
特集：分子標的治療の進歩と現状

肺癌における分子標的治療**Molecular Targeted Therapy for Lung Cancer**

阿部 徹哉 横山 晶

Tetsuya ABE, Akira YOKOYAMA

要 旨

肺癌，とくに非小細胞肺癌では2002年にゲフィチニブが臨床導入されて以来，分子標的治療に関する知見が多く集まってきている。非小細胞肺癌のうち，上皮成長因子受容体の遺伝子変異をきたしている症例において，受容体のチロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ，エルロチニブの効果が高いことが明らかになり，非小細胞肺癌の治療体系が大きく変化してきている。さらに2009年には血管内皮増殖因子に対する抗体であるベバシズマブが大腸癌に次いで扁平上皮癌を除く進行非小細胞肺癌に適応が追加され，ベバシズマブと化学療法の併用が標準治療の一つとして加わったことにより，進行非小細胞肺癌に対する治療の選択肢が広がっている。現在肺癌に対して使用が可能となっているこれらの分子標的治療薬について，自験データをまじえて概説する。

はじめに

本邦における肺癌死亡患者は今なお，増加傾向が続いており，2009年の年間死亡数は6万7000人を超え，全悪性腫瘍中の臓器別死亡数で依然として第1位となっている。肺癌は組織型により小細胞肺癌と非小細胞肺癌に大別され，非小細胞肺癌には主に腺癌，扁平上皮癌，大細胞癌の組織型が含まれる。小細胞肺癌は細胞障害性抗癌剤の効果が高く，今のところ化学療法が治療の中心となっているが，非小細胞肺癌では2002年にゲフィチニブが一般臨床で使用可能となって以来，分子標的治療薬に関する知見が多く集まってきている。本稿では非小細胞肺癌に対して現在本邦で使用可能な分子標的治療薬，上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）のゲフィチニブ（イレッサ[®]），エルロチニブ（タルセバ[®]）および血管内皮増殖因子に対する抗体であるベバシズマブ（アバスタ[®]）について概説する。

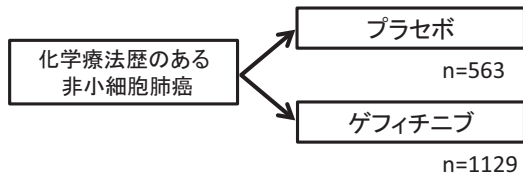
**I 上皮成長因子受容体（EGFR）
-チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）**

EGFR-TKIは細胞膜貫通受容体であるEGFRの細胞内ドメインにあるチロシンキナーゼのATP結合部

位において，ATPの結合を競合的に阻害し，EGFRの活性化を抑制することにより，下流へのシグナル伝達を遮断して抗腫瘍効果を発揮する。現在本邦ではゲフィチニブとエルロチニブの二種類が使用可能となっている。

1 ゲフィチニブとEGFR遺伝子変異

2002年の米国臨床腫瘍学会（ASCO）で発表された既治療非小細胞肺癌を対象としたゲフィチニブの二つの第Ⅱ相試験，IDEAL（Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer）-1¹⁾，-2²⁾では，奏効率9～19%，生存期間中央値（MST）6～8か月で，標準的な二次化学療法であるドセタキセル単剤療法（奏効率5.5～10.8%，MST 5.5～7.5ヶ月^{3) 4)}）と比較して良好な成績であった。特に本邦からの登録症例は奏効率28%，MST13.8か月と高い有用性が示され⁵⁾，この結果をうけて2002年7月，諸外国に先駆けて本邦で承認された。しかしながら，その後のゲフィチニブに関する臨床試験では，ネガティブな結果が相次ぎ，特にISEL（Iressa Survival Evaluation in Advanced Lung Cancer）試験では1692例の既治療非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとプラセボの比較が行われたが，生存期間で両群間に有意差は認められず，ゲフィチニブはプラセボに対する優越性すら示



