

<特集「がん悪液質におけるチーム医療」>

がん悪液質とは何か

高山 浩 一*

京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学

What is Cancer-associated Cachexia?

Koichi Takayama

Department of Pulmonary Medicine,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

がん悪液質は体重減少，食欲不振，倦怠感を主たる徴候とし，がん患者の生命予後やQOLを悪化させる。悪液質の発症には生体反応として産生される炎症性サイトカインや腫瘍細胞が産生するさまざまな因子が関与しており，エネルギー代謝の異常と骨格筋の分解をもたらす。Fearonらは体重減少の程度による簡便な診断基準を提唱し，より早期からの介入をすすめているが，がん悪液質の認知度はまだ低く今後も啓発活動が必要である。昨年，本邦ではがん悪液質を適応とするグレリン様作動薬，アナモレリンが世界に先駆けて承認され，現在日常臨床で用いられている。しかし，薬物治療だけで悪液質に伴うさまざまな課題を解決することは困難で，栄養療法や運動療法を組み合わせた多職種による包括的治療が必要である。

キーワード：がん悪液質，体重減少，サルコペニア，アナモレリン，多職種介入。

Abstract

Cancer-associated cachexia is characterized by weight loss, anorexia, and fatigue. It deteriorates the life prognosis and quality of life of cancer patients. The onset of cachexia is associated with inflammatory cytokines produced as a biological response and various factors produced by tumor cells, resulting in abnormal energy metabolism and degradation of skeletal muscle. Fearon et al. proposed a simple diagnostic criteria based on the degree of weight loss and recommended interventions from an earlier stage. However, awareness of cancer-associated cachexia is still low and further educational activities are needed. Anamorelin, a grelin-like agonist indicated for cancer cachexia, was approved in Japan last year for the first time in the world, and it is currently used in daily clinical practice. However, it is difficult to solve the various problems associated with cachexia only by pharmacotherapy, and comprehensive treatment by multimodal intervention combining nutrition therapy and exercise therapy is necessary.

令和4年9月13日受付 令和4年9月14日受理

*連絡先 高山浩一 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地

takayama@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.10.815

Key Words: Cancer cachexia, Body weight loss, Sarcopenia, Anamorelin, Multimodal intervention.

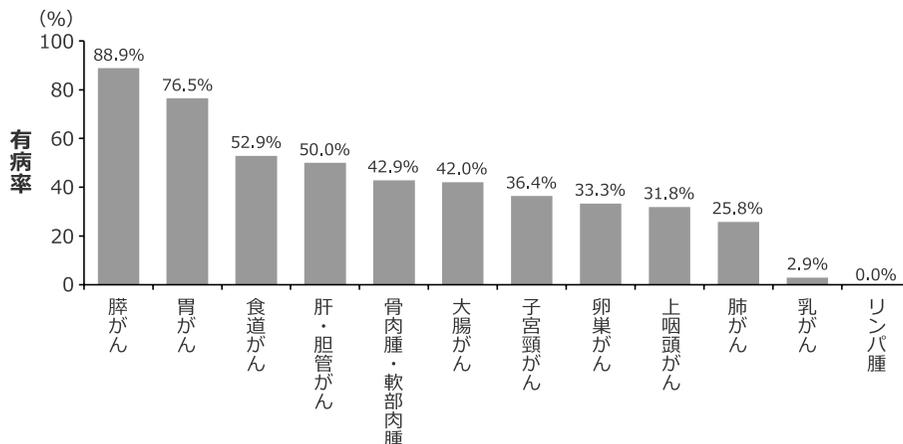
がん悪液質の疾患概念と疫学

がん悪液質と呼ばれる病態は、食を医療の本質と説いたヒポクラテスの時代から知られており、cachexiaという言葉もギリシア語のkakos + hexis（悪い状態）に由来する。がん悪液質は体重減少、食欲不振、倦怠感といった患者のQuality of Life (QOL)を低下させる症状と強く関連しており、がん患者の50～80%に発生してがん死亡の20%を占めると推定される¹⁾。がん種によって悪液質の合併頻度に違いがあることが多数報告されており、40年以上前の論文でも胃がん、膵臓がんを始めとする消化器がんや肺がんは比較的体重減少の頻度が高いとされている²⁾。後述するFearonらのがん悪液質の診断基準を用いた比較的最近の観察研究でも、悪液質の有病率は膵臓がんで88.9%と最も高く、消化器がん、骨軟部肉腫、婦人科がん、頭頸部がんについて進行肺がんでは25.8%と報告され

