

# 非小細胞肺癌的回顧與標靶治療現況

曾嶽元<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>國泰綜合醫院分子醫學科，台北，台灣

<sup>2</sup>社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

## 摘要

肺癌中以非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) 最為常見。這類肺癌包括腺癌 (adenocarcinoma) (含「細支氣管肺泡癌 (bronchioloalveolar carcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma)、和大細胞癌 (large cell carcinoma)。目前已知肺癌的發生涉及10個以上的基因突變，其中較常見的為*p16INK4a*、*p53*、*EGFR*、*KRAS*和*m-TOR*路徑分子 (*LKB1*、*PTEN*、*TSC*) 之突變。其中位於細胞膜上的*EGFR*，因為可傳送訊息使細胞數目增加，所以可作為癌症治療的標靶。目前临床上可用之*EGFR*標靶製劑包括酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; 如*gefitinib*、*erlotinib*和*lapatinib*) 和單株抗體 (如*cetuximab*和*panitumumab*)。帶有*EGFR*突變之肺癌對酪氨酸激酶抑制劑較有效。這對亞洲人尤其重要，因為30-50%的亞洲病例有*EGFR*基因突變。酪氨酸激酶抑制劑治療6-12個月後，肺癌細胞常會出現抗藥性 (drug resistance)。原因可以是抗藥性突變 (*EGFR*外顯子 [exon] 20的點突變D790M) 或訊息傳遞路徑之下游分子異常活化，包括*KRAS*突變和*MET*擴增 (amplification)。顯然，辨識更多的肺癌標靶及研發更多的標靶藥物將為肺癌病人帶來更多的希望。本文將分子標靶療法新知融入傳統上之對肺癌瞭解，以期作一個完整的回顧。(生醫 2010;3(1):332-350)

關鍵字：非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC)、標靶療法 (targeted therapy)、酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TKI)、*EGFR*突變 (*EGFR* mutation)、*KRAS*突變 (*KRAS* mutation)、*MET*擴增 (*MET* amplification)

## 前言

大約90-95%的肺臟腫瘤為肺上皮癌 (lung carcinoma)。此類腫瘤因為佔了肺臟大部份的癌症，而常被簡稱為肺癌 (lung cancer)。肺癌最常發生的年齡是在40-70歲之間，尤其是在60到70幾歲之間。所有病例中，只有2%發生於40歲以

前。肺癌較常發生於男性，但兩性差異近年來逐漸變小，因為男性肺癌發生率逐年下降；而女性肺癌則於1975到1998年間微增，1998到2004年間持平<sup>1</sup>。目前肺癌男：女比是1.5:1。

肺癌是工業化國家中的頭號公敵。從美國的調查中可看到，肺癌佔所有癌症診斷例的15%；

通訊作者：曾嶽元教授；國泰綜合醫院病理暨檢驗醫學部主任

電話：886-2-26907965 ext 2518

傳真：886-2-26919801

地址：221 台北縣汐止市建成路160巷32號 分子醫學科

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

2009年12月5日來稿；2010年1月12日修改；2010年1月25日同意刊登

癌症死亡例的30%。其死亡人數約占兩性的7%以上，占男性癌症死亡人數的1/3。雖然肺癌死亡率在男性病人中逐年下降，但在女性病人中則稍微增加—1995到2004年之間，每年約增加0.2%<sup>1</sup>。在美國，男性肺癌病人的5年相對存活率為13.7%（白人）和10.8%（黑人）；女性則為18.3%（白人）和14.5%（黑人）<sup>2</sup>。肺癌死亡率高的原因有二：診斷太晚和傳統化療的極限。

根據解剖來源，肺癌可分為支氣管源癌（bronchogenic carcinoma）和細支氣管肺泡癌（bronchioloalveolar carcinoma）。根據組織形態，支氣管源癌主要可分為四類：腺癌（adenocarcinoma）、鱗狀細胞癌（squamous cell carcinoma）、大細胞癌（large cell carcinoma）、和小細胞癌（small cell carcinoma或small cell lung cancer; SCLC）。前三者又合稱為非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer; NSCLC）。把這三者合併為NSCLC，是因為它們的臨床惡性度與SCLC大不相同。大約一半的NSCLC被診斷出來時為局部的病變；而大約80%的SCLC被診斷出來時已出現轉移。NSCLC佔85%的肺癌案例，SCLC則佔15%。

近年來分子醫學的革命性進展，讓原本在臨床上以為發展到了盡頭的肺癌治療，露出了一道曙光。肺癌之一年存活率由1975年的34%，上升到2007年的41%。這個突破—分子標靶療法（molecularly targeted therapy）—意味著，辨識更多的肺癌標靶及研發更多的標靶藥物將是未來的趨勢。本文將此新知融入傳統之瞭解，以對NSCLC作一完整的回顧。

## 形態及病理學分類

NSCLC依據形態上的特徵可以分為「鱗狀細胞癌」（佔25-40%的肺癌）、「腺癌」（佔25-40%的肺癌）、和「大細胞癌」（佔10-15%的肺癌）。鱗狀細胞癌的前身為原位癌（carcinoma in

situ），而更早之前則為鱗狀化生（metaplasia）或異生（dysplasia）。腺癌（含細支氣管肺泡癌）可以（但並非一定）源自「異形腺狀增生（atypical adenomatous hyperplasia）」，此種前驅病灶之邊界清楚，有方形或短柱形上皮細胞的增生。這些細胞呈現某種程度的異形，但還未到達腺癌的程度。大細胞癌並非單一之癌症，有數種不同癌症，因癌細胞形態相似，我們難以區別而合併稱之。此外，約10%的肺癌為混合型的，譬如一個腫瘤中含有腺癌和鱗狀細胞癌兩種成分。

「鱗狀細胞癌」（佔32%的男性肺癌；25%的女性肺癌），最常見於男性，且和吸煙史有密切相關性。鱗狀細胞癌通常發生在較大、較中央的支氣管；但約有1/3的案例出現在肺部周邊。鱗狀細胞癌傾向於局部的蔓延；轉移速度略晚於其他形態的肺癌，但生長速率則通常比其他型態的肺癌快。約10%的鱗狀細胞癌出現中央空洞（central cavitation）。在病理診斷上，分化良好（well-differentiated）之鱗狀細胞癌在顯微鏡下可出現「角質化（keratinization）」或「細胞間橋（intercellular bridge）」。角質化以鱗狀珍珠（squamous pearl）表現或細胞呈現明顯之嗜伊紅（eosinophilic）且緻密的細胞質。如果角質化不廣泛但很容易看到，那麼就稱為中等分化的（moderately differentiated）鱗狀細胞癌。至於分化不良（poorly differentiated）之鱗狀細胞癌，則只有局部的角質化了。分化不良之腫瘤有較多的細胞分裂數。在腫瘤團塊附近的支氣管上皮中，有時可見鱗狀化生、上皮異生和明顯的原位癌病灶區。

「腺癌」（佔37%的男性肺癌；47%的女性肺癌），至少可分為兩種類型：源自支氣管的一般腺癌和源自終末細支氣管或肺泡壁的「細支氣管肺泡癌」。研究顯示，腺癌是女性和不吸煙者最常見的肺癌類型。和其他形態的肺癌比起來，腺癌與吸煙史的相關性較小，不過仍有75%

以上的腺癌患者為吸煙者。腺癌較常出現在上肺葉，長在肋膜下而產生肋膜凹陷。相較於鱗狀細胞癌，腺癌的病灶位於周邊、較小、生長速度較緩慢，但較早且較廣泛地轉移。在病理診斷上，腺癌可從有明顯腺體成分的分化良好型，或乳頭狀病灶，到偶而出現腺體之實心細胞團塊。大約80%腺癌含有黏蛋白（mucoprotein），且絕大多數為甲狀腺轉錄因子-1（thyroid transcription factor-1; TTF-1）陽性。

細支氣管肺泡癌是腺癌的一種特殊類型，約占有所有肺癌的1-9%。此腫瘤可發生在二十幾歲至老年的病患，且男、女性分佈平均。在肉眼下，細支氣管肺泡癌為單一結節（single nodule）或多發性結節（multiple nodules），幾乎都發生在肺臟的周邊部位，有時病灶會互相併合，產生肺炎樣堅實變化。腫瘤呈現實心的灰白色區域，當有分泌物存在時，實質結節會呈現黏蛋白性的灰色半透明光澤。細支氣管肺泡癌的特徵為高柱狀到立方上皮細胞，沿著肺泡中隔排列，並形成乳頭狀結構伸入肺泡腔。這種景象好像一排停在圍牆上的蝴蝶一般，因此英文中用lepidic來形容。腫瘤細胞常常含有大量的黏蛋白性分泌物。大部分的腫瘤分化良好，通常可保持原有的肺泡結構。細支氣管肺泡癌包括分泌黏蛋白的細支氣管細胞、克拉拉氏細胞（Clara cell）、和第二型肺細胞（type II pneumocyte）<sup>3</sup>。非黏液性的（nonmucinous）細支氣管肺泡癌較不會擴散，因此手術切除療效佳。相反地，黏液性的（mucinous）細支氣管肺泡癌較易擴散，形成衛星腫瘤（satellite tumor）。可以是單顆或多顆的，甚至侵犯整個肝臟，看起來像大葉性肺炎（lobar pneumonia），因此較難以外科根治。

