

## Magdalena Knetki-Wróblewska<sup>1</sup>, Katarzyna Seliga<sup>2</sup>, Andrzej Tysarowski<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>2</sup>Pracownia Wdrażania i Walidacji Molekularnych Technik Diagnostycznych, Zakład Onkologii Molekularnej i Translacyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

<sup>3</sup>Pracownia Diagnostyki Genetycznej i Molekularnej Nowotworów, Zakład Patologii i Diagnostyki Laboratoryjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Długotrwała skuteczność afatynibu u chorego z obecnością dwóch rzadkich mutacji aktywujących w genie *EGFR*

Long-term efficacy of afatinib in a patient with lung adenocarcinoma and the presence of two uncommon *EGFR* mutations

### Adres do korespondencji:

Dr n. med. Magdalena Knetki-Wróblewska  
Klinika Nowotworów Płuca  
i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii  
— Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
w Warszawie  
ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa  
e-mail: magdalena.knetki@coi.waw.pl

Copyright © 2018 Via Medica

ISSN 2450-1646

### STRESZCZENIE

Mutacje aktywujące w genie *EGFR* stanowią uznany czynnik predykcyjny dla terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI). Zastosowanie leków z tej grupy pozwala na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u ponad 60% chorych i wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby do około 12 miesięcy. Większość danych dotyczących skuteczności TKI opiera się na badaniach prowadzonych u chorych z częstymi typami mutacji (delecja w eksonie 19. i substytucja L858R w eksonie 21.). U około 10–12% chorych stwierdza się jednak obecność innych mutacji aktywujących. Przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca, u którego stwierdzono obecność dwóch rzadkich wariantów mutacji aktywujących (p.Gly719Ser oraz p.Leu861Gln). Zastosowanie afatynibu pozwoliło na uzyskanie u chorego częściowej odpowiedzi na leczenie przy jednoczesnej dobrej tolerancji prowadzonego leczenia, a korzyść kliniczną obserwowano przez ponad 20 miesięcy. Wartość afatynibu u chorych z obecnością rzadkich mutacji w genie *EGFR* oceniono w badaniach prospektywnych (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 i LUX-Lung 6). Wykazano, że chorzy z rzadkimi mutacjami w genie *EGFR* stanowią grupę heterogenną, a typ mutacji determinuje skuteczność prowadzonego leczenia. Grupą o najbardziej korzystnym rokowaniu są chorzy z obecnością mutacji punktowych w eksonie 18., w tym również chorzy u których współistnieją one z inną mutacją punktową.

**Słowa kluczowe:** afatynib, rzadkie mutacje, *EGFR*, rak gruczołowy płuca

### ABSTRACT

*EGFR* gene mutations are a well-established predictor factors for tyrosine kinase inhibitors (TKI). The use of TKI leads to objective response to treatment in over 60% of patients and disease progression prolongation to approximately 12 months. Most data on TKI efficacy is based on studies conducted in patients with frequent types of mutations (deletion in exon 19 and substitution of Leu858Arg in exon 21). However, about 10–12% of patients are diagnosed with other mutations. This is a case report of a patient with advanced lung carcinoma of the lung with two rare activation mutations (p.Gly719Ser and p.Leu861Gln). The use of afatinib resulted in a partial response to treatment in patients with good tolerability of the treatment and the clinical benefit was observed for more than 20 months. Afatinib in patients with rare *EGFR* gene mutations was evaluated in prospective studies (LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6). Patients with rare mutations in *EGFR* gene have been shown to be heterogeneous population. The type of mutation determines the effectiveness of the treatment. The group with the most favorable prognosis are patients with the presence of point mutations in exon 18, including those with coexisting with another point mutation.

