

Предварительные результаты интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR

У ПАЦИЕНТОВ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО И АКТИВИРУЮЩЕЙ МУТАЦИЕЙ ГЕНА EGFR

К.К. ЛАКТИОНОВ, Д.И. ЮДИН, В.В. БРЕДЕР, Е.В. РЕУТОВА, К.П. ЛАКТИОНОВ, Д.Т. МАРИНОВ, Д.А. ПЕРЕГУДОВ, М.С. АРДЗИНБА
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23

Информация об авторах:

Лактионов Константин Константинович – д.м.н., профессор, заведующий отделением, Федеральное государственное бюджетное учреждение «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: lkoskos@mail.ru

Юдин Денис Иванович – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Бредер Валерий Владимирович – д.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; e-mail: vbreder@yandex.ru
Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: evreutova@rambler.ru

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: laktionov.k@mail.ru
Маринов Димитр Тодорович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный меди-

цинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: marinov2603@gmail.com
Перегудов Дмитрий Александрович – врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: peregudov79@mail.ru
Ардзинба Мераб Сергеевич – к.м.н., врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: merabii@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В открытое проспективное нерандомизированное одноцентровое исследование включались пациенты с диссеминированным раком легкого и наличием активирующей мутации гена *EGFR*. После 2 мес. таргетной терапии гефитинибом 250 мг ежедневно следовал 2-недельный перерыв в лечении с последующим проведением 3-х курсов интегрированной химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² и карбоплатин AUC5 и с возвращением к таргетной терапии со 135-го дня до прогрессирования. Первичной конечной точкой являлась оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП). Одногодичная ВБП у всех пациентов, включенных в исследование, на момент предварительного анализа составила 79,8%, медиана ВБП – 17 мес. (13,5–23, ДИ 95%). В группе пациентов, получивших 2–3 курса интегрированной химиотерапии, 1-годовалая ВБП составила 89,3%, медиана ВБП в этой группе – 19 мес. (14–23,5, ДИ 95%).

Ключевые слова: HMPЛ, EGFR, ингибиторы тирозинкиназы, интегрированная химиотерапия

Для цитирования: Лактионов К.К., Юдин Д.И., Бредер В.В., Реутова Е.В., Лактионов К.П., Маринов Д.Т., Перегудов Д.А., Ардзинба М.С. Предварительные результаты интегрированной химиотерапии с ингибиторами тирозинкиназы рецептора EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и активирующей мутацией гена EGFR. *Медицинский совет*. 2019; 10: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-110-114>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A preliminary results of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors

IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL-LUNG CANCER HARBORING EGFR MUTATION

Konstantin K. LAKTIONOV, Denis I. YUDIN, Valeri V. BREDER, Elena V. REUTOVA, Konstantin P. LAKTIONOV, Dimitr T. MARINOV, Dmitriy A. PEREGUDOV, Merab S. ARDZINBA

Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye Shosse, 23

Author credentials:

Laktionov Konstantin Konstantinovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: lkoskos@mail.ru

Yudin Denis Ivanovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 324-90-50; e-mail: yudinden@mail.ru; orcid.org/0000-0002-0620-2696

Breder Valeri Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Federal State

Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: vbreder@yandex.ru

Reutova Elena Valerievna – Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: evreutova@rambler.ru

Laktionov Konstantin Pavlovich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: laktionov.k@mail.ru

Marinov Dimitri Todorovich – Cand. of Sci. (Med.), Lead Researcher, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: marinov2603@gmail.com

Peregudov Dmitri Aleksandrovich – Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: peregudov79@mail.ru

Ardzinba Merab Sergeevich – Cand. of Sci. (Med.), Oncologist, Federal State Budgetary Institution «Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: merabii@mail.ru

ABSTRACT

In the open prospective non-randomized single-center study we recruited patients with advanced NSCLC harboring EGFR mutations. Initially there were two months of treatment by gefitinib 250 mg daily. Then, after a 2-week drug-free period, 3 cycles of paclitaxel 175 mg / m² and carboplatin AUC5 were administrated at days 71-113. Thereafter, gefitinib was re-started on day 135 and continued until disease progression. The primary endpoint was progressive free survival (PFS) time.