主要評価項目: 全生存期間

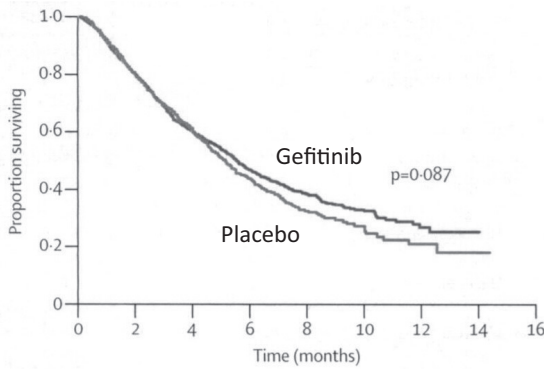
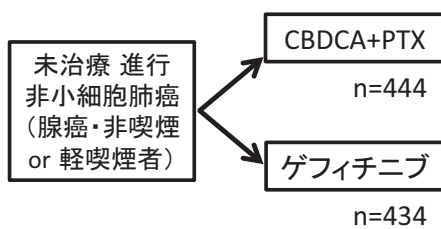


図1 ISEL⁶⁾

することができなかった⁶⁾ (図1.)。しかし、サブセット解析ではそれまでも指摘されていたとおり、非喫煙者、アジア人種において有意に生存期間の延長(腺癌でも延長の傾向)が認められ、患者の背景因子によってゲフィチニブの効果が異なることが示唆された。これらの結果をふまえ、本邦を含む東アジア10カ国において、ゲフィチニブの効果が高いと考えられる背景因子である腺癌、非喫煙または軽喫煙者のみを対象として、初回治療のゲフィチニブと標

準化学療法であるカルボプラチン (CBDCA) +パクリタキセル (PTX) を比較する第Ⅲ相試験, IPASS (Iressa Pan-Asia Study) 試験が行われた。1217例が登録され、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) はゲフィチニブ群で有意に延長していたが、二群のPFS曲線が6ヶ月あたりで交差するという不可解な結果であった (図2.A)。ゲフィチニブの効果予測因子と考えられていたEGFR遺伝子変異の有無の情報が得られた症例においてサブセット解析を行ったところ、化学療法のPFS曲線は遺伝子変異の有無でそれほど違いがないものの、ゲフィチニブのPFS曲線は変異がある場合に大きく化学療法を上回り (図2.B)、逆に変異がない場合には大きく化学療法を下回る結果であった (図2.C)。奏効率で見ても、変異陽性患者群では71.2%と高い効果が認められたのに対して、変異陰性患者群では1.1%とほとんど効果が認められなかった。この結果からPFS曲線の交差はゲフィチニブの効果が大きく異なる二つの患者群、すなわちEGFR変異陽性患者群と変異陰性患者群の混在によって起こっているものと結論づけられた⁷⁾。

EGFR遺伝子変異は細胞内領域のチロシンキナーゼをコードする領域のうちエクソン18から21の間に集中してみられ、とくにエクソン19のコドン746-750を中心とする部位の欠失変異とエクソン21のコドン858においてロイシンからアルギニンに変化する点突然変異 (L858R) が全体の90%以上を占める。非小細胞肺癌のうち、腺癌・女性・非喫煙者・アジア人種に多く認められ、ゲフィチニブの奏効例に多い臨床的背景に一致している^{8) 9)}。これらの遺伝子



主要評価項目: 無増悪生存期間

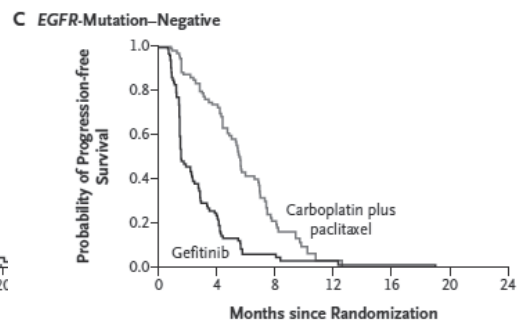
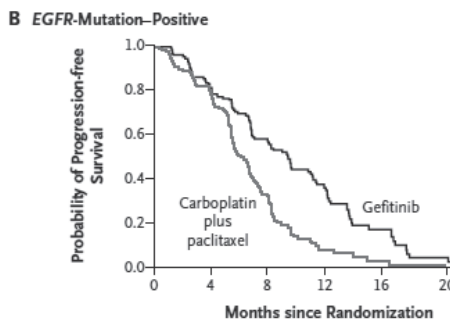
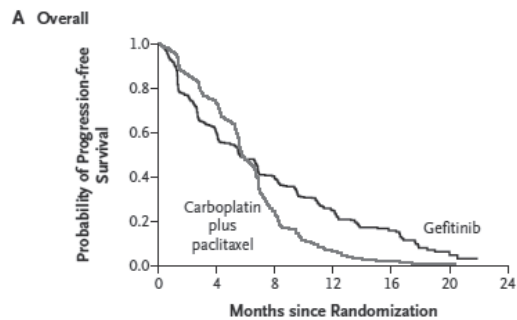


