

# 肺癌EGFR-TKI联合贝伐珠单抗治疗进展

谢志丹<sup>1\*</sup>, 梁亚奇<sup>1</sup>, 徐芹芹<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年2月14日; 录用日期: 2022年3月8日; 发布日期: 2022年3月16日

## 摘要

近年来肺癌发病率及死亡率均占癌症首位, 其中约30%~40%的患者在确诊时存在EGFR突变, 靶向药物的研发使这部分患者的治疗有了新的更精准的方向, 多项实验证实EGFR-TKI (表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂)联合贝伐珠单抗(A + T)用药可显著延长此类患者的无进展生存期及5年生存率, 但令人遗憾的是总生存期却没有明显获益, 且均会面临耐药问题, 随着分子生物学技术的深入探索, 部分耐药机制已逐渐清晰, 但A + T治疗依旧面临很多挑战, 克服耐药刻不容缓。

## 关键词

肺癌, 阿贝伐珠单抗, EGFR-TKI, 耐药

# Progress of EGFR-TKI Combined with Bevacizumab in the Treatment of Lung Cancer

Zhidan Xie<sup>1\*</sup>, Yaqi Liang<sup>1</sup>, Qinqin Xu<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Feb. 14<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 8<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 16<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The incidence and mortality of lung cancer is still the highest in cancer patients worldwide. About

\*第一作者。

#通讯作者。

30%~40% of lung cancer patients were detected with EGFR mutation when they were first diagnosed. The development of target drugs provided a novel direction for precision therapy. Multiple clinical trials have confirmed the therapeutic efficiency of EGFR TKI combined with Bevacizumab (A + T) strategy which can significantly prolong progression-free survival and 5-year survival of the patients. However, there was no obvious benefit in overall survival of these patients because of the drug resistance. Even the mechanisms of lung cancer drug resistance have been clarified with the development of molecular biology techniques, the A + T therapeutic still faces many challenges. Thus it is urgent to develop a novel strategy to overcome its resistance.

## Keywords

Lung Cancer, Bevacizumab, EGFR-TKI, Drug Resistance

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

全世界每年大约有 200 万肺癌新发病例，肺癌死亡率约为 20%，是世界上癌症相关死亡的主要原因之一[1]。国家癌症中心 2019 年发布的最新全国癌症统计数据显示，在恶性肿瘤中，肺癌发病率和死亡率高居第一位[2]。肺癌患者中，约 80%~85% 的肺癌患者病理类型为非小细胞肺癌，15%~20% 的病理类型为小细胞肺癌。约 85% 的肺癌患者在初诊时即为晚期。在亚洲约 30%~40% 的非小细胞肺癌患者在确诊时存在表皮生长因子受体(EGFR)突变。随着分子病理及基因诊断技术的发展和各种靶向药物的研发为肺癌晚期治疗打开了新局面，一系列的靶向药物在临床实践中得到了较好的疗效评价。大部分非小细胞肺癌患者都存在 EGFR 基因的突变，目前研究表明 EGFR 突变主要发生在 18~21 外显子，其中主要是外显子 19 和 21 突变[3]，19 外显子和 21 号外显子突变覆盖突变的 90% 左右，针对该靶点的治疗药物临床上有易瑞沙(吉非替尼)、特罗凯(厄洛替尼)和凯美纳(埃克替尼)，改变了晚期肺癌治疗的格局[4] [5]。与常规化疗相比，EGFR-TKI 在无进展生存期和总生存期方面取得了优异的疗效[6]，目前抗血管生成药物与 EGFR-TKI 的联合治疗(A + T)在非小细胞肺癌中具有良好疗效。在 NCCN2020.V6 版非小细胞肺癌指南中，也首次将雷莫芦单抗联合厄洛替尼、贝伐珠单抗联合厄洛替尼列入 EGFR 突变肺癌患者的一线治疗中。然而，尽管有多种治疗策略，晚期肺癌的预后仍然不理想，EGFR 阳性非小细胞肺癌患者采用一代或二代 EGFR-TKI 治疗后大多在一年左右会出现耐药[7]。因此，获得性耐药的出现，是临床上缓解的长期疾病主要障碍。