ている³⁾ (図1)。Antounらの多施設共同横断的観察研究によれば531人の進行非小細胞肺がん患者のうち悪液質患者が38.7%、前悪液質状態の患者が33.8%を占めていた⁴⁾。さらに、サルコペニアを悪液質患者の66.7%に、前悪液質状態の患者の68.5%で認めたとしている。我々が本邦で実施した前向き観察研究においても12ヵ月の観察期間で半数以上の患者に5%を超える体重減少がみられたことから⁵⁾、進行非小細胞肺がん患者は治療期間中にかなり高い確率で悪液質を発症すると考えられる。

がん悪液質の病態生理

医学系論文のデータベースであるPubMedで“cachexia”と検索すると1950年ごろから論文数は年間2桁になり、1990年代から3桁になるなど悪液質に関する基礎的、臨床的検討が盛んになっている。がん悪液質のメカニズムの全容はまだ明らかではないが、近年様々な因子の関与



Sun L, et al. Nutr Cancer. 2015; 67(7): 1056-1062.

図1 Prevalence of cachexia in various advanced cancer patients. (論文3より引用, 作図)

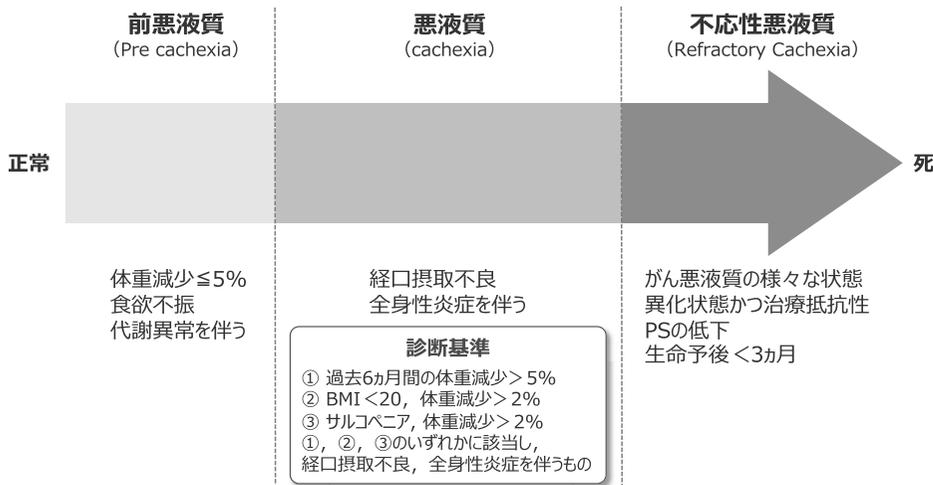
が報告されている。がんに対する生体反応として産生される炎症性サイトカインが主たる原因と考えられているが、がん細胞自身が産生する因子の関与も示唆されている。代表的な因子としてグルココルチコイドや腫瘍壊死因子 (TNF)- α 、インターロイキン (IL)-6、成長分化因子 (GDF)-15、GDF-11、副甲状腺ホルモン関連タンパク (PTHrP) などがある。グルココルチコイドはストレス環境下で内因性に分泌が亢進し、骨格筋においてタンパク質の異化亢進・合成低下を引き起こす。TNF- α や IL-6 の炎症性サイトカインは腫瘍や免疫細胞に由来し、腫瘍関連の死亡や骨格筋萎縮を引き起こすとされる。GDF-15 は、細胞増殖・分化を制御する形質転換増殖因子 (TGF)- β のスーパーファミリー分子の一つであり、マクロファージ抑制性サイトカイン (MIC)-1 としても知られる。正常細胞にも広く発現しており、炎症や創傷、心疾患や腎疾患、そして癌化で循環血液中の濃度が上昇する。がん患者においては GDF-15 の血液濃度上昇はがん悪液質によって食欲不振や体重減少をきたした患者において悪液質の初期の段階からみられ、予後不良因子であると報告される。脳幹の食欲中枢に直接作用して食欲不振を引き起こし、さらに骨格筋でも過剰発現し筋萎縮を誘発させる。GDF-15 と同様 TGF- β ファミリー分子の一つである GDF-11 は、骨格筋の成長を抑制する因子として知られる myostatin の相同タンパク質である。循環血液中の GDF-11 の濃度は骨格筋や心筋の萎縮の程度と関連し、GDF-11 欠失マウスは骨格筋異常を引き起こすことから骨格筋の発育に関与するといわれている。PTHrP は担瘤マウスに投与すると筋萎縮関連遺伝子の発現が増強し、循環血液中の濃度上昇は安静時エネルギー消費量の増加や除脂肪体重の減少と関連するとされる。これら多種多様な因子が骨格筋や脂肪組織だけでなく、脳、肝臓、骨、すい臓、心筋、消化管といった全身の臓器に作用することで悪液質が惹起されると考えられている⁶⁾

