

日本肺癌学会バイオマーカー委員会編
肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き

4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常

4-8. HER2

(2024年4月改訂版)

目次

はじめに	2
(1) <i>HER2/ERBB2</i> 遺伝子とその異常	2
(2) NSCLC でみられる <i>HER2</i> 遺伝子変異	2
(3) <i>HER2</i> 遺伝子変異の頻度と臨床的特徴	3
(4) <i>HER2</i> 遺伝子変異肺癌に対する治療法の開発	4
(5) 耐性メカニズム	4
(6) <i>HER2</i> 遺伝子変異の検出法	5
おわりに	5
参考文献	9

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

須田 健一, 畑中 豊, 荒金 尚子, 後藤 功一, 阪本 智宏, 里内 美弥子, 枝園 和彦, 宗 淳一, 朝重 耕一, 松本 慎吾, 三窪 将史, 谷田部 恭, 横内 浩, 清水 淳市, 豊岡 伸一

はじめに

HER2 は human epidermal growth factor receptor 2 (ヒト上皮成長因子受容体 2) の略であり、ERBB2 と呼ばれる受容体型チロシンキナーゼ (RTK: receptor tyrosine kinase) である。HER2 は HER family のひとつであり、HER family には他に EGFR (epidermal growth factor receptor)、HER3、HER4 が含まれる。これらの RTK は構造的にも高い相同性を有しており、ホモダイマーやヘテロダイマーを形成することで活性化する¹

HER family に属する RTK のうち、EGFR 遺伝子変異は肺腺癌において最も頻度の高い遺伝子異常のひとつである。2004 年に発見されて以降、EGFR 変異肺がんに対する治療戦略は大いに発展した(肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き「4. バイオマーカー検査の対象となる遺伝子とその異常 4-1. EGFR」参照)。一方、HER2 遺伝子変異も 2004 年に発見されていたが²、HER2 変異肺がんに対する分子標的治療(主に第 2 世代の pan-HER 阻害剤)については、多少の臨床効果は認められるものの、承認に至るような十分に治療効果を有する薬剤はなかった³⁻⁷。この理由のひとつとして、肺がんにおける HER2 変異で最も頻度が高いものが Exon 20 の挿入変異であり、EGFR での Exon 20 挿入変異と同様に、チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI: tyrosine kinase inhibitor) の効果が比較的乏しいことが挙げられる。しかし TKI ではなく、HER2 に対する抗体薬物複合体 (ADC: antibody-drug conjugate) のひとつであるトラスツズマブ デルクステカンが HER2 変異陽性肺がん治療に応用されたことで (2023 年 8 月に本邦でも承認)、HER2 変異肺がんに対する個別化治療も大きく進み始めた。

(1) HER2/ERBB2 遺伝子とその異常

HER2/ERBB2 遺伝子は 17 番染色体長腕 (17q11.2-q12) に存在する。HER2 タンパクはその他の RTK と同様、細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン、細胞内ドメインからなる。しかしその他の HER family メンバーと異なり、HER2 はリガンドと結合することなくその他の HER family メンバーと 2 量体を形成し、下流経路を活性化さ

せるという特徴を有する。また HER2 は内在化や分解を受けにくく、キナーゼの活性化と下流シグナルの伝達がより長く持続するとの報告もある。HER2 を含む HER family メンバーは、下流経路の活性化を経て、細胞増殖・アポトーシス抑制などに関するシグナルを活性化させる。