**Key words:** afatinib, uncommon mutations, *EGFR*, adenocarcinoma

## Wstęp

Zaawansowany niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) pozostaje chorobą o złym rokowaniu. Skuteczność chemioterapii jest ograniczona, odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR, *overall response rate*) nie przekraczają 25–30%, a mediana czasu przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) wynosi 10–12 miesięcy [1]. Szczególną grupę chorych z rozpoznaniem NDRP (przede wszystkim z rozpoznaniem raka gruczołowego) stanowią osoby, u których stwierdza się mutacje aktywujące w obrębie genu *EGFR*. Częstość mutacji w genie *EGFR* jest zmienna — w populacji azjatyckiej występuje u 30–45% chorych, natomiast u osób rasy kaukaskiej wynosi 10–15% [2]. Mutacje aktywujące w genie *EGFR* w większości przypadków występują jako izolowane zmiany w eksonie 19. lub 21. genu [3]. Wprowadzenie leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) znamienne poprawiło rokowanie w wyselekcjonowanej pod względem molekularnym grupie chorych — zastosowanie TKI pozwala na uzyskanie odsetka obiektywnych odpowiedzi u około 60% chorych oraz czasu wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynoszącego około 10–12 miesięcy [3]. Publikowane dotychczas doniesienia dokumentujące skuteczność TKI (afatynibu, erlotynibu i gefitynibu) dotyczą przede wszystkim chorych z wymienionymi dwoma najczęstszymi typami mutacji. U części chorych (ok. 10%) stwierdza się jednak obecność innych, znacznie rzadziej występujących zmian molekularnych. Wartość leczenia TKI w tej wąskiej grupie chorych nie została jednoznacznie określona. Przedstawiono opis przypadku chorego z obecnością dwóch rzadkich mutacji aktywujących w genie *EGFR* (p.Gly719Ser oraz p.Leu861Gln).

## Opis przypadku

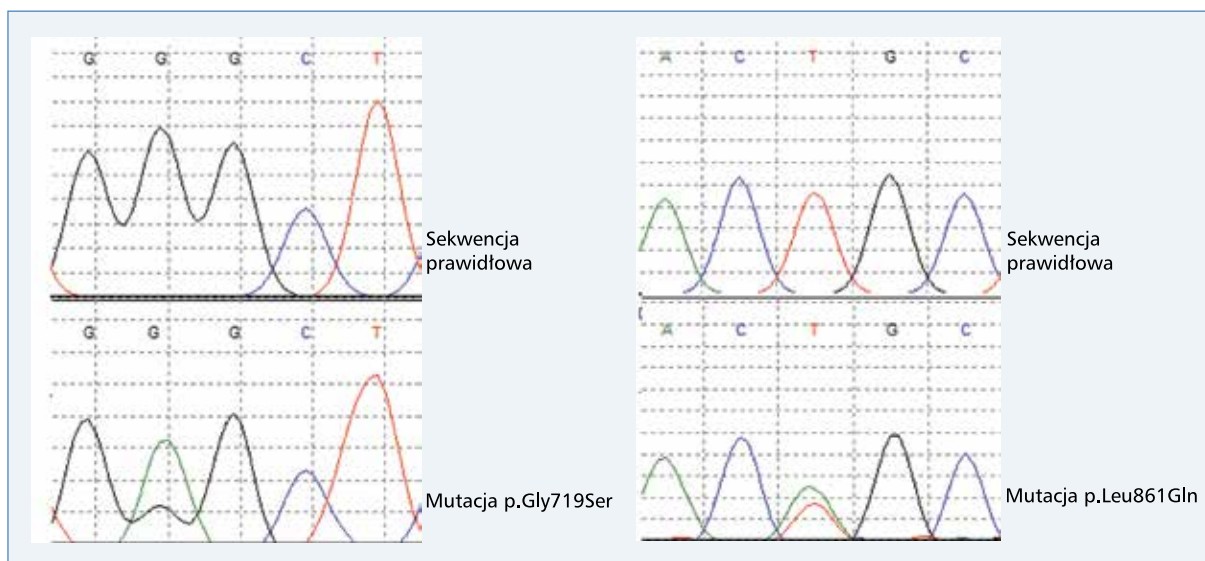
Czterdziestosekstoletni mężczyzna obciążony kilkuletnim wywiadem palenia papierosów był diagnozowany w grudniu 2015 roku z powodu bólów głowy i zaburzeń pamięci. W badaniu tomografii komputerowej (TK) ośrodkowego układu nerwowego (OUN) uwidocznił mnożące zmiany o charakterze przerzutowym, największą w lewym płacie skroniowym (26 mm). Pogłębiono diagnostykę o TK klatki piersiowej, jamy brzusznej oraz miednicy — uwidocznił guz płuca prawego (54 × 41 mm), zmiany wtórne w prawym nadnerczu, węzłach chłonnych śródpiersia oraz zaotrzewnowych oraz w układzie kostnym (trzon kręgu Th12, L1, talerz biodrowy). Na podstawie badania histopatologicznego materiału pobranego z węzła podostrogowego postawiono rozpoznanie raka gruczołowego płuca i skier-

