

hoa vàng bằng dung môi ethanol 70% ức chế  $\alpha$ -glucosidase với IC<sub>50</sub> là 51,47  $\mu$ g/ml. Phân đoạn n-hexan và ethylacetate của cao chiết lá cây chè vằng (*Jasminum subtriplinerve*) có tác dụng ức chế mạnh trên  $\alpha$ -glucosidase với IC<sub>50</sub> lần lượt là  $7.27 \pm 0.71 \mu$ g/mL and  $7.42 \pm 0.95 \mu$ g/mL. Tuy nhiên, các hợp chất khi được phân lập riêng có thể tác dụng sẽ không tốt như khi tồn tại trong các cao do tác dụng hiệp đồng của các thành phần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng của curcumin rất mạnh với IC<sub>50</sub><10  $\mu$ g/mL cho thấy tiềm năng có thể tiếp tục nghiên cứu phát triển theo hướng điều trị đại tháo đường typ 2.

Mặc dù có hoạt tính rất tốt trong các báo cáo trước đây liên quan đến tác dụng chống ung thư, chống oxy hóa, kháng nấm, curcumin vẫn khó được dùng như một thuốc điều trị do sinh khả dụng thấp, khó tan và chuyển hóa nhiều qua gan. Do đó các phương pháp bán tổng hợp cũng như phát triển các dạng bào chế tiểu phân nano nhằm tạo ra các dẫn chất có tác dụng tốt và sinh khả dụng cao hơn vẫn đang được tiến hành.

## V. KẾT LUẬN

Curcumin từ Nghệ vàng (*Curcuma longa*) có hoạt tính ức chế enzym  $\alpha$ -glucosidase mạnh với giá trị IC<sub>50</sub> là  $7,73 \pm 0,62 \mu$ g/ml.

## VI. KIẾN NGHỊ

Từ kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi kiến nghị tiếp tục thực hiện thử các tác dụng chống đại tháo đường nhằm cung cấp thêm các bằng chứng và căn cứ khoa học cho việc phát triển các sản phẩm chăm sóc sức khỏe trên nguồn nguyên liệu sẵn có như curcumin hay củ nghệ vàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sultana, S., et al.**, Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy* (2021), 135: p. 111078.
2. **Feng, L.-P., et al.**, Two pairs of bisabolane sesquiterpenoid stereoisomers, bisacurone D-G, from the rhizome of *Curcuma longa* L. *Fitoterapia* (2020), 146: p. 104701.
3. **Feng, Q.**, Chemical constituents of *Curcuma longa* I: bisabolane sesquiterpenes. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry* (2007).
4. **Tapsell, L.C., et al.**, Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. *Med J Aust* (2006), 185(S4): p. S1-S24.
5. **Hewlings, S.J. and D.S. Kalman**, Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* (2017), 6(10).
6. **Khatun, M., et al.**, Assessment of the anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial activities of different types of turmeric (*Curcuma longa*) powder in Bangladesh. *Journal of Agriculture and Food Research* (2021), 6: p. 100201.
7. **Panda, V., et al.**, An Ayurvedic formulation of *Embllica officinalis* and *Curcuma longa* alleviates insulin resistance in diabetic rats: Involvement of curcuminoids and polyphenolics. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine* (2021), 12(3): p. 506-513.
8. **Hakamata, W., et al.**, Design and screening strategies for alpha-glucosidase inhibitors based on enzymological information. *Curr Top Med Chem* (2009), 9(1): p. 3-12.
9. **Lekshmi, P.C., et al.**, In vitro antidiabetic and inhibitory potential of turmeric (*Curcuma longa* L) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme. *J Food Sci Technol* (2014), 51(12): p. 3910-7.
10. **Awin, T., et al.**, Identification of  $\alpha$ -glucosidase inhibitory compounds from *Curcuma mangga* fractions. *International Journal of Food Properties* (2020), 23(1): p. 154-166.

# CA LÂM SÀNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN EGFR A763-Y764insFQEA EXON 20 ĐIỀU TRỊ THUỐC ỨC CHẾ TYROSIN KINASE THẾ HỆ 1

Nguyễn Thị Thúy Hằng<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Dương Dương<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thái Hòa<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

<sup>1</sup>Bệnh viện K

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thúy Hằng

Email: drhang86@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2024

Ngày duyệt bài: 21.3.2024

Đột biến EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là một đột biến thường gặp với tỷ lệ 40 - 50%, trong đó mất đoạn trên exon 19 và đột biến điểm trên exon 21 (L858R) chiếm chủ yếu và nhạy cảm với điều trị các thuốc ức chế tyrosin kinase (TKI)<sup>1</sup>. Đột biến EGFR chèn đoạn trên exon 20 ít gặp hơn và phần lớn không đáp ứng với điều trị thuốc TKI, ngoại trừ đột biến A763-Y764insFQEA. Đây là đột biến chèn đoạn exon 20 duy nhất nhạy cảm với điều trị các thuốc TKI, với tỉ lệ đáp ứng tới 62,5% và thời gian sống thêm toàn bộ được báo cáo lên đến 22 tháng<sup>2</sup>.

Chúng tôi trình bày một bệnh nhân (BN) nữ 47 tuổi, vào viện vì ho, đau ngực âm ỉ khoảng 1 tháng, hình ảnh cắt lớp vi tính cho thấy khối u lớn thùy trên phổi phải kèm tràn dịch màng phổi phải. BN được điều trị bằng thuốc TKI thế hệ 1 với chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV, tràn dịch màng phổi, có đột biến hiếm EGFR A763-Y764insFQEA trên exon 20. Hiện tại sau 6 tháng điều trị, bệnh ổn định trên chẩn đoán hình ảnh, triệu chứng lâm sàng cải thiện đáng kể và không xuất hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, EGFR A763-Y764insFQEA.

## SUMMARY

### CASE REPORT: PATIENT WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER STAGE IV HAS EGFR MUTATION EXON 20 INSERTION A763-Y764insFQEA TREATED WITH FIRST-GENERATION TYROSIN KINASE INHIBITORS

EGFR mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC) are common with a rate of 40 - 50%, and the most common activating EGFR mutations are in-frame deletions of exon 19 and point mutations of exon 21 (L858R). NSCLC patients with these mutations respond well to EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI)<sup>1</sup>. Exon 20 insertions are less common and most patients with EGFR exon 20 insertions mutations do not respond to treatment with TKIs. An exception is the A763-Y764insFQEA mutation that is sensitive to treatment with TKIs, with a high rate of response was 62.5% and overall survival was reported up to 22,0 months<sup>2</sup>. We present a 47-year-old female patient, admitted to the hospital because of cough and chest pain for about 1 month. Computed tomography scan revealed a large mass in the right upper lobe of the lung with right pleural effusion. The patient was diagnosed with stage IV NSCLC (pleural effusion) with EGFR A763-Y764insFQEA mutation on exon 20. She was treated with a 1st generation TKI drug. Currently, after 6 months of treatment, she showed stable disease, clinical symptoms improved significantly and no serious side effects appeared. **Keywords:** non small cell lung cancer, EGFR A763-Y764insFQEA.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

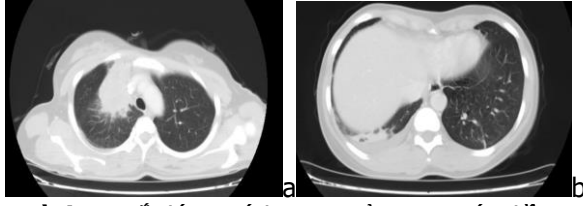
Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) là một protein xuyên màng có hoạt tính kinase giúp truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng từ môi trường ngoại bào đến nội bào, đóng vai trò quan trọng trong hoạt động tế bào. Thống kê cho thấy có tới hơn 50% BN ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) châu Á có biểu hiện EGFR, đặc biệt ở quần thể phụ nữ trẻ, không hút thuốc<sup>1</sup>. Các chất ức chế nhắm vào vùng kinase của EGFR đã được phát triển và đạt được những kết quả điều trị khả quan trên lâm sàng, đặc biệt hiệu quả ở những BN có khối u chứa các đột biến nhạy cảm trong miền tyrosine kinase của gen EGFR, như đột biến mất đoạn trên exon 19 hoặc đột biến điểm trên exon 20 L858R. Đột biến chèn trên exon 20 là đột biến EGFR phổ biến thứ

3, chiếm khoảng 2% BN UTPKTBN, tuy nhiên phần lớn có tỷ lệ đáp ứng thấp với các thuốc TKI thế hệ 1,2,3<sup>3</sup>. Do vậy, theo các hướng dẫn điều trị lớn hiện nay, lựa chọn đầu tay cho những BN UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR chèn đoạn trên exon 20 là phác đồ thuốc mới amivantamab phối hợp hóa trị<sup>4</sup>. Tuy nhiên, đột biến EGFR A763-Y764insFQEA là ngoại lệ. Dù chỉ chiếm 5-6% tổng số đột biến trên exon 20, đây là đột biến duy nhất mà cấu trúc động học ở mức độ phân tử tương tự với các đột biến nhạy cảm khác, được báo cáo có đáp ứng tốt với các thuốc TKI hiện có (62,5% [95% CI: 39%-86%], n = 16, sống thêm toàn bộ 22, 0 tháng [95% CI: 16,0 - 25 tháng])<sup>2</sup>.

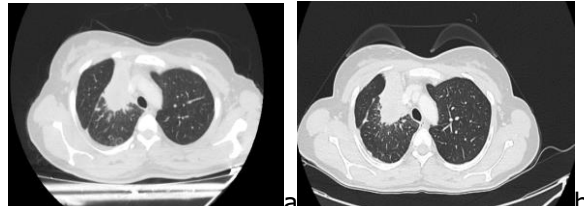
Nhân một trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến EGFR A763-Y764insFQEA, được điều trị bằng TKI thế hệ 1, chúng tôi điểm lại y văn, mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, cũng như kết quả điều trị của BN.

## II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

BN nữ, 39 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, không hút thuốc, BN đến khám và nhập viện khoa Nội 2 bệnh viện K với triệu chứng ho kéo dài kèm đau ngực trái âm ỉ một tháng, không sốt, không khó thở. Đáng giá lâm sàng BN có thể trạng trung bình (BMI: 18.34), nhịp tim: 80 chu kỳ/ phút, huyết áp: 120/70 mmHg, khám hạch ngoại vi sờ thấy hai hạch thượng đòn phải, hạch lớn kích thước 1x1cm, cứng chắc, tim nhịp đều, phổi hai bên thông khí tốt, bụng mềm, không trướng, không sờ thấy khối bất thường. Trên phim cắt lớp vi tính ngực phát hiện có khối u kích thước 47x67mm vùng đỉnh phổi phải, bờ không đều, ngấm thuốc mạnh không đồng nhất sau tiêm kèm vài nốt vệ tinh kích thước 4-8mm phổi 2 bên, dịch màng phổi phải 15mm. Sinh thiết hạch thượng đòn phải làm giải phẫu bệnh thu được kết quả: Hạch di căn carcinoma tuyến, xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) phát hiện đột biến EGFR A763-Y764insFQEA tại exon 20 với tỷ lệ 38%. BN được chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, chụp cộng hưởng từ sọ não và chụp xạ hình xương đánh giá giai đoạn, kết quả không phát hiện tổn thương thứ phát khác. Dựa trên thăm khám lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng như trên, BN được chẩn đoán: Ung thư phổi phải không tế bào nhỏ cT4N3M1 giai đoạn IV (tràn dịch màng phổi, theo dõi di căn phổi đối bên) có đột biến EGFR A763-Y764insFQEA. Các kết quả xét nghiệm công thức máu, hóa sinh máu, vi sinh trong giới hạn bình thường.



**Hình 1:** Cắt lớp vi tính ngực của BN trước điều trị có hình ảnh nốt tổn thương kích thước 47x67mm, bờ không đều, kèm theo dịch màng phổi phải 15mm



**Hình 3:** Hình ảnh chụp cắt lớp vi tính ngực tại thời điểm sau điều trị 3 tháng (a) và sau điều trị 6 tháng (b)

**KẾT QUẢ PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN GEN**

THÔNG TIN BỆNH NHÂN		LABcode			
Họ tên	: NGUYỄN THỊ HUYỀN	Năm sinh	: 1977	Giới tính	: NỮ
Chẩn đoán	: K phổi	Mẫu	: BV K3	BSCD	
Ngày nhận mẫu	: 19/07/2023	Nơi thu mẫu	: BV K3	Ngày trả KQ	: 24/07/2023

KẾT QUẢ		
Kết quả này chỉ có ý nghĩa trên mẫu nghiệm phẩm nhận được		
GENE	Thế đột biến   Thay đổi trình tự	TY LỆ (%)
EGFR	EGFR_A763_Y764insFQEA_NM_005228.5:c.2284-5_2290dup	38%
ALK	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
ROS1	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
KRAS	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
BRAF	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
NTRK	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
MET	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
NRAS	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
PIK3CA	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	
HER2	Chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng	

**KẾT LUẬN** Phát hiện đột biến A763\_Y764insFQEA trên gen EGFR

Tại thời điểm phân tích chưa phát hiện đột biến có ý nghĩa lâm sàng trên các gen ALK, ROS1, KRAS, BRAF, NTRK, MET, NRAS, PIK3CA, HER2

**Hình 2:** Kết quả phân tích đột biến gen: phát hiện đột biến A763\_Y764insFQEA trên gen EGFR

Với kết luận đó, BN được điều trị thuốc TKI thế hệ 1, gefitinib (Iressa 250mg liều ngày 1 viên uống buổi sáng trước khi ăn). BN dung nạp tốt với điều trị, có biểu hiện tác dụng phụ trên da (nổi mụn nước vùng mặt, da đầu) tháng điều trị thứ 1,2 ở mức độ nhẹ, không báo cáo bất kỳ tác dụng ngoại ý nào khác. Sau 3 tháng điều trị (tháng 10/2023), BN được đánh giá đáp ứng điều trị bằng thăm khám lâm sàng và chụp phim cắt lớp vi tính ngực. Về lâm sàng, BN đỡ ho, không còn đau tức ngực, hạch thượng đòn phải không còn sờ thấy. Kết quả CT ngực ghi nhận khối u đỉnh phổi phải kích thước 40x55mm (giảm so với phim chụp trước điều trị), vôi nốt vệ tinh phổi 2 bên kt 4mm, dịch màng phổi phải số lượng 5mm. Theo thang điểm RECIST 1.1, đánh giá bệnh ổn định (tổn thương giảm 25,6%). Tiếp tục duy trì điều trị theo phác đồ ban đầu, đánh giá lại sau 6 tháng (tháng 1/2024), khám lâm sàng BN ổn định, giảm tình trạng mụn, tác dụng phụ trên da, không sờ thấy hạch ngoại vi, kết quả chụp CT ngực cho thấy khối u phổi phải kt 45x56mm (thay đổi không đáng kể so với phim chụp tháng 10/2023), các nốt vệ tinh phổi 2 bên kích thước 4mm, không có dịch màng phổi. BN được tiếp tục duy trì gefitinib, hiện tại đến tháng thứ 7.



**Hình 4:** Hình ảnh BN sau điều trị 3 tháng với gefitinib xuất hiện tác dụng phụ trên da độ 1

**III. BÀN LUẬN**

Bằng việc phát hiện đột biến EGFR ở BN ung thư phổi vào năm 2004 cũng như vai trò của con đường truyền tín hiệu qua thụ thể này với tiến triển bệnh, trong hơn hai thập kỉ qua, các thuốc ức chế tyrosin kinases (TKIs) được nghiên cứu và phát triển không ngừng tạo nên những kết quả điều trị khả quan (trên những quần thể BN phù hợp), đã được báo cáo trong nhiều thử nghiệm lâm sàng<sup>5</sup>. Khác với những đột biến EGFR nhạy cảm với điều trị như đột biến mất đoạn exon 19, đột biến điểm L858R, đa số đột biến chèn đoạn exon 20 được biết đến có đáp ứng kém với các thuốc ức chế EGFR đang được cấp phép hiện nay. Tuy nhiên đây là một nhóm các đột biến không đồng nhất. Về mặt cấu trúc, đột biến exon 20 A763\_Y764insFQEA xảy ra trong chuỗi xoắn C của gen EGFR, vị trí gần đoạn chuyển tiếp của exon 19 và 20, có ái lực cao với gefitinib trong thử nghiệm phòng thí nghiệm và nhạy cảm với erlotinib trong mô hình thiết kế dòng tế bào. Ở mức độ động học phân tử và enzyme, đột biến A763\_Y764insFQEA trên exon 20 gần giống với L858R và đột biến xóa exon 19 hơn so với các đột biến EGFR exon20ins khác, điều này có thể giải thích tại sao các khối u này có xu hướng nhạy cảm với các chất ức chế EGFR thế hệ đầu tiên<sup>6</sup>.

Từ những phát hiện đó, BN UTPKTBngiai đoạn muộn đã được ứng dụng điều trị với các thuốc ức chế EGFR trên thực hành lâm sàng.

Tháng 9 năm 2020, một báo cáo tổng hợp của Pedro E.N.S và cộng sự đăng trên tạp chí JTO Clinical and Research Reports đã thống kê 16 trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến A763\_Y764insFQEA trên gen EGFR được điều trị bằng thuốc TKI các thế hệ (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib, mobocertinib)<sup>2</sup>. Về dịch tễ, thống kê cho thấy đa số BN phù hợp với nhóm đối tượng có tỉ lệ đột biến EGFR cao: nữ giới, không có tiền sử hút thuốc, thể mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến. Phân tích kết quả điều trị trên nhóm BN này thấy tỉ lệ đáp ứng đạt 62,5% (95% CI: 39%–86%), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 5,5 tháng (95% CI: 3,8-14,5 tháng), sống thêm toàn bộ 22,0 tháng (95%CI: 16,0 – 25,0 tháng)<sup>2</sup>. Đáp ứng trên chẩn đoán hình ảnh và lợi ích lâm sàng đạt hiệu quả nhất với TKI thế hệ 1, tuy nhiên do cỡ mẫu nghiên cứu còn hạn chế, chưa có kết luận về lựa chọn thuốc TKI tối ưu nhất trên nhóm BN này. Tương tự, nghiên cứu của Guanian Yang tại Trung Quốc khi xem xét các BN có biến thể chèn đoạn ít gặp trên exon 20, khảo sát 8 BN có đột biến A763\_Y764insFQEA được điều trị bằng các thuốc TKI cho thấy tỉ lệ đáp ứng 25%, lợi ích lâm sàng đạt 87,5% với PFS dao động từ 3,1 đến 24,0 tháng<sup>7</sup>. Với những kết quả đó, theo hướng dẫn mới nhất của NCCN, phác đồ đầu tay cho UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến chèn đoạn exon 20 trên gen EGFR là hóa chất dựa trên nền tảng platinum, ngoại trừ trường hợp biến thể A763\_Y764insFQEA có đáp ứng tốt với các thuốc ức chế EGFR<sup>4</sup>.

Trong báo cáo này, đây là BN ung thư phổi đầu tiên của chúng tôi có chứa đột biến A763\_Y764insFQEA trên exon 20 của gen EGFR, mở ra cơ hội áp dụng những cập nhật điều trị trên thế giới vào lâm sàng tại Việt Nam. BN được lựa chọn điều trị với thuốc TKI thế hệ 1 – gefitinib liều 250mg hàng ngày dựa trên những dự báo đáp ứng nhạy cảm với thuốc, sự dung nạp thuốc và tỉ lệ tác dụng phụ trên da thấp hơn so với erlotinib<sup>8</sup>. Chúng tôi cũng sử dụng những phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại để đánh giá giai đoạn bệnh cũng như đáp ứng điều trị. Sau 3 tháng điều trị, khối u phổi phải giảm kích thước, không còn sờ thấy hạch thượng đòn, sau 6 tháng tiếp tục duy trì bệnh ổn định và không xuất hiện các tác dụng phụ nghiêm trọng, chúng tôi đã thảo luận cùng BN và thống nhất tiếp tục điều trị với gefitinib cho đến khi bệnh tiến triển. Ca bệnh đầu tiên với kết quả điều trị khả quan và thống nhất với các báo cáo trên thế giới giúp chúng tôi có góc nhìn thực tế về hiệu quả của thuốc TKI đối với BN có đột biến

A763\_Y764insFQEA trong giai đoạn di căn, đồng thời củng cố thêm hiệu quả của nhóm thuốc điều trị nhắm trúng đích này khi cá thể hóa điều trị với những BN có đột biến trên exon 20, vốn được cho là một nhóm đột biến không đáp ứng với liệu pháp TKI.

#### IV. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng của chúng tôi bàn về một trường hợp UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến hiếm gặp A763-Y764insFQEA tại exon 20 trên gen EGFR, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosin kinase thế hệ 1 (gefitinib) duy trì bệnh ổn định trên chẩn đoán hình ảnh, các triệu chứng lâm sàng của BN được cải thiện rõ rệt và các tác dụng phụ chấp nhận được. Ca bệnh này cho thấy việc cần thiết phải xác định chính xác kiểu gen đột biến cũng như cá thể hóa điều trị trong thực hành lâm sàng, đồng thời cập nhật ứng dụng các tiến bộ mới trong y học sẽ giúp tối ưu hóa lợi ích điều trị cho người bệnh.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Melosky B, Kambartel K, Häntschel M, 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.
2. **Vasconcelos PENS, Gergis C, Viray H, et al.** EGFR-A763\_Y764insFQEA Is a Unique Exon 20 Insertion Mutation That Displays Sensitivity to Approved and In-Development Lung Cancer EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors. *JTO Clin Res Rep.* 2020;1(3):100051.
3. **Park K, Haura EB, Leigh NB, et al.** Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-3402.
4. **NCCN Guidelines Committee.** Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, version 4.2024. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
5. **O'Leary C, Gasper H, Sahin KB, et al.** Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). *Pharmaceuticals.* 2020;13(10):273.
6. **Yasuda H, Park E, Yun CH, et al.** Structural, biochemical, and clinical characterization of epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations in lung cancer. *Sci Transl Med.* 2013;5(216):216ra177.
7. **Yang G, Yang Y, Hu J, Xu H, Zhang S, Wang Y.** EGFR exon 20 insertion variants A763\_Y764insFQEA and D770delinsGY confer favorable sensitivity to currently approved EGFR-specific tyrosine kinase inhibitors. *Front Pharmacol.* 2022;13:984503.
8. **P T, B V, C G, Jm J, K P, M V.** A comparative study on erlotinib & gefitinib therapy in non-small cell lung carcinoma patients. *Indian J Med Res.* 2019;150(1).