

RESULTS OF NEXT GENERATION SEQUENCING OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT ONCOLOGY CENTER - THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Hoang Minh Tu, Tran Bao Ngoc*, Nguyen Phuong Sinh

TNU – University of Medicine and Pharmacy

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 19/3/2025 Revised: 03/4/2025 Published: 03/4/2025	The study was conducted on 164 patients with non-small cell lung cancer who underwent next-generation sequencing. Next-generation sequencing specimens were from tissue biopsies (82.9%); liquid biopsies (pleural fluid, blood) 17.1%. The results showed that the rate of gene mutations accounted for 68.9%, of which the most common EGFR gene mutation accounted for 27.4%; followed by mutations in KRAS (23.2%); ALK (6.1%); HER2 (6.7%); BRAF (3.7%); ROS1 (2.4%); NRAS (1.2%); double mutations accounted for 10.4%. Analysis of EGFR mutations: mainly detected in exon 21 and exon 19 (deletion mutation in exon 19 (Del) 44.4%; in exon 21 L858R accounted for 40%, exon 20 4.44%). In addition, other rare mutations were also detected such as H773A, L768C, G719A, G719C, S768I, G719D, L861Q with a prevalence of 2.22 to 6.66%. Double mutations in the EGFR gene were quite high, accounting for 17.77%. Thus, Next-generation sequencing specimens gene sequencing detects many mutations in patients with non-small cell lung cancer, thereby helping with effective targeted therapy.
KEYWORDS Lung cancer Non-small cell Next-generation sequencing Gene mutation Thai Nguyen	

KẾT QUẢ GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU – BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Hoàng Minh Tú, Trần Bảo Ngọc*, Nguyễn Phương Sinh

Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 19/3/2025 Ngày hoàn thiện: 03/4/2025 Ngày đăng: 03/4/2025	Nghiên cứu được thực hiện trên 164 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được làm xét nghiệm giải trình tự gen thể hệ mới. Mẫu bệnh phẩm làm NGS từ sinh thiết mô 82,9%; sinh thiết lỏng (dịch màng phổi, máu) 17,1%. Kết quả cho thấy tỷ lệ các đột biến gen chiếm 68,9%, trong đó đột biến gen EGFR thường gặp nhất chiếm 27,4%; các đột biến KRAS (23,2%); ALK (6,1%); HER2 (6,7%); BRAF (3,7%); ROS1 (2,4%); NRAS (1,2%); đột biến kép chiếm 10,4%. Phân tích đột biến EGFR: chủ yếu được phát hiện ở exon 21 và exon 19 (đột biến xóa đoạn ở exon 19 (Del) 44,4%; ở exon 21 L858R chiếm 40%, exon 20 4,44%). Ngoài ra, các đột biến hiếm gặp khác cũng được phát hiện như H773A, L768C, G719A, G719C, S768I, G719D, L861Q với tỷ lệ lưu hành 2,22 đến 6,66%. Đột biến kép trên gen EGFR khá cao chiếm 17,77%. Như vậy, giải trình tự gen thể hệ mới phát hiện nhiều đột biến ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ từ đó giúp điều trị đích hiệu quả.
TỪ KHÓA Ung thư phổi Không tế bào nhỏ Giải trình tự gen thể hệ mới Đột biến gen Thái Nguyên	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.12347>

* Corresponding author. Email: tranbaongoc@tump.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC) 2022 trên thế giới có hơn 2,2 triệu ca mới mắc UTP và ước tính có gần 1,8 triệu người tử vong do căn bệnh này. Tại Việt Nam theo ghi nhận của Globocan 2022 có 26.262 ca mắc mới, đứng thứ hai trong tổng số các bệnh ung thư [1].

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, UTP được chia làm 2 nhóm chính là UTP tế bào nhỏ và UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Nhóm UTPKTBN chiếm khoảng 80-85% chia làm 3 thể mô bệnh học chính gồm các nhóm ung thư (UT) biểu mô tuyến, UT biểu mô vảy, UT biểu mô tế bào lớn [2].

Với sự phát triển mạnh mẽ theo xu hướng y học cá thể hóa, các đích phân tử ung thư cùng liệu pháp miễn dịch được quan tâm với lợi ích rõ rệt so với các phương pháp điều trị kinh điển. Các nghiên cứu di truyền học trong bệnh lý ung thư đã phát hiện ra nhiều loại đột biến gen quan trọng là cơ sở cho các thuốc điều trị đích - thuốc kháng tyrosin kinase (TKIs). Thuốc đích nhắm vào các đột biến này thông qua các thụ thể trên bề mặt tế bào nhằm phá vỡ đường truyền tín hiệu nội bào, ức chế sự phát triển và thúc đẩy quá trình chết tự nhiên của tế bào u, từ đó làm giảm kích thước và tiêu diệt khối u [3], [4].