## 2. EGFR-TKIs 进展

作为 EGFR 激活突变的非小细胞肺癌患者的一线治疗，表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)的功效已得到证实[8]。目前临床使用的主要有三代 EGFR-TKI 药物，第一代代表药物为吉非替尼、厄洛替尼，第二代代表药物为阿法替尼、达克替尼，第三代代表药物为奥希替尼、阿美替尼。OPTIMAL、WJTOG3405 研究表明一代 EGFR-TKI 对比化疗可以明显延长 EGFR 突变 NSCLC 患者的中位 PFS [9] [10] (厄洛替尼 13.1 月 vs 化疗 4.6 月，吉非替尼 9.2 月 vs 化疗 6.3 月)。LUX-Lung 3、LUX-Lung 6 研究证明二代 TKI 阿法替尼对比化疗更能延长患者的 PFS [11]。从 III 期 ARCHER 1050 试验中可以了

解到,与一代吉非替尼疗效对比,二代达克替尼一线治疗 EGFR 突变 NSCLC 患者的 PFS 和 OS 更长[12]。大多数接受一代或二代 TKI 治疗的患者在接受治疗 2 年内产生耐药,常见耐药机制为 T790M 突变、Met 扩增、BRAF 突变、Kras 突变、HER2 突变等[13],其中 50% 以上为 T790M 突变, T790M 突变通过竞争性封锁第一代和第二代 EGFR-TKIs 增加 EGFR 激酶结构域对 ATP 的亲合力,进而导致耐药性。奥希替尼是一种三代 TKI 类药物,可覆盖 19del、21L858R 以及 T790M 突变位点且相关研究表明对肺癌脑转移疗效显著,其作为 EGFR 突变 NSCLC 一线治疗的中位无进展生存期为 18.6 个月,亚洲患者中的中位无进展生存期为 16.5 个月,然相较于一代 EGFR-TKI 未有明显的 OS 获益[14]。2020 ASCO 年会和 ESMO 年会就 ADAURA 研究的结果进行了公布:三代 EGFR-TKI 奥希替尼辅助治疗完全切除的 II-III 期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者,可以降低 83% 的疾病复发或死亡风险[15]。目前,奥希替尼是唯一被主要监管机构批准用于治疗在第一代或第二代 EGFR-TKI 上出现进展的 T790M 阳性患者的第三代 EGFR-TKI。奥希替尼也在 2018 年被批准作为晚期 EGFR 突变 NSCLC 的一线治疗,无论 T790M 突变状态如何[16]。由于血脑屏障的存在,传统化疗对于非小细胞肺癌脑转移相对无效,如不进行有效治疗非小细胞肺癌伴脑转移患者的中位总生存期仅为 1~2 个月,研究表明奥西替尼、厄洛替尼在脑脊液中的存在浓度可能相较于其他 EGFR-TKIs 的浓度要高,特别是奥西替尼[17]。作为中国首个自主研发的第三代 EGFR-TKI 阿美替尼,在 2020 年 3 月份成功上市[18],其可以有效的抑制 EGFR 敏感突变及 T790M 耐药突变,且安全性良好,血脑屏障透过性良好,临床试验证实阿美替尼对既往接受过 EGFR-TKI 治疗的 EGFR T790M 突变阳性 NSCLC 患者效果显著。第四代靶向药物多数还在研发和临床试验中,2020 年 AACR 大会公布了 TQB3804 的前期试验结果,显示其可以克服奥西替尼耐药,对 C797S 突变有抑制作用,并对使用一/二代 TKI 耐药后的双重突变有效,目前 TQB3804 的 I 期研究正在开展,预计 2021 年 10 月完成。除经典耐药突变外,EGFR 罕见突变中,EGFR20 插入突变较为常见,Amivantamab 治疗 EGFR20 插入突变的 NSCLC 的客观缓解率可达 36%,中位无进展生存期可达 8.3 个月,其作为一种双特异性抗体,能同时针对 MET 异常和 EGFR 突变[19]。

