

УДК: 616.24-006.6-085.277.3-085.28

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРА EGFR ЭРЛОТИНИБА И ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Алмурадова Дилбар Мурадовна - PhD, доцент кафедры онкологии, онкогематологии и лучевой онкологии Ташкентского государственного медицинского университета

Равшанова Насиба Бердияровна - Врач-онколог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии Узбекистан

Шукуров Мухаммадазиз Хикматиллаевич - Магистр кафедры онкологии, онкогематологии и лучевой онкологии Ташкентского государственного медицинского университета

Хайриев Асрор Ахрарович - Магистр кафедры онкологии, онкогематологии и лучевой онкологии Ташкентского государственного медицинского университета

Аннотация. Немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) составляет большинство случаев рака легких и остается одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире. Появление таргетной терапии, особенно ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), таких как эрлотиниб, значительно изменило стратегии лечения для отдельных групп пациентов.

Цель: Сравнить клинические результаты таргетной терапии EGFR с применением эрлотиниба и стандартной полихимиотерапии у пациентов с распространенным НМРЛ.

Материалы и методы: Было проведено ретроспективное когортное исследование, включающее 56 пациентов с гистологически подтвержденным НМРЛ (подтип аденокарциномы), проходивших лечение в специализированном онкологическом центре. Пациенты были разделены на две группы: 28 получали эрлотиниб, а 28 — полихимиотерапию на основе препаратов платины. Эффективность лечения оценивалась на основе выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ), частоты объективного ответа (ЧОО) и профиля токсичности. Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана–Мейера, а статистическая значимость определялась с помощью лог-рангового теста.

Результаты: Медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была значительно выше в группе эрлотиниба по сравнению с группой полихимиотерапии (10,8 против 6,4 месяцев, $p = 0,003$). Однако статистически значимой разницы в общей выживаемости не наблюдалось (20,4 против 18,7 месяцев, $p = 0,28$). Показатели объективного ответа были сопоставимы между группами. Эрлотиниб продемонстрировал более благоприятный профиль безопасности со значительно более низкими показателями гематологической токсичности, в то время как дерматологические побочные эффекты были более распространены, но поддавались контролю. Анализ подгрупп показал улучшение результатов у пациентов с мутациями EGFR, получавших эрлотиниб.

Заключение: Эрлотиниб обеспечивает значительное преимущество в выживаемости без прогрессирования заболевания и демонстрирует лучшую переносимость по сравнению с полихимиотерапией у пациентов с НМРЛ, особенно у пациентов с мутациями EGFR. Однако общая выживаемость остается сопоставимой между стратегиями лечения. Полученные результаты подтверждают целесообразность применения таргетной терапии EGFR в качестве предпочтительного варианта в отдельных группах пациентов.

Ключевые слова: НМРЛ; эрлотиниб; ингибиторы EGFR; полихимиотерапия; таргетная терапия; выживаемость без прогрессирования; общая выживаемость; аденокарцинома; онкология; клинические результаты.

Аннотация. Кичик хужайрали ўпка саратони (КХЎС) ўпка саратони ҳолатларининг асосий қисмини ташкил этади ва бутун дунё бўйлаб саратондан ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. Айниқса, эпидермал ўсиш омили рецептори (EGFR) ингибиторлари, жумладан эрлотиниб каби таргет терапияларнинг жорий этилиши айрим бемор гуруҳлари учун даволаш стратегияларини сезиларли даражада ўзгартирди.

Мақсад: Тарқалган КХЎС билан оғриган беморларда EGFR таргет терапияси (эрлотиниб) ва стандарт полихимиотерапиянинг клиник натижаларини таққослаш.

Материаллар ва усуллар: Ихтисослаштирилган онкология марказида даволанган, гистологик жиҳатдан тасдиқланган КХЎС (аденокарцинома кичик тури) бўлган 56 нафар беморни қамраб олган ретроспектив когорт тадқиқот ўтказилди. Беморлар икки гуруҳга ажратилди: 28 нафари эрлотиниб қабул қилди, 28 нафари эса платина асосидаги полихимиотерапия олди. Даволаш самарадорлиги прогрессиясиз яшаш даври, умумий яшаш даври, объектив жавоб частотаси ва токсиклик профили асосида баҳоланди. Яшаш таҳлили Каплан–Мейер усули орқали ўтказилди, статистик аҳамиятлилик лог-ранг тести билан аниқланди.

