

# EGFR 基因突变与肺腺癌脑转移相关性研究

周 静, 胡冰琪, 黄俊峰, 刘 宇, 王南楠, 陈礼文

**摘要** 目的 探讨肺腺癌表皮生长因子受体(EGFR)基因突变与脑转移的相关性。方法 比较 EGFR 19 外显子缺失(19 Del)和 21 外显子点突变(21 L858R)患者初诊以及接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)靶向治疗后脑转移情况; CCK-8 法检测并计算 EGFR 突变肺腺癌细胞株 PC9 (19 Del) 和 H3255 (21 L858R) 对吉非替尼的半抑制浓度( $IC_{50}$ )。结果 纳入 410 例肺腺癌患者, 总体脑转移 153 例(37.3%)。年龄、淋巴结转移和 EGFR 21 L858R 突变是脑转移高危因素。其中初诊 EGFR 突变患者脑转移 48 例, 19 Del 和 21 L858R 分别为 14 和 34 例( $P=0.006$ ); EGFR-TKIs 靶向治疗后有 17 例 19 Del 和 20 例 21 L858R 患者发生脑转移, 其脑转移中位数时间(月)分别为 15(8.50, 25.00)和 7(4.25, 12.25) ( $P=0.013$ )。PC9 和 H3255 对吉非替尼的  $IC_{50}$  分别( $0.037 \pm 0.008$ )和( $0.150 \pm 0.040$ )  $\mu\text{mol/L}$  ( $P=0.007$ )。结论 年龄 $\leq 60$ 岁、淋巴结 N2~3 分期及 EGFR 21 L858R 突变是肺腺癌患者发生脑转移的高危因素, 后者在 EGFR-TKIs 治疗后发生脑转移时间仍短于 19 Del 突变, 可能与药物敏感性有关。

**关键词** 表皮生长因子受体; 肺腺癌脑转移; 远处转移; 靶向药物治疗

中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2023)06-0925-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.06.008

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种跨膜酪氨酸激酶受体, 介导对细胞增殖、分化和生长至关重要的信号, 其突变激活与肺腺癌的发生和进展有关<sup>[1-2]</sup>。中国肺腺癌患者中, EGFR 突变率高达 45%~55%。常见的 EGFR 突变有 EGFR19 缺失(19 Del)及 21 点突变(21 L858R), 这两种突变在所有 EGFR 突变中约占 50%和 40%<sup>[3]</sup>。目前中国临床肿瘤协会推荐 EGFR 突变的肺腺癌患者使用 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂

(tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)作为一线治疗药物。但肺腺癌 EGFR 基因突变及其靶向药物治疗与脑转移的相关性尚不明确。该研究通过分析初诊以及 EGFR-TKIs 靶向治疗后 EGFR 基因突变肺腺癌患者脑转移比例, 结合体外 EGFR-TKIs 敏感性实验对相关差异进行机制探讨。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 回顾性收集 2018 年 1 月—2022 年 3 月在安徽医科大学第二附属医院就诊的肺腺癌患者病例资料。纳入标准: ① 经病理学确诊为肺腺癌; ② 所有患者均进行基因检测; ③ 所有患者均通过 MRI、CT 检查明确是否脑转移。剔除标准: ① 其他部位的原发肿瘤; ② 临床资料不完整。该研究经医院医学伦理委员会批准。

**1.2 实验材料** 人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)细胞系 H3255(21 L858R)购自上海富衡细胞库; PC9(19 Del)购自北京沃比森科技有限公司; 吉非替尼(Gefitinib)(10 mg/支)(货号 SML1657)购自美国 Sigma-Aldrich 公司; RPMI-1640 及 DMEM 培养基购自上海源培生物科技股份有限公司; 胎牛血清购自南京维森特生物科技有限公司; CCK-8 试剂盒购自北京兰杰柯科技有限公司; 青-链霉素混合溶液、胰酶购自上海碧云天生物科技公司。

## 1.3 方法

**1.3.1 药物配制** 将 Gefitinib 溶于 DMSO 中, 形成 10 mmol/L 的原液于  $-80^{\circ}\text{C}$  冰箱保存备用, 同时将原液分别稀释为 0.025、0.050、0.075、0.100、0.125  $\mu\text{mol/L}$ 。实验中各组 DMSO 溶剂均浓度不超过 0.1%。