rowano chorego do Centrum Onkologii — Instytutu w Warszawie w celu zakwalifikowania go do leczenia. Pacjent pozostawał w dobrym stanie ogólnym, zastosowanie glikokortykosteroidów pozwoliło na uzyskanie pełnej kontroli objawów neurologicznych. W pierwszej kolejności chorego zakwalifikowano do paliatywnego napromieniania na obszar OUN. W styczniu 2016 roku przeprowadzono napromienianie paliatywne na obszar mózgowia fotonami o energii X6MeV techniką dwóch pól przeciwnych w 5 dawkach frakcyjnych po 400 cGy, do łącznej dawki 2000 cGy. W celu określenia statusu genu *EGFR* wykonano diagnostyczne badanie genetyczne z zastosowaniem sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sanger na materiale uzyskanym z preparatu cytologicznego o wysokim odsetku utkania nowotworowego (ok. 80%). Wykryto dwie mutacje aktywujące w genie *EGFR* — w eksonie 18. (p.Gly719Ser) oraz w eksonie 21. (p.Leu861Gln) (ryc. 1).

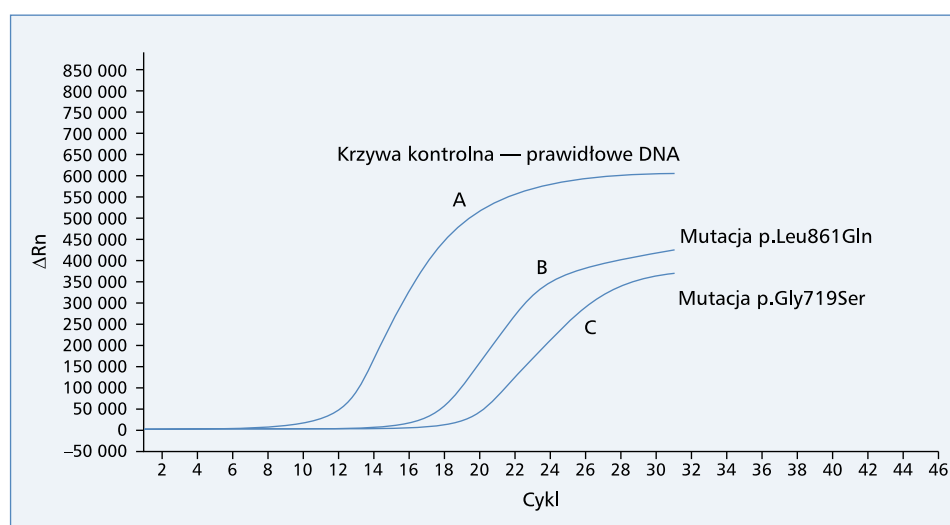
Dodatkowo wykonano badanie molekularne za pomocą metody ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*) na materiale pochodzącym z biopsji płynnej. W tej metodzie analizowano krążący w krwiobiegu DNA wydzielany przez komórki guza (ctDNA, *circulating tumor DNA*). Potwierdzono występowanie tych samych mutacji (ryc. 2).

Wobec bardzo dobrego stanu ogólnego chorego, pełnej kontroli objawów neurologicznych (przy jednoczesnej stabilizacji zmian przerzutowych w obrębie OUN po napromienianiu) chorego zakwalifikowano do leczenia afatynibem w ramach leczenia pierwszej linii raka gruczołowego płuca w 4. stopniu klinicznego zaawansowania. Leczenie rozpoczęto w lutym 2016 roku. W TK wykonanej po 2. cyklu leczenia uwidocznił regresję zmian mierzalnych w płucach i nadnerczu (PR, *partial response*) według kryteriów *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST) wersja 1.1 oraz niemal całkowitą regresję zmian w mózgowiu. W kolejnych badaniach TK (wykonywanych co 3 miesiące zgodnie z zapisami programu lekowego) obraz pozostawał stabilny. W TK wykonanej we wrześniu 2017 roku (20 miesięcy leczenia afatynibem) opisano wzrost węzłów chłonnych zaotrzewnowych. Całość obrazu nie spełnia kryteriów progresji według kryteriów RECIST 1.1, chory kontynuuje leczenie (ryc. 3).