「大細胞癌」（佔18%的男性肺癌；10%的女性肺癌）。大細胞癌可能是未分化而無法辨認的鱗狀細胞癌或腺癌，少數是大細胞的神經內分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma）。在病理診斷上，「大細胞癌」有大的細胞核、明顯

的核仁、中等體積的細胞質。有些腫瘤含有細胞內黏蛋白，有些出現較多的多核細胞（巨細胞癌；giant cell carcinoma），有些有透明細胞（透明細胞癌；clear cell carcinoma），有些則有明顯細長的組織學外觀（梭狀細胞癌；spindle cell carcinoma）。病理專家們對「大細胞癌」、「分化不良的鱗狀細胞癌」和「分化不良的腺癌」的鑑別診斷常不一致<sup>4-6</sup>。由於分辨此三者對傳統的治療沒有什麼影響，因此就沒必要強加區分。

「腺鱗狀細胞癌（adenosquamous carcinoma）」的惡性度高於腺癌和鱗狀細胞癌。「多形癌（pleomorphic carcinoma）」更惡，存活中位數只有18個月。相反地，細支氣管肺泡癌和「黏液性癌（mucinous carcinoma）」則惡性度較低。

## 肺癌的病因

過去有學者認為癥痕（scar）有助於肺癌的形成，因而發生在肺癥痕附近的肺癌，被稱為「癥痕癌（scar carcinoma）」。然而，以目前的觀點來看似乎因果顛倒了，應該是腫瘤促進纖維組織的生成而產生癥痕。流行病學的研究指出，肺癌的發生有其外在的因素，主要可分為以下三項：

一. 吸食煙草<sup>7</sup>：80-90%的肺癌是由吸煙引起，不論何種病理學分類之肺癌皆然<sup>8</sup>。研究顯示，罹患肺癌的機會與吸食煙草的份量成正比，因為一般吸煙者罹患肺癌的風險比不吸煙者高10倍，而老煙槍（每天超過40支香煙達數年）甚至高達60倍。約11%的老煙槍終其一生會得到肺癌。二手煙含有許多致癌物，因此不可能定出安全量。抽雪茄和煙斗也會增加肺癌的危險，不過比吸煙要少得多。香煙煙霧中含有超過1200種以上的物質，其中有許多是潛在性的致癌物質，包括起始劑（多環芳香煙，如苯芘）和促進劑（如酚衍生物）。此外，也可發現放射性元素（鈾-210、



碳-14、鉀-40)及其他污染物(砷、鎳、黴菌、添加劑)。根據吸煙者呼吸道內覆上皮的組織學變化,約10%的吸煙者、1-2%的吸濾嘴香煙者、和15%死於肺癌的病患,有支氣管上皮系統性異型和增生變化<sup>9,10</sup>。停止吸煙10年可減低風險,但還沒辦法低至對照值。

二. 工業風險因素: 原子彈爆炸所產生的輻射、具弱放射性的鈾礦物和石棉或暴露在某些工業環境下,都會增加罹患肺癌的風險。不吸煙之鈾礦工發生肺癌的機率比一般人高4倍,而吸煙的鈾礦工則大約高出10倍;不吸煙之石棉工人罹病的風險比一般人高5倍,而吸煙之石棉工人則可高至50-90倍<sup>11</sup>。石棉所致之肺癌的潛伏期為10-30年。在石棉工人中,1/5病患是死於支氣管源癌,1/10為胸膜或腹膜間皮瘤(mesothelioma),而1/10是胃腸癌。另外,在工作中接觸鎳、鉻酸鹽、煤、芥子氣、砷、鉍和鐵的人,以及報社從業員、非洲金礦工、鹵乙醚工人等,其罹患呼吸系統癌症的危險也會增加。

三. 內空氣污染(尤其是氡<sup>12,13</sup>): 氡是一種無所不在的放射性氣體,其發病機轉為吸入附著於灰塵的放射性衰變產物,並在支氣管沈積。有學者認為室內低濃度的暴露(如住在高土壤氡區域)可使肺腫瘤的發生率增加,顯然有部分不吸煙者可因這種潛行性致癌物質而引起肺癌。

## 肺癌的分子基礎

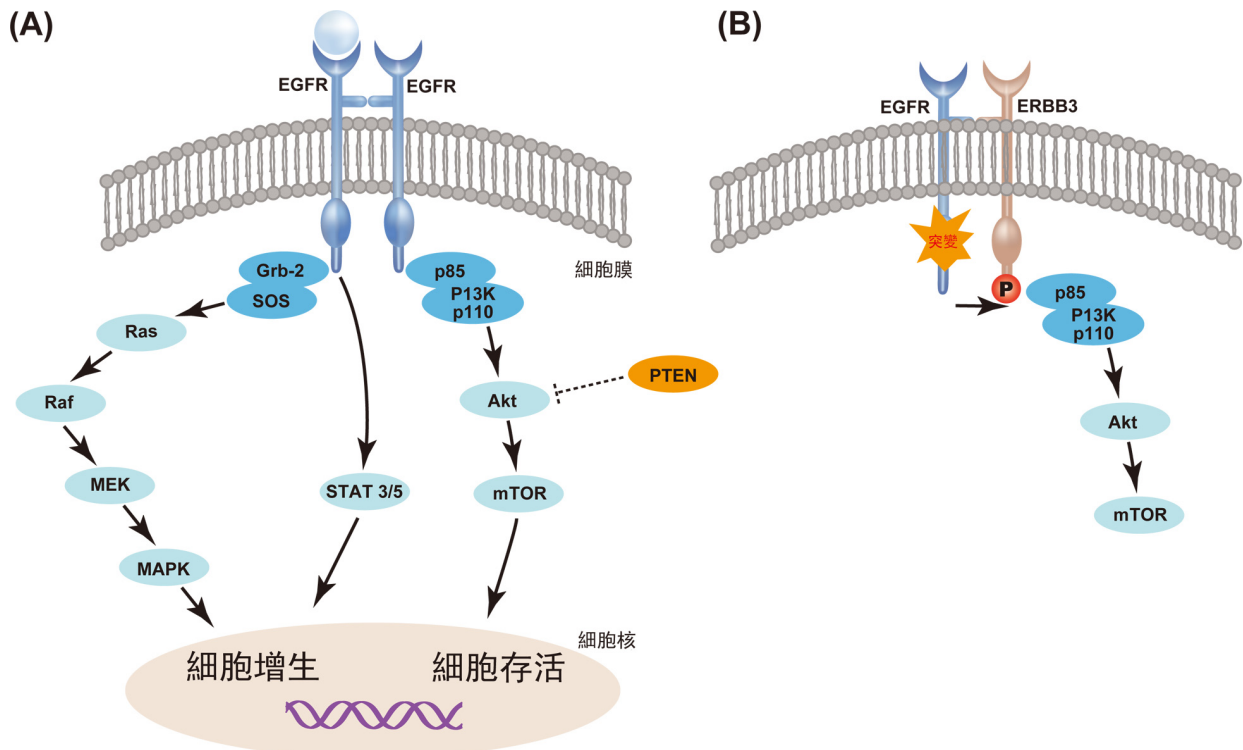
正如同其他的癌症,NSCLC之發生顯然也和基因的突變有關。某些基因變化發生在肺癌形成的早期(如染色體3p抑瘤基因(tumor suppressor gene)的去活性),而另外一些突變則發生在肺癌的晚期(如KRAS基因的活化)。然而這些突變基因的先後順序目前仍不清楚。一般而言,當肺癌出現臨床表現時,大概已發生10個以上的突變了<sup>14</sup>。其中較常見的為p16INK4a(70%),p53(50%),EGFR(25%),和KRAS(10-

15%)。EGFR是epidermal growth factor receptor(表皮生長因子受體)的縮寫。此蛋白質受體位於細胞膜上。EGFR因為可接受外界的訊息而使細胞數目增加,所以和癌細胞的生長有關。此外,最近的研究發現,約30%非小細胞肺癌有哺乳類動物雷帕黴素標把蛋白(mammalian target of rapamycin; m-TOR)路徑分子(LKB1、PTEN、TSC)之突變<sup>15</sup>。

抽煙與肺癌的分子變異有何關聯?細胞色素P-450之基因(CYP1A1)與香煙中之前驅致癌物(procarcinogen)的代謝有關,由於CYP1A1特定基因型會促進此代謝途徑,所以會增加肺癌的風險<sup>16</sup>。抽煙者之肺癌常在p53基因出現G:C > T:A之突變。這很可能是香煙中致癌物苯芘(benzo[a]pyrene)所造成的。不論有無抽煙,菸草素乙醯膽鹼受體(nicotine acetylcholine receptor)基因多型性都與肺癌的風險有關<sup>17</sup>。大約25%的肺癌與抽煙無關。這些肺癌大多為發生於女性之腺癌。這類的肺癌幾乎沒有p53和KRAS的突變,但有相當高的比例出現EGFR突變。