### 3. 浅谈 A + T 治疗的耐药研究进展

贝伐珠单抗(bevacizumab, Avastin)是一种重组人源化免疫球蛋白 G1 (IgG1)单克隆抗体,其作用机理主要是影响血管的渗透性、增生以及内皮细胞迁移和存活,达到抑制肿瘤血管生成、生长以及转移的作用。在目前临床中,贝伐珠单抗应用于多种肿瘤,如:肺癌、结直肠癌、卵巢癌、宫颈癌、胶质母细胞瘤等多种肿瘤[20] [21],我们现在知道 VEGF 不仅在控制血管形成中起主要作用,而且还调节肿瘤诱导的免疫抑制[22],EGFR 上调了 VEGF 和 VEGF1 表达水平,进而促进肿瘤新血管生成,EGFR-TKI 通过抑制 EGFR 通路直接抑制肿瘤生长,同时阻断 VEGF 合成抑制血管生成,贝伐珠单抗可阻止 VEGF 与受体结合从而抑制血管生成,因此 A + T 联合具有协同作用。贝伐单抗加 EGFR-TKIs 对于对 EGFR-TKIs 治疗耐药的恶性胸腔积液的 NSCLC 患者,也是比较有意义的治疗方法,贝伐珠单抗联合 EGFR-TKIs 组对比贝伐单抗联合化疗组患者的 PFS 更长[23],研究发现吉非替尼联合贝伐珠单抗可显著延长脑转移患者的 PFS,特别是颅内的疾病中位进展时间。回顾肺癌 A + T 治疗的探索历程:2012 年随机对照 II 期研究 J025567, A + T 联合用药对比厄洛替尼单药,前者可以显著延长患者的 PFS,随后欧洲药品管理局(EMA)批准将 A + T 作为晚期非鳞非小细胞肺癌的一线治疗,尽管联合用药对于无进展生存期是明显获益的,但对于总生存期却无统计学差异(47.0 月 vs 47.7 月,  $p = 0.3267$ ) [24]。2015 年 NEJ026 随机对照 III 期研究进一步验证了贝伐珠单抗和厄洛替尼联合用药对于无进展生存期的获益性。2020 年 ASCO 大会报道尽管在总生存期上 A + T 联合用药未看到明显的获益,但在亚组分析中显示其 IIIB 期获益大于 IV 期, 21