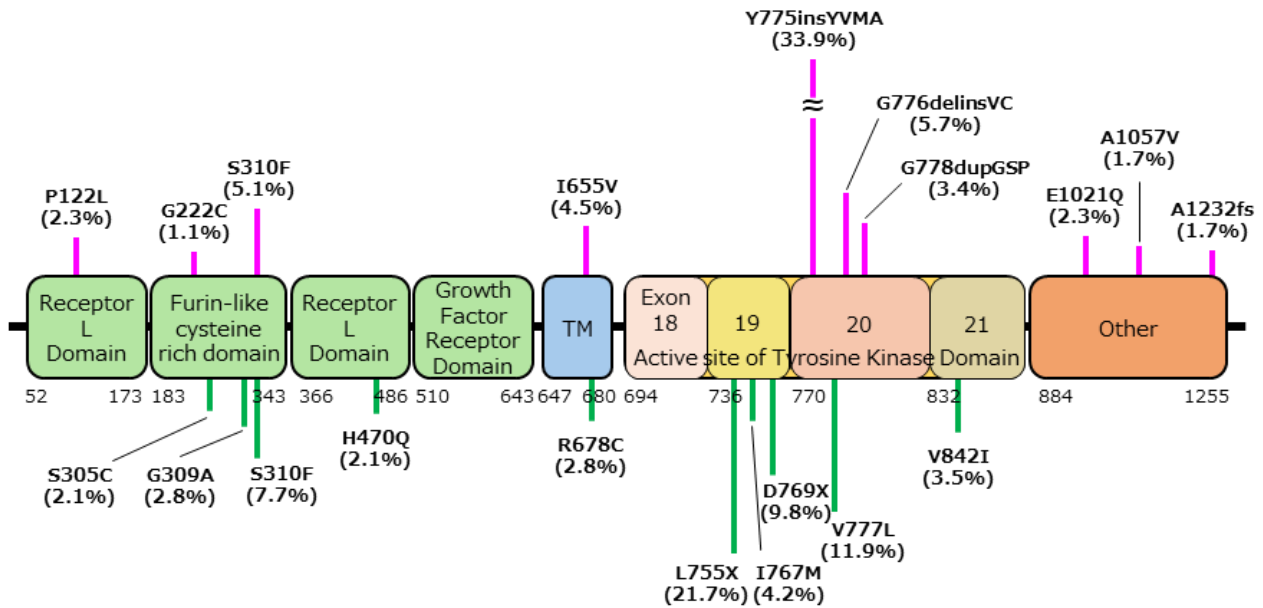
HER2 の異常活性化はさまざまな固形がんでは認められ、活性化の機序として、遺伝子変異や遺伝子増幅、タンパク過剰発現が知られている。非小細胞肺癌 (NSCLC) でもタンパク過剰発現や遺伝子増幅が低頻度ながら認められ、また EGFR 変異肺がんにおいては EGFR-TKI 獲得耐性機序として HER2 遺伝子増幅が生じることも報告されている⁸。しかし 2023 年 8 月現在、NSCLC において治療標的となる HER2 異常は、HER2 遺伝子変異のみである。HER2 遺伝子変異は、EGFR 遺伝子変異や KRAS 遺伝子変異、ALK や ROS1 の遺伝子転座など、NSCLC のドライバー変異と基本的には相互に排他的な関係にあり⁹、同様に NSCLC におけるドライバー変異のひとつとされている。

(2) NSCLC でみられる HER2 遺伝子変異

HER2 遺伝子変異は、乳がん、胃がん、子宮がん、胆道がん、結腸直腸がん、膀胱がんなどさまざまな固形がんで見られる¹⁰。このうち NSCLC における HER2 遺伝子変異は、主に細胞内ドメイン内のキナーゼ領域を構成するエクソン 20 の挿入変異として生じ、その中でも A775_G776insYVMA の頻度が最も高い (図 1)。ただし挿入変異の場合は、同一の変異に対しいろいろな表現法があることに留意する必要がある。例えば、この A775_G776insYVMA については、Y772_A775dup、A771_M774dup、E770_A771insAYVM などと表記されている文献もあるが、実際にはすべて同じ変異を指している。

NSCLC で見られる HER2 遺伝子変異としては、図 1 に示す通り、A775_G776insYVMA 以外にも複数のエクソン 20 挿入変異が知られている。頻度の高いものとしては、P780_Y781insGSP や G776delinsVC などがあり、他にもエクソン 20 の点突然変異である L755A/P などの報告がある¹¹。さらに、チロシンキナーゼドメイン外の変異として、細胞外ドメインに生じる S310F 変異や膜貫通

非小細胞肺癌におけるHER2変異 (n=177)



乳がんにおけるHER2変異 (n=143)

図1. 非小細胞肺癌における HER2 遺伝子変異の分布 (乳がんにおける HER2 遺伝子変異の分布と対比しつつ示す) Robichaux JP, et al. Cancer Cell 2019 より引用・改変. Reproduced with permission from Elsevier (2024)