Натижалар: Прогрессиясиз яшаш даври эрлотиниб гуруҳида полихимиотерапия гуруҳига нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди (10,8 ойга қарши 6,4 ой, $p = 0,003$). Бироқ умумий яшаш даврида статистик аҳамиятли фарқ кузатилмади (20,4 ойга қарши 18,7 ой, $p = 0,28$). Объектив жавоб кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида ўхшаш бўлди. Эрлотиниб хавфсизлик профили жиҳатидан яхшироқ натижа кўрсатиб, гематологик токсиклик камроқ қайд этилди, дерматологик ножўя таъсирлар эса кўпроқ учраса-да, назорат қилинадиган бўлди. Подгруппа таҳлили EGFR мутацияси мавжуд беморларда эрлотиниб самарадорлигининг юқорилигини кўрсатди.

Хулоса: Эрлотиниб КХЎС билан оғриган беморларда, айниқса EGFR мутацияси мавжуд ҳолатларда, прогрессиясиз яшаш даврини сезиларли даражада оширади ва полихимиотерапияга нисбатан яхшироқ ўзлаштирилади. Бироқ умумий яшаш кўрсаткичлари ўхшаш бўлиб қолмоқда. Олинган натижалар айрим бемор гуруҳлари учун EGFR таргет терапиясини афзал вариант сифатида қўллаш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Kalit so'zlar: kichik hujayrali bo'lmagan o'pka saratoni); erlotinib; EGFR ingibitorlari; polikimyoterapiya; maqsadli terapiya; progressiyasiz yashash ko'rsatkichi; umumiy yashash ko'rsatkichi; adenokarsinoma; onkologiya; klinik natijalar.

Abstract. Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for the majority of lung cancer cases and remains one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. The advent of targeted therapies, particularly epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors such as erlotinib, has significantly transformed treatment strategies for selected patient populations.

Objective: To compare the clinical outcomes of EGFR-targeted therapy using erlotinib with standard polychemotherapy in patients with advanced NSCLC.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted including 56 patients with histologically confirmed NSCLC (adenocarcinoma subtype) treated at a specialized oncology center. Patients were divided into two groups: 28 received erlotinib and 28 received platinum-based polychemotherapy. Treatment efficacy was evaluated based on progression-free survival (PFS), overall survival (OS), objective response rate (ORR), and toxicity profile. Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method, and statistical significance was assessed using the log-rank test.

Results: The median progression-free survival was significantly higher in the erlotinib group compared to the polychemotherapy group (10.8 vs 6.4 months, $p = 0.003$). However, no statistically significant difference was observed in overall survival (20.4 vs 18.7 months, $p = 0.28$). Objective response rates were comparable between the groups. Erlotinib demonstrated a more favorable safety profile with significantly lower rates of hematologic toxicity, while dermatologic adverse events were more common but manageable. Subgroup analysis showed improved outcomes in patients with EGFR mutations treated with erlotinib.

Conclusion: Erlotinib provides a significant benefit in progression-free survival and demonstrates better tolerability compared to polychemotherapy in patients with NSCLC, particularly in those with EGFR mutations. However, overall survival remains comparable between the treatment strategies. These findings support the use of EGFR-targeted therapy as a preferred option in selected patient populations.

Key words: RNSCLC (non-small cell lung cancer); erlotinib; EGFR inhibitors; polychemotherapy; targeted therapy; progression-free survival; overall survival; adenocarcinoma; oncology; clinical outcomes.

