



Nghiên cứu

TẦN SUẤT ĐỘT BIẾN GEN EGFR/KRAS VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI HÌNH THÁI MÔ HỌC CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Tuấn Anh¹, Dương Minh Phương¹, Trần Thị Thu Hương¹, Phan Thị Liên¹, Lê Trung Thọ²,
Đinh Văn Lượng³
¹Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện Phổi Trung ương, ²Bộ môn Giải phẫu bệnh - Trường Đại Học Y Hà Nội, Phụ trách Trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện Phổi Trung ương, ³Bệnh viện Phổi Trung ương

TÓM TẮT:

Ung thư biểu mô tuyến phổi (UTBMT) là thể mô học phổ biến nhất của ung thư phổi không tế bào nhỏ. Đột biến gen EGFR và KRAS có vai trò quan trọng trong tiên lượng và định hướng điều trị nhắm trúng đích. Tại Việt Nam, dữ liệu về tần suất và mối liên quan giữa các đột biến này với đặc điểm mô bệnh học còn hạn chế. **Mục tiêu:** Xác định tần suất đột biến gen EGFR/KRAS và phân tích mối liên quan giữa đột biến gen với hình thái mô học của ung thư biểu mô tuyến phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 211 người bệnh UTBMT được chẩn đoán từ tháng 8/2022 đến tháng 3/2024. Các mẫu mô khối u được đánh giá mô học và phân loại thành các dưới típ của ung thư biểu mô tuyến dựa trên phân loại khối u lồng ngực của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2021, sử dụng kỹ thuật nhuộm hematoxylin và eosin (H&E) và đánh giá đồng thuận bởi các bác sĩ giải phẫu bệnh có kinh nghiệm, xét nghiệm đột biến gen EGFR/KRAS bằng Realtime-PCR, nhuộm hóa mô miễn dịch với TTF-1 và PD-L1. Phân tích thống kê mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học và tình trạng đột biến. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến EGFR là 39,3%, gặp chủ yếu ở nữ giới, không hút thuốc, với hình thái lepidic và Chùm nang. Tỷ lệ đột biến KRAS là 17,5%, chủ yếu G12C (86,5%), gặp nhiều ở nam giới, hút thuốc, với hình thái chùm nang và nhầy. Biểu hiện TTF-1 cao hơn ở nhóm EGFR đột biến, trong khi biểu hiện PD-L1 ≥50% cao hơn ở nhóm KRAS đột biến (p<0,05). Không có sự khác biệt có ý nghĩa về độ mô học hoặc giai đoạn bệnh. **Kết luận:** Đột biến EGFR chiếm ưu thế ở người bệnh UTBMT tại Việt Nam, tuy nhiên KRAS, đặc biệt là G12C, cũng có tỷ lệ đáng kể. Phân tích mối liên quan giữa đột biến gen với hình thái mô học và biểu hiện PD-L1 có thể hỗ trợ định hướng điều trị cá thể hóa.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến phổi; EGFR; KRAS; hình thái mô học; PD-L1; TTF-1.

Abstract: PREVALENCE OF EGFR/ KRAS GENE MUTATIONS AND THEIR ASSOCIATION WITH HISTOPATHOLOGICAL FEATURES OF LUNG ADENOCARCINOMA AT NATIONAL LUNG HOSPITAL

Lung adenocarcinoma (LUAD) is the most common histological subtype of non-small cell lung cancer. EGFR and KRAS mutations play crucial roles in prognosis and targeted therapy decision-making. In Vietnam, data regarding the prevalence and histopathologic correlations of these mutations are still limited. **Objective:** To determine the prevalence of EGFR and KRAS mutations and to analyze the association between gene mutations and histological patterns in lung adenocarcinoma at the Vietnam National Lung Hospital. **Methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted on 211 LUAD patients diagnosed between August 2022 and March 2024. Tumor specimens were histologically reviewed and classified into adenocarcinoma subtypes based on the 2021 WHO classification of thoracic tumors, using hematoxylin and eosin (H&E) staining and consensus assessment by experienced pathologists, EGFR and KRAS mutations were detected using real-time PCR, and immunohistochemistry for TTF-1 and PD-L1 was performed. Associations between histopathological characteristics and mutation status were statistically analyzed. **Results:** The EGFR mutation rate was 39.3%, predominantly found in female, non-smoking patients with lepidic and Chùm nang



predominant patterns. The KRAS mutation rate was 17.5%, mainly G12C (86.5%), frequently observed in male, smoking patients with Chùm nang and nhày patterns. TTF-1 expression was higher in EGFR-mutated tumors, while PD-L1 $\geq 50\%$ expression was more common in KRAS-mutated tumors ($p < 0.012$). No significant differences in tumor grade or disease stage were observed between mutation groups. **Conclusions:** EGFR mutations remain predominant in Vietnamese LUAD patients; however, KRAS mutations, especially G12C, account for a considerable proportion. The correlation between gene mutations and histopathological features, as well as PD-L1 expression, may support personalized therapeutic strategies.

Keywords: Lung adenocarcinoma; EGFR; KRAS; histological patterns; PD-L1; TTF-1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu, chiếm khoảng 18% tổng số ca tử vong theo GLOBOCAN 2020. [1] Trong đó, ung thư biểu mô tuyến phổi (adenocarcinoma) là thể mô học phổ biến nhất của ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC). [2]

Đột biến gen EGFR và KRAS đóng vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh, tiên lượng và định hướng điều trị cá thể hóa. EGFR thường gặp ở người bệnh nữ, không hút thuốc và người châu Á, trong khi KRAS - đặc biệt là dạng đột biến G12C - phổ biến hơn ở người phương Tây và những người bệnh có tiền sử hút thuốc [3]. Việc phát hiện và xác định kiểu đột biến EGFR/KRAS có ý nghĩa trong lựa chọn điều trị trúng đích bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) cũng như liệu pháp miễn dịch [4]. Các nghiên cứu gần đây nhấn mạnh tầm quan trọng của việc triển khai xét nghiệm phân tử đồng thời cho nhiều gen nhằm hỗ trợ cá thể hóa phác đồ điều trị [5].

Tại Việt Nam, dữ liệu về tần suất đột biến cũng như mối liên quan giữa đột biến EGFR/KRAS và đặc điểm mô học phân loại theo tiêu chuẩn WHO 2021 còn hạn chế. Việc phân tích đồng thời kiểu gen và biểu hiện của các chỉ dấu miễn dịch như PD-L1 và TTF-1 có thể giúp tối ưu hóa hướng tiếp cận điều trị cá thể hóa cho người bệnh trong thực hành lâm sàng.

Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với hai mục tiêu chính: (1) xác định tần suất và phân loại kiểu đột biến gen EGFR/KRAS; (2) phân tích mối liên quan giữa các đột biến này với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học theo WHO 2021 và sự biểu lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch TTF-1 và PD-L1.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thiết kế dưới dạng mô tả cắt ngang hồi cứu, thực hiện tại Bệnh viện Phổi Trung ương từ tháng 08/2022 đến tháng 03/2024. Cỡ mẫu được tính theo công thức nghiên cứu một tỷ lệ, với giả định tỷ lệ đột biến KRAS trong ung thư biểu mô tuyến phổi là 15,5% (theo nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà, 2016) [6], với độ tin cậy 95% ($Z = 1,96$) và sai số cho phép $d = 0,05$. Kết quả tính toán cho thấy cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 202 người bệnh. Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả đã tiến hành thu thập toàn bộ 211 người bệnh thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong khoảng thời gian nghiên cứu nhằm đảm bảo độ chính xác và tăng tính đại diện cho kết luận.



Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm các trường hợp được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến phổi, có mẫu mô bệnh học đạt tiêu chuẩn kỹ thuật để phân tích mô học và thực hiện xét nghiệm sinh học phân tử. Các trường hợp không có đầy đủ thông tin lâm sàng hoặc kết quả xét nghiệm gen, hoặc mẫu mô không đảm bảo chất lượng, đều bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

Các biến số được thu thập bao gồm: tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, đặc điểm mô học theo phân loại WHO 2021, độ mô học, tình trạng đột biến EGFR/KRAS (bao gồm phân nhóm KRAS G12C), biểu hiện TTF-1 và PD-L1 (chia nhóm <1%, 1-49%, ≥50%).

Xét nghiệm đột biến gen được thực hiện bằng kỹ thuật Realtime-PCR sử dụng bộ kit thương mại. Đánh giá biểu hiện TTF-1 và PD-L1 được tiến hành bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch trên máy Ventana Benchmark, sử dụng kháng thể chuẩn hóa.

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 26.0. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn; biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Phân tích so sánh giữa các nhóm sử dụng kiểm định Chi-square hoặc Fisher exact test. Hồi quy logistic đơn biến được sử dụng để đánh giá các yếu tố liên quan đến tình trạng đột biến. Ngưỡng ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Nhằm đáp ứng mục tiêu nghiên cứu, phần kết quả được trình bày theo từng nội dung trọng tâm, bao gồm: đặc điểm mô học theo phân loại WHO 2021, tần suất và phân loại đột biến gen EGFR/KRAS, cũng như mối liên quan của các đột biến này với một số đặc điểm lâm sàng, mô học và các chỉ dấu hóa mô miễn dịch (TTF-1, PD-L1).

Trong số 211 người bệnh được đưa vào nghiên cứu, tuổi trung bình là $61,4 \pm 8,2$ tuổi. Nam giới chiếm 68,7% và có 60,2% người bệnh có tiền sử hút thuốc. Tỷ lệ đột biến gen EGFR là 39,3% (83/211), trong khi đột biến KRAS chiếm 17,5% (37/211).

Bảng 1a và 1b cung cấp cái nhìn chi tiết về phân bố các loại đột biến: trong nhóm EGFR(+), exon 19 del và L858R là phổ biến nhất; trong khi ở nhóm KRAS(+), đột biến G12C chiếm ưu thế tuyệt đối. Những kết quả này không chỉ phù hợp với các nghiên cứu quốc tế mà còn nhấn mạnh tính đặc trưng của quần thể nghiên cứu tại Việt Nam.

Bảng 1a. Phân loại đột biến EGFR trong nghiên cứu

Loại đột biến	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Xóa đoạn ở exon 19	38	45,8
L858R exon 21	32	38,6
Các loại khác (G719X...)	13	15,6
Tổng	83	100

Bảng 1b. Phân loại đột biến KRAS trong nghiên cứu

Loại đột biến	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Bao gồm điểm G12C	32	86,5
Không bao gồm G12C	5	13,5
Tổng	37	100



Nhận xét: Trong số 83 người bệnh EGFR (+), hai dạng đột biến phổ biến nhất là mất đoạn exon 19 (45,8%) và đột biến điểm L858R exon 21 (38,6%), phù hợp với đặc điểm dịch tễ học ở quần thể châu Á. Các đột biến ít gặp hơn bao gồm G719X, S768I và T790M. Trong số 37 người bệnh có đột biến KRAS, có đến 86,5% là đột biến G12C, một mục tiêu điều trị mới đang được quan tâm hiện nay.

Phân tích mô học theo phân loại WHO 2021 cho thấy typ mô học phổ biến nhất là Chùm nang (37,9%), tiếp theo là Nhú (30,3%) và Đặc (17,1%). Các thể ít gặp hơn gồm nhầy (8,1%), lepidic (4,7%) và Vi nhú (1,9%). Về độ mô học, phần lớn người bệnh thuộc nhóm grade II (68,2%), kể đến là grade III (23,7%) và grade I (8,1%).

Phân tích kết quả từ các bảng dưới đây cho thấy sự phân bố và mối liên hệ giữa các đột biến gen EGFR, KRAS với các yếu tố lâm sàng và mô học có nhiều điểm khác biệt rõ ràng

Bảng 2 chỉ ra rằng đột biến EGFR thường gặp trong các thể mô học biệt hóa tốt như Chùm nang và Nhú, trong khi KRAS thường gặp hơn trong các typ mô học ít biệt hóa hơn như nhầy và Đặc. Điều này gợi ý vai trò của mô học trong định hướng xét nghiệm đột biến.

Bảng 2. Tần suất đột biến EGFR và KRAS theo đặc điểm mô học

Typ mô học chính	EGFR dương (%)	KRAS dương (%)
Chùm nang	41,5	18,2
Nhú	34,1	16,3
Đặc	13,4	22,1
Nhầy	3,7	35,0
Lepidic	6,1	5,8
Vi nhú	1,2	2,6

Nhận xét: EGFR dương tính được ghi nhận nhiều hơn ở nữ giới (52,4%) và người không hút thuốc (56,0%). Trong khi đó, KRAS dương tính chủ yếu gặp ở nam giới (78,4%) và người có tiền sử hút thuốc (70,3%).

Bảng 3a. Mối liên quan giữa đột biến EGFR và đặc điểm lâm sàng, mô học

Đặc điểm	EGFR (+) (%)	EGFR (-) (%)	p-value
Giới tính (nữ)	52,4	27,1	<0,001
Không hút thuốc	56,0	31,2	<0,001
Mô học Chùm nang/lepidic	70,2	42,6	0,032
TTF-1 dương	91,5	76,3	0,041
PD-L1 ≥50%	15,5	27,6	0,018



Bảng 3b. Mối liên quan giữa đột biến KRAS và đặc điểm lâm sàng, mô học

Đặc điểm	KRAS (+) (%)	KRAS (-) (%)	p-value
Giới tính (nam)	78,4	64,5	0,021
Hút thuốc	70,3	55,2	0,007
Mô học nhầy/Đặc	41,7	26,1	0,027
TTF-1 dương	72,2	85,4	0,048
PD-L1 ≥50%	31,9	17,8	0,012

Các bảng 3a và 3b cho thấy EGFR có liên quan rõ rệt đến nữ giới, người không hút thuốc, TTF-1 dương tính và mô học Chùm nang/lepidic. Ngược lại, KRAS có xu hướng xuất hiện ở nam giới, người hút thuốc, mô học nhầy hoặc Đặc và biểu hiện PD-L1 cao. Các giá trị p đều <0,05 chứng minh các mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến chỉ ra rằng giới tính nam (OR = 2,5, p = 0,004), hút thuốc (OR = 3,1, p <0,001) và mô học nhầy (OR = 2,2, p = 0,036) là các yếu tố làm tăng nguy cơ mang đột biến KRAS. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đột biến gen với độ mô học hoặc giai đoạn bệnh.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR và KRAS ở người bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi tại Bệnh viện Phổi Trung ương lần lượt là 39,3% và 17,5%. Tỷ lệ đột biến EGFR cao phù hợp với các nghiên cứu gần đây tại châu Á, nơi tỷ lệ này dao động từ 30-50% và cao hơn đáng kể so với phương Tây (10-15%). [3] Trong số các đột biến EGFR, mất đoạn exon 19 và đột biến L858R là phổ biến nhất, chiếm trên 80% tổng số trường hợp, phù hợp với đặc điểm di truyền người châu Á và liên quan đến đáp ứng tốt với TKI thế hệ mới như osimertinib [3].

Ngược lại, tỷ lệ đột biến KRAS trong nghiên cứu này (17,5%) thấp hơn so với dữ liệu phương Tây (25-30%) nhưng cao hơn so với một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam. Trong đó, đột biến KRAS G12C chiếm đến 86,5% - tương tự tỷ lệ được ghi nhận trong thử nghiệm CodeBreak 100 với sotorasib. [4] Điều này mở ra khả năng ứng dụng điều trị đích thế hệ mới cho nhóm người bệnh có đột biến KRAS G12C tại Việt Nam.

Phân tích mối liên quan giữa đặc điểm mô học và kiểu gen cho thấy EGFR đột biến thường gặp ở các thứтип biệt hóa cao như Chùm nang và lepidic, trong khi KRAS đột biến chủ yếu liên quan đến thể nhầy hoặc Đặc - vốn ít biệt hóa hơn [5, 7]. Sự khác biệt mô học này phản ánh rõ sự khác biệt về cơ chế sinh ung và cho thấy vai trò gợi ý kiểu gen từ mô học trong thực hành giải phẫu bệnh.

Liên quan đến yếu tố lâm sàng, nhóm EGFR(+) chủ yếu là nữ giới, không hút thuốc - phù hợp với nhiều nghiên cứu quốc tế và các báo cáo gần đây ở châu Á [4]. Ngược lại, KRAS(+) gặp nhiều ở



nam giới, có tiền sử hút thuốc. Sự liên quan này cũng hỗ trợ việc định hướng xét nghiệm từ yếu tố tiền sử người bệnh. [5]

Về sự biểu lộ các dấu ấn hóa mô miễn dịch, nghiên cứu ghi nhận nhóm KRAS(+) có tỷ lệ biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ cao hơn rõ rệt, trong khi nhóm EGFR(+) lại có TTF-1 dương tính cao hơn. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của Hellmann và cộng sự, đồng thời củng cố quan điểm rằng nhóm KRAS dương tính - đặc biệt KRAS G12C - có thể hưởng lợi từ liệu pháp miễn dịch đơn trị liệu hoặc phối hợp với thuốc đích. [8]

Một điểm cần lưu ý là phương pháp đánh giá các chỉ dấu hóa mô miễn dịch như PD-L1 và TTF-1 có thể ảnh hưởng đến kết quả và cách diễn giải. Trong nghiên cứu này, PD-L1 được đánh giá bằng clone SP263, với điểm cắt $\geq 50\%$ theo tiêu chuẩn của các thử nghiệm lâm sàng như CheckMate, Keynote và khuyến cáo của NCCN. Việc sử dụng tiêu chuẩn này giúp phân loại chính xác nhóm có biểu hiện cao, từ đó hỗ trợ định hướng điều trị miễn dịch đơn trị liệu. TTF-1 được nhuộm bằng clone SPT24, với điểm cắt dương tính là $\geq 1\%$ tế bào u, theo hướng dẫn của WHO 2021. Việc chuẩn hóa phương pháp đánh giá này là điều kiện cần thiết để đảm bảo tính nhất quán và khả năng so sánh kết quả giữa các trung tâm.

Với bối cảnh Việt Nam, nơi tỷ lệ người bệnh có chỉ dấu KRAS G12C và PD-L1 cao ngày càng được ghi nhận, việc phối hợp điều trị đích và miễn dịch có thể là hướng đi tiềm năng. Điều này đặt ra yêu cầu cần triển khai rộng rãi xét nghiệm phân tử đồng thời KRAS và PD-L1 trong thực hành lâm sàng, nhằm định hướng tiếp cận điều trị cá thể hóa hiệu quả và phù hợp với điều kiện y tế trong nước.

Một điểm đáng chú ý là không có sự khác biệt có ý nghĩa về độ mô học hoặc giai đoạn bệnh giữa nhóm đột biến và không đột biến, cho thấy đột biến gen EGFR/KRAS có thể xảy ra xuyên suốt các giai đoạn bệnh và không đặc trưng cho mức độ biệt hóa.

Nghiên cứu này có một số ưu điểm như cỡ mẫu lớn, áp dụng phân loại mô học WHO 2021, đánh giá kết hợp các chỉ dấu miễn dịch và kiểu gen. Tuy nhiên, vẫn tồn tại các hạn chế như: thiết kế hồi cứu, chưa áp dụng giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), và chưa đánh giá kết quả điều trị theo kiểu gen.

Dù vậy, đây là một trong số ít nghiên cứu tại Việt Nam đánh giá đồng thời đột biến EGFR, KRAS và phân tích mối liên quan với đặc điểm mô bệnh học theo WHO 2021, góp phần xây dựng dữ liệu nền cho định hướng xét nghiệm phân tử và cá thể hóa điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ trong thực hành.

Ngoài ra, nghiên cứu này còn phản ánh vai trò thiết thực của kỹ thuật Realtime-PCR trong xét nghiệm phân tử tại các cơ sở y tế ở Việt Nam. Đây là phương pháp phổ biến nhờ chi phí hợp lý, thời gian thực hiện nhanh và khả năng phát hiện các đột biến mục tiêu có ý nghĩa điều trị. Mặc dù không bao quát hết các biến thể như giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), PCR vẫn là công cụ hiệu quả trong sàng lọc ban đầu, đặc biệt phù hợp trong điều kiện triển khai xét nghiệm đa gen theo mô hình lâm sàng hóa tại các bệnh viện tuyến trung ương.



5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy đột biến EGFR và KRAS có tỷ lệ lần lượt là 39,3% và 17,5% ở người bệnh ung thư biểu mô tuyến phổi, trong đó KRAS G12C chiếm ưu thế trong nhóm gen KRAS và EGFR Del19 chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm gen EGFR. Các đột biến này có liên quan chặt chẽ với giới tính, hút thuốc, mô học và các chỉ dấu miễn dịch như TTF-1 và PD-L1.

Việc kết hợp đặc điểm mô bệnh học, lâm sàng và biểu hiện miễn dịch giúp định hướng xét nghiệm phân tử và cá thể hóa điều trị. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam phân tích toàn diện EGFR/KRAS theo phân loại mô học WHO 2021, góp phần làm rõ đặc điểm bệnh học trong thực hành lâm sàng.

Dữ liệu trong nghiên cứu được thu thập từ kết quả của đề tài cấp cơ sở đã được nghiệm thu bởi Hội đồng khoa học Bệnh viện Phổi Trung ương và có sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học tại bệnh viện. Điều này đảm bảo tính hợp pháp, khách quan và khoa học của nguồn dữ liệu, đồng thời tạo tiền đề vững chắc cho việc ứng dụng thực tiễn các kết quả nghiên cứu vào hoạt động lâm sàng tại đơn vị.

Địa chỉ tác giả liên hệ: Email: info@hoiphovietnam.org.vn

Ngày nhận: 22/08/2025

Ngày chấp nhận: 15/09/2025

Phản biện: PGS.TS.BS. Tạ Bá Thắng, PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc

Tài liệu tham khảo

1. WHO. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization, Geneva.2020.
2. Andrew G, et al. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of advances since 2015 Author links open overlay panel. Journal of Thoracic Oncology. 2021.
3. Hirsch FR, Mulshine JL, et al Lung cancer: new biological insights and recent therapeutic advances. CA Cancer J Clin. 2023;73(1):31-52.
4. Dy GK, Velcheti V, et al. Long-Term Outcomes and Molecular Correlates of Sotorasib Efficacy in Patients With Pretreated KRAS G12C-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer: 2-Year Analysis of CodeBreak 100. J Clin Oncol. 2023;41(18):3311-7.
5. Kerr KM, Thunnissen E, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2021;154:161-75.



6. Nguyễn Minh Hà, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh, Tạ Thành Văn. Xác định đột biến gene EGFR và gene KRAS quyết định tính đáp ứng trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tạp chí Y Học TP Hồ Chí Minh. 2016;20(2):241.
7. Skoulidis F, et al. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. Nat Rev Cancer. 2019;19:495 - 509.
8. Hellmann MD, Bernabe Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2019;381:2020-31.