One-year PFS in all patients group included in the study at the time of the preliminary analysis was 79.8%, median PFS was 17 months (13.5–23, CI 95%). In the group of integrated chemotherapy one-year PFS was 89.3%, median PFS was 19 months (14–23.5, CI 95%).

Keywords: NSCLC, EGFR, tyrosine kinase inhibitors, integrated chemotherapy

For citing: Laktionov K.K., Yudin D.I., Breder V.V., Reutova E.V., Laktionov K.P., Marinov D.T., Peregudov D.A., Ardzinba M.S. A preliminary results of integrated chemotherapy with EGFR receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell-lung cancer harboring EGFR mutation. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 10: 110-114. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-110-114>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) эффективнее химиотерапии у пациентов с активирующей мутацией в гене EGFR: число объективных эффектов и выживаемость без прогрессирования (ВБП) значимо выше при проведении таргетной терапии. Несмотря на это, клинический эффект ограничен по времени – медиана ВБП при использовании ИТК 1–2-го поколения составляет 9,7–11,1 мес. по данным целого ряда исследований [1–3]. Опухолевые клетки с приобретенной устойчивостью к ИТК 1-го поколения и наличием вторичной мутации T790M потенциально чувствительны к ИТК 3-го поколения (например, осимертиниб). Помимо этого варианта резистентности приблизительно у 50% прогрессирующих на ИТК 1–2-го поколения выявляются другие механизмы, в т. ч. амплификация MET и HER2, мутация KRAS, приобретение клетками опухоли признаков эпителиально-мезенхимального перехода, трансформация в мелкоклеточный рак [7–9]. С учетом неизбежного развития ранней или поздней (приобретенной) резистентности к ИТК EGFR продолжают поиски возможно более эффективной тактики лечения. Большой метаанализ исследований, посвященных комби-

нированному использованию таргетной и химиотерапии в 1-й линии лечения диссеминированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), опубликованный в 2013 г., свидетельствовал о возможности увеличения ВБП относительно монотерапии ИТК [4]. Исследование 2-й фазы японских авторов [5] было посвящено возможности преодоления потенциальной резистентности к ИТК 1-го поколения (гефитиниб, эрлотиниб) с помощью интеграции платиносодержащей химиотерапии в таргетную терапию 1-й линии. Дизайн исследования предполагал прием 2 курсов гефитиниба (250 мг *per os*) (1–56-й день), 2-недельный перерыв, проведение 3-х курсов химиотерапии по схеме доцетаксел 60 мг/м² + цисплатин 80 мг/м² с интервалом в 21 день (71, 92 и 113-й день) и последующее возвращение к гефитинибу через 3 нед. (134-й день) с продолжением лечения до прогрессирования болезни. В исследование были включены 34 пациента. Из 33 начавших лечение 12 преодолели 2-летний период без прогрессирования. На 2015 г. авторы сообщили о 1-, 2-, 3- и 5-летней ВБП 67,0%, 40,2%, 36,9% и 22,0% соответственно. Общая 1-, 2-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 90,6%, 71,9%, 64,8% и 36,5% соответственно. Медиана общей выживаемости – 48 мес.

Полученные данные послужили основанием для формирования дизайна нашего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с мая 2016 г. по май 2018 г. в исследование были включены 45 пациентов с диссеминированным аденогенным НМРЛ, с документированной активирующей мутацией гена EGFR в 19 или 21 экзоне. Общий дизайн исследования представлен на *рисунке 1*.

- **Рисунок 1.** Дизайн исследования
- **Figure 1.** Study Design



Предполагалось, что в протокол будут включать пациентов с IIIb/IV стадией НМРЛ, обследованных амбулаторно, с верифицированным диагнозом, документально подтвержденным мутационным статусом EGFR (наличие активирующей мутации в 18, 19, 21 экзоне). Всем включенным пациентам планировалось начать таргетную терапию гефитинибом в дозе 250 мг ежедневно (1–56-й день). Через 2 курса таргетной терапии всем пациентам после 2-недельного перерыва (57–70-й день) планировалось провести 3 курса химиотерапии по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 (71–113-й день) с последующим возвращением к таргетной терапии (со 135-го дня). По завершении химиотерапии таргетную терапию пациенты должны были получать по месту жительства в рамках стандартного лечения до прогрессирования заболевания.