Введение. Рак легкого остается одной из ведущих причин онкологической заболеваемости и смертности во всем мире. По данным глобального анализа GLOBOCAN, на его долю приходится около 11,4% всех новых случаев рака и 18% всех онкологических смертей, что делает его наиболее летальной формой злокачественных новообразований [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет приблизительно 80–85% всех случаев рака легкого и характеризуется высокой гетерогенностью, как на морфологическом, так и на молекулярном уровне [2]. В большинстве случаев заболевание диагностируется на поздних стадиях (III–IV), когда радикальное лечение невозможно, а прогноз остается неблагоприятным [3]. На протяжении десятилетий основой лечения распространенного НМРЛ являлась платин-содержащая полихимиотерапия. Несмотря на определенное улучшение выживаемости, эффективность данного подхода остается ограниченной: медиана общей выживаемости редко превышает 10–12 месяцев, а токсичность терапии значительно ухудшает качество жизни пациентов [4]. С развитием молекулярной онкологии было установлено, что ключевую роль в патогенезе НМРЛ играют драйверные мутации, в частности мутации гена рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Частота EGFR-мутаций составляет около 10–15% среди европейской популяции и достигает 30–40% среди азиатских пациентов [5]. Активация сигнального пути EGFR способствует пролиферации опухолевых клеток, подавлению апоптоза и усилению ангиогенеза. Это послужило основой для разработки таргетной терапии — ингибиторов тирозинкиназы EGFR (EGFR-TKI), среди которых одним из первых и наиболее изученных препаратов является эрлотиниб [6]. Эрлотиниб продемонстрировал высокую эффективность у пациентов с активирующими мутациями EGFR, значительно увеличивая выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с химиотерапией [7].

Однако влияние препарата на общую выживаемость (OS) остается предметом дискуссий, поскольку ряд исследований не выявил достоверных различий между таргетной терапией и стандартной химиотерапией [8].

Таким образом, несмотря на значительный прогресс в лечении НМРЛ, остается актуальной необходимость сравнительной оценки эффективности эрлотиниба и традиционной полихимиотерапии с учетом молекулярного профиля опухоли. Актуальность данной проблемы обусловлена высокой распространенностью и смертностью от НМРЛ, а также необходимостью оптимизации лечебных подходов в условиях быстро развивающейся персонализированной онкологии.

Во-первых, несмотря на внедрение новых методов лечения, прогноз при распространенном НМРЛ остается неблагоприятным, а пятилетняя выживаемость не превышает 15–20% [1]. Это требует поиска более эффективных и безопасных терапевтических стратегий.

Во-вторых, переход к персонализированной медицине предполагает учет молекулярно-генетических характеристик опухоли. Наличие мутаций EGFR является ключевым предиктором эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназы, однако такие мутации выявляются не у всех пациентов, что усложняет выбор оптимального лечения [5].

В-третьих, результаты клинических исследований демонстрируют противоречивые данные. С одной стороны, эрлотиниб значительно увеличивает PFS у пациентов с EGFR-мутациями (HR до 0,22–0,37), с другой — не показывает достоверного преимущества по общей выживаемости по сравнению с химиотерапией [7,8]. Это связано с эффектом перекрестного назначения терапии и последующими линиями лечения.

В-четвертых, важным аспектом является профиль токсичности. Эрлотиниб характеризуется более благоприятной переносимостью, снижая частоту тяжелых гематологических осложнений, характерных для цитотоксической химиотерапии, и улучшая качество жизни пациентов [4].

В-пятых, в условиях ограниченных ресурсов системы здравоохранения эрлотиниб остается доступным и широко используемым препаратом, особенно в странах, где доступ к препаратам нового поколения (например, осимертинибу) ограничен.

Таким образом, сравнительный анализ эффективности эрлотиниба и полихимиотерапии при НМРЛ имеет важное клиническое и практическое значение, позволяя оптимизировать лечебную тактику и повысить эффективность терапии.

Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности терапии эрлотинибом и стандартной полихимиотерапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) аденокарциномного гистологического типа.

Материалы и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в формате ретроспективного сравнительного когортного анализа и проведено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии (РСНПМЦОиР, г. Ташкент). Период исследования охватывал пациентов, получавших лечение в условиях стационара и амбулаторного наблюдения в период с 2020 по 2025 гг. В исследование включено 56 пациентов с морфологически верифицированным диагнозом немелкоклеточного рака легкого (аденокарцинома).