がん悪液質の診断と病期

悪液質は2006年(平成18年)に米国で開催さ

れた Cachexia consensus conference において Evans らにより「基礎疾患に関連して生ずる複合的代謝異常の症候群で、脂肪量の減少の有無にかかわらず、骨格筋量の減少を特徴とする」と定義された。臨床症状として、成人では体重減少、小児では成長障害を認める他、食欲不振、炎症、インスリン抵抗性、筋蛋白分解を高頻度に認める。飢餓、加齢による筋肉量の減少、うつ状態、吸収障害や甲状腺機能亢進とは異なる病態とされている。診断基準は「慢性疾患を有しており、12カ月以内の5%以上の体重減少、あるいは体重の変化が分からない際にはBMI: 20kg/m²未満に加え、次の①～⑤の項目のうち3項目以上(①筋力低下、②疲労感、③食欲不振、④除脂肪体重低値、⑤生化学データの異常値(炎症反応高値(CRP > 0.5mg/dl, IL-6 > 4.0pg/ml), Hb < 12.0g/dl, Alb < 3.2g/dl))を満たす場合」と明記された⁷⁾。しかし、非がんの慢性消耗性疾患に合併する悪液質に比べて、がん悪液質は短期間で体重減少が進行することから、がんに特異的な診断基準が求められた。Fearon らは2011年 European Palliative Care Research Collaborative: EPCRC のコンセンサスレポートの中で、がんによる悪液質を「通常の栄養療法では完全に回復することができず、進行して機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少(脂肪量減少の有無にかかわらず)を特徴とする多因子性の症候群」と定義し、「過去6カ月以内に、①5%を超える体重減少、②BMI < 20の場合は2%を超える体重減少、③サルコペニアを合併している場合は2%を超える体重減少のいずれかがある場合にがん悪液質と診断する」とした⁸⁾。

悪液質の病期分類は、前述のコンセンサスレポートに先立ち、2010年の欧州臨床栄養代謝学会(The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism: ESPEN)において提唱された⁹⁾。Precachexia(前悪液質)、cachexia(悪液質)、refractory cachexia(不応性悪液質)の3つのステージに分類され、このうちcachexia(悪液質)の診断基準が前述のがん悪液質の診断基準に一致する(図2)。precachexiaは食欲不振や代謝異



Fearon K, et al. Lancet Oncol.. 2011; 12(5): 489-495.より引用改変.

図2 Clinical Staging of Cancer Cachexia. (論文8より引用, 作図)

常を伴うものの体重減少率は5%未満の状態, refractory cachexiaは異化亢進かつ治療抵抗性を示し, PSの低下を伴う生命予後3ヵ月以内の状態と定義される。

悪液質への介入はできるだけ早期から開始するよう推奨されているが, Precachexiaの診断基準は明確ではない。しかし, 有病率の高いがん種では軽度の食欲不振や体重減少が悪液質による初期症状の可能性があり, 特に注意を払う必要がある。サルコペニアの診断に関してはインピーダンス法を用いた骨格筋量 (SMM) に基づく基準や (男性: SMM < 43cm²/m²かつ BMI < 25kg/m²もしくは SMM < 53cm²/m²かつ BMI ≥ 25kg/m², 女性: SMM < 41cm²/m²), 骨格筋量指数 (SMI) を用いた基準: 四肢骨格筋指数の減少 (男性: 7.26kg/m²未満, 女性: 5.45kg/m²未満) などが用いられている。体格や骨格筋量は人種による違いもあり, ヨーロッパとアジアでもそれぞれ別のワーキンググループが基準を作成している¹⁰⁾。日本でも65歳以上の高齢者を対象に独自の簡易基準案が作成されており, アジア人に特化した研究が今後さらに必要である。