**1.3.2 细胞培养** 将细胞 H3255、PC9 分别用 RPMI-1640 及高糖 DMEM 完全培养基中培养, 培养基内含 10% 胎牛血清、1% 双抗(50 U/ml 青霉素和 0.05 mg/ml 链霉素)。并将细胞置于  $37^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  培养箱培养后传代。

**1.3.3 CCK-8 法测 Gefitinib 对细胞的半抑制浓度  $IC_{50}$**  取对数生长期细胞, 以每孔  $5 \times 10^3$  个细胞, 100  $\mu\text{l}$  细胞悬液接种于 96 孔板, 每组设置 3 个复

2023-03-02 接收

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目(编号: 202004j070-20027)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230601

作者简介: 周 静, 女, 硕士研究生;

陈礼文, 男, 副教授, 主任技师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: chenliwen@ahmu.edu.cn

孔 培养 24 h 后 ,分别加入 100 μl 不同浓度的 Ge-  
fitinib 溶液 ,培养箱中孵育 72 h 后加入含有 10%  
CCK-8 的完全培养基溶液 ,再次放入培养箱孵育 1 h  
后 酶标仪在波长 450 nm 处检测各孔吸光度值  
( OD ) 。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 软件进行分析。  
非正态分布计量资料表示为中位数及四分位数 [M  
( P<sub>25</sub> P<sub>75</sub> ) ] ,两组间采用 Mann-Whitney U 检验。正  
态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料以 n 及 %  
表示 ,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归  
筛选肺腺癌脑转移危险因素。P < 0.05 表示差异有  
统计学意义。

**2 结果**

**2.1 患者一般临床资料的分析** 该研究共纳入肺  
腺癌患者 410 例 ,年龄 24 ~ 92 ( 63 ± 11 ) 岁。其中在  
发生脑转移的患者中 ,年龄 ≤ 60 岁有 69 例  
( 43.4% ) ,年龄 > 60 岁患者 84 例 ( 33.5% ) ,二者差  
异有统计学意义 (  $\chi^2 = 4.103$  ,P = 0.043 ) ;淋巴结  
N2 ~ 3 与淋巴结 N0 ~ 1 的患者分别为 135 例  
( 39.7% ) ,18 例 ( 25.7% ) ,两者差异有统计学意义  
(  $\chi^2 = 5.511$  ,P = 0.028 ) ;而脑转移发生率在性别、  
吸烟史、原发病灶大小及原发病灶 T 之间差异无统  
计学意义 ( P > 0.05 ) 。见表 1 。

表 1 410 例肺腺癌患者临床特征 [n( % ) ]

临床特征	脑转移		$\chi^2$ 值	P 值
	有	无		
性别			1.827	0.176
男	77( 34.4)	147( 65.6)		
女	76( 40.9)	110( 59.1)		
年龄( 岁)			4.103	0.043
≤60	69( 43.4)	90( 56.6)		
>60	84( 33.5)	167( 66.5)		
吸烟史			2.177	0.140
是	60( 33.3)	120( 66.7)		
否	93( 40.4)	137( 59.6)		
肿块大小( mm)			3.297	0.070
≤30	71( 33.2)	143( 66.8)		
>30	82( 41.9)	114( 58.2)		
原发病灶 T			2.800	0.094
1 ~ 2	55( 32.5)	114( 67.5)		
3 ~ 4	98( 40.7)	143( 59.3)		
淋巴结 N			4.858	0.028
0 ~ 1	18( 25.7)	52( 74.2)		
2 ~ 3	135( 39.7)	205( 60.3)		

**2.2 EGFR 突变与患者脑转移的相关性** 410 例  
患者中发生 EGFR 突变( 19 Del/21 L858R) 222 例 ,

EGFR 野生型 188 例 ,两者发生脑转移分别为 85 例  
( 38.3% ) 和 68 例 ( 36.1% ) ,差异无统计学意义 (  $\chi^2$   
= 0.195 ,P = 0.695 ) 。EGFR 突变和野生型腺癌患  
者在肝、骨、胸膜、肾上腺等转移比率之间差异无统  
计学意义 ( P > 0.05 ) 。见表 2 。

表 2 EGFR 基因突变与肺腺癌远处转移相关性分析 [n( % ) ]

