

REVIEW ARTICLE

非小細胞肺癌における抗 HER3 抗体 patritumab による EGFR 阻害剤耐性の克服について

米阪仁雄¹

Anti-HER3 Antibody Patritumab Overcomes Resistance to EGFR Inhibitor in Non-small Cell Lung Cancer

Kimio Yonesaka¹

¹Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Objectives.** In the present study, we elucidated the mechanism underlying EGFR inhibitor resistance and examined whether the anti-HER3 antibody patritumab can overcome this resistance. Furthermore, heregulin, a HER3 ligand, was assessed in regard to whether it could be used as a predictive biomarker of patritumab plus erlotinib therapy in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods.** The EGFR mutant NSCLC cell line PC9HRG with a high heregulin expression was used to evaluate the sensitivity of patritumab and erlotinib and the effects of these drugs on intracellular signaling. The heregulin expression was measured using tissue samples obtained from NSCLC patients treated with patritumab plus erlotinib or placebo plus erlotinib in a randomized phase II study (HERALD study). **Results.** PC9 cells were found to be sensitive to erlotinib, whereas PC9HRG cells were resistant to erlotinib, as HER3 was reactivated depending on the heregulin expression. The degree of susceptibility to patritumab also depended on the heregulin expression level, not the HER3 expression level, among 49 NSCLC cell lines. Resistance to erlotinib was overcome by the patritumab combination in PC9HRG cells. Therefore, patritumab plus erlotinib significantly prolonged the progression-free survival versus the placebo plus erlotinib in the NSCLC patients with a high heregulin expression in this randomized phase II clinical study. **Conclusions.** EGFR inhibitor resistance is induced by heregulin overexpression in NSCLC; however, this resistance is overcome by patritumab combination therapy.

(JLCC. 2015;55:948-955)

KEY WORDS — Patritumab, Erlotinib, Heregulin, Non-small cell lung cancer, Human epidermal growth factor receptor

Reprints: Kimio Yonesaka, Department of Medical Oncology, Kinki University Faculty of Medicine, 377-2 Ohno-higashi, Osaka-Sayama-shi, Osaka 589-8511, Japan (e-mail: yonesaka2002@yahoo.co.jp).

要旨 — **目的.** 非小細胞肺癌における EGFR 阻害剤の耐性機序を解明し、抗 HER3 抗体 patritumab (Pmab) と EGFR 阻害剤 erlotinib (Erl) の併用効果を確認する。そしてこの効果を予測するバイオマーカーとして HER3 受容体のリガンドであるヘレグリン (HRG) の有用性について評価する。**方法.** HRG 遺伝子を導入した EGFR 遺伝子変異型肺癌細胞株 PC9HRG を用いて Erl, Pmab 及び両薬剤の併用に対する感受性や細胞内シグナル伝達について評価する。非小細胞肺癌症例を対象とした Pmab と Erl 併用療法の第 II 相臨床試験において、HRG

の発現を評価する。**結果.** Erl 感受性 PC9 細胞株は、HRG 遺伝子の導入によって同薬剤に対し耐性化し、これは HRG に依存した HER3 受容体の活性化によるものであった。そして PC9HRG 株は Pmab の併用によって Erl への耐性を克服された。第 II 相臨床試験の結果、HRG 高発現症例において Pmab と Erl の併用療法はプラセボと Erl の併用療法に比べ有意に無増悪生存期間を延長した。**結論.** 肺癌において HRG は EGFR 阻害剤への耐性化をもたらすが、この耐性は Pmab の併用療法により克服された。

¹近畿大学医学部腫瘍内科学部門。

別刷請求先：米阪仁雄，近畿大学医学部腫瘍内科学部門，〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 (e-mail: yonesaka2002@

yahoo.co.jp)。

※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～」。

索引用語——パトリツマブ, エルロチニブ, ヘレグリン, 非小細胞肺癌, 上皮成長因子受容体

はじめに

進行期の EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌の治療では, EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) による薬物療法が標準治療である.^{1,3} Gefitinib や erlotinib などの EGFR-TKI の大規模な臨床試験によると, 同薬剤は EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌症例に対しおよそ 70% の奏効率, およそ 10 か月の無増悪生存期間をもたらした. これらの成績は, 従来の標準治療である殺細胞性抗癌剤に比べ有意に優れたものである. しかしながら EGFR-TKI の継続投与によって, 癌細胞はやがて同剤に対し耐性を獲得する (獲得耐性). この獲得耐性は臨床上大きな問題となっており, 今後克服しなければならない課題である. 獲得耐性の機序には種々のものが報告されているが, 未だ完全には解明されていない. 我々は, EGFR-TKI への耐性化をきたす機序の一つとして, HER3 受容体のリガンドであるヘレグリンの過剰発現とそれに伴う HER3 受容体の活性化を同定した.⁴ またこの耐性の克服には抗 HER3 抗体である patritumab の併用療法が有用であることを前臨床試験から臨床試験を通じて確認した. 本稿ではこれらについて紹介し, 現在進行中の臨床試験についても言及したい.

