

II 肺癌の内科的治療

木浦 勝行*, 瀧川 奈義夫, 尾瀬 功, 八杉 昌幸, 越智 宣昭,
原田 大二郎, 谷本 光音

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学

キーワード：放射線化学療法, 分子標的治療, 血管新生阻害薬,
受容体チロシンキナーゼ阻害薬

はじめに

肺癌の内科的治療は依然厳しい状況にあるが確実な進歩を遂げつつある。まず、局所進行肺非小細胞癌では臓器機能が保たれ全身状態が良好で放射線照射が可能な症例に限定すれば約30%の症例で長期無病生存が可能である(図1)¹⁾。放射線照射不能あるいは遠隔転移を伴う進行肺非小細胞癌で治療する症例は例外的であるが、分子標的薬 gefitinib の登場により進行/再発肺非小細胞癌でも臨床試験に登録可能な全身状態の良好な症例に限定すれば5年生存率は10%を超え(図2)²⁾、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異陽性症例の予測5年生存率は50%を超える³⁾。

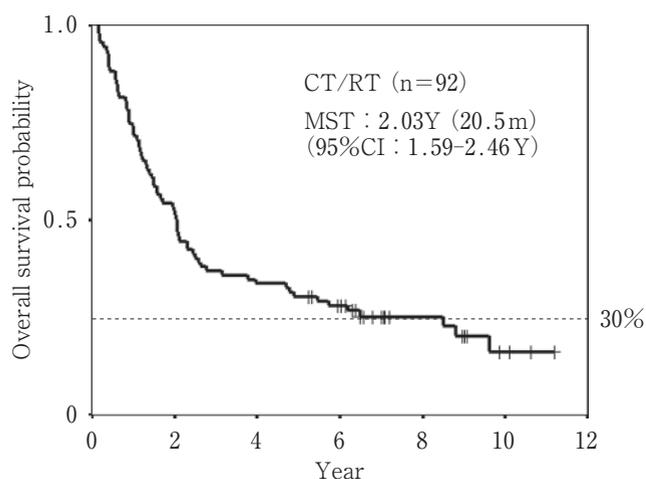


図1 岡山肺癌治療研究会における局所進行肺非小細胞癌に対する放射線化学療法の長期成績(文献1より改変)

局所進行肺非小細胞癌

locally advanced non-small cell lung cancer

ⅢA期とⅢB期(新TNM分類では悪性胸水がⅠVa期に移されている⁴⁾)は非常に多様性に富む病期であり、治療可能な症例が一定の割合で存在する病期である。従って、最初から治療を目標とした治療戦略を立てる必要がある。癌の治療に一般的に言える事であるが、初回治療は非常に大切で、最初から戦略のない治療が実施されるとその患者は治療を受ける前から“治療のチャンス”さえ失うことになる。盲目的な Initial surgery や戦略なき化学療法単独治療は厳に戒められなければならない。

この病期の標準的治療は1980年代の放射線療法(この時代本邦では患者が内科を受診すれば化学療法, 外科を受診すれば拡大手術と一定の治療方針はなかった)から、1990年代の化学療法逐次放射線療法の時代

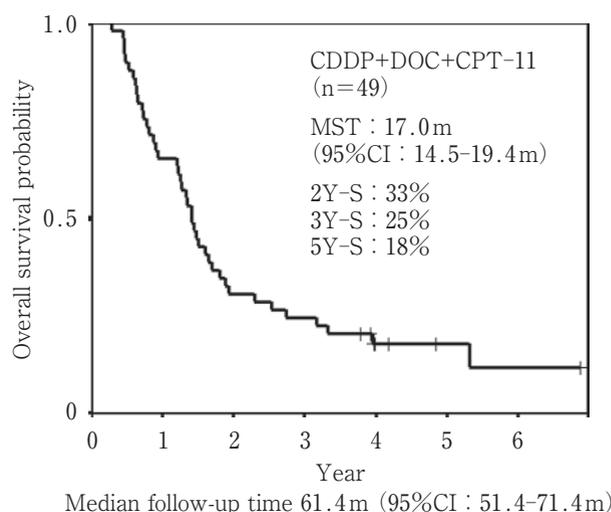


図2 岡山肺癌治療研究会における胸部照射不能進行肺非小細胞癌に対する化学療法の長期成績(文献2より改変)