В качестве первичной конечной точки этого исследования используется ВБП (время от начала лечения до регистрации прогрессирования заболевания). Основной анализ будет проведен после регистрации приблизительно 70% событий ВБП. Итоговый (необязательный) анализ общей выживаемости может быть проведен после реги-

страции примерно 70–80% данных (летальных исходов). Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана – Мейера. Для анализа социодемографических и клинических характеристик больных использованы методы описательной статистики.

Оценка нежелательных явлений (НЯ) проводилась на всех этапах согласно основным терминологическим критериям побочных реакций (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Национального института рака США, версия 4.0 (NCI CTCAE v. 4.0). Наилучший ответ со стороны опухоли оценивали с помощью критериев оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), версии 1.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 45 пациентов, включенных в исследование, 39 больных завершили химиотерапевтический обязательный этап. Из 6 пациентов (13%), не получивших интегрированную химиотерапию, у 3-х наблюдалось прогресси-

- **Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование и участвовавших в основной фазе исследования (получившие 2–3 курса интегрированной химиотерапии)

- **Table 1.** Clinical characteristics of patients enrolled in the study and participated in the main phase of the study (received 2-3 cycles of integrated chemotherapy)

Характеристика	Пациенты, включенные в исследование (N = 45)	Пациенты, получившие 2–3 курса интегрированной химиотерапии (N = 39)
Пол		
• Мужчины	14 (31%)	9 (23%)
• Женщины	31 (69%)	30 (77%)
Возраст, медиана	61 год	61 год
ECOG		
• 0	5 (11%)	4 (11%)
• 1	39 (87%)	35 (89%)
• 2	1 (2%)	0
Гистологический тип		
Аденокарцинома	45 (100%)	39 (100%)
Стадия		
• IV	32 (72%)	28 (72%)
• Прогрессирование после операции	13 (28%)	11 (28%)
Вид мутации EGFR		
• Делеция в 19 экзоне	29 (65%)	25 (65%)
• Мутация в 21 экзоне	16 (35%)	14 (35%)
Дней до химиотерапии, медиана	-	15 дней
Наличие метастазов в головном мозге		
• Да	5 (11%)	3 (7%)
• Нет	40 (89%)	36 (93%)

● **Таблица 2.** Нежелательные явления, потребовавшие уменьшения числа курсов интегрированной химиотерапии (в группе из 39 пациентов, завершивших химиотерапевтический этап)

● **Table 2.** Adverse events that required to decrease the number of cycles of integrated chemotherapy (in a group of 39 patients who completed the chemotherapeutic phase)

Нежелательное явление	Степень 2	Степень 3–4
Гематологическая токсичность	-	2 (5%)
Судорожный припадок	1 (2,5%)	-
Суставно-мышечный синдром	1 (2,5%)	-
Периферическая нейротоксичность	1 (2,5%)	-

рование заболевания на фоне таргетной терапии, у 2-х были выявлены эрозивно-язвенные изменения в желудке, в 1 случае – распад опухоли легкого с формированием абсцесса, потребовавшим оперативного вмешательства в объеме лобэктомии. Клиническая характеристика пациентов, участвовавших в исследовании, представлена в *таблице 1*. На данный момент проведен предварительный промежуточный анализ по достижении минимального времени наблюдения 1 год.

Среди включенных в исследование пациентов большинство составили женщины (69%), медиана возраста составила 61 год (59–65, ДИ 95%). Функциональный статус 0-1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG) наблюдался у 98%, у 1 пациента с метастатическим поражением головного мозга статус ECOG на момент начала лечения был 2. У 29 больных была выявлена активирующая мутация в 19 экзоне (65%), у 16 (35%) – в 21 экзоне. У большинства пациентов был первично-метастатический процесс (72%), у 28% –

прогрессирование после ранее выполненного оперативного вмешательства.

В группе получивших химиотерапию также большинство пациентов составили женщины (77%), медиана возраста составила 61 год (59–66, ДИ 95%), функциональный статус ≤ 1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG). Активирующая мутация в 19 экзоне была выявлена у 65% больных и у 35% – в 21 экзоне. Медиана времени от окончания приема gefitiniba до начала интегрированной химиотерапии составила 15 дней (14–16, ДИ 95%). У 2-х пациентов выполнены оперативные вмешательства по удалению солитарного метастаза из головного мозга до начала лечения; у 1 пациентки на момент начала лечения наличествовали небольшие бессимптомные метастазы в головном мозге.