HER3 受容体の活性化による EGFR-TKI への耐性について

EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌における EGFR-TKI への耐性化の機序は, これまでに複数報告されている. 特に重要なものに EGFR 遺伝子のエクソン 20 における二次的な変異 T790M が挙げられる.⁵ 同遺伝子変異により EGF 受容体のチロシンキナーゼ部位は三次元構造の変化をきたし, ATP に対する親和性が高まり, 結果として癌細胞は gefitinib などの EGFR-TKI に耐性となる. 現在 T790M 依存性 EGFR-TKI 耐性症例を対象とした第 3 世代の EGFR-TKI (AZD-9291, rociletinib など) の臨床開発が進んでおり, 優れた抗腫瘍効果を示している.^{6,7} またこの他の耐性機序として MET 遺伝子増幅や HER2 遺伝子増幅によるバイパスシグナルを介したものが報告されている.^{8,9} 我々のグループはあらたな EGFR-TKI への耐性化の機序として, EGF 受容体と同じ HER ファミリーに属する HER3 受容体のリガンドであるヘレグリンの過剰発現とそれに伴う HER3 受容体の活性化を報告した.⁴

EGFR 遺伝子変異型肺癌では EGF 受容体は HER3 受

容体と結合し, HER3 受容体及びその下流シグナル (主に AKT タンパク) を強力に活性化することでアポトーシス抵抗性を保っている (Figure 1A).⁸ そして EGFR-TKI の投与下では EGF 受容体の不活性化に引き続き, HER3 受容体, AKT の不活性化が起こるため癌細胞はアポトーシスをきたす (Figure 1B). 既報によると EGFR-TKI に耐性である癌細胞の一部では HER3 受容体は EGFR 非依存的に活性化されており, EGFR-TKI 投与下でもアポトーシス抵抗性を保っている.^{8,10} 従って EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌では, HER3 受容体は EGFR-TKI への感受性あるいは耐性を規定する重要な役割を担っているといえる.

ヘレグリンは HER3 受容体のリガンドであり, 同受容体に結合するとその細胞外ドメインの三次元構造を変化させて受容体同士の二量体形成を促す. 興味深いことに結腸・直腸癌における抗 EGFR 抗体 cetuximab 治療では, ヘレグリンの過剰発現症例は同薬剤に対し耐性であることが報告されていた.¹¹ すなわち結腸・直腸癌の腫瘍組織あるいは血清においてヘレグリンが高発現している症例では有意に cetuximab 治療後の予後が不良であり, また同治療に耐性である症例では奏効例に比べ有意にヘレグリンの発現レベルが高かった. 同様に今回の検討によって, EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌においてもヘレグリンが EGFR-TKI への耐性に関与することが確認された.⁴ すなわち EGFR-TKI 感受性 EGFR 遺伝子変異型肺癌細胞株 PC9 にヘレグリン遺伝子を導入した株 PC9HRG は, *in vitro*, *in vivo* のいずれの検討においても EGFR-TKI である erlotinib に対し耐性に変化した. また細胞内シグナル伝達の解析結果によるとヘレグリン導入株 PC9HRG では erlotinib の曝露後 3 時間後までは HER3 受容体及びその下流の AKT の活性化は抑制されるが, 3 時間以降ではこれらは継時的に再活性化された.⁴ そして PC9HRG 細胞株では erlotinib 曝露後, HER3 受容体は HER2 受容体と好んで結合することがわかった. これらの結果が示唆することは, ヘレグリン高発現癌細胞では EGFR-TKI の曝露後, HER3 受容体の活性化が EGFR 依存性からヘレグリン (及び HER2 受容体) 依存性に移行することである (Figure 1C). そしてこのヘレグリン (及び HER2 受容体) 依存的な HER3 受容体の活性化によって, 癌細胞は EGFR-TKI に対する耐性を獲得する.