号外显子突变获益大于 19 号外显子突变患者，脑转移患者获益显著[25]。从 JO25567 中我们可以了解到，贝伐珠单抗和厄洛替尼联合治疗组的 5 年生存率为 41%，而厄洛替尼治疗组的 5 年生存率则 35%，表明 A + T 联合用药能使更多的肺癌患者获得 5 年生存率，这对于晚期肺癌患者是一个很大的获益，JO25567 作为一项 II 期临床研究，表明对于 EGFR 突变的晚期肺癌，厄洛替尼联合贝伐珠单抗可以显著延长无进展生存期，联合用药组其无进展生存期可达到 16 个月，单药厄洛替尼组的无进展生存期仅为 9.7 个月[26]，但 ASCO 2018 年会公布的 OS 数据并不理想，中位 OS 联合组 47.0 个月 vs 单药 T 组 47.4 个月，并无统计学差异。2016 年欧盟批准“A + T”方案作为携带 EGFR 激活突变的不可切除性晚期、转移性或复发性非小细胞肺癌患者的一线治疗，同年 9 月被写入欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)的临床实践指南中。NEJ026 是在 JO25567 基础上进行的一项 III 期前瞻性研究，亚组分析显示在 19del 突变患者中两组 PFS 并无差异，在 L858R 突变患者中联合组的 PFS 明显优于单药 T 组(17.4 个月 vs 13.7 个月)，ASCO2020 公布了其 OS 数据，中位随访 39.2 个月，联合组 OS 为 50.7 个月，T 单药组为 46.2 个月，并无统计学差异。除了贝伐珠单抗与厄洛替尼的联合，贝伐珠单抗与其他 EGFR-TKI 的联合使用同样取得了可观的疗效，在 2019 年 ASCO 年会上，贝伐珠单抗联合奥希替尼作为 EGFR 突变的 NSCLC 的一线治疗结果显示联合治疗组的 mPFS 可达到 18.4 个月，且对于脑转移的患者也具有非常可观的疗效[27]。ARTEMIS-CTONG1509 研究是首个在中国 EGFR 突变的 NSCLC 患者中进行的 III 期研究，其结果显示对比单药厄洛替尼，贝伐珠单抗联合厄洛替尼可以显著延长 PFS，mPFS 为 17.9 个月 vs 11.2 个月，疾病进展降低了 45%，L858R 突变患者和脑转移患者的获益更多，验证了 A + T 治疗在中国肺癌人群中的疗效性与安全性[28]。分析 ARTEMIS 研究亚组可以了解到贝伐珠单抗联合厄洛替尼对肺癌 21L858R 突变以及脑转移患者的无进展生存期获益更明显，而且贝伐珠单抗对脑水肿具有缓解作用。除了贝伐珠单抗还有雷莫芦单抗，RELAY 试验是一项全球双盲 III 期临床试验，结果显示雷莫芦单抗联合厄洛替尼对比厄洛替尼单药可以显著延长患者的 mPFS (19.4 个月 vs 12.4 个月， $p < 0.0001$ ) [29]。

## 4. 讨论

A + T 联合用药虽然已经取得了较为可观的进展，但依旧面临挑战，尽管 A + T 联合用药使患者无进展生存期明显获益，但总生存期却没有明显差异。其确切机制目前我们还不清楚，在治疗策略选择时，我们不光要考虑一线治疗的获益，同样也要考虑到后续对耐药问题的解决。联合用药的机理、适用人群、抗血管生成药的剂量、后线治疗和管理等，这些问题都需要进一步的研究。精准治疗方面我们也需要进一步探索，不同基因突变采取不同的治疗策略，随着临床证据的不断充分，我们得知 19 号外显子缺失突变(Del19 突变)和 21 号外显子突变(L858R 突变)是存在相当大的差异的，二者甚至可以说是两种疾病。许多临床研究都表明 Del19 突变和 L858R 突变患者对于一、二、三药物的治疗反应存在差异，Del19 突变患者的疗效更好，而 L858R 突变患者的疗效则相比较差。因此，肺癌治疗在未来要做得“更精准”，对 Del19 和 L858R 突变采用不同的治疗方法。针对肺癌治疗策略的探索仍在进行中，新问题指引了发展的新方向，每一项难题都是一个突破口，EGFR-TKI 耐药机制逐渐明朗，四代 EGFR-TKI 也在临床研究过程中，肺癌治疗的前景将越来越可观。

## 基金项目

国家自然科学基金项目：81760529；2018 年“西部之光”项目。

## 参考文献

- [1] Suster, D.I. and Mino-Kenudson, M. (2020) Molecular Pathology of Primary Non-Small Cell Lung Cancer. *Archives of*

