

REVIEW ARTICLE

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤療法と
ゲフィチニブ+プラチナ併用療法途中挿入との比較第 III 相試験神田 慎太郎¹A Phase III Study Comparing Gefitinib and Inserted Platinum-doublet
Chemotherapy with Gefitinib as a First-line Treatment for Patients
with Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer
Harboring *EGFR* Activating MutationsShintaro Kanda¹¹Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

ABSTRACT—— To date, no drugs or strategies have been developed to prevent or overcome acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) in *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). We hypothesized that the insertion of platinum-doublet chemotherapy after the initial response to EGFR-TKI might prevent the emergence of acquired resistance to EGFR-TKI and prolong the patient survival. To test this hypothesis, we carried out a phase II study of the following first-line treatment for patients with advanced NSCLC harboring *EGFR* mutations. Gefitinib was administered on days 1-56. Then, after a two-week drug-free period, three cycles of cisplatin and docetaxel were administered on days 71, 92, and 113. Thereafter, gefitinib was reinitiated on day 134 and continued until disease progression. This phase II study showed promising outcomes, including a median progression free survival of 19.5 months and median survival time of 48.0 months. To confirm this phase II result, a phase III clinical trial comparing gefitinib monotherapy and gefitinib combined with inserted platinum-based chemotherapy (cisplatin plus pemetrexed) started as an intergroup trial in Japan by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) and West Japan Oncology Group (WJOG) (JCOG1404/WJOG8214L, AGAIN study).

(JLCC. 2015;55:879-884)

KEY WORDS—— EGFR mutation, EGFR tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib, Chemotherapy, Combination therapy

要旨—— EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の EGFR チロシニキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 耐性化を予防・克服するため、新世代薬の開発や他の分子標的治療薬との併用などが試みられているが、実臨床で用いることのできる治療はまだない。われわれは、EGFR-TKI の奏効時点でプラチナ併用化学療法を挿入して行うことで耐性化が予防でき、より長い無増悪生存が得られるのではないかと仮説を立て、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者に対する初回治療として、①ゲフィチニブ 8 週間内服の後、②シスプラチン/ドセタキセル 3 サイクルを実施、③その後ゲフィチニブ内服を病勢増悪まで行う治療の第 II 相試験を行っ

た。この試験では、33 人を対象として、無増悪生存期間中央値 19.5 ヶ月、生存期間中央値 48.0 ヶ月と良好な結果が得られ、治療方略が有望であることが示された。2015 年末に、WJOG/JCOG 共同試験として、このゲフィチニブ奏効時点でプラチナ併用療法を挿入する治療と標準治療であるゲフィチニブ単剤治療との比較第 III 相試験が開始される予定である。ここでは、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌と EGFR-TKI に関する最近の知見を踏まえ、この共同試験の設計と展望について考える。

索引用語—— EGFR 遺伝子変異, EGFR チロシニキナーゼ阻害薬, ゲフィチニブ, 化学療法, 併用療法

¹国がん研究センター中央病院呼吸器内科。

※第 55 回日本肺癌学会学術集会シンポジウム 1「EGFR-TKI 治

療成績のさらなる改善をめざして」。

EGFR 遺伝子変異陽性肺癌における EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) 耐性の予防・克服は、現代の肺癌治療の大きな課題のひとつである。EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対する初回治療の第一選択は、日本などで行われた幾つかのプラチナ併用療法との第 III 相試験の結果から、¹⁻¹² ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブといった EGFR-TKI 単剤治療である (Table 1)。EGFR-TKI により EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の 70~80% で奏効を得ることができるが、ほとんどの場合はある程度の無増悪生存期間 (progression free survival, PFS) の後に耐性化し再増悪を来す。第 1 世代 EGFR-TKI (ゲフィチニブやエルロチニブ) 耐性の分子生物学的機構として、ゲートキーパー変異 (exon 20 T790M 点変異)¹³ や HGF (hepatocyte growth factor)-Met 経路など側副経路の活性化、^{14,15} 小細胞肺癌への形質転換¹⁶ などがわかっているものの、それを予防・克服する実際的な治療・方略は未だ確立されていない。第 1 世代 EGFR-TKI 耐性化肺癌の 50~60% で exon 20 T790M 点変異がみられる。現在この T790M 点変異を有する癌細胞にも感受性を示す第 3 世代 EGFR-TKI が開発されており、いまのところ T790M 点変異陽性肺癌に対する奏効割合は 60% 程度と報告されている。^{17,18} これら新薬は、有望ではあるが、全ての第 1 世代 EGFR-TKI 獲得耐性肺癌や T790M 点変異陽性肺癌に有効なわけではなく、使用方法の確立にももう暫く時間を要すると推測される。また、既にそうした第 3 世代 EGFR-TKI に対する耐性も報告されており、^{19,20} それだけでは EGFR-TKI 耐性への対策は十分とはいえない。われわれは、EGFR-TKI 耐性の予防と治療効果の向上を、実臨床

