

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

(2025 年 10 月改訂 v2.1.5)

#### 目 次

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| はじめに .....                      | 2 |
| （1）HER2/ERBB2 遺伝子とその異常 .....    | 2 |
| （2）NSCLC でみられる HER2 遺伝子変異 ..... | 2 |
| （3）HER2 遺伝子変異の頻度と臨床的特徴 .....    | 3 |
| （4）HER2 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 .....                | 5 |
| （6）HER2 遺伝子変異の検出法 .....         | 5 |
| おわりに .....                      | 6 |
| 参考文献 .....                      | 7 |

日本肺癌学会バイオマーカー委員会

委員長 谷田部 恭

副委員長 豊岡 伸一

委員 須田 健一、畑中 豊、荒金 尚子、國政 啓、久山 彰一、阪本 智宏、清水 淳市、善家  
義貴、林 大久生、古屋 直樹、三浦 理、三窪 将史、宮内 栄作、横内 浩

編集、校正

有限会社 エイド出版 (<https://aid-syuppan.co.jp/>)

## 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 とも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<sup>1</sup>

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<sup>2</sup>、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な治療効果を有する薬剤はなかった<sup>3-7</sup>。この理由のひとつとして、肺がんにおける HER2 変異で最も頻度の高いものが 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。さらに HER2 を選択的に阻害可能な TKI の開発も進められており、2025 年 9 月にはそのひとつであるゾンゲルチニブが本邦でも承認された。

### (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。

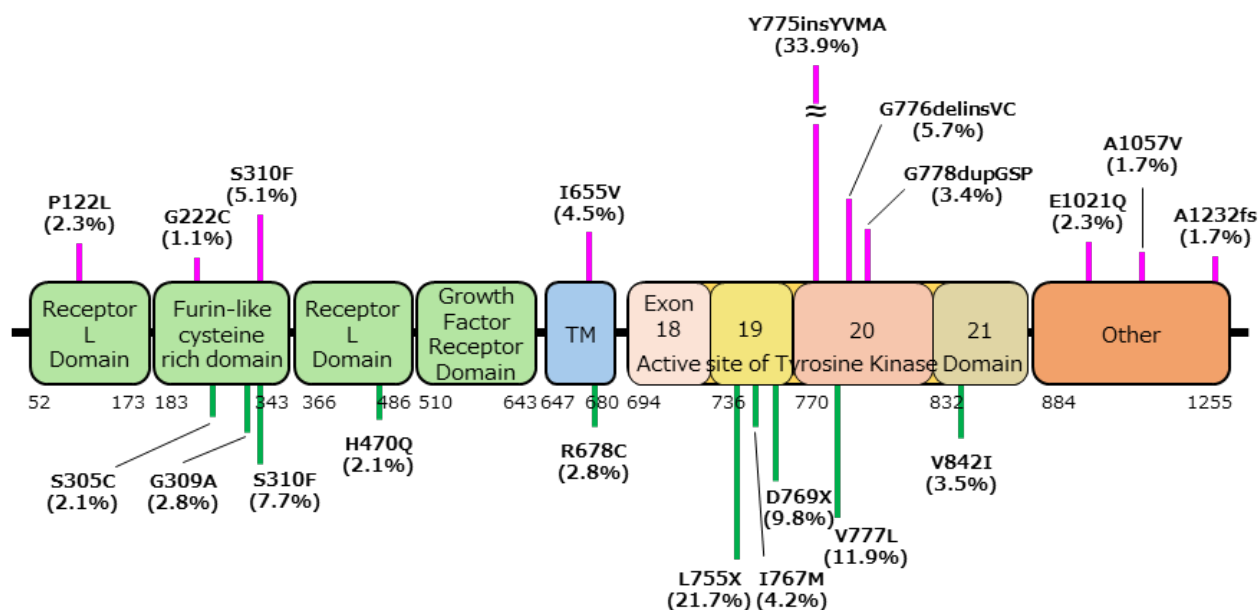
HER2 の異常活性化はさまざまな固形がんでは認められ、活性化の機序として、遺伝子変異や遺伝子増幅、タンパク過剰発現が知られている。非小細胞肺癌 (NSCLC) でもタンパク過剰発現や遺伝子増幅が低頻度ながら認められ、また EGFR 変異肺がんにおいては EGFR-TKI 獲得耐性機序として HER2 遺伝子増幅が生じることも報告されている<sup>8</sup>。しかし 2025 年 10 月現在、NSCLC において治療標的となる HER2 異常は、本邦では HER2 遺伝子変異のみである。HER2 遺伝子変異は、EGFR 遺伝子変異や KRAS 遺伝子変異、ALK や ROS1 の遺伝子転座など、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<sup>9</sup>、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<sup>10</sup>。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、

## 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)

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<sup>11</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。

### （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<sup>14</sup>、脳転移のリスクが高い可能性も報告されている<sup>15</sup>。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<sup>16</sup>、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<sup>17</sup>。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<sup>18-19</sup>。

