり、その効果は限定的なものと考えられる。このほかに耐性となったEGFR-TKIに化学療法を上乗せする試みが臨床試験として行われている。disease flareを避けることは出来るかもしれないが、劇的な効果を生む戦略とは思えず、いたずらに耐性となった薬剤により毒性を助長することが懸念される。また、前述したように耐性解除にEGFR-TKI休止期間を長くとする必要を考えた場合beyond PDとしてTKIを長く続けることは耐性解除にも不利になるかもしれない。

②新規EGFR-TKIによる耐性の克服

今後上市されてくる複数の期待される薬剤がある。前述のアファチニブはファーストラインでのエビデンスが確立されているが、EGFR-TKI耐性の克服にも期待されている薬剤である。アファチニブはゲフィチニブ、エルロチニブといっ

た第一世代EGFR-TKIと違い、in vitroデータではT790M変異を来したEGFRへの結合能が高く、海外(LUX-LUNG1)及び日本(LUX-LUNG4)で第一世代EGFR-TKIが耐性となった患者に対し臨床試験が組まれた^{10, 11)}。しかし、いずれの試験も奏効率が10%に満たず耐性克服には遠い成績であった。アファチニブ単剤では、耐性克服には十分でなかったが、これにセツキシマブを同時併用することにより耐性患者の40%近くに奏効が得られたという報告がされた¹²⁾。この機序について十分解明されたわけではないが、in vitroのデータではセツキシマブの併用薬をアファチニブからエルロチニブに替えてもこの効果は生まれない。アファチニブ特有の作用が関係していると思われる。米国では次の臨床試験が組まれており毒性の問題はあるが期待される耐性克服の手段の一つである。また、2013年ASCOでT790M遺伝子変異EGFRに対して特異的に働く次世代EGFR-TKIの治療成績が報告になった。効果は上述のアファチニブとセツキシマブの併用に匹敵する効果であり、何よりも野生型EGFRに効果がないことにより劇的に毒性を軽減できることが示された。今後、まさに癌細胞のみを標的とした理想的な薬剤となる可能性があり研究の進展が待たれる。

(2) METの増幅

METはヒト肝細胞増殖因子をリガントとする膜受容体である。MET増幅も耐性機序の一つとして明らかにされている。EGFRはホモダイマーだけでなく、ERBB3 (HER3) とヘテロダイマーを形成し、ホモダイマーと同様にリン酸化しシグナル伝達を行う。MET増幅によりHGF/MET系のリン酸化が影響し、EGFR-TKIでブロックされていたヘテロダイマーのERBB3のリン酸化をもたらし耐性となる¹³⁾。EGFRはダイマーを作ることにより細胞内にシグナルを伝える。EGFR変異がない場合はEGF、アンフィレグリンなどのリガントが必要であるが、EGFR変異があると

リガンドの結合なしにダイマーを形成してリン酸化しシグナルを伝える。このダイマーはEGFR同士のホモダイマーだけでなく、ERBB3とのヘテロダイマーでも同様にシグナルを伝える。EGFR-TKIはこのダイマーになり活性化したEGFRのATPポケットに結合しATPの結合をブロックする。しかし、METの増幅によりMETがリン酸化するとERBB3のリン酸化をもたらしEGFR-TKIのEGFR側でブロックしていてもシグナルが細胞内に伝わることになる。これがMET増幅による耐性のメカニズムであるが、これは自然耐性の項で触れたHGF過剰発現においても同様の機序で耐性が起こる。現在、METに対する分子標的薬として抗体と小分子化合物が開発中である。

(3) HER2 増幅

TakedaらはEGFR-TKI耐性機序としてHER2に注目し、EGFR-TKI治療前には1%しかないHER2増幅が耐性後12%に認められ、それらはT790Mとは排他的な関係にあったことを報告している¹⁴⁾。論文の中でアファチニブがEGFRだけでなくHER2にも効果があり、それが耐性時に有効と*in vitro* studyで示した。HER2が耐性機序にどれだけの割合で影響しているかは更に研究が必要と思われるが、耐性機序の一部を担っていることは確実である。