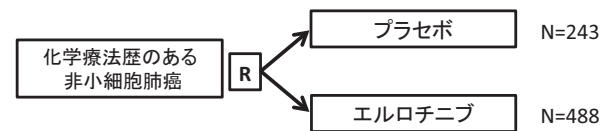
図2 IPASS⁷⁾

変異をもったEGFRはチロシンキナーゼのATP結合部位に構造の変化をきたし、リガンドによる刺激が無くても常に活性化した状態となる。癌細胞の生存・増殖はこの活性化EGFRからのシグナルに依存する、いわゆるOncogene addictionの状態となっている一方で、EGFRチロシンキナーゼに対するEGFR-TKIの親和性も高まるため、EGFR-TKIによる劇的な抗腫瘍効果が得られると考えられている¹⁰⁾。

IPASS試験ではEGFR遺伝子変異の有無による抗腫瘍効果の差は、あくまでもサブセット解析の結果であったが、本邦で行われた二つの前向き試験、NEJ002、WJTOG3405においてEGFR遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者に対する初回治療としてのゲフィチニブと化学療法の比較が行われた。この二つの試験ではEGFR遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌患者のみを対象として、NEJ002試験ではゲフィチニブとCBDCA+PTX、WJTOG3405試験ではゲフィチニブとシスプラチン+ドセタキセルの比較が行われた。主要評価項目であるPFSの中央値は、NEJ002でゲフィチニブ群10.4か月に対して化学療法群5.5か月¹¹⁾、WJTOG3405でゲフィチニブ群9.2か月に対して化学療法群6.3か月¹²⁾と、いずれもゲフィチニブが化学療法を大きく上回る結果であった。これらの結果から、2010年10月に改訂された日本肺癌学会の肺癌診療ガイドラインでは、EGFR遺伝子変異陽性の進行非小細胞肺癌に対しては初回治療からゲフィチニブも選択肢の一つとして明記されるようになった¹³⁾。

2 エルロチニブ

エルロチニブの作用機序はゲフィチニブと同様であるが、ゲフィチニブは最大耐用量が700mg/日のところ承認用量が250mg/日と約3分の1になっているのに対して、エルロチニブは最大耐用量150mg/日があるまま承認用量となっている。前述のゲフィチニブにおけるISEL試験とほぼ同じデザインで行われた、既治療非小細胞肺癌に対するエルロチニブとプラセボを比較した第Ⅲ相試験であるBR.21試験では、ISEL試験とは対照的に、主要評価項目である生存期間においてエルロチニブ群の優越性が示された¹⁴⁾ (図3)。さらに、サブセット解析では扁平上皮癌(ハザード比:0.67)、喫煙者(同:0.87)、アジア人種以外(同:0.79)などゲフィチニブの効果が得られにくいとされている背景を持った患者群においても生存期間の優越性が示され、より抗腫瘍スペクトラムが広い薬剤と認識されている。この結果をふまえて、本邦でも2007年に、“化学療法施行後に増悪した非小細胞肺癌”に対して承認された。その一方でエルロチニブは承認用量が最大耐容量となっているために、ゲフィチニブに比べて皮疹や下痢などの毒性の発現率が高くなっている。肺癌診療ガイドラインで