でも使用可能な化学療法の効果的併用によってできないかと考え、①ゲフィチニブ 8 週間内服の後、②シスプラチン+ペメトレキセド併用療法 3 サイクルを実施し、③その後ゲフィチニブ内服を病勢増悪まで行う試験治療を考案し、その有効性を検証するためのランダム化比較試験を計画、JCOG (Japan Clinical Oncology Group) と WJOG (West Japan Oncology Group) との共同試験 (JCOG1404/WJOG8214L 試験) として実施を予定している (Figure 1)。

国立がん研究センター中央病院呼吸器内科では、EGFR-TKI の奏効時点でプラチナ併用化学療法を挿入して行うことで耐性化が予防でき、より長い PFS が得られるのではないかと仮説を立て (Figure 2)、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者に対する初回治療として、①ゲフィチニブ 8 週間内服の後、②シスプラチン+ドセタキセル 3 サイクルを実施、③その後ゲフィチニブ内服を病勢増悪まで行う治療の第 II 相試験を行い、その有効性を報告した。²¹ EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の中には、EGFR-TKI 感受性変異細胞だけでなく野生型 EGFR 細胞²² や T790M 点変異陽性細胞^{23,24} といった EGFR-TKI 耐性細胞が混在している場合があり、このような肺癌の患者には EGFR-TKI のみを長期間投与することが EGFR-TKI 耐性細胞の増殖と臨床的な増悪に繋がるとも考えられる。まず、腫瘍内に潜在するこれらの EGFR-TKI 耐性細胞を根絶するためにプラチナ併用化学療法の併用を考えた。また、EGFR-TKI 耐性細胞が少ない段階で化学療法を行うことが最も効果的と考え、EGFR-TKI が奏効し腫瘍量が減った時期に化学療法を併用することとした。一方で、われわれは以下の知見から、同時併用ではなくゲ

Table 1. Pivotal Clinical Trials Comparing EGFR-TKI and Platinum-doublet Chemotherapy as First-line Treatments

Trials	Treatment	n	PFS (months), HR		OS (months), HR	
IPASS ^{1,2} (subgroup analysis)	Gefitinib	132	9.5	0.48	21.6	1.00
	CBDCA + PTX	129	6.3	(0.36-0.64)	21.9	(0.76-1.33)
WJTOG3405 ^{3,4}	Gefitinib	88	9.6	0.49	35.5	1.19
	CDDP + DTX	88	6.6	(0.34-0.71)	38.8	(0.76-1.82)
NEJ002 ^{5,6}	Gefitinib	99	10.8	0.32	27.7	0.89
	CBDCA + PTX	101	5.4	(0.24-0.44)	26.6	(0.63-1.24)
OPTIMAL ^{7,8}	Erlotinib	82	13.7	0.16	27.7	1.04
	CBDCA + GEM	72	4.6	(0.10-0.26)	28.9	(0.69-1.58)
EURTAC ⁹	Erlotinib	86	9.7	0.37	19.3	1.04
	Platinum-based	87	5.2	(0.25-0.54)	19.5	(0.65-1.68)
LUX-Lung 3 ^{10,12}	Afatinib	230	11.1	0.58	28.2	0.88
	CDDP + PEM	115	6.9	(0.43-0.78)	28.2	
LUX-Lung 6 ^{11,12}	Afatinib	230	11.1	0.28	23.1	0.93
	CDDP + GEM	115	6.9	(0.20-0.39)	23.5	

Abbreviations: PFS, progression free survival; OS, overall survival; CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; GEM, gemcitabine; PEM, pemetrexed; DTX, docetaxel.