(4) 小細胞癌への組織型転換

EGFR-TKI耐性後に組織を再生検することにより、組織型が非小細胞癌から小細胞癌に変化している例が報告された。混合型小細胞癌がEGFR-TKI治療により優位になったものとは異なり、診断時にあったEGFR変異は小細胞癌に変化した後も遺伝子変異は小細胞癌領域に保持しているとされる。小細胞癌に組織型が転換した場合は小細胞癌に対する化学療法が有効という報告があり、治療法の変更が必要となる。再生検が治療方法の変更につながる耐性機序の一つである。臨床的には小細胞癌の腫瘍マーカーが上昇する

かどうかが目点の一つであるが、腫瘍マーカーを検査しない米国からの報告が主で腫瘍マーカーのデータは乏しい。本邦での検討が待たれる。

耐性時に耐性機序を解明しその耐性機序に応じた治療が望まれることは当然である。しかし、呼吸器領域において腫瘍検体を採取することは容易ではない。ひとつの戦略として患者血液を採取しそこから腫瘍遺伝子ステータスを確定させようとする試みがある。別名liquid biopsyと言われ昨今盛んに研究されている。これが日常診療に応用できるようになれば、耐性機序の解明、より早い時期に耐性時期を類推することができるようになるだろう。

3. EML4-ALK融合遺伝子

肺癌に対し一つ目の分子標的薬と結びついたドライバー遺伝子変異の発見がEGFR変異であり、二つ目のドライバー遺伝子変異はEML4-ALK融合遺伝子である。融合遺伝子については血液腫瘍領域では珍しくないが、肺癌において発見されることは半ば意外であった。融合するそれぞれの遺伝子が一つの染色体上それほど離れていないところが従来の手法で発見されなかった一つの要因と考えられる。自治医科大学の間野先生のグループがNT3細胞を用いた腫瘍関連遺伝子を同定する系を用いてEML4-ALK融合遺伝子を発見された。発見後クリゾチニブによるグローバルな臨床試験が行われ、2012年5月より本邦でもクリゾチニブが使用可能となった。EML4-ALKの診断方法には免疫組織染色、FISH(fluorescence *in situ* hybridization)法、RT(reverse transcriptase)-PCR法があるがそれぞれに利点、欠点があり、日本肺癌学会では二つ以上の診断法を組み合わせることによって診断することを推奨している。しかし、保険償還される検査法が高額なFISH法のみであり、治療効果との関連が高いとの報告がある高感度免疫組織染色法の保険適応

トピックス

について検討がなされている。

1) ALK肺癌の治療法

*EML4-ALK*融合遺伝子があれば、*EGFR*変異がある場合と同様高い奏効率、無増悪生存期間が得られる¹⁵⁾。*ALK*融合遺伝子陽性患者に対しセカンドラインでクリゾチニブとペメトレキセドもしくはドセタキセルを比較した試験では、主要評価項目であるPFSはクリゾチニブ群で7.7月、化学療法群3.0月と明らかにクリゾチニブ群でPFSを延長した¹⁵⁾。過去に非扁平上皮癌についてセカンド、サードラインでペメトレキセドとドセタキセルを比較した試験では効果に差がない報告が多かった。本試験でのペメトレキセドのPFSはドセタキセルのPFSより延長しており(4.2月vs 2.6月)、*ALK*肺癌においてはペメトレキセドを含むレジメが他のレジメより有効である可能性がある。ドライバー遺伝子変異がある場合は適合する分子標的薬をファーストラインから積極的に使っていくことが勧められるが、その耐性後または毒性が懸念され投与できない患者の治療選択に参考になるデータである。現在、使用可能な*ALK*肺癌に対する薬剤はクリゾチニブだけであるが、次世代の*ALK*阻害薬が開発中である。その一つであるアレクチニブは今年中にも上市される予定である。アレクチニブは日本の中外製薬で開発した*ALK*阻害薬で、クリゾチニブとの違いはクリゾチニブが*ALK*だけでなく*MET*、*ROS*などの阻害作用をもつのに比べてアレクチニブは他の分子に対する阻害作用がない。クリゾチニブが視覚障害、下痢、嘔吐、間質性肺炎などの副作用があり、必ずしも毒性が少ないとは言えない薬剤である。一方、アレクチニブはクリゾチニブで認められる毒性がほとんど生じない薬剤である上に、クリゾチニブの耐性となった*ALK*肺癌に対しても有効である可能性がある。最も上市が待たれる薬剤である。このほか海外で開発中のアレクチニブ同様の次世代*ALK*阻害薬が複数ある。