主要評価項目: 全生存期間

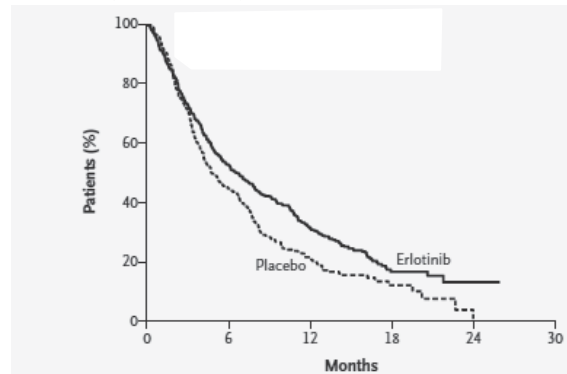


図3 BR.21¹⁴⁾

もエルロチニブはEGFR遺伝子変異陽性例に加えて、変異陰性または不明例の二次治療の選択肢の一つとして位置付けられている¹³⁾が、現状ではEGFR-TKIを用いる場合、EGFR遺伝子変異陽性患者に対してはより毒性の少ないゲフィチニブを選択し、エルロチニブは変異陰性または不明の患者に対して用いるのが一般的となっている。現在、WJOGでは二次治療以降のゲフィチニブとエルロチニブの比較試験が行われており、これら二つのEGFR-TKIの使い分けの指針となりうるものと考えられる。

3 EGFR-TKIへの耐性化とその克服

上述のように、EGFR-TKIはEGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に劇的な効果をもたらすが、その効果は恒久的なものではなく、ほとんどの症例では治療開始から数か月～1年程度で耐性化し再燃する。EGFR-TKIに対する耐性化の機序には①EGFR遺伝子の二次変異、②c-MET遺伝子の増幅、③肝細胞増殖因子(HGF)の過剰発現、の3つの機序が明らかになっている。①は耐性の原因の約半分に関与しており、EGFR遺伝子エクソン19の中のコドン790においてトレオニンがメチオニンに変化し(T790M)、EGFRのチロシンキナーゼに構造変化をきたす結果、EGFR-TKIがその作用部位に結合できなくなる¹⁵⁾。ゲフィチニブやエルロチニブは作用点への結合が可逆的であるために起こる耐性であると考えられており、現在この耐性機構に対しては作用点に不可逆的に結合する次世代EGFR-TKIの開発および臨床試験が行われている。②は耐性の原因の20～25%程度に関与すると考えられており、EGFR-TKIがEGFRからの増殖シグナルを遮断しているにもかかわらず、それと別の経路であるc-METからのシグナルによって癌細胞の生存・増殖が起こる耐性機構である¹⁶⁾。これに対しては、EGFR-TKIとc-MET阻害剤の併用

が有望視されており，2010年のASCOにおいて，エルロチニブにc-METチロシキナーゼ阻害剤であるARQ197またはプラセボを併用する比較第Ⅱ相試験の結果が発表され，エルロチニブ+ARQ197併用群において無増悪生存・全生存期間の延長傾向が示された¹⁷⁾。③はc-METのリガンドであるHGFによってc-METが活性化し，②と同様にEGFRのシグナル以外によって癌細胞の生存・増殖が起こる耐性機構である¹⁸⁾。この耐性に対してはMET阻害剤またはHGFに対する抗体療法などが考えられている。

4 当院におけるEGFR遺伝子変異測定と治療選択

EGFR遺伝子変異の有無とEGFR-TKIの効果が相関することが明らかになり，2007年6月からEGFR遺伝子解析に健康保険が適用されている。当科におけるEGFR遺伝子検査の提出手順は以下のとおりである。気管支鏡などで得られた検体を病理提出分と保存検体に分け，病理で非小細胞癌を確認後に保存検体をPCR-Invader法による遺伝子検査（BML）に提出している。また，再発例などでパラフィン切片な