実際に EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌の EGFR-TKI (gefitinib) 治療例を対象にヘレグリンの発現を測定

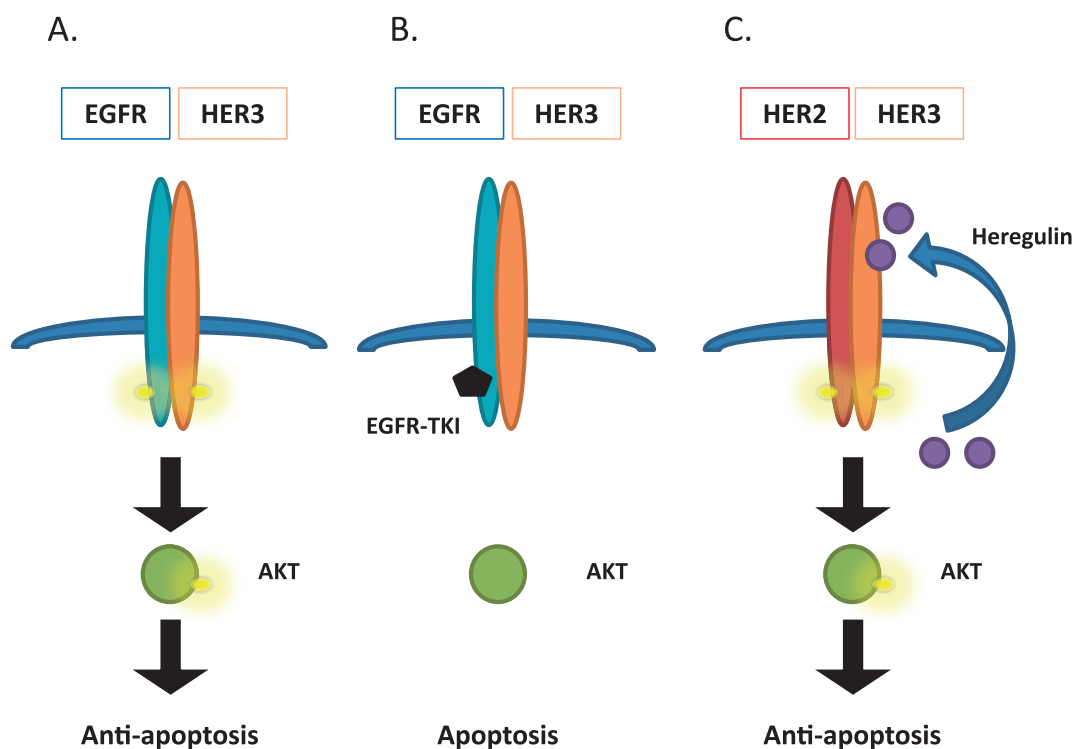


Figure 1. Mechanisms of EGFR-TKI resistance mediated by heregulin in EGFR mutant NSCLC. **A.** Intracellular EGFR-HER3-AKT signaling pathway under no treatment. **B.** Intracellular EGFR-HER3-AKT signaling pathway under EGFR-TKI treatment. **C.** Intracellular HER2-HER3-AKT signaling pathway in cancer cells with a high heregulin expression. EGFR-TKI; EGFR tyrosine kinase inhibitor.

した。⁴ 7 症例が gefitinib 単剤により治療を行われ、いずれも奏効を達成したが、その後の継続投与によって同薬への耐性を獲得した。耐性獲得後に腫瘍組織を採取し、治療前の組織とヘレグリンの発現量を定量的 PCR 法によって比較した。その結果、7 例中 2 例で有意に耐性獲得後にヘレグリンの発現が亢進していた。またこの 2 例について耐性後の腫瘍組織に EGFR 遺伝子の二次変異 T790M や HER2 遺伝子増幅、MET 遺伝子増幅といった既報の耐性因子がいずれも確認されず、ヘレグリンの発現亢進に依存した EGFR-TKI への耐性であることが示唆された。また他のグループの報告においても、非小細胞肺癌においてヘレグリンの高発現症例では erlotinib 治療に対し抵抗性であることが散見される。^{12,13}

抗 HER3 抗体 patritumab による EGFR-TKI への耐性克服治療とそのバイオマーカーとしてのヘレグリンについて

以上のようにヘレグリンによる HER3 受容体の活性化は、EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌における EGFR-TKI への耐性に関与することが確認された。またこの他に HER3 受容体の発現亢進は様々な癌種で予後不良因子となることが報告されている。^{14,15} このため HER3 受

容体は悪性腫瘍の薬物療法の開発において重要な治療標的であると考えられ、多くの HER3 阻害剤が開発途上にある (Table 1)。HER3 受容体のユニークな特徴として他の HER ファミリーの受容体と比べそのキナーゼ活性に乏しいため、HER3 受容体の阻害剤はいずれもチロシンキナーゼ阻害剤でなく抗体薬である。これらの抗 HER3 抗体の一つである patritumab は、完全ヒト化された抗体であり、HER3 受容体の細胞外ドメインに結合しその作用を阻害する。非小細胞肺癌細胞株 (n=49) を用いた同薬の *in vitro* での感受性試験では、一部の細胞株に対し増殖抑制効果を認めた。⁴ そしてこの感受性を規定する因子として HER3 発現量、(HER3 リガンドの)ヘレグリン発現量、EGFR 遺伝子変異の有無などが評価された。その結果、patritumab の直接の標的である HER3 受容体の発現量と同薬の細胞増殖抑制効果には有意な関連を認めず、むしろ HER3 受容体のリガンドであるヘレグリン発現量と効果は有意に相関した。そして EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌細胞株はいずれも patritumab に対し抵抗性であった。ヘレグリン高発現細胞株は *in vivo* のマウス移植モデルでの感受性試験においても patritumab に対し高い感受性を示し、一方ヘレグリン低発現細胞株は同薬への感受性を示さなかった。⁴ また細胞内シグナル伝達