フィチニブを8週間で一旦休薬する途中挿入を選択した。①既報の非小細胞肺癌全体を対象としたプラチナ併用化学療法へのEGFR-TKIの同時併用の第III相試験では、EGFR-TKIの上乗せ効果が認められなかったばかりではなく、生存曲線が併用群でやや下回る傾向が認められた。^{25,26} ②野生型EGFR癌細胞を用いた基礎実験では、ゲフィチニブと化学療法の同時併用はゲフィチニブが細胞周期をG₁期で停止させ殺細胞性抗癌薬の効果を減弱させる、シスプラチンによるカスパーゼ非依存性細胞死を阻害するといった拮抗作用を示した。²⁷⁻²⁹ 試験で

は、根治照射不能IIIB期/IV期/術後再発のEGFR遺伝子変異(exon 19部分欠失またはexon 21 L858R)陽性未治療肺癌患者33人を対象とした。主要評価項目は2年無増悪生存割合とし、閾値20%、期待値40%、片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ で、試験治療を開始した33人中11人以上で2年無増悪が達成できれば試験治療は有効と判断する設定とした。結果は、33人中12人で2年無増悪生存が得られ試験治療は有効と判断(2年無増悪生存割合40.2%[95%信頼区間22.9~56.9%])、PFS中央値は19.5ヶ月、5年無増悪生存割合22.4%、生存期間中央値(median survival time, MST)48.0ヶ月、5年生存割合35.4%と、これまでの臨床試験におけるEGFR-TKI単剤治療や化学療法との併用よりも良好な成果が得られ、特にその長期予後は良好であった。想定外の重篤な有害事象や治療関連死は認めず、既報のゲフィチニブ単剤やシスプラチン+ドセタキセル療法と比べて併用による毒性の増強はなかった。

EGFR-TKIと化学療法(特にプラチナ製剤を含む治療)との併用療法を用いた臨床試験は幾つかあるが、EGFR遺伝子変異陽性肺癌のみを対象としてEGFR-TKI単剤療法と比較し生存期間延長効果を検証した試験はまだない(Figure 3, Table 2)。CALGB30406試験は、EGFR遺伝子変異陽性に限らない非喫煙・軽喫煙の肺腺癌患者を対象として、エルロチニブ単剤療法とエルロチニブとカルボプラチン+パクリタキセル(6サイクルまで)との同時併用療法を比較したランダム化第II相試験

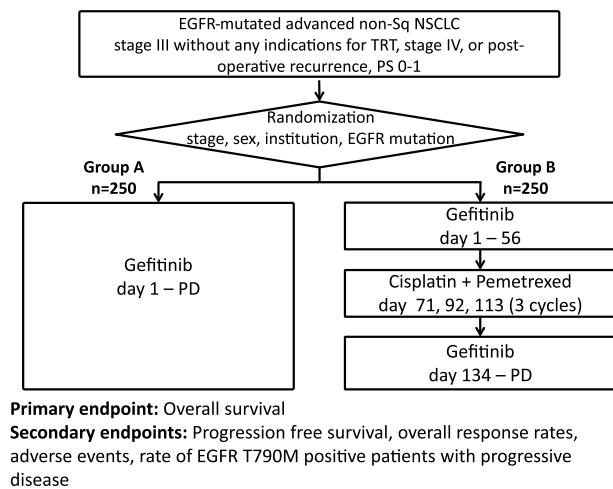


Figure 1. JCOG1404/WJOG8214L study schema.

