

REVIEW ARTICLE

ALK-TKI 耐性に対する治療法の開発と現状

服部剛弘¹

Past and Current Developments in ALK-TKI Resistant NSCLC

Yoshihiro Hattori¹

¹Department of Thoracic Oncology, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — EML4-ALK fusion gene-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) was first reported in 2007. Crizotinib (Xalkori[®]), an ALK tyrosine kinase inhibitor (TKI), was subsequently reported to be effective for ALK fusion gene-positive NSCLC in 2010. This led to its clinical adoption for this indication in Japan two years later. In 2014, alectinib (Alecensa[®]) was clinically introduced in Japan. Meanwhile, it was reported as early as 2010 that secondary mutations in the ALK fusion gene occur as a mechanism of acquired resistance. Some conceivable mechanisms of acquired resistance to ALK-TKIs include secondary mutations (e.g., gatekeeper mutations), ALK fusion gene amplification, and the activation of the bypass track, though much has yet to be elucidated. It most likely will be necessary to develop treatment strategies in the future for each type of acquired resistance. Several clinical trials are ongoing or being planned as of 2015. In this article, we outline the development and current status of therapies for acquired resistance to ALK-TKIs.

(JJLC. 2015;55:936-940)

KEY WORDS — Anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene, Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, Acquired resistance

要旨 — 2007年にALK融合遺伝子陽性肺癌が報告され、2010年にはALKチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)であるCrizotinib(ザークリ[®])の有効性が報告されたことより、2012年には本邦においても日常臨床に導入されるようになった。また、2014年にはAlectinib(アレセンサ[®])が世界に先駆けて臨床導入されている。その一方で、2010年には早くも獲得耐性のメカニズムとしてのALK融合遺伝子における二次変異が報告された。ALK-TKIに対する獲得耐性のメカニズムとしては、ゲート

キーパー変異を含む二次変異やALK融合遺伝子増幅、バイパス経路の活性化などが考えられているが、いまだ明らかとなっていない部分も多い。今後の日常臨床においてもそれぞれの獲得耐性別の治療戦略が必要と考えられており、2015年現在様々な臨床試験が計画・遂行されているが、これらALK-TKI耐性に対する治療法の開発と現状につき現時点での知見をもとに記載する。

索引用語 — Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子, Crizotinib, Alectinib, Ceritinib, 獲得耐性

1. はじめに

2007年にanaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性肺癌が報告¹され、以後ALK融合遺伝子を標的としたALKチロシンキナーゼ阻害剤(tyrosine kinase inhibitor: TKI)の開発が急速に進められ、本邦において

は2012年にはCrizotinib(ザークリ[®])が承認され、2年後の2014年には第二世代のALK-TKIとされるAlectinib(アレセンサ[®])が世界に先駆けて承認された。

2010年からALK-TKIの良好な効果が報告されていたが、同じ2010年に報告されたCrizotinibに対するゲートキーパー変異(二次変異)をはじめとした様々な獲得

¹兵庫県立がんセンター呼吸器内科。

※第55回日本肺癌学会学術集会シンポジウム7「分子標的治療

の耐性克服～耐性メカニズム解明と治療の最前線～」。

耐性のメカニズムが発見・報告されている。

本稿では、ALK-TKIに対する獲得耐性のメカニズムや、現状でのALK融合遺伝子陽性肺癌に対する治療戦略、および獲得耐性の克服に向けた取り組みなどにつき述べる。

2. ALK-TKI に対する獲得耐性のメカニズム

これまでに様々なALK-TKIに対する耐性機構が報告されており、いわゆるゲートキーパー変異をはじめとする二次変異やALK融合遺伝子増幅などのALK依存性のものと、EGFR、c-KITおよびKRASなどのバイパス経路活性といったALKに依存しないものに大別される。

ALK依存性のメカニズムとして、まずはALK二次変異があげられる。ALK融合陽性肺癌に対するCrizotinibの有効性が最初に報告²された2010年には、早くもCrizotinibに対する耐性機構としてのALK二次変異が報告³された。特にL1196Mは、EGFRにおけるT790MあるいはBCR/ABLにおけるT315Iと同様のいわゆるゲートキーパー変異であると考えられている。ところが、Crizotinibによる二次変異としてL1196M以外にI1151Tins, L1152R, C1156Y, F1174L, G1202R, S1206Y, G1269Aなどの様々な種類の遺伝子変異が報告⁴されており、この点についてはEGFR-TKIに対する二次変異とは異なるとされる。さらに次世代ALK-TKIであるAlectinibにおいてV1180LやI1171T、あるいはG1202Rといった二次変異も報告^{5,6}され、CeritinibにおいてもF1174C, F1174VやG1202Rなどの二次変異が認められたと報告⁷されている。

また別のALK依存性のメカニズムとして、ALK融合遺伝子増幅によるメカニズムも報告されている。KatayamaらはH3122細胞から作製されたCrizotinib耐性細胞にEML4-ALKの増幅が認められた⁸と報告し、Doebeleらは、臨床でCrizotinibの投与が行われた11症例中2例においてALK融合遺伝子の増幅(copy number gain)が認められたと報告⁹している。

ALKに依存しないメカニズムとして、KatayamaらはCrizotinib投与前後で比較可能であった9例中4例でphospho-EGFRの発現の亢進が認められたが、いずれの症例でもEGFR遺伝子変異は認められなかったとする、EGFR活性化による耐性機構の報告¹⁰がある。同じ報告¹⁰で、Crizotinib耐性例の18例中2例でc-KITの活性化が認められ、*in vitro*においてCrizotinibにKIT-TKIでもあるImatinibを併用することにより抵抗性が改善するというようなc-KITの関与する耐性機構も述べられている。また、DoebeleらはCrizotinibに耐性化した同一症例において、肺病変からはALK-FISHのシグナル消失とEGFR遺伝子変異(L858R)が検出されたとする、

EGFR遺伝子変異が原因とする耐性機構を報告⁹している。しかしこの症例では、肝転移巣からは肺転移巣で認められたEGFR遺伝子変異は検出されず、同一症例内でもheterogeneityがあることが示唆されている。また、同じくDoebeleらはCrizotinib耐性症例において、G12CとG12VのKRAS遺伝子変異が検出されたとする報告⁹を行っているが、KRAS遺伝子変異自体にALK-TKI耐性機構においてどの程度の意義があるかは明らかにされていない。その他にも近年様々なメカニズムが報告^{11,12}されていることとあわせ、今後さらなる検討が望まれる。

3. 現状におけるALK融合遺伝子陽性肺癌に対する治療戦略

1) 現時点で使用可能なALK-TKIについて

Crizotinib(ザーコリ[®])は、最初のALK-TKIとして日常臨床に導入された。第I/II相試験であるPROFILE 1001試験の奏効率(response rate: RR)60.8%、無増悪生存期間(progression free survival: PFS)9.7ヶ月と良好な結果であった¹³。また第III相試験であるPROFILE 1014試験の主要評価項目であるPFSにおいて、化学療法群のPFS 7.0ヶ月に対しCrizotinib群のPFS 10.9ヶ月と有意に良好であったと報告¹⁴されている。

Alectinib(アレセンサ[®])はALK選択性の高いいわゆる第二世代のALK-TKIとして本邦で開発された薬剤であり、Crizotinibによる耐性変異であるL1196M(ゲートキーパー変異)に対しても有効であるとされ、c-METなどの他のキナーゼ阻害活性がきわめて低いことが報告¹⁵されている。我が国において行われた第I/II相試験(AF-001JP)において、ALK-TKIによる治療歴のない二次治療以降のALK融合遺伝子変異陽性肺癌症例に対し、RR 93.5%ときわめて良好な結果が認められた¹⁶ことより、2014年7月には世界に先駆けて本邦厚生労働省の承認を受けた。また、AlectinibはALKを選択的に阻害することから副作用は軽微であるとされている。さらに、AF-001JP試験におけるPFSは27.7ヶ月と良好な結果が報告されている。一方、海外においてはCrizotinib耐性例に対するAlectinibの第I/II相試験(AF-002JG)が行われ、RR 55%とCrizotinib耐性例においても良好な腫瘍縮小効果が認められることが報告¹⁷されている。

CeritinibもALK選択性の高いいわゆる第二世代のTKIであり、2014年4月には米国食品医薬品局(FDA)により承認されていることから、我が国においても近い将来に臨床導入されることが期待される。第I相試験(ASCEND-1)においてRR 61.8%と良好であり、PFSはALK未治療例で18.4ヶ月、ALK既治療例で6.9ヶ月と比較的良好な結果¹⁸であったとされる。また、日本人に

における第I相試験の結果も報告¹⁹されており、RR 53%であり Alectinib 耐性例にも効果が認められたとのことであった。

2) 治療のシーケンスについて

現時点での ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する初回化学療法として ALK-TKI を選択する場合には、まずは Crizotinib による治療を選択することが標準治療（日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2014 年版による推奨グレード A）と考えられ、Crizotinib failure 時には Alectinib に切り替えていくという治療戦略が考えられる。

しかしながら、少数例の第I/II相試験ではあるが Alectinib の良好な PFS や副作用の profile が良好と考えられることなどから、Alectinib を第一選択とすることも選択肢にあげられるのではないと思われる。だが、Crizotinib failure 後に Alectinib に変更することによる効果は良好であるとする試験結果の報告がある^{20,21}のに対し、Alectinib failure 後に Crizotinib に変更することにより効果が認められたのは現状では症例報告²⁰のレベルにとどまっている。このことから考えると、Alectinib 先行とすることは、やはり現在進行中の ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する初回治療としての Alectinib と Crizotinib の比較第III相試験である J-ALEX 試験の結果を確認する必要があると考える。ただし、この試験の主要評価項目は PFS であり、治療のシーケンスを考える上では副次評価項目である全生存期間を確認すべきである。また、Crizotinib の rechallenge が奏効したとの報告もあるが、すでに Alectinib が臨床導入されていることから考えると選択肢としてあげられる場面は限られるのではないかと考えられる。さらに、今後 Ceritinib が日常臨床に導入された際には、治療効果や副作用マネジメントの観点から、同じ第二世代である Alectinib との違いを考慮していく必要があるのではないと思われる。

3) beyond PD について

TKI failure が骨転移や脳転移などの限られた転移巣におこり、他の病巣の奏効が持続する、いわゆる“Oligoprogressive Disease”が問題となることがある。²¹“Oligoprogressive Disease”が認められた際に、局所治療を追加しつつ可能な限り TKI 治療を継続（beyond progressive disease (PD)）することにより PFS の延長がはかれることが報告^{21,22}されてきている。また、PROFILE1001 試験と 1005 試験（第II相試験）の統合解析結果によると、Crizotinib 治療が PD となった際に beyond PD として Crizotinib 治療を行わなかった群では PD 以後の生存期間中央値（median survival time : MST）3.9ヶ月であったのに対して行った群の MST は 16.4ヶ月と、有意に良好であったと報告²³されている。しかし、Crizotinib

failure にも効果があるとする Alectinib や Ceritinib といった第二世代の ALK-TKI が出てきている現在では早期の薬剤切り替えが良いとする意見もあり、今後の検討課題であると思われる。

4) 中枢神経系 (CNS) failure について

特に Crizotinib 治療後の再発部位として最も多いのは中枢神経系（central nervous system : CNS）であり、初再発部位の約 40% に認められるとの報告²³もある。これは Crizotinib の CNS への薬剤移行が低いことが原因とされている。それに対し、Alectinib は CNS への薬剤移行が良い²⁰とされ、実際に脳転移が認められる症例に対し Alectinib を投与することにより脳転移の縮小効果が認められたとの報告²⁰もある。また、Ceritinib においても Alectinib と同様に脳転移症例に対する有効性も報告²⁴されている。近年では脳転移に対しガンマナイフ、サイバーナイフなどの局所治療が頻用されるようになってきているが、それに伴う pseudoprogression も治療継続の上で問題となりうる。このことから考えて、Crizotinib 治療中に脳転移のみで増悪を認めた際には、可能な限り脳転移に対する照射を避けるという考え方から、より CNS への移行が良いとされる Alectinib への切り替えを考慮する方が良いとする意見もある。

4. 今後の ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する治療法の展望

1) 次世代 ALK-TKI

L1196M をはじめとする二次変異克服については、Alectinib や Ceritinib をはじめとした次世代 ALK-TKI による治療が考えられる。2014 年 11 月の本発表時における次世代 ALK-TKI 開発状況は Table 1 の通りである。このうち、すでに FDA の Breakthrough Therapy に指定されている AP26113 の第I/II相試験結果が 2014 年の欧州臨床腫瘍学会（ESMO）で報告²⁵され、全体の RR 72.2%、Crizotinib 既治療例の RR 69.2% と良好な結果であった。また、Alectinib や Ceritinib などの他の次世代 ALK-TKI と同様に脳転移に対する効果も期待されるとされている。また、Crizotinib 耐性遺伝子変異を克服しつつ、CNS への薬剤移行を高めた ALK/ROS1 阻害剤である PF-06463922 の開発も進められており、²⁶ これら次世代 ALK-TKI の登場が待たれるところである。

だが、これら次世代 ALK-TKI においても二次変異が問題となることは必定であり、それぞれの二次変異ごとに異なる薬剤感受性が認められるとされている。たとえば、Alectinib に対する二次変異のうち、I1171T に対しては Ceritinib が有効であると報告⁵されている。また、Alectinib および Ceritinib のいずれにおいても G1202R については薬剤感受性の面から問題となるとされてい

Table 1. Development Status of Next-generation ALK-TKIs in 2014

Compounds	Company	Status	Phase of development	Reference
Alectinib	Chugai	Approved in Japan (04-Jul-2014) FDA Breakthrough Therapy Designation	Phase III (vs Crizotinib)	Seto et al., <i>Lancet Oncol</i> 2013; Gadgeel et al., <i>Lancet Oncol</i> 2014
Ceritinib	Novartis	FDA Approved (29-Apr-2014)	Phase III (vs chemo)	Shaw et al., <i>N Engl J Med</i> 2014
AP26113	Ariad	FDA Breakthrough Therapy Designation	Phase II	Gettinger, et al., <i>ESMO</i> 2014
X-396	Xcovery	Investigational	Phase I	Horn et al., <i>ASCO</i> 2014
TSR-011	Tesaro	Investigational	Phase I/IIa	Weiss et al., <i>WCLC</i> 2013
RXDX-101 (NMS-E628)	Ignitya (Nerviano)	Investigational	Phase I/IIa	De Braud et al., <i>ASCO</i> 2014
PF-06463922	Pfizer	Investigational	Phase I/II	Zou et al., <i>EORTC-AACR-NCI</i> 2013

る^{6,7}が、PF-06463922は前臨床においてG1202Rにも有効であると報告²⁶された。

今後このような薬剤ごとの二次変異の解析およびそれに対する薬剤開発、ならびに治療戦略の研究が必要と考えられ、その検討の際には必ずre-biopsyが必要であると思われる。しかし、一般的に肺癌は組織採取が困難であることが多く、同時にre-biopsyの手法についても今後の重要な検討課題であると考えられる。

2) HSP90 阻害剤

ALK耐性克服に、分子シャペロンHSP90をターゲットとしたHSP90阻害剤の効果があるとされる。²⁷そのうちの一つであるAUY922の第II相試験の結果が報告²⁸され、RRは全体で32%、Crizotinib耐性例においても21%であり、現在Ceritinib併用の第I相試験が行われている。

3) TKI 併用

バイパス経路の活性化といった、ALKに依存しないメカニズムに対する治療戦略としてTKI併用療法が考えられており、CrizotinibにErlotinibやDacomitinibを併用する^{29,30}といった治療戦略が考えられている。しかし、現時点では有望な報告がない状況であり、今後のさらなる検討が期待される。

5. おわりに

以上ALK-TKI耐性に対する治療法の開発と現状につき述べた。非小細胞肺癌におけるALK肺癌の頻度は多くないが、適切な薬剤選択による長期予後が期待される場所であり、今後さらなる耐性機構の検討および薬剤開発や治療戦略の検討が望まれるところである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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;448:561-566.
2. 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;363:1693-1703.
3. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med*. 2010;363:1734-1739.
4. Lovly CM, Pao W. Escaping ALK inhibition: mechanisms of and strategies to overcome resistance. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ps2.
5. Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman EL, Khan TM, Gainor JF, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5686-5696.
6. Ignatius Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, Herman JM, Kain TS, Siwak-Tapp C, et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2014;9:549-553.
7. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee CC, Gainor JF, Crystal AS, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2014;4:662-673.
8. Katayama R, Khan TM, Benes C, Lifshits E, Ebi H, Rivera VM, et al. Therapeutic strategies to overcome crizotinib resistance in non-small cell lung cancers harboring the fusion oncogene EML4-ALK. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108:7535-7540.
9. Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, Kutateladze TG, Le AT, Weickhardt AJ, et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:1472-1482.
10. Katayama R, Shaw AT, Khan TM, Mino-Kenudson M, Solomon BJ, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung Cancers. *Sci Transl Med*. 2012;4:120ra17.

11. Tanizaki J, Okamoto I, Okabe T, Sakai K, Tanaka K, Hayashi H, et al. Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18:6219-6226.
12. Lovly CM, McDonald NT, Chen H, Ortiz-Cuaran S, Heukamp LC, Yan Y, et al. Rationale for co-targeting IGF-1R and ALK in ALK fusion-positive lung cancer. *Nat Med*. 2014;20:1027-1034.
13. 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;13:1011-1019.
14. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.
15. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19:679-690.
16. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
17. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1119-1128.
18. Felip E, Kim D, Mehra R, Tan DSW, Chow LQ, Camidge DR, et al. Efficacy and safety of ceritinib in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): An update of ASCEND-1. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 4):iv456-iv457 (Abstr 1295P).
19. Murakami H, Seto T, Takahashi T, Horiike A, Hirai F, Suenaga N, et al. Phase I study for ceritinib (LDK378) in Japanese patients with ALK genetic alterations. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 4):iv456 (Abstr 1294P).
20. Toyokawa G, Takenoyama M, Watanabe S, Toyozawa R, Inamasu E, Kojo M, et al. Dramatic response to crizotinib in an ALK-positive adenocarcinoma patient with disseminated intravascular coagulation. *J Thorac Oncol*. 2013;8:e96-e98.
21. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA Jr, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2012;7:1807-1814.
22. Gan GN, Weickhardt AJ, Scheier B, Doebele RC, Gaspar LE, Kavanagh BD, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;88:892-898.
23. Ou SH, Jänne PA, Bartlett CH, Tang Y, Kim DW, Otterson GA, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol*. 2014;25:415-422.
24. Shaw AT, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQ, Camidge DR, et al. Evaluation of ceritinib-treated patients (pts) with anaplastic lymphoma kinase rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases in the ASCEND-1 study. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 4):iv455-iv456 (Abstr 1293P).
25. Gettinger S, Bazhenova L, Salgia R, Langer C, Gold K, Rosell R, et al. ALK inhibitor AP26113 in patients with advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated efficacy and safety data. *Ann Oncol*. 2014;25(Suppl 4):iv455 (Abstr 1292P).
26. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 Inhibitor, Overcomes Resistance to First and Second Generation ALK Inhibitors in Preclinical Models. *Cancer Cell*. 2015;28:70-81.
27. Sang J, Acquaviva J, Friedland JC, Smith DL, Sequeira M, Zhang C, et al. Targeted inhibition of the molecular chaperone Hsp90 overcomes ALK inhibitor resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov*. 2013;3:430-443.
28. Felip E, Carcereny E, Barlesi F, Gandhi L, Sequist LV, Kim SW, et al. Phase II activity of the HSP90 inhibitor AUY922 in patients with ALK-rearranged (ALK+) or EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9):ix152 (Abstr 4380).
29. Ou SI, Govindan R, Eaton K, Argiris A, Otterson G, Robert F, et al. Phase I/II dose-finding study of crizotinib (CRIZ) in combination with erlotinib (E) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9):ix424 (Abstr 1291P).
30. Jänne PA, Shaw AT, Giaccone G, Camidge DR, Shreeve SM, Goldberg Z, et al. Phase I trial of irreversible pan-ErbB inhibitor dacomitinib (DAC) in combination with ALK/MET inhibitor crizotinib (CRIZ) in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9):ix423 (Abstr 1290P).