がん悪液質が予後, QOLに与える影響

進行非小細胞肺癌患者の体重減少の頻度は後方視的研究が報告されていたが, 体重がどのように推移するか, またその臨床経過への影響について解析した研究は乏しかった。そこで, 我々は前述の多施設共同観察研究 (TORIG1920試験) を実施し, PS良好な未治療進行非小細胞肺癌患者を52週間にわたって前向きに評価した。最終的に406人のデータが解析され, 体重減少率が大きいほど生存期間は有意に短縮しており, 握力の低下, QOLの低下, PSの低下とも相関していた⁵⁾。また, Martinらは体重減少にBMIを加えた解析を行っており, 体重減少が予後に与える影響はBMIが小さいほど大きくなることを報告している¹¹⁾。また, Fearonの基準による悪液質合併の有無で予後について解析した報告も既に複数のがん種で報告されている。進行NSCLCを対象とした木村らの報告によれば, 経過中にどの段階で悪液質を合併しても, その後の予後は非合併群と比較して悪化することが示された¹²⁾。同様に消化器がんでも体重減少,

サルコペニアや悪液質の合併が予後不良因子であることが多数報告されている¹³⁻¹⁵⁾。また、悪液質は薬物治療における副作用の増強や、手術に伴う合併症の増加とも関連しており、悪液質による治療効果の減弱が予後を悪化させる一因になっているものと考えられる。

がん悪液質がもたらす心理的影響についても触れておきたい。がん悪液質による食欲不振や倦怠感、痩せによる外見の変化などが患者自身の社会的活動を低下させることは容易に考えられる。さらに、患者の家族や介護者が患者自身よりも大きな苦痛を感じる場合がある。Eating related distress (ERD：食に関する苦悩)は大きな問題である。患者自身の食生活の変化は家族の食生活にも影響し、結果的に両者にあつれきを生じることが知られている¹⁶⁾。日常臨床においても、家族から食事に関して尋ねられることは多い。食事を工夫しても患者が食べられない場合、家族は自責の念にさいなまれることがあり、一方患者自身はそのような家族の期待に応えられないことがストレスになって感情的な対立を生むとされている。天野らの報告では本邦における終末期がん患者を対象にした調査により、がん悪液質の影響についての適切な説明や栄養サポートのニーズが高いことが明らかとなった¹⁷⁾。ERDを緩和するためにも、患者だけでなく家族や介護者にもがん悪液質の病態を理解していただく必要があり、食事に関する専門的なアドバイスを行う栄養士の介入がさらに必要と思われる。

がん悪液質に対する治療介入

がん悪液質に対する治療介入は薬物療法と栄養療法や運動療法の非薬物療法に分けられる。詳細は他稿に譲るが、がん悪液質を適応としてグレリン様作動薬であるアナモレリンが昨年世界に先駆けて本邦で薬事承認を得たことは記載しておく。がん悪液質薬の登場は悪液質に対する関心を高め、今後さまざまな基礎研究や臨床研究が進展することを期待したい。さらにがん悪液質の発症に直接関わると考えられているGDF-15に対するモノクローナル抗体、

Ponsegromabによる治験も今年中には本邦で開始される予定である。また、前述のとおり、がん悪液質の根本的な原因はがんに伴う慢性炎症と考えられており、抗炎症作用はがん悪液質の治療を考える上で重要なポイントである。これまでにがん悪液質に対して確立された抗炎症治療はないが、IL-1 β に対するモノクローナル抗体、Canakinumabをがん治療に用いる臨床試験も実施されており、がんに伴う炎症自体が治療標的になる可能性がある。