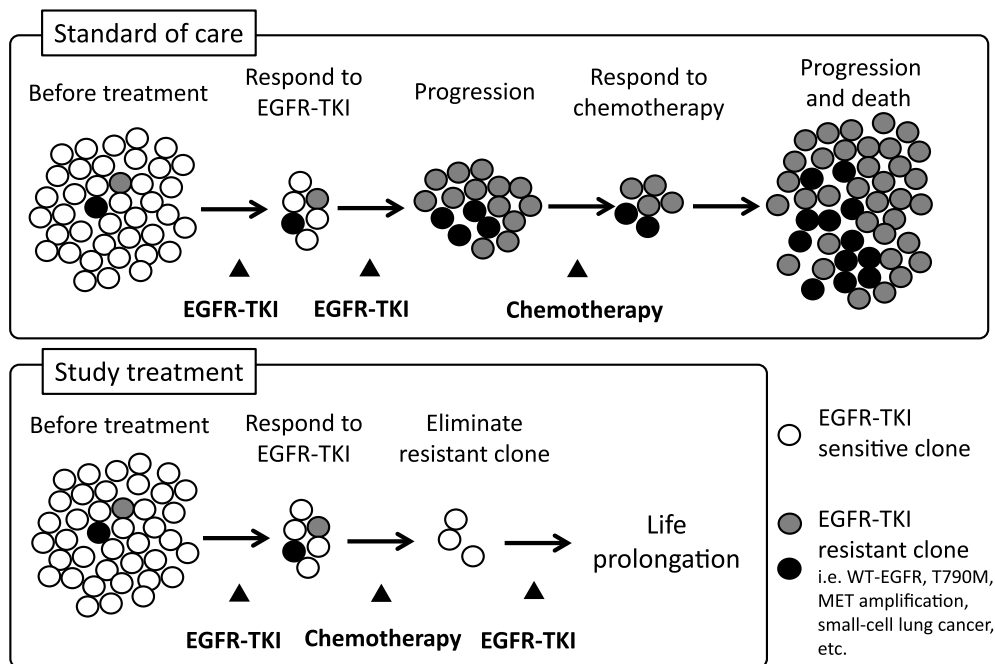
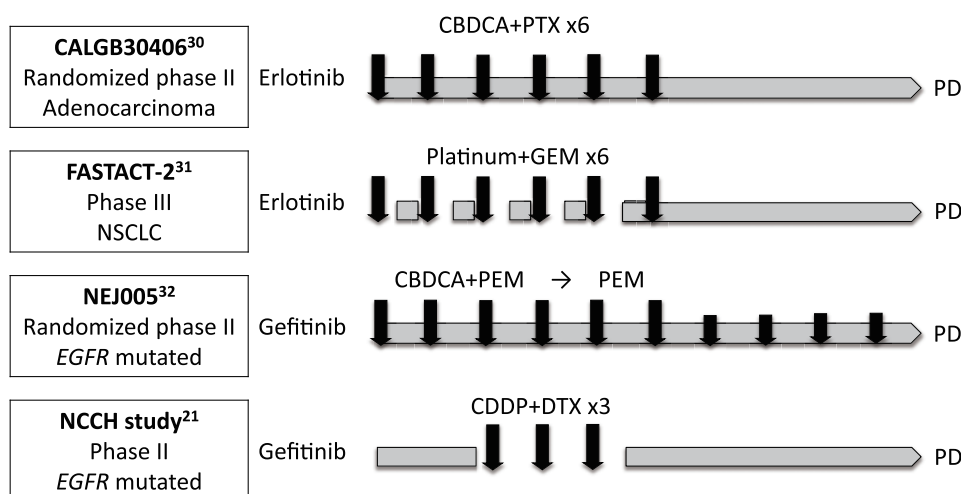


Figure 2. Hypothesis.



Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; TKI, tyrosine kinase inhibitor; NSCLC, non-small-cell lung cancer; NCCH, National Cancer Center Hospital; CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; GEM, gemcitabine; PEM, pemetrexed; DTX, docetaxel; PD, progressive disease.

Figure 3. Combination therapies consisting of EGFR-TKI and chemotherapy.

