

REVIEW ARTICLE

## 上皮成長因子受容体遺伝子変異は喫煙・性別とは独立に肺腺癌患者のゲフィチニブ治療における予後に関係する

豊岡伸一<sup>1</sup>・高野利実<sup>2</sup>・高坂貴行<sup>3</sup>・堀田勝幸<sup>4</sup>・松尾恵太郎<sup>5</sup>・市原周治<sup>1</sup>・藤原義朗<sup>4</sup>・宗 淳一<sup>1</sup>・大谷弘樹<sup>1</sup>・木浦勝行<sup>4</sup>・青江啓介<sup>6</sup>・谷田部恭<sup>7</sup>・大江裕一郎<sup>2</sup>・光富徹哉<sup>3</sup>・伊達洋至<sup>8</sup>

### EGFR Mutation, But Not Sex and Smoking, Is Independently Associated with Favorable Prognosis of Gefitinib-treated Patients with Lung Adenocarcinoma

Shinichi Toyooka<sup>1</sup>; Toshimi Takano<sup>2</sup>; Takayuki Kosaka<sup>3</sup>; Katsuyuki Hotta<sup>4</sup>; Keitaro Matsuo<sup>5</sup>; Shuji Ichihara<sup>1</sup>; Yoshiro Fujiwara<sup>4</sup>; Junichi Soh<sup>1</sup>; Hiroki Otani<sup>1</sup>; Katsuyuki Kiura<sup>4</sup>; Keisuke Aoe<sup>6</sup>; Yasushi Yatabe<sup>7</sup>; Yuichiro Ohe<sup>2</sup>; Tetsuya Mitsudomi<sup>3</sup>; Hiroshi Date<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Cancer and Thoracic Surgery, <sup>2</sup>Department of Hematology, Oncology and Respiratory, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, Japan; <sup>3</sup>Division of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Japan; <sup>4</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>5</sup>Department of Epidemiology and Prevention, <sup>7</sup>Department of Pathology and Molecular Diagnostics, Aichi Cancer Center Research Institute, Japan; <sup>6</sup>NHO Sanyo National Hospital Respiratory Disease Center, Japan; <sup>8</sup>Department of Thoracic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Objective.** Intensive research has been conducted to identify factors associated with favorable clinical outcomes of gefitinib-treated patients with non-small-cell lung cancer. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations have been reported as a predictive factor for favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. However, its confounding with sex and smoking makes EGFR mutations' unique effect on patient survival. In this study, we analyzed a large-scale database to determine the survival impact of EGFR mutation against those of sex and smoking after gefitinib therapy. **Materials and Methods.** EGFR mutations in exon19 and exon21 defined as drug-sensitive EGFR mutations were examined to investigate the impact of EGFR mutation, sex, and smoking status on survival of 362 gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. **Results.** Drug-sensitive EGFR mutations were detected in 169 patients (46.7%). The multivariate analysis including EGFR, sex and smoking status showed that drug-sensitive EGFR mutations were significantly related to prolonged overall survival (OS) (Hazard ratio = 0.48, 95% confidence interval = 0.36-0.63,  $P < 0.001$ ) (PFS: Hazard ratio, 0.29, 95% confidence interval = 0.22-0.37,  $P < 0.001$ ) and progression-free survival (PFS) ( $P < 0.001$ ). In addition, we investigated 1) the impact of sex and smoking status according to EGFR status and 2) the impact of EGFR status according to sex and smoking status on survival. Sex and smoking status were not significantly associated with prolonged OS and PFS according to EGFR status. Drug-sensitive EGFR mutations were significantly associated with prolonged OS and PFS according to sex or smoking status. **Conclusion.** Our results indicated that drug-sensitive EGFR mutations were the only factor for prolonged survival of patients treated with gefitinib, suggesting that patient selection based on EGFR status for gefitinib therapy will lead to better understanding the effect of gefitinib as well as a better outcome for patients with lung adenocarcinoma.

