

Đặc điểm đồng đột biến gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Characteristics of co-occurring gene mutation in non-small cell lung cancer patient

Bạch Quốc Tuấn¹, Tạ Bá Thắng^{1*},
Trần Văn Khoa², Triệu Tiến Sang²,
Đỗ Quyết³, Đào Ngọc Bằng¹ và Nguyễn Văn Phong²

¹Bệnh viện Quân Y 103, Học viện Quân y

²Học viện Quân y

³Đại học y dược Phenikaa

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm đồng đột biến gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 155 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 1/2025. ADN và ARN được tách chiết từ 155 mẫu mô FFPE thu thập từ các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và giải trình tự trên thiết bị Ion Torrent (Thermo fisher scientific, Hoa Kỳ). **Kết quả:** Tỷ lệ xuất hiện đột biến gen là 69,7%, trong đó đột biến *EGFR* gặp nhiều nhất (37,2%). Tỷ lệ đồng đột biến gen gặp 42,6%, trong đó có 34,3% đột biến đồng thời 2 gen và 8,3% đột biến ≥ 3 gen. Đột biến *EGFR* thường xuất hiện dưới dạng đồng đột biến (56,9%). Tổ hợp gặp nhiều nhất là *EGFR* + *BRAF* với 9 bệnh nhân, tiếp theo là nhóm *EGFR* kép với 8 bệnh nhân và *EGFR* + *TP53* với 3 bệnh nhân. Đồng đột biến xuất hiện trên các biến thể thường gặp là mất đoạn Exon 19 và L858R Exon 21 ở 25/29 BN chiếm 86,2%. **Kết luận:** Tỷ lệ đồng đột biến gen gặp 42,6%, trong đó 34,3% đột biến đồng thời 2 gen và 8,3% đột biến ≥ 3 gen, đặc biệt trong nhóm biến thể gen *EGFR* thường gặp (19 Del và L858R).

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ ; Đồng đột biến gen; Giải trình tự gen thế hệ mới

Summary

Objective: The aim of the study is to identify co-occurring gene alterations in patients with non-small cell lung cancer treated at Military Hospital 103. **Subject and method:** A prospective, cross-sectional descriptive study was conducted on 155 patients with non-small cell lung cancer who were treated at Military Hospital 103 from January 2023 to January 2025. Genomic alterations were analyzed from FFPE tissue samples using next-generation sequencing. **Result:** Next-generation sequencing identified gene alterations in 108 of 155 patients (69.7%). Co-occurring mutations were detected in 42.6% of patients, including 37 patients (34.3%) with two mutations and 9 patients (8.3%) with three or more mutations. *EGFR* mutations frequently occurred as co mutations (56.9%). The most common combination was *EGFR* plus *BRAF* in 9 patients, followed by compound *EGFR* mutations in 8 patients, and *EGFR* plus *TP53* in 3 patients. **Conclusion:** Co-occurring gene alterations were identified in 42.6% of patients with non-small cell lung cancer, including 34.3% with two mutations and 8.3% with three or more mutations, particularly among those harboring common *EGFR* variants, including exon 19 deletions and exon 21 L858R.

Keywords: Non-small cell lung cancer, gene co-mutation, Next - Generation Sequencing (NGS)

Ngày nhận bài: 13/4/2026, ngày chấp nhận đăng: 5/5/2026

* Tác giả liên hệ: Tabathang@yahoo.com - Bệnh viện Quân Y 103

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đồng đột biến gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là một rối loạn sinh học phân tử ngày càng được quan tâm vì có thể làm thay đổi đáp ứng với điều trị đích và ảnh hưởng trực tiếp đến tiên lượng bệnh. Trong thực hành lâm sàng, bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không chỉ liên quan đến các đột biến đơn lẻ như *EGFR*, *ALK* hay *KRAS* mà còn thường đi kèm các biến đổi đồng thời ở nhiều gen khác nhau, tạo nên đặc điểm di truyền phức tạp hơn so với mô hình “một gen – một thuốc” truyền thống. Nhiều bằng chứng cho thấy việc đáp ứng kém với các thuốc điều trị đích (TKIs) liên quan chặt chẽ đến các đồng đột biến thường gặp như *TP53* (30 - 50%), *STK11*, *LKB1* (15 - 20%), khuếch đại *MET* (khoảng 15%) và *PIK3CA* (5 - 10%). Các đồng đột biến này có thể thúc đẩy bất ổn định bộ gen, hoạt hóa chuyển dạng biểu mô trung mô và kích hoạt các đường tín hiệu thay thế như PI3K/AKT hoặc MEK, từ đó làm suy giảm tỷ lệ đáp ứng, rút ngắn thời gian sống không tiến triển và thời gian sống toàn bộ¹. Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (Next-generation sequencing – NGS) là một kỹ thuật sinh học phân tử tiên tiến, cho phép phân tích đồng thời nhiều đoạn DNA trong một lần chạy, giúp phát hiện toàn diện các bất thường gen, bao gồm đột biến điểm, dung hợp gen và khuếch đại gen. Các dữ liệu nghiên cứu đồng đột biến tại Việt Nam còn hạn chế. Mục tiêu của nghiên cứu là: Đánh giá đặc điểm đồng đột biến ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện Quân y 103.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Gồm 155 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 01/2023 - 1/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ dựa vào kết quả mô bệnh và hóa mô miễn dịch; chẩn đoán lần đầu theo phân loại tít mô bệnh của WHO (2021); BN ở tất cả các giai đoạn bệnh theo phân loại TNM lần thứ 8.

BN tuổi ≥ 18 .

BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

BN đồng mắc ung thư khác.

Bệnh phẩm mô sinh thiết không đủ tiêu chuẩn cho thực hiện kỹ thuật NGS.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, tiến cứu.

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: p là tỷ lệ đột biến gen phát hiện ở bệnh nhân UTPKTBN bằng kỹ thuật NGS, $p=0,534$ dựa theo kết quả của nghiên cứu của Rachel J². Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 150 BN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập mẫu của 155 bệnh nhân.

Các bệnh nhân được khám lâm sàng, làm các xét nghiệm để chẩn đoán xác định bệnh. Những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được làm xét nghiệm NGS từ bệnh phẩm mẫu mô đúc nén. Kỹ thuật xét nghiệm NGS được thực hiện tại Bộ môn Sinh học và Di truyền y học - Học viện Quân Y bằng hệ thống Ion Torrent của Hoa Kỳ, theo các bước sau:

Tách DNA: DNA được tách chiết bằng bộ Kit HiPure FFPE của Hoa Kỳ.

Lập thư viện DNA sử dụng bộ sinh phẩm chạy PCR: Individualized Lung Cancer Medication Detection Kit (DNA 63 Gene và RNA 18 Gene) (Capitalbio Technology).

Giải trình tự gen bằng hệ thống Ion Torrent sử dụng bộ kit Sequencing Reaction Universal Kit (Semiconductor Sequencing - Capitalbio Technology). Phần mềm phân tích PiVAT (Pooled indexed Variant Analysis Tool) dùng để xác định các đột biến gen. Độ dài đoạn đọc trong khoảng 150 - 200bp, trung bình là 170bp. Dữ liệu trung bình 1.2Gb/mẫu và đảm bảo chỉ số đánh giá chất lượng Q20. Các đột biến được lọc đảm bảo độ sâu 400x với panel 63 gen và 800x với panel 18 gen.

Xử lý, phân tích số liệu: Số liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0 theo các thuật toán thống kê y học (giá trị trung bình, SD, so sánh 2 tỷ lệ).

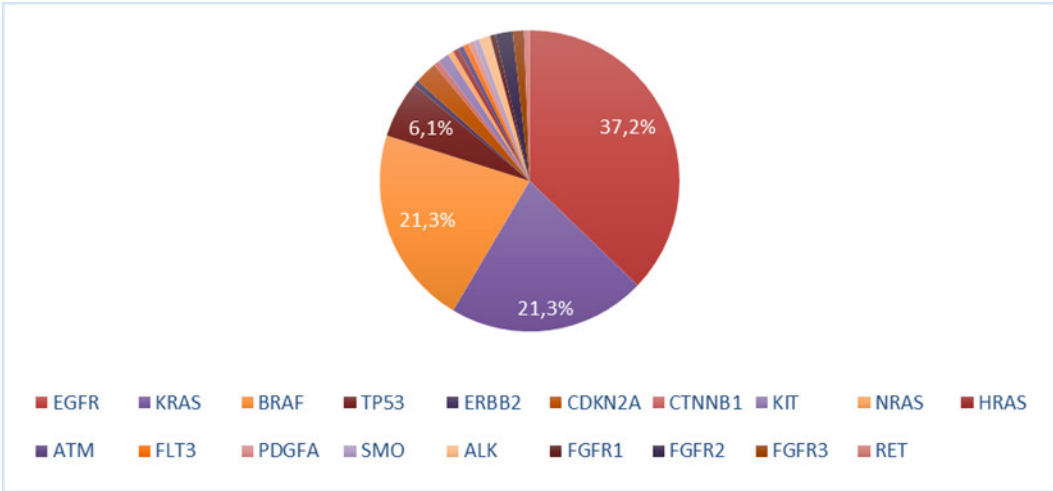
Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức Học viện Quân y 103 số 01/2024/CNChT-HĐĐĐ, ngày 26/3/2024. Số liệu được Bộ môn-Trung tâm Nội hô hấp, Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số lượng (n = 155)	Tỷ lệ %
Giới tính	Nam	117	75,5
	Nữ	38	24,5
Tuổi trung bình $X \pm SD$ (tuổi)		66,4 $\pm$ 10,1 (30 – 87)	
Nhóm tuổi	< 60	38	24,5
	$\geq$ 60	117	75,5
Típ mô bệnh học	Biểu mô tuyến	129	83,3
	Biểu mô vảy	23	14,8
	Tế bào lớn	3	1,9
Giai đoạn bệnh	Sớm (I, II, IIIa)	41	26,5
	Tiến xa (IIIb, IIIc, IV)	114	73,5
Kết quả đột biến gen	Có đột biến	108	69,7
	Không đột biến	47	30,3
Đột biến gen	Đơn đột biến	62	57,4
	Đồng đột biến	46	42,6
	2 đột biến đồng thời	37	34,3
	$\geq$ 3 đột biến đồng thời	9	8,3

Trong các BN nghiên cứu, 75,5% bệnh nhân là nam giới, tuổi trung bình là 66,4 $\pm$ 10,1 với độ tuổi chủ yếu trên 60 tuổi (75,7%). Típ mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến chiếm 83,3%, tiếp theo là biểu mô vảy chiếm 14,8%, có 3 bệnh nhân là loại tế bào lớn chiếm 1,9%. Có 73,5% bệnh nhân giai đoạn tiến xa (IIIb, IIIc, IV), 26,5% bệnh nhân ở giai đoạn sớm (Từ I đến IIIa). Tỷ lệ đột biến gen gặp 69,7% (108/155) bệnh nhân, trong đó tỉ lệ có đồng đột biến chiếm 42,6%.



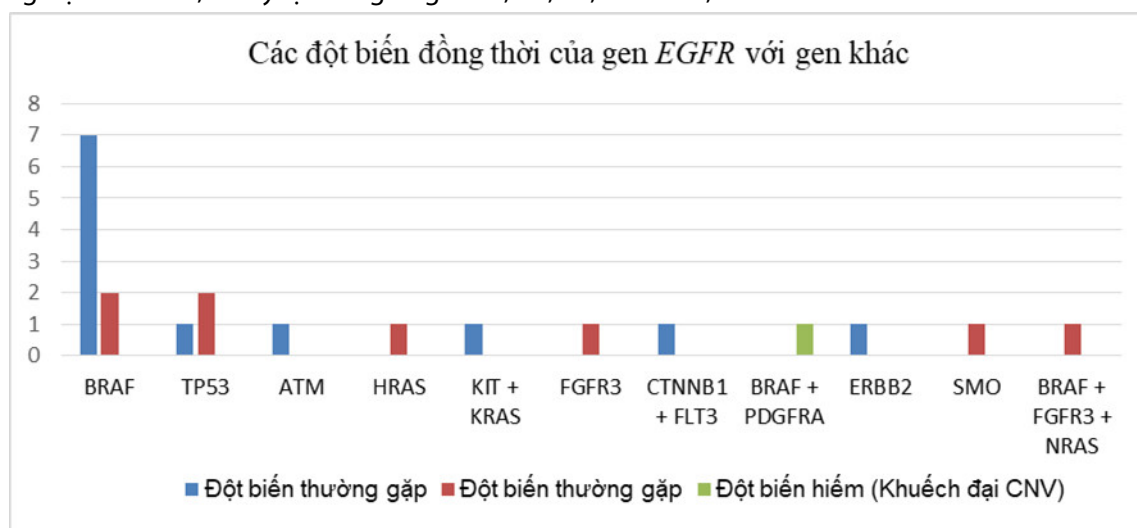
Biểu đồ 1. Phân bố đột biến gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ

Các đột biến gen *EGFR*, *KRAS*, *BRAF* và *TP53* chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 37,2%, 21,3%, 21,3% và 6,1 %. Các đột biến gen khác như *ERBB2*, *ALK*, *CDKN2A*, *ERBB2*, *CTNNB1*, *HRAS*, *NRAS*, *KIT*, *RET*, *SMO*, *ATM*, *FLT3*, và *PDGFRA* gặp tỷ lệ thấp (0,6 - 2,4%).

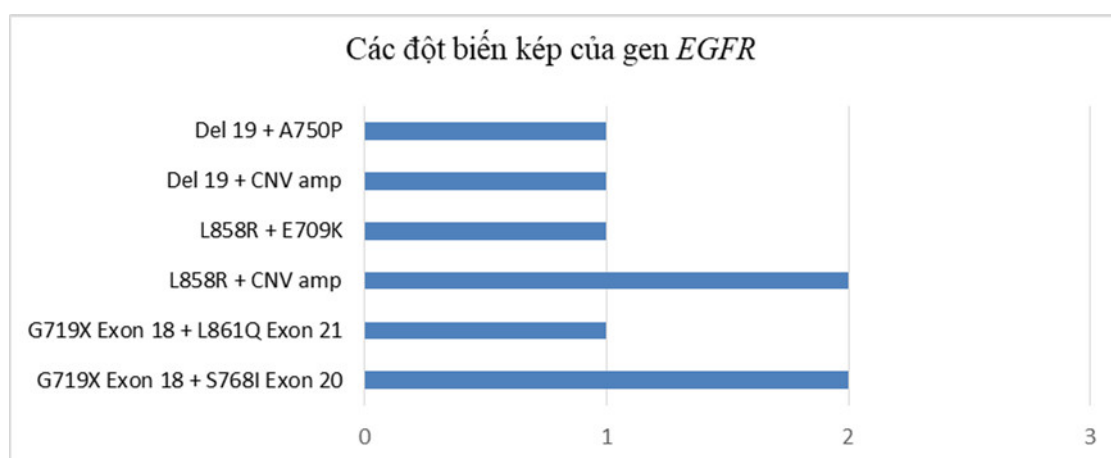
Bảng 2. Tần suất đồng đột biến một số gen

Gen	Đơn đột biến (%)	Đồng đột biến (%)	Tổng
<i>EGFR</i>	22 (43,1)	29 (56,9)	51
<i>KRAS</i>	22 (62,9)	13 (37,1)	35
<i>BRAF</i>	14 (40,0)	21 (60,0)	35
<i>TP53</i>	1 (10,0)	9 (90,0)	10

Đột biến *KRAS* chủ yếu là đột biến đơn gen, chiếm 62,9%. Ngược lại, các đột biến *EGFR*, *BRAF* và *TP53* gặp đồng đột biến cao, với tỷ lệ tương ứng là 56,9%, 60,0% và 90,0%.



Biểu đồ 2. Các đột biến đồng thời của gen *EGFR* với gen khác



Biểu đồ 3. Các đột biến kép của gen *EGFR*

Trong số BN đột biến gen *EGFR*, tổ hợp đồng đột biến gặp nhiều nhất là *EGFR* + *BRAF* với 9 bệnh

nhân, tiếp theo là nhóm *EGFR* kép với 8 bệnh nhân và *EGFR* + *TP53* với 3 bệnh nhân. Các tổ hợp đột biến

khác đều gặp với tần suất rất thấp. Biểu thể đột biến gen *EGFR* thường gặp là: mất đoạn Exon19 xuất hiện đồng đột biến ở 14 trường hợp và L858R Exon 21 xuất hiện đồng đột biến ở 11 bệnh nhân.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số đặc điểm chung của BN có sự tương đồng với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước: phần lớn bệnh nhân là nam giới cao tuổi, và đa số được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa. Tỷ lệ tíu mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô tuyến, phù hợp với xu hướng dịch tễ học hiện nay là ung thư biểu mô tuyến ngày càng chiếm ưu thế so với các thể khác.

Đột biến *EGFR* là một trong những biến đổi phân tử quan trọng nhất trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, không chỉ vì tần suất gặp tương đối cao mà còn do vai trò quan trọng của điều trị nhắm trúng đích bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs). Trong nghiên cứu của chúng tôi đột biến gen chiếm tần suất cao nhất là *EGFR* (37,2%), tiếp theo là các gen *KRAS*, *BRAF* và *TP53* lần lượt là 21,3%, 21,3% và 6,1%. Các đột biến gen khác như đột biến *ERBB2*, *ALK*, *CDKN2A*, *ERBB2*, *CTNNB1*, *HRAS*, *NRAS*, *KIT*, *RET*, *SMO*, *ATM*, *FLT3*, và *PDGFRA* gặp tần suất thấp (0,6 - 2,4%). Trong nghiên cứu EARLY- *EGFR* thực hiện trên 601 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm tại 14 quốc gia, trong đó có 200 bệnh nhân người Việt Nam thì tỉ đột biến *EGFR* được phát hiện ở 51% trường hợp, trong đó đột biến mất đoạn exon 19 chiếm 48,5% và đột biến L858R exon 21 chiếm 34,0%, còn lại là các biến thể hiếm hơn ở exon 18 đến 21³. Trong khi đó, ở quần thể bệnh nhân châu Âu, tỷ lệ đột biến *EGFR* thấp hơn rõ rệt, gặp khoảng 12,3% ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không tế bào vảy đã phẫu thuật và 11% ở bệnh nhân giai đoạn tiến xa, tuy nhiên hai biến thể phổ biến nhất vẫn là del 19 và L858R⁴. Điều này cho thấy mặc dù tần suất đột biến *EGFR* có sự khác biệt theo khu vực địa lý và chủng tộc, phân bố các biến thể chính vẫn tương đối nhất quán. Các dữ liệu trên khẳng định rằng đột biến *EGFR* là yếu tố then chốt trong tiên lượng và định hướng điều trị cá thể hóa ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nhóm

bệnh nhân này thường đáp ứng tốt với các thuốc ức chế tyrosine kinase, đặc biệt osimertinib, với trung vị thời gian sống bệnh không tiến triển khoảng 18 đến 20 tháng. Tuy nhiên, đa số người bệnh vẫn xuất hiện kháng thuốc sau 1 đến 2 năm điều trị, với tỷ lệ ước tính 50 đến 70%. Nhiều bằng chứng cho thấy cơ chế kháng liên quan chặt chẽ đến các đồng đột biến thường gặp như *TP53* (30 - 50%), *STK11* và *LKB1* (15 - 20%), khuếch đại *MET* (khoảng 15%) và *PIK3CA* (5 - 10%). Các đồng đột biến này có thể thúc đẩy bất ổn định bộ gen, hoạt hóa chuyển dạng biểu mô trung mô và kích hoạt các đường tín hiệu thay thế như PI3K/AKT hoặc MEK, từ đó làm suy giảm tỷ lệ đáp ứng, rút ngắn thời gian sống không tiến triển và thời gian sống toàn bộ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 155 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được phân tích bằng giải trình tự gen thế hệ mới, ghi nhận tần suất phát hiện đồng đột biến chung là 42,6%. Tỷ lệ xuất hiện đồng đột biến trên gen *EGFR* là 56,9% (29/51) bệnh nhân. Trong số đó đồng đột biến *EGFR* và *BRAF* là hay gặp nhất (9 trường hợp), tiếp theo là đột biến kép trên *EGFR* gặp 8 bệnh nhân, cùng *TP53* có 3 bệnh nhân; có 3 bệnh nhân xuất hiện cùng 2 đột biến và 1 bệnh nhân có cùng 3 đột biến. Các đồng đột biến này chủ yếu xuất hiện trên các biến thể thường gặp (nhạy với TKIs) là mất đoạn Exon 19 và L858R Exon 21 (25/29 chiếm 86,2%). Nghiên cứu chúng tôi có kết quả đồng đột biến cao hơn so với báo cáo của tác giả Đặng Huỳnh Anh Thư (2020) khi giải trình tự NGS (6 gen *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1*, *NRAS*) trên 350 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ đã phát hiện 14 trường hợp (4%) mang đột biến ở hơn một gen điều khiển. Trong số đó, sự đồng tồn tại của đột biến *EGFR* và *KRAS* là phổ biến nhất (6 trường hợp), bao gồm một trường hợp mang đồng thời đột biến ở 3 gen điều khiển (*EGFR*, *KRAS* và *BRAF*). Ngoài ra, đột biến *EGFR* cũng được phát hiện trong 3 trường hợp có tái sắp xếp *ALK* và 2 trường hợp có đột biến *BRAF*. Đột biến *KRAS* cũng được tìm thấy ở bệnh nhân mang *BRAF* (2 trường hợp), *ALK* (1 trường hợp) và *ROS1* (1 trường hợp)⁵. Sự khác biệt này có thể do panel xét nghiệm của chúng tôi là 81 gen, nhiều hơn so với panel 6 gen trong

ngiên cứu của các tác giả. Đồng đột biến của *EGFR* trong ung thư phổi không tế bào nhỏ phản ánh tính dị hợp khối u và có tác động trực tiếp đến hiệu quả điều trị nhắm đích. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận tỷ lệ đồng đột biến ở nhóm *EGFR* khoảng 40 đến 70%, phụ thuộc quần thể và độ rộng panel NGS (500 đến 1000 gen). Trong đó *TP53* là đồng đột biến thường gặp nhất (30 đến 65%), được mô tả xuất hiện ở khoảng 40.8% nhóm *EGFR* L858R và 35% nhóm Del 19. Các đồng đột biến khác thường gặp gồm *STK11*, *LKB1* (15 đến 25%, liên quan hoạt hóa trực mTOR), *MET* exon 14 skipping hoặc khuếch đại (10 đến 20%), *PIK3CA* (5 đến 12%), *RB1* hoặc *FAT1* mất chức năng (3 đến 8%) và *HER2* khuếch đại (4 đến 6%)⁶. Đột biến kép ngay trên gen *EGFR* (như G719X, L861Q hoặc L858R + S768I) ít gặp hơn, khoảng 2 đến 5% toàn bộ biến thể *EGFR*, nhưng có thể tăng lên 10 đến 15% trong nhóm hiếm gặp, thường ở cấu hình cis và liên quan giảm đáp ứng với TKI thế hệ 1 đến 2⁷. Sự khác biệt về tỷ lệ phát hiện đồng đột biến của gen *EGFR* với các gen khác như *TP53*, *KRAS*, *BRAF* có thể do sự khác biệt trong kỹ thuật giải trình tự gen thực hiện trong nghiên cứu, với các panel lớn và khả năng đọc phân tích sâu có thể đọc và phát hiện nhiều biến thể làm tăng tỷ lệ xuất hiện các đột biến ở gen đích. Mặt khác tỷ lệ đồng đột biến có thể thay đổi tùy theo chủng tộc và giai đoạn của bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Trong các trường hợp ung thư phổi giai đoạn tiến triển hoặc không thể phẫu thuật, tỷ lệ đồng đột biến *TP53-EGFR* hoặc *BRAF-EGFR* được ghi nhận ở mức cao. Ngược lại, các nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân giai đoạn sớm có thể ghi nhận tỷ lệ thấp hơn^{1,8}.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự xuất hiện của nhiều đột biến gen ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có thể tác động xấu đến hiệu quả của liệu pháp điều trị đích (TKI, kháng thể đơn dòng...). Trong đó *TP53* là một trong những đột biến gen đồng thời thường gặp nhất và bệnh nhân có đột biến *TP53* đồng thời có thời gian sống bệnh không tiến triển (PFS) và thời gian sống toàn bộ (OS) ngắn hơn đáng kể so với nhóm chỉ có đột biến *EGFR*. Đặc biệt những bệnh nhân có *TP53* kèm ≥ 1 gen ức chế khối u (Tumor suppressor gene - TSG) khác

(*RB1/NF1/ARID1A/BRCA1/PTEN*) có mức độ ác tính cao nhất, PFS và OS ngắn nhất (HR PFS $\sim 2.0-2.4$)^{9,10}. Theo Yang và cộng sự (2021), bệnh nhân có tái sắp xếp *ALK* đồng thời đột biến *EGFR* hoặc *KRAS* là trường hợp hiếm gặp, nhưng khi xuất hiện, thường đề kháng với cả các thuốc điều trị *EGFR*-TKI lẫn *ALK*-TKI hoặc rút ngắn thời gian đáp ứng¹¹. Do vậy để tối ưu hóa kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, nên xét nghiệm bộ gen toàn diện hơn nhằm xác định tất cả các đột biến quan trọng, từ đó đưa ra phác đồ cá thể hóa, kết hợp hoặc điều chỉnh thuốc để hạn chế tình trạng kháng thuốc do các đột biến đồng thời gây ra.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đồng đột biến gen gặp 42,6%, trong đó 34,3% đột biến đồng thời 2 gen và 8,3% đột biến ≥ 3 gen, đặc biệt trong nhóm biến thể thường gặp của gen *EGFR* (19 Del và L858R). Do vậy để tối ưu hóa kết quả điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, nên xét nghiệm giải trình tự gen để đánh giá toàn diện các đột biến quan trọng, giúp đưa ra phác đồ cá thể hóa, kết hợp hoặc điều chỉnh thuốc để hạn chế tình trạng kháng thuốc do các đột biến đồng thời gây ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pezzuto F, Hofman V, Bontoux C et al (2023) *The significance of co-mutations in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: Optimizing the efficacy of targeted therapies*. Lung Cancer 181: 107249.
2. Keogh Rachel J, Barr Martin P, Keogh Anna et al (2024) *Genomic Landscape of NSCLC in the Republic of Ireland*. JTO Clinical and Research Reports, 5(2).
3. Soo Ross A, Reungwetwattana Thanyanan, Perroud Herman Andres et al (2024) *Prevalence of Mutations in Patients With Resected Stages I to III NSCLC: Results From the EARLY-EGFR Study*. Journal of Thoracic Oncology 19(10): 1449-1459.
4. Hondelink Liesbeth M, Ernst Sophie M, Atmodimedjo Peggy et al (2023) *Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European*

- cohort: Implications for adjuvant therapy. European Journal of Cancer* 181: 53-61.
5. Dang AH, Tran VU, Tran TT et al (2020) *Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. Sci Rep* 10(1): 2707.
6. Lan B, Zhao N, Du K et al (2022) *Concurrent TP53 mutations predict a poor prognosis of EGFR-mutant NSCLCs treated with TKIs: An updated systematic review and meta-analysis. Oncol Lett* 24(5): 384.
7. Pretelli G, Spagnolo CC, Ciappina G et al (2023) *Overview on Therapeutic Options in Uncommon EGFR Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): New Lights for an Unmet Medical Need. Int J Mol Sci*, 24(10).
8. Peng P, Lv G, Hu J, Wang K, Lv J, Guo G (2021) *Co-mutations of epidermal growth factor receptor and BRAF in Chinese non-small cell lung cancer patients. Ann Transl Med* 9(16): 1321.
9. Leonetti A, Sharma S, Minari R et al (2019) *Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer*, 121(9): 725-737.
10. Stockhammer P, Grant Michael, Wurtz A et al (2023) *Co-occurring Alterations in Multiple Tumor Suppressor Genes are Associated with Worse Outcomes in Patients with EGFR-mutant Lung Cancer. Journal of thoracic oncology.*
11. Yang Xiaodan, Zhong Jia, Yu Zhuo et al (2021) *Genetic and treatment profiles of patients with concurrent Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) mutations. BMC Cancer*, 21(1): 1107.