Table 2. Clinical Trials of Combination Therapies Consisting of EGFR-TKI and Chemotherapy

Trials	n	Treatment	PFS (months)	OS (months)
CALGB30406 ³⁰ Randomized phase II (EGFR-mutated subgroup)	33	CBDCA + PTX + Concurrent Erlotinib	17.2	38.1
FASTACT-2 ³¹ Phase III (EGFR-mutated subgroup)	49	Platinum + GEM + Intercalated Erlotinib	16.8	31.4
NEJ005 ³² Randomized phase II	41	CBDCA + PEM → PEM + Concurrent Gefitinib	18.3	41.9
NCCH study ²¹ Phase II	33	Gefitinib + Inserted CDDP + DTX	19.5	48.0

Abbreviations: PFS, progression free survival; OS, overall survival; NCCH, National Cancer Center Hospital; CDDP, cisplatin; CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel; GEM, gemcitabine; PEM, pemetrexed; DTX, docetaxel.

であり、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者併用療法群の PFS 中央値は 17.2 ヶ月、MST は 38.1 ヶ月であった。³⁰ FASTACT-2 試験は、EGFR 遺伝子変異陽性に限らない非小細胞肺癌患者を対象として、プラチナ製剤とゲムシタビンの併用化学療法（4 週毎・6 サイクルまで）と化学療法にエルロチニブの間欠投与（化学療法の day 15～28）を併用する治療との第 III 相試験であり、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者併用療法群の PFS 中央値は 16.8 ヶ月、MST は 31.4 ヶ月であった。³¹ 上記 2 試験はその対象を EGFR 遺伝子変異陽性に限っていない。また、これらの PFS はこれまで報告されている EGFR-TKI 単剤の PFS とプラチナ併用化学療法の PFS を足した程度であり、全生存期間も既報より良好とはいえず、これら EGFR

遺伝子変異陽性サブグループの結果だけをもって併用療法の有効性を判断することはできない。日本の NEJSG (North East Japan Study Group) と TCOG (Tokyo Cooperative Oncology Group) で行われた NEJ005/TCOG 0902 試験は、EGFR 遺伝子変異陽性肺癌患者のみを対象として、ふたつのスケジュールの異なるゲフィチニブとカルボプラチン+ペメトレキセド療法の併用を比較したランダム化第 II 相試験である。ゲフィチニブとカルボプラチン+ペメトレキセド療法（6 サイクルまで、その後ゲフィチニブとペメトレキセド）との同時併用と、ゲフィチニブ 8 週間内服とカルボプラチン+ペメトレキセド療法 2 サイクルを交互に 3 回繰り返す（その後ゲフィチニブとペメトレキセドを交互に繰り返す）交替療法が比較

された。³² 前者の方が簡便かつ全生存期間良好な傾向があり (PFS 中央値 18.3 ヶ月, MST 41.9 ヶ月), 第 III 相試験に用いる試験治療として選択された。その後, ゲフィチニブ単剤療法と, ゲフィチニブとカルボプラチン+ペメトレキセド療法の同時併用療法と比較する NEJ009 試験が行われており, 既に症例集積を終了している。NEJ009 試験と JCOG1404/WJOG8214L 試験とは, 化学療法併用のタイミングや, 用いるプラチナ製剤, ペメトレキセドを維持療法として継続するかどうかという点で異なる。2 試験によって, 併用の意義とともに至適な併用のタイミングが判明すると考えられる。

「EGFR 遺伝子変異陽性進行非扁平上皮非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単剤療法とゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する治療とのランダム化比較試験 (JCOG1404/WJOG8214L: AGAIN 試験)」は, JCOG と WJOG の共同試験として全国約 60 施設で 2015 年末に開始した。Primary endpoint は全生存期間であり, 標準治療ゲフィチニブ単剤に対して, ゲフィチニブにシスプラチン+ペメトレキセドを途中挿入する試験治療の優越性を検証する。第 II 相試験ではシスプラチン+ドセタキセルであったが, 第 III 相試験では現在の日本における使用状況などを鑑みてシスプラチン+ペメトレキセドを用いることとした。登録患者数は各群 250 人の計 500 人, 登録期間 3 年, 追跡期間 3 年, 解析期間 1 年の総研究期間を予定している。EGFR-TKI に途中挿入するプラチナ併用化学療法は, またこの臨床試験に並行して治療前中後に採取した生検検体や末梢血 circulating free DNA を用いた試料解析研究を実施する予定であり, これにより治療への耐性機構を明らかにするとともに, 試験治療が EGFR-TKI 耐性を予防するという仮説を分子生物学的に裏付けることを狙っている。NEJ009 試験や本試験によって, EGFR 遺伝子変異陽性肺癌に対する EGFR-TKI とプラチナ併用化学療法との併用の意義が明らかになり, この集団に対する治療成績がさらに向上することが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 神田慎太郎 [委受託研究 (治験等)] アストラゼネカ (株)