Table 1. Anti-HER3 Antibodies Under Research in Clinical Trials

Compound's name	Companies name	Clinical trial
Patritumab	Daiichi-Sankyo	Phase III
Duligotumab	Roche	Phase II
Seribantumab (MM-121)	Merrimack	Phase II
MM-111	Merrimack	Phase II
LJM716	Novartis	Phase I
RG-7116	Roche	Phase I
GSK2849330	GLaxoSmithKline	Phase I
REGN1400	Regeneration Pharmaceuticals	Phase I
AV-203	AVEO Pharmaceuticals	Phase I
KTN3379	Kolltan Pharmaceuticals	Phase I

の解析結果では、ヘレグリン高発現細胞株は、patritumab の曝露によって HER3 受容体及びその下流に存在する AKT の活性化が顕著に阻害された。⁴ 一方ヘレグリン低発現細胞株では、patritumab 曝露後も HER3 受容体及び AKT の活性化の阻害は確認されなかった。以上の結果より、patritumab の効果予測バイオマーカーが HER3 受容体のリガンドであるヘレグリンであることが示唆された。

次に patritumab が EGFR-TKI への耐性克服において有用であるか前臨床試験にて確認した。⁴ 前述のヘレグリン遺伝子導入 EGFR 遺伝子変異型肺癌細胞株 PC9HRG は、*in vitro* での細胞増殖抑制試験において erlotinib 単剤あるいは patritumab 単剤への治療に対し抵抗性であったが、両薬剤を併用することで強力に細胞増殖を抑制された。同様の結果が、*in vivo* のマウス移植モデルにおける感受性試験においても再現された (Figure 2).⁴ 一方、他の耐性機序を有する EGFR 遺伝子変異型肺癌細胞株、すなわち T790M 遺伝子変異を獲得した細胞株、あるいは MET 遺伝子増幅を獲得した細胞株は patritumab 単剤あるいは patritumab と erlotinib の併用療法に対し耐性であった。これらの結果は、patritumab がヘレグリン依存性の EGFR-TKI の耐性克服においてのみ有用であることを示唆している。

また細胞内シグナル伝達の解析では、ヘレグリン導入株 PC9HRG は erlotinib 単剤曝露で曝露開始後 3 時間以降、HER3 受容体及びその下流の AKT の再活性化をきたしたが、erlotinib と patritumab を併用することで HER3 受容体及び AKT の再活性化は 24 時間以上にわたり抑制された。⁴ また共免疫沈降法による検討の結果、PC9HRG 細胞では erlotinib 単剤治療によって HER3 受容体と HER2 受容体のヘテロ二量体の形成が促されたが、erlotinib と patritumab の併用治療では、このヘテロ

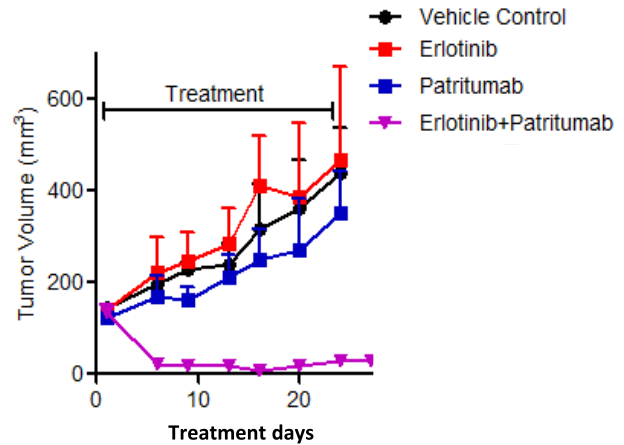


Figure 2. Heregulin-expressing EGFR mutant NSCLC cell line PC9HRG mouse xenograft model study evaluating the efficacy of erlotinib alone, patritumab alone and both drugs in combination. This figure is cited from reference 4.

二量体の形成は阻害された。⁴

以上をまとめるとヘレグリンを高発現している肺癌細胞 (PC9HRG など) では、HER3 受容体はヘレグリン (及び HER2 受容体) に依存して活性化されており、EGFR-TKI 単剤治療では HER3 受容体とその下流の AKT を阻害できない (Figure 3A)。一方、同細胞に EGFR-TKI と同時に抗 HER3 抗体 patritumab を投与すると、HER3 受容体はヘレグリン (及び HER2 受容体) に依存した活性化も阻害される (Figure 3B)。そしてこの両薬剤の併用は強力に AKT の活性化を阻害し、アポトーシスをきたす。

非小細胞肺癌症例を対象とした patritumab と erlotinib の併用療法の無作為化比較第 II 相臨床試験 (HERALD 試験) とそのバイオマーカー解析について

以上の前臨床試験の結果、ヘレグリンの発現が patritumab の効果を予測するバイオマーカーであり、なおかつ patritumab はヘレグリン依存性の EGFR-TKI の耐性克服に有用であることが示唆された。これらについて臨床においても再現性が得られるか、ヘレグリンをあらかじめ定めたバイオマーカーとして erlotinib と patritumab の併用療法の臨床試験が行われた。¹² 試験の対象は、進行期非小細胞肺癌で EGFR-TKI を除く化学療法既治療症例で、登録適格基準を満たした症例は、以下の 3 群のいずれかの治療群に無作為に振り分けられた (Figure 4A)。すなわち高用量の patritumab (18 mg/kg) と erlotinib の併用療法群 (高用量 patritumab 併用群)、低用量の patritumab (9 mg/kg) と erlotinib の併用療法群 (低用量 patritumab 併用群)、そしてプラセボと erlotinib

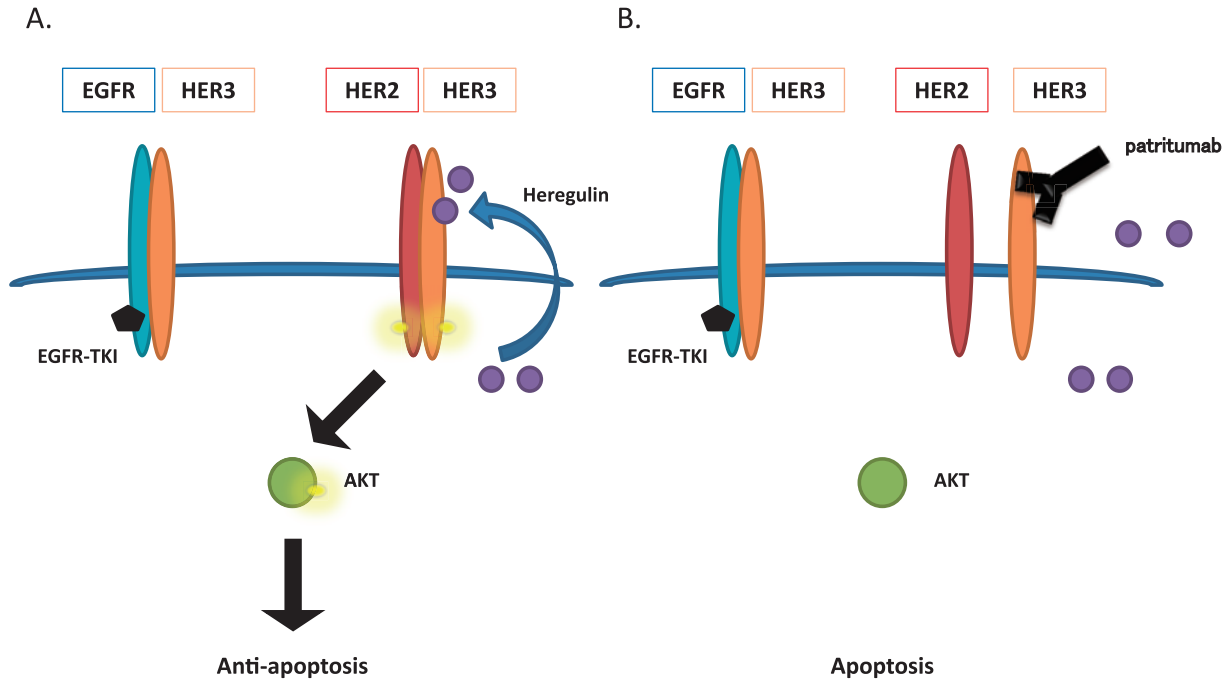


Figure 3. Anti-HER3 antibody patritumab in combination with EGFR-TKI alters the intracellular signaling pathway in heregulin-expressing EGFR mutant NSCLC. **A.** Intracellular signaling pathway in heregulin-expressing EGFR mutant NSCLC under erlotinib treatment. **B.** Intracellular signaling pathway in heregulin-expressing EGFR mutant NSCLC under patritumab combination treatment with erlotinib. EGFR-TKI; EGFR tyrosine kinase inhibitor.