がん悪液質の疾患啓発と今後の展望

2020年に本邦で医師・メディカルスタッフ・患者・家族、各500名を対象に行われたがん悪液質に関するアンケート調査では、がん悪液質の主たる症状である体重減少や食欲不振が生じた際に医療従事者に実際に報告・相談しなかった患者の割合が、食欲不振で42.4%、体重減少では57.9%にのぼった¹⁸⁾。この結果から、平時よりがん関連症状や治療関連有害事象について、患者が医療従事者に報告・相談する意識や体制が十分ではないことが分かる。また同アンケートでは医療従事者のうち、がん診療に従事する医師の95.2%、メディカルスタッフの76.8%が、がん悪液質という言葉に対し「よく知っている」もしくは「ある程度知っている」と返答していたものの、がん悪液質のステージ分類について「知っている」と返答したのは全体で33.1%であった。また、医師の62.7%が、がん悪液質という言葉から「がんの末期的症状」という連想をしていた。これらの調査結果から患者だけでなく医療従事者に向けた疾患啓発の活動が必要と考えられる。がん悪液質を早期に発見するためにも、特に有病率の高いがん種では食欲や倦怠感に対する定期的なスクリーニングおよび体重測定が必要である。栄養療法に関してアナモレリン塩酸塩の登場に加え、外来化学療法患者を対象にした管理栄養士による栄養指導に加算が認められたことは追い風になると思われる。しかしながら、前述のとおりアナモレリンのみでは筋力の回復にはつながらない。そのため、がん患者のリハビリや運動療法の工夫がさらに

必要である。我々もNEXTAC研究を通して栄養療法+運動療法プログラムの開発を進めているが¹⁹⁾、がん悪液質患者の予後やQOLの改善は容易なことではない。その実現に向けて医師だけでなく薬剤師、看護師、管理栄養士、理学療法

士等の多職種チームによる介入が不可欠と考えている。

著者は小野薬品工業㈱より講演料、研究費を受領している。

文 献

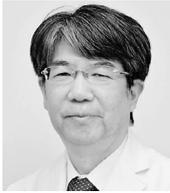
- 1) Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 14: 754-762, 2014.
- 2) Dewys WD, Begg C, Lavin PT, Band PR, Bennett JM, Bertino JR, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*. 69: 491-497, 1980.
- 3) Sun L, Quan X-Q, Yu S. An Epidemiological survey of cachexia in advanced cancer patients and analysis on its diagnostic and treatment status. *Nutr Cancer*. 67: 1056-1062, 2015.
- 4) Antoun S, Morel H, Souquet PJ, Surmont V, Planchard D, Bonnetain F, et al. Staging of nutrition disorders in non-small-cell lung cancer patients: utility of skeletal muscle mass assessment. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 10: 782-793, 2019.
- 5) Takayama K, Atagi S, Imamura F, Tanaka H, Minato K, Harada T, et al. Quality of life and survival survey of cancer cachexia in advanced non-small cell lung cancer patients-Japan nutrition and QOL survey in patients with advanced non-small cell lung cancer study. *Support Care Cancer*. 24: 3473-3480, 2016.
- 6) Siddiqui JA, Pothuraju R, Jain M, Batra SK, Nasser MW. Advances in cancer cachexia: Intersection between affected organs, mediators, and pharmacological interventions. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 1873: 188359, 2020.
- 7) Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 27: 793-799, 2008.
- 8) Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 12: 489-495, 2011.
- 9) Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutzet NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 36: 1187-1196, 2017.
- 10) Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou M-Y, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 21: 300-307, 2020.
- 11) Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 33: 90-99, 2015.
- 12) Kimura M, Naito T, Kenmotsu H, Taira T, Wakuda K, Oyakawa T, et al. Prognostic impact of cancer cachexia in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Support Care Cancer*. 23: 1699-1708, 2015.
- 13) Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer*. 34: 503-509, 1998.
- 14) Sugiyama K, Narita Y, Mitani S, Honda K, Masuishi T, Taniguchi H, et al. Baseline sarcopenia and skeletal muscle loss during chemotherapy affect survival outcomes in metastatic gastric cancer *Anticancer Res*. 38: 5859-5866, 2018.
- 15) Mitsunaga S, Kasamatsu E, Machii K. Incidence and frequency of cancer cachexia during chemotherapy for advanced pancreatic ductal adenocarcinoma. *Support Care Cancer*. 28: 5271-5279, 2020.
- 16) Oberholzer R, Hopkinson JB, Baumann K, Omlin A, Kaasa S, Fearon KC, et al. Psychosocial effects of cancer cachexia: a systematic literature search and qualitative analysis. *J Pain Symptom Manage*. 46: 77-95, 2013.
- 17) Amano K, Maeda I, Morita T, Okajima Y, Hama T, Aoyama M, et al. Eating-related distress and need for nutritional support of families of advanced cancer patients: a nationwide survey of bereaved family members. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 7: 527-534, 2016.
- 18) Morimoto T, Machii K, Matsumoto H and Takai S.

Web questionnaire survey on appetite loss and weight loss associated with cancer cachexia Japanese evidence for patients of cancer cachexia (J-EPOCC) -The problem awareness of appetite loss and weight loss. *Gan To Kagaku Ryoho*. 47: 947-953, 2020.

19) Miura S, Naito T, Mitsunaga S, Omae K, Mori K,

Inano T, et al. A randomized phase II study of nutritional and exercise treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung or pancreatic cancer: the NEXTAC-TWO study protocol. *BMC Cancer*. 19: 528, 2019.

著者プロフィール



高山 浩一 Koichi Takayama

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学・教授

略歴：1987年3月九州大学医学部医学科卒業

1987年6月九州大学医学部附属病院医員

1991年4月九州大学大学院医学系研究科内科系専攻入学

1995年6月九州大学医学部附属胸部疾患研究施設助手（内科部門）

2000年6月米国アラバマ大学バーミンハム校遺伝子治療センター研究員

2003年12月九州大学病院講師

2007年8月九州大学病院がんセンター副センター長併任

2010年8月九州大学大学院医学研究院内科学呼吸器内科学分野准教授

2015年5月京都府立医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学教授

2019年8月京都府立医科大学附属病院がんゲノム医療センター長併任

2021年4月京都府立医科大学附属病院がん薬物療法部長併任

専門分野：呼吸器腫瘍学

- 主な業績：1. Naito T, Uchino J, Kojima T, Matano Y, Minato K, Tanaka K, Mizukami T, Atagi S, Higashiguchi T, Muro K, Takayama K, Furuse J, Morishima E, Takiguchi T, Tamura K. A multicenter, open-label, single-arm study of anamorelin (ONO-7643) in patients with cancer cachexia and low body mass index. *Cancer*. 2022 May 15; **128** (10): 2025-2035.
2. Hibino M, Uryu K, Takeda T, Kunimatsu Y, Shiotsu S, Uchino J, Hirai S, Yamada T, Okada A, Hasegawa Y, Hiranuma O, Chihara Y, Kamada R, Tobe S, Maeda K, Horiuchi S, Kondo T, Takayama K. Safety and Immunogenicity of mRNA Vaccines Against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Patients With Lung Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors: A Multicenter Observational Study in Japan. *J Thorac Oncol*. 2022 Aug; **17** (8): 1002-1013.
3. Tanimura K, Yamada T, Okada K, Nakai K, Horinaka M, Katayama Y, Morimoto K, Ogura Y, Takeda T, Shiotsu S, Ichikawa K, Watanabe S, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Taniguchi H, Yoneda K, Matoba S, Sakai T, Uehara H, Yano S, Kusaba T, Katayama R, Takayama K. HER3 activation contributes toward the emergence of ALK inhibitor-tolerant cells in ALK-rearranged lung cancer with mesenchymal features. *NPJ Precis Oncol*. 2022 Jan 18; **6** (1): 5.
4. Morimoto K, Yamada T, Yokoi T, Kijima T, Goto Y, Nakao A, Hibino M, Takeda T, Yamaguchi H, Takumi C, Takeshita M, Chihara Y, Yamada T, Hiranuma O, Morimoto Y, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Takayama K. Clinical impact of pembrolizumab combined with chemotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2021 Nov; **161**: 26-33.
5. Okura N, Nishioka N, Yamada T, Taniguchi H, Tanimura K, Katayama Y, Yoshimura A, Watanabe S, Kikuchi T, Shiotsu S, Kitazaki T, Nishiyama A, Iwasaku M, Kaneko Y, Uchino J, Uehara H, Horinaka M, Sakai T, Tanaka K, Kozaki R, Yano S, Takayama K. ONO-7475, a Novel AXL Inhibitor, Suppresses the Adaptive Resistance to Initial EGFR-TKI Treatment in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020 May 1; **26** (9): 2244-2256.
6. Wang R, Yamada T, Kita K, Taniguchi H, Arai S, Fukuda K, Terashima M, Ishimura A, Nishiyama A, Tanimoto A, Takeuchi S, Ohtsubo K, Yamashita K, Yamano T, Yoshimura A, Takayama K, Kaira K, Taniguchi Y, Atagi S, Uehara H, Hanayama R, Matsumoto I, Han X, Matsumoto K, Wang W, Suzuki T, Yano S. Transient IGF-1R inhibition combined with osimertinib eradicates AXL-low expressing EGFR mutated lung cancer. *Nat Commun*. 2020 Sep 14; **11** (1): 4607.