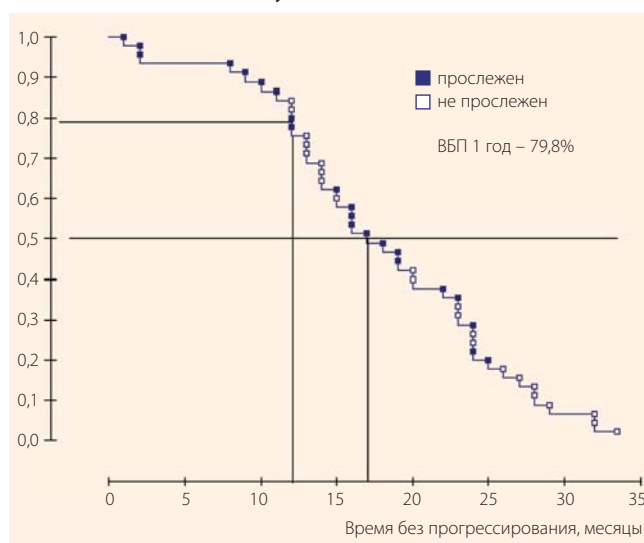
При оценке эффективности комбинированной терапии после выполнения химиотерапевтического этапа у 53% пациентов был достигнут объективный ответ, у остальных – стабилизация заболевания на фоне таргетной терапии. У 2 пациентов после завершения химиотерапии был зафиксирован рост контрольных очагов, с последующим восстановлением эффекта при возвращении к таргетной терапии. С учетом того, что после окончания химиотерапевтического этапа пациенты получали дальнейшее лечение по месту жительства, у части из них была произведена смена ИТК (31 человек продолжил прием gefitiniba, 2 получали эрлотиниб, 6 – афатиниб). НЯ, потребовавшие уменьшить количество курсов химиотерапии до двух, развились у 4 пациентов (10,2%) (*табл. 2*).

Также среди серьезных НЯ 3-й степени стоит отметить, что у 1 пациентки на фоне таргетной терапии gefitinibом (через 8 мес. от начала лечения) был выявлен язвенный цистит, что потребовало остановки лечения.

Предварительная ВБП у пациентов в данном исследовании представлена на *рисунках 2* и *3*. Одногодичная ВБП

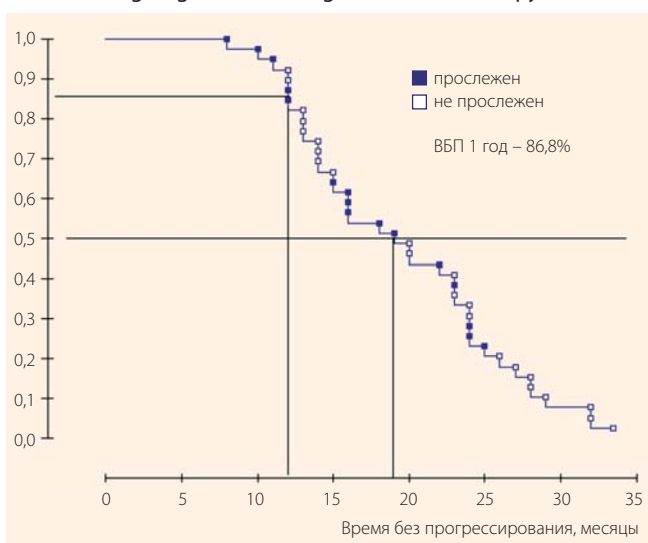
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования EGFR+ больных НМРЛ, включенных в исследование

● **Figure 2.** Progression-free survival in EGFR + patients with NSCLC enrolled in the study



● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования EGFR+ больных НМРЛ на фоне таргетной и интегрированной химиотерапии

● **Figure 3.** Progression-free survival in EGFR + patients with NSCLC during targeted and integrated chemotherapy



у всех пациентов, включенных в исследование, на момент предварительного анализа составила 79,8%. Медиана ВБП на май 2019 г. составила 17 мес. (13,5–23, ДИ 95%).