(JJLC. 2009;49:409-415)

**KEY WORDS** — Epidermal growth factor receptor, Lung cancer, Gefitinib, Sex, Smoking

Reprints: Shinichi Toyooka, Department of Cancer and Thoracic Surgery, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, 2-5-1 Shikata-cho, Kita-ku, Okayama 700-8558, Japan (e-mail: toyooka@md.okayama-u.ac.jp).

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科<sup>1</sup>腫瘍・胸部外科, <sup>4</sup>血液・腫瘍・呼吸器内科; <sup>2</sup>国立がんセンター中央病院肺内科; 愛知県がんセンター<sup>3</sup>中央病院胸部外科, <sup>5</sup>研究所疫学予防部, <sup>7</sup>中央病院遺伝子病理診断部; <sup>6</sup>国立病院機構山陽病院呼吸器科; <sup>8</sup>京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科.

別刷請求先: 豊岡伸一, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科, 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1 (e-mail: toyooka@md.okayama-u.ac.jp).

※第48回日本肺癌学会総会シンポジウム「ゲフィチニブ」.

**要旨——目的.** ゲフィチニブ投与患者では上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異例で予後が良いことが報告されている。一方、喫煙、性差は EGFR 変異に影響し、さらに、肺癌の予後因子であることが示唆されている。本研究では、EGFR 変異、性差、喫煙が、ゲフィチニブ治療を受けた肺腺癌患者の生存期間に与える影響を検討した。**対象と方法.** ゲフィチニブにより治療された肺腺癌患者 362 例において、EGFR 変異、性差、喫煙が全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS) に及ぼす影響を評価した。**結果.** EGFR 変異は 169 例 (46.7%) に認められた。多変量解

析では、変異例で野生型例に比べ OS および PFS が有意に長かった ( $P < 0.001$ )。EGFR 変異の有無による群別で性差、喫煙量は、OS および PFS の延長とは関連がなかった。一方、性別、および、喫煙により分類した群別での解析では、EGFR 変異は、OS、PFS の延長と有意な関連を認めた ( $P < 0.001$ )。**結論.** 本検討から、ゲフィチニブ投与を行う患者を選択する際、EGFR 変異は重要な指標であると考えられる。

**索引用語——** 上皮成長因子受容体、肺癌、ゲフィチニブ、性差、喫煙

## はじめに

上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) はチロシンキナーゼ型の受容体であり、肺癌を含め様々な悪性腫瘍で高い発現が報告されている。<sup>1</sup> ゲフィチニブおよびエルロチニブは可逆性 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) であり、非小細胞肺癌に対する治療薬剤である。<sup>2</sup> 過去の検討で EGFR-TKI の効果予測因子として肺腺癌、非喫煙者、女性、東洋人などの臨床病理学的因子が報告されてきた。<sup>2,3</sup> 2004 年に EGFR 遺伝子異常が非小細胞肺癌の腫瘍原性変異として発表され、特にエクソン 19 の欠失変異とエクソン 21 の点突然変異の頻度が高いことが明らかになった。<sup>4,5</sup> さらに、EGFR 遺伝子変異は肺腺癌、非喫煙者、女性、東洋人に多いことも報告され、興味深いことには EGFR 遺伝子エクソン 19 とエクソン 21 の変異は EGFR-TKI の感受性と強い相関が示されている。<sup>6,8</sup> 一方 Cappuzzo らは EGFR 遺伝子変異ではなく EGFR、HER2 遺伝子増幅が EGFR-TKI の臨床効果に強く関連することを報告しており、エルロチニブとプラセボの比較試験である BR21 試験においても予後予測因子として EGFR 遺伝子コピー数の増加の重要性が報告された。<sup>9,10</sup>

しかしながら、特に日本人を含む東洋人では、ゲフィチニブ投与患者において EGFR 遺伝子変異例で野生型例よりも予後が良いことを示す報告が相次ぎ、<sup>11-13</sup> EGFR 遺伝子コピー数の増加よりも EGFR 遺伝子変異がゲフィチニブ治療の効果・予後に強く相関していることを示す研究が多い。<sup>14,15</sup> ここで注目すべきこととして、EGFR 遺伝子変異自体が非喫煙者、女性に多く、特に喫煙状態に強く関連しているが、非喫煙者、女性であることは肺癌の予後良好因子であることが示唆されている。<sup>16,17</sup> この点を考慮するとゲフィチニブ投与により恩恵を受ける患者群を正確に同定するためには EGFR 遺伝子変異、性別、喫煙のそれぞれの因子がゲフィチニブ