项目	EGFR 野生型	EGFR 突变型	$\chi^2$ 值	P 值
脑转移			0.195	0.659
是	68( 36.1)	85( 38.3)		
否	120( 63.9)	137( 61.7)		
肝转移			0.019	0.889
是	22( 11.7)	25( 11.3)		
否	166( 88.3)	197( 88.7)		
骨转移			0.521	0.470
是	106( 56.4)	133( 59.9)		
否	82( 43.6)	89( 40.1)		
肾上腺转移			2.146	0.143
是	15( 8.0)	10( 4.5)		
否	173( 92.0)	212( 95.5)		
胸膜转移			0.851	0.356
是	89( 47.3)	95( 42.8)		
否	99( 52.7)	127( 57.2)		

**2.3 EGFR 突变亚型与肺腺癌脑转移的相关性**  
104 例 EGFR 19 Del 患者中 ,发生脑转移 31 例  
( 29.8% ) ;118 例 EGFR 21 L858R 患者中 ,发生脑  
转移 54 例 ( 45.8% ) ,两者差异有统计学意义 (  $\chi^2$   
= 5.965 ,P = 0.015 ) 。EGFR 19 Del 和 21 L858R 患者  
发生肝、骨、胸膜、肾上腺等部位转移比例差异无统  
计学意义 ( P > 0.05 ) ( 表 3 ) 。将年龄、EGFR 突变亚  
型、淋巴结等脑转移影响因素进行多因素分析显示 ,  
EGFR 21 L858R ( OR = 2.393 ; CI = 1.335 ~ 4.291 ; P  
= 0.003 ) ,年龄 ≤ 60 岁 ( OR = 1.884 ; CI = 1.054 ~  
3.376 ; P = 0.033 ) 及淋巴结转移 N2 ~ 3 ( OR =  
3.429 ; CI = 1.444 ~ 8.143 ; P = 0.005 ) 是肺腺癌脑转  
移的危险因素 ( 图 1 ) 。

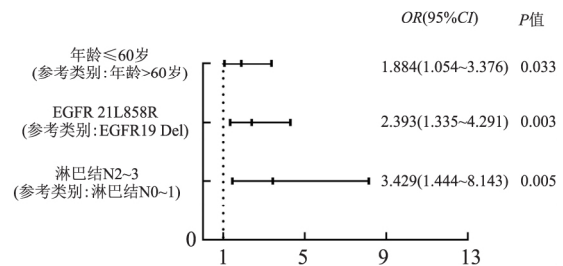


图 1 影响肺腺癌脑转移发生的 Logistic 回归分析

**2.4 EGFR 基因与脑转移病灶相关性** EGFR 突  
变型和野生型肺腺癌患者中 ,多发性脑转移灶( > 3

表3 EGFR 突变亚型与肺腺癌常见远处转移相关性 [n( % )]

项目	EGFR 19 Del	EGFR 21 L858R	$\chi^2$ 值	P 值
脑转移			5.956	0.015
是	31(29.8)	54(45.8)		
否	73(70.2)	64(54.2)		
肝转移			3.329	0.068
是	16(15.4)	9(7.6)		
否	88(84.6)	109(92.4)		
骨转移			0.129	0.720
是	61(58.7)	72(61.0)		
否	43(41.3)	46(39.0)		
肾上腺转移 <sup>a</sup>			1.386	0.239
是	7(6.7)	3(2.5)		
否	97(93.3)	115(97.5)		
胸膜转移			0.165	0.684
是	46(44.2)	49(41.5)		
否	58(55.8)	69(58.5)		

<sup>a</sup> 采用  $\chi^2$  检验连续性校正法进行计算

个)患者分别为 45 例(53%)和 17 例(25%) ( $\chi^2 = 12.237 P < 0.001$ )。EGFR 突变亚型中,19 Del 和 21 L858R 患者脑转移病灶呈多发灶(>3 个)分别有 11 例(34.4%)和 34 例(64.2%),两者差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.101 P = 0.008$ ),提示 EGFR 突变型尤其是 EGFR 21 L858R 更倾向于多发病灶性转移。见表 4。

表4 EGFR 基因突变与脑转移病灶相关性分析 [n( % )]

项目	脑转移病灶(个)		$\chi^2$ 值	P 值
	>3	1~3		
类型			12.237	<0.001
EGFR 野生型	17(25.0)	51(75.0)		
EGFR 突变型	45(53.0)	40(47.0)		
突变亚型			7.101	0.008
EGFR 19 Del	11(34.4)	21(65.6)		
EGFR 21 L858R	34(64.2)	19(35.8)		