- Medical Research*, **51**, 784-798. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.004>
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 曾红梅, 邹小农, 陈茹, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19-28.
- [3] Zhang, Y.L., Yuan, J.Q., Wang, K.F., Fu, X.H., Han, X.R., Threapleton, D., *et al.* (2016) The Prevalence of EGFR Mutation in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncotarget*, **7**, 78985-78993. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12587>
- [4] Yano, S., Takeuchi, S., Nakagawa, T. and Yamada, T. (2012) Ligand-Triggered Resistance to Molecular Targeted Drugs in Lung Cancer: Roles of Hepatocyte Growth Factor and Epidermal Growth Factor Receptor Ligands. *Cancer Science*, **103**, 1189-1194. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02279.x>
- [5] 王莉洁, 梁志欣, 喻航, 陈良安. 肺癌的驱动基因与靶向治疗研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2017, 37(4): 297-301.
- [6] Gao, J., Li, H.R., Jin, C., Jiang, J.H. and Ding, J.Y. (2019) Strategies to Overcome Acquired Resistance to EGFR TKI in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, **21**, 1287-1301. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02075-1>
- [7] Wu, S.G. and Shih, J.Y. (2018) Management of Acquired Resistance to EGFR TKI-Targeted Therapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer*, **17**, Article No. 38. <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0777-1>
- [8] Wang, Z., Zhou, P.U. and Li, G. (2016) Bevacizumab to Combat EGFR-TKI Resistance in a Patient with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring an EGFR Mutation: A Case Report. *Oncology Letters*, **12**, 356-360. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4574>
- [9] Yoshioka, H., Shimokawa, M., Seto, T., Morita, S., Yatabe, Y., Okamoto, I., *et al.* (2019) Final Overall Survival Results of WJTOG3405, a Randomized Phase III Trial Comparing Gefitinib versus Cisplatin with Docetaxel as the First-Line Treatment for Patients with Stage IIIB/IV or Postoperative Recurrent EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *Annals of Oncology*, **30**, 1978-1984. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz399>
- [10] Zhou, C., Wu, Y.L., Chen, G., Feng, J., Liu, X.Q., Wang, C., *et al.* (2015) Final Overall Survival Results from a Randomised, Phase III Study of Erlotinib versus Chemotherapy as First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Annals of Oncology*, **26**, 1877-1883. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv276>
- [11] Yang, J.C., Sequist, L.V., Zhou, C., Schuler, M., Geater, S.L., Mok, T., *et al.* (2016) Effect of Dose Adjustment on the Safety and Efficacy of Afatinib for EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma: Post Hoc Analyses of the Randomized LUX-Lung 3 and 6 Trials. *Annals of Oncology*, **27**, 2103-2110. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw322>
- [12] Mok, T.S., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K.H., Nakagawa, K., Niho, S., *et al.* (2021) Updated Overall Survival in a Randomized Study Comparing Dacomitinib with Gefitinib as First-Line Treatment in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and EGFR-Activating Mutations. *Drugs*, **81**, 257-266. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01441-6>
- [13] Tripathi, S.K., Pandey, K., Rengasamy, K.R.R. and Biswal, B.K. (2020) Recent Updates on the Resistance Mechanisms to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors and Resistance Reversion Strategies in Lung Cancer. *Medicinal Research Reviews*, **40**, 2132-2176. <https://doi.org/10.1002/med.21700>
- [14] Ramalingam, S.S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B.C., Gray, J.E., Ohe, Y., *et al.* (2020) Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *New England Journal of Medicine*, **382**, 41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913662>
- [15] Wu, Y.L., Tsuboi, M., He, J., John, T., Grohe, C., Majem, M., *et al.* (2020) Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, **383**, 1711-1723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027071>
- [16] Leonetti, A., Sharma, S., Minari, R., Perego, P., Giovannetti, E. and Tiseo, M. (2019) Resistance Mechanisms to Osimertinib in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *British Journal of Cancer*, **121**, 725-737. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0573-8>
- [17] Chikaishi, Y., Kanayama, M., Taira, A., Nabe, Y., Shinohara, S., Kuwata, T., *et al.* (2018) Effect of Erlotinib plus Bevacizumab on Brain Metastases in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals of Translational Medicine*, **6**, 401. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.09.33>
- [18] Nagasaka, M., Zhu, V.W., Lim, S.M., Greco, M., Wu, F. And Ou, S.I. (2021) Beyond Osimertinib: The Development of Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors for Advanced EGFR + NSCLC. *Journal of Thoracic Oncology*, **16**, 740-763. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.028>
- [19] Yun, J., Lee, S.H., Kim, S.Y., Jeong, S.Y., Kim, J.H., Pyo, K.H. *et al.* (2020) Antitumor Activity of Amivantamab (JNJ-61186372), an EGFR-MET Bispecific Antibody, in Diverse Models of EGFR Exon 20 Insertion-Driven NSCLC. *Cancer Discovery*, **10**, 1194-1209. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0116>