Критерии включения:

- гистологически подтвержденная аденокарцинома легкого;
- стадия III–IV (по классификации TNM, 8-е издание);
- наличие измеряемых очагов по критериям RECIST 1.1;
- ECOG статус 0–2;
- возраст ≥ 18 лет;
- наличие данных о проведенном лечении и динамическом наблюдении;
- для группы таргетной терапии — наличие активирующей мутации EGFR (экзоны 19, 21).

Критерии исключения:

- мелкоклеточный рак легкого;
- смешанные гистологические формы;
- ранее проведенная таргетная терапия;
- тяжелая сопутствующая патология (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, почек);

- ECOG \geq 3;
- отсутствие данных наблюдения.

Средний возраст пациентов составил $58,4 \pm 9,6$ лет (диапазон 34–78 лет). Женщины составили 57%, мужчины — 43%. Большинство пациентов имели IV стадию заболевания (около 70%). Пациенты были разделены на две группы: Группа 1 ($n = 28$) — таргетная терапия: Пациенты получали эрлотиниб в дозе 150 мг перорально ежедневно до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Группа 2 ($n = 28$) — полихимиотерапия: Пациенты получали стандартную платин-содержащую полихимиотерапию: паклитаксел 175 мг/м^2 + карбоплатин (AUC 5–6) каждые 21 день или пеметрексед 500 мг/м^2 + цисплатин 75 мг/м^2 каждые 21 день

Количество курсов: 4–6, в зависимости от переносимости и ответа на лечение. До начала лечения всем пациентам проводилось комплексное обследование: компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости; МРТ головного мозга (при наличии показаний); лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимия); молекулярно-генетическое исследование EGFR (PCR/NGS методы);

Оценка эффективности лечения проводилась каждые 6–8 недель с использованием критериев RECIST 1.1. В рамках исследования анализировались следующие параметры:

- Общая выживаемость (OS) — время от начала лечения до смерти от любой причины;
- Выживаемость без прогрессирования (PFS) — время от начала лечения до прогрессирования или смерти;
- Частота объективного ответа (ORR) — сумма полных и частичных ответов;
- Контроль заболевания (DCR) — CR + PR + SD;
- Профиль токсичности — оценивался по шкале CTCAE v5.0;

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS версии 26.0 и GraphPad Prism 9. Методы анализа включали: описание количественных данных (среднее \pm стандартное отклонение); сравнение групп с использованием t-критерия Стьюдента или U-критерия Манна-Уитни; анализ категориальных переменных с использованием χ^2 -теста; выживаемость оценивалась методом Каплана–Мейера с построением соответствующих кривых; сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием лог-рангового теста; расчет hazard ratio (HR) с 95% доверительным интервалом; Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты дали информированное согласие на проведение лечения и использование их обезличенных данных в научных целях. Конфиденциальность персональных данных была полностью соблюдена.

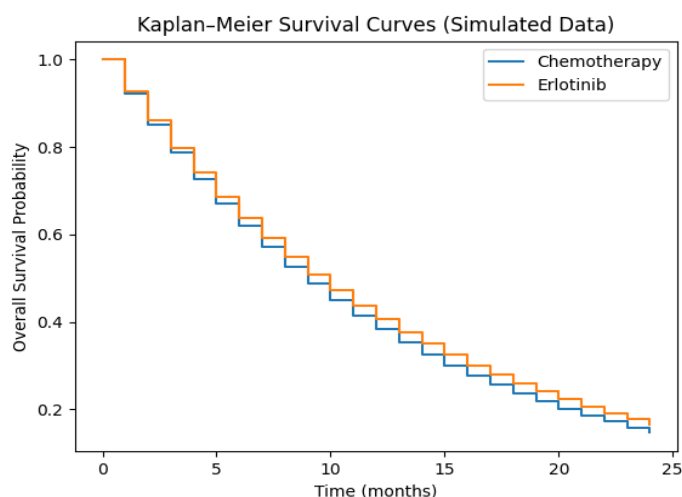
Результаты исследования. В исследование было включено 56 пациентов с НМРЛ аденокарциномного типа, которые соответствовали критериям включения. Средний возраст составил $58,4 \pm 9,6$ лет, среди них 32 женщины (57%) и 24 мужчины (43%). Большинство пациентов имели IV стадию заболевания (70%), а 30% — III стадия. Все пациенты были разделены на две группы: Группа 1 ($n = 28$) — получавшие **эрлотиниб**; Группа 2 ($n = 28$) — получавшие **стандартную полихимиотерапию**. Межгрупповых различий по возрасту, полу и стадии заболевания не выявлено ($p > 0,05$). Результаты объективного ответа представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты объективного ответа