治療を受けた患者の予後に与える影響について、詳細に解析する必要がある。

本研究では、本邦の複数の施設における症例を解析し EGFR 遺伝子変異、性別、喫煙が、ゲフィチニブ投与を受けた肺腺癌患者の生存期間に与える影響について検討した。

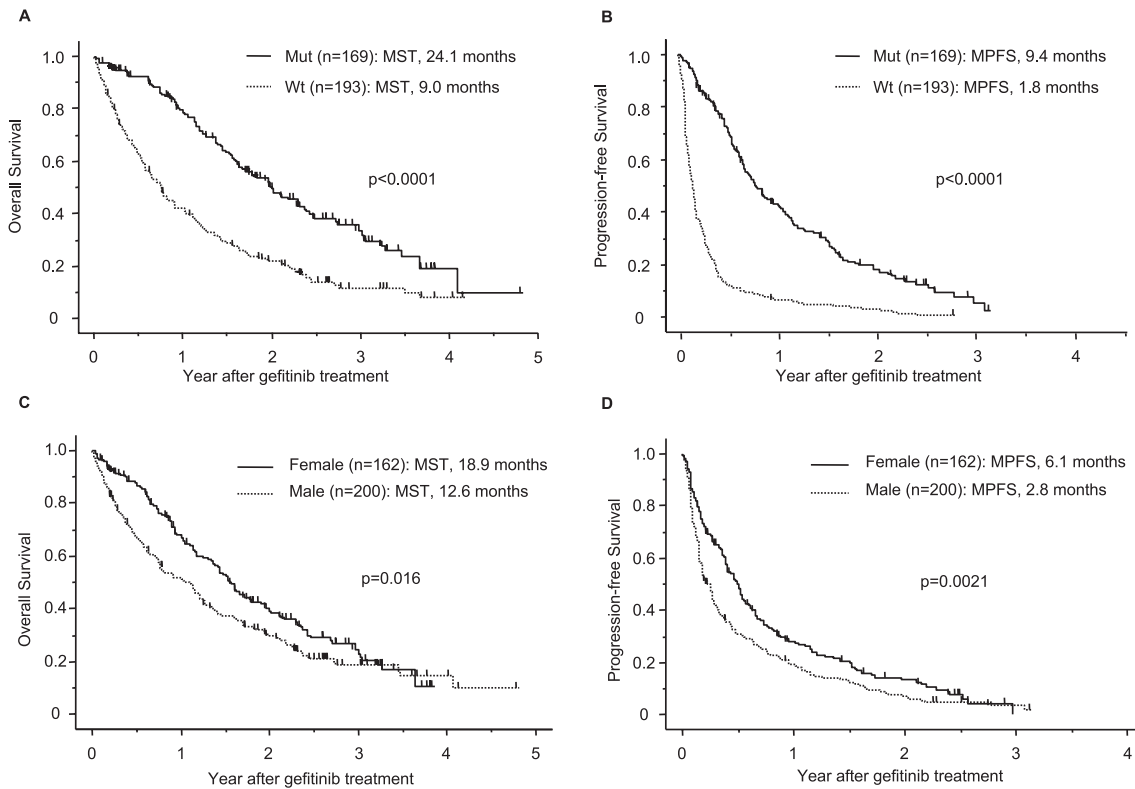
## 対象と方法

国立がんセンター中央病院 (207 例)、愛知県がんセンター中央病院 (103 例)、岡山大学医学部・歯学部附属病院ならびに国立病院機構山陽病院 (98 例) においてゲ

