

The Indonesian  
Society of  
Hematology  
Medical  
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

**Naskah Lengkap**

**Surabaya**

**Hematologi Onkologi Medik  
Update-XV**

**(Surabaya HOM-UPDATE XV)**

**Application of Cancer Management in  
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa  
30 September – 1 Oktober 2017

an  
kologi  
Soetomo

Onko



ISBN 978 - 602 - 18710 - 5 - 8

The Indonesian  
Society of  
Hematology  
Medical  
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

**Naskah Lengkap**

**Surabaya**

**Hematologi Onkologi Medik Update-XV**

**( SURABAYA HOM UPDATE - XV )**

**Application of Cancer Management in  
the Era of JKN**

**Ballroom Hotel ShangriLa  
30 September – 1 Oktober 2017**

**EDITOR :**

Ami Ashariati

Soebandiri

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

# Daftar Isi

|   |     |
|---|-----|
| 1. Daftar Kontributor .....   | ii  |
| 2. Daftar Moderator .....   | iii |
| 3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII .....   | iv  |
| 4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya .....  | v   |
| 5. The Interpretation of Laboratory Examination in Cancer<br><i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....           | 1   |
| 6. The New Paradigm for Treatment of Invasive Fungal Infections<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....                    | 6   |
| 7. Preventive Dosage for Hemophilia Patient<br><i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....  | 17  |
| 8. The Distinct Profile of VTE in Cancer Patients : From Prophylactic to Treatment<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> ..... | 24  |
| 9. Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC<br><i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....                              | 37  |
| 10. The Role of Radiotherapy in Lung Cancer<br><i>Dr. Lulus Handayani, SpRad.Onk.Rad</i> .....  | 44  |
| 11. The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line treatment of NSCLC<br><i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....         | 50  |
| 12. Pembolizumab, an Immunotherapy Cancer Treatment<br><i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....                                 | 59  |
| 13. Update on Hodgkin Lymphoma Management: Where Do We Go From Here?<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....               | 64  |
| 14. Immunotherapy of Multiple Myeloma<br><i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i> .....  | 71  |
| 15. Medical Management of Breast Cancer<br><i>Dr. Een Hendarsih, SpPD-KHOM</i> .....  | 76  |

|   |       |
|---|-------|
| 16. Eribulin for Breast Cancer<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....   | 83    |
| 17. The Use of Bortezomib for Multiple Myeloma<br><i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i> .....   | 93 ✓  |
| 18. Update on New Treatment Regimens for NHL :<br>A focus on the role of Bendamustine<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....        | 100   |
| 19. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of mCRC<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> .....                             | 102   |
| 20. Sorafenib Treatment for Advanced RCC Patient<br><i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....   | 111   |
| 21. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus<br><i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....                              | 121   |
| 22. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV);<br>Focusing on Ramosetron and its Efficacy<br><i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....  | 123   |
| 23. Neutropenic Fever<br><i>Prof. Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i> .....  | 131   |
| <b>WORKSHOP:</b>  |       |
| 24. Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma<br><i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i> .....  | 133 ✓ |
| 25. Overview of Anemia<br><i>Prof. Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i> .....  | 141   |
| 26. Renal Complication of Multiple Myeloma<br><i>Dr. Artaria Tjempakasari, SpPD-KGH</i> .....   | 147   |
| 27. The Use of EPO for Anemia of Chronic Disease<br><i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i> .....   | 154   |
| 28. Optimizing Management of NHL CD 20+<br>Focus: Role optimisation Diagnostic and Treatment<br><i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i> ..... | 162   |

# Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC

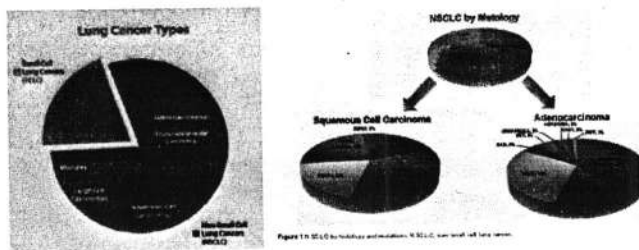
**Ugroseno Yudho Bintoro**

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine  
Faculty of Medicine, Airlangga University. Dr Soetomo Hospital,  
SURABAYA

