

ORIGINAL ARTICLE

高齢者上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌におけるゲフィチニブの有効性と安全性の検討

日下 圭¹・廣瀬 敬¹・田村厚久¹・
扇谷昌宏¹・松井弘稔¹・大田 健¹

The Efficacy and Safety of Gefitinib in Elderly Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-positive Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Kei Kusaka¹; Takashi Hirose¹; Atsuhisa Tamura¹;
Masahiro Ohgiya¹; Hirotoshi Matsui¹; Ken Ohta¹

¹Department of Respiriology, NHO Tokyo National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is a key drug in the treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Gefitinib treatment is often associated with skin and mucosal toxicities, and liver dysfunction. There have been few reports on the efficacy and safety of gefitinib in elderly patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC. **Methods.** We retrospectively assessed the efficacy and safety of gefitinib in 52 patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC who were 70 years of age or older and who were treated with gefitinib (250 mg, once daily). In addition, we compared the efficacy and safety in patients who were 70 to 79 years of age with that in patients who were 80 years of age or older. **Results.** The study population included 52 patients (35 [67%] were females and 13 [25%] were performance status of ≥ 2). All of the patients had adenocarcinoma. The median age was 75 years (range, 70-89 years) and 15 patients (29%) were 80 years of age or older. The response rate was 73.1% (95% confidence interval, 59.0 to 84.4%) and the disease control rate was 90.4% (95% confidence interval, 79.0 to 96.8%). The median progression-free survival time was 10.7 months (range, 0 to 36 months) and the median survival time was 23.1 months (range, 0 to 66 months). The common adverse events were skin toxicities (51%), liver dysfunction (33%), and diarrhea (25%). Two patients (4%) died of gefitinib-related interstitial lung disease. The dose of gefitinib was reduced in 16 patients (31%) and gefitinib treatment was discontinued in 11 patients (21%) due to toxicities, mainly skin rashes and liver dysfunction. The response rates, survival rates, the incidence of adverse events, and the rates of dose reduction or gefitinib discontinuation did not differ between the two age groups. **Conclusion.** Gefitinib treatment is effective for elderly patients with EGFR mutation-positive advanced NSCLC; however, approximately half of the patients required a dose reduction or the discontinuation of gefitinib treatment due to toxicities. It is important for elderly patients to be treated with a suitable dose of gefitinib.

(JLCC. 2016;56:177-182)

KEY WORDS — Gefitinib, Non-small cell lung cancer, Elderly

Corresponding author: Takashi Hirose.

Received December 28, 2015; accepted February 27, 2016.

要旨 — **目的.** 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) は、EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し第一選択であるが、高齢者非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有効性や安全性を検討した報告は少ない。 **方法.** ゲフィチニブ 250 mg を連日投与され

た 70 歳以上 EGFR 遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌 52 例の治療効果、有害事象について後方視的に検討した。

結果. 女性 35 例 (67%)、PS 2 以上 13 例 (25%)、全例腺癌で、年齢中央値は 75 歳であった。奏効率は 73.1%、病勢制御率は 90.4%、無増悪生存期間中央値は 10.7 ヶ月、

¹独立行政法人国立病院機構東京病院呼吸器センター。
論文責任者：廣瀬 敬。

受付日：2015 年 12 月 28 日、採択日：2016 年 2 月 27 日。

生存期間中央値は23.1ヶ月であった。皮膚毒性を51%、肝機能障害を33%、下痢を25%に認め、薬剤性肺障害で2例が死亡した。有害事象による減量を31%、中止を21%で要した。70～79歳と80歳以上で治療効果、有害事象に有意差を認めなかった。**結論**。高齢者EGFR遺伝

子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し、ゲフィチニブは有効であるが、約半数の患者で減量・中止を要し、個々の患者に適した投与量で治療を継続することが重要であると考えられた。

索引用語——ゲフィチニブ、非小細胞肺癌、高齢者

はじめに

近年、高齢化に伴い高齢者肺癌の割合が増加し、70歳以上が47%、80歳以上の超高齢者が14%を占める。¹ 高齢者は、若年者と比べ臓器機能が低下し、心疾患や肺疾患などの合併症も多く、副作用に対する忍容性が低い。² 実臨床において、高齢者進行非小細胞肺癌患者は若年者と比較し殺細胞性抗癌剤治療を受ける割合が低いと報告³されている。

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) は、EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌を対象とした複数の第III相試験^{4,7}において、殺細胞性抗癌剤と比較し無増悪生存期間の有意な延長を示した。以上の結果に基づき、EGFR-TKIはEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し初回治療の第一選択薬として推奨されている。⁸ また、ゲフィチニブおよびエルロチニブは、高齢者においても若年者と同等の有効性と安全性が報告⁹⁻¹¹されており、75歳以上、performance status (PS) 0～2のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し、ゲフィチニブあるいはエルロチニブ単剤での治療が推奨されている。⁸

