

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas III kartos epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriais. Vieno centro patirtis

NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATMENT WITH THIRD-GENERATION EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITORS. A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

VAIDA UMBRASIEŅ¹, DIANA BARKAUSKIENĖ¹, MARIUS ŽEMAITIS¹, LINA POŠKIENĖ², NERINGA VAGULIENĖ¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Patologinės anatomijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Išanalizuoti sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems skirtas gydymas III kartos epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), gydymo veiksmingumą ir įvertinti laisvai cirkuliuojančios deoksiribonukleorūgšties (lcDNR) dėl EGFR T790M mutacijos pokyčius kraujo plazmoje gydymo laikotarpiu. **Metodika.** Atlikta retrospektyvioji ir perspektyvioji 47 pacientų, sergančių NSLPV ir 2014–2025 m. gydytų EGFR TKI, duomenų analizė. Pirmos grupės (n = 34) tiriamiesiems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI; antros grupės (n = 13) – pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustatius EGFR T790M mutaciją, gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI. Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys, atsakas į gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas bei lcDNR analizės rezultatai dėl EGFR T790M mutacijos pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI. **Rezultatai.** Ligos progresavimas nustatytas 17 (50,0 proc.) pirmos grupės pacientų ir 11 (84,6 proc.) antros grupės pacientų, skiriant jiems antros eilės gydymą III kartos EGFR TKI ($p < 0,05$). Pirmos grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 15,49 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,84–20,18 mėn.), antros grupės pacientų, skiriant pirmos eilės gydymą – 23,33 mėn. (95 proc. PI – 21,08–34,62 mėn.; $p < 0,05$), o skiriant antros eilės gydymą – 19,87 mėn. (95 proc. PI – 13,91–35,11 mėn.). Pirmos grupės bendro išgyvenamumo mediana siekė 18,47 mėn. (95 proc. PI – 14,94–22,81 mėn.), antros grupės – 48,93 mėn. (95 proc. PI – 37,35–65,39 mėn.) ($p < 0,01$). 2022–2025 m. laikotarpiu septyniems pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR dėl EGFR T790M mutacijos kraujo plazmoje nenustatyta, tačiau liga progresavo. Atlikus pakartotinę navikinio audinio biopsiją, mutacija nustatyta dviem tiriamiesiems (28,6 proc.). **Išvados.** Sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatyta EGFR T790M mutacija ir skirtas antros eilės gydymas III kartos EGFR TKI, nustatytas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas nei tiems, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI. Atvejais, kai lcDNR kraujo plazmoje mutacija nenustatoma, tačiau liga progresuoja, tikslinga atlikti pakartotinę plaučių audinio biopsiją – T790M mutacija nustatoma maždaug trečdaliui (28,6 proc.) tokių pacientų.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo veiksnio receptoriaus, tirozino kinazės inhibitorius, laisvai cirkuliuojanti naviko deoksiribonukleorūgštis.

Summary. Aim of the study. To analyse the effectiveness of third-generation epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), and to evaluate circulating cell-free DNA (cfDNA) in plasma for the detection of the EGFR T790M mutation during treatment. **Methods.** A retrospective–prospective analysis of 47 NSCLC patients treated with EGFR TKIs between 2014 and 2025 was conducted. Group I (n = 34) received third-generation EGFR TKIs as first-line treatment; Group II (n = 13) received first- or second-generation EGFR TKIs as first-line treatment and were switched to third-generation EGFR TKIs upon disease progression and confirmation of the T790M mutation. Demographic and clinical data, treatment response, progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and cfDNA detection of the T790M mutation in plasma were evaluated in patients receiving first- or second-generation EGFR TKIs. **Results.** Disease progression was observed in 17 (50.0%) Group I patients and 11 (84.6%) Group II patients during second-line treatment with third-generation EGFR TKIs ($p < 0.05$). Median PFS for Group I was 15.49 months (95% confidence interval [CI]: 11.84–20.18 months), for Group II during first-line treatment – 23.33 months (95% CI: 21.08 – 34.62 months) ($p < 0.05$), and during second-line treatment – 19.87 months (95% CI: 13.91–35.11 months). Median OS for Group I was 18.47 months (95% CI: 14.94–22.81 months), and for Group II – 48.93 months (95% CI: 37.35–65.39 months), $p < 0.01$. From 2022 to 2025, among 7 patients treated with first- or second-generation EGFR TKIs, the T790M mutation was not detected in cfDNA plasma