平成19年10月受理

*〒700-8558 岡山市鹿田町2-5-1

電話：086-235-7225 FAX：086-232-8226

E-mail：kkiura@md.okayama-u.ac.jp

を経て、古瀬ら⁵⁾、米国放射線治療腫瘍グループ (RTOG) の比較試験により、臓器機能が保たれ全身状態良好で放射線照射可能な症例に対しては cisplatin + 第2世代の抗腫瘍剤に放射線同時併用を行うことが標準的な治療とされた。我々は1998年から胸部放射線同時併用 cisplatin+docetaxel 療法の有用性を検討する目的で第I/II相試験を行い⁶⁾、実測5年無病生存率31%を報告している。岡山肺癌治療研究会 (OLCSG) でその有用性を検討するために胸部放射線同時併用 mitomycin-C+vindesine+cisplatin (MVP) 療法を対照群として第III相試験 OLCSG0007が行われ症例集積は終了し、その最終報告は2008年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) で発表される予定である (図3)。同様の研究が西日本がん研究機構 (WJOG) でも行われ、同一の MVP 療法を対照群とし放射線同時併用 carboplatin + paclitaxel あるいは irinotecan 療法の有用性を検討するための第III相試験 WJTOG0105が行われ最終解析が行われている。これらの比較試験で初めて局進行非小細胞癌の標準的治療として胸部放射線療法と第3世代の抗腫瘍剤とプラチナの併用化学療法が確固たるエビデンスになるはずである。局所進行非小細胞癌の併用薬剤は原発巣と現在の診断技術では検出できない微小遠隔転移を制御する高い抗腫瘍作用と局所原発巣における放射線増感作用の二つの作用が期待される。薬剤に放射線増感作用を期待するときは薬剤を分割した方が有利であるし、より高い抗腫瘍効果を期待するときは通常一括投与が望ましい。治癒を目標として薬剤を選択するとすれば carboplatin より cisplatin が望ましいと思われるし、いわゆる etoposide, vindesine, mitomycin などの第2世代の抗腫瘍剤より docetaxel, paclitaxel, irinotecan などの第3世代の薬剤のほうが

より強い抗腫瘍効果を有しており理にかなっているが、最終結論は OLCSG と WJOG の二つの比較試験の結果を待つしかない。第II相試験で優れた併用効果を示す薬剤も他にも報告されているが、V20 (正常肺組織に20Gy以上照射される割合) による放射線肺臓炎の回避 (結果として照射野の狭い症例のみが選択される可能性がある)、定位放射線療法などによる放射線照射技術の向上による可能性も否定できず、いずれにしても比較試験による検証が必須と考えられる。

2007年の ASCO で驚くべき結果が報告された。放射線化学療法後の逐次 docetaxel 地固め療法の素晴らしい成績が米国南西部腫瘍グループ (SWOG) の Gandara らにより報告されていた⁷⁾。彼らは病理学的に診断されたIII B期を対象とし2年生存率54%、5年生存率29%を示し、Historical control (2年生存率34%、5年生存率15%) と比較してその有用性は検証されたとしていた。しかしながらその有用性は Hoosier Oncology Group の実施した無作為化比較試験で否定された。逐次 docetaxel 治療群の成績は第II相試験の成績を再現しているがそれ以上に対照群の成績が向上していたためである⁸⁾。Historical control のみを利用した結論の解釈には注意が必要であることを再認識させられた。比較試験の症例の偏り、観察期間が短すぎる、症例数が少なすぎるなどの問題点は指摘されているが放射線肺臓炎の合併しやすい1~3ヵ月後の抗腫瘍剤使用は十分に注意を払う必要がある。

更に米国 SWOG から放射線化学療法逐次 docetaxel 療法後の gefitinib 維持療法は生存期間を有意に短縮していると報告された⁹⁾。これがエビデンスとして認められるのなら非選択非小細胞癌症例に対して放射線治療後の gefitinib 維持療法は禁忌ということになる。分子標的薬を症例選別せずに使用するとこのような結果がもたらされるのであろうか？ これらの原因は明らかにされていないが、Kelly らは間質性肺炎・急性肺障害の増加でなく、癌死が多いと報告している。症例とその状況によって gefitinib は癌の促進因子になる可能性も示唆される。いずれにしても胸部放射線治療後の gefitinib の使用は十分な注意が必要である。