## Pendahuluan

Kanker paru merupakan penyebab kematian utama dari semua keganasan. Hanya sekitar 15% dari semua penderita Ca Paru yang bisa bertahan hidup lebih dari 5 tahun setelah terdiagnosis. Lebih dari 85 % kanker paru adalah jenis Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC), dan kebanyakan ditemukan sudah dalam stadium lanjut. Sebelum diketemukannya terapi target molekuler, kemoterapi berbasis platinum merupakan terapi lini pertama pada NSCLC stadium lanjut. Saat itu kemoterapi dapat memperbaiki survival penderita, tetapi pasien kanker paru umumnya memiliki prognosis yang buruk. Mengingat kemoterapi bersifat tidak spesifik dan terdapat toksisitas, maka sangat penting dikembangkan strategi terapeutik terhadap kanker paru tersebut. Lebih dari satu dekade terapi target molekuler seperti gefitinib atau erlotinib telah menunjukkan kemajuan yang luar biasa terhadap NSCLC, yaitu dapat meningkatkan PFS, OS dan kualitas hidup pada populasi tertentu.

Histopatologi kanker paru dan pemeriksaan imunohistokimia mutlak ditentukan sejak awal sebelum pengobatan, karena karena mempunyai implikasi terhadap penatalaksanaan dan prognosis penyakit. Secara histopatologi, subkategori dari Ca Paru adalah: small cell lung Cancer (SCLC), squamous cell (SCC), adenocarcinoma (ACD) dan large cell carcinoma (LCC).



**Gambar 1.** Subkategori dari Ca Paru

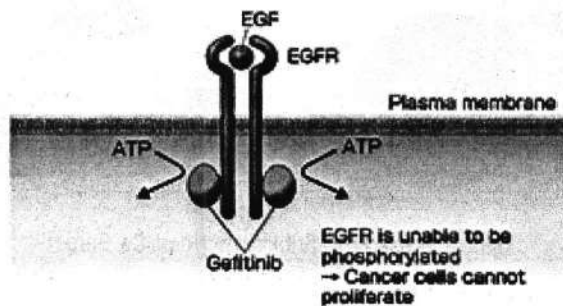
## Reseptor EGFR

Reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR/ErbB1 atau HER1) yang termasuk dalam famili reseptor tirosin kinase (ErbB1 (EGFR/HER1), ErbB2 (HER2/Neu), ErbB3 (HER3), and ErbB4 (HER4) ) dapat memicu serangkaian jalur RAS-RAF-MEK-ERK atau MAPK dan jalur PI3K-AKT-mTOR yang merupakan jalur pertumbuhan sel, proliferasi dan survival . Diantara ke empat reseptor tersebut, EGFR merupakan reseptor pertama kali yang diketemukan. Reseptor tersebut terdiri dari domain ekstraseluler dan domain intracellular. Ikatan antara ligan dengan domain extracellular EGFR menimbulkan dimerisasi dari 2 molekul reseptor, dan mengaktifkan yang selanjutnya akan mengaktifasi reseptor tirosin kinase domain intraseluler, selanjutnya akan mengaktifkan beberapa jalur signaling yang dapat menimbulkan proliferasi tumor, migrasi, metastasis, dan inhibisi proses apoptosis.

Ada 3 mekanisme yang dapat mengaktifasi EGFR, yaitu : peningkatan ekspresi dari EGFR pada sel ganas; peningkatan produksi ligan oleh sel ganas; dan mengaktifkan mutasi EGFR dalam sel ganas. EGFR diekspresikan 40-80% dari NSCLC. Abnormalitas dari reseptor *epidermal growth factor* telah dilaporkan berkaitan dengan kepekaan terhadap pemberian kemoterapi targeting. Umumnya terjadi ekspresi EGFR pada keganasan jenis NSCLC. Pada Kanker Paru dan payudara, dilaporkan terjadi over ekspresi protein EGFR.