ドメインに生じる I655V 変異なども、NSCLC において複数例の報告がある (図 1)。少数例の報告を含めると HER2 遺伝子のほぼ全長にわたって遺伝子変異が報告されているが、これらの遺伝子変異の多くは、未だ意義不明の変異 (variants of unknown significance: VUS) に分類されている。

次項で述べるように、HER2 遺伝子変異も EGFR 遺伝子変異と同様、肺腺がんで頻度が高い遺伝子異常である。しかし、肺扁平上皮がんを対象とした Lux-Lung 8 試験の post-hoc 解析では、これまでに報告がほとんどなかった多数の HER2 遺伝子変異が同定され、これらの患者では afatinib の奏効期間が長かったことが報告された¹²。しかし、この報告をベースとして実施された Ba/F3 細胞株を用いた検討では、これらの HER2 遺伝子変異の多くには腫瘍形成能が認められず、扁平上皮がんと同定されたこれらの HER2 遺伝子変異の多くはドライバー変異ではないと推察されている¹³。

(3) HER2 遺伝子変異の頻度と臨床的特徴

上述の通り、HER2 遺伝子変異は肺腺がんによく認めら

れ、肺腺がんの 2~3% に存在するとの報告が多い。肺腺がんにおける HER2 遺伝子変異と関連した患者背景として、人種の違いによる頻度の差 (本邦を含む東アジア人と欧米人との差) はほとんどないと考えられているが、EGFR 遺伝子変異と同様、非喫煙者や女性で頻度が高いとされている。

HER2 遺伝子変異の予後因子としての意義については、予後良好との報告や予後不良の傾向との報告、A775_G776insYVMA など特定の変異が予後因子であるとの報告など、一貫した結果は得られていない。EGFR 変異陽性肺がんと同様、患者背景 (非喫煙者が多い) やその他の予後因子 (すりガラス陰影を有する肺がんの割合など) との関連など、複数の因子が絡んでいるためと考えられる。また HER2 遺伝子変異陽性患者の特徴として、EGFR 遺伝子変異と同様¹⁴、脳転移のリスクが高い可能性も報告されている¹⁵。一方、治療効果予測因子としては、ペメトレキセドに対する感受性が低い可能性が報告されており¹⁶、この点でも EGFR 遺伝子変異肺がんとの類似性が示唆される¹⁷。同様に、HER2 遺伝子変異肺がんはがん免疫治療薬に対する感受性も低い可能性が示唆されている¹⁸⁻¹⁹。

(4) HER2 遺伝子変異肺がんに対する治療法の開発

HER2 異常に対する分子標的治療薬の開発では、乳がんや胃がんが先行していた。例えば乳がんでは、免疫組織化学染色 (IHC) 検査での HER2 タンパク過剰発現ないし ISH 検査での HER2 遺伝子増幅のある乳がんが HER2 陽性乳がんとして定義され、抗 HER2 療法が実臨床でも広く用いられている。

乳がんや胃がん以外の固形腫瘍では、HER2 陽性 (IHC 1+以上または HER2 遺伝子変異陽性) かつ治療歴のある患者を対象に、トラスツズマブ・デルクステカンの有効性および安全性を検証する第 I 相試験 (NCT02564900) が実施された。その結果、HER2 変異陽性肺がんにおける高い奏効率 (73%, 8/11 例) が示されるとともに、HER2 タンパク陽性肺がんでも奏効例が認められた²⁰。これを受けて、HER2 変異陽性肺がんおよび HER2 タンパク過剰発現 (IHC 2+または 3+) を有する肺がんを対象に、DESTINY-Lung01 試験 (NCT03505710) が計画・実施された。トラスツズマブ・デルクステカン 6.4mg/kg・3 週間毎が投与された本試験の中間解析において、HER2 変異陽性肺がんでは奏効率 61.9%、PFS の中央値 (推定) は 14.0 ヶ月と良好な治療成績が示された²¹。一方、HER2 タンパク過剰発現を有する肺がんでは、奏効率 24.5%、PFS の中央値 (推定) は 5.4 ヶ月であったものの、Grade 3 以上の副作用が 73.5% に認められ、間質性肺障害により 6% の患者が死亡するなど、治療効果の割に有害事象が目立つ結果であった²²。これらの結果を受けて DESTINY-Lung01 試験は、HER2 変異陽性肺がんコホートについて登録患者数を拡大する形で進められた (HER2 タンパク過剰発現を有する肺がんコホートでは、投与量を 5.4mg/kg としたコホート 1a が設けられた²³)。