EGFR-TKIは、殺細胞性抗癌剤と比べ消化器毒性や血液毒性の頻度は少ないが、皮膚毒性、肝機能障害、粘膜毒性などをしばしば認める。^{4,7} また、EGFR-TKIは、薬剤性肺障害の発症リスクが殺細胞性抗癌剤と比較して高く、ゲフィチニブによる薬剤性肺障害の頻度は3.98%、発症時の致死率が31.6%で、高齢者では薬剤性肺障害の発症リスクが高いと報告¹²されている。

高齢者EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌を対象としたゲフィチニブの臨床試験^{9,13,14}や後方視的解析¹⁵⁻¹⁷は幾つか報告されているが、10～60例程度の少数例の検討で、特に80歳以上の超高齢者はさらに少数例しか含まれていない。また、ゲフィチニブと殺細胞性抗癌剤を比較した75歳未満を対象とした第III相試験^{4,5}において、PS 2以上は1%未満しか含まれていない。したがって、高齢者、特に超高齢者やPS 2以上の高齢者に対するゲフィチニブ250mg連日投与の有効性と安全性はまだ不明確であると考えられる。そこでわれわれは、高

齢者EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの有効性と安全性を後方視的に検討した。

対象と方法

2008年10月～2014年2月にEGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺癌IIIA/IIIB期、IV期と診断され、ゲフィチニブ250mgを連日投与された70歳以上の52例を対象とし、奏効率、病勢制御率、生存期間、無増悪生存期間、有害事象、減量・中止割合を後方視的に検討した。なお、有害事象によるゲフィチニブの減量・中止の基準は定めておらず、主治医の判断で行われた。

治療効果はResponse Evaluation Criteria in Solid Tumorsに従って判定し、有害事象はCommon Terminology Criteria for Adverse Events version 4を用いて評価した。奏効率、病勢制御率、有害事象の有意差はFisher法で検定し、生存期間、無増悪生存期間はKaplan-Meier曲線を用いLog rank testで検定し、 $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。なお、本研究は国立病院機構東京病院倫理委員会の承認を得た。

結果

患者背景をTable 1に示す。女性35例(67%)、PS 2以上が13例(25%)、全例が腺癌で、年齢中央値は75歳(70～89歳)で80歳以上が15例(29%)であった。合併症を有したのは35例(67%)で、高血圧が21例(40%)で最も多く、高脂血症を8例(15%)、糖尿病を5例(10%)、肝機能障害を4例(8%)、呼吸器疾患を2例(4%)、心疾患を2例(4%)、腎機能障害を2例(4%)に認めた。間質性肺炎合併例は認めなかった。

奏効率は73.1% (95% confidence interval (CI): 59.0～84.4%)、病勢制御率は90.4% (95%CI: 79.0～96.8%)で (Table 2)、無増悪生存期間中央値は10.7ヶ月(0～36ヶ月)、生存期間中央値は23.1ヶ月(0～66ヶ月)であった (Figure 1A, 1B)。

頻度の多い有害事象は、皮膚毒性51%、肝機能障害33%、下痢25%であった (Table 3)。薬剤性肺障害を4例(8%)に認め、2例(4%)はステロイドなどの治療に反応なく死亡した。死亡した2例のうち1例は71歳男性、PS 1、非喫煙者で投与後82日目に発症し、1例は75

Table 1. The Patient Characteristics

	Total	70-79 years	≥80 years	p-value
Number of patients	52	37	15	
Sex				
Male	17	13	4	
Female	35	24	11	0.75
Age, years (range)	75 (70-89)			
Performance status (0/1/2/3/4)	16/23/6/6/1	12/18/3/4/0	4/5/3/2/1	0.16
Smoking status				
Non-smoker	32	24	8	
Smoker	20	13	7	0.53
Stage				
IIIA	2	1	1	
IIIB	5	4	1	
IV	45	32	13	>0.99
Histologic type				
Adenocarcinoma	52	37	15	
EGFR mutation status				
Exon 19 deletion	28	22	6	
Exon 21 L858R	23	13	9	
Exon 18 G719A	1	1	0	0.21
Previous chemotherapy (0/1/2)	31/18/3	19/16/2	12/2/1	0.07