**Table 1.** Patient Characteristics and Drug-sensitive EGFR Mutation

Variables	No.	EGFR mutation (%)
Age		
64 <	177	84 (47.5)
64 ≥	185	85 (45.9)
Sex		
Female	162	101 (62.3)
Male	200	68 (34.0)
Smoking history		
Never	170	104 (61.2)
Ever	192	65 (33.9)
0 < PY < 20	40	28 (70.0)
20 ≤ PY	152	37 (24.3)
Disease stage		
Rec	220	120 (54.5)
Adv	142	49 (34.5)
Institution		
NCC	189	83 (43.9)
ACC	91	54 (59.3)
Okayama	82	32 (39.0)

PY, pack-years; EGFR mutation, drug-sensitive EGFR mutation; Rec, recurrent disease; Adv, advanced disease; NCC, National Cancer Center Hospital; ACC, Aichi Cancer Center Hospital; Okayama, Okayama University Hospital.



**Figure 1.** Kaplan-Meier plot of survival times. **A.** overall survival of patients according to *EGFR* mutation. **B.** progression-free survival of patients according to *EGFR* mutation. **C.** overall survival of patients according to sex. **D.** progression-free survival of patients according to sex. Mut, drug-sensitive *EGFR* mutation; Wt, *EGFR* wild-type; PY, pack-years; MST, median survival time; MPFS, median progression-free survival time. The *p*-value was calculated by the log-rank test.

**Table 2.** Usual Uni- and Multi-variate Cox Proportional Hazard Models

Covariates	OS				PFS			
	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>
<i>EGFR</i> (Mut vs. Wt)	0.43 (0.33-0.55)	<0.001	0.48 (0.36-0.63)	<0.001	0.28 (0.22-0.35)	<0.001	0.29 (0.22-0.37)	<0.001
Sex (Male vs. Female)	0.74 (0.58-0.95)	0.017	1.0 (0.71-1.40)	0.98	0.74 (0.58-0.95)	0.002	1.06 (0.78-1.45)	0.71
Smoking								
Ever PY ≥ 20	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-
Ever PY < 20	0.67 (0.47-1.00)	0.050	0.95 (0.62-1.46)	0.81	0.70 (0.49-1.02)	0.061	1.09 (0.74-1.61)	0.66
Never	0.64 (0.50-0.83)	<0.001	0.83 (0.58-1.20)	0.33	0.57 (0.45-0.72)	<0.001	0.76 (0.54-1.07)	0.12
	trend <i>P</i> = 0.002		trend <i>P</i> = 0.61		trend <i>P</i> < 0.001		trend <i>P</i> = 0.15	

\* Adjusted for age, disease stage, institution, and three variables of interest (*EGFR*, sex, and smoking status).

PY, pack-years; Mut, drug-sensitive *EGFR* mutation; Wt, *EGFR* wild-type; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

フィチニブにより治療された408例の非小細胞肺癌の*EGFR*遺伝子異常、臨床転帰のデータを集めた。そのうち362例の肺腺癌を本研究の対象とした。性別では女性は162例、男性は200例であり、喫煙状態別では170例が非喫煙者、192例が喫煙歴を有していた。また、喫煙歴を有する症例は喫煙量によっても群分けされ、<sup>18</sup> 喫煙歴を有する症例のうち、喫煙量が20 pack-years (PY) 未満であ

る症例は40例、20 PY以上の症例は152例であった。また、病態別では再発例が220例、切除不能進行例が142例であった。症例の背景因子をTable 1に示す。全患者は2000年11月から2006年8月の間にゲフィチニブ投与(250 mg/day)を開始しており、原則的に進行するか(PD)、患者が服用を拒否するまで投与を行った。本研究は各施設の倫理委員会で承認を受けており、各患者の同