2022 年の N Engl J Med 誌に掲載された DESTINY-Lung01 試験の報告では、91 名の既治療 HER2 遺伝子変異陽性肺がん患者において、トラスツズマブ・デルクステカン 6.4mg/kg 投与の奏効率は 55% (95%CI, 44-65%)、PFS 中央値は 8.2 ヶ月 (95%CI, 6.0-11.9 ヶ月)、OS の中央値は 17.8 ヶ月 (95%CI, 13.8-22.1 ヶ月) であった。本試験に登録された患者の 86% が HER2 エクソン 20 挿

入変異 (このうち 80% が A775_G776insYVMA) を有していたが、エクソン 8、19 および 20 の点突然変異陽性の患者も一部含まれており (それぞれ 6.5%、4.4% および 3.3%)、これらの患者においても治療効果が認められた。また、HER2 タンパク発現や HER2 遺伝子コピー数に関わらず、ほとんどの患者においてトラスツズマブ・デルクステカンの治療効果が認められたことも特筆すべきことである。

このようにトラスツズマブ・デルクステカンは既治療 HER2 遺伝子変異陽性肺がんに対し高い治療効果を示したが、一方で 27.5% の患者において間質性肺障害を生じるなど、副作用リスクも問題となった。このため、トラスツズマブ・デルクステカン 6.4mg/kg 投与と 5.4mg/kg 投与の有効性・安全性を比較する第 II 相試験 (DESTINY-Lung02 試験, NCT04644237) が実施された²⁴。この試験では、両群において治療効果はほぼ同等であったのに対し、間質性肺障害の発生率は 5.4mg/kg 投与群と 6.4mg/kg 投与群において、それぞれ 12.9% (95%CI, 7.0-21.0%) と 28.0% (16.2-42.5%) であったなど、5.4mg/kg 群において副作用の頻度が少ないことが示された。この結果を受けて、本邦でも治療歴のある HER2 変異陽性肺がんに対し、5.4mg/kg の投与量にて承認されるに至った。DESTINY-Lung02 試験においても、HER2 エクソン 20 挿入変異を有する患者に加え、HER2 エクソン 8、19、20、21 の点突然変異を有する患者が含まれており、DESTINY-Lung01 試験と同様、遺伝子変異タイプに関わらず、トラスツズマブ・デルクステカンの治療効果が示された。

(5) 耐性メカニズム

HER2 遺伝子変異を有する肺がんに対しては、分子標的治療薬の候補として HER2 も阻害可能な第 2 世代 pan-HER チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) の臨床開発がまず進められていたことより、TKI を用いた場合に生じ得る耐性メカニズムについては多くの探索的研究が行われてきた^{5,11,25}。その結果、on target の耐性機序としては C805S 2 次的変異 (EGFR 遺伝子の C797 と相同部位) が、第 2 世代 pan-HER TKI に対する耐性変異として生じることが

繰り返し報告されている。しかし、HER2 遺伝子変異肺がんに対する治療薬として承認されたトラスツズマブ・デルクステカンは抗体薬物複合体であり、TKI とは全く異なる耐性獲得をきたすことが想定され、今後の耐性機序探索が重要である。直近の報告において、トラスツズマブ・デルクステカン耐性獲得後の検体で、がん抑制遺伝子である *RB1* の欠失が生じていたことなどが示されている²⁶。

(6) HER2 遺伝子変異の検出法

HER2 遺伝子変異を検出するコンパニオン診断薬として、本邦では組織検体を用いるオンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム（以下、オンコマイン DxTT）および血漿検体を用いる Guardant360 CDx がん遺伝子パネル（以下、G360CDx）が承認されている（オンコマイン DxTT の詳細や必要とされる検体取扱いなどについては、肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き「2. バイオマーカー検査の流れとマルチプレックス遺伝子検査」の項を参照）。ただし G360CDx については、①CGP としての検査費用と CDx としての保険点数の乖離が大きいこと、②CDx 対象ドライバー遺伝子が *HER2* と *KRAS* の 2 遺伝子のみであることから、実臨床においては、コンパニオン診断はオンコマイン DxTT での運用となる（G360CDx については後述）。

2023 年 11 月現在、オンコマイン DxTT では 54 種類の *HER2* 遺伝子変異が検出可能であるが、うち 48 種類がコンパニオン診断として使用可能であり、残りの 6 種類は参考情報として返却され、コンパニオン診断としては使用不可である（表 1）。54 種類の *HER2* 遺伝子変異のうち約半数がエクソン 20 の挿入変異であるが、エクソン 20 の点突然変異やその他のエクソンの遺伝子変異が残りの半数を占めている。一方、他のマルチ遺伝子検査である肺癌コンパクトパネル Dx や AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルでも、*HER2* 遺伝子変異の結果が参考情報として返却される。この場合には、マルチ遺伝子検査法を用いた検査アルゴリズムの項（肺癌患者におけるバイオマーカー検査の手引き「2. バイオマーカー検査の流れとマルチプレックス遺伝子検査」）で示されているように、確認検査としてオンコマイン DxTT を用いたコンパニオン診

断を行い、その結果を確認する必要がある。2023 年 11 月現在、トラスツズマブ・デルクステカンは二次治療以降で承認されていることから、前治療中に確認検査を行うことも可能ではあるが、前治療開始時など早めの実施が推奨される。なお、これらのマルチ遺伝子検査でカバーされる *HER2* 遺伝子変異とオンコマイン DxTT でカバーされる *HER2* 遺伝子変異（表 1）は必ずしも一致していない可能性を念頭に置く必要がある。

血漿検体を用いる G360CDx は主に CGP 検査として実施されると想定されるが、*HER2* 遺伝子の全エクソン領域が解析対象となっているため、オンコマイン DxTT でカバーされていない *HER2* 遺伝子変異が同定される可能性がある。2023 年 11 月現在、DESTINY-Lung02 試験の inclusion criteria に含まれる *HER2* 遺伝子変異のうち、Gly776_Val777delinsCysValCysGly、Val777_Gly778insCysVal、Thr798Ile の 3 つのバリエーションはオンコマイン DxTT には含まれていないが、G360CDx で検出された場合にはコンパニオン診断として使用可能である。また Ile767Phe 変異はオンコマイン DxTT では参考情報として返却されるものの、DESTINY-Lung02 試験の inclusion criteria には含まれており、G360CDx で検出された場合にはコンパニオン診断として使用可能となっている。

おわりに

HER2 遺伝子変異は *EGFR* 遺伝子変異と同様に 2004 年に発見され、乳がんや胃がんなど他のがん腫でも抗 *HER2* 療法の開発が進んでいたが、本邦の *HER2* 遺伝子変異陽性肺がん患者が分子標的治療薬の恩恵を受けられるようになったのは、発見から約 20 年後の 2023 年 8 月のことである。組織検体を用いたコンパニオン診断薬としては、2023 年 11 月現在、オンコマイン DxTT のみが承認されているが、オンコマイン DxTT で検出可能な *HER2* 変異のうち、6 種類は参考情報として返却される（コンパニオン診断用には使用できない）ことに留意する必要がある。また他のマルチ遺伝子検査である肺癌コンパクトパネル Dx や AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネルでも *HER2* 遺伝子変異が参考情報として返却され、変異陽性の

場合はコンパニオン診断薬であるオンコマイン DxTT で結果を確認する必要がある。

しかし一方、非小細胞肺癌においては多岐にわたる *HER2* 遺伝子変異が報告されていることもまた事実である。*HER2* 遺伝子変異を含むドライバー変異陰性の患者においては、CGP 検査を治療の経過で取り入れることにより、見落とされているドライバー変異の拾い上げに繋がられる可能性もある(上記 G360CDx に関する記述も参照)。しかし、稀な *HER2* 遺伝子変異が CGP 検査にて同定された場合、その多くは VUS に分類されと考えられ、当該患者の治療方針についてはエキスパートパネルなどにて十分に検討する必要がある。

HER2 変異肺癌に対するトラスツズマブ・デルクステカン治療は、その他の肺癌分子標的治療薬と異なり、*HER2* タンパクを指標として標的細胞(がん細胞)に殺細胞性抗がん剤(デルクステカン)を運搬する ADC 薬である。このため、多くの稀な *HER2* 遺伝子変異は VUS であるものの、(真のドライバー変異でなかったとしても)トラスツズマブ・デルクステカンの治療効果が期待できる可能性もある。今後は、各 *HER2* 変異(特にエクソン 20 挿入変異以外の稀な変異)について、本薬剤の治療効果に関するデータを蓄積していく必要がある。

表 1. オンコマイン DxTT で検出可能な HER2 遺伝子変異一覧 (2023 年 11 月現在)

① コンパニオン診断として使用可能な遺伝子変異			
エクソン	変異の詳細		ヌクレオチドの変化
8	p.S310Y		c.929C>A
8	p.S310F		c.929C>T
17	p.R678Q		c.2033G>A
18	p.T733I		c.2198C>T
19	p.L755P		c.2263_2264delTTinsCC
19	p.L755A		c.2263_2264delTTinsGC
19	p.L755M		c.2263T>A
19	p.L755S		c.2264T>C
19	p.L755W		c.2264T>G
19	p.I767M		c.2301C>G
19	p.D769N		c.2305G>A
19	p.D769H		c.2305G>C
19	p.D769Y		c.2305G>T
20	p.E770_A771insAYVM		c.2324_2325insATACGTGATGGC
20	p.Y772_V773insVMAT		c.2325_2326insACCGTGATGGCT
20	p.A771_Y772insYVMA		c.2325_2326insTACGTGATGGCT
20	p.G776delinsLC		c.2326_2326delGinsCTTT
20	p.G776delinsLC		c.2326_2326delGinsTTGT
20	p.A775_G776insV		c.2326_2327insTAG
20	p.G776delinsVC		c.2326_2327insTAT
20	p.A775_G776insV		c.2326_2327insTCG
20	p.G776delinsVC		c.2326_2327insTCT
20	p.A775_G776insV		c.2326_2327insTGG
20	p.G776delinsVC		c.2326_2327insTGT
20	p.A775_G776insV		c.2326_2327insTTG
20	p.G776delinsVC		c.2326_2327insTTT
20	p.G776S		c.2326G>A
20	p.G776C		c.2326G>T
20	p.G776V		c.2327G>T
20	p.G776_V777insL		c.2328_2329insCTT
20	p.V777M		c.2329G>A
20	p.V777L		c.2329G>C
20	p.V777L		c.2329G>T
20	p.G776_V777insVGC		c.2330_2331insAGGTTGTGT
20	p.V777_G778insCG		c.2331_2332insTGTGGG
20	p.G778_S779insLPS		c.2333_2334insGCTCCCCAG
20	p.V777_G778insG		c.2333_2334insGGG
20	p.V777_G778insGCP		c.2335_2336insGCCCAGGCT
20	p.G776_V777insVGS		c.2336_2337insTGTGGGCTC
20	p.V777_G778insGSP		c.2339_2340insCGGCTCCCC
20	p.V777_G778insGSP		c.2339_2340insGGGCTCCCC
20	p.V777_G778insGSP		c.2339_2340insTGGCTCCCC
20	p.V777_G778insGSP		c.2340_2341insGGCTCCCCA
21	p.V842I		c.2524G>A
21	p.T862I		c.2585C>T
21	p.L869R		c.2606T>G
22	p.R896C		c.2686C>T
22	p.R896H		c.2687G>A

② 参考情報として返却可能な遺伝子変異（コンパニオン診断には使用不可）		
エクソン	変異の詳細	ヌクレオチドの変化
19	p.L755_T759del	c.2264_2278delTGAGGGAAAACACAT
19	p.I767F	c.2299A>T
20	p.G776delinsCV	c.2326_2327delGGinsTGTGT
20	p.Y772_V773insVMAV	c.2326_2327insTCGTGATGGCTG
20	p.G778_S779insSR	c.2338_2339insGCTCCC
21	p.T862A	c.2584A>G

参考文献

1. Mitsudomi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci.* 2007 Dec;98(12):1817-24.
2. Philip S, et al. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours, *Nature* 2004, 30;431(7008):525-6.
3. Tomizawa K, et al. Prognostic and predictive implications of HER2/ERBB2/neu gene mutations in lung cancers. *Lung Cancer.* 2011 Oct;74(1):139-44.
4. Lai WV, et al. Afatinib in patients with metastatic or recurrent HER2-mutant lung cancers: a retrospective international multicentre study. *Eur J Cancer.* 2019 Mar;109:28-35.
5. Koga T, et al. Activity and mechanism of acquired resistance to tarloxotinib in HER2 mutant lung cancer: an in vitro study. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Aug;10(8):3659-3670.
6. Wang Y, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann Oncol.* 2019 Mar 1;30(3):447-455.
7. Han H, et al. Targeting HER2 Exon 20 Insertion-Mutant Lung Adenocarcinoma with a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Mobocertinib. *Cancer Res.* 2021 Oct 15;81(20):5311-5324.
8. Yu HA, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2013 Apr 15;19(8):2240-7.
9. Shigematsu H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res.* 2005 Mar 1;65(5):1642-6.
10. Oh DY, Bang YJ. HER2-targeted therapies - a role beyond breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2020; 17 (1) , 33-48.
11. Koga T, et al. Activity of a novel HER2 inhibitor, poziotinib, for HER2 exon 20 mutations in lung cancer and mechanism of acquired resistance: An in vitro study. *Lung Cancer.* 2018 Dec;126:72-79.
12. Goss GD, et al. Association of ERBB Mutations With Clinical Outcomes of Afatinib- or Erlotinib-Treated Patients With Lung Squamous Cell Carcinoma: Secondary Analysis of the LUX-Lung8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Sep 1;4(9):1189-1197.
13. Hamada A, et al. In vitro validation study of HER2 and HER4 mutations identified in an ad hoc secondary analysis of the LUX-Lung 8 randomized clinical trial. *Lung Cancer.* 2021 Dec;162:79-85.
14. Suda K, et al. Clinical Impacts of EGFR Mutation Status: Analysis of 5780 Surgically Resected Lung Cancer Cases. *Ann Thorac Surg.* 2021 Jan;111(1):269-276.
15. Offin M, et al. Frequency and outcomes of brain metastases in patients with HER2-mutant lung cancers. *Cancer.* 2019;125(24):4380-4387.
16. Wang Y, et al. Outcomes of pemetrexed-based chemotherapies in HER2-mutant lung cancers. *BMC Cancer.* 2018;18(1):326.
17. Kenmotsu H, et al. Randomized Phase III Study of Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Completely Resected Stage II to IIIA Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Jul 1;38(19):2187-2196.
18. Guisier F, et al. Efficacy and safety of Anti-PD-1 immunotherapy in patients with advanced NSCLC with BRAF, HER2, or MET mutations or RET translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):628-636.
19. Mazieres J, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1321-1328.
20. Tsurutani J, et al. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. *Cancer Discov.* 2020 May;10(5):688-701.
21. Egbert F, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 9504-9504.
22. Nakagawa K, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: interim results of DESTINY-Lung01. *J Thorac Oncol* 2021; 16: S109-S110. abstract.
23. Egbert FS, et al. Trastuzumab Deruxtecan in patients with HER2-overexpressing metastatic non-small cell lung cancer: Results from the Destiney-Lung01 trial. *ESMO* 2022.
24. Goto K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: Primary Results From the Randomized, Phase II DESTINY-Lung02 Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Nov 1;41(31):4852-4863.
25. Kosaka T, et al. Response Heterogeneity of EGFR and HER2 Exon 20 Insertions to Covalent EGFR and HER2 Inhibitors. *Cancer Res.* 2017 May 15;77(10):2712-2721.
26. Gupta A, et al. Loss of Rb1 Associated With the Onset of Acquired Resistance to Trastuzumab Deruxtecan in TP53-/HER2-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: Case Series. *JCO Precis Oncol.* 2023 Feb;7:e2200476.