2) その他の融合遺伝子異常

*EML4-ALK*融合遺伝子の発見に引き続いて2011年*ROS1*融合遺伝子と*RET*融合遺伝子が発見された。*RET*融合遺伝子は日本から国立がんセンターとがん研究会有明病院から報告されている。いずれの融合遺伝子も肺腺癌の1~2%と頻度は低い、いずれも標的とするTKIがあり遺伝子異常があれば劇的な効果を期待できる。*ROS1*に対してもクリゾチニブの効果があり臨床試験が進行中である。*RET*については、日本で医師主導試験として海外で甲状腺髄様癌に適応があるバンデタニブの試験が行われている。腎癌、肝臓癌で使われるソラフェニブ、スニチニブも*RET*に対する活性を保持している。

4. その他のドライバー遺伝子変異

*KRAS*変異は1990年代から知られてきた遺伝子変異であり、ドライバー遺伝子変異の一つに数えられるが、前述した多段階発癌説にも登場する変異で、*EGFR*変異ほどの癌化依存(addiction)が高くないと考えられる。頻度は欧米では20~25%、日本では10~15%とされる。これまで*KRAS*を標的とする有効な分子標的薬がなく化学療法への反応性も乏しいとされていたため肺癌領域においてはそれほど注目されていなかった。しかし、2012年ASCOで*MEK*阻害薬であるselumetinibのドセタキセルへの上乗せ効果が認められ、有意にPFSを延長することが報告された¹⁶⁾。*MEK*は*RAS*のシグナル伝達の下流に位置する分子であり*KRAS*変異肺癌に効果があることが理論上も推定されていた。今後、*KRAS*変異に対する分子標的薬が使用可能となると肺癌においても*EGFR*、*ALK*とともに*KRAS*変異も測定が必須となる時期が来るかもしれない。その他のドライバー遺伝子変異として*BRAF*、*PIK3CA*、*MEK*が頻度はそれほど高くないが認められており、それぞれに分子標的薬が存在し開発が進行

している。

おわりに

分子標的薬という広義にはベバシズマブを含む血管新生阻害薬も入るが、癌に特異的な標的がないという点では、ドライバー遺伝子変異に対する適合する分子標的薬治療とは異なる。肺癌治療が他の臓器癌の治療の中でも注目されている一つの理由はドライバー遺伝子変異が多いことである。ドライバー遺伝子変異の発見は、主たるものは発見され尽くされた感があり、今後、発見されるものは、更に頻度の低いものであろう。临床上はドライバー遺伝子をいかに網羅的に検査するかと、その耐性をいかに克服するかが課題となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：前門戸任：講演料 (アストラゼネカ、中外製薬)、研究費・助成金 (日本ペーリンガーインゲルハイム)

文 献

- 1) Tanaka T, et al: Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer* 126 (3): 651-655, 2010.
- 2) Maemondo M, et al: Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362: 2380-2388, 2010.
- 3) Mitsudomi T, 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* 11: 121-128, 2010.
- 4) Rosell R, 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* 13: 239-246, 2012.
- 5) Zhou 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* 12: 735-742, 2011.
- 6) Yang JC, et al: Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 31 (27): 3342-3350, 2013.
- 7) Su KY, et al: Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 30(4): 433-440, 2012.
- 8) Fujita Y, et al: Highly sensitive detection of EGFR T790M mutation using colony hybridization predicts favorable prognosis of patients with lung cancer harboring activating EGFR mutation. *J Thorac Oncol* 7(11): 1640-1644, 2012.
- 9) Chaft JE, et al: Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 17 (19): 6298-6303, 2011.
- 10) Miller VA, et al: Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 13: 528-538, 2012.
- 11) Katakami N, et al: LUX-Lung 4: a phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both. *J Clin Oncol* 31: 3335-3341, 2013.
- 12) Janjigian Y, et al: Activity and tolerability of afatinib (BIBW 2992) and cetuximab in NSCLC patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib. *J Clin Oncol* 29 (suppl): 482s, 2011, abstr 7525.
- 13) Engelman JA, et al: MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 316: 1039-1043, 2007.
- 14) Takezawa K, et al: HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR -mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. *Cancer Discov* 2 (10): 922-933, 2012.
- 15) Shaw AT, et al: Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 368(25): 2385-2394, 2013.
- 16) Jänne PA, et al: Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 14 (1): 38-47, 2013.