肺癌的病理分類與分子變異有何關聯?鱗狀細胞癌之發生與抑瘤基因很有關係:65%鱗狀細胞癌有p16INK4a的喪失,15%則喪失RB1的表現。p53突變較常出現在鱗狀細胞癌:以免疫染色來檢視p53的話,10-50%的鱗狀異生及60-90%的鱗狀原位癌為p53陽性。KRAS突變主要發生在腺癌,較常出現於吸煙者(30%),而較不常出現於非吸煙者(5%)。至於EGFR,此基因在鱗狀細胞癌常有(80%)過度表現,但罕見突變;此基因在腺癌則視人種不同,而有不同的突變率。

EGFR又稱為表皮生長因子受體1(human epidermal growth factor receptor 1; HER1),它屬於一個有四個成員的受體酪氨酸激酶家族(receptor tyrosine kinase)。EGFR蛋白之胞外配體結合區(extracellular ligand-binding domain)由621個氨基酸所組成;穿膜錨區(transmembrane

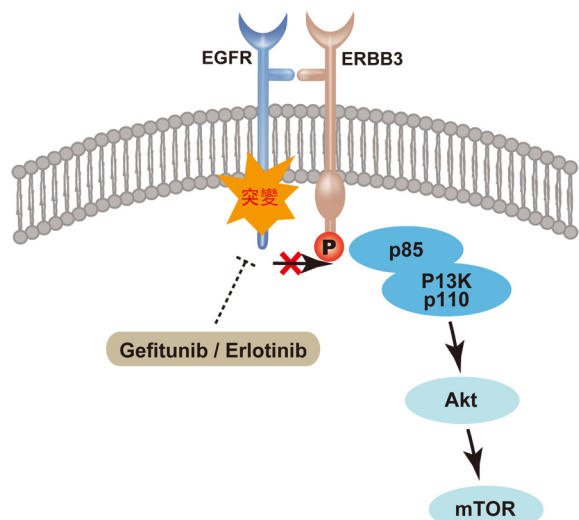


**圖一、正常細胞與肺癌細胞的EGFR訊息傳遞途徑**  
 (A) 配合基 (ligand) 結合到EGFR後，正常細胞會活化幾條訊息傳遞路徑。其中MAPK路徑會促進細胞增殖、PI3K和STAT路徑會讓細胞存活。(B) 有些非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer; NSCLC) 有EGFR的突變，此突變之EGFR不必和配合基結合就可將erbB3磷酸化 (phosphorylation)，使PI3K路徑活化。(彩圖詳見本刊網頁)

anchoring region) 由23個氨基酸所組成；胞內酪氨酸激酶區 (intracellular tyrosine kinase domain) 則由524個氨基酸所組成。當配體 (例如表皮生長因子; epidermal growth factor和轉形生長因子; transforming growth factor) 結合到EGFR時，受體會形成雙聚體 (dimer)，此現象會導致酪氨酸激酶的自我磷酸化 (autophosphorylation) (圖一A)。活化的EGFR可循至少五條訊息傳遞路徑 (PI3K、MAPK、STAT、SRC/FAK、丙型磷脂酶; phospholipase C) 來激活細胞核。這個動作是短暫性的，因此，源自外界一時的刺激，只會導致細胞暫時性的增生。然而當EGFR出現活化性的突變時，受體不需外界配體的刺激即可與erbB3形成雙聚體 (圖一B)。有研究指出，因如此而磷酸化的erbB3會活化PI3K傳遞路徑<sup>18</sup>，使得有EGFR突變的細胞較能存活<sup>19</sup>。為了證明突變的EGFR會

引起肺癌，研究者培養帶有EGFR突變的選植老鼠 (transgenic mice)。實驗結果發現老鼠肺部出現與人類「細支氣管肺泡癌」相似的腺癌<sup>20,21</sup>。

有些肺癌細胞藉著突變的EGFR生存，因而變得相當依賴此突變而生存。對此現象，我們可以稱之為「致癌基因癮 (oncogene addiction)」<sup>22,23</sup>。當我們把此癮頭阻斷時，肺癌細胞會死亡。這個原理就是目前肺癌標靶療法 (targeted therapy) 的基礎 (圖二)。能活化EGFR的突變大多發生在酪氨酸激酶區的四個外顯子 (exon)：外顯子18 (3.2%)、外顯子19 (48.2%)、外顯子20 (3.7%)、外顯子21 (42.7%)。外顯子19有20種以上的佚失 (deletion) 突變，大多集中在腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP) 結合處旁的催化區 (catalytic domain)<sup>24</sup>。其中最常



圖二、肺癌的標靶療法

酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TKI, 如gefitinib及erlotinib) 可阻斷而使erbB3 不被突變之EGFR所磷酸化, 因此PI3K路徑不再活化。這會使得有「致癌基因癮(oncogene addiction)」之非小細胞肺癌凋亡。(彩圖詳見本刊網頁)

見的 (約佔所有EGFR突變的45%) 是外顯子19之LREA 佚失 (亦即第746-750號之氨基酸缺損)。此結構的改變可強化藥物的結合而阻斷訊息的傳遞<sup>24</sup>。次常見的EGFR突變是發生在外顯子21的點突變L858R (約佔41%), 此突變位於酪氨酸激酶活化環 (activation loop) 之中。研究顯示LREA 佚失比L858R有更強的惡性轉形能力 (malignant transforming ability), 因此兩者之肺癌病患的存活也不同<sup>25,26</sup>。其他較少見的EGFR活化突變包括外顯子18的G719X和外顯子21的L861X。

目前在EGFR突變的研究上發現, EGFR的突變偏好腺癌, 較常出現在無吸煙史的女性肺癌病患。以最近一項西班牙的分析來看<sup>27</sup>: 23.1%的支氣管肺泡癌、17.3%的腺癌、和11.5%的大細胞癌有EGFR的突變; 37.7%從未吸煙者、9.5%戒煙者、和5.8%吸煙者有EGFR的突變。就人種的差異

而言, 約12-15%西方國家的患者有EGFR的突變; 相反地, 60%亞洲的肺腺癌病患有此突變<sup>28-30</sup>。

## 肺癌的症狀與診斷

支氣管源癌病患就診時通常症狀大約已持續7個月了。位於肺中央區域的支氣管源癌較易有症狀。75%主訴症狀為咳嗽、40%為體重減輕、40%為胸痛、20%為呼吸困難。支氣管源癌可在受犯支氣管遠側的肺臟實質中引起續發性的變化。譬如, 部分阻塞可造成明顯的局部肺氣腫 (pulmonary emphysema); 完全阻塞可導致肺膨脹不全 (atelectasis)。氣道的洩流不良, 可引起支氣管擴張症、潰瘍性支氣管炎、嚴重化膿性支氣管炎、甚至肺膿腫。因此, 成人頑固性的肺炎 (intractable pneumonia) 應懷疑是否有隱藏性的肺癌。當肺癌壓迫或侵襲上腔靜脈時, 可引起靜脈鬱血、深色的頭部和手臂水腫, 以及「上腔靜脈症候群 (superior vena cava syndrome)」。而位於「上肺溝 (superior pulmonary sulcus)」之肺尖腫瘤, 因易侵犯氣管旁的神經組織, 產生尺神經痛和「霍納氏症候群 (Horner syndrome)」。這類腫瘤常謂之潘寇斯特氏腫瘤 (Pancoast tumor)。肺癌若延伸至心包囊或胸膜囊時, 可引起心包炎或胸膜炎以及大量的滲漏液。

位於周邊區域的肺癌常無症狀, 經常是一直到侵犯了支氣管或肋膜才出現症狀。無症狀的人在例行的胸部X光片中若出現一個單獨的錢幣般的病變 (coin lesion), 大概有35-50%的機會是肺癌<sup>31</sup>。如果病人年紀超過60歲, 而且病灶無鈣化 (calcification) 的話, 癌症的機會更高。反過來說, 如果病灶有鈣化的話, 癌症的機會不到1%。

腺癌在影像學上可以是邊界清楚或邊界不明的單一病灶<sup>32,33</sup>。有時腺癌長沿著肋膜, 而被誤為是間皮瘤。對於長在肺部周邊區域的小病灶, 可使用薄切電腦斷層掃描 (thin-section computed tomography scan), 因為65%的病灶可顯示有空



氣支氣管像 (air bronchogram) 或細支氣管像 (air bronchiogram)，而可以和良性病灶作區分<sup>34</sup>。

細支氣管肺泡癌之症狀通常很晚出現，主要為咳嗽、咳血和痛。有時則咳出大量的黏液，此謂之「支氣管漏 (bronchorrhea)」。由於此種腫瘤很少會犯及大支氣管，故肺膨脹不全和肺氣腫並不常見，但偶而會引起瀰漫性間質性肺炎 (diffuse interstitial lung disease)。若不切除的話，病人會窒息而死。