## Gefitinib

Gefitinib adalah inhibitor selektif pertama terhadap reseptor epidermal growth factor (EGFR). Gefitinib merupakan inhibitor terhadap EGFR tirosin kinase yang mengikat enzim adenosine triphosphate (ATP). Gefitinib menghambat fungsi tirosin kinase EGFR dalam mengaktifkan sinyal kaskade anti-apoptosis Ras. EGFR-TKI direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama dalam NSCLC dengan EGFR mutasi (sesuai dengan NCCN). Namun, untuk status EGFR pasien yang tidak diketahui , terapi yang direkomendasikan adalah kemoterapi lini pertama.



Gambar 2. Mekanisme kerja Gefitinib

### Gefitinib setelah kemoterapi konvensional

Berikut ini penelitian- penelitian yang menunjukkan efektifitas dan derajat toksisitas dari gefitinib dibandingkan docetaxel pada penderita yang sudah mendapatkan kemoterapi berbasis platinum sebelumnya.

Penelitian fase II: SIGN (second line indication of gefitinib in NSCLC). Penelitian ini merupakan penelitian phase II open-label secara random yang membandingkan gefitinib 250 mg/day (n = 60 pasien) dengan docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> tiap 3 weeks (n = 73 pasien) pada NSCLC stadium lanjut yang sebelumnya mendapatkan terapi. Penelitian ini untuk mengetahui perbaikan symptom dengan menggunakan FACT-L questionnaire untuk mengetahui kualitas hidup. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gefitinib dan docetaxel menunjukkan aktivitas dan efficacy yang sama dengan efek samping yang lebih tolerable (perbaikan symptom improvement rates 36.8% : 26%; RR 13.2% :13.7%; median PFS 3 : 3.4 bulan; median OS 7.5 : 7.1 bulan, perbaikan kualitas hidup 33.8% :26% , adverse events semua derajat 51.5% : 78.9%, efek samping derajat 3-4 8.8% :25.4%) (Cufer,2006).

Penelitian INTEREST membandingkan gefitinib dengan docetaxel pada pasien dengan NSCLC stadium *locally advanced* atau stadium metastase yang telah menjalani kemoterapi berbasis platinum. Penelitian ini melibatkan 1466 pasien pada 149 center di 24 negara. Kelompok pasien pertama secara random terdiri dari 723 pasien yang mendapat gefitinib dan kelompok kedua terdiri dari 733 pasien yang mendapatkan docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>/lv 1 jam infus setiap 3 minggu. Seluruh pasien mengalami *progressive disease* atau *recurrent disease* setelah kemoterapi lini pertama. Didapatkan hasil *Overall Survival* gefitinib non inferior dibandingkan dengan docetaxel (593 vs 576 dengan Hazard Ratio [HR] 1.020, 96% CI 0,905-1,150, survival 7,6 vs 8,0 bulan). Gefitinib tidak lebih unggul pada pasien dengan jumlah EGFR-gen-copy yang tinggi (85 vs 89 pasien) (72 vs 71 ; HR 1,09, 95% CI 0,78-1,51; p = 0,62; survival 8,4 vs 7,5 bulan). Pada kelompok gefitinib, efek samping yang paling umum adalah ruam atau; sedangkan pada kelompok docetaxel, neutropenia, gangguan asthenic dan alopecia adalah yang paling umum. Kesimpulan INTEREST study ini adalah gefitinib non inferior dibandingkan dengan docetaxel, menunjukkan bahwa gefitinib merupakan pilihan untuk pasien NSCLC yang sudah pernah mendapat kemoterapi konvensional, dengan efek toksik yang lebih sedikit.