Tolerancja leczenia afatynibem w opisanym przypadku była dość dobra. Obserwowano obecność zmian skórnych na twarzy i skórze klatki piersiowej, w 1. i 2. stopniu nasilenia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Wystąpiły one w pierwszych tygodniach leczenia, w toku obserwacji kilkakrotnie nawracały — stosowano leki miejscowe z uzyskaniem poprawy. Obserwowano również zmiany okołopaznokciowe w 1. stopniu nasilenia. Okresowo występowała biegunka w 1. i 2. stopniu nasilenia, stosowano



**Rycina 1.** Fluorogram z sekwencjonowania bezpośredniego metodą Sangera DNA izolowanego z biopsji guza (materiał cytologiczny). Wykryto dwie mutacje aktywujące w genie *EGFR*: p.Gly719Ser oraz p.Leu861Gln



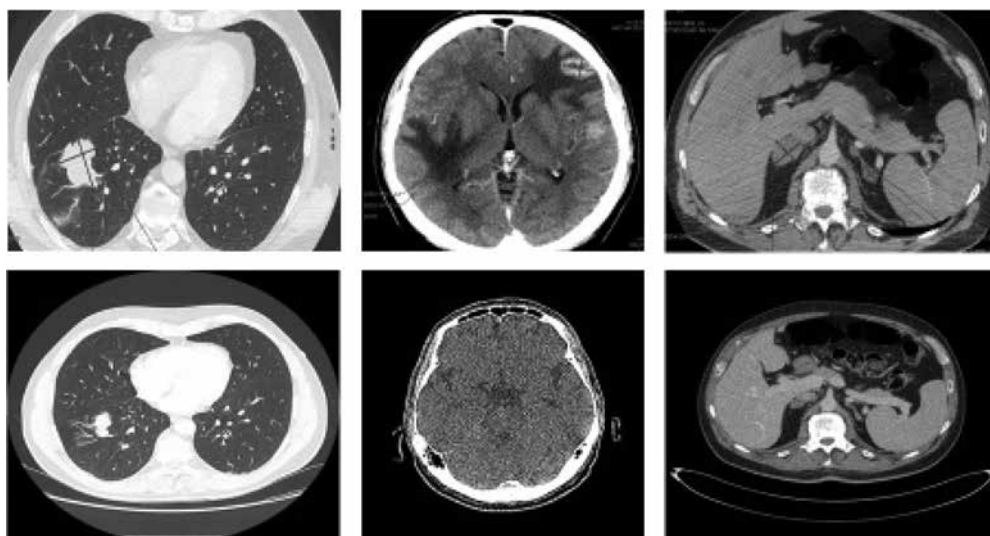
**Rycina 2.** Krzywe amplifikacji ctDNA uzyskane metodą ilościowej łańcuchowej reakcji polimerazy (qPCR, *quantitative polymerase chain reaction*) na materiale z biopsji płynnej od tego samego pacjenta

loperamid i modyfikację diety z uzyskaniem poprawy. Obserwowane działania niepożądane związane z terapią nie stanowiły podstawy do redukcji dawki afatynib ani czasowego zaprzestania leczenia.

## Omówienie

Przedstawiono przypadek chorego z rozpoznaniem zaawansowanego raka gruczołowego płuca, u którego stwierdzono obecność dwóch rzadkich mutacji aktywujących

— p.Gly719Ser oraz p.Leu861Gln. Diagnostykę molekularną przeprowadzono zarówno w materiale tkankowym, jak i w biopsji płynnej. Analiza krążącego DNA nowotworowego (ctDNA), uwolnionego z komórek guza, jest wartościową metodą diagnostyczną. Niejednokrotnie, w przypadku braku możliwości pobrania próbki nowotworu po udokumentowaniu progresji choroby, jedyną możliwą do zastosowania. Ocena ctDNA pozwala na stwierdzenie obecności zarówno mutacji aktywujących w genie *EGFR*, jak i mutacji warunkującej niewrażliwość na TKI p.Thr790Met



Rycina 3. Obrazy tomografii komputerowej przedstawiające odpowiedź na leczenie afatynibem

(p.T790M) (przy kwalifikacji do TKI III generacji — ozymertynibu).