どが残っている場合には，再発確認後に提出している（図4.）。当院では2008年1月から2009年9月までに内科，呼吸器外科から306検体が遺伝子解析に提出されており，これらの解析結果および治療選択について検討を行った。患者背景は，女性39%，非喫煙者32%，腺癌92%で，EGFR遺伝子変異の割合が多いとされる背景因子の割合がやや高くなっていた（表1.）。全体の遺伝子変異陽性異症例は95例（31%）で，背景因子別の陽性率は非喫煙者（61%），女性（56%）で高率であった，腺癌では33%であった（図5.）。変異部位ではエクソン19の欠失変異が44例（46%），L858Rが42例（44%）であった。EGFR遺伝子変異検査を行った患者のうち，進行または再発症例で呼吸器内科において治療方針の決定を行った患者185名（変異あり42例，変異なし143例）について，EGFR-TKI治療の有無，治療ライン，治療効果について検討を行った。変異陽性例42例（図6A.）ではおよそ90%の患者にEGFR-TKIが投与されており，ゲフィチニブが多く使用されていた。治療ライ

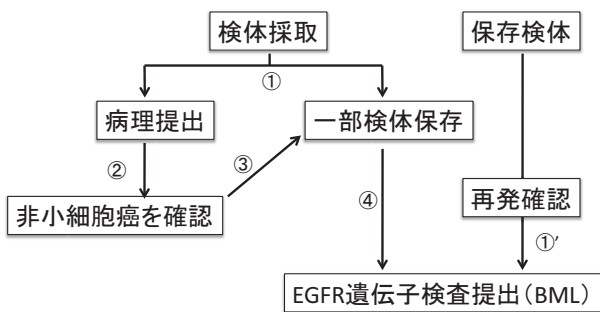


図4 当科におけるEGFR遺伝子変異検査提出手順

表1 症例背景
(当院でのEGFR遺伝子変異検査提出患者)

| | |
|-----------|------------------------------|
| 年齢中央値(範囲) | 68才(22-89) |
| 性別 | 男性 188 (61%) 女性 118 (39%) |
| 喫煙歴 | あり 207 (68%) なし 99 (32%) |
| 組織型 | 腺癌 282 (92%) 非腺癌 24 (8%) |

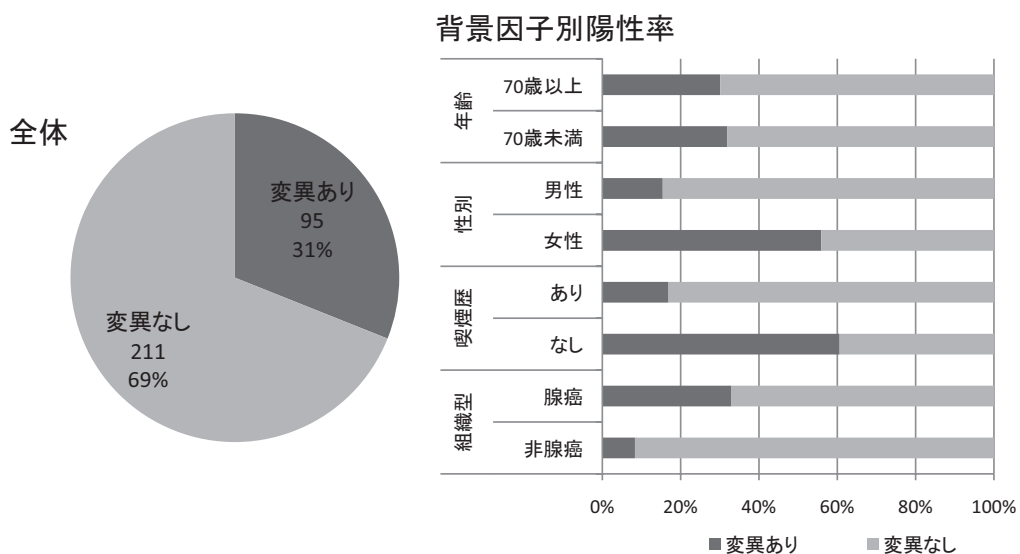


図5 EGFR遺伝子変異陽性率（当院データ 2008年1月～2009年9月）

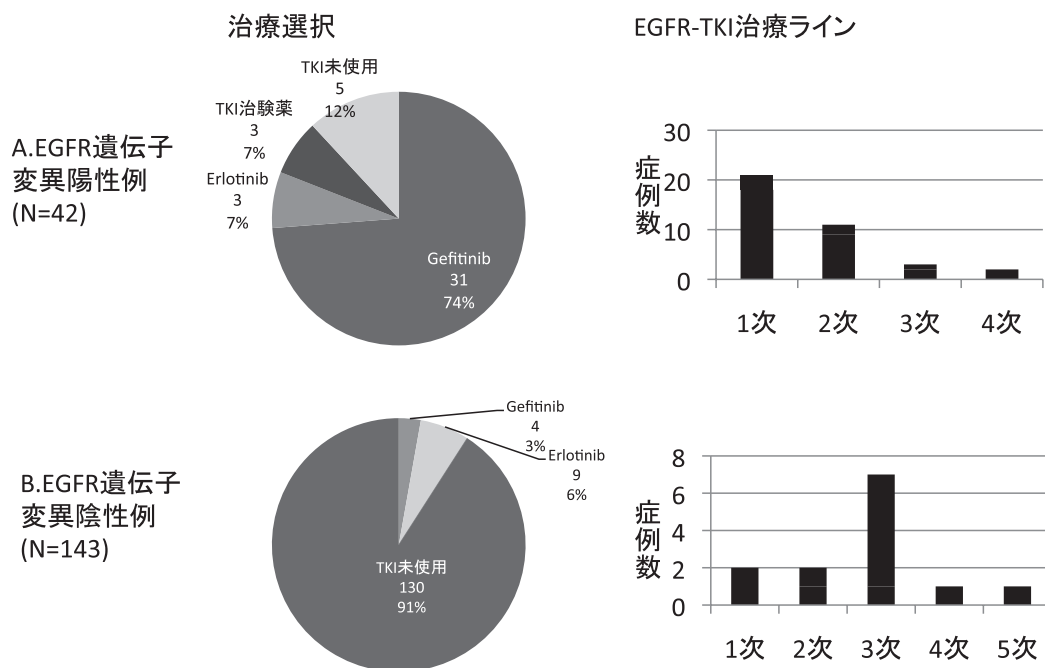


図6 EGFR遺伝子変異有無とEGFR-TKI使用状況 (当院データ)

ンでは70%以上の症例で2次治療までにEGFR-TKIが使用されていた。EGFR-TKIの奏効率は76%であった。一方、変異陰性例143例(図6B.)ではEGFR-TKIの使用はおよそ10%にとどまり、投与せずに治療終了または死亡したケースが半分以上であった。特に全体の20%ではEGFR遺伝子検査の結果をもってBSCに移行していた。治療ラインでは3次治療にEGFR-TKIを使用するケースが最も多かった。EGFR-TKIの奏効率は15%であった。このようにEGFR遺伝子変異検査を行うことで適切な治療選択がなされるようになってきており、進行非小細胞肺癌の治療方針決定に不可欠な検査となってきた。

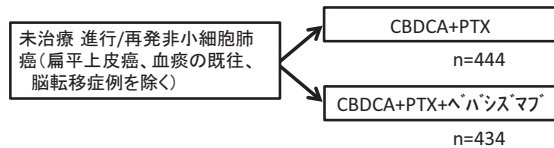
II 血管内皮増殖因子(VEGF)に対する抗体療法

1 ベバシズマブ(アバスタチン®)

VEGFは主に血管内皮細胞表面にある血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)にリガンドとして結合し、細胞分裂や遊走、分化を刺激したり、微小血管の血管透過性を亢進させたりする働きをもち¹⁹⁾、正常な体の血管新生に関わる他、腫瘍の血管形成や転移など、悪性化の過程にも関与している。ベバシズマブはVEGFに対するヒト化モノクローナル抗体で、VEGFがVEGFRに結合するのを阻害することで血管新生を阻害する²⁰⁾とともに、腫瘍血管の正常化により腫瘍細胞内の間質圧を低下させ、腫瘍細胞への抗癌剤のデリバリーを改善することで化学療法