#### (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<sup>20</sup>。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<sup>21</sup>。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% に認められた<sup>22</sup>。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、一方 *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<sup>23</sup>。

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<sup>24</sup>。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・デルクスステカンの治療効果が示された。

一方、*HER2* 遺伝子変異肺がんに対する TKI の開発では、野生型 *EGFR* に対する阻害活性が少なく *HER2* を選択的に阻害可能な薬剤の開発が進められている。このうち Beamion Lung-1 試験 (国際共同第 I 相試験) では、*HER2* 異常を有する進行固形がん患者を対象として、さまざまなコホート別にゾンゲルチニブの有効性と安全性が評価された。コホート 1 では、既治療の *HER2* 変異陽性非扁平上

皮 NSCLC のうちチロシンキナーゼドメインに変異を有する患者が登録され、その奏効率は 71% (53/75 例)、PFS は 12.4 ヶ月、脳転移陽性患者における頭蓋内病変の奏効率は 41% であった。一方、HER2 に対する ADC 薬の治療歴のある *HER2* 遺伝子変異 (チロシンキナーゼドメイン) 陽性患者はコホート 5 に登録され、その奏効率は 48%、PFS 中央値は 6.8 ヶ月であった。一方、チロシンキナーゼドメイン外の変異を有する NSCLC 患者は探索的コホート 3 に登録され、その奏効率は 30% であった<sup>25</sup>。

### (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 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<sup>5,11,25</sup>。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・デルクスステカン<sup>®</sup>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。またゾンゲルチニブについても、その耐性機序は pan-HER TKI と異なる可能性があり、今後の検討が必要である。臨床検体を用いた検討では、トラスツズマブ・デルクス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<sup>26</sup>。

### (6) *HER2* 遺伝子変異の検出法

トラスツズマブ・デルクスステカンおよびゾンゲルチニブ治療に際し、*HER2* 遺伝子変異を検出するコンパニオン診断薬として、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) が本邦では承認されている (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)。またトラスツズマブ・デルクスステカンのコンパニオン診断

薬としては、血漿検体を用いる Guardant360 CDx<sup>®</sup> がん遺伝子パネル (以下、G360CDx) も承認されている。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* G12C、*EGFR* エクソン 20 挿入変異、固形癌のマイクロサテライト不安定性 (MSI) の 4 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)。

2025 年 10 月現在、オンコマイン DxTT では 83 種類の *HER2* 遺伝子変異が検出可能であるが、コンパニオン診断として使用可能なバリエーションと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) バリエーションが混在していることに留意する必要がある (付表)。具体的には、48 種類のバリエーションはトラスツズマブ・デルクスステカンおよびゾンゲルチニブの両者についてコンパニオン診断として使用可能であり、10 種類のバリエーションは両薬剤に対し参考情報として返却される。一方、残りの 25 種類のバリエーションは、ゾンゲルチニブにおいてコンパニオン診断として使用可能であるが、トラスツズマブ・デルクスステカンに対しては参考情報となっている。83 種類の *HER2* 遺伝子変異のうち半数以上がエクソン 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も残りの半数弱を占めている。一方、他のマルチ遺伝子検査である肺がんコンパクトパネル Dx や AmoyDx<sup>®</sup> 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル、MINTS<sup>®</sup> 肺癌マルチ CDx 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。2025 年 10 月現在、トラスツズマブ・デルクスステカンおよびゾンゲルチニブ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。

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。2025 年 10 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、2025 年 10 月現在、オンコマイン DxTT のみが承認されているが、コンパニオン診断として使用可能なバリエーションと参考情報として返却されるバリエーションが混在していることに留意する必要がある。また上述のように他のマルチ遺伝子検査である肺がんコンパクトパネル Dx や AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル、MINTS 肺癌マルチ CDx でも HER2 遺伝子変異が参考情報として返却されるが、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。しかしオンコマイン DxTT でコンパニオン診断として検出可能な HER2 遺伝子変異の中には、他のマルチ検査では検出できないバリエーションもあることに留意する必要がある（（付録）各コンパニオン診断法における報告対象バリエーションを参照）。このため、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げられる可能性もある

一方、非小細胞肺がん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。CGP 検査において稀な HER2 遺伝子変異が同定された場合、その多くは VUS に分類されると考えられ、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。

トラスツズマブ・デルクステカンとは、TKI 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。このためトラスツズマブ・デルクステカンの有効性は、TKI と異なり、HER2 遺伝子変異の機能的意義（ドライバー変異か否かも含めて）には依存しない可能性がある。一方ゾンゲルチニブは HER2 に対する選択性を高めた TKI であり、真のドライバー変異であれば稀少変異であっても腫瘍増殖抑制が得られる可能性がある。今後は、現在コンパニオン診断に含まれない稀な HER2 変異について、トラスツズマブ・デルクステカンやゾンゲルチニブの治療効果に関するデータを世界中で蓄積していくことも望まれる。

## 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, pozotinib, 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 Destiny-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. Heymach JV, et al. Zongertinib in Previously Treated HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2025 Jun 19;392(23):2321-2333.
26. 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.
27. 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.