**Table 3.** Impact of Sex and Smoking According to *EGFR* Mutation Status

Covariates	OS				PFS			
	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>
<i>EGFR</i> (Mut)								
Sex (Male vs. Female)	1.05 (0.70-1.56)	0.83	1.18 (0.71-1.96)	0.52	1.05 (0.70-1.56)	0.83	1.27 (0.81-1.98)	0.30
Smoking								
Ever PY $\geq$ 20	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-
Ever PY<20	1.03 (0.55-1.92)	0.94	0.97 (0.49-1.89)	0.92	1.16 (0.67-2.00)	0.59	1.17 (0.65-2.10)	0.60
Never	0.94 (0.58-1.54)	0.82	0.85 (0.46-1.58)	0.61	0.84 (0.56-1.25)	0.38	0.79 (0.46-1.35)	0.39
	trend <i>P</i> =0.94		trend <i>P</i> =0.84		trend <i>P</i> =0.34		trend <i>P</i> =0.32	
<i>EGFR</i> (Wt)								
Sex (Male vs. Female)	0.82 (0.59-1.14)	0.23	0.94 (0.60-1.47)	0.78	0.86 (0.63-1.17)	0.33	0.87 (0.56-1.35)	0.53
Smoking								
Ever PY $\geq$ 20	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-	1.00 (reference)	-
Ever PY<20	0.85 (0.46-1.59)	0.62	0.95 (0.54-1.69)	0.86	1.20 (0.69-2.10)	0.52	1.31 (0.74-2.30)	0.35
Never	0.79 (0.57-1.11)	0.17	0.93 (0.59-1.47)	0.76	0.92 (0.68-1.26)	0.61	0.98 (0.62-1.55)	0.93
	trend <i>P</i> =0.38		trend <i>P</i> =0.95		trend <i>P</i> =0.66		trend <i>P</i> =0.63	

\* Adjusted for age, disease stage, institution, and two variables of interest (sex and smoking status).

PY, pack-years; Mut, drug-sensitive *EGFR* mutation; Wt, *EGFR* wild-type; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

**Table 4.** Impact of *EGFR* Mutation Status According to Sex and Smoking Status

Covariates	OS				PFS			
	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>	Univariate	<i>P</i>	Multivariate*	<i>P</i>
Sex								
Male	0.43 (0.30-0.61)	<0.001	0.47 (0.32-0.69)	<0.001	0.27 (0.20-0.38)	<0.001	0.28 (0.18-0.39)	<0.001
Female	0.47 (0.32-0.68)	<0.001	0.50 (0.33-0.74)	<0.001	0.30 (0.21-0.42)	<0.001	0.30 (0.20-0.46)	<0.001
Smoking								
Ever PY $\geq$ 20	0.43 (0.27-0.68)	<0.001	0.44 (0.28-0.71)	<0.001	0.30 (0.20-0.46)	<0.001	0.29 (0.19-0.45)	<0.001
Ever PY<20	0.47 (0.22-1.01)	0.052	0.41 (0.15-1.01)	0.079	0.32 (0.16-0.65)	0.002	0.24 (0.09-0.61)	0.003
Never	0.45 (0.31-0.65)	<0.001	0.48 (0.32-0.71)	<0.001	0.28 (0.20-0.39)	<0.001	0.30 (0.20-0.43)	<0.001

\* Adjusted for age, disease stage, and institution.

PY, pack-years; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

意を得ている。

*EGFR* 遺伝子変異の解析は各施設で行った。*EGFR* 遺伝子変異のうち、*EGFR* 遺伝子エクソン 19 欠失または挿入変異、エクソン 21 L858R 変異、L861Q 変異を有する症例を *EGFR* 遺伝子変異陽性症例とし、それ以外の変異を有する症例ならびに変異のない症例を *EGFR* 遺伝子野生型症例とした。