Mutacje aktywujące w genie *EGFR* stanowią uznany czynnik predykcyjny dla terapii TKI. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo TKI prowadzono przede wszystkim u chorych z najczęstszymi mutacjami aktywującymi — delecją w eksonie 19. i mutacją punktową w eksonie 21. genu *EGFR* (występują odpowiednio u ok. 44% i 40% chorych) [3]. U 10–12% chorych stwierdza się jednak obecność innych mutacji, określanymi mianem rzadkich, niekiedy stwierdza się współwystępowanie mutacji typowej z inną, rzadziej występującą. Większość danych dotyczących skuteczności TKI w grupie chorych z rzadkimi mutacjami opiera się na opisach przypadków i retrospektywnych analizach niewielkich grup chorych [4]. W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania mutacji w genie *EGFR* z uwzględnieniem rzadkich mutacji.

Skuteczność afatynibu u chorych z rzadkimi mutacjami oceniono prospektywnie w ramach dwóch badań z losowym doбором chorych (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6) oraz jednego badania II fazy (LUX-Lung 2). Do leczenia włączano chorych zarówno z częstymi, jak i rzadszymi mutacjami, a łączną analizę wyników leczenia tej szczególnej grupy chorych przedstawiono w formie publikacji [5]. Spośród grupy 600 chorych 12% (75) stanowili chorzy, u których stwierdzono obecność mutacji innej aniżeli delecja w eksonie 19. lub mutacja punktowa w eksonie 21. Najliczebniejszą grupę (38) stanowili chorzy z mutacjami punktowymi w eksonach 18.–21. (izolowana mutacja lub w skojarzeniu z inną mutacją punktową). W 14 przypadkach stwierdzono obecność mutacji p.Thr790Met (p.T790M) (izolowana lub w skojarzeniu z inną mutacją), a u 23 chorych po-

Tabela 1. Częstość występowania mutacji w genie *EGFR* (opracowano na podstawie [3])

Ekson	Typy mutacji	Częstość występowania (%)
18.	Gly719X*	3
	Glu709X*	0,3
	Delecja	0,3
19.	Delecja	45
	Insercja	0,6
20.	Insercja	6
	Ser768Ile	1
21.	Leu858Arg	40
	Leu861Gln	1

twierdzono obecność insercji w eksonie 20. Największą korzyść kliniczną z leczenia afatynibem odnieśli chorzy z pierwszej grupy — ORR uzyskano u 71% chorych, mediana PFS wyniosła 10,7 miesiąca, a mediana OS 19,4 miesiąca. W pozostałych grupach korzyści były mniej istotne (odpowiednio dla grupy 2. i 3.: ORR 14,3% i 8,7%, mPFS 2,9 i 2,7 miesiąca, mOS 14,9 i 9,2 miesiąca). W omawianej grupie zidentyfikowano 3 chorych, u których współistniały dwie mutacje aktywujące Gly719X\* (\*gdzie X oznacza jeden z trzech mogących występować w tym miejscu aminokwasów, tj. serynę, alaninę lub cysteinę. Z klinicznego punktu widzenia wszystkie trzy warianty są patogenne, dlatego stosowane rutynowo testy qPCR nie umożliwiają rozróżnienia poszczególnych wariantów występujących w kodonie 719) oraz p.Leu861Gln (jak w przedstawionym przypadku). Przeprowadzono dodatkową analizę pod kątem oceny skuteczności afatynibu u chorych z mutacjami punktowy-

Tabela 2. Skuteczność afatynibu u chorych z rzadkimi mutacjami w genie *EGFR*

Autor publikacji	Typ mutacji	Liczba chorych	ORR (%)	PFS (mies.)	OS (mies.)
Yang [5]	Gly719X* Gly719X* + inna mutacja punktowa	18	77,8	13,8	26,9
Yang [5]	Thr790Met (izolowana lub w połączeniu z inną mutacją)	14	14,3	2,9	14,9
Yang [5]	Insercja ekson 20.	23	8,7	2,7	9,2
Tanizaki [6]	Gly719Cys (ekson 18.) + Ser768Ile (ekson 20.)	Opis przypadku	PR	> 12	BD
Ibrahim [7]	delGlu709_T710insAsp	Opis przypadku	PR	BD	BD
Frega [8]	Glu709Lys (ekson 18.) i Leu833Val-His835Leu (ekson 21.)	Opis przypadku	PR	BD	BD