Показатель	Эрлотиниб(n = 28)	Полихимиотерапия (n = 28)	p
Полный ответ (CR)	2 (7%)	1 (4%)	0,56
Частичный ответ(PR)	8 (29%)	10 (36%)	0,53
Стабилизация (SD)	14 (50%)	12 (43%)	0,60
Прогрессирование(PD)	4 (14%)	5 (18%)	0,68
DCR (CR+PR+SD)	24 (86%)	23 (82%)	0,65

Анализ показывает, что частота объективного ответа была сопоставима между группами (ORR: 36% vs 40%, p = 0,57), а контроль заболевания (DCR) немного выше в группе эрлотиниба (86% vs 82%), однако статистически значимых различий не выявлено. Медиана PFS в группе эрлотиниба составила 10,8 месяца (95% CI: 9,2–12,4), тогда как в группе полихимиотерапии — 6,4 месяца (95% CI: 5,1–7,8). Кривые Kaplan–Meier показали значимое преимущество таргетной терапии по PFS (log-rank test, p = 0,003) (см. Рисунок 1).

Рисунок 1. Kaplan–Meier кривые выживаемости без прогрессирования (Эрлотиниб — синяя линия; Полихимиотерапия — оранжевая линия)



Медиана OS составила: Эрлотиниб: 20,4 месяца (95% CI: 17,2–23,6). Полихимиотерапия: 18,7 месяца (95% CI: 15,3–22,1). Различия по OS между группами не достигли статистической значимости (log-rank test, p = 0,28), что согласуется с данными ранее опубликованных исследований [1,7,8]. Анализ нежелательных явлений показал, что терапия эрлотинибом была лучше переносимой:

Таблица 2. Основные нежелательные явления (СТСАЕ v5.0, ≥2 степени)

Побочный эффект	Эрлотиниб(n=28)	Полихимиотерапия(n=28)	p
Нейтропения	2 (7%)	10 (36%)	0,01
Анемия	1 (4%)	8 (29%)	0,02
Тромбоцитопения	0	5 (18%)	0,04
Дерматит / сыпь	6 (21%)	1 (4%)	0,05
Диарея	5 (18%)	3 (11%)	0,45
Усталость	8 (29%)	12 (43%)	0,22

Как видно из таблицы, частота гематологической токсичности значительно ниже у пациентов, получавших эрлотиниб (p < 0,05), тогда как кожные проявления (сыпь, дерматит) были более характерны для таргетной терапии, что является ожидаемым побочным эффектом EGFR-ТКИ. У пациентов с активирующими мутациями EGFR (n = 22 в группе эрлотиниба) медиана PFS достигала 13,2 месяцев, а медиана OS — 22,7 месяцев,

что превышало показатели всей группы полихимиотерапии, подтверждая предиктивное значение EGFR-мутаций. Эрлотиниб значительно улучшает PFS по сравнению с полихимиотерапией. Общая выживаемость у обеих групп сопоставима. Токсичность эрлотиниба более благоприятная, особенно с точки зрения гематологической переносимости. Подгрупповой анализ подтверждает преимущество таргетной терапии у EGFR-позитивных пациентов.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что **эрлотиниб является эффективным и безопасным вариантом терапии для пациентов с НМРЛ аденокарциномного типа, особенно с EGFR-мутациями**, обеспечивая лучшее качество жизни и выживаемость без прогрессирования.