Moksliniai darbai ir apžvalgos

analysis, although disease progression occurred. In 2 of these patients (28.6%), the T790M mutation was confirmed in repeat tumor tissue biopsy. **Conclusions.** NSCLC patients with confirmed EGFR T790M mutation receiving second-line treatment with third-generation EGFR TKIs demonstrated significantly longer OS than those receiving third-generation EGFR TKIs as first-line treatment. Although cfDNA analysis in plasma did not detect the T790M mutation, it was found in 28.6% of repeat tumor biopsies. Therefore, in the case of disease progression and negative cfDNA results, repeat tumor tissue biopsy is recommended. **Keywords:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitor, circulating tumor deoxyribonucleic acid.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1706>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti didžiausią mirtingumą [1]. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2022 m. nustatyta 2,5 mln. naujų plaučių vėžio atvejų, o daugiau nei 1,8 mln. žmonių mirė nuo šios ligos [2]. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) aktyvinančių mutacijų, kaip onkogeninių veiksnių, nustatymas sudarė galimybę skirti tikslinį plaučių vėžio gydymą, atsižvelgiant į paciento genetinį profilį. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad EGFR tirozino kinazės inhibitoriai (TKI) reikšmingai prailgina pacientų išgyvenamumą, palyginti su platinos pagrindo chemoterapija anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) ir turintiems 19 egzono deleciją arba 21 egzono L858R taškinę mutaciją. Šie duomenys leido kliniškai patvirtinti I ir II kartos EGFR TKI skyrimą pacientams, sergantiems NSLPV su EGFR mutacija [3]. Vis dėlto dažniausiai per 12 mėn. nuo gydymo pradžios vėžinės ląstelės neišvengiamai tampa atsparios I ir II kartos EGFR TKI [4]. Atsparumo išsivystymas lemia ligos progresavimą, todėl gydymas turi būti keičiamas. Vienu reikšmingiausiu biožymeniu, lemiančiu ligos progresavimą, galima laikyti antrinės T790M 20 egzono mutacijos atsiradimą naviko audinyje. Ši mutacija aptinkama 50–60 proc. navikų mėginių po gydymo I arba II kartos EGFR TKI [4]. III kartos EGFR TKI osimertinibas, priešingai nei I ir II kartos EGFR TKI, gali selektyviai slopinti ne tik EGFR aktyvinančias mutacijas, bet ir gydymui atsparią T790M mutaciją. Dėl šios priežasties rekomenduojama pakartotinė navikinio audinio biopsija ligai progresuojant, siekiant įvertinti T790M mutaciją ir skirti tikslinį antros eilės gydymą. Navikinio audinio biopsijos atlikimo dažnį dažnai riboja tai, kad procedūra yra invazinė, biopsinės medžiagos paėmimas gali būti sudėtingas dėl naviko vietos arba blogos paciento sveikatos būklės [3]. EGFR mutacijų nustatymas naudojant laisvai cirkuliuojančią deoksiribonukleorūgštį (lcDNR) gali būti alternatyvus būdas vertinti navikinio audinio genotipą. Kai kurie tyrimai rodo, kad EGFR T790M mutacijos nustatymo kraujo plazmoje rezultatai atitinka navikinio audinio analizės duomenis, tačiau yra ir prieštaringų duomenų [5].

Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose gydytų sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas III kartos EGFR TKI, gydymo veiksmingumą ir įvertinti lcDNR duomenis dėl EGFR T790M mutacijos kraujo plazmoje pacientams, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji ir perspektyvioji 47 pacientų, sergančių išplitusiu NSLPV, duomenų analizė. Šiems pacientams nuo 2014 m. vasario 15 d. iki 2025 m. kovo 24 d. skirtas gydymas EGFR TKI. Tyrimui atlikti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimas (Nr. BE-2-30).

Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes: pirmos grupės ($n = 34$) tiriamiesiems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI; antros grupės ($n = 13$) – pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustačius EGFR T790M mutaciją, gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI. Nuo 2022 m. rugsėjo 1 d. Kauno klinikų Onkologijos ir hematologijos klinikos Chemoterapijos dienos stacionaro poskyryje pradėta tirti pacientų, sergančių NSLPV ir gydomų I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR, siekiant nustatyti EGFR T790M mutaciją kraujo plazmoje. Iki 2025 m. kovo 24 d. tokių pacientų buvo septyni. Tyrimo tikslais pacientų kraujo mėginiai (9 ml) imti vieną kartą per mėnesį, pacientams atvykus į įprastus vizitus Chemoterapijos dienos stacionaro poskyryje. Tiriamųjų veninio kraujo mėgintuvėliai siųsti į Kauno klinikų Patologinės anatomijos kliniką, kur lcDNR analizuota dėl EGFR T790M mutacijos.

Vertinti demografiniai ir klinikiniai duomenys, atsakas į gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendras išgyvenamumas bei lcDNR analizės rezultatai dėl EGFR T790M mutacijos pacientams, gydytiems I arba II kartos EGFR TKI. Ligos progresavimas vertintas pagal RECIST 1.1 kriterijus.

Tyrimo duomenys apdoroti naudojant „Microsoft Excel 2021“, o statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 29.0“ programą. Tiriamiesiems požymiams apibūdinti taikytos aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis ir mediana. Priklausomybei tarp dviejų kintamųjų vertinti naudotas chi kvadrato

(χ^2) kriterijus. Duomenų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Tiriamųjų skirstymas į grupes, jų demografiniai, klinikiniai ir ligos morfologiniai duomenys bei skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

Ligos atsakas į taikytą gydymą pateikiamas 2 lentelėje.

Visų 47 tiriamųjų, kuriems taikytas pirmos eilės gydymas EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 18,63 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 16,87–25,08 mėn.). Skiriant gydymą III kartos EGFR TKI, ligos progresavimas nustatytas 17 pirmos grupės pacientų (50,0 proc.) ir 11 antros grupės pacientų (84,6 proc.) (p < 0,05). Pirmos grupės tiriamųjų, kuriems skirtas gydymas III kartos EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 15,49 mėn. (95 proc. PI – 11,84–20,18 mėn.), o antros grupės tiriamųjų, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 23,33 mėn. (95 proc. PI – 21,08–34,62 mėn.) (p < 0,05). Antros grupės sergančiųjų, kurių liga progresavo (skyrus I arba II kartos EGFR TKI) ir vėliau taikytas gydymas III kartos EGFR TKI, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 19,87 mėn. (95 proc. PI – 13,91–35,11 mėn.) (1 pav.).

Pirmos grupės bendro išgyvenamumo mediana siekė 18,47 mėn. (95 proc. PI – 14,94–22,81 mėn.), o antros grupės – 48,93 mėn. (95 proc. PI – 37,35–65,39 mėn.), p < 0,01 (2 pav.).

Iš septynių pacientų, kuriems kraujo plazmoje tir-

1 lentelė. Sergančiųjų NSLPV skirstymas į grupes, demografiniai, klinikiniai ir ligos morfologiniai duomenys bei skirtas gydymas

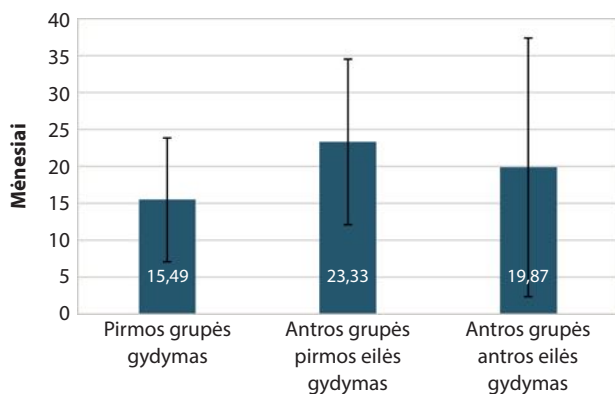
Rodiklis	Pirmos eilės gydymas I arba II kartos EGFR TKI	Pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI	P reikšmė
Tiriamųjų skaičius, n (proc.)	13 (27,7 proc.)	34 (72,3 proc.)	–
Amžius, metai (vidurkis ± SN)	69,08 ± 13,46	70,12 ± 10,93	> 0,05
Lytis			
Vyrai	3 (23,0 proc.)	8 (23,5 proc.)	> 0,05
Moterys	10 (76,9 proc.)	26 (76,5 proc.)	
Rūkymas			< 0,05
Rūko	1 (7,7 proc.)	0 (0 proc.)	
Neberūko	2 (15,4 proc.)	5 (14,7 proc.)	
Nerūkė	8 (61,5 proc.)	10 (29,4 proc.)	
Nežinoma	2 (15,4 proc.)	19 (55,9 proc.)	
Histologinis tipas			–
Adenokarcinoma	13 (100 proc.)	34 (100 proc.)	
EGFR mutacija			> 0,05
19 egzone	11 (84,6 proc.)	20 (58,8 proc.)	
21 egzone	2 (15,4 proc.)	14 (41,2 proc.)	
Gydymas			–
Erlotinibas	4 (30,8 proc.)	–	
Afatinibas	1 (7,7 proc.)	–	
Gefitinibas	8 (61,5 proc.)	–	
Osimertinibas	–	34 (100 proc.)	

EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus; EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriai; n – tiriamųjų skaičius; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; SN – standartinis nuokrypis.

2 lentelė. Ligos atsakas į taikytą gydymą pagal RECIST 1.1 kriterijus

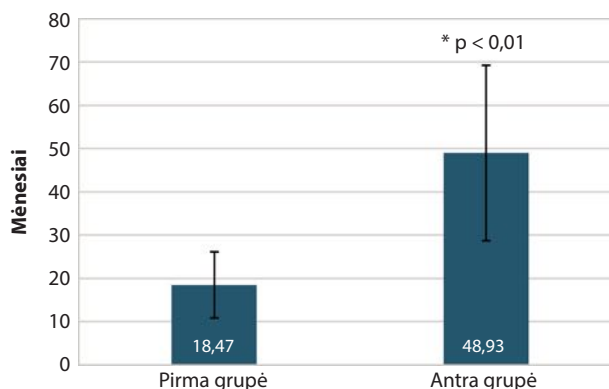
Atsakas	I arba II kartos EGFR TKI, n (proc.)	III kartos EGFR TKI, n (proc.)	p reikšmė
Bendras atsakas į gydymą	1 (7,7 proc.)	26 (76,4 proc.)	< 0,01
Stabili liga	9 (69,2 proc.)	4 (11,8 proc.)	
Ligos progresavimas	3 (23,1 proc.)	4 (11,8 proc.)	

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptoriaus tirozino kinazės inhibitoriai; n – tiriamųjų skaičius.



1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Duomenys grafike pateikiami mediana.



2 pav. Bendras išgyvenamumas

Duomenys grafike pateikiami mediana.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

EGFR TKI į III kartos EGFR TKI osimertinibą. Likusiems penkiems pacientams, kuriems T790M mutacija nenustatyta, gydymas osimertinibu netaikytas, todėl jie nebuvo priskirti antrai grupei.

REZULTATŲ APITARIMAS

Dažnai pacientai, sergantys plaučių vėžiu, gydymą pradeda jau pažengusioje ligos stadijoje, todėl gydymo galimybės yra ribotos, o prognozė bloga. Penkerių metų išgyvenamumo rodiklis nesiekia 15 proc. [6]. EGFR TKI yra pirmos eilės gydymo pasirinkimas pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV, kai nustatytos EGFR mutacijos [7]. Jos yra vienos dažniausiai aptinkamų mutacijų sergant NSLPV, todėl jų nustatymas yra būtinas prieš skiriant gydymą. EGFR mutacijų paplitimas Europoje siekia apie 14 proc. NSLPV atvejų [5]. Iš jų 19 egzono delecija ir 21 egzono L858R taškinė mutacija sudaro 90 proc. visų EGFR mutacijų. Šios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems pacientams, o dažniau pasitaikanti – 19 egzono delecija [8]. Straipsnyje aprašytame tyrime dalyvavo 36 moterys (76,6 proc.) ir 11 vyrų (23,4 proc.); 18 pacientų (38,3 proc.) niekada nerūkė, o septyni (14,9 proc.) – buvę rūkoriai. 19 egzono delecija nustatyta 31 pacientui (65,9 proc.), o 21 egzono L858R taškinė mutacija – 16 pacientų (34,1 proc.).

Taikinių terapija pasižymi dideliu veiksmingumu, selektyvumu ir minimaliomis nepageidaujamomis reakcijomis. Taikant EGFR TKI, sergančiųjų plaučių vėžiu išgyvenamumas reikšmingai prailgėja, palyginti su platinos pagrindo chemoterapija. Nors I ir II kartos EGFR TKI atsakas į gydymą yra geras ir gali siekti 60–70 proc., daugeliui pacientų per 8–14 mėn. nuo gydymo pradžios išsivysto atsparumas taikomam gydymui, o vidutinė išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė siekia 9–15 mėn. [6]. Straipsnyje aprašytame tyrime nustatytas išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo ilgesnis – 23 mėn. III kartos EGFR TKI osimertinibas sukurtas siekiant įveikti atsparumą, kuris dažniausiai išsivysto gydant I arba II kartos EGFR TKI dėl T790M mutacijos. Pastebėta, kad skiriant osimertinibą kaip antros eilės gydymą pacientams, kuriems nustatyta T790M mutacija, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekia 10 mėn., o gydant chemoterapija – tik 4 mėn. [9]. Straipsnyje aprašyto tyrimo duomenimis, išgyvenamumas be ligos progresavimo, skiriant III kartos EGFR TKI osimertinibą kaip antros eilės gydymą, siekia 19 mėn. Bendras išgyvenamumas, taikant III kartos EGFR TKI kaip antros eilės gydymą, literatūros duomenimis, siekė 61 mėn. [10]. Atlikto tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems skirtas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, o ligai progresuojant ir nustatius T790M mutaciją gydymas pakeistas į III kartos EGFR TKI, bendras išgyvenamumas siekė 48 mėn. III fazės FLAURA tyrimo duomenimis, skiriant III kartos

EGFR TKI kaip pirmos eilės gydymą, išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 18 mėn., o bendras išgyvenamumas – 33 mėn. [9]. Atlikto tyrimo rezultatai buvo panašūs – išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 15 mėn., o bendras išgyvenamumas – 18 mėn.

Nors EGFR mutacijų nustatymo auksiniu standartu laikoma navikinio audinio biopsija, lcDNR tyrimas iš kraujo plazmos yra pacientui patogesnis, saugesnis ir leidžia greičiau gauti rezultatus [11]. Be to, jis gali padėti anksti nustatyti ligos progresavimą ir pagerinti paciento prognozę [12]. Literatūros duomenimis, EGFR T790M mutacijos nustatymo dažnis atliekant lcDNR tyrimą svyruoja nuo 25 iki 50 proc. [13]. III fazės klinikinis tyrimas AURA3 parodė, kad lcDNR tyrimo ir pakartotinės navikinio audinio biopsijos rezultatų atitikimas siekė 51 proc. [14]. Šiame straipsnyje aprašytame tyrime iš septynių pacientų, kuriems taikytas gydymas I arba II kartos EGFR TKI, lcDNR tyrimu EGFR T790M mutacija kraujo plazmoje nebuvo nustatyta. Manoma, kad šios mutacijos aptikimo tikimybė priklauso ir nuo naviko dydžio bei ekstratorakalinių metastazių. Tyrimai rodo, kad EGFR T790M mutacija dažniau nustatoma pacientams, kuriems yra metastazių kauluose, nei tiems, kuriems metastazės kauluose neaptiktos [15].

IŠVADOS

Sergantiems NSLPV, kuriems nustatyta EGFR T790M mutacija ir skirtas antros eilės gydymas III kartos EGFR TKI, nustatytas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas nei tiems, kuriems skirtas pirmos eilės gydymas III kartos EGFR TKI. Atvejais, kai lcDNR kraujo plazmoje mutacija nenustatoma, tačiau liga progresuoja, tikslinga atlikti pakartotinę plaučių audinio biopsiją – T790M mutacija nustatoma maždaug trečdaliui (28,6 proc.) tokių pacientų.

Gauta 2025 04 29

Priimta 2025 05 07

LITERATŪRA

1. Cheng TY, Cramb SM, Baade PD, Youlden DR, Nwogu C, Reid ME. The international epidemiology of lung cancer: latest trends, disparities, and tumor characteristics. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(10):1653–71.
2. International agency for research on cancer. “Lung cancer awareness month 2024”. Available at: <https://www.iarc.who.int/news-events/lung-cancer-awareness-month-2024/>. Date last updated: November 4 2024. Date last accessed: November 4 2024.
3. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, Galvano A, Badalamenti G, Listì A, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018; 8(1):13379.
4. Huang CT, Lin CA, Su TJ, Yang CY, Tsai TH, Hsu CL, et al. Monitoring of T790M in plasma ctDNA of advanced EGFR-mutant NSCLC patients on first- or second-generation tyrosine kinase inhibitors. *BMC Cancer*. 2023; 23(1):234.
5. Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, Bennetts M, Nickens DJ, Brinkmann J, et al. Worldwide prevalence of epidermal

- growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Mol Diagn Ther.* 2022; 26(1):7–18.
6. **Cheng Z, Cui H, Wang Y, Yang J, Lin C, Shi X, et al.** The advance of the third generation EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep.* 2024; 51(1):16.
 7. **Hayashi H, Nadal E, Gray JE, Ardizzoni A, Caria N, Puri T, et al.** Overall treatment strategy for patients with metastatic NSCLC with activating EGFR mutations. *Clin Lung Cancer.* 2022; 23(1):e6–82.
 8. **Raman R, Ramamohan V, Rathore A, Jain D, Mohan A, Vashistha V.** Prevalence of highly actionable mutations among Indian patients with advanced non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2023; 19(1):158–71.
 9. **Johnson M, Garassino MC, Mok T, Mitsudomi T.** Treatment strategies and outcomes for patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer resistant to EGFR tyrosine kinase inhibitors: Focus on novel therapies. *Lung Cancer.* 2022; 170:41–51.
 10. **Peng MH, Huang YH, Hsu KH, Tseng JS, Lee PH, Chen KC, et al.** Osimertinib as second- and ≥third-line treatment in advanced and recurrence EGFR-mutant NSCLC patients harboring acquired T790M mutation. *Cancers (Basel).* 2024; 16(24):4174.
 11. **Duffy MJ.** Circulating tumor DNA (ctDNA) as a biomarker for lung cancer: early detection, monitoring and therapy prediction. *Tumour Biol.* 2024; 46(s1):S283–95.
 12. **Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, Robado de Lope L, González-Rumayor V, Romero A, Provencio M.** Circulating tumor DNA as a cancer biomarker: an overview of biological features and factors that may impact on ctDNA analysis. *Front Oncol.* 2022; 12:943253.
 13. **Bakır A, Aru EE.** The role of the T790M mutation in lung cancer: a molecular perspective based on genetic data. *Acta Haematol Oncol Turc.* 2024; 57(3):101–8.
 14. **Usui K, Yokoyama T, Naka G, Ishida H, Kishi K, Uemura K, et al.** Plasma ctDNA monitoring during epidermal growth factor receptor (EGFR)-tyrosine kinase inhibitor treatment in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (JP-CLEAR trial). *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49(6):554–8.
 15. **Desai A, Vázquez TA, Arce KM, Corassa M, Mack PC, Gray JE, et al.** ctDNA for the evaluation and management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel).* 2024; 16(5):940.