肺癌病人可出現全身性的症狀。副贅瘤症候群 (paraneoplastic syndrome) 乃因癌細胞分泌荷爾蒙或類似的因子所致。此症候群可在腫瘤被診斷出來前就出現。其他臨床表現包括男性女乳症 (因分泌促性腺素; gonadotropin所致) 和高血鈣 (hypercalcemia) (因分泌副甲狀腺激素; parathyroid hormone、副甲狀腺激素相關胜肽; parathyroid hormone-related peptide、前列腺素E; prostaglandin E所致)。雖然任何一種荷爾蒙都可由每一種肺癌分泌，但高血鈣似乎較常由鱗狀細胞癌所造成。此外，肺癌也有可能伴隨「肥大性肺性骨關節病 (hypertrophic pulmonary osteoarthropathy)」。

如果懷疑病人有肺癌的話，常以胸部放射檢查、支氣管細胞學檢查，或以痰和細針抽吸 (fine needle aspiration) 細胞學檢查作為早期診斷。支氣管鏡常用以採取檢體作診斷。檢體的種類包括支氣管內切片或經支氣管切片 (endobronchial and transbronchial biopsy)、支氣管刷取 (bronchial brushing)、支氣管肺泡灌洗檢體 (bronchoalveolar lavage sample)、及經支氣管細針抽取 (transbronchial needle aspirate)。痰液的細胞學檢查對於位在肺部中央的腫瘤如「鱗狀細胞癌」較有用。對於位在周邊的肺癌，則可在放射線的引導下作細針抽吸或粗針切片 (core needle biopsy)。如果有胸水的話，可取胸水作細胞學檢查。有時肋膜切片、中膈鏡檢查及切片、和楔形

切片是診斷所必要的。

## 肺癌的擴展與評估

肺癌一開始是一個在支氣管黏膜由異型細胞組成的原位病灶。病灶最常出現在肺門 (hilum) 及其周圍，約3/4源自於第一級、第二級和第三級支氣管，少數則發生在肺臟實質周邊的肺泡中隔細胞或終末細支氣管。隨著病程的進展，這個小病灶區 (面積通常小於1平方公分) 會展現出不規則、疣狀贅生物的外觀，而將內覆上皮推高或予以侵蝕。當剖開來檢視，幾乎所有的肺癌組織都呈現灰白色，且質地堅實。當腫瘤較龐大時，會有局部出血或壞死區之出現，有時甚至會形成空洞。

初期支氣管源癌以蕈狀蔓延至支氣管管腔內，形成一個團塊。然後穿透支氣管壁，沿著支氣管周圍組織浸潤至相鄰的氣管隆凸或縱隔區，形成花椰菜樣的實質內團塊。肺癌可延伸至胸膜表面，然後再延伸至胸膜腔內或心包；也可延伸至氣管、支氣管和縱隔的淋巴結；或經由淋巴和血液途徑轉移。肺癌隨著時間進展而體積變大、侵犯局部淋巴結、最後轉移到遠處，這構成「TNM評估系統」。此系統主要是根據腫瘤的解剖範圍來描述癌症的分期，它是用來評估預後最佳的指標，也可用來比較不同醫學中心的治療結果。

### 原發腫瘤 (T)

TX表示腫瘤無法評估。

T0表示無腫瘤。

Tis就是原位癌。

T1表示腫瘤不超過3公分 (<2公分標示為T1a；>2公分為T1b) 且不犯及主支氣管 (main bronchus)，亦即侵犯程度局限於肺葉支氣管。

T2表示腫瘤符合以下任何一個條件：（1）腫瘤3-7公分（<5公分標示為T2a；>5公分為T2b）；（2）侵犯主支氣管，但距離氣管隆凸（carina）超過2公分；（3）侵犯臟層肋膜；（4）有肺膨脹不全（atelectasis）或阻塞性肺炎（obstructive pneumonitis），其程度可達到肺門但尚不致於包括整個肺臟。

T3表示腫瘤符合以下任何一個條件：（1）腫瘤>7公分；（2）腫瘤侵犯胸壁（含上肺溝腫瘤）、橫膈、膈神經（phrenic nerve）、中膈肋膜、壁層心包膜；（3）侵犯主支氣管且距離隆凸不到2公分，但尚未到達隆凸；（4）整個肺臟出現肺膨脹不全或阻塞性肺炎；（5）同一肺葉有另一獨立的腫瘤。

T4表示腫瘤符合以下任何一個條件：（1）腫瘤侵犯中膈、心臟、大血管、氣管、食道、脊椎骨、隆凸、喉返神經（recurrent laryngeal nerve）；（2）同側不同肺葉有另一獨立的腫瘤。有研究指出，約2-5%的肺癌為多發性的，可以是同時被發現的，也可以是不同時間長出來的<sup>35</sup>。其中起碼有一半的案例是原發性的，亦即獨立發生的，而非轉移造成的<sup>36</sup>。

## 局部淋巴結轉移（N）

NX表示淋巴結無法評估。

N0表示無局部淋巴結轉移。

N1表示有腫瘤轉移到同側之支氣管旁（peribronchial）或肺門淋巴結，或是原發腫瘤直接侵犯肺內（intrapulmonary）淋巴結。

N2表示腫瘤轉移到同側中膈淋巴結或隆凸下（subcarinal）淋巴結。

N3表示腫瘤轉移到對側中膈淋巴結、對側肺門淋巴結、斜角肌（scalene）淋巴結（不論同側或對側）、或鎖骨上（supraclavicular）淋巴結。

## 遠處轉移（M）

支氣管源癌腫瘤會在體內各處廣泛地蔓延，沒有任何一種器官或組織可不受波及，但半數以上病例會犯及腎上腺，其次為肝臟（30-50%）、腦部（20%）和骨（20%）。如肺癌出現在不同肺葉，應視為遠處轉移。以上任何一種情況都歸類為M1，若無則為M0。對側肺臟有另一獨立的腫瘤或有惡性肋膜積水或心包膜積水則標示為M1a，其他的遠處轉移則為M1b。

## 肺癌的一般治療

在標靶療法出現前，肺癌病人傳統上以外科切除、放射線療法、和化學療法治療。

### 外科療法

許多非腫瘤的因素可影響手術的接受度，例如心肺功能不良、營養不良、和其他病情（血球數低下或精神方面疾病）都可左右治療的決策。若術前評估之第一秒用力吐氣容積（Forced Expiratory Volume in 1sec; FEV<sub>1</sub>）>2L，那麼病人通常可承受肺切除術（pneumonectomy）。如果FEV<sub>1</sub><2L，那麼病人應作定量放射性核素灌注掃描（radionuclide perfusion scan）來評估切除可能造成的功能喪失比例。以未切除部份之灌注比例乘以術前之FEV<sub>1</sub>，即可預估術後之FEV<sub>1</sub>。如果預估FEV<sub>1</sub>可達800毫升以上或正常的40%，那麼術後就可保有足夠之肺功能。然而，如果肺癌是長在原本功能就很差的大泡（bullous）區域（經常在肺尖處），那麼FEV<sub>1</sub><800ml之病人還是可承受切除手術的。一般而言，不到20-30%的肺癌可用外科切除。「肺葉切除術（lobectomy）」和「肺切除術」可讓鱗狀細胞癌病患有高達40%的5年存活率，而腺癌和大細胞癌的病患亦有30%。細支氣管肺泡癌有高達45%的病例會發生轉移。若以外科手術切除孤立性病灶，則5年存活率可達50-75%，但整體存活率約為25%。



## 化學療法

化療大多用於中、末期之肺癌或作為早期肺癌之術後輔助（adjuvant）治療。化療藥物包括順鉑（cisplatin）、卡鉑（carboplatin）、紫杉醇（paclitaxel）、長春新鹼（vincristine）和環磷醯氨（cyclophosphamide）。化療配方（regimen）有很多種，對於末期NSCLC的第一線藥物，目前的標準是以順鉑為基礎的配方如卡鉑-紫杉醇<sup>37,38</sup>。

## 放射線療法

病人肺癌若侵犯鄰近器官如心臟、大血管、中膈、或脊椎，則應使用放射線療法（俗稱電療）。電療的副作用是輻射性肺炎（radiation pneumonitis）。接受電療後3個月就可發生輻射性肺炎。其臨床徵象包括咳嗽、呼吸困難、微燒、胸痛、囉音、和肋膜摩擦音，但胸部X光片及電腦斷層掃描所見皆無特異性變化。輻射性肺炎的診斷需靠排除法，治療則用類固醇（prednisone 60 mg使用2-4週）。

NSCLC的治療視癌症的期別和病人的情況而定。手術可用於早期的NSCLC。但有廣泛侵犯之NSCLC的病人，就應接受化療和電療了。更清楚地說，第I期和第II期NSCLC的標準療法是外科切除。除非病情不允許，否則建議作「肺葉切除術」或「肺切除術」。如果病人肺功能不佳，可考慮較小的切除，如小葉切除（segmentectomy）或楔狀切除（wedge resection）。手術中應作中膈淋巴結摘除以作準確的分期。約55-75%的第I期肺癌和35-55%的第II期肺癌，可以用外科方法治癒。第Ib期和第II期NSCLC可於術後佐以輔助性化療。順鉑加異長春花鹼（vinorelbine）可增加5年整體存活率（由54%上升到69%）及無病存活率（由49%上升到61%）。然而因為改善不夠顯著，因此術後是否要輔以化療就視個案而論了。