Table 2. The Response Rate

	Total (n = 52)	70-79 years (n = 37)	≥80 years (n = 15)	p-value
Complete response	1	1	0	
Partial response	37	29	8	
Stable disease	9	5	4	
Progressive disease	1	0	1	
Not evaluate	4	2	2	
Response rate	73.1% (59.0-84.4%)	81.1% (64.8-92.0%)	53.3% (26.6-78.7%)	0.08
Disease control rate	90.4% (79.0-96.8%)	94.6% (81.8-99.3%)	80.0% (51.9-95.7%)	0.14

歳女性, PS 3, 非喫煙者で投与後 14 日目に発症し, ともに両肺のびまん性スリガラス陰影を呈した。

有害事象によりゲフィチニブの減量を要したのは 16 例 (31%) で, 12 例 (23%) は減量により治療を継続できたが, 4 例 (8%) は治療が中止された。他に 7 例 (13%) が減量せずに治療が中止され, 計 11 例 (21%) で治療が中止された。減量方法は, 隔日投与が 9 例, 2 投 1 休投与が 1 例, 1 投 2 休投与が 2 例であった。減量理由は, 皮膚毒性が 9 例 (grade 2 が 8 例, grade 1 が 1 例), 肝機能障害が 8 例 (grade 3 が 2 例, grade 2 が 6 例), 下痢が 2 例 (grade 2 が 2 例), 粘膜毒性が 1 例 (grade 2) であった (4 例は複数の理由による)。中止理由は, 薬剤性肺障害が 4 例 (grade 5 が 2 例, grade 1 が 2 例), 肝機能障害が 3 例 (grade 3 が 2 例, grade 2 が 1 例), 皮膚毒性が 2

例 (grade 2 が 1 例, grade 1 が 1 例), 消化器毒性が 2 例 (grade 2 が 2 例) であった。なお, 肝機能障害により中止した 3 例は, いずれもエルロチニブへ変更し治療が再開された。2 例は EGFR-TKI 治療の継続が可能で, 1 例は皮疹 (grade 3) のため約 2 ヶ月で中止となった。

70~79 歳と 80 歳以上で治療効果や有害事象を比較した。両群間で年齢や PS に有意差を認めなかった (Table 1)。80 歳以上の奏効率は 53.3% とやや低めであったが, 両群間で有意差を認めなかった (Table 2)。70~79 歳と 80 歳以上の無増悪生存期間中央値は 10.7 ヶ月と 14.0 ヶ月 (p=0.27), 生存期間中央値は 23.8 ヶ月と 23.1 ヶ月 (p=0.59) で有意差を認めなかった (Figure 2A, 2B)。有害事象の頻度も両群間で有意差を認めなかった (Table 3)。70~79 歳と 80 歳以上の有害事象によるゲフィチニブの

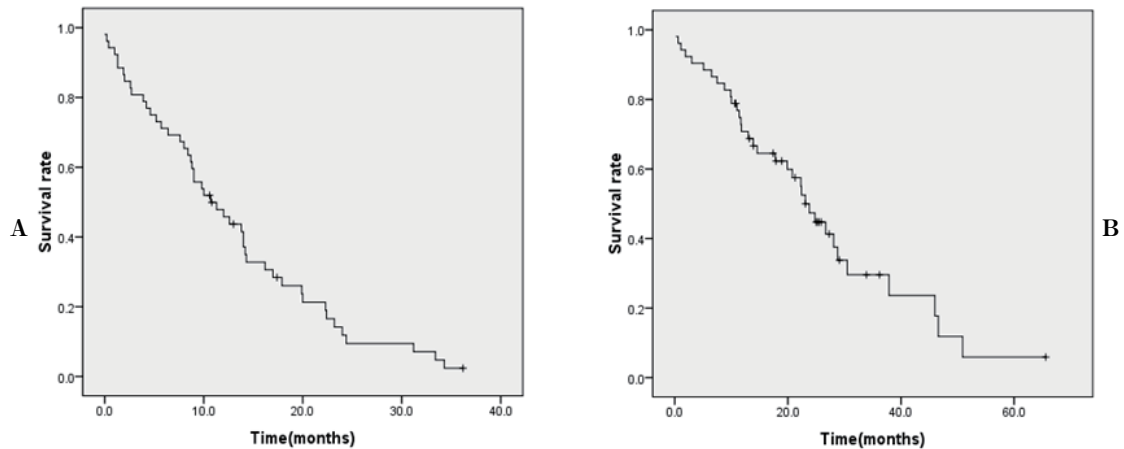


Figure 1. **A:** Progression-free survival (PFS) time as estimated by the Kaplan-Meier method. The median PFS time was 10.7 months (range, 0-36 months). **B:** Overall survival time as estimated by the Kaplan-Meier method. The median survival time was 23.1 months (range, 0-66 months).