Однако с нашей точки зрения, более интересен дополнительный анализ выживаемости группы пациентов, получивших интегрированную химиотерапию (39 пациентов). В этой группе 1-годичная ВБП составила 89,3%. Медиана ВБП на май 2019 г. составила 19 мес. (14–23,5, ДИ 95%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящий момент методом выбора для пациентов с НМРЛ с выявленной активирующей мутацией гена EGFR является таргетная терапия, и наилучший результат на данный момент зарегистрирован при применении ИТК 3-го поколения осимертиниба в 1-й линии лечения (медиана безрецидивной выживаемости 18,9 мес. против 10,2 мес. при применении gefitiniba или erlotiniba). Однако существуют и альтернативные подходы к преодолению первичной резистентности. Достаточно трудно оценить эффективность последовательной химиотерапии после прогрессирования на ИТК 1–2-го поколения. Однако нам доступны данные исследования IMPRESS по сравнению эффективности стандартной химиотерапии после прогрессирования на фоне приема gefitiniba в сочетании с ним или с плацебо. В результате продолжительность ВБП у пациентов, получивших только химиотерапию, после прогрессирования на фоне таргетной терапии ИТК в исследовании IMPRESS составила 5,4 мес. При этом добавление к химиотерапии gefitiniba не увели-

чило ВБП [10]. Однако возможно, что сочетание химиотерапии с таргетной терапией в 1-й линии во время эффективной таргетной терапии может улучшить результаты лечения у пациентов с активирующей мутацией гена EGFR. В рассматриваемом ранее исследовании японских авторов [5] было показано улучшение ВБП при данном подходе – медиана ВБП составила 19,5 мес. В другом исследовании японских авторов [11] добавление бевацизумаба к таргетной терапии эрлотинибом увеличило медиану ВБП с 13,3 до 16,9 мес. В 2018 г. были опубликованы данные еще одного исследования по сравнению монотерапии gefitinибом в 1-й линии НМРЛ с активирующей мутацией гена EGFR и комбинации gefitiniba с пеметрекседом и карбоплатином. В группе с комбинированной терапией авторам удалось показать значимое увеличение ВБП – 20,9 мес. против 11,2 мес. в группе монотерапии gefitinибом [12]. Полученные нами промежуточные данные также показывают большую эффективность комбинированного подхода и сопоставимые результаты. Включение интегрированной химиотерапии после достижения первоначального успеха на фоне таргетной терапии позволяет надеяться на значительное увеличение времени без прогрессирования после окончательной оценки результатов.



Поступила/Received 15.05.2019

Данное исследование проведено при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках протокола клинической апробации 2016-30-78.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive nonsmall-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-246.
- Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-3334.
- Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatinpaclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-957.
- Pu-Yun OuYang, Zhen Su, Yan-Ping Mao, Wuguo Deng, Fang-Yun Xie Combination of EGFR-TKIs and Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced NSCLC: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2013 November 8;8(Issue 11):e79000. www.plosone.org
- Kanda S., Horinouchi H., Fujiwara Y., Nokihara H., Yamamoto N., Sekine I., Kunitoh H., Kubota K., Tamura T., Ohe Y. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer.* 2015 Sep;89(3):287-93.
- Soria J.-C., Ohe Y., Vansteenkiste J. et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;278(2):113-125.
- Bean J., Brennan C., Shih J.Y., Riely G., Viale A., Wang L. et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:20932–20937.
- Engleman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T., Song Y., Hyland C., Park J.O. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activation ERBB3 signaling. *Science.* 2007;316:1039–1043.
- Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N., Sima C.S., Zakowski M.F., Pao W. 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;19:2240–2247.
- Soria J.C., Wu Y.L., Nakagawa K. et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:990–998.
- Saito H., Fukuhara T. et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:625–35.
- Nakamura A., Inoue A. et al. Phase III study comparing gefitinib monotherapy (G) to combination therapy with gefitinib, carboplatin, and pemetrexed (GCP) for untreated patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with EGFR mutations (NEJ009). *Journal of Clinical Oncology.* 2018 May 20;36(15_suppl):9005-9005.