Penelitian V-15-32 , merupakan penelitian fase III yang membandingkan gefitinib 250 mg/hari dengan docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> setiap 3 minggu pada populasi 489 pasien Jepang , NSCLC stadium lanjut, yang sebelumnya mendapatkan 1 atau 2 jenis regimen kemoterapi. Dari 489 pasien yang dilibatkan, 78% adalah jenis adenocarcinoma, 38% wanita dan 32% bukan perokok. Penelitian ini menunjukkan bahwa OS Gefitinib non-inferior dibandingkan docetaxel. (HR, 1.12, 95.24% CI, 0.89-1.40, P = 0.330) , dan median PFS sama antara kedua kelompok , yaitu 2 bulan. Sedangkan RR secara statistic lebih unggul dibandingkan docetaxel. Gefitinib juga menunjukkan perbaikan kualitas hidup yang signifikan dibandingkan yang mendapatkan docetaxel. Rata-rata perbaikan symptom sama pada dua kelompok. Gefitinib menunjukkan lebih dapat ditoleransi dari pada docetaxel( Tiseo, Bartolotti, Gelsomino, and Bordi, 2010).

Studi ISTANA (IRESSA as Second-line Therapy in Advanced NSCLC-Korea) membandingkan gefitinib dengan docetaxel pada pasien dengan NSCLC stadium metastatic yang sudah mendapat first line kemoterapi berbasis platinum. Studi ini multi center, open-label fase III membandingkan gefitinib (250 mg /hari) terhadap docetaxel (75 mg / m<sup>2</sup>/hari ke-1 setiap 3 minggu). Hasil penelitian menunjukkan *overall survival* lebih panjang pada pasien yang mendapat gefitinib dibandingkan dengan docetaxel (Hazard ratio 0,729; Interval 90% confidence, 0,533-0,998; one sided P = 0,0441). Gefitinib secara signifikan meningkatkan objective response rate (28,1% vs 7,6%; P = 0,0007). Tidak ada perbedaan yang signifikan terlihat pada kualitas tingkat hidup atau perbaikan gejala antara kedua kelompok perlakuan. Gefitinib ditoleransi dengan baik, dan memiliki efek samping yang lebih sedikit dan Serious Adverse Events kelas 3 atau 4 yang lebih sedikit daripada docetaxel. Progression free survival dengan gefitinib lebih lama dibandingkan docetaxel. ( Lee,2010)

Sebuah studi oleh Sun et al membandingkan IRESSA™ vs Pemetrexed sebagai terapi lini kedua NSCLC memberi hasil Objective Response Rate IRESSA® secara signifikan lebih tinggi dibanding pemetrexed (58.8% vs 22.4% ; p<0.001)

Sebuah studi oleh Ruzenkov dan Mok menyimpulkan kejadian Adverse Event, skin rash grade 3-4 pada Iressa 250 mg/hari lebih sedikit dibandingkan Erlotinib 150 mg/hari (4,2% vs 12,4%).

### Gefitinib sebagai lini pertama

Penelitian INVITE (IRESSA in NSCLC versus Vinorelbine Investigation in the Elderly) merupakan penelitian pertama fase phase II yang membandingkan gefitinib pada pasien NSCLC usia lanjut yang belum mendapat terapi dibandingkan dengan single agen, vinorelbine. (Crino,2008) Pada penelitian ini 196 pasien usia > 70 tahun secara random mendapatkan gefitinib 250 mg/day sampai progresif atau vinorelbine sampai 6 siklus. Tujuan penelitian ini adalah menentukan PFS ; hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam PFS antara gefitinib dengan vinorelbine (2.7<sup>1</sup>: 2.9 bulan, HR 1.19, 95% CI, 0.85–1.65, P = 0.310), OS (5.9 : 8.0 bulan; HR 0.98, 95% CI, 0.66–1.47), RR (3.1% : 5.1%) dan disease control rates (43.3% : 53.5%). Secara umum terjadi peningkatan kualitas hidup dan *pulmonary symptom* pada pasien yang mendapatkan gefitinib. Gefitinib menunjukkan profil tolerabilitas lebih baik dibandingkan vinorelbine.