Để xác định đột biến trên các gen mục tiêu của điều trị đích, có nhiều phương pháp giải trình tự gen trong đó phương pháp giải trình tự gen Sanger thường được dùng để phát hiện các đột biến gen, tuy nhiên, chi phí cao, tốn thời gian và độ nhạy thấp để phát hiện các alen đột biến ở tần số thấp. Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) xác định được đồng thời đột biến của nhiều gen mục tiêu không chỉ trên mẫu sinh thiết mô mà còn thực hiện được trên mẫu sinh thiết lỏng với độ bao phủ cao và chi phí hợp lý khi cần khảo sát cùng lúc nhiều gen [5]-[8].

Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên đã ứng dụng phương pháp NGS trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý ung thư, đặc biệt là UTPKTBN từ năm 2023 nhưng chưa có báo cáo, tổng kết. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát tình trạng đột biến gen ở người bệnh UTPKTBN qua phương pháp NGS.*

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

164 bệnh nhân UTPKTBN được xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ 01/2023 đến 10/2024.

* Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ.
- Được xét nghiệm NGS.
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

* Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm nghiên cứu

Địa điểm thu nhận bệnh nhân: Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Địa điểm xét nghiệm NGS: 186-188 Nguyễn Duy Dương, phường 3 quận 10, Thành phố Hồ Chí Minh - Phòng xét nghiệm di truyền - Viện Di truyền y học.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả, thiết kế cắt ngang.

2.4. Cơ mẫu nghiên cứu

Mẫu thuận tiện, bao gồm tất cả các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn trong thời gian nghiên cứu.

2.5. Các biến số nghiên cứu và cách thu thập

- Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, tiền sử hút thuốc lá, thuốc láo, giai đoạn bệnh...
- Tình trạng đột biến gen ở người bệnh UTPKTBN qua phương pháp NGS.
- * Quy trình nghiên cứu:
 - Các thông tin được thu thập theo mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn.
 - Giải thích đạt sự đồng thuận của người bệnh.
 - Xét nghiệm đột biến từ mô u và/hoặc sinh thiết lỏng bằng NGS tại Viện Di truyền y học – Thành phố Hồ Chí Minh.
 - Diễn giải kết quả.

2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi thu thập sẽ được xử lý theo các thuật toán thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 25.0.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu trên tinh thần tự nguyện. Các thông tin bệnh nhân và người nhà cung cấp hoàn toàn được giữ bí mật và được mã hóa.

Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của Ban Giám đốc, lãnh đạo các khoa, phòng của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Các thông tin thu được của bệnh nhân chỉ dùng với mục đích nghiên cứu.

Nghiên cứu chỉ nhằm vào việc bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho nhân dân chứ không nhằm mục đích nào khác.

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Kết quả nghiên cứu

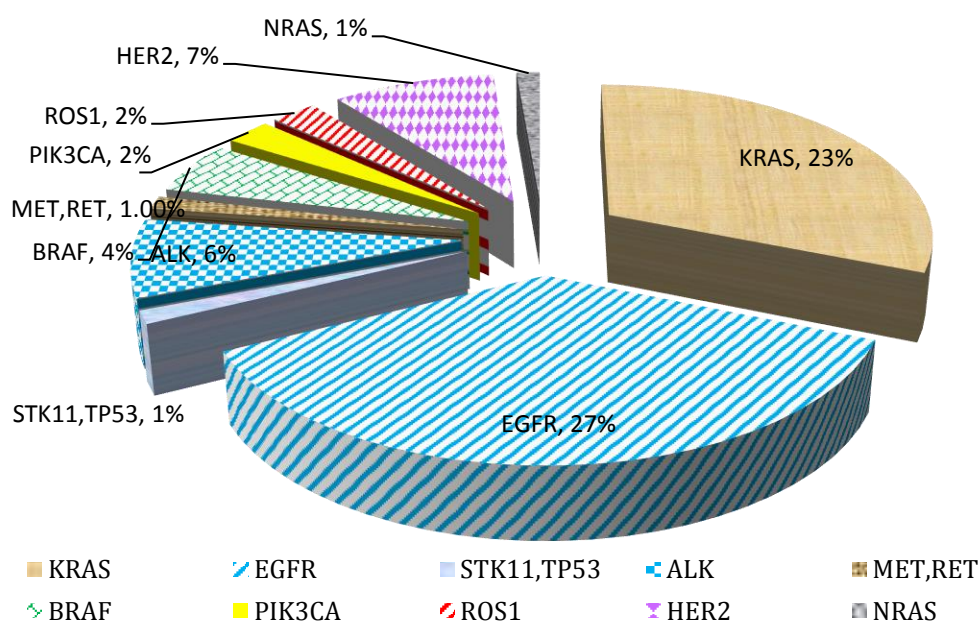
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n = 164)

Đặc điểm chung		Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	≤ 40	3	1,8
	41-50	10	6,1
	51-60	32	19,5
	61-70	66	40,3
	71-80	41	25
	≥ 81	12	7,3
	Tuổi trung bình (khoảng)		65,04 ± 10,14 (34 - 93)
Giới	Nam	119	72,6
	Nữ	45	27,4
Hút thuốc	Nam	89	74,8
	Nữ	3	6,7
Giai đoạn	I-II	6	3,6
	IIIA	8	4,9
	IIIB-IIIC	48	29,3
	IV	102	62,2
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	150	91,5
	Ung thư biểu mô vảy	11	6,7
	Ung thư biểu mô tế bào lớn	3	1,8
Mẫu bệnh phẩm	Mẫu mô	136	82,9
	Mẫu sinh thiết lỏng	28	17,1

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhận được 164 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Sau khi hoàn thành thông tin các biến số theo bệnh án nghiên cứu, chúng tôi thu được các kết quả như trên Bảng 1.

Số liệu tại Bảng 1 cho thấy: Tuổi trung bình là $65,04 \pm 10,14$ (khoảng 34 - 93 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 2,64/1. Giai đoạn IV chiếm tỷ lệ 62,2% (102 BN), tiếp đến là nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB-C với 29,3% (48 BN). Thể bệnh ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao trong nhóm nghiên cứu (91,5%). Mẫu bệnh phẩm sinh thiết mô chiếm phần lớn (82,9%). Mẫu sinh thiết lòng (dịch màng phổi, máu) chiếm 17,1%.

Tình trạng đột biến gen của đối tượng nghiên cứu qua giải trình tự gen thể hệ mới được thể hiện ở Hình 1. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư không tế bào nhỏ trong nhóm nghiên cứu mang gen đột biến khá cao chiếm tỷ lệ 68,9% (113/164 BN).



Hình 1. Tỷ lệ đột biến

Bảng 2. Tình trạng đột biến gen của đối tượng nghiên cứu theo giới (n = 164)

Tình trạng đột biến	Giới	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Đột biến EGFR	Nam	25	15,2
	Nữ	20	12,2
Đột biến KRAS	Nam	36	21,9
	Nữ	02	1,3
Đột biến ALK	Nam	04	2,4
	Nữ	06	3,7
Đột biến ROS1	Nam	02	1,2
	Nữ	02	1,2
Đột biến HER2	Nam	07	4,3
	Nữ	04	2,4
Đột biến BRAF	Nam	06	3,7
Đột biến PIK3CA	Nam	03	1,8
Đột biến NRAS	Nam	02	1,2
Đột biến MET, RET	Nam	02	1,2
Đột biến STK11, TP53	Nam	02	1,2
Đột biến kép	Nam	12	7,3
	Nữ	5	3,1

Hình 1 cho thấy: trong nhóm BN nghiên cứu, tỷ lệ đột biến EGFR cao nhất với 27,4% (45 BN); tiếp đến là đột biến KRAS với 23,3% (38 BN). Các đột biến khác ít xuất hiện hơn là ALK 6,1%; ROS1 2,4%; BRAF 3,7%.

Kết quả Bảng 2 cho thấy: tỷ lệ bệnh nhân nam ung thư không tế bào nhỏ trong nhóm mang gen đột biến cao với 89 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 78,7%; nữ chiếm 21,3% (24 BN). Trong đó, nam bệnh nhân mang đột biến KRAS chiếm tỷ lệ cao nhất với 21,9% (36 BN) tiếp đến là đột biến EGFR với 15,2% (25 BN). Nữ mang gen đột biến EGFR chiếm 12,2%. Có 17 BN đột biến kép (từ 2 gen trở lên).

Bảng 3. Các dạng đột biến thường gặp của gen EGFR (n = 45)

Tình trạng đột biến	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Exon 19 Del	20	44,4
Exon 21 L858R	18	40
Exon 20	2	4,44
L861	3	6,66
T790M	1	2,22
G719	3	6,66
Đột biến khác	6	13,33
Đột biến kép	8	17,77

Trong 45 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ở Bảng 3, gen đột biến EGFR gặp đột biến xóa đoạn trên exon 19 (Del19) cao nhất ở 20 bệnh nhân, chiếm 44,4%. Tiếp đến là đột biến điểm L858R trên exon 21 chiếm 40%. Các đột biến hiếm xảy ra trên exon 20 và các đột biến điểm khác chiếm tỷ lệ thấp. Ngoài ra có 08 bệnh nhân mắc đột biến kép trên gen EGFR, chiếm 17,77%.

Bảng 4. Các dạng đột biến thường gặp của gen KRAS (n = 38)

Tình trạng đột biến	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
G12[S R C A D V]	29	76,3
G13[A D V S R C]	5	13,2
Đột biến khác	4	10,5
Đột biến kép	8	21

Trong 38 bệnh nhân UTPKTBN tại Bảng 4 mang gen đột biến KRAS, thường gặp đột biến trên exon 2 ở gốc G12 cao nhất ở 29 bệnh nhân, chiếm 76,3 %. Tiếp đến là gốc G13 chiếm 13,2%. Đột biến khác chiếm 10,5%. Ngoài ra, 8 bệnh nhân mắc đột biến kép gen KRAS với 1 gen khác chiếm 21%. Không có trường hợp nào cùng lúc mang 2 đột biến gen KRAS.

3.2. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số bệnh nhân thuộc nhóm ung thư biểu mô (UTBM) tuyến (91,5%). UTBM vảy và UTBM tế bào lớn chiếm tỷ lệ rất ít (6,7% và 1,8%) trong tổng số bệnh nhân. Trong số 164 BN nghiên cứu chỉ gặp 3 loại này. Kết quả phù hợp với nghiên cứu trên thế giới cho thấy đây là 3 loại mô bệnh học phổ biến nhất trong UTPKTBN, như nghiên cứu của Gurrola trong 206 bệnh nhân UTPKTBN, UTBM tuyến chiếm 74,7%, UTBM vảy chiếm 22,3% và UTBM tế bào lớn 2,6% [6].

UTPKTBN là loại ung thư phổi phổ biến nhất với tỷ lệ cao các đột biến mắc phải. Phổ đột biến gen liên quan đến điều trị đích trong UTPKTBN là rất quan trọng để hướng dẫn điều trị đích nhằm cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân. Mặc dù tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do UTPKTBN ở Việt Nam cao, nhưng phổ đột biến gen liên quan đến điều trị đích của bệnh nhân Việt Nam vẫn chưa được kiểm tra kỹ lưỡng. Nghiên cứu đã áp dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới hàng loạt mô u để xác định những thay đổi trong một số gen điều khiển chính (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, NRAS, MET, HER2, PIK3CA, RET, TP53, SKT11...) ở 164 bệnh nhân UTPKTBN.

Các thay đổi di truyền mắc phải trong một số gen điều khiển dẫn đến sự phát triển và xâm lấn của khối u, đồng thời những bệnh nhân có một số đột biến nhất định có thể được hưởng lợi từ các liệu pháp điều trị đích [7]. Phát hiện này phù hợp với nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại

Việt Nam sử dụng cùng một bảng 6 gen này [8]. Trong các đột biến gen, đột biến thường gặp nhất là EGFR (27,4%) và KRAS (23,2%), tiếp theo là HER2 (6,7), ALK (6,1%) và đột biến kép (10,4%) [9].

Tỷ lệ đột biến EGFR là 27,4% thấp hơn với một số nghiên cứu trước đây như nghiên cứu PIONEER (2014) đánh giá tình trạng đột biến gen EGFR trên các bệnh nhân châu Á bị UTBM tuyến. Kết quả nhận thấy tỷ lệ đột biến EGFR tại Trung Quốc là 50,2%, Ấn Độ (22,2%), Thái Lan (53,8%), Việt Nam (64,2%) [10].

Tỷ lệ đột biến KRAS trong nghiên cứu này thấp hơn so với nhóm bệnh nhân da trắng MSK-IMPACT (23,2% so với 26,9%) [11] và cao hơn nhóm Đông Á (Trung Quốc) (23,2% so với 8,0%) [12]. Các đột biến KRAS được phát hiện ở 30% bệnh nhân UTPKTBN không đáp ứng với điều trị TKIs. Tuy nhiên, việc sử dụng tình trạng đột biến KRAS như một dấu hiệu dự đoán xấu của liệu pháp TKIs vẫn còn gây tranh cãi do kết quả không nhất quán thu được từ nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích gộp [12]. Điều thú vị là các đột biến KRAS, đặc biệt là đột biến phổ biến nhất G12C, khi cùng tồn tại với biểu hiện PD-L1 trong khối u của bệnh nhân, được cho là có tiên lượng không thuận lợi hỗ trợ lợi ích tiềm năng của thử nghiệm đột biến KRAS trong việc lựa chọn bệnh nhân cho liệu pháp miễn dịch.

Tỷ lệ đột biến ALK trong nghiên cứu cao hơn so với nhóm bệnh nhân da trắng MSK-IMPACT (6,7% so với 4,4%) [11] và cũng cao hơn nhóm Đông Á (6,7% so với 5,2%) [13]. Tỷ lệ đột biến ALK được xác định trong nghiên cứu tương đồng với các nghiên cứu đã được Hiệp hội nghiên cứu ung thư Hoa Kỳ công bố trong dự án AACR GENIE dao động từ 5 đến 7% [14].

Tỷ lệ đột biến BRAF trong nghiên cứu thấp hơn so với nhóm bệnh nhân da trắng MSK-IMPACT (3,7% so với 5,2%) [11] và cao hơn nhóm Đông Á (3,7% so với 1,3%) [13].

Tỷ lệ thấp đột biến NRAS (1,2%) và ROS1 (2,4%) tương đồng với 1 nghiên cứu tại Việt Nam thực hiện trên 350 bệnh nhân UTPKTBN đa trung tâm [14] phát hiện được tỷ lệ đột biến ROS1 là 2,3% và đột biến NRAS là 0,6%. Tỷ lệ đột biến NRAS trong nghiên cứu MSK-IMPACT là 1,2% trên số lượng mẫu là 764 bệnh nhân [11]. Tỷ lệ đột biến ROS1 trong nghiên cứu nhóm Đông Á là 0,8% trên số lượng mẫu là 361 bệnh nhân [13].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về cơ bản tương đồng với các công bố trước đây về sự thường gặp đột biến EGFR và KRAS trong UTPKTBN, tuy nhiên có sự khác biệt chút ít về giới tính, tiền sử lạm dụng thuốc lá/thuốc lào phải chăng do các kỹ thuật xác định đột biến gen, sự khác biệt chủng tộc, giai đoạn bệnh cũng như sự khác biệt ở mỗi cơ sở xét nghiệm NGS từ cách lấy mẫu bệnh phẩm, xử lý kết quả hay phiên giải kết quả. Đây là sự gợi mở cho các nghiên cứu sâu hơn để kiểm chuẩn các trung tâm xét nghiệm NGS cho UTP nói riêng, cũng như các bệnh lý ung thư khác nói chung.

Hạn chế của nghiên cứu khi chưa đầy đủ thông tin để phân tích sâu hơn về tình trạng đột biến với các thể mô bệnh học khác nhau của UTPKTBN, chưa phân tầng các yếu tố nguy cơ với từng tình trạng đột biến (do cỡ mẫu chưa đủ lớn), cũng như tập trung hơn với các tình trạng đột biến kép. Các tồn tại này sẽ được nhóm nghiên cứu lưu tâm và tiếp tục theo dõi, công bố kết quả sâu sắc hơn ở những bài báo trong tương lai.

Hiện nay, bối cảnh điều trị UTP thay đổi nhanh chóng trên thế giới và Việt Nam. Điều trị nhắm trúng đích trên từng đột biến cụ thể giúp bác sĩ có lựa chọn hiệu quả và phù hợp cho từng đối tượng bệnh nhân. NGS là phương pháp xét nghiệm hiệu quả giúp xác định hầu hết những đột biến có thuốc đã được phát hiện, nghiên cứu có thuốc điều trị, những đột biến mới, hiếm gặp, những đột biến phối hợp. EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, NTRK... là những đích có thuốc đã được chứng minh có hiệu quả trong những bệnh nhân phù hợp. Hy vọng trong tương lai sẽ phát hiện ra nhiều thuốc đích mới, phối hợp đa đích với các đích mới, phối hợp với các thuốc hóa chất và miễn dịch... góp phần kéo dài thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn.

4. Kết luận

Qua nghiên cứu 164 bệnh nhân UTPKTBN được làm xét nghiệm NGS tại Trung tâm Ung bướu Thái Nguyên từ 01/2023 đến 10/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tỷ lệ các đột biến gen ở bệnh nhân UTPKTBN là 68,9%. Bệnh nhân có ít nhất 1 đột biến gen; EGFR là gen đột biến thường gặp nhất, chiếm 27,4%; đột biến KRAS chiếm 23,2%; ALK chiếm 6,1%; HER2 chiếm 6,7%; BRAF chiếm 3,7%; ROS1 chiếm 2,4%; NRAS chiếm 1,2%. Trong nghiên cứu này, đột biến kép chiếm 10,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung, *et al.*, "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J. Clin.*, vol. 74, no. 3, pp. 229-263, 2024, doi:10.3322/caac.21834.
- [2] H. Popper, "Pathologic diagnosis of lung cancer - recent developments," *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 36, no. 1, pp. 57-62, 2024, doi:10.1097/CCO.0000000000001011.
- [3] F. R. Hirsch, G. V. Scagliotti, J. L. Mulshine, *et al.*, "Lung cancer: current therapies and new targeted treatments," *Lancet*, vol. 389, no. 10066, pp. 299-311, 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8.
- [4] C. Wang, X. Yuan, and J. Xue, "Targeted therapy for rare lung cancers: Status, challenges, and prospects," *Mol. Ther.*, vol. 31, no. 7, pp. 1960-1978, 2023, doi: 10.1016/j.ymthe.2023.05.007.
- [5] A. C. Tan, G. G. Y. Lai, G. S. Tan, *et al.*, "Utility of incorporating next-generation sequencing (NGS) in an Asian non-small cell lung cancer (NSCLC) population: Incremental yield of actionable alterations and cost-effectiveness analysis," *Lung Cancer*, vol. 139, pp. 207-215, 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.022.
- [6] C. M. Gurrola-Diaz, A. E. Gonzalez-Santiago, R. Troyo-Sanroman, and L. A. Mendoza-Topete, "Lung cancer histological types and diagnostic methods in a tertiary care facility," *Gac. Med. Mex.*, vol. 145, no. 2, pp. 97-101, 2009.
- [7] L. J. Tafe, K. J. Pierce, J. D. Peterson, *et al.*, "Clinical Genotyping of Non-Small Cell Lung Cancers Using Targeted Next-Generation Sequencing: Utility of Identifying Rare and Co-mutations in Oncogenic Driver Genes," *Neoplasia*, vol. 18, no. 9, pp. 577-583, 2016, doi: 10.1016/j.neo.2016.07.010.
- [8] H. A. T. Dang, T. T. Q. Vu, X. T. Le, *et al.*, "Application of liquid biopsy in detection egfr mutation in non-small cell lung cancer patients," *Ho Chi Minh City Journal of Medicine*, vol. 1, no. 25, pp. 138-143, 2021.
- [9] A. H. Dang, V. U. Tran, T. T. Tran, *et al.*, "Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population," *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, 2020, Art. no. 2707, doi: 10.1038/s41598-020-59744-3.
- [10] Y. Shi, J. S. Au, S. Thongprasert, *et al.*, "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER)," *J. Thorac. Oncol.*, vol. 9, no. 2, pp. 154-162, 2014, doi: 10.1097/JTO.0000000000000033.
- [11] A. Zehir, R. Benayed, R. H. Shah, *et al.*, "Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients," *Nat. Med.*, vol. 23, no. 6, pp. 703-713, 2017, doi: 10.1038/nm.4333.
- [12] R.E. Goulding, M. Chenowet, G.C. Carter, *et al.*, "KRAS mutation as a prognostic factor and predictive factor in advanced/metastatic non-small cell lung cancer: A systematic literature review and meta-analysis," *Cancer Treat Res Commun*, no. 24, 2020, doi: 10.1016/j.ctarc.2020.100200.
- [13] R. Wang, Y. Zhang, Y. Pan, *et al.*, "Comprehensive investigation of oncogenic driver mutations in Chinese non-small cell lung cancer patients," *Oncotarget*, vol. 6, no. 33, pp. 34300-34308, 2015, doi: 10.18632/oncotarget.5549.
- [14] K. Rikova, A. Guo, Q. Zeng, *et al.*, "Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer," *Cell*, vol. 131, no. 6, pp. 1190-2003, 2007, doi: 10.1016/j.cell.2007.11.02.