放射線化学療法後の外科切除により無病生存率の向上が推定されている¹⁰⁾。ただ米国で行われた比較試験ではその有用性を証明することはできなかった¹¹⁾。米国で行われた比較試験では術後の治療関連死亡が7.6%と報告されており、手術の有用性が打ち消されてい

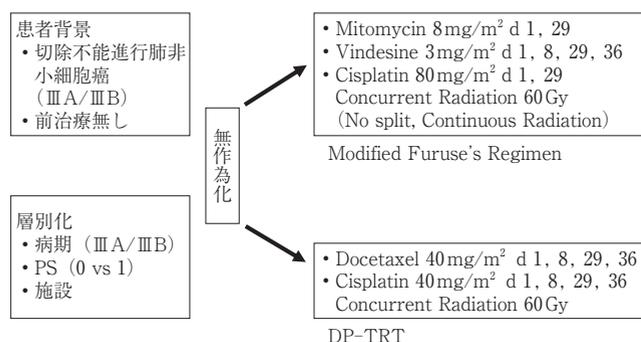


図3 岡山肺癌治療研究会における胸部照射不能進行肺非小細胞癌に対する無作為化比較試験 (OLCSG0007) の概要

る可能性もある。また術後の合併症を防止するための切除断端の繊細な手術手技，術後の放射線肺臓炎に対する対応などが要求され，専門の放射線科・腫瘍と呼吸器内科医・放射線化学療法後の手術の経験豊かな胸部外科医のもとで行われるべき選択であることは言うまでもない。岡山大学の腫瘍・胸部外科で術後の治療関連死亡は報告されておらず長期追跡調査でも5年生存率は50%を超える良好な成績が示されている。

放射線化学療法の問題点

現行の我々の方法でも治癒率は30%程度である。2年以内の再発様式は局所再発40%，遠隔転移60%であり²⁾，局所制御と遠隔転移制御ともに不十分である。前記のように逐次 docetaxel 療法，分子標的薬の成績も芳しくなく，より有効な放射線化学療法あるいは外科切除の追加が必要である。また，この病期では再現性をもって長期生存が報告されているが二次癌（治療による癌化という問題ではなく，二つ目の癌の出現の可能性が高い）が問題になりつつある。教室の瀧川は放射線化学療法開始後10年で二次癌の発症率を61%と報告している¹⁾。二次癌に対する長期的な対応（5年を過ぎても安心できず頻度の高い胃や大腸などの癌検診を怠ってはならない）が必要になると思われる。二次癌は長期生存者の増加により今後重要な問題になると推定される。

再発・進行肺非小細胞癌

Recurrent/advanced non-small cell lung cancer

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬

Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor

有力な分子標的薬の登場は肺癌の疾患概念とその治療を一変させた。上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬 gefitinib の登場は非常に印象的であった。一部の症例ではあるが，2002年以前には経験したことのない凄まじい治療効果を経験した。それに引き続く活性化 EGFR 遺伝子変異の発見^{12,13)}は一部の肺癌の病因に迫るものである。EGFR を発見したノーベル賞受賞者コーエンも，gefitinib を開発した英国の基礎研究者らも肺癌に活性化 EGFR 遺伝子変異の存在を予想していない^{14,15)}。gefitinib も erlotinib も変異のない wild type の EGFR のチロシンキナーゼ阻害活性で選択されている。この活性化 EGFR 遺伝子

変異の多くは非喫煙者の腺癌で報告されているが¹⁶⁾，大細胞癌，扁平上皮癌，驚くべきことに非喫煙者の女性の小細胞癌でも報告されている¹⁷⁾。活性化 EGFR 遺伝子変異は一部の肺癌の原因と考えられている。実際に活性化 EGFR 遺伝子変異を導入したマウスでもヒトと同様に肺に腺癌ができることを教室の大橋らを含めて3グループが報告している¹⁸⁻²⁰⁾。活性化 EGFR 遺伝子変異は強力な発癌遺伝子と言える。喫煙と Ras の遺伝子変異には密接な関連が数多く報告されているが，EGFR 遺伝子変異は非喫煙者に多く，特定の発がん性物質は報告されていなかった。2007年の日本癌学会で DNA 修復酵素の一つである 8-oxoGuanine DNA Glycosylase のノックアウトマウスにタバコ特異的ニトロサミンを暴露することで EGFR に遺伝子変異が入ることが世界で初めて報告された。ホストの修復酵素などの問題により低濃度の発がん性物質（受動喫煙のような）で EGFR に遺伝子変異が入り発癌が起こる可能性が示唆される。