- [20] 周振兴, 宋军民, 陈姬华, 吴强. 贝伐珠单抗在肿瘤治疗中的应用研究进展[J]. 药学进展, 2015, 39(7): 525-532.
- [21] 徐萍, 李红梅. 贝伐珠单抗在非小细胞肺癌中的应用进展[J]. 中国肺癌杂志, 2017, 20(4): 272-277.
- [22] Garcia, J., Hurwitz, H.I., Sandler, A.B., *et al.* (2020) Bevacizumab in Cancer Treatment: A Review of 15 Years of Clinical Experience and Future Outlook. *Cancer Treatment Reviews*, **86**, Article ID: 102017. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>
- [23] Jiang, T., Li, A., Su, C., Li, X., Zhao, C., Ren, S., *et al.* (2017) Addition of Bevacizumab for Malignant Pleural Effusion as the Manifestation of Acquired EGFR-TKI Resistance in NSCLC Patients. *Oncotarget*, **8**, 62648-62657. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16061>
- [24] Yamamoto, N., Seto, T., Nishio, M., Goto, K., Okamoto, I., Yamanaka, T., *et al.* (2018) Erlotinib plus Bevacizumab (EB) versus Erlotinib Alone (E) as First-Line Treatment for Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Survival Follow-Up Results of JO25567. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 9007. [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.9007](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.9007)
- [25] Maemondo, M., Fukuhara, T., Saito, H., Furuya, N., Watanabe, K., Sugawara, S., *et al.* (2020) NEJ026: Final Overall Survival Analysis of Bevacizumab plus Erlotinib Treatment for NSCLC patients Harboring activating EGFR-Mutations. *Journal of Clinical Oncology*, **38**, 9506. [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.9506](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9506)
- [26] Yamamoto, N., Seto, T., Nishio, M., Goto, K., Yamamoto, N., Okamoto, I., *et al.* (2021) Erlotinib plus Bevacizumab vs Erlotinib Monotherapy as First-Line Treatment for Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Survival Follow-up Results of the Randomized JO25567 Study. *Lung Cancer*, **151**, 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.11.020>
- [27] Yu, H.A., Schoenfeld, A.J., Makhnin, A., Kim, R., Rizvi, H., Tsui, D., *et al.* (2020) Effect of Osimertinib and Bevacizumab on Progression-Free Survival for Patients with Metastatic EGFR-Mutant Lung Cancers: A Phase 1/2 Single-Group Open-Label Trial. *JAMA Oncology*, **6**, 1048-1054. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1260>
- [28] Zhou, Q., Xu, C.R., Cheng, Y., Liu, Y.P., Chen, G.Y., Cui, J.W., *et al.* (2021) Bevacizumab plus Erlotinib in Chinese Patients with Untreated, EGFR-mutated, Advanced NSCLC (ARTEMISCTONG1509): A Multicenter Phase 3 Study. *Cancer Cell*, **39**, 1279-1291.E3. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.005>
- [29] Nakagawa, K., Garon, E.B., Seto, T., Nishio, M., Ponce Aix, S., Paz-Ares, L., *et al.* (2019) Ramucirumab plus Erlotinib in Patients with Untreated, EGFR-Mutated, Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (RELAY): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *The Lancet Oncology*, **20**, 1655-1669. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30634-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30634-5)