Table 3. Adverse Events

	Total (n = 52)		70-79 years (n = 37)		≥80 years (n = 15)	
	All (%)	Gr. 3-5 (%)	All (%)	Gr. 3-5 (%)	All (%)	Gr. 3-5 (%)
Skin rash	49	0	57	0	40	0
Paronychia	2	0	3	0	0	0
Diarrhea	25	0	30	0	20	0
Liver dysfunction	33	4	32	5	40	0
Pulmonary toxicity	8	4	8	4	0	0
Stomatitis	4	0	5	0	0	0
Nausea	7	0	8	3	7	0
Anorexia	2	0	3	0	0	0

減量は11例(30%)と5例(33%)($p=0.80$), 中止は10例(27%)と1例(7%)($p=0.14$)で有意差を認めなかった。

解析時点でゲフィチニブが中止されていた症例は45例で, 24例に後治療が施行され, その内訳はプラチナ併用療法が11例, 非プラチナ併用療法が1例, 単剤治療が4例, EGFR-TKI再投与が8例で, 21例は緩和治療のみであった。

考 察

本検討では, 70歳以上のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌において奏効率73.1%, 病勢制御率90.4%, 無増悪生存期間中央値10.7ヶ月, 生存期間中央値23.1ヶ月であった。75歳以上のEGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌31例を対象としたゲフィチニブの国内第II相試験(NEJ 003試験)⁹では, 奏効率74%, 病勢制御率90%,

無増悪生存期間中央値12.3ヶ月, 生存期間中央値33.8ヶ月で, 過去の75歳以下のPS 0~1を対象とした第III相試験^{4,5}では, 奏効率73.7%, 62.1%, 病勢制御率89.5%, 93.1%, 無増悪生存期間中央値10.8ヶ月, 9.2ヶ月, 生存期間中央値27.7ヶ月, 30.9ヶ月と報告されている。奏効率, 無増悪生存期間はほぼ同等の結果であったが, 生存期間中央値はやや短かった。原因として, 本検討ではPS 2以上が13例(25%)あり, 過去の報告の0~6%に比べて多いことが可能性として推察される。他の少数例の高齢者を対象とした前方視的あるいは後方視的検討¹³⁻¹⁷の奏効率, 無増悪生存期間, 生存期間ともほぼ同等であり, 高齢者に対するゲフィチニブの有効性が再確認された。

本検討において, 頻度の多い有害事象は, 皮膚毒性51%, 肝機能障害33%, 下痢25%で, 過去の高齢者や若年者を対象とした臨床試験の結果^{4,5,9,13-17}とほぼ同様であった。一方, エルロチニブでは, 高齢者は若年者より

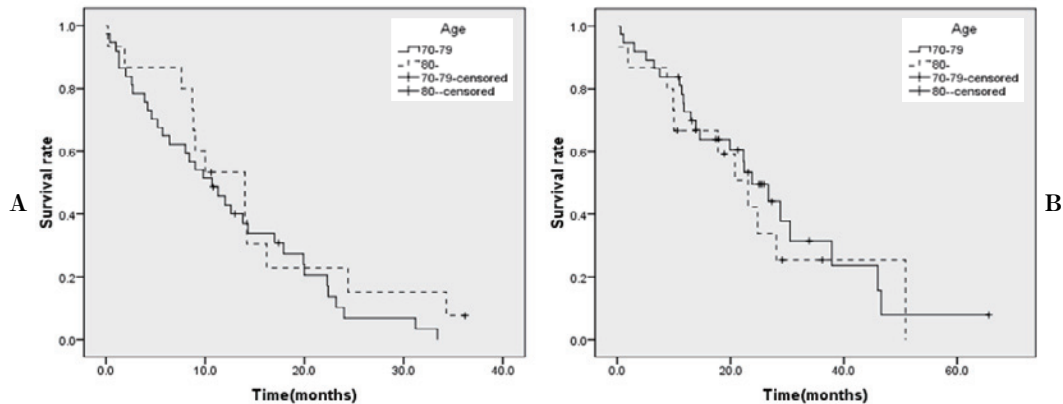


Figure 2. **A:** Progression-free survival (PFS) time according to age. The PFS time did not differ between the patients of 70 to 79 years of age and the patients of 80 years of age or older ($p=0.27$). **B:** Overall survival time according to age. The overall survival time of the patients of 70 to 79 years of age and that of the patients of 80 years of age or older did not differ to a statistically significant extent ($p=0.59$).