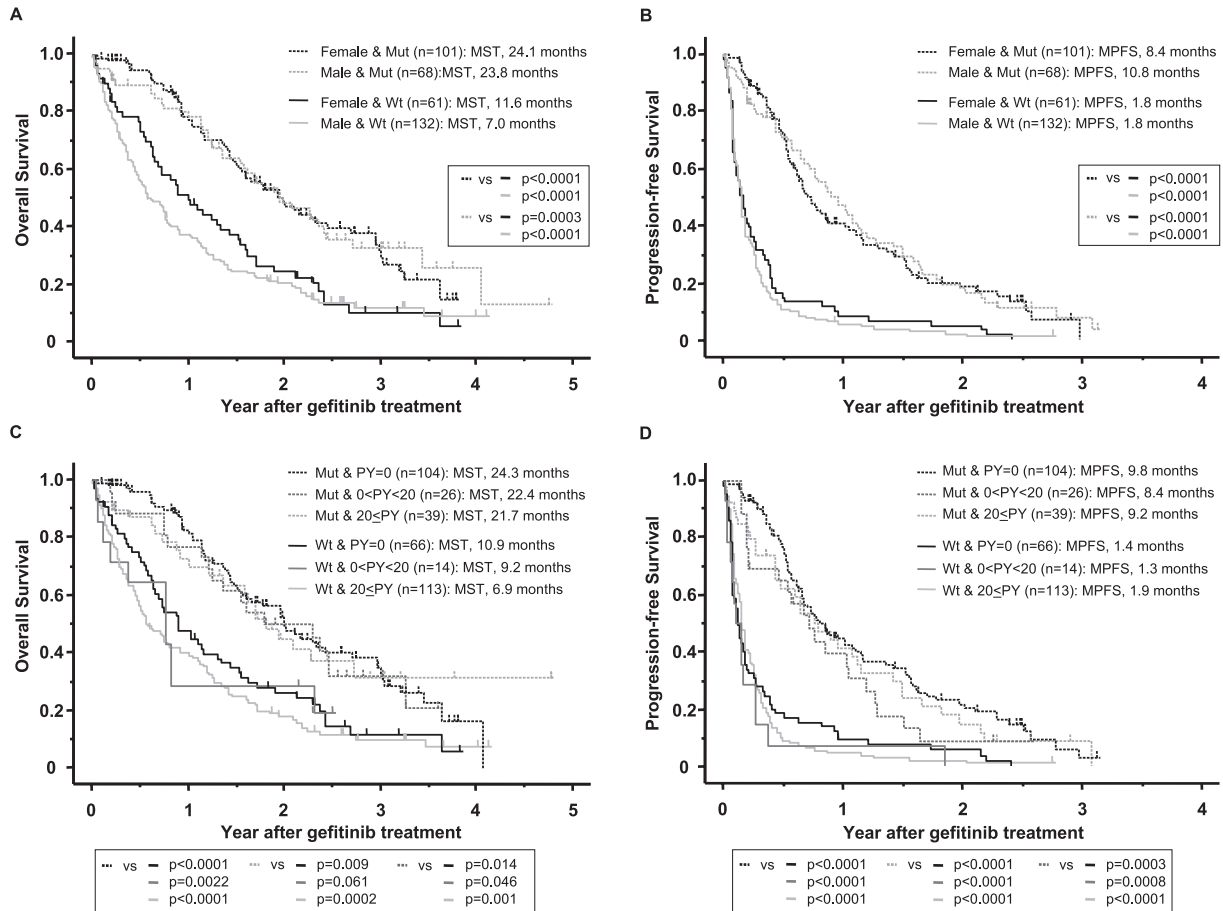
ゲフィチニブ治療を行った 362 例に対し、*EGFR* 遺伝子変異、性差、喫煙状態（喫煙量）が全生存期間（overall survival, OS）および無増悪生存期間（progression-free survival, PFS）に及ぼす影響について解析を行った。OS、PFS の差は Kaplan-Meier 法により評価し、Log-rank 法を用いて検定した。さらに、Cox proportional hazard model を用い、単変量・多変量解析を行った。なお、多変量解析には年齢（連続変数）、施設、病態の因子を加味した。統計解析は両側検定とし  $P < 0.05$  を有意差ありと判

断した。

## 結果

*EGFR* 遺伝子変異は 362 例中 169 例（46.7%）に認められた。内訳はエクソン 19 変異が 95 例（欠失変異 93 例、挿入変異 2 例）、エクソン 21 変異が 74 例（L858R 変異 73 例、L861Q 変異 1 例）であった。*EGFR* 遺伝子変異と臨床因子の関係を Table 1 に示す。多変量解析では、性別（ $P < 0.045$ ）、喫煙状態（ $P < 0.001$ ）、再発/進行症例（ $P < 0.002$ ）が *EGFR* 遺伝子変異と有意に関連があった。