gefitinib の臨床効果は変異 EGFR 遺伝子から持続活性化シグナルが下流に入りいわゆる oncogene addiction（EGFR からの活性シグナルに癌細胞が強く依存してしまう状態）になった癌細胞に効果的に EGFR からのシグナル遮断が働き apoptosis がもたらされたと考えられる²¹⁾。更に EGFR の ATP 結合部位に exon 20 L858R の遺伝子変異が入ると gefitinib は wild type EGFR より約20倍結合しやすくなる²²⁾。gefitinib は正常組織に発現する wild type の EGFR より，より選択的に腫瘍に発現した変異 EGFR の ATP 結合部位に結合できたことになる。wild type の EGFR のチロシンキナーゼ阻害活性だけでは説明できなかった gefitinib の臨床効果を説明する機序の一つと考えられる。

gefitinib の自然耐性・獲得耐性の研究も大きな発展を遂げつつあり，EGFR の T790M 変異²³⁻²⁵⁾，c-Met 遺伝子の増幅²⁶⁾は試験管内のみでなく臨床的にも gefitinib や erlotinib の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に対する耐性を引き起こすことが既に証明されている。耐性打破を目的として，T790M 変異に対しては不可逆性 EGFR 阻害薬 HKI-272など，c-Met 増幅に対する c-Met 阻害薬+EGFR 阻害薬の研究が進められている。

日本では既に gefitinib は臨床応用され，無治療群とその効果を比較することは倫理的にできない。国際比

比較試験 ISEL 試験では gefitinib 治療群は無治療群と比較しては非選択の非小細胞癌症例に対して生存期間の優位性を示せなかったが (log-rank 解析ではなかったが Cox 解析では差を認めている), サブ解析ではアジア人, 非喫煙者は log-rank 解析でも統計学的に有意な優位性を示していた²⁷⁾. V15-32試験では二次治療の標準治療薬 docetaxel と gefitinib との直接比較が行われたが, gefitinib は docetaxel に対する非劣性を証明できなかった²⁸⁾. 以上の結果は全身状態の良好で臓器機能に問題のない非小細胞癌で症例選択 (活性化 EGFR 遺伝子変異による選択, 腺癌, 非喫煙者などの臨床背景による選択) が行われなかった場合, 標準的な治療プロセスは一次治療プラチナダブレット⇒二次治療 docetaxel (2008年度中には pemetrexed も使用可能になる予定) ⇒三次治療以降で症例を選択しながら gefitinib になると考えられる. しかしながら, 2007年の世界肺癌会議で全く同様の国際比較試験 ITEREST 試験で非選択症例に対して gefitinib が docetaxel に対して劣らないこと (非劣性) が推計学的に証明された. 欧米では非選択症例に対して一次治療プラチナダブレット (± bevacizumab) ⇒ docetaxel 又は pemetrexed 又は gefitinib ⇒ 三次治療で erlotinib となるのであろうか? 欧米の市場から一度は姿を消した gefitinib がカムバックするか否か非常に興味がある. 日本では V15-32試験の結果と急性肺障害・間質性肺炎 (5~6%の患者で発症しその1/3の方が死亡される) という日本固有の問題があり症例を選択すれば二次治療に gefitinib を導入する可能性はあるが, 非選択症例に対して二次治療に gefitinib が使用されることはないと思われる. アジアで行われた国際比較試験 (IPASS) では腺癌, 非喫煙者を対象に carboplatin + paclitaxel 併用療法と gefitinib 単独療法の一次治療での有用性 (primary endpoint: 無増悪生存期間) の直接比較が行われ症例集積は既に終了している. この試験はアジアで初めて行われた大規模比較試験であることに大きな意義があり, 中国の症例集積能力に驚かされた.