Pada penelitian INSTEP (Percobaan Trial Evaluation Poor PS Patients) suatu uji fase II, yang membandingkan gefitinib dengan *best supportive care* (BSC) pada pasien dengan PS ≥ 2, yang tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi. (Argiris,2004) Dalam penelitian ini, 201 pasien secara menerima BSC atau gefitinib 250 mg / hari sampai PD atau terjadi toksisitas yang tidak dapat diterima. Tujuan penelitian utama adalah PFS. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan statistik dalam outcome untuk pasien yang menerima gefitinib, meskipun ada sedikit kecenderungan peningkatan PFS, OS dan RR. ( PFS : HR adalah 0,82 (95% CI, 0,60-1,12, P = 0,217) dan OS : 0,84 (95% CI, 0,62-1,15, P = 0,272). RR adalah 6% untuk gefitinib dan 1%



untuk plasebo. Tidak ada perbedaan statistik yang bermakna dalam kualitas hidup. Pada subkelompok pasien EGFR positif ( $n = 32$ ), gefitinib memperbaiki PFS secara signifikan (HR, 0,29) dan ada kecenderungan peningkatan OS. Uji coba ini gagal menunjukkan manfaat signifikan secara statistik untuk gefitinib lini pertama dibandingkan dengan BSC pada pasien yang tidak memenuhi syarat kemoterapi.

### Gefitinib pada pasien terpilih

Seperti yang sudah disebutkan tadi, pada pasien yang tidak dipilih jenis tertentu, gefitinib hanya menunjukkan respons antara 10%- 20%. Walaupun pada beberapa sub kelompok pasien, seperti wanita, tidak pernah perokok, orang Asia dan pasien dengan histologi adenokarsinoma menunjukkan manfaat yang lebih baik. Meskipun karakteristik klinis dapat mengidentifikasi kandidat untuk EGFR-TKI, pemilihan pasien yang ideal sebagian besar bergantung pada fitur tumor biologis, khususnya dengan adanya. Mutasi yang paling umum adalah exon 19 deletions dan exon 21 point mutation (L858R), yang dapat ditemukan pada sekitar 10% -20% pasien NSCLC, lebih sering pada tidak pernah merokok, wanita, orang Asia dan dengan adenocarcinoma. (Paez,2004; Pao W,2004). Perubahan dalam struktur domain untuk fosforilasi meningkatkan aktivasi EGFR dan juga memperkuat pengikatan TKI ke target reseptor. Pasien yang memiliki mutasi gen EGFR (exon 19 deletions dan exon 21 point mutation (L858R)) menunjukkan *response rates* lebih tinggi 65% dan *median survival rate* 20-30 bulan, seperti yang ditunjukkan pada beberapa penelitian retrospektif. (Han SW,2005; Mitsudomi T,2005; Takano T,2005; Cortes-Funes,2005; Taron M,2005).

Semua penelitian berikutnya pada kasus yang terpilih menunjukkan keuntungan penggunaan gefitinib sebagai terapi lini pertama pada pasien NSCLC dengan EGFR mutasi, mencapai hasil yang lebih superior daripada pengobatan lain. Uji coba prospektif lainnya menunjukkan hasil yang serupa pada populasi NSCLC yang dimutasi EGFR (Sutani A,2006; Yoshida K,2007; Tamura K,2008; Sugio K)