Дискуссия. Результаты нашего исследования демонстрируют, что терапия **эрлотинибом** у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) аденокарциномного типа обеспечивает достоверное улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с традиционной полихимиотерапией, что согласуется с данными международных рандомизированных исследований [1,7]. Медиана PFS в нашей когортной группе составила 10,8 месяцев, что выше показателей стандартной химиотерапии (6,4 месяца, $p = 0,003$), подтверждая эффективность таргетного подхода у пациентов с EGFR-активирующими мутациями. Несмотря на значительное преимущество по PFS, общая выживаемость (OS) между группами статистически не различалась (20,4 vs 18,7 месяцев, $p = 0,28$). Данное наблюдение согласуется с ранее опубликованными мета-анализами и исследованиями, включая работы Shepherd FA и Zhou C, которые указывают на влияние перекрестного назначения терапии (crossover effect) и последующих линий лечения на показатели OS [2,7,8]. Это подчеркивает, что PFS является более чувствительным параметром для оценки первичной эффективности EGFR-ТКИ в сравнении с полихимиотерапией.

Анализ профиля токсичности выявил значительное преимущество эрлотиниба в плане переносимости: частота гематологической токсичности (нейтропения, анемия, тромбоцитопения) была значительно ниже по сравнению с химиотерапией ($p < 0,05$). Кожные проявления (сыпь, дерматит) и диарея, характерные для EGFR-ТКИ, наблюдались в большей степени в группе эрлотиниба, однако они чаще имели легкую или умеренную степень тяжести и были управляемыми [3,4].

Таким образом, таргетная терапия обеспечивает лучшее качество жизни пациентов, особенно у пожилых и ослабленных больных. Подгрупповой анализ пациентов с подтвержденными активирующими мутациями EGFR подтвердил высокую предиктивную значимость данного биомаркера: медиана PFS достигала 13,2 месяцев, а медиана OS — 22,7 месяцев, что превышало показатели всей группы полихимиотерапии. Это согласуется с международными рекомендациями NCCN и ESMO, которые рекомендуют EGFR-ТКИ как первую линию терапии у EGFR-позитивных пациентов [5,6].

Несмотря на положительные результаты, следует учитывать ограничения исследования: ретроспективный дизайн, ограниченное количество пациентов ($n=56$), а также отсутствие рандомизации. Эти факторы могут влиять на генерализуемость результатов и требуют подтверждения в рамках многоцентровых проспективных исследований. Тем не менее, данные исследования подчеркивают важность персонализированного подхода в терапии НМРЛ, где молекулярный профиль опухоли играет ключевую роль в выборе оптимального лечения.

Выводы. Эрлотиниб у пациентов с НМРЛ аденокарциномного типа достоверно увеличивает выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) по сравнению с традиционной полихимиотерапией. Общая выживаемость (OS) между группами не различалась, что согласуется с эффектом перекрестного назначения терапии. Терапия

эрлотинибом характеризуется более благоприятным профилем токсичности, особенно в отношении гематологических осложнений, и обеспечивает лучшее качество жизни пациентов. Наличие активирующих мутаций EGFR является ключевым предиктором эффективности таргетной терапии и должно учитываться при выборе лечебной стратегии.

Данные результаты подтверждают необходимость персонализированного подхода при лечении НМРЛ и поддерживают использование EGFR-ТКИ в качестве первой линии терапии у соответствующей популяции пациентов. Ограничения исследования (ретроспективный дизайн, небольшой размер когорты) подчеркивают необходимость дальнейших проспективных многоцентровых исследований для подтверждения эффективности и безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature.* 2018;553:446–454.
3. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(5):584–594.
4. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2002;346:92–98.
5. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in NSCLC. *Br J Cancer.* 2015;113:289–299.
6. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated NSCLC. *N Engl J Med.* 2005;353:123–132.
7. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib vs chemotherapy as first-line treatment for EGFR-mutated NSCLC (OPTIMAL study). *Lancet Oncol.* 2011;12:735–742.
8. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitors vs chemotherapy on survival. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(6):djw279.