對於開刀後才發現有中膈淋巴結轉移的第IIIA期肺癌，切除術可有20-25%的5年存活率。對於第IIIA期NSCLC的標準療法是放射線療法，不論有無同時加上化療（concurrent chemotherapy）。不過存活率不良（存活中位數為10到14個月）。對於第IIIB期NSCLC的標準療法是放射線療法、化學療法、或兩者皆用。使用電療敏感（radiation-sensitive）之藥物如順鉑、紫杉醇、長春新鹼、和環磷醯氨可略增存活率。T4N0M0之NSCLC可用手術加上術前輔助性（neoadjuvant）或輔助性化學及放射性治療。第IIIB期NSCLC病人接受治療後之5年存活率為5%。

第IV期NSCLC之治療以舒減（palliative）療法為主。化療和電療都可減輕腫瘤負荷（tumor burden）。這類病人的存活中位數只有9個月；只有四分之一的病人可活到一年。外科舒減法有時是必要的，這包括以胸膜液穿放術（thoracocdngesis）和胸膜固定術（pleurodesis）治療再發性的胸水、置放肋膜引流管、以支氣管鏡電灼侵入氣管之腫瘤、置放呼吸道支架以預防阻塞、以脊椎固定術處理脊索之壓迫。

當同側肺臟出現兩顆NSCLC時，我們該如何處理？目前的作法是：（1）對於遠處轉移的NSCLC，就依據第IV期的NSCLC治療原則。（2）對於局部復發的NSCLC或獨立冒出的第2顆原發性NSCLC，治療原則相同，都是依照上述第I到第III期的NSCLC。如果當初是用外科療法，那麼接下來的治療就用放射療法。

## 肺癌的個人化治療：標靶療法

約40-80%的NSCLC會過度地表現EGFR。這個受體因為能接受外界的訊息而使細胞數目增加，所以和癌細胞的生長有關。由此可想而知，如果有一種藥物能阻斷EGFR的活性，那麼它就可成為治癌的標靶藥物了。科學家在此思維下尋找新藥，標靶藥物於焉誕生。這方面的藥目前包括

EGFR酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) 與EGFR單株抗體 (monoclonal antibody)。

目前臨床上可用之表皮生長因子受體之酪氨酸激酶抑制劑包括gefitinib (商品名為「艾瑞莎; Iressa」)、erlotinib (商品名為「得舒緩; Tarceva」) 和lapatinib (商品名為「泰嘉錠; Tykerb」)。TKI的分子量在400-500道爾頓 (dalton) 之間, 它們可結合到EGFR的腺苷三磷酸槽 (adenosine triphosphate pocket), 因而抑制EGFR的自我磷酸化及其後的訊息傳遞。本文稍前曾提到的突變EGFR受體會和erbB3受體形成雙聚體。有研究指出, erbB3的表現與TKI的療效有關<sup>39</sup>。

EGFR單株抗體包括cetuximab (商品名為「西妥昔; Erbitux」) 和panitumumab (商品名為「Vectibix」)。它們的分子量約150,000道爾頓, 在細胞外面與配體-受體之結合 (ligand-receptor binding) 拮抗, 因而受體無法形成雙聚體, 所以自我磷酸化及其後的訊息傳遞自然也不會發生。EGFR單株抗體的常見不良作用為痤瘡及腹瀉; 偶爾可見間質性肺病<sup>40</sup>。有趣的是, 痤瘡的嚴重性可反映較佳的療效, 不管是肺癌、大腸癌、或胰臟癌都有如此的相關性<sup>41-46</sup>。

有研究指出, 以TKI作為轉移或復發的NSCLC之第二線及第三線治療藥物, TKI都優於支持療法<sup>47</sup>及化學療法<sup>28</sup>。然而, 在早期臨床試驗中發現gefitinib並不能有意義地增加肺癌病人之存活<sup>48</sup>; erlotinib之療效 (存活中位數為6.7個月) 也極為有限 (對照組為4.7個月)<sup>49</sup>。早期臨床試驗不太成功的原因有幾個, 其中最重要的就是在收案時沒有篩選EGFR基因突變的病人。因為gefitinib或erlotinib對沒EGFR基因突變者, 只有約10%的病人有效; 而對有突變者, 則約60-80%的病人有效<sup>50-54</sup>。尤其是對有del746\_A750和L858R突變的病人特別有效<sup>53,55,56</sup>; 而前者又比後者對TKI更有反應<sup>57-60</sup>。也因此, 有EGFR基因突變的肺癌病

人, TKI治療可增加存活中位數, 甚至長達30個月<sup>61-63</sup>。這些觀察一致指出, TKI對帶有EGFR突變之肺癌很有效。這對亞洲人尤其重要, 因為亞洲人的NSCLC, 30-50%有EGFR基因突變; 而歐美人則只有10%有EGFR基因突變。日本的研究發現, 以gefitinib治療有EGFR突變的肺癌, 病患對gefitinib的反應率為75-90%, 無病存活中位數 (median progression free survival) 為7.7-11.5個月<sup>64-67</sup>; 而北美的研究發現, 病患對gefitinib的反應率為55%, 無病存活中位數為9.2個月<sup>68</sup>。因此, 最近有一個針對東亞病人 (無抽煙史或已戒煙之輕度吸煙者) 的臨床試驗, 比較以gefitinib和卡鉑-紫杉醇作為肺腺癌第一線藥物的療效<sup>29</sup>。結果發現12個月的無惡化存活率 (progression-free survival) 在標靶治療組為24.9%, 遠大於化療組的6.7%。若更針對EGFR有突變者, 兩組的差別更大。但是對EGFR無突變者, 化療組療效反而優於標靶治療組。

即便許多研究指出TKI對EGFR有突變者較有效, 研究資料中亦透露少部份EGFR無突變者, 也對TKI治療有反應。譬如Lynch等人就發現在116位無EGFR突變者之中, 2.6%的病人對TKI治療有反應<sup>30</sup>。為何如此, 不得而知, 但EGFR基因的擴增 (amplification) 或檢驗偽陰性可解釋一部份。

有些肺癌有EGFR基因的擴增但無EGFR的突變。有研究指出, EGFR TKI對此類的肺癌病患也有效<sup>61,69</sup>。至於EGFR基因有無擴增, 可以用螢光原位雜交法 (fluorescence in situ hybridization; FISH) 來辨識。科羅拉多評分系統 (Colorado scoring system) 對於EGFR FISH陽性的定義是: 有緊密的基因簇 (tight gene clusters) 以及EGFR基因在每個細胞的拷貝數 (copy number) >15或EGFR基因拷貝數與染色體7的比值>2、或者是第7號染色體出現多套 (polysomy) (亦即40%以上的細胞有4個以上的染色體)<sup>70</sup>。根據這個定義, 33%的肺癌為EGFR FISH陽性。36%的FISH陽性病人對gefitinib有反應, 且存活中位數達18.7個

月；相反地，FISH陰性的肺癌，只有3%病人對 gefitinib 有反應，且存活中位數只有7個月而已<sup>61</sup>。因此，對於歐美白人而言，EGFR的FISH檢查似乎較有幫忙，因為他們的EGFR突變率較低。然而，讓這項發現變得複雜的是，日本的研究指出EGFR基因拷貝數的增加，並不能用來預測TKI的療效<sup>71</sup>。更複雜的是，EGFR突變常伴隨著EGFR的擴增<sup>72</sup>。有研究指出，17%的FISH陽性肺癌，同時也有EGFR突變<sup>62</sup>。原因不甚清楚，或許這是因為突變的EGFR在腫瘤的成長中同時擴增其基因拷貝數目吧。

關於偽陰性，不外乎檢視的位點和檢驗的方法。前者即檢視的範圍是否涵蓋所有的突變位置，還是只針對常見的突變點而已。後者即檢驗法是否敏感到足以偵測微量的突變。譬如Zhu等人把148位先前被診斷為無EGFR突變之檢體重新用擴增受阻突變系統聚合酶鏈反應（amplification refractory mutation system; ARMS）檢測，結果發現其中有11個檢體在EGFR外顯子19中有突變<sup>73</sup>。更複雜的情況是，偽陰性可以是癌細胞造成的現象。譬如肺癌同時出現EGFR T790M突變和野生型EGFR的擴增的話，由於T790M突變型基因可能只佔全部EGFR基因的一小部份，而檢測不到。但此小部份的T790M突變仍可造成抗藥性<sup>74,75</sup>。

化療及電療同時加標靶藥物會不會更好？有一個第三期的臨床試驗<sup>76</sup>以CCRT（順鉑加etoposide〔滅必治〕及總劑量61Gy的胸部電療）佐以3個週期的歐洲紫杉醇（docetaxel）治療NSCLC。再將此群病患隨機分組接受每天250mg的gefitinib或安慰劑（placebo）以比較兩者。結果發現，使用標靶藥物者的患者之存活中位數（median survival）為23個月，接受安慰劑者反而為35個月。想不到TKI標靶藥物合併化療加電療卻更差。至於用EGFR單株抗體加上化療會不會好些？有一個第三期的臨床試驗比較「西妥昔」加上化療（順鉑和異長春花鹼）與單獨使用化療的差異<sup>77</sup>。結果發現使用EGFR單株抗體可以略增整