ORR (*objective response rate*) — odsetek obiektywnych odpowiedzi; PR (*partial response*) — częściowa odpowiedź; PFS (*progression-free survival*) — czas wolny od progresji choroby; OS (*overall survival*) — czas przeżycia całkowitego; BD — brak danych

Tabela 3. Wybrane rodzaje mutacji aktywujących [14]

Ekson 18.	Ekson 19.	Ekson 20.	Ekson 21.
p.Gly719Cys	p.Glu746_Ala750del	p.Val765Ala	p.Leu858Arg
p.Gly719Ser	p.Glu746_Thr751del	p.Thr783Ala	p.Asn826Ser
p.Gly719Ala	p.Glu746_Ala750delinsArgPro	p.Ser768Ile	p.Ala839Thr
p.Glu709Lys/Gln	p.Glu746_Thr751delinsAla/Ile		p.Lys846Arg
p.Val689Met	p.Glu746_Thr751delinsValAla		p.Leu861Gln
p.Asn700Asp	p.Glu746_Ser752delinsVal		p.Gly863Asp
p.Ser720Pro	p.Leu747_Glu749del(Ala750Pro)		
	p.Leu747_Ala750delinsPro		
	p.Leu747_Thr751del		
	p.Leu747_Thr751delinsPro/Ser		
	p.Leu747_Ser752del		
	p.Leu747_Ser752del(Glu746Val)		
	p.Leu747_Ser752del(Pro753Ser)		
	p.Leu747_Ser752delinsGln		
	p.Leu747_Pro753del		
	p.Leu747_Pro753delinsGln		
	p.Leu747_Pro753delinsSer		
	p.Ser752_Ile759del		

mi Gly719X\* (samodzielnymi lub w skojarzeniu, łącznie 18 chorych). Uzyskano ORR 77,8%, mPFS 13,8 miesiąca oraz mOS 26,9 miesiąca [5]. W tabeli 2 przedstawiono dane z piśmiennictwa dotyczące skuteczności afatynibu u chorych z rzadkimi mutacjami w genie *EGFR*.

Doniesienia dokumentujące skuteczność TKI u chorych z rzadkimi mutacjami w genie *EGFR* wskazują na niższą skuteczność TKI aniżeli u chorych z obecnością typowych mutacji aktywujących. Należy jednak zwrócić uwagę na niewielką liczebność grup chorych w analizach retrospektywnych, gdzie oceniano skuteczność TKI łącznie dla wszystkich chorych z obecnością mutacji rzadkiej w genie *EGFR*, niezależnie od rodzaju mutacji. Chiu i wsp. przedstawili wyniki leczenia 631

chorych, w tym 161 z mutacjami rzadkimi (Gly719X\*/Leu861Gln/Ser768Ile). Zastosowanie erlotynibu lub gefitynibu w grupie z częstymi mutacjami pozwoliło na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 66% chorych oraz mPFS rzędu 11 miesięcy. W grupie chorych z rzadkimi mutacjami wartości te wyniosły odpowiednio 41% i 7,7 miesiąca [9]. Krawczyk i wsp. wykazali przewagę TKI (erlotynib, gefitynib, afatynib) u chorych z obecnością częstych mutacji aktywujących (167 chorych) wobec 13 chorych z obecnością mutacji rzadkich (PFS 11 vs. 5 miesięcy) [10]. Podobne wyniki opublikowali Lohinai i wsp. — obiektywną odpowiedź na leczenie TKI (erlotynib, gefitynib) uzyskano u 71% chorych z częstymi mutacjami oraz u 37% z rzadkimi

mutacjami, wykazano również różnice w zakresie mPFS (odpowiednio 12 i 6,2 miesiąca) [11]. Autorzy wymienionych wyżej oraz innych doniesień podkreślają jednak heterogenność tej szczególnej populacji chorych — rodzaj mutacji w genie *EGFR* determinuje skuteczność prowadzonego leczenia.

Grupę chorych o najbardziej korzystnym rokowaniu stanowią chorzy z mutacjami punktowymi w eksonie 18. — p.Gly719X\* (X — Ser/Cys/Ala), i eksonie 21. — p.Leu861Gln. Zastosowanie TKI u chorych, u których wymienione mutacje występują łącznie, pozwala na uzyskanie ORR w zakresie 67–89% i mPFS 9–11 miesięcy [12, 13]. Nieco gorsze parametry przeżycia oraz niższy ORR obserwuje się u chorych, u których mutacje punktowe w eksonie 18. występują jako zmiany izolowane (ORR 35–40%, mPFS ok. 6 miesięcy) [13]. Natomiast grupę chorych o najmniej korzystnym przebiegu klinicznym stanowią chorzy, u których stwierdzono obecność insercji w eksonie 20. Zastosowanie TKI (dane dotyczące afatynibu, erlotynibu lub gefitynibu) pozwala na uzyskanie ORR w około 8% przypadków i mPFS poniżej 3 miesięcy. W tej grupie chorych rekomenduje się zastosowanie chemioterapii [4, 5].

Z uwagi na heterogenność mutacji aktywujących w genie *EGFR* ocena wartości TKI w tej grupie chorych jest utrudniona, istnieje potrzeba gromadzenia i publikowania danych dotyczących skuteczności TKI wobec poszczególnych typów mutacji w genie *EGFR*. W tabeli 3 podsumowano wybrane mutacje warunkujące skuteczność TKI [14].

Wskazówkę przy wyborze schematu postępowania (TKI wobec chemioterapii, wybór TKI) mogą stanowić zarówno dane kliniczne dostępne w literaturze, jak i wyniki badań prowadzonych na modelach doświadczalnych. W odniesieniu do afatynibu wykazano wysoką skuteczność leku w warunkach *in vitro* wobec komórek guza, w których stwierdzono obecność rzadkich mutacji, między innymi p.Leu861Gln i G719X\* [3].

Przedstawiony opis przypadku wskazuje na długotrwałą korzyść z zastosowania afatynibu u chorego z roz-

poznanem raka gruczołowego płuca i obecnością dwóch mutacji aktywujących w genie *EGFR* (p.Gly719Ser oraz p.Leu861Gln).

## Piśmiennictwo

1. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1545–1552.
2. Douillard J, Ostoros G, Cobo M, et al. First-line gefitinib in caucasian EGFR mutation-positive NSCLC patients: a phase-IV, open-label, single-arm study. *Br J Cancer*. 2014; 110: 55–62.
3. Kobahashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. 2016; 1: 1179–1186.
4. O’Kane G, Bradbury P, Feld R, et al. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2017; 109: 137–144.
5. Yang J, Sequist L, Geater S, Tsai C, Mok T, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol*. 2015; 16: 830–838.
6. Tanizaki J, Banno E, Togashi Y, et al. Case report: durable response to afatinib in a patient with lung cancer harboring two uncommon mutations of EGFR and KRAS mutation. *Lung Cancer*. 2016; 101: 11–15.
7. Ibrahim U, Saquib A, Atallah J. EGFR exon 18 delE709\_T710insD mutated stage IV lung adenocarcinoma with response to afatinib. *Lung Cancer*. 2017; 108: 45–47.
8. Frega S, Fassan S, Polo M, Pasello V, Giulia A. Triple rare E709K and L833V/H835L *EGFR* mutation responsive to an irreversible pan-HER inhibitor: A case report of lung adenocarcinoma treated with afatinib. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 63–64.
9. Chiu C, Yang CT, Shih J, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor treatment response in advanced lung adenocarcinomas with G719X/L861Q/S768I mutations. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 793–799.
10. Krawczyk P, Kowalski DM, Ramlau R, Kalinka-Warchocha E, et al. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncol Lett*. 2017; 13: 443–4444.
11. Lohinai Z, Hoda MA, Fabian K, et al. Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2015; 10: 738–746.
12. Wu J, Yu C, Chang Y, et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on “Uncommon” epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2011; 17: 3812–3821.
13. Cheng C, Wang R, Li Y, et al. EGFR exon 18 mutations in east asian patients with lung adenocarcinomas: a comprehensive investigation of prevalence, clinicopathologic characteristics and prognosis. *Sci Rep*. 2015; 5: 13959.
14. Tysarowski A., Kowalski D., Kowalczyk O. i wsp. Validation of selected medical centers involved in molecular diagnostics of cancer in the field of EGFR1 mutations determination. *Oncol Clin Pract*. 2011; 3: 138–145.