の併用療法群（プラセボ併用群）である。いずれの群でも erlotinib は 1 日 1 回 150 mg を経口投与し、patritumab あるいはプラセボを 3 週間隔で経静脈的に投与された。本試験の主要評価項目は無増悪生存期間と安全性であり、副次的にバイオマーカーについて評価された。バイオマーカーに関して、あらかじめ定めた定量的 PCR 法で腫瘍組織のヘレグリン mRNA の定量を行い、その発現量と治療効果との関係性を評価された。215 症例が欧米にて試験に登録の上、治療を施行された。

試験の結果、212 症例が intent-to-treat (ITT) 解析の対象となり(高用量 patritumab 併用群 70 名, 低用量 patritumab 併用群 71 名, プラセボ併用群 71 名), 各群間に患者背景の大きな偏りはみられなかった。¹² そしてこの ITT 解析対象例の 3 群間に有意な無増悪生存期間の差を認めなかった(高用量 patritumab 併用群 vs 低用量 patritumab 併用群 vs プラセボ併用群, 中央値 1.4 vs 2.5 vs 1.6 か月, ハザード比 [95% 信頼区間] 高用量 patritumab 併用群 ; 0.98 [0.67~1.42], 低用量 patritumab 併用群 ; 0.77 [0.52~1.13]). 同様に全生存期間についても 3 群間で有意な差を認めなかった(ハザード比 [95% 信頼区間] 高用量 patritumab 併用群 ; 1.23 [0.83~1.80], 低用量 patritumab 併用群 ; 0.93 [0.63~1.37]).

次にバイオマーカー解析についてみると、腫瘍組織の

ヘレグリン mRNA の測定は 215 例中 103 例で可能であった。¹² ヘレグリン mRNA 発現の分布は、正規分布パターンを示した (Figure 4B). そしてヘレグリン mRNA 発現の Δ CT 値の中央値 (3.9) をカットオフ値として、カットオフ値以上をヘレグリン高発現症例 (n=51), カットオフ値以下をヘレグリン低発現症例 (n=50) と定めた。ヘレグリン高発現症例を対象として 3 群間の治療効果について比較検討したところ、高用量 patritumab 併用群, 低用量 patritumab 併用群のいずれもプラセボ併用群に比べ有意に無増悪生存期間を改善した(ハザード比 [95% 信頼区間] 高用量 patritumab 併用群 ; 0.37 [0.16~0.85], 低用量 patritumab 併用群 ; 0.29 [0.13~0.66], Figure 4C). 一方ヘレグリン低発現症例を対象とした 3 群間の検討では、patritumab の併用による無増悪生存期間の有意な延長はみられなかった。

以上の結果より前臨床試験で予測されたように、非小細胞肺癌症例においてヘレグリン mRNA は patritumab と erlotinib の併用療法の効果予測因子であることが臨床的に確認された。一方 HER3 受容体の発現レベルと patritumab 併用療法の効果との関係も評価されたが、前臨床試験と同様に両者の間に有意な相関関係はみられなかった。¹²

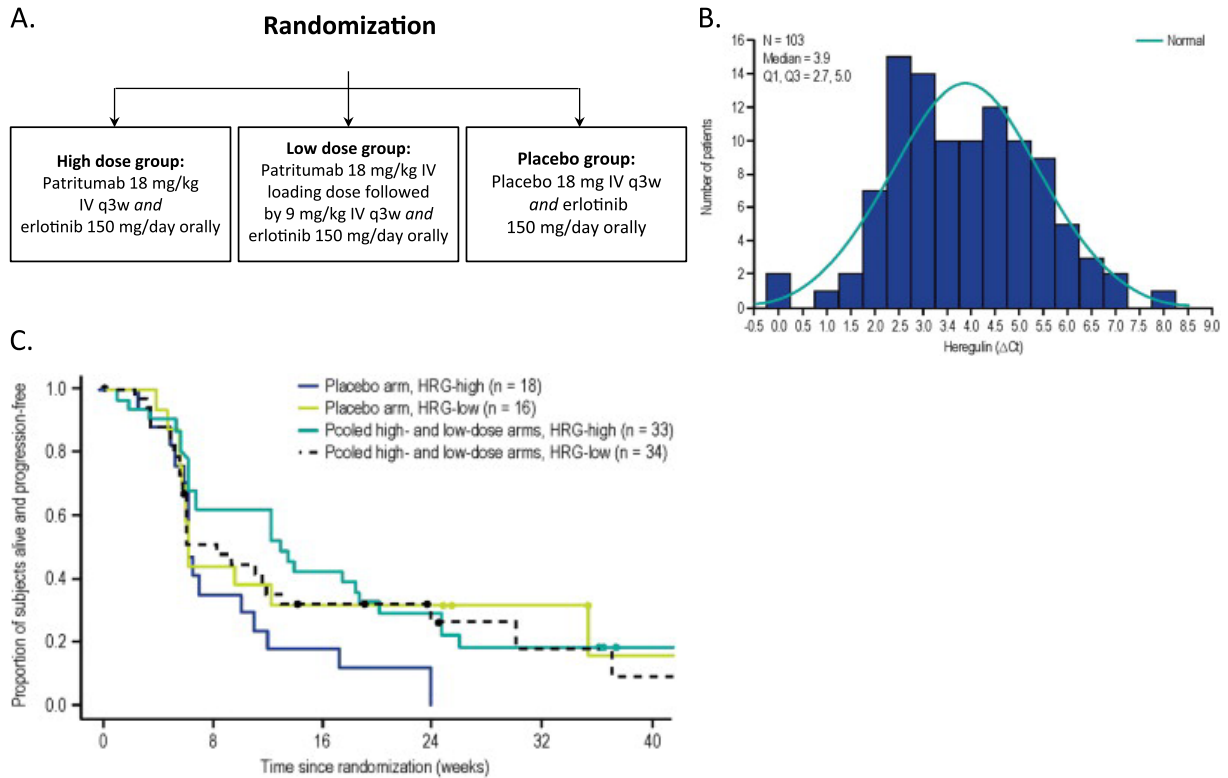


Figure 4. Phase II HERALD study of patritumab with erlotinib in advanced NSCLC subjects. **A.** Trial flow. **B.** Distribution of heregulin mRNA in the HERALD study. **C.** Kaplan-Meier survival curve for progression-free survival in the HRG-high and HRG-low patients in the placebo and patritumab arms. This figure is cited from reference 12. HRG; heregulin, Δ Ct; median delta threshold cycle, Q; quartile.

ヘレグリン陽性非小細胞肺癌症例を対象とした patritumab と erlotinib の併用療法の無作為化比較第 III 相臨床試験 (HER3-Lung 試験) について

以上のような非小細胞肺癌症例を対象とした patritumab と erlotinib の併用療法の第 II 相臨床試験 (HERALD 試験) の結果に基づき、現在同治療法においては第 III 相臨床試験 (HER3-Lung 試験) にて生存期間の延長効果の検証がグローバルに進められている (Figure 5)。第 II 相臨床試験ではあらかじめヘレグリン mRNA の中央値をカットオフ値と定めて試験が行われたが、試験治療の効果を予測する最適なカットオフ値は異なる可能性が残る。そこで第 III 相試験は 2-part に分かれており、Part A ではヘレグリン mRNA の発現レベルと治療効果の関係を追加で評価し、ヘレグリン mRNA の最適なカットオフ値が決定される。そして Part B ではこのカットオフ値に基づきヘレグリン陽性例を選択し、patritumab (9 mg/kg) と erlotinib の併用治療とプラセボと erlotinib の併用治療の 2 群間で全生存期間の延長を検証する試験が行われる。

まとめ

肺癌治療は分子標的薬剤全盛の時代を迎え、有望な薬剤が多く見受けられる。同時にバイオマーカーを利用して治療効果を見込まれる症例を選別することが、効率的に薬剤の臨床開発を進める上で重要であり、何より効果に乏しい不要な治療を避けられることは個々の患者にとって大きな利点である。抗 HER3 抗体 patritumab の開発においても、前臨床試験を通じて見出されたバイオマーカー・ヘレグリンの有用性が第 II 相臨床試験で確認されており、さらにヘレグリン陽性例を対象を絞った第 III 相臨床試験がグローバルで進行中である。同様に他の抗 HER3 抗体である MM-121 も非小細胞肺癌において臨床開発が進んでいる。興味深いことに非小細胞肺癌を対象とした MM-121 と erlotinib の併用療法の第 II 相臨床試験においてもヘレグリン mRNA は同治療法の効果予測因子であると明らかになり、現在 MM-121 の臨床開発もヘレグリン陽性症例を対象に進められている。¹³ ヘレグリンをバイオマーカーとして利用することが、非小細胞肺癌においてさらなる個別化治療の進展につながるかと期待される。

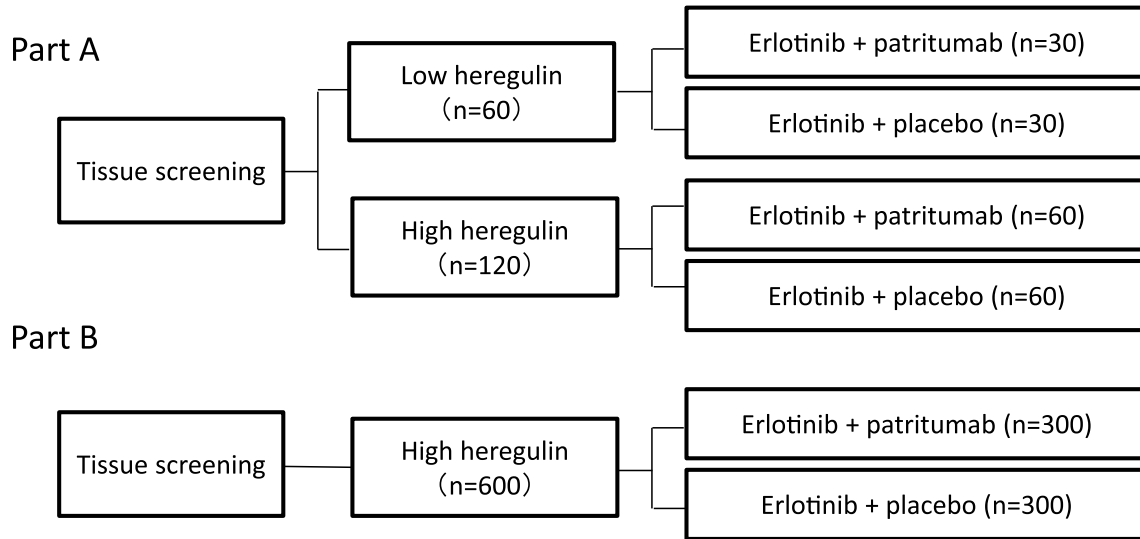


Figure 5. Study flow of patritumab combination therapy with erlotinib in a phase III clinical study of advanced NSCLC patients (HER3-Lung).

また EGFR 遺伝子変異型肺癌の治療戦略, 特に EGFR-TKI への耐性獲得後の治療についても進歩しつつある. T790M 陽性症例では第 3 世代 EGFR-TKI が優れた抗腫瘍効果を示したが, 他方 T790M 陰性例における治療戦略は定まっていない. 自験例で gefitinib に対し耐性を獲得した EGFR 遺伝子変異型非小細胞肺癌の一部の症例でヘレグリンが高発現しており, かつ T790M を含め他の耐性因子がみられなかった点は興味深く, 今後 EGFR-TKI 耐性獲得後にも抗 HER3 抗体の有用性を検討する必要性を想起する.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010;362:2380-2388.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, 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.* 2010;11:121-128.
- Yonesaka K, Hirotani K, Kawakami H, Takeda M, Kaneda H, Sakai K, et al. Anti-HER3 monoclonal antibody patritumab sensitizes refractory non-small cell lung cancer to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Oncogene.* 2015 [Epub ahead of print]
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Koehler O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005; 352:786-792.
- Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372:1689-1699.
- Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rocicetinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:1700-1709.
- Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039-1043.
- Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, Nebhan CA, Song X, de Stanchina E, 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.* 2012;2:922-933.
- Sergina NV, Rausch M, Wang D, Blair J, Hann B, Shokat KM, et al. Escape from HER-family tyrosine kinase inhibitor therapy by the kinase-inactive HER3. *Nature.* 2007;445:437-441.
- Yonesaka K, Zejnullahu K, Okamoto I, Satoh T, Cappuzzo F, Souglakos J, et al. Activation of ERBB2 signaling causes resistance to the EGFR-directed therapeutic antibody cetuximab. *Sci Transl Med.* 2011;3:99ra86.
- Mendell J, Freeman DJ, Feng W, Hettmann T, Schneider M, Blum S, et al. Clinical translation and validation of a predictive biomarker for patritumab, an anti-human epidermal growth factor receptor 3 (HER3) monoclonal antibody, in patients with advanced non-small cell lung cancer. *EBioMedicine.* 2015;2:264-271.
- Sequist LV, Lopez-Chavez A, Doebele RC, Gray JE, Harb WA, Modiano MR, et al. A randomized phase 2 trial of

- MM-121, a fully human monoclonal antibody targeting ErbB3, in combination with erlotinib in EGFR wild-type NSCLC patients. *J Clin Oncol*. 2014;32(Suppl):abstr 8051.
14. Yi ES, Harclerode D, Gondo M, Stephenson M, Brown RW, Younes M, et al. High c-erbB-3 protein expression is associated with shorter survival in advanced non-small cell lung carcinomas. *Mod Pathol*. 1997;10:142-148.
 15. Cappuzzo F, Toschi L, Domenichini I, Bartolini S, Ceresoli GL, Rossi E, et al. HER3 genomic gain and sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer*. 2005;93:1334-1340.