2007年度中には erlotinib も臨床で使用可能になるとと思われる. 国際比較試験 BR21で erlotinib 治療群は無治療群に比較して有意に生存期間を延長した²⁹⁾. gefitinib は最大耐用量の1/3~1/4で臨床応用されているが, erlotinib は最大耐用量が推奨用量で使用されている. erlotinib は変異のない wild type の EGFR

に対するチロシンキナーゼ阻害活性は gefitinib より強く, BR21試験における生存期間の延長は EGFR の遺伝子変異に対する効果のみでなく, 本来の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の薬効として wild type の EGFR に erlotinib が効果を示した可能性がある. ただ, 急性肺障害・間質性肺炎の日本人における大規模な発生頻度の成績はなく, gefitinib と同様に慎重な対応が望まれる.

血管内皮細胞成長因子

Vascular endothelial growth factor

Vascular endothelial growth factor (VEGF) は VEGF receptor 1 (Flt-1) と VEGF receptor 2 (KDR, Flk-1) とに作用する強力な血管新生促進因子である. 1993年 Kim らにより VEGF の阻害による腫瘍抑制効果も報告されていた³⁰⁾. 受容体ではなくリガンドの VEGF に対する抗体 bevacizumab が既に臨床応用されている (本邦では大腸癌のみ承認).

bevacizumab は多くの固形腫瘍で単剤あるいは化学療法の併用で多くの臨床試験が行われてきた. bevacizumab 単剤による比較試験は腎癌で行われているが無増悪生存期間は延長したものの生存期間を延長できなかった³¹⁾. しかしながら, 大腸癌³²⁾, 乳癌³³⁾, 肺非小細胞癌^{34,35)}では化学療法との併用で有意な無増悪期間・生存期間の延長を示している. 米国で行われた非小細胞癌の比較第Ⅱ相試験では carboplatin + paclitaxel 療法に bevacizumab 15mg/kgの高用量を併用することにより, 化学療法単独群に比較して無増悪生存期間を4.2ヶ月から7.4ヶ月に有意に改善させた. 扁平上皮癌で30%程度, 腺癌でも2%未満の重篤な肺出血が報告された³⁴⁾. 第Ⅱ相試験の有害事象を参考に扁平上皮癌, 血痰, 脳転移, 出血傾向, 抗凝固療法中の症例が除外されて第Ⅲ相比較試験 (ECOG4599) が行われた³⁵⁾. 第Ⅲ相試験で carboplatin + paclitaxel 療法に bevacizumab を併用することにより2ヶ月の生存期間の推計学的に有意な延長を示された. 更に危険率 (瞬間死亡率) を0.34低下させ, 奏効率を15%から34%と飛躍的に改善させた (対照の化学療法単独群の奏効率15%はあまりに低いがあくまでも比較試験の成績としては貴重である). サブ解析で男性, 喫煙者, 比較的若年者に生存期間が良好な傾向が認められている. 除外項目を設けたにも関わらず carboplatin + paclitaxel 療法 bevacizumab 併用群に有意に高い治療関連死亡 (3.5%: 対象化学療法群0.5%) が認めら

れた点に留意する必要がある。15名の治療関連死亡で肺出血5名，好中球減少発熱5名，脳血管性障害2名，消化管出血2名，肺梗塞1名が報告されている。bevacizumab 併用による治療早期の肺出血は喀血の既往，空洞性病変が危険因子として上げられているが，これらによっても有害事象を完全に阻止することはできない。抗癌剤との併用によって bevacizumab の優れた臨床効果が示されているが，使用にあたっては十分な説明と同意が求められる。2007年の ASCO では cisplatin+gemcitabine 療法と bevacizumab 併用療法の成績が報告された³⁶⁾。奏効率，無増悪生存期間ではほぼ同様の傾向を示しているが（生存期間の報告は行われていない），bevacizumab 7.5mg/kgと15mg/kgで効果に差を認めていない（低用量でも有効な可能性がある）。また，ECOG4599で示された性差，喫煙歴は bevacizumab の治療効果に影響を与えていないと報告されている。現在，本邦では比較第Ⅱ相試験が carboplatin+paclitaxel 療法との併用で進行中である。