REFERENCES

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
2. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpawaravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29:2866-2874.
3. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:121-128.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Seto T, et al. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl):abstr 7521.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010;362:2380-2388.
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol*. 2013;24:54-59.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011;12:735-742.
8. Zhou C, Wu YL, Liu X, Wang C, Chen G, Feng JF, et al. Overall survival (OS) results from OPTIMAL (CTONG 0802), a phase III trial of erlotinib (E) versus carboplatin plus gemcitabine (GC) as first-line treatment for Chinese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. 2012;30(Suppl):abstr 7520.
9. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-246.
10. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, 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.
11. Wu YL, Zhou C, Hu CP, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:213-222.
12. Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015;16:141-151.

13. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005; 352:786-792.
14. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, Hyland C, Park JO, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007;316:1039-1043.
15. Yano S, Yamada T, Takeuchi S, Tachibana K, Minami Y, Yatabe Y, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol*. 2011;6:2011-2017.
16. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3:75ra26.
17. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372:1689-1699.
18. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:1700-1709.
19. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med*. 2015;21:560-562.
20. Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, Wakelee HA, Neal JW, Mino-Kenudson M, et al. Heterogeneity Underlies the Emergence of EGFR T790 Wild-Type Clones Following Treatment of T790M-Positive Cancers with a Third-Generation EGFR Inhibitor. *Cancer Discov*. 2015;5: 713-722.
21. Kanda S, Horinouchi H, Fujiwara Y, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, et al. Cytotoxic chemotherapy may overcome the development of acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) therapy. *Lung Cancer*. 2015;89:287-293.
22. Taniguchi K, Okami J, Kodama K, Higashiyama M, Kato K. Intratumor heterogeneity of epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer and its correlation to the response to gefitinib. *Cancer Sci*. 2008;99:929-935.
23. Rosell R, Molina MA, Costa C, Simonetti S, Gimenez-Capitan A, Bertran-Alamillo J, et al. Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1160-1168.
24. Su KY, Chen HY, Li KC, Kuo ML, Yang JC, Chan WK, et al. Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30:433-440.
25. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol*. 2004;22:777-784.
26. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol*. 2004;22:785-794.
27. Kimura T, Mahaffey CM, Pryde BJ, Mack PC, Davies AM, Gandara DR, et al. Apoptotic effects of the docetaxel+OSI-774 combination in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells. *J Clin Oncol*. 2004;14(Suppl):7143.
28. Piperdi B, Ling YH, Kroog G, Perez-Soler R. Schedule-dependent interaction between epidermal growth factor inhibitors (EGFRi) and G2/M blocking chemotherapeutic agents (G2/MB) on human NSCLC cell lines in vitro. *J Clin Oncol*. 2004;14(Suppl):7028.
29. Yamaguchi H, Hsu JL, Chen CT, Wang YN, Hsu MC, Chang SS, et al. Caspase-independent cell death is involved in the negative effect of EGF receptor inhibitors on cisplatin in non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res*. 2013;19:845-854.
30. Jänne PA, Wang X, Socinski MA, Crawford J, Stinchcombe TE, Gu L, et al. Randomized phase II trial of erlotinib alone or with carboplatin and paclitaxel in patients who were never or light former smokers with advanced lung adenocarcinoma: CALGB 30406 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:2063-2069.
31. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:777-786.
32. Sugawara S, Oizumi S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902. *Ann Oncol*. 2015;26:888-894.