症例の予後に関しては、362 例のうち死亡は 263 例に認め、全症例の生存期間中央値は 15.3 ヶ月であり、無増悪生存期間中央値は 4.0 ヶ月であった。OS、PFS は *EGFR* 遺伝子変異例（OS： $P < 0.0001$ 、PFS： $P < 0.0001$ ）、女性例（OS： $P = 0.016$ 、PFS： $P = 0.0021$ ）において *EGFR* 遺伝子野生型例、男性例と比較しそれぞれ有意に延長し



**Figure 2.** Kaplan-Meier plot of survival times. **A.** overall survival of patients classified into 4 groups according to *EGFR* and sex status. **B.** progression-free survival of patients classified into 4 groups according to *EGFR* and sex status. **C.** overall survival of patients classified into 6 groups according to *EGFR* and smoking dose status. **D.** progression-free survival of patients classified into 6 groups according to *EGFR* and smoking dose status. Mut, drug-sensitive *EGFR* mutation; Wt, *EGFR* wild-type; PY, pack-years; MST, median survival time; MPFS, median progression-free survival time.

ていた (Figure 1). また喫煙状態は喫煙量により非喫煙者、軽喫煙者、重喫煙者に分けたが喫煙量の増加に伴い有意に生存期間が短かった (OS:  $P=0.002$ , PFS:  $P<0.001$ ). *EGFR* 遺伝子異常、性別、喫煙量を因子に含んだ多変量解析では、*EGFR* 遺伝子異常のみが OS, PFS 延長の独立した因子であった (OS: ハザード比, 0.48; 95% 信頼区間, 0.36~0.63;  $P<0.001$ ) (PFS: ハザード比, 0.29; 95% 信頼区間, 0.22~0.37;  $P<0.001$ ) (Table 2). 次に、*EGFR* 遺伝子変異、性別、喫煙量がゲフィチニブ治療における患者の予後に与える影響を個別に検討するため、*EGFR* 遺伝子変異により群別したグループ内での性別、喫煙量の影響 (Table 3)、さらに性別で群別したグループ内、喫煙量で群別したグループ内での *EGFR* 遺伝子変異の影響 (Table 4) を検討した. 性差と *EGFR* 遺伝子変異 (Figure 2A, 2B)、喫煙量と *EGFR* 遺伝子変異 (Figure 2C, 2D) により層別化した生存曲線を Figure

2 に示す. Log-rank 法では性別、喫煙量に関係なく *EGFR* 遺伝子変異例において *EGFR* 遺伝子野生型例より OS, PFS が長いことが示された (Figure 2). Cox proportional hazard model による単変量・多変量解析でも、性差、喫煙量は *EGFR* 遺伝子変異群、*EGFR* 遺伝子野生型群の両群内においていずれも予後との有意な関係は認めなかったが (Table 3)、*EGFR* 遺伝子変異は男性内、女性内、さらには喫煙量により分類した各 3 群内で OS, PFS において生存期間延長の有意な因子であった (Table 4). これらの結果より、*EGFR* 遺伝子変異はゲフィチニブ治療における予後が延長していることに関する唯一の独立した因子であると考えられた.

## 考察

ゲフィチニブ投与患者の予後と *EGFR* 遺伝子変異の関係が注目されており、変異例では良好な治療予後を示

す多くの研究がある.<sup>11,13</sup> しかしながら, EGFR 遺伝子変異が女性, 非喫煙者に多いこと, 性別, 喫煙状態自体も肺癌の予後因子であることから, EGFR 遺伝子変異, 性別, 喫煙量などの臨床病理学的因子がゲフィチニブ治療患者の予後に与える影響について, 明確ではなかった.<sup>16,17,19</sup> 本研究では362例の肺腺癌症例においてEGFR 遺伝子変異, 性別, 喫煙量がゲフィチニブ治療患者の予後に与える影響を詳細に検討した. その結果, ゲフィチニブ治療患者における予後の延長に関係する因子は唯一, EGFR 遺伝子変異であり, 喫煙, 性別は予後に影響していないことが示された.