多標的受容体チロシンキナーゼ阻害薬

有望な新規の複数の分子標的薬 sorafenib, sunitinib, vandetanib などが肺癌についても開発されつつある。上記の多分子標的阻害薬は腫瘍自体の抑制と血管新生の抑制作用を有する（表1）。

sorafenib は経口の小分子多標的受容体チロシンキナーゼ阻害薬で C-RAF, B-RAF, VEGFR ファミリー（VEGFR-2, -3），PDGFR ファミリー（PDGFR- β , KIT）を阻害する³⁷⁾。従って，この薬剤は Raf と Kit のシグナルを抑制する直接的な抗腫瘍効果と VEGFR と PDGFR を阻害する血管新生阻害作用を持つ。既に，第Ⅲ相試験で腎細胞癌³⁸⁾，肝細胞癌³⁹⁾で生存期間の有意な延長が示され，悪性黒色腫でも比較試

験が進行中である。Gatzemeier らにより再発不応性非小細胞癌に対する第Ⅱ相試験では奏効例は認められなかったものの，59%の症例で不変，腫瘍縮小効果は29%の患者で認められた⁴⁰⁾。sunitinib も経口の小分子多標的受容体チロシンキナーゼ阻害薬で PDGFR, KIT, FLT-3 又は VEGFR の阻害活性による直接的抗腫瘍効果と VEGFR と PDGFR 阻害を介した血管新生阻害作用をもつ³⁷⁾。転移性腎細胞癌に対する sunitinib の有効性は IFN- α 単独療法との比較試験で既に証明されており⁴¹⁾，imatinib に耐性となった gastrointestinal stromal tumor にも有効であることが示されている⁴²⁾。不応性非小細胞癌に対する第Ⅱ相試験では，9.5%（95%信頼区間：3.6~19.6%）の部分奏効，43%の不変を認めているが，4.7%出血関連死亡を認めている⁴³⁾。扁平上皮癌の症例は除外されておらず今後検討を要する。vandetanib も経口の小分子多標的受容体チロシンキナーゼ阻害薬で EGFR と VEGFR-2 のチロシンキナーゼ阻害活性をもつ⁴⁴⁾。この二つの組み合わせは erlotinib と bevacizumab の併用療法である程度の臨床効果を示すことが既に報告されている⁴⁵⁾。単剤の本邦で行われた不応性進行肺非小細胞癌に対する比較第Ⅱ相試験の結果，100mg, 200mg, 300mg/日の奏効率は17.6%, 5.6%, 16.7%と報告されている。用量に依存した QTc の延長という特徴的な有害事象は認められたが，扁平上皮癌，脳転移症例が組み込まれているにもかかわらず，重篤な出血症状を認めていない⁴⁶⁾。docetaxel 単剤療法と docetaxel+vandetanib 併用療法の意義を検討する日本を含めた国際比較試験が進行中である。

肺小細胞癌

小細胞癌について日本で行われた再発小細胞癌症例に amrubicin は約50%の奏効率を示し⁴⁷⁾，欧米で高い注目を集めている。再発時に検討すべき薬剤である。

今までの小細胞癌治療における予防的全脳照射（PCI）の確固たるエビデンスは完全奏効症例に対するものだけであった^{48,49)}が，最近進展型の小細胞癌における化学療法有効例に対する PCI の有用性も示された⁵⁰⁾。2年生存率が不良で PCI の晩期障害がチェックできていない，診断時あるいは治療終了時の脳転移の診断基準が明らかにされていない，前治療の内容が明らかにされていないなどの問題点は指摘されるが，無作為化比較試験のもつ意味は重く，慎重な解釈と対

表1 臨床への導入が期待されている小分子多標的受容体チロシンキナーゼ阻害薬

	標的分子	作用機序
Sorafenib	CRAF, BRAF, KIT VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3, PDGFR- β	腫瘍抑制 血管新生抑制
Sunitinib	KIT, Flt-3 PDGFR, VEGFR	腫瘍抑制 血管新生抑制
Vandetanib	EGFR, RET VEGFR-2 (KDR)	腫瘍抑制 血管新生抑制

応が必要である。原田実根前教授の時代に開始された肺小細胞癌限局型に対する大量化学療法の意義を検討するための比較試験は現在も進行中である。

終わりに

一部の肺癌であるが、有効な薬剤の存在する癌の責任遺伝子が解明され、その耐性機序も明らかにされつつある。2002年の gefitinib の登場以来、数多くの分子標的薬が臨床への出番を待っている状態にあり、それらの中から有望な薬剤を効果的に選別して臨床試験を遂行せねばならない。そして遠くない将来に進行肺癌患者が治癒するあるいは高血圧や糖尿病のように病気を持ちながらも天寿をまっとうできる時代が来ると確信している。