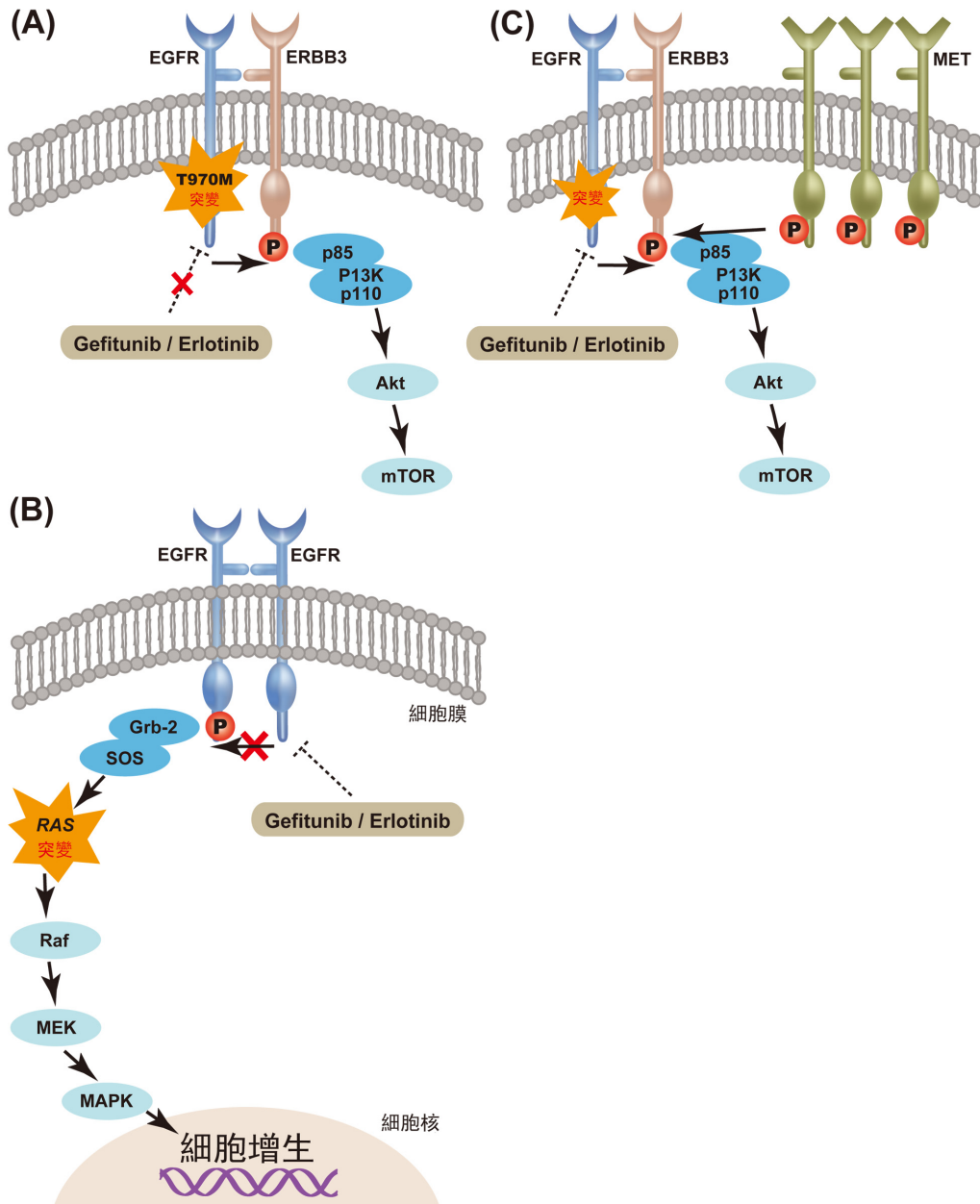
體存活（由10.1個月增加到11.3個月）。但是這種好處只出現在高加索人種之病人，至於亞洲人種則未見此差異。

## 標靶療法的抗藥性

從其他癌症的標靶療法經驗中，我們知道標靶製劑終究得面對原發抗藥性（primary resistance）和續發抗藥性（secondary resistance）這兩個大問題。由於藥廠推出EGFR之TKI時，就試圖跳過標靶的偵測，因此許多肺癌患者一開始用藥即無效。因此，原發抗藥性根本就不值得我們在此討論了。然而，最近的文獻都呼籲，NSCLC在使用EGFR之TKI時應檢測有無EGFR之突變，因此我們可以預期以TKI治療NSCLC時遭遇之原發抗藥性將會是下一個熱門的話題。在沒有系統性之收案分析前，筆者認為可考慮EGFR的多型性，因為這會影響標靶藥物的療效。譬如，EGFR的第一內含子（intron）中有長達14-21個CA的雙核苷酸重覆（dinucleotide repeat）。有研究指出CA的重覆次數與EGFR的轉錄成反比。亦即長的對偶基因有較低量的轉錄。以CA的重覆次數來分析gefitinib的療效，韓國研究的結果顯示長CA對偶基因的肺癌，有較低的治療反應率和較短的復發時間<sup>78</sup>；北美的結果顯示長CA對偶基因的肺癌，有較差的無病存活率<sup>79</sup>。此外，還有其他多型性會影響EGFR基因的表現。例如EGFR的起動子（promoter）中的單核苷酸多型性會影響EGFR的轉錄：-216G/T（此位置可影響轉錄因子Sp1的結合）之T的對偶基因有較高量的轉錄<sup>80</sup>；-191C/A之A的對偶基因也有較高量的產物<sup>81</sup>。

就續發抗藥性而言，通常EGFR TKI治療6-12個月左右，肺癌細胞會出現抗藥性<sup>82</sup>。原因可以是抗藥性突變或訊息傳遞路徑之下游分子異常活化。最常見的（約佔50%）的抗藥性突變就是外顯子20的點突變（D790M）（圖三A）<sup>83-86</sup>。其他較少見的抗藥性突變包括外顯子19的L747S和





### 圖三、酪氨酸激酶抑制劑之抗藥性

(A) T970M突變可使EGFR不受酪氨酸激酶抑制劑的作用，因此erbB3可被磷酸化，使得PI3K路徑活化。(B) MET也可將erbB3磷酸化，而使PI3K路徑活化。因此當MET基因擴增 (amplification) 而大量製造MET後，即便EGFR被酪氨酸激酶抑制劑阻斷，erbB3也能被MET磷酸化，於是PI3K路徑還是被活化。(C) KRAS若有突變，則不受上游抑制劑的影響，可直接活化MAPK路徑使細胞增殖。(彩圖詳見本刊網頁)

D761Y，以及外顯子20的D770\_N771 insNPG<sup>87,88</sup>。正如同ABL的T315I突變、PDGFRA的T674I突變、和KIT的T670I突變一般，EGFR的D790M突變也是位於激酶活化點附近的蘇氨酸突變所造成。此突

變改變三度空間結構，以致目前的TKI藥物（如erlotinib或gefitinib）無法進入結合點。

目前還不清楚D790M突變是如何發生的。有

人認為抗藥性突變是用藥後所引起的，但有證據顯示，即便少數（約0.5%）從未使用過gefitinib的病人，也有D790M的突變。若使用較敏感的檢測方法（可在一千個正常細胞中偵測到一個突變細胞），那麼甚至有3.6%的NSCLC病例，在還未使用TKI治療前就已有D790M突變了<sup>89,90</sup>。顯然D790M在使用TKI之前已微量存在，只不過是在治療過程中被挑選而增加。雖然D790M突變的發生機轉現在還不清楚，然而目前的觀察指出，它與病患的性別、抽煙史、及組織形態無關，但是較常出現在晚期的肺癌。

EGFR在其相關的訊息傳遞路徑上是位於相當上游的，因此理論上EGFR下游分子若出現活化性突變的話，會使EGFR的抑制劑失效。研究果然發現，有KRAS突變的肺腺癌不只預後不好，對EGFR的抑制劑也有抗藥性（圖三B）<sup>91</sup>。有報告指出對於erlotinib或gefitinib有抗藥性的病患，24%都含有KRAS的突變<sup>92</sup>。相反的，有療效的病患則都（0/21）沒有KRAS突變的現象。此外，以erlotinib治療的病患中，KRAS無突變之患者較KRAS有突變之患者，有較佳的存活率<sup>93</sup>。