また, EGFR 遺伝子変異自体が肺癌の予後良好因子であることを示唆する考察がある.<sup>20</sup> この場合, ゲフィチニブによる治療がEGFR 遺伝子変異症例において, 野生型症例よりもどの程度予後延長に寄与しているかを明らかにすることが重要であり, 今後の検討が必要である. また, 本研究結果はゲフィチニブ投与の患者選択は性別, 喫煙量などの臨床因子ではなく, EGFR 遺伝子変異で行うべきであることを明確に示していると考えられる. これはゲフィチニブが元来, 選択的にEGFR 蛋白のチロシンキナーゼ部位を標的としているという薬剤の特徴からも理にかなっている. この点から, ゲフィチニブと従来の化学療法剤の効果を比較する臨床試験において, ゲフィチニブの薬効を適切に評価するためにはEGFR 遺伝子変異により層別化することが, 現時点では理想と考えられる. 現在, 西日本がん研究機構, 東北大学を中心としたグループにおいて, EGFR 遺伝子変異肺癌におけるゲフィチニブとプラチナベースの化学療法の比較試験が行われているが, ゲフィチニブの予後に与える影響を理解するうえで興味深い臨床研究である.

EGFR 遺伝子変異・遺伝子増幅といった分子異常は癌の本質的な病態を表すと考えられ, EGFR-TKIによる治療において, EGFR 遺伝子・蛋白などの特徴を指標とする治療は, 薬剤を効果的に使用する個別化治療確立に重要な本質的な戦略であると考えられる.

本内容はCancer Science, Volume 99 Issue 2, Pages 303-308に基づく.

## REFERENCES

- Rusch V, Baselga J, Cordon-Cardo C, Orazem J, Zaman M, Hoda S, et al. Differential expression of the epidermal growth factor receptor and its ligands in primary non-small cell lung cancers and adjacent benign lung. *Cancer Res.* 1993;53(Suppl):2379-2385.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol.* 2003;21:2237-2246.
- Lim ST, Wong EH, Chuah KL, Leong SS, Lim WT, Tay MH, et al. Gefitinib is more effective in never-smokers with non-small-cell lung cancer: experience among Asian patients. *Br J Cancer.* 2005;93:23-28.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004;350:2129-2139.
- Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304:1497-1500.
- Kosaka T, Yatabe Y, Endoh H, Kuwano H, Takahashi T, Mitsudomi T. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene in lung cancer: biological and clinical implications. *Cancer Res.* 2004;64:8919-8923.
- Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:339-346.
- Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1167-1173.
- Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:643-655.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-144.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol.* 2005;23:2513-2520.
- Han SW, Kim TY, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol.* 2005;23:2493-2501.
- Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:6829-6837.
- Ichihara S, Toyooka S, Fujiwara Y, Hotta K, Shigematsu H, Tokumo M, et al. The impact of epidermal growth factor receptor gene status on gefitinib-treated Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Int J Cancer.* 2007;120:1239-1247.
- Sone T, Kasahara K, Kimura H, Nishio K, Mizuguchi M, Nakatsumi Y, et al. Comparative analysis of epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification

- as predictors of gefitinib efficacy in Japanese patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2007;109:1836-1844.
16. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA*. 2006;296:180-184.
  17. Bryant A, Cerfolio RJ. Differences in epidemiology, histology, and survival between cigarette smokers and never-smokers who develop non-small cell lung cancer. *Chest*. 2007;132:185-192.
  18. Izumi Y, Tsuji I, Ohkubo T, Kuwahara A, Nishino Y, Hisamichi S. Impact of smoking habit on medical care use and its costs: a prospective observation of National Health Insurance beneficiaries in Japan. *Int J Epidemiol*. 2001;30:616-623.
  19. Han SW, Kim TY, Lee KH, Hwang PG, Jeon YK, Oh DY, et al. Clinical predictors versus epidermal growth factor receptor mutation in gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2006;54:201-207.
  20. Shepherd FA, Tsao MS. Unraveling the mystery of prognostic and predictive factors in epidermal growth factor receptor therapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:1219-1221.