有害事象を多く認めたと報告¹⁰されている。その理由として、最大耐容量の1/3の量が推奨用量であるゲフィチニブと最大耐容量とほぼ同量が推奨用量であるエルロチニブの違い^{18,19}によることが推察される。今後、高齢者を対象とし、ゲフィチニブとエルロチニブの有効性と安全性を検討する比較試験が必要であると考えられる。

本検討では2例(4%)が薬剤性肺障害で死亡した。過去の研究でも薬剤性肺障害が報告され^{9,14,16}、高齢者では薬剤性肺障害の発症リスクが高いことも報告¹²されており、治療中は十分な注意が必要である。

本検討において、有害事象によるゲフィチニブの減量・中止を44%の症例で要した。本検討は後方視的、主治医の判断でゲフィチニブの減量・中止を決定している。減量・中止の原因となった有害事象は、grade 2の皮膚毒性や肝機能障害が多く、高齢者であることを考慮し、主治医が早めに減量・中止を決定した可能性がある。また、高齢者は肺癌治療に対する積極性が低いことが報告²⁰されており、患者が早期の減量・中止を希望した可能性もある。しかしながら、NEJ 003 試験⁹においても45%の症例で減量を要したと報告されており、多くの高齢者で減量を要することが示唆された。本検討では、減量した16例中12例で治療継続が可能であり、高齢者では、個々の患者に適した投与量で治療を継続することが重要であると考えられた。

年齢制限を設けていない殺細胞性抗癌剤の臨床試験において、80歳以上の超高齢者の登録割合は0.7~3%と報告²¹⁻²³されており、ほとんどの超高齢者が除外されている。一方、70歳以上の高齢者を対象としたプラチナ併用療法と単剤治療を比較した第III相試験のサブセット解析では、70~79歳と80歳以上で有効性に差を認めな

かったと報告²⁴されている。Nakaoら¹⁷は、EGFR-TKIを投与した80歳以上進行非小細胞肺癌21例を後方視的に検討し、奏効率67%、無増悪生存期間中央値182日、生存期間中央値371日で、過去の若年者を対象とした報告と有効性は同等であったが、71%の症例で減量が必要であったと報告している。本検討では、80歳以上と70~79歳で奏効率、生存期間、有害事象、減量・中止割合に有意差を認めなかった。

おわりに

高齢者EGFR遺伝子変異陽性進行非小細胞肺癌に対し、ゲフィチニブは有効であるが、約半数の患者で減量・中止を要し、個々の患者に適した投与量で治療を継続することが重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, Oton AB, Gooding WE, Taioli E, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2007;25:5570-5577.
- Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol*. 2010;28:4086-4093.
- Chrischilles EA, Pendergast JF, Kahn KL, Wallace RB, Moga DC, Harrington DP, et al. Adverse events among the elderly receiving chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:620-627.
- 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.

5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2014年度版. 東京: 金原出版; 2014.
9. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol.* 2012;7:1417-1422.
10. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2008;26:2350-2357.
11. Yoshioka H, Komuta K, Imamura F, Kudoh S, Seki A, Fukuoka M. Efficacy and safety of erlotinib in elderly patients in the phase IV POLARSTAR surveillance study of Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86:201-206.
12. Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1348-1357.
13. Asami K, Koizumi T, Hirai K, Ameshima S, Tsukadaira A, Morozumi N, et al. Gefitinib as first-line treatment in elderly epidermal growth factor receptor-mutated patients with advanced lung adenocarcinoma: results of a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Clin Lung Cancer.* 2011;12:387-392.
14. Takahashi K, Saito H, Hasegawa Y, Ando M, Yamamoto M, Kojima E, et al. First-line gefitinib therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutation: Central Japan Lung Study Group 0901. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;74:721-727.
15. Uruga H, Kishi K, Fujii T, Beika Y, Enomoto T, Takaya H, et al. Efficacy of gefitinib for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor gene mutations: a retrospective analysis. *Intern Med.* 2010;49:103-107.
16. Kuwako T, Imai H, Masuda T, Miura Y, Seki K, Yoshino R, et al. First-line gefitinib treatment in elderly patients (aged ≥ 75 years) with non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76:761-769.
17. Nakao M, Muramatsu H, Sone K, Aoki S, Akiko H, Kagawa Y, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients aged 80 years or older: A retrospective analysis. *Mol Clin Oncol.* 2015;3:403-407.
18. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2240-2250.
19. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19:3267-3279.
20. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:1580-1584.
21. Hensing TA, Peterman AH, Schell MJ, Lee JH, Socinski MA. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, Stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer.* 2003;98:779-788.
22. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, Gray R, Belani CP, Brahmer JR, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol.* 2008;26:60-65.
23. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346:92-98.
24. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378: 1079-1088.