理論上，處於EGFR下游的PI3K分子若出現突變也會使EGFR的抑制劑失效。細胞培養之實驗也證明確實如此<sup>94</sup>。然而在臨床上，在抗藥性的肺癌組織中，卻極少發現有突變的PI3K。其實PI3K分子還是會干擾EGFR抑制劑的療效，只是透過別的路徑而已。*MET*的擴增（amplification）會透過erbB3來活化PI3K分子，而產生抗藥性（圖三C）<sup>95</sup>。有研究指出，3%未使用EGFR抑制劑的肺癌病例有擴增的*MET*。相反地，約20%有抗藥性的肺癌病例有擴增的*MET*<sup>96,97</sup>。雖然*MET*的擴增與gefitinib/erlotinib的抗藥性有關，但目前還不清楚，*MET*需要增加到何種程度才算是擴增。更複雜的是，*MET*的擴增有時甚至和T790M突變並存<sup>98</sup>。似乎擴增的*MET*可驅動EGFR家族成員的活性，反過來，突變或擴增的EGFR也可驅動*MET*的活性<sup>99</sup>。這些錯綜複雜的關係有待進一步釐清。

## 結語

NSCLC的組織學上之分類成員各有其特點。然而在傳統治療上各成員之間並無顯著不同。因此，對於組織學上不易細分的NSCLC，臨床上常以NSCLC一詞概括而不深究是組織學之分類。然而自從生技發展揭開了肺癌的標靶療法後，將腺癌特別挑出來和其他NSCLC作區別，已變得非常重要的，因為腺癌較常有EGFR的突變。然而，過半數的腺癌還是沒有EGFR的突變，因此為了正確的治療，終究還是免不了要作突變的分析。既然如此，當NSCLC在組織學上不易分型時，就直接作突變分析好了。尤有進者，EGFR的突變不止可用於預測（predict）治療效果，還可作為預後（prognosis）的指標。因為NSCLC即使在不使用EGFR TKI治療的情況下，有外顯子19突變的患者也有較佳的存活率<sup>100</sup>。這類的新知不斷地挑戰及修飾我們對肺癌的傳統認知。這樣下去，終究有一天，分子分類（molecular classification）在臨床上之重要性將超越傳統組織學分型（histologic typing）。

## 引用文獻

1. Espey DK, Wu XC, Swan J, Wiggins C, Jim MA, Ward E, Wingo PA, Howe HL, Ries LA, Miller BA, Jemal A, Ahmed F, Cobb N, Kaur JS, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007;110:2119-2152.
2. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program ([www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov)) SEER Stat Fact Sheets Survival & Stage (accessed Dec 15, 2009).
3. Yousem SA, Beasley MB. Bronchioloalveolar carcinoma: a review of current concepts and evolving issues. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1027-1032.
4. Feinstein AR, Gelfman NA, Yesner R. Observer variability in the histopathologic diagnosis of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:671-684.
5. Haratake J, Horie A, Tokudome S, Era S, Fujii H, Kawachi J, Miyamoto Y, Suko S, Tokunaga M, Tsuji K, et al. Inter- and intra-pathologist variability in histologic diagnoses of lung cancer. *Acta Pathol Jpn* 1987;37:1053-1060.

6. Keehn R, Auerbach O, Nambu S, Carter D, Shimosato Y, Greenberg SD, Tateishi R, Saccomanno G, Tokuoka S, Land C. Reproducibility of major diagnoses in a binational study of lung cancer in uranium miners and atomic bomb survivors. *Am J Clin Pathol* 1994;101:478-482.
7. Loeb LA, Ernster VL, Warner KE, Abbotts J, Laszlo J. Smoking and lung cancer: an overview. *Cancer Res* 1984;44:5940-5958.
8. Morabia A, Wynder EL. Cigarette smoking and lung cancer cell types. *Cancer* 1991;68:2074-2078.
9. Auerbach O, Forman JB, Gere JB, Kassouny DY, Muehsam GE, Petrick TG, Smolin HJ, Stout AP. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung; a report of progress. *N Engl J Med* 1957;256:97-104.
10. Peters EJ, Morice R, Benner SE, Lippman S, Lukeman J, Lee JS, Ro JY, Hong WK. Squamous metaplasia of the bronchial mucosa and its relationship to smoking. *Chest* 1993;103:1429-1432.
11. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:473-490.
12. Samet JM. Indoor radon and lung cancer. Estimating the risks. *West J Med* 1992;156:25-29.
13. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjö B, Damber L, Desai G, Enflo A, Lagarde F, Mellander H, Svartengren M. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994;330:159-164.
14. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:327-343.
15. Makowski L, Hayes DN. Role of LKB1 in lung cancer development. *Br J Cancer* 2008;99:683-688.
16. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, Cote ML. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 2007;28:507-518.
17. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V, Boffetta P, Hashibe M, Zaridze D, Mukeria A, Szeszenia-Dabrowska N, Lissowska J, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Chen C, Goodman G, Field JK, Liloglou T, Xinarianos G, Cassidy A, McLaughlin J, Liu G, Narod S, Krokhan HE, Skorpen F, Elvestad MB, Hveem K, Vatten L, Linseisen J, Clavel-Chapelon F, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Martinez C, Bingham S, Rasmuson T, Hainaut P, Riboli E, Ahrens W, Benhamou S, Lagiou P, Trichopoulos D, Holcátová I, Merletti F, Kjaerheim K, Agudo A, Macfarlane G, Talamini R, Simonato L, Lowry R, Conway DI, Znaor A, Healy C, Zelenika D, Boland A, Delepine M, Foglio M, Lechner D, Matsuda F, Blanche H, Gut I, Heath S, Lathrop M, Brennan P. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 2008;452:633-637.
18. Engelman JA, Jänne PA, Mermel C, Pearlberg J, Mukohara T, Fleet C, Cichowski K, Johnson BE, Cantley LC. ErbB-3 mediates phosphoinositide 3-kinase activity in gefitinib-sensitive non-small cell lung cancer cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3788-3793.
19. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004;305:1163-1167.
20. 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.
21. Ji H, Li D, Chen L, Shimamura T, Kobayashi S, McNamara K, Mahmood U, Mitchell A, Sun Y, Al-Hashem R, Chiriac LR, Padera R, Bronson RT, Kim W, Jänne 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.
22. Weinstein IB, Joe A. Oncogene addiction. *Cancer Res* 2008;68:3077-3080.
23. 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.
24. 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.
25. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:839-844.
26. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-2520.
27. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, Majem M, Lopez-Vivanco G, Isla D, Provencio M, Insa A, Massuti B, Gonzalez-Larriba JL, Paz-Ares L, Bover I, Garcia-Campelo R, Moreno MA, Catot S, Rolfo C, Reguart N, Palmero R, Sánchez JM, Bastus R, Mayo C, Bertran-Alamillo J, Molina MA, Sanchez JJ, Taron M; Spanish Lung Cancer Group. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009;361:958-967.



28. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, Li LY, Watkins CL, Sellers MV, Lowe ES, Sun Y, Liao ML, Osterlind K, Reck M, Armour AA, Shepherd FA, Lippman SM, Douillard JY. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.
29. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, Yang JJ, Chewaskulyong B, Jiang H, Duffield EL, Watkins CL, Armour AA, Fukuoka M. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-957.
30. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, von Pawel J, Watkins C, Flannery A, Ellison G, Donald E, Knight L, Parums D, Botwood N, Holloway B. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5034-5042.
31. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer* 1983;51:534-537.
32. Rosado-de-Christenson ML, Templeton PA, Moran CA. Bronchogenic carcinoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1994;14:429-446.
33. Wilson RW, Frazier AA. Pathological-radiological correlations: pathological and radiological correlation of endobronchial neoplasms: part II, malignant tumors. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:31-34.
34. Theros EG. 1976 Caldwell Lecture: varying manifestation of peripheral pulmonary neoplasms: a radiologic-pathologic correlative study. *AJR Am J Roentgenol* 1977;128:893-914.
35. Carey FA, Donnelly SC, Walker WS, Cameron EW, Lamb D. Synchronous primary lung cancers: prevalence in surgical material and clinical implications. *Thorax* 1993;48:344-346.
36. Hiroshima K, Toyozaki T, Kohno H, Ohwada H, Fujisawa T. Synchronous and metachronous lung carcinomas: molecular evidence for multicentricity. *Pathol Int* 1998;48:869-876.
37. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker S Jr, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004;22:330-353.
38. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH; Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98.
39. Fujimoto N, Wislez M, Zhang J, Iwanaga K, Dackor J, Hanna AE, Kalyankrishna S, Cody DD, Price RE, Sato M, Shay JW, Minna JD, Peyton M, Tang X, Massarelli E, Herbst R, Threadgill DW, Wistuba II, Kurie JM. High expression of ErbB family members and their ligands in lung adenocarcinomas that are sensitive to inhibition of epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005;65:11478-11485.
40. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, Gomi K, Tokue Y, Kimura Y, Ebina M, Kikuchi T, Moriya T, Nukiwa T. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003;361:137-139.
41. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, Rigas J, Clark GM, Santabárbara P, Bonomi P. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3238-3247.
42. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, Berry SR, Krahn M, Price T, Simes RJ, Tebbutt NC, van Hazel G, Wierzbicki R, Langer C, Moore MJ. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2040-2048.
43. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.
44. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-1664.
45. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res* 2007;13:3913-3921.
46. Rosell R, Robinet G, Szczesna A, Ramlau R, Constenla M, Mennezier BC, Pfeifer W, O'Byrne KJ, Welte T, Kolb R, Pirker R, Chemaissani A, Perol M, Ranson MR, Ellis PA, Pilz K, Reck M. Randomized phase II study of cetuximab plus cisplatin/vinorelbine compared with cisplatin/vinorelbine alone as first-line therapy in EGFR-expressing advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2008;19:362-369.
47. 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, Santabárbara 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.
48. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, 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.
49. 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, Santabárbara 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.
50. 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.
51. Paez JG, Jänne 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.
52. 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;98:1817-1824.
53. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, Singh B, Heelan R, Rusch V, Fulton L, Mardis E, Kupfer D, Wilson R, Kris M, Varmus H. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13306-13311.
54. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, Joshi VA, McCollum D, Evans TL, Muzikansky A, Kuhlmann GL, Han M, Goldberg JS, Settleman J, Iafrate AJ, Engelman JA, Haber DA, Johnson BE, Lynch TJ. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.
55. 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.
56. Paez JG, Jänne 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.
57. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S, Park F, Haley JD, Gibson N, Sliwkowski MX. Kinetic analysis of epidermal growth factor receptor somatic mutant proteins shows increased sensitivity to the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, erlotinib. *Cancer Res* 2006;66:8163-8171.
58. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-2520.
59. Riely GJ, Pao W, Pham D, Li AR, Rizvi N, Venkatraman ES, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:839-844.
60. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, Bell DW, Huberman MS, Halmos B, Rabin MS, Haber DA, Lynch TJ, Meyerson M, Johnson BE, Jänne PA. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:3908-3914.
61. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:643-655.
62. Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh DY, Kim JH, Kim DW, Chung DH, Im SA, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang YJ, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005;23:2493-2501.
63. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, Hatooka S, Shinoda M, Takahashi T, Yatabe Y. Mutations