の効果を高めるとされている²¹⁾。

肺癌に対してはEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)において進行・再発非小細胞肺癌を対象にCBDCA+PTX, CBDCA+PTX+ベバシズマブ7.5mg/kg, CBDCA+PTX+ベバシズマブ15mg/kgの3群の比較試験が行われ、主要評価項目のPFSはCBDCA+PTX+ベバシズマブ15mg/kg群が最も優れていた²²⁾。しかしながら、この試験ではベバシズマブの併用により重篤な喀血が6例(9%)に発現し、4例が死亡した。重篤な喀血のリスクファクターとして、扁平上皮癌・空洞病変・気道中枢の病変の存在が指摘され、その後に行われた第Ⅲ相試験、ECOG4599では副作用の観点から扁平上皮癌や喀血の既往をもつ症例は除外された。ECOG4599ではCBDCA+PTXとCBDCA+PTX+ベバシズマブ15mg/kgの比較が行われ、主要評価項目である全生存期間ではMSTがそれぞれ10.3か月、12.3か月と有意にベバシズマブ併用群が上回っていた(図7)。奏効率(15%, 35%), PFS(4.5か月, 6.2か月)でも併用群が上回る結果であった²³⁾。その後にヨーロッパで行われたAVAiL (Avastin in Lung)試験(CDDP+ゲムシタピン(GEM)+プラセボ vs. CDDP+GEM+ベバシズマブ7.5mg/kg vs. CDDP+GEM+ベバシズマブ15mg/kg)^{24) 25)}、本邦で行われたJO19907試験(CBDCA+PTX vs. CBDCA+PTX+ベバシズマブ15mg/kg)²⁶⁾では全生存期間の優越性は示せなかったものの、主要評価項目であるPFSでベバシズマ



主要評価項目: 全生存期間

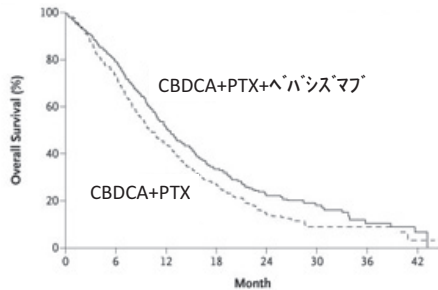


図7 ECOG4599²³⁾

ブの優越性が証明された。ベバシズマブ併用化学療法の特徴として腫瘍縮小効果が高いことがあげられ、これらの臨床試験では化学療法単独に比べて、奏効率で10～30%の上乗せ効果があり、とくにJO19907試験においては化学療法単独の31.0%に対して、ベバシズマブ併用では60.7%と、これまでの非小細胞肺癌の化学療法では得られなかった高い奏効率を得られている。SDを含めた病勢コントロール率は94.0%と普遍的に効果のみられる薬剤であり、EGFR-TKIのような明確な効果予測のバイオマーカーは今のところ見つかっていない。これらの結

果を受けて、本邦では大腸癌に次いで、2009年11月に肺癌（扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）に対して適応が追加され、肺癌診療ガイドラインにおいても、CBDCA+PTX+ベバシズマブまたはCDDP+GEM+ベバシズマブがファーストラインにおける標準治療の一つとして加えられた¹³⁾。

2 当科におけるベバシズマブの使用経験

禁忌や慎重投与などの使用制限が多いこともあり、適応追加から2010年8月までに当科でベバシズマブを投与した症例は11例であった。症例の一覧を表に示す(表2)。年齢中央値は58歳(40～72歳)、PSは0-1が10例と比較的若年かつ全身状態良好な症例に使用されていた。ベバシズマブ併用療法の治療ラインは一次3例、二次4例、四次以降が4例であった。併用化学療法は最もエビデンスのあるCBDCA+PTXが最多で8例、その他にCDDP+ペメトレキセド、ペメトレキセド単剤、TS-1がそれぞれ1例ずつであった。治療途中の症例もあり、実施コース数はばらつきがあるものの、グレード3以上の有害事象はCBDCA+PTXおよびペメトレキセド併用症例1例ずつ好中球減少を認めたのみで、非血液毒性はグレード3以上のものは認められず、有害事象による治療中止症例はなく忍容性は良好であった。ベバシズマブに特徴的な有害事象である出血、蛋白尿、高血圧はグレード2以下が散発するのみであった。抗腫瘍効果では、評価が可能であった8例中PR5例、SD2例、

表2 当院におけるベバシズマブ使用症例一覧

| 年齢/性別 | 組織型 | Stage | PS | 治療ライン | 併用化学療法 | 効果 |
|-------|-----|-------|----|-------|--------------|-----|
| 60/男 | 腺癌 | IV | 0 | 1 | CBDCA+PTX | PR |
| 58/男 | 腺癌 | IV | 1 | 1 | CBDCA+PTX | PR |
| 56/男 | 多形癌 | IV | 1 | 1 | CBDCA+PTX | 未評価 |
| 59/男 | 腺癌 | III B | 1 | 2 | CBDCA+PTX | PR |
| 62/男 | 腺癌 | IV | 1 | 2 | CBDCA+PTX | PR |
| 53/女 | 腺癌 | IV | 1 | 2 | CBDCA+PTX | PD |
| 40/女 | 腺癌 | IV | 1 | 2 | CBDCA+PTX | 未評価 |
| 53/男 | 腺癌 | IV | 2 | 4 | CBDCA+PTX | SD |
| 66/女 | 腺癌 | III A | 0 | 4 | CDDP+ペメトレキセド | PR |
| 72/女 | 腺癌 | IV | 1 | 4 | ペメトレキセド | 未評価 |
| 56/男 | 腺癌 | III A | 1 | 5 | TS-1 | SD |

PD1例であった。ベバシズマブ併用療法に関してはまだ使用症例が少なく、今後の症例の蓄積が必要と考えている。

おわりに

進行肺癌における薬物療法は数年前まで小細胞肺癌と非小細胞肺癌のみの区別で治療方針が決定されていたが、とくに非小細胞肺癌では前述の分子標的治療薬の登場により、細かな分類が必要となってきた。他癌種同様、肺癌においても新規治療薬の開発は分子標的治療薬にシフトしてきており、EGFR遺伝子変異とゲフィチニブのように特定のバイオマーカーによって治療が選択される個別化治療が今後一層進んでいくものと考えられる。

参考文献

- 1) 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.* 21 : 2237-46. 2003
- 2) 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* 290 : 2149-58. 2003
- 3) Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. : Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 18 : 2095-103. 2000
- 4) Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. : Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 18 : 2354-62. 2000
- 5) 西脇 裕, 矢野聖二, 田村友秀ら : 非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブ IDEAL 1試験の日本人サブセット解析. *癌と化学療法* 31 : 567-573. 2004
- 6) 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.* 366 : 1527-37. 2005
- 7) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 361 : 947-57. 2009
- 8) 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.* 20 ; 350 : 2129-39. 2004
- 9) Paez JG, Jänne PA, Lee JC : EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to Gefitinib therapy. *Science.* 304 : 1497-500. 2004
- 10) Choi SH, Mendrola JM, Lemmon MA : EGF-independent activation of cell-surface EGF receptors harboring mutations found in Gefitinib-sensitive lung cancer. *Oncogene.* 26 : 1567-76. 2007
- 11) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. : Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 362 : 2380-8. 2010
- 12) 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.* 11 : 121-8. 2010
- 13) 日本肺癌学会編 : 肺癌診療ガイドライン (stageIV 未治療非小細胞肺癌, IV期非小細胞肺癌の2次治療以降) . <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/251.pdf> , <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/234.pdf> . 2010
- 14) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 353 : 123-32. 2005
- 15) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 352 : 786-92. 2005
- 16) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. : MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 316 : 1039-43. 2007
- 17) Shiller 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-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) . *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 28 : LBA7502. 2010
- 18) Yano S, Wang W, Li Q, et al. : Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res.* 68 : 9479-87. 2008
- 19) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, et al. : The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 9 : 669-76. 2003
- 20) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. : Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 57 : 4593-9. 1997
- 21) Jain RK : Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science.* 307 : 58-62. 2005
- 22) 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.* 22 : 2184-91. 2004
- 23) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. : Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 355 : 2542-50. 2006
- 24) 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.* 27 : 1227-34. 2009
- 25) Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. : Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL) . *Ann Oncol.* 21 : 1804-9. 2010
- 26) Nishio M, Horai T, Kunitoh h, et al. : Randomized, open-label, multicenter phase II study of bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in chemotherapy-naïve Japanese patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) : JO19907. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 27 : 8036. 2009