文 献

- 1) Takigawa N, Kiura K, Segawa Y, Watanabe Y, Kamei H, Moritaka T, Shibayama T, Ueoka H, Gemba K, Yonei T, Tabata M, Shinkai T, Hiraki S, Takemoto M, Kanazawa S, Matsuo K, Tanimoto M : Okayama Lung Cancer Study Group : Second primary cancer in survivors following concurrent chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2006) **95**, 1142-1144.
- 2) Kiura K, Takigawa N, Segawa Y, Tabata M, Shibayama T, Gemba K, Bessho A, Fujimoto N, Takata I, Hotta K, Fujiwara K, Tokuda Y, Kuyama S, Shinkai T, Ueoka H, Tanimoto M : Okayama Lung Cancer Study Group : Triple combination chemotherapy with cisplatin, docetaxel, and irinotecan for advanced non-small cell lung cancer : a phase I/II trial. *J Thorac Oncol* (2007) **2**, 44-50.
- 3) Hotta K, Kiura K, Toyooka S, Takigawa N, Soh J, Fujiwara Y, Tabata M, Date H, Tanimoto M : Clinical significance of epidermal growth factor receptor gene mutations on treatment outcome after first-line cytotoxic chemotherapy in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* (2007) **2**, 632-637.
- 4) Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L : International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee : Participating Institutions : The IASLC Lung Cancer Staging Project : proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* (2007) **2**, 706-714.
- 5) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y : Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (1999) **17**, 2692-2699.
- 6) Kiura K, Ueoka H, Segawa Y, Tabata M, Kamei H, Takigawa N, Hiraki S, Watanabe Y, Bessho A, Eguchi K, Okimoto N, Harita S, Takemoto M, Hiraki Y, Harada M, Tanimoto M : Okayama Lung Cancer Study Group : Phase I/II study of docetaxel and cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2003) **89**, 795-802.
- 7) Gandara DR, Chansky K, Albain KS, Leigh BR, Gaspar LE, Lara PN Jr, Burris H, Gumerlock P, Kuebler JP, Bearden JD 3rd, Crowley J, Livingston R : Southwest Oncology Group : Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer : phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *J Clin Oncol* (2003) **21**, 2004-2010.
- 8) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), (2007) abstract #7512.
- 9) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), (2007) abstract #7513.
- 10) Katayama H, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Kozuki T, Tanimoto M, Fujiwara T, Tanaka N, Date H, Aoe M, Shimizu N, Takemoto M, Hiraki Y : Preoperative concurrent chemoradiotherapy with cisplatin and docetaxel in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* (2004) **90**, 979-984.
- 11) 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), (2005) abstract #7014.
- 12) Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M : EGFR mutations in lung cancer : correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* (2004) **304**, 1497-1500.
- 13) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA : 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.
- 14) Cohen S, Carpenter G, King L Jr : Epidermal growth factor-receptor-protein kinase interactions. Co-purification of receptor and epidermal growth factor-enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* (1980) **255**, 4834-4842.
- 15) Ward WH, Cook PN, Slater AM, Davies DH, Holdgate GA, and Green LR : Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. Investigation of catalytic mechanism, structure-based searching and discovery of a potent inhibitor. *Biochem Pharmacol* (1994) **48**, 659-666.
- 16) Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M,

- Wistuba II, Fong KM, Lee H, Toyooka S, Shimizu N, Fujisawa T, Feng Z, Roth JA, Herz J, Minna JD, Gazdar AF : Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* (2005) **97**, 339-346.
- 17) Okamoto I, Araki J, Suto R, Shimada M, Nakagawa K, Fukuoka M : EGFR mutation in gefitinib-responsive small-cell lung cancer. *Ann Oncol* (2006) **17**, 1028-1029.
 - 18) Politi K, Zakowski MF, Fan PD, Schonfeld EA, Pao W, Varmus HE : Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev* (2006) **20**, 1496-1510.
 - 19) Ji H, Li D, Chen L, Shimamura T, Kobayashi S, McNamara K, Mahmood U, Mitchell A, Sun Y, Al-Hashem R, Chirieac LR, Padera R, Bronson RT, Kim W, Janne PA, Shapiro GI, Tenen D, Johnson BE, Weissleder R, Sharpless NE, Wong KK : The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* (2006) **9**, 485-495.
 - 20) Ohashi K, Rai K, Kiura K, Osawa M, Hirano S, Fujiwara Y, Yoshino T, Takigawa N, Takata M, Tanimoto M : Transgenic mice with mouse EGFR mutation developed lung adenocarcinoma. 2007 AACR Annual Meeting (2007) Abstract #LB-106.
 - 21) Gazdar AF, Shigematsu H, Herz J, Minna JD : Mutations and addiction to EGFR : The Achilles 'heel' of lung cancers? *Trends Mol Med* (2004) **10**, 481-486.
 - 22) Yun CH, Boggon TJ, Li Y, Woo MS, Greulich H, Meyerson M, Eck MJ : Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes : mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* (2007) **11**, 217-227.
 - 23) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, Johnson BE, Eck MJ, Tenen DG, Halmos B : EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* (2005) **352**, 786-792.
 - 24) Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, Kris MG, Varmus H : 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.
 - 25) Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T : EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* (2005) **352**, 2136.
 - 26) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, Lindeman N, Gale CM, Zhao X, Christensen J, Kosaka T, Holmes AJ, Rogers AM, Cappuzzo F, Mok T, Lee C, Johnson BE, Cantley LC, Janne PA : MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* (2007) **316**, 1039-1043.
 - 27) Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, von Pawel J, Thongprasert S, Tan EH, Pemberton K, Archer V, Carroll K : 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.
 - 28) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), (2007) Abstract #LBA7509.
 - 29) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2005) **353**, 123-132.
 - 30) Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, Ferrara N : Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature* (1993) **362**, 841-844.
 - 31) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA : A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* (2003) **349**, 427-434.
 - 32) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F : Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* (2004) **350**, 2335-2342.
 - 33) Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS : Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* (2005) **23**, 792-799.
 - 34) Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, Langer CJ, DeVore RF 3rd, Gaudreault J, Damico LA, Holmgren E, Kabbinavar F : 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.
 - 35) Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilienbaum R, Johnson DH : Paclitaxel-

- carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2006) **355**, 2542-2550.
- 36) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement) (2007) Abstract #LBA7514.
 - 37) Gridelli C, Maione P, Del Gaizo F, Colantuoni G, Guerriero C, Ferrara C, Nicoletta D, Comunale D, De Vita A, Rossi A : Sorafenib and sunitinib in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist* (2007) **12**, 191-200.
 - 38) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM : TARGET Study Group : Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* (2007) **356**, 125-134.
 - 39) 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), (2007) Abstract #LBA1.
 - 40) 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), (2006) Abstract #7002.
 - 41) Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA : Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* (2007) **356**, 115-124.
 - 42) Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CL, Huang X, Baum CM, Casali PG : Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib : a randomised controlled trial. *Lancet* (2006) **368**, 1329-1338.
 - 43) 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement) (2006) Abstract #7001.
 - 44) Hennequin LF, Stokes ES, Thomas AP, Johnstone C, Ple PA, Ogilvie DJ, Dukes M, Wedge SR, Kendrew J, Curwen JO : Novel 4-anilinoquinazolines with C-7 basic side chains : design and structure activity relationship of a series of potent, orally active, VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors. *J Med Chem* (2002) **45**, 1300-1312.
 - 45) Herbst RS, O'neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A : Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (2007) Oct 1 ; [Epub ahead of print].
 - 46) 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006 : 7067.
 - 47) Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, Okamoto H, Ogura T, Yokoyama A, Seki N, Asaka-Amano Y, Harada M, Tagawa A, Kunikane H, Yokoba M, Uematsu K, Kuriyama T, Kuroiwa Y, Watanabe K : Thoracic Oncology Research Group Study 0301 : Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer : Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol* (2006) **24**, 5448-5453.
 - 48) Ohonoshi T, Ueoka H, Kawahara S, Kiura K, Kamei H, Hiraki Y, Segawa Y, Hiraki S, Kimura I : Comparative study of prophylactic cranial irradiation in patients with small cell lung cancer achieving a complete response : a long-term follow-up result. *Lung Cancer* (1993) **10**, 47-54.
 - 49) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le PAchoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* (1999) **341**, 476-484.
 - 50) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, Postmus P, Collette L, Musat E, Senan S : EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group : Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* (2007) **357**, 664-672.