- of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23:2513-2520.
64. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, Yokouchi H, Ishida T, Ogura S, Kojima T, Okamoto Y, Fujita Y, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer* 2006;95:998-1004.
  65. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, Shimizu J, Horio Y, Matsuo K, Kosaka T, Mitsudomi T, Hida T. Prospective validation for prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007;2:22-28.
  66. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, Maemondo M, Kimura Y, Morikawa N, Watanabe H, Saijo Y, Nukiwa T. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol* 2006;24:3340-3346.
  67. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, Ichinose Y, Ebi N, Shibata K, Nishimura T, Katakami N, Sawa T, Shimizu E, Fukuoka J, Satoh T, Fukuoka M; West Japan Thoracic Oncology Group. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403). *Br J Cancer* 2008;98:907-914.
  68. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, Joshi VA, McCollum D, Evans TL, Muzikansky A, Kuhlmann GL, Han M, Goldberg JS, Settleman J, Iafrate AJ, Engelman JA, Haber DA, Johnson BE, Lynch TJ. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2008;26:2442-2449.
  69. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, Lorimer I, Zhang T, Liu N, Daneshmand M, Marrano P, da Cunha Santos G, Lagarde A, Richardson F, Seymour L, Whitehead M, Ding K, Pater J, Shepherd FA. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005;353:133-144.
  70. Varella-Garcia M. Stratification of non-small cell lung cancer patients for therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: the EGFR fluorescence in situ hybridization assay. *Diagn Pathol* 2006;1:19.
  71. Ichihara S, Toyooka S, Fujiwara Y, Hotta K, Shigematsu H, Tokumo M, Soh J, Asano H, Ichimura K, Aoe K, Aoe M, Kiura K, Shimizu K, Date H, Shimizu N. The impact of epidermal growth factor receptor gene status on gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer* 2007;120:1239-1247.
  72. Yatabe Y, Takahashi T, Mitsudomi T. Epidermal growth factor receptor gene amplification is acquired in association with tumor progression of EGFR-mutated lung cancer. *Cancer Res* 2008;68:2106-2111.
  73. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, Zhang T, Marrano P, Whitehead M, Squire JA, Kamel-Reid S, Seymour L, Shepherd FA, Tsao MS; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:4268-4275.
  74. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, Lifshits E, Borrás AM, Gale CM, Naumov GN, Yeap BY, Jarrell E, Sun J, Tracy S, Zhao X, Heymach JV, Johnson BE, Cantley LC, Jänne PA. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006;116:2695-2706.
  75. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, Haney J, Witta S, Danenberg K, Domenichini I, Ludovini V, Magrini E, Gregorc V, Doglioni C, Sidoni A, Tonato M, Franklin WA, Crino L, Bunn PA Jr, Varella-Garcia M. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:643-655.
  76. Kelly K, Chansky K, Gaspar LE, Albain KS, Jett J, Ung YC, Lau DH, Crowley JJ, Gandara DR. Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S0023. *J Clin Oncol* 2008;26:2450-2456.
  77. Yang CH, Yu CJ, Shih JY, Chang YC, Hu FC, Tsai MC, Chen KY, Lin ZZ, Huang CJ, Shun CT, Huang CL, Bean J, Cheng AL, Pao W, Yang PC. Specific EGFR mutations predict treatment outcome of stage IIIB/IV patients with chemotherapy-naive non-small-cell lung cancer receiving first-line gefitinib monotherapy. *J Clin Oncol* 2008;26:2745-2753.
  78. Han SW, Jeon YK, Lee KH, Keam B, Hwang PG, Oh DY, Lee SH, Kim DW, Im SA, Chung DH, Heo DS, Bang YJ, Kim TY. Intron 1 CA dinucleotide repeat polymorphism and mutations of epidermal growth factor receptor and gefitinib responsiveness in non-small-cell lung cancer. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:313-19.
  79. Liu G, Gurubhagavatula S, Zhou W, Wang Z, Yeap BY, Asomaning K, Su L, Heist R, Lynch TJ, Christiani DC. Epidermal growth factor receptor polymorphisms and clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Pharmacogenomics J* 2008;8:129-138.
  80. Liu W, Innocenti F, Wu MH, Desai AA, Dolan ME, Cook EH Jr, Ratain MJ. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor



- receptor gene promoter. *Cancer Res* 2005;65:46-53.
81. Liu W, Innocenti F, Chen P, Das S, Cook EH Jr, Ratain MJ. Interethnic difference in the allelic distribution of human epidermal growth factor receptor intron 1 polymorphism. *Clin Cancer Res* 2003;9:1009-1012.
  82. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:169-181.
  83. Shih JY, Gow CH, Yang PC. EGFR mutation conferring primary resistance to gefitinib in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353:207-208.
  84. Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Yoshida K, Hida T, Tsuboi M, Tada H, Kuwano H, Mitsudomi T. Analysis of epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer and acquired resistance to gefitinib. *Clin Cancer Res* 2006;12:5764-5769.
  85. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494-6501.
  86. 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, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
  87. Balak MN, Gong Y, Riely GJ, Somwar R, Li AR, Zakowski MF, Chiang A, Yang G, Ouerfelli O, Kris MG, Ladanyi M, Miller VA, Pao W. Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12:6494-6501.
  88. Costa DB, Halmos B, Kumar A, Schumer ST, Huberman MS, Boggon TJ, Tenen DG, Kobayashi S. BIM mediates EGFR tyrosine kinase inhibitor-induced apoptosis in lung cancers with oncogenic EGFR mutations. *PLoS Med* 2007;4:1669-1679.
  89. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, Suehisa H, Ouchida M, Aoe K, Aoe M, Kiura K, Shimizu N, Date H. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2006;66:7854-7858.
  90. Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:2136.
  91. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1367-1380.
  92. Pao W, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, Pan Q, Ladanyi M, Zakowski MF, Heelan RT, Kris MG, Varmus HE. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005;2:e17.
  93. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, Zhang T, Marrano P, Whitehead M, Squire JA, Kamel-Reid S, Seymour L, Shepherd FA, Tsao MS. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26:4268-4275.
  94. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, Lifshits E, Borrás AM, Gale CM, Naumov GN, Yeap BY, Jarrell E, Sun J, Tracy S, Zhao X, Heymach JV, Johnson BE, Cantley LC, Jänne PA. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* 2006;116:2695-2706.
  95. 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, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
  96. 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, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
  97. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale A, Wang L, Chitale D, Motoi N, Szoke J, Broderick S, Balak M, Chang WC, Yu CJ, Gazdar A, Pass H, Rusch V, Gerald W, Huang SF, Yang PC, Miller V, Ladanyi M, Yang CH, Pao W. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:20932-20937.
  98. 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, Jänne PA. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007;316:1039-1043.
  99. Guo A, Villén J, Kornhauser J, Lee KA, Stokes MP, Rikova K, Possemato A, Nardone J, Innocenti G, Wetzel R, Wang Y, MacNeill J, Mitchell J, Gygi SP, Rush J, Polakiewicz RD, Comb MJ. Signaling networks assembled by oncogenic EGFR and c-Met. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:692-697.
  100. Jackman DM, Yeap BY, Sequist LV, Lindeman N, Holmes AJ, Joshi VA, Bell DW, Huberman MS, Halmos B, Rabin

MS, Haber DA, Lynch TJ, Meyerson M, Johnson BE, Jänne PA. Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. Clin Cancer Res 2006 Jul 1;12:3908-3914.



# 生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL