

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas epidermio augimo veiksnio tirozino kinazės inhibitoriais: Kauno klinikų patirtis

TREATMENT WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS

JOLITA PALAČIONYTĖ, NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka

Tyrimo tikslas. Įvertinti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos epidermio augimo veiksnio receptorių (EGFR, angl. *epidermal growth factor receptor*) tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnį, gydymo trečios kartos EGFR TKI veiksmingumą. **Metodika.** Atlikta retrospektyvioji 92 sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Pulmonologijos klinikoje skirtas gydymas EGFR TKI, duomenų analizė. Iš medicininės dokumentacijos surinkti duomenys apie gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, pakartotinai atliktą *EGFR* geno mutacijų tyrimo ir rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnį. **Rezultatai.** Sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 13,3 mėn. (95 proc. PI, 11,1–15,5 mėn.). Nuo 2008 sausio 1 d. iki 2019 sausio 1 d. ligos progresavimas nustatytas 79 (85,9 proc.) sergantiesiems NSLPV, iš jų 31 (39,2 proc.) atliktas pakartotinis *EGFR* geno mutacijų tyrimas (navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija). Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatyta 51,6 proc. (n=16) sergančiųjų NSLPV. Dešimčiai iš jų skirtas gydymas trečios kartos EGFR TKI. Šių pacientų gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 15,2 mėn. (95 proc. PI, 3,8–26,6 mėn.). **Išvados.** Sergančiųjų NSLPV, kuriems skiriamas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė yra ilgesnė nei vieneri metai. Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatoma daugiau nei pusei sergančiųjų NSLPV, kuriuos gydant pirmos arba antros kartos EGFR TKI, liga progresuoja. Šiems sergantiesiems skiriant gydymą trečios kartos EGFR TKI reikšmingai prailginama gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. **Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo veiksnio receptorių, tirozino kinazės inhibitorius, rezistentinė mutacija.

Summary

Objective. To evaluate the results of the repeated epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation assays, the detection of resistant *EGFR* gene mutation T790M and the efficacy of the treatment with third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with first- or second-generation EGFR TKI. **Methods.** A retrospective analysis of 92 patients with locally advanced or metastatic NSCLC, who were treated with EGFR TKI at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos from 1 January 2008 to 1 January 2019, was performed. The data collected from medical documentation: duration of the lifetime without disease progression, the results of the repeated *EGFR* gene mutation assays, the detection of resistant *EGFR* gene mutation T790M and the treatment with third generation TKI. **Results.** The median duration of the lifetime without disease progression was 13.3 months (95% confidence interval (CI), 11.1–15.5 months). The repeated *EGFR* gene mutation assay (tumor tissue biopsy or/and liquid biopsy) with disease progression was performed in 31 patients with NSCLC. The resistant *EGFR* gene mutation T790M was detected in 16 (51.6%) patients with NSCLC. Ten of them were treated with third generation EGFR TKI. The median duration of the lifetime without disease progression was 15.2 months (95% CI, 3.8–26.6 months). **Conclusions.** In patients with locally advanced or metastatic NSCLC treated with first- or second-generation EGFR TKI, duration of the lifetime without disease progression was more than one year. The resistant *EGFR* gene mutation T790M was detected in more than half patients with NSCLC. In these patients, treatment with third-generation EGFR TKI, statistically significantly prolongs survival until disease progression. **Keywords:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitor, resistant mutation.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje [1]. 2012 m. Lietuvoje nustatytas 1421 naujas plaučių vėžio atvejis [2]. Akivaizdu, kad tai didelė medicininė problema, tačiau pastarųjų 20 metų molekulinės biologijos mokslo raida leido geriau suprasti pagrindinius plaučių vėžio molekulinis pokyčius, o tai lėmė naujų gydymo metodų pritaikymą [3].

Vėžinės ląstelės turi daug molekulinį pažaidų, bet tik tam tikros pažaidos, vadinamos aktyvuojamosiomis mutacijomis, yra svarbios šių ląstelių išgyvenamumui [4]. Spartus molekulinės biologijos vystymasis rodo, kad molekulinis pažaidų tyrimai ir mutacijų nustatymas yra svarbūs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) onkogenezeje [5]. Vienas iš naviko augimą ir progresavimą lemiančių patogenetinių veiksnių yra epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), kuris aktyvuoja tirozino kinazę. Sveikose ląstelėse tirozino kinazės aktyvavimas yra griežtai kontroliuojamas, tačiau EGFR koduojamieji genai gali mutuoti, todėl proliferacinių signalų sklaidimas tampa nevaldomas [6]. Europoje EGFR geno mutacijos nustatomos apie 15 proc. sergančiųjų NSLPV [7], Lietuvoje – 12 proc. [8] ir šios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems bei sergantiesiems adenokarcinomos histologinio plaučių vėžio tipu [7, 8], taip pat yra palankesnės prognozės veiksnys, rodantis jautrumą EGFR tirozino kinazės inhibitoriams (TKI) [6]. Tačiau, skiriant gydymą EGFR TKI, atsiranda atsparumas šiems vaistams ir viena priežasčių yra rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M vystymasis [9]. Todėl, nustačius ligos progresavimą, rekomenduojamas tyrimas dėl rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M, atliekant pakartotinę navikinio audinio biopsiją ir (arba) tiriant skystosios biopsijos metodu (angl. *liquid biopsy*) [10].

Rezistentinė EGFR geno mutacija T790M nustatoma apie 60 proc. pacientų, kuriems liga progresuoja [11]. Šiems pacientams skiriamas gydymas trečios kartos EGFR TKI, kuris negrižtamai prisijungia prie aktyvuojamos EGFR geno mutacijos ir rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M, sąlygodamas ilgesnę gyvenimo be ligos progresavimo trukmę [12].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M nustatymo dažnį bei gydymo trečios kartos EGFR TKI veiksmingumą.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji 92 sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje skirtas gydymas EGFR TKI,

1 lentelė. Pacientų, kuriems pradėtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, demografiniai, klinikiniai, morfologiniai duomenys ir skirtas gydymas

Požymiai	Duomenys, n (proc.)
Amžius (metai) Vidurkis±SN	65,95±12,2
Lytis: Moterys Vyrai	54 (58,7) 38 (41,3)
Rūkymo įpročiai: Rūkantieji Neberūkantieji Nerūkantieji Nežinoma	20 (21,7) 10 (10,9) 60 (65,2) 2 (2,2)
Histologinis tipas: Adenokarcinoma Didelių ląstelių karcinoma Nepatikslintas NSLPV	82 (89,1) 4 (4,3) 3 (3,3)
EGFR mutacija: 18 egzone 19 egzone 20 egzone 21 egzone	8 (8,7) 52 (56,5) 1 (1,1) 31 (33,7)
Gydymas: Gefitinibas Erlotinibas Afatinibas	53 (57,6) 33 (35,9) 6 (6,5)

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai, NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

duomenų analizė. Vertinti duomenys: laikotarpio be ligos progresavimo trukmė, pakartotinai tirtų EGFR geno mutacijų ir rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M nustatymo dažnis. Tiriamųjų demografiniai, klinikiniai, morfologiniai duomenys ir skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

Tiriamiesiems požymiams buvo taikomos šios aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis (χ), standartinis nuokrypis (SN). Kokybinių požymių nepriklausomumui arba homogeniškumui tikrinti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Laikotarpio be ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmei vertinti naudotas Kaplan-Meier metodas, skirtumui tarp grupių vertinti – log-rank testas. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

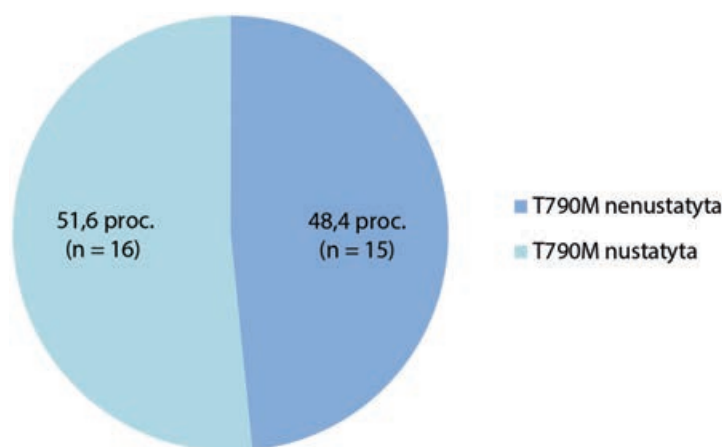
Sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nustatyta EGFR geno mutacija, gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI skirtas nuo 2 iki 55 mėn. Šių sergančiųjų gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 13,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), 11,1–15,5 mėn.). Nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. ligos progresavimas nustatytas 79 (85,9 proc.) sergantiesiems NSLPV. Iš jų 31 (39,2 proc.) atliktas pakartotinis

EGFR geno mutacijų tyrimas (navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija), o rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatyta daugiau nei pusei sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (1 pav.).

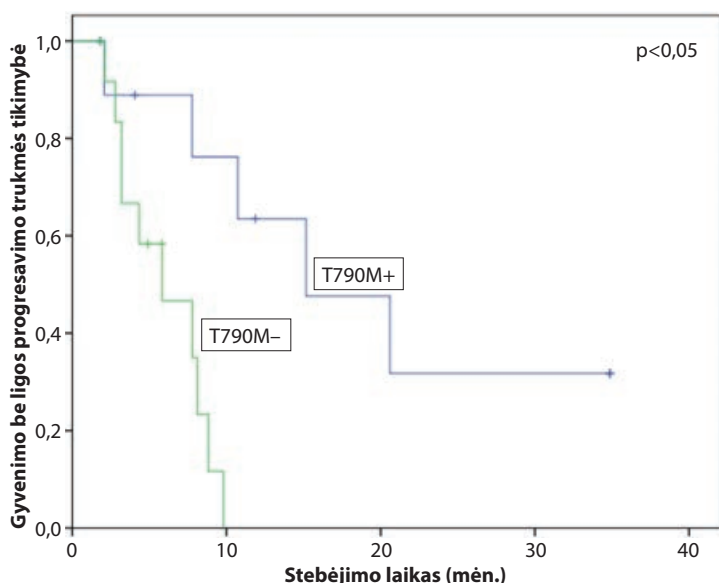
Dešimčiai sergančiųjų NSLPV, kuriems nustatyta rezistentinė *EGFR* geno mutacija, skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI. Šešioms sergantiejiems šis gydymas neskirtas, nes, nustačius ligos progresavimą trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibas Lietuvoje dar nebuvo registruotas. Gydymo trukmė, skiriant trečios kartos *EGFR* TKI, buvo nuo 2 iki 35 mėn. Nuo 2016 m. vasario (kai pirmajam pacientui skirtas gydymas *EGFR* TKI) iki 2019 m. sausio 1 d. keturiems (40,0 proc.) sergantiejiems NSLPV liga progresavo ir šie pacientai mirė, o šešioms (60,0 proc.) – gydymas tęstas. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos

EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 15,2 mėn. (95 proc. PI, 3,8–26,6 mėn.). 13 sergančiųjų NSLPV, kuriems rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nenustatyta, skirta chemoterapija. Dviem sergantiejiems chemoterapija neskirta dėl sunkios bendros būklės. Iki 2019 m. sausio 1 d. šeši (46,2 proc.) sergantieji, kuriems skirta chemoterapija, buvo gyvi, septyni (53,8 proc.) mirę. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 5,8 mėn. (95 proc. PI, 1,3–10,3 mėn.) (2 pav.). Vertinant gyvenimo be ligos progresavimo trukmę tarp sergančiųjų, gydytų trečios kartos *EGFR* TKI ir gydytų chemoterapija, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

Vertinant bendrąjį sergančiųjų NSLPV išgyvenamumą, statistinė analizė nebuvo galima. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta (išgyvenamumo trukmės svyravimo ribos nuo 13,5 iki 81,8 mėn.), o sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 30,1 mėn. (95 proc. PI, 20,9–39,2 mėn.) (3 pav.).



1 pav. Rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M dažnis



2 pav. Sergančiųjų, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibu arba skirta chemoterapija, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės tikimybė

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai.

REZULTATŲ APITARIMAS

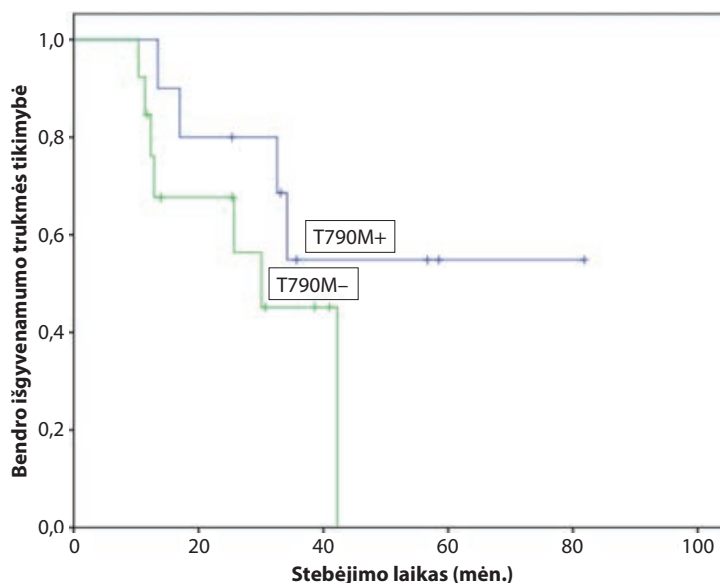
EGFR geno mutacijos yra reikšminga plaučių vėžio genozės grandis, todėl tiek Europoje, tiek visame pasaulyje šios mutacijos tiriamos prieš priimant sprendimą dėl lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV sisteminio gydymo [23]. Mokslinės literatūros duomenimis, *EGFR* geno mutacijos Europoje nustatomos apie 15 proc. sergančiųjų NSLPV [7]. Patvirtinus *EGFR* geno mutaciją ir skiriant gydymą pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė svyruoja nuo 8 iki 14 mėn. [13, 14, 16, 19, 20]. Mūsų tyrimo rezultatai panašūs: gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana siekia 13 mėn.

Sergančiuosius NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI ir nustatyta progresuojanti liga, rekomenduojama tirti dėl rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M. Šios mutacijos nustatymo svarba ypač padidėjo atsiradus trečios kartos *EGFR* TKI. Ilgą laikotarpį pagrindinis *EGFR* geno mutacijų nustatymo metodas buvo DNR tyrimas iš navikinio audinio medžiagos pakartotinai atliekant biopsiją. Nors pakartotinė navikinio audinio biopsija yra labai svarbi sprendžiant dėl tolesnės gydymo taktikos, šio tyrimo atlikimo dažnį riboja tai, jog procedūra yra invazinė, gali būti sudėtingas biopsinės

Moksliniai darbai ir apžvalgos

medžiagos paėmimas dėl naviko lokalizacijos arba blogos paciento būklės. Atsiradus naujoms galimybėms ir įdiegus *EGFR* geno mutacijų tyrimą skystosios biopsijos metodu, kuris Lietuvoje pradėtas taikyti nuo 2016 m., situacija pagerėjo. Šio tyrimo metu pakartotinė navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija atlikta trečdaliui sergančiųjų NSLPV, kuriems nustatytas ligos progresavimas. Likusiai daliai sergančiųjų pakartotinis *EGFR* geno mutacijų tyrimas neatliktas, nes ligos progresavimas nustatytas anksčiau, nei atsirado galimybė gydyti trečios kartos *EGFR* TKI. Tyrimai dėl rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M Kauno klinikose atliekami nuo 2016 m., kuomet Lietuvoje registruotas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibas. Šis vaistas sergančiajam NSLPV pirmą kartą skirtas 2016 m. vasario mėn.

Literatūros duomenimis, rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnis svyruoja nuo 50 iki 60 proc. [11, 16, 17, 19]. Šio tyrimo metu rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M patvirtinta 16 (51,6 proc.) sergančiųjų NSLPV, kuriems liga progresavo skiriant gydymą pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI – tai atitinka kitų mokslinių tyrimų duomenis. Į šį tyrimą įtrauktų sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana siekė 15,2 mėn. ir, tikėtina, kad ši trukmė ilgės, nes šešiams sergantiesiems gydymas trečios kartos *EGFR* TKI vis dar tęsiamas. Prieš planuojant vaistinio preparato osimertinibo registravimą, atliktas daugiacentris, tarptautinis, trečios fazės klinikinis tyrimas AURA3, kurio tikslas – palyginti osimertinibo veiksmingumą su gydymo chemoterapija platinos pagrindu veiksmingumu. Į šį tyrimą įtraukta 419 sergančiųjų NSLPV, kuriems liga progresavo skiriant pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI bei nustatyta rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M. AURA3 tyrimo metu patvirtintas osimertinibo pranašumas, o gyvenimo be ligos progresavimo mediana, skiriant gydymą osimertinibu, buvo 10,1 mėn. [11]. Tyrimo AURA3 dalyvavusių sergančiųjų demografiniai klinikiniai ir morfologiniai duomenys yra panašūs į šio tyrimo duomenis, todėl manome, kad gyvenimo be ligos progresavimo medianos skirtumus galėjo lemti nedidelis pacientų, gydomų trečios kartos *EGFR* TKI, skaičius. Sergantiesiems NSLPV, kuriems rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nenustatyta, skiriama chemoterapija. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana tris kartus trumpesnė skiriant chemoterapiją (mediana – 5,8 mėn.), lyginant su sergančiaisiais, kuriems



3 pav. Sergančiųjų, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibu arba skirta chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo trukmės tikimybė (patikimumo analizė negalima, nes, skiriant trečios kartos *EGFR* TKI, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta)

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai.

skiriamas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI. Anksčiau minėto klinikinio tyrimo AURA3 duomenimis, sergantiesiems NSLPV, kuriems liga progresuoja po skirto gydymo pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI ir nenustatoma rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M, skiriant chemoterapiją platinos pagrindu, gyvenimo trukmė be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn. [11]. Panašius rezultatus pateikia ir kitų tyrimų centrų mokslininkai [21].

Vertinant bendrąjį sergančiųjų NSLPV išgyvenamumą, kuriems skirtas gydymas osimertinibu, stebėseną siekė nuo 13,5 iki 81,8 mėn., tačiau bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiekta. Literatūroje publikuotų lyginamųjų duomenų apie sergančiųjų NSLPV bendrąjį išgyvenamumą, skiriant gydymą trečios kartos *EGFR* TKI ir skiriant chemoterapiją, nėra. Tai pirmoji gydymo trečios kartos *EGFR* TKI patirtis, nustačius rezistentinę *EGFR* geno mutaciją T790M.

IŠVADOS

Sergančiųjų NSLPV, kuriems skiriamas gydymas pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo ilgesnė nei vieneri metai. Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatoma daugiau nei pusei sergančiųjų NSLPV, kuriuos gydant pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, liga progresuoja. Šiems sergantiesiems, skiriant gydymą trečios kartos *EGFR* TKI, reikšmingai prailginama gyvenimo trukmė be ligos progresavimo.

Gauta 2019 03 04
Priimta 2019 08 12

LITERATŪRA

1. Zakaria N, Satar NA, Abu Halim NH, Ngali SH, Yusoff NM, Lin J, et al. Targeting lung cancer stem cells: research and clinical impacts. *Front Oncol*. 2017; 7:80. doi: 10.3389/fonc.2017.00080.
2. Nacionalinis vėžio institutas. Vėžys Lietuvoje 2012 metais. Prieiga per internetą: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
3. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(8). pii: E248. doi: 10.3390/cancers10080248.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Mark A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon; 2015. p. 22-9.
5. Takeda M, Nakagawa K. First- and Second-Generation EGFR-TKIs Are All Replaced to Osimertinib in Chemo-Naive EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1). pii: E146. doi: 10.3390/ijms20010146.
6. Lilenbaum RC. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. UpToDate. This topic last updated Jan 15, 2019.
7. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015; 5(9):2892-911.
8. Vagulienė N, Žemaitis M, Šarauskas V, Vitkauskienė A, Miliauskas S. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2012; 48(4):175-81.
9. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. This topic last updated Feb 27, 2019.
10. Žemaitis M, Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė A, Jaruševičius L, ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 5-tas atnaujintas, papild. leid. Kaunas: UAB "Medicinos spaudos namai"; 2018. p. 10-1.
11. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):629-40.
12. Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: A Review in T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. 2017; 12(4):555-62.
13. Kim TO, Oh IJ, Kho BG, Park HY, Chang JS, Park CK, et al. Feasibility of re-biopsy and EGFR mutation analysis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018; 9(7):856-64.
14. Uozu S, Imaizumi K, Yamaguchi T, Goto Y, Kawada K, Min- ezawa T, et al. Feasibility of tissue re-biopsy in non-small cell lung cancers resistant to previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapies. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1):175.
15. Kogure Y, Shigematsu F, Oki M, Saka H. T790m correlates with longer progression-free survival in non-small cell lung carcinomas harboring egfr mutations. *In Vivo*. 2018; 32(5):1199-204.
16. Xiong L, Cui S, Ding J, Sun Y, Zhang L, Zhao Y, et al. Dynamics of EGFR mutations in plasma recapitulates the clinical response to EGFR-TKIs in NSCLC patients. *Oncotarget*. 2017; 8(38):63846-56.
17. Stockley T, Souza CA, Cheema PK, Melosky B, Kamel-Reid S, Tsao MS, et al. Evidence-based best practices for EGFR T790M testing in lung cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2018; 25(2):163-9.
18. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospectivemulticenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014; 86(2):170-3.
19. Kirita K, Izumo T, Matsumoto Y, Hiraishi Y, Tsuchida T. Bronchoscopic re-biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancer. *Lung*. 2016; 194(3):371-8.
20. Barrón F, Cardona AF, Corrales L, Ramirez-Tirado LA, Caballe-Perez E, Sanchez G, et al. Characteristics of progression to tyrosine kinase inhibitors predict overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Thorac Dis*. 2018; 10(4):2166-78.
21. Oh DK, Ji WJ, Kim WS, Choi CM, Yoon SK, Rho JK, et al. Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice. *PLoS One*. 2019; 14(1):e0210225.
22. Kawamura T, Kenmotsu H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, et al. Clinical Factors Predicting Detection of T790M Mutation in Rebiopsy for EGFR-Mutant Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(2):e247-52.
23. Vagulienė N. Sergančiųjų plaučių vėžiu lėtinio neinfekcinio uždegimo žymenų bei epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno raiškos tyrimas: daktaro disertacija. 2013; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas.