

Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với nguy cơ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ: Kết quả từ nghiên cứu tiến cứu

Relationship between EGFR mutations and risk of brain metastase in non-small lung cancer patients: The result from a prospective cohort study

Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến, Nguyễn Minh Hải

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với nguy cơ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc 213 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I - IIIB được xét nghiệm đột biến gen EGFR từ năm 2014 đến 2020. Yếu tố nguy cơ được phân tích đa biến bằng phương trình hồi quy tuyến tính. **Kết quả:** Có 41,3% bệnh nhân xuất hiện di căn xa, trong đó di căn não 22,7%. Tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính là 27,2%, có 37,5% bệnh nhân di căn não mang đột biến gen EGFR, OR 2,89 (khoảng tin cậy 95%: 1,011 - 8,270), $p=0,048$. Bệnh nhân mang đột biến điểm L858R ở exon 21 có tỷ lệ di căn não 55,6% xu hướng cao hơn bệnh nhân mang đột biến xóa đoạn ở exon 19 (28,6%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Không thấy yếu tố khác liên quan đến nguy cơ di căn não. **Kết luận:** Đột biến gen EGFR là một yếu tố làm tăng nguy cơ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: Đột biến gen EGFR, ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não.

Summary

Objective: To evaluate the relationship between EGFR mutations and risk of brain metastasis in non-small cell lung cancer patients (NSCLC). **Subject and method:** A prospective cohort study and follow-up 213 NSCLC patients stage I - IIIB, who were examined EGFR mutations in the period of 6 years, from 2014 to 2020. The risk factors were analyzed multivariate by logistic. **Result:** There was 41.3% of patients with metastasis, in which, brain metastase accounted for 22.7%. The ratio of EGFR mutations were 27.2%. 37.5% brain metastase had EGFR mutations, OR = 2.89 (CI 95%: 1.011 - 8.270), $p=0.048$. 55.6% brain metastase patients had L858R of exon 21 was trend to higher than deletion mutations in exon 19, but this difference was not statistically significant ($p>0.05$). There were not the other factors relate to brain metastasis. **Conclusion:** EGFR mutations is a factor that increases the risk of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer.

Keywords: EGFR mutation, non-small cell lung cancer metastase brain.

Ngày nhận bài: 24/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 25/9/2020

Người phản hồi: Phạm Văn Luận, Email: drluan108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi là loại ung thư thường gặp và cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Mỗi năm trên thế giới có khoảng 1,8 triệu người được chẩn đoán ung thư phổi và 1,6 triệu người tử vong vì căn bệnh này. Thời gian sống thêm 5 năm khoảng 4 - 17% tùy theo giai đoạn bệnh [1]. Ung thư phổi được chia thành ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) với tỉ lệ khoảng 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) khoảng 15% [2]. Khoảng 30 - 40% bệnh nhân UTPKTBN có di căn xa ở thời điểm chẩn đoán. Ung thư phổi nói chung và UTPKTBN có thể di căn đến bất cứ cơ quan nào trên cơ thể người bệnh, trong đó các nghiên cứu chỉ ra rằng tỉ lệ di căn não chiếm khoảng 10 - 15% ở thời điểm được chẩn đoán và khoảng 40 - 50% khi bệnh tiến triển [3]. Di căn não ở UTPKTBN có tiên lượng rất kém, nếu không được điều trị, thời gian sống thêm của bệnh nhân chỉ khoảng 1 - 2 tháng, nếu chỉ điều trị triệu chứng bằng cách sử dụng corticoid toàn thân kết hợp với xạ trị toàn não, thời gian kéo dài thêm được 3 - 6 tháng [4]. Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy các thuốc ức chế tyrosine Kinase (TKI) bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 có hiệu quả tốt ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR dương tính khi dùng đơn trị hoặc kết hợp với xạ trị ổ di căn não [5-8]. Bên cạnh đó, các nghiên cứu cũng cho thấy rằng có mối liên quan giữa tỉ lệ di căn não và sự xuất hiện đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN, ở bệnh nhân mang đột biến gen EGFR nguy cơ di căn đến não tăng gấp 1,6 - 4,49 lần bệnh nhân không có đột biến gen EGFR [9-13]. Tuy nhiên, đây là vấn đề còn nhiều băn khoăn khi cũng có nghiên cứu không thấy mối liên quan này [14-16]. Các nghiên cứu này bao gồm chủ yếu là các nghiên cứu quan sát cắt ngang, một số ít nghiên cứu khác được thực hiện bởi phương pháp tiến cứu theo dõi dọc, điều đó có thể lý giải cho sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên

cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với nguy cơ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 213 bệnh nhân chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn I - IIIB theo phân loại giai đoạn ung thư phổi phiên bản 7. Các bệnh nhân được phẫu thuật hoặc điều trị hóa chất, xạ trị và theo dõi tại Khoa Nội Hô hấp - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 8 năm 2014 đến tháng 8 năm 2020. Đột biến gen EGFR được làm từ thời điểm bệnh nhân chưa có di căn xa. Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện, ngẫu nhiên.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu tiến cứu, mô tả, cắt ngang.

Các bước tiến hành

Thu thập các triệu chứng về tiền sử, cơ năng, thực thể, đánh giá toàn trạng.

Chụp CT ngực lấy đến ½ trên ổ bụng.

Sinh thiết u phổi qua nội soi phế quản hoặc sinh thiết u phổi dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính ngực hoặc chọc hút dịch màng phổi làm Cell-block.

Chụp MRI sọ não, xạ hình xương.

Xét nghiệm đột biến gen EGFR.

Các bệnh nhân giai đoạn I - IIIB được điều trị và theo dõi để phát hiện di căn xa.

Phương pháp đánh giá

Đánh giá di căn não bằng MRI sọ não theo tiêu chuẩn Kondziolka D (2007).

Đánh giá di căn xương khi có tăng hoạt tính phóng xạ ở xương trên hình ảnh xạ hình xương, với điều kiện đã loại trừ yếu tố nhiễu (gãy xương, mô cũ...).

Đánh giá di căn hạch rốn phổi, trung thất và di căn phổi đối diện, di căn gan, tuyến thượng thận bằng CT ngực, ½ trên ổ bụng.

Đánh giá giai đoạn bệnh theo phân loại giai đoạn UTPKTBN phiên bản 7, 2010.

Xét nghiệm đột biến gen EGFR bằng phương pháp kẹp peptide trên hệ thống ABI 7500 FAST.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Yếu tố nguy cơ được đánh giá bằng phương trình hồi quy Logistic cho biến nhị phân. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

2.3. Xử lý số liệu

3. Kết quả

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 213)	Tỷ lệ %
Tuổi trung bình		63,69 ± 8,78 (38 - 91)	
≥ 60		143	67,1
< 60		70	32,9
Giới	Nam	170	79,8
	Nữ	43	20,2
Hút thuốc	Có	126	59,2
	Không	87	40,8
	Số bao- năm	23,69 ± 6,05	
Giai đoạn bệnh	Ia	7	3,3
	Ib	14	6,6
	IIa	16	7,5
	IIb	6	2,8
	IIIa	69	32,4
	IIIb	101	47,4

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 63,69 tuổi, thấp nhất 38 tuổi, cao nhất 91 tuổi, trong đó đa số (67,1%) có độ tuổi từ 60 trở lên. Tỷ lệ nam/nữ khoảng 4/1. 59,2% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc với trung bình 23,69 bao/năm. Tỷ lệ bệnh nhân các giai đoạn lần lượt là: Giai đoạn Ia: 3,3%, Ib: 6,6%, IIa: 7,5%, IIb: 2,8%, IIIa: 32,4%, IIIb: 47,4%.

Bảng 2. Kết quả phân tủy mô bệnh học và đặc điểm đột biến gen EGFR

Mô bệnh học	Số lượng	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	167	78,4
Ung thư biểu mô vảy	9	4,2
Ung thư biểu mô tế bào lớn	00	00
UTPKTBN chưa phân tủy	33	15,5
Ung thư biểu mô tuyến-vảy	4	1,9
Tỷ lệ đột biến gen EGFR		
Dương tính	58	27,2
Âm tính	155	72,8
Tổng	213	100
Vị trí đột biến gen exon 18	2	3,4

exon 19	33	56,9
exon 21	23	39,7
Tổng	58	100%

Týp ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu với 78,4%, trong khi đó các týp mô bệnh học khác chiếm tỉ lệ thấp, không có bệnh nhân nào týp biểu mô tế bào lớn. Đột biến gen EGFR dương tính gặp ở 27,2% bệnh nhân, chủ yếu đột biến xảy ra tại exon 19 với 56,9%, exon 21 (L858R) là 39,7%.

Bảng 3. Tỉ lệ các vị trí di căn xa thường gặp

Đặc điểm di căn xa			Số lượng (n = 213)		Tỷ lệ %		
Tỉ lệ bệnh nhân di căn xa			88		41,3		
Vị trí di căn xa	Tổng		EGFR dương tính		EGFR âm tính		p
	n	%	n	%	n	%	
Di căn xương	29	33	9	37,5	20	31,3	>0,05
Di căn phổi đối diện	23	26,1	6	25	17	26,6	>0,05
Di căn màng phổi	20	22,7	3	12,5	17	26,6	>0,05
Di căn não	20	22,7	9	37,5	11	17,2	=0,043
Di căn gan	10	11,4	3	12,5	7	10,9	>0,05
Di căn thượng thận	6	6,8	0	0	6	9,4	>0,05

Thời gian trung bình đến khi có di căn xa là 11,21 tháng, ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 40 tháng. Có 88/213 bệnh nhân xuất hiện di căn xa, chiếm 41,3%. Di căn xương chiếm 33%, tiếp theo là di căn phổi đối diện với 26,1%, di căn não và di căn màng phổi cùng chiếm tỉ lệ 22,7%, tỉ lệ di căn gan và tuyến thượng thận thấp hơn, lần lượt là 11,4% và 6,8%. Tỉ lệ di căn não ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính là 37,5% cao hơn so với bệnh nhân không có đột biến gen EGFR (17,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,043$. Trong khi đó, các vị trí di căn khác không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân này.

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan với di căn não

Yếu tố	Giới		Hút thuốc		Vị trí u		Mô bệnh học		Vị trí đột biến gen	
	nam	nữ	Có	không	Phải	trái	Tuyến	Không tuyến	19	21
Di căn não										
Có (%)	21,6	28,6	19	30	20,4	26,5	23,9	19	28,6	55,6
Không (%)	78,4	71,4	81	70	79,6	73,5	76,1	81	71,4	44,4
p	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		>0,05	

Tỉ lệ di căn não ở bệnh nhân nữ giới là 28,6% cao hơn nam giới 21,6%; bệnh nhân không hút thuốc di căn não 30% cao hơn so với 19% ở bệnh nhân có tiền sử hút thuốc; bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có 23,9% di căn não, cao hơn bệnh nhân không phải ung thư biểu mô tuyến với 19%; bệnh

nhân mang đột biến gen EGFR ở exon 21 (L858R) có tỉ lệ di căn não 55,6% xu hướng cao hơn bệnh nhân mang đột biến gen xóa đoạn ở exon 19 (28,6%), tuy nhiên, các sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 5. Phân tích logistic các yếu tố nguy cơ di căn não

	B	p	OR	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
Giới	-1,369	0,331	0,254	0,016	4,022
Hút thuốc	0,311	,810	1,365	0,108	17,302
Vị trí u	1,109	0,282	3,032	0,402	22,852
Mô bệnh học	-0,606	0,607	0,545	0,054	5,498
Đột biến gen	1,062	0,048	2,891	1,011	8,270
Vị trí đột biến	-0,789	0,128	0,454	0,164	1,256

Bệnh nhân mang đột biến gen EGFR có nguy cơ xuất hiện di căn não cao gấp 2,89 lần bệnh nhân không có đột biến gen EGFR (khoảng tin cậy 95%: 1,011 - 8,270), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,048$.

4. Bàn luận

Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 63,69 tuổi, thấp nhất 38 tuổi, cao nhất 91 tuổi, trong đó đa số bệnh nhân có độ tuổi từ 60 trở lên, chiếm 67,1%. Tỉ lệ nam/nữ khoảng 4/1. Có 59,2% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc với trung bình 23,69 bao/ năm. Kết quả này tương tự các nghiên cứu hiện nay khi ung thư phổi nói chung và UTPKTBN nói riêng chủ yếu gặp ở bệnh nhân cao tuổi, nam giới và liên quan đến tiền sử hút thuốc [1], [2]. Tỉ lệ bệnh nhân các giai đoạn trong nghiên cứu lần lượt là: Giai đoạn Ia: 3,3%, giai đoạn Ib: 6,6%, giai đoạn IIa: 7,5%, giai đoạn IIb: 2,8%, giai đoạn IIIa: 32,4% và giai đoạn IIIb: 47,4%. Trong nghiên cứu của D.Mitra và cộng sự về đột biến gen EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ với nguy cơ di căn não, tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn IIa và IIb đều chiếm 0,4%, giai đoạn IIIa chiếm tỉ lệ cao nhất với 65,9%, còn giai đoạn IIIb là 33,3% [11].

Về phân typ mô bệnh học, chúng tôi gặp typ ung thư biểu mô tuyến chiếm chủ yếu với 78,4%, trong khi đó các typ mô bệnh học khác chiếm tỉ lệ thấp, ung thư biểu mô vảy là 4,2%, typ hỗn hợp tuyến - vảy chỉ chiếm 1,9%, không có bệnh nhân nào typ biểu mô tế bào lớn. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu hiện nay, khi typ biểu mô tuyến đang ngày càng chiếm ưu thế ở bệnh nhân UTPKTBN. Nghiên cứu của Tamura và cộng sự năm 2014 thấy typ biểu mô tuyến chiếm 74,5%, biểu mô vảy 22,2% [15], nghiên cứu của Mitra D, tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến là 85,1% [11].

Đột biến gen EGFR dương tính gặp ở 27,2% bệnh nhân, chủ yếu đột biến xảy ra tại exon 19 với 56,9%, exon 21 (L858R) là 39,7%. Tỉ lệ đột biến gen EGFR dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trước đây về tỉ lệ loại đột biến này ở bệnh nhân châu Á. Các nghiên cứu về tỉ lệ đột biến gen EGFR hiện nay cho thấy, ở người châu Á có khoảng 30 - 50% bệnh nhân xuất hiện đột biến gen này [17], [18]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây tập chung vào bệnh nhân giai đoạn tiến triển, di căn xa, trong khi đó, tỷ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân giai đoạn sớm hầu như ít được đề cập. Trong một nghiên cứu của Can Pi và cộng sự công bố về tỉ lệ đột biến gen EGFR ở 750 bệnh

nhân UTPKTBN giai đoạn sớm và 949 bệnh nhân giai đoạn tiến triển của bệnh, kết quả cho thấy tỉ lệ đột biến gen EGFR dương tính ở 2 nhóm là tương đương nhau, lần lượt là 53,6% và 51,4% ($p=0,379$) [19].

Chúng tôi tiến hành theo dõi dọc các bệnh nhân để phát hiện di căn xa với thời gian trung bình đến khi có di căn xa là 11,21 tháng, ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 40 tháng. Đã có 88/213 bệnh nhân nghiên cứu xuất hiện di căn xa, chiếm 41,3%. Trong đó, di căn xương chiếm 33%, tiếp theo là di căn phổi đối diện với 26,1%, di căn não và di căn màng phổi cùng chiếm tỉ lệ 22,7%, còn tỉ lệ di căn gan và tuyến thượng thận thấp hơn, lần lượt là 11,4% và 6,8%. Tuy nhiên, khi so sánh tỉ lệ các vị trí di căn với đặc điểm đột biến gen EGFR, chúng tôi chỉ thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về di căn não, với tỉ lệ di căn não ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính là 37,5% cao hơn so với bệnh nhân không mang đột biến gen EGFR ($p=0,043$). Trong khi đó, các vị trí di căn khác không thấy sự khác biệt này với $p>0,05$. Gần đây nhất năm 2020, Carlos Galvez và cộng sự đã nghiên cứu về vai trò của đột biến gen EGFR trong tiên lượng sự tái phát ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển tại chỗ, kết quả cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỉ lệ các vị trí di căn xa với tình trạng đột biến gen EGFR, trong đó, tỉ lệ di căn não ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính là 26%, so với nhóm không mang đột biến gen EGFR là 24% [16]. Tiếp tục đánh giá sâu hơn về mối liên quan giữa tình trạng di căn não với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chúng tôi thấy rằng, bệnh nhân mang đột biến gen EGFR có nguy cơ xuất hiện di căn não cao gấp 2,89 lần bệnh nhân không có đột biến gen EGFR (khoảng tin cậy 95%: 1,011 - 8,270), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,048$. Vấn đề di căn não và đột biến gen EGFR đã được không ít các nghiên cứu đề cập đến trong những năm gần đây. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của

các nghiên cứu tiền cứu khác. Devarati Mitra đã nghiên cứu 255 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, theo dõi cho đến khi xuất hiện di căn xa thì thấy, đột biến gen EGFR làm tăng nguy cơ di căn não lên 2,04 lần, $p=0,006$ [11]. Nghiên cứu của Shin và cộng sự cho kết quả trong nhóm 133 bệnh nhân đã phẫu thuật cắt bỏ thùy phổi, sau một thời gian theo dõi trung bình là 28,6 tháng, ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính, tỉ lệ di căn não cao gấp 4,49 lần bệnh nhân không mang đột biến gen EGFR với $p=0,026$ [12]. Phân tích gộp của Lina Li và cộng sự về mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tình trạng di căn não ở bệnh nhân UTPKTBN, kết quả cho thấy, ở bệnh nhân mang đột biến gen EGFR có sự cao hơn có ý nghĩa thống kê về nguy cơ di căn não so với nhóm bệnh nhân không mang đột biến gen EGFR trong quá trình tiến triển của bệnh với OR là 2,01, $p<0,05$. Trong khi đó, nếu bệnh nhân được chẩn đoán di căn não ngay từ đầu, tỉ lệ mang đột biến gen EGFR chỉ có xu hướng cao hơn, với OR 1,38, $p=0,066$ [20]. Kết quả từ một số nghiên cứu hồi cứu cho kết quả khác nhau. Trong khi nghiên cứu của Vijaya và cộng sự cho thấy ở thời điểm chẩn đoán di căn não, bệnh nhân có đột biến gen EGFR dương tính cao hơn 1,8 lần so với nhóm không có đột biến gen EGFR, $p<0,001$ [10], thì nghiên cứu của Tamura và cộng sự không thấy có mối liên quan nào đến khả năng di căn não ở bệnh nhân UTPKTBN [15], hay nghiên cứu của Kuijpers và cộng sự thấy ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR, tỉ lệ di căn não thấp hơn nhóm không có đột biến gen EGFR (12,5% so với 22%, OR: 0,53) [14]. Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác so với nguy cơ di căn não thì thấy rằng, bệnh nhân nữ giới, bệnh nhân không hút thuốc, bệnh nhân có khối u bên trái, bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến có tỉ lệ di căn não xu hướng cao hơn so với các nhóm còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Đặc biệt, chúng tôi

thấy rằng bệnh nhân mang đột biến gen EGFR ở vị trí L858R của exon 21 có tỉ lệ di căn não 55,6% cao gấp 2 lần bệnh nhân có đột biến gen EGFR xóa đoạn ở exon 19 với 28,6%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Fujita và cộng sự ở 266 bệnh nhân UTPKTBN theo dõi đến khi tiến triển di căn não, có 127 bệnh nhân chiếm 47,7% có đột biến gen EGFR dương tính, trong đó, tỉ lệ mang đột biến gen L858R ở exon 21 là 52,8% cao hơn nhóm có đột biến gen EGFR ở exon 19 với 44,9% [21]. Tuy nhiên, đa số các nghiên cứu hiện nay cho rằng, tỉ lệ di căn não có xu hướng cao hơn với đột biến gen EGFR ở exon 19 [9-12], [20].

5. Kết luận

Có mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với tỉ lệ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Đồng thời, có thể coi đột biến gen EGFR là một yếu tố tiên lượng nguy cơ di căn não ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ với OR: 2,89, p=0,048.

Tài liệu tham khảo

1. Fred RH, Giorgio VS, James LM et al (2017) *Lung cancer: Current therapies and new targeted treatments*. Lancet 389: 299-311.
2. NCCN Guideline Insights (2020) *Non-small cell lung cancer*. Version 3.2020, feature updates to the NCCN Guidelines.
3. Masaki H, Sun-Jin K, Isaiah JF et al (2014) *The molecular biology of lung cancer brain metastasis: An overview of current comprehensions and future perspectives*. J.Med.Invest 61: 241-253.
4. Mao-hua Z, Hong-tao S, Ji-guang X et al (2016) *Combining whole-brain radiotherapy with Gefitinib/Erlotinib for brain metastase from non-small cell lung cancer: A meta-analysis*. BioMed Research International Volume 2016, Article ID 5807346.
5. Naoto A, Tsuneo S, Kazuhito M et al (2018) *Comparison of the efficacies of the first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations*. BMC cancer 18: 1012.
6. Paz-Ares L, Tan EH, O'Byrne K et al (2017) *Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-LUNG 7 trial*. Annals of Oncology 28: 270-277.
7. Soria JC, Ohe Y, Reungwetwattana T et al (2018) *Osimetinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced non-small cell lung cancer*. The New England Journal of Medicine 378(2): 113-125.
8. Sally CM Lau, Ullas B, Tony SK Mok et al (2019) *Dacomitinib in the management of advanced non-small cell lung cancer*. Drugs 79(8): 823-831.
9. Fred H, Alex DC, David A et al (2016) *EGFR mutation status on brain metastases from non-small cell lung cancer*. Lung cancer 96: 101-107.
10. Vijaya RB, Sanyo D'Souza P, Lynette MS et al (2017) *Pidermal Growth Factor Receptor mutations status and brain metastases in non-small cell lung cancer*. Journal of Global Oncology 3(3): 208-217.
11. Devarati M, Yu-Hui C, Richard L et al (2019) *EGFR mutant locally advanced non-small cell lung cancer is at increased risk of brain metastasis*. Clinical and Translational Radiation oncology 18: 32-38.
12. Dong-Yeop Shin, Im Il Na, Cheol Hyeon Kim et al (2014) *EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas*. J Thorac Oncol 9: 195-199.
13. Wei-Yuan Chang, Yi-Lin Wu, Po-Lan Su et al (2018) *The impact of EGFR mutations on the incidence and survival of stages I to III NSCLC patients with subsequent brain metastasis*. Plos One 13(2): 0192161.
14. Kuipers CCHJ, Hendriks LEL, Derks JL et al (2018) *Association of molecular status and metastatic organs at diagnosis in patients with stage IV non squamous non-small cell lung cancer*. Lung cancer 121: 76-81.

15. Tomohiro T, Koichi K, Kensuke N et al (2015) *Speccific organ metastase and survival in metastatic non-small cell lung cancer*. Molecular and clinical oncology 3: 217-221.
16. Carlos G, Saya J, Brian SF et al (2020) *The role of EGFR mutations in predicting recurrence in early and locally advanced lung adenocarcinoma following definitive therapy*. Oncotarget 11(21): 1953-1960.
17. Yuankai S, Joseph Siu-Kie A, Sumitra T et al (2014) *A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with Advanced non-small cell lung cancer of adenocarcinoma hiaatology (PIONEER)*. Journal of Thoracic Oncology 9(2): 154-162.
18. Yue-Lun Zhang, Jin-Qiu Yuan, Kai-Feng Wang et al (2016) *The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis*. Oncotarget 7(48): 78985-78993.
19. Can Pi, Chong-Rui Xu, Ming-feng Zhang et al (2018) *EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung ademocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China*. Thoracic Cancer 9: 814-819.
20. Lina Li, Shuimei Luo, Heng Lin et al (2017), *Corelation between EGFR mutation status and the incidence of brain metastaes in patients with non-small cell lung cancer*. J Thorac Dis 9(8): 2510-2520.
21. Yuya Fujita, Manabu Kinoshita, Tomohiko Ozaki et al (2020) *The impact of EGFR mutation status and single brain metastasis on the survival of non-small cell lung cancer patients with brain metastases*. Neuro – Oncology Advances 2(1): 1-8.