### Ringkasan

Kanker paru masih menjadi masalah kesehatan dunia. Lebih dari 80 % dari kanker paru adalah jenis Non Small Cell Lung Carcinoma, dan kebanyakan ditemukan sudah dalam stadium lanjut. Sehingga kemoterapi yang diberikan bertujuan paliatif, yaitu memperbaiki kualitas hidup, dan hanya meningkatkan median survival. Bahwa kemoterapi bisa mengubah status EGFR Oleh karena itu uji EGFR mutasi harus dilakukan pada saat diagnosis. Gefitinib merupakan EGFR tirosin kinase inhibitor yang mengikat enzim adenosine triphosphate (ATP)-binding site enzi. Gefitinib merupakan pilihan untuk pasien NSCLC yang sudah pernah mendapat kemoterapi konvensional. Pemberian Gefitinib menunjukkan kualitas hidup yang lebih baik daripada kemoterapi sitostatika.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kim S. (2008) Hirsch V, Mok T. GefitinibvsDocetaxel in previously Treated non small cell lung carcinoma (INTEREST). *Lancet*. 302
2. Kim ST et al. (2012). Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy *Lung Cancer*;75(1):82-88
3. Lee DH, Park K. (2010). Randomized Phase III Trial of GefitinibvsDocetaxelinNSCLC patients Previously Received Platinum Based Chemotherapy. *American Cancer Clinical Research*. 16: 1307-14
4. Sun JM et al. (2012). GefitinibvsPemetrexed in 2<sup>nd</sup> line treatment NSCLC. *Cancer*; 118:6234-42
5. Wang S. et al *PLoS ONE* March 2013;8:e51021. [www.plosone.org](http://www.plosone.org) accessed on April 19,2015.
6. Shimizu J, Horio Y and Mitsudomi T (2005). Molecular targeted therapy NSCLC and gefitinib. *Nov*;32(12):1879-85.
7. Hicklin DJ, Ellis LM (2005). Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J ClinOncol*: 23(5): 1011-1027.
8. Tiseo, Bartolotti, Gelsomino, and Bordi. (2010). Emerging role of gefitinib in the treatment of non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Drug Des Devel Ther*; 4: 81-98.
9. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R, et al. (2006). Phase II, open-label, randomized study (SIGN) of single-agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second-line therapy in patients with advanced (stage IIIB or IV) non-small-cell lung cancer. *Anticancer Drugs*;17(4):401-409. [[PubMed](#)]
10. Lee DH, Park K, Kim JH, et al. (2010). Randomized phase III trial of gefitinib versus docetaxel in non-small cell lung cancer patients who have previously received platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res*;16(4):1307-1314. [[PubMed](#)]
11. Crinò L, Cappuzzo F, Zatloukal P, et al. (2008).Gefitinib versus vinorelbine in chemotherapy-naïve elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (INVITE) a randomized, phase II study. *J Clin Oncol*;26(26):4253-4260. [[PubMed](#) ]
12. Argiris A, Mittal N. (2004). Gefitinib as first-line, compassionate use therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*;43(3):317-322. [[PubMed](#)]
13. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*;350(21):2129-2139. [[PubMed](#)]
14. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. (2004). EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*;304(1497-1500). [[PubMed](#)]
15. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. (2004). EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*;101(36):13306-13311. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
16. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. (2005). Predictive and prognostic impact of epidermal

- growth factor receptor mutation in non – small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol*;23(11):2493–2501. [[PubMed](#)] Han SW, Kim TY, Hwang PG, 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*;23(11):2493–2501. [[PubMed](#)]
17. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. (2005). Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with post-operative recurrence. *J Clin Oncol*;23(11):2513–2520. [[PubMed](#)]
  18. Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. (2005). 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*;23(28):6829–6837. [[PubMed](#)]
  19. Cortes-Funes H, Gomez C, Rosell R, et al. (2005). Epidermal growth factor receptor activating mutations in Spanish gefitinib-treated non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*;16(7):1081–1086. [[PubMed](#)]
  20. Taron M, Ichinose Y, Rosell R, et al. (2005) Activating mutations in the tyrosine kinase domain of the epidermal growth factor receptor are associated with improved survival in gefitinib-treated chemo-refractory lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res*;11(16):5878–5885. [[PubMed](#)]
  21. Sutani A, Nagai Y, Udagawa K, et al. (2006) Gefitinib for non-small-cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor gene mutations screened by peptide nucleic acid-locked nucleic acid PCR clamp. *Br J Cancer*;95(11):1483–1489. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
  22. Yoshida K, Yatabe Y, Park JY, et al. (2007) Prospective validation of prediction of gefitinib sensitivity by epidermal growth factor receptor gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*;2(1):22–28. [[PubMed](#)]
  23. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, et al. (2007) Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer*;56(3):383–389. [[PubMed](#)]
  24. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, et al. (2008) Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG0403) *Br J Cancer*;98(5):907–914. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
  25. Sugio K, Uramoto H, Onitsuka T, et al. (2009). Prospective phase II study of gefitinib in non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer*. ;64(3):314–318. [[PubMed](#)]

---o0o---