**2.5 EGFR 基因型与初诊脑转移相关性分析** 在初诊脑转移患者中,EGFR 野生型与突变型发病比例分别为 18.6%(35/188)和 21.6%(48/222),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.569 P = 0.451$ )。EGFR 突变亚型中,19 Del 和 21 L858R 的患者脑转移比例分别为 13.5%(14/104)和 28.8%(34/118),差异有统计学意义( $\chi^2 = 7.688 P = 0.006$ )。见表 5。

**2.6 EGFR-TKIs 靶向治疗后脑转移时间分析** EGFR 突变的患者接受 EGFR-TKIs 靶向治疗后,分别有 17 例 19 Del 和 20 例 21 L858R 患者进展为脑转移,其脑转移中位数时间(月)分别为 15(8.50, 25.00)和 7(4.25, 12.25),两者差异有统计学意义( $P = 0.013$ ),提示 21 L858R 患者接受 EGFR-TKIs

靶向治疗后脑转移时间显著短于 19 Del 患者(图 2)。

表5 EGFR 基因型与初诊脑转移相关性分析 [n( % )]

项目	初诊脑转移		$\chi^2$ 值	P 值
	有	无		
类型			0.569	0.451
EGFR 野生型	35(18.6)	153(81.4)		
EGFR 突变型	48(21.6)	174(78.4)		
突变亚型			7.688	0.006
EGFR 19 Del	14(13.5)	90(86.5)		
EGFR 21 L858R	34(28.8)	84(71.2)		

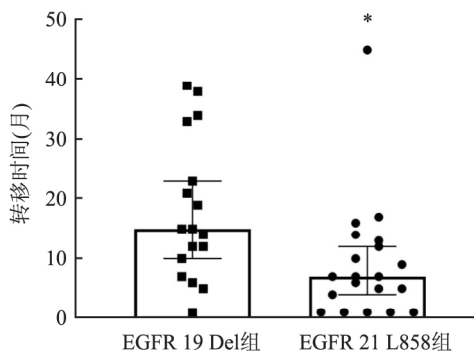


图2 EGFR 基因突变患者靶向治疗后脑转移时间与 EGFR 19 Del 组比较: \*  $P < 0.05$

**2.7 Gefitinib 抑制肺腺癌 PC9、H3255 细胞的增殖**

为探讨 EGFR-TKIs 靶向治疗后 21 L858R 更易发生脑转移的相关机制,该研究采用梯度浓度的 Gefitinib 处理肺腺癌 H3255 (21 L858R) 和 PC9 (19 Del) 细胞 72 h, CCK-8 法检测细胞存活率并计算 IC<sub>50</sub> 值。相比 Gefitinib 未处理组细胞, Gefitinib 以浓度依赖方式抑制 H3255 和 PC9 细胞增殖。计算 H3255 和 PC9 细胞的 IC<sub>50</sub> 分别为 (0.150 ± 0.040) 和 (0.037 ± 0.008)  $\mu\text{mol/L}$  ( $P = 0.007$ ),提示携带 19 Del 的 PC9 细胞比 H3255 (21 L858R) 细胞对 Gefitinib 更敏感。见图 3。

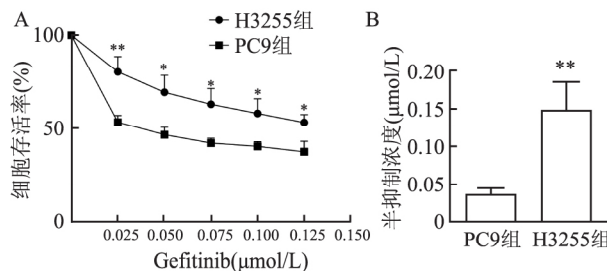


图3 不同浓度 Gefitinib 处理 2 种肺腺癌细胞的生存能力及 IC<sub>50</sub>

A: 0 ~ 0.125  $\mu\text{mol/L}$  的 Gefitinib 处理 72 h 后的 H3255 和 PC9 细胞的存活能力; B: H3255 和 PC9 细胞 IC<sub>50</sub> 比较; 与 PC9 组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

### 3 讨论

该研究对 410 例肺腺癌患者的分析表明,年龄 $\leq 60$ 岁和淋巴结 N2~3 分期是脑转移高危因素。这与 Ji et al<sup>[4]</sup>及吴炳群等<sup>[5]</sup>研究结果一致, Ji et al<sup>[4]</sup>研究表明年龄 $\leq 60$ 岁、非鳞状细胞癌患者更易发生脑转移;吴炳群等<sup>[5]</sup>研究也表明年龄 $\leq 60$ 岁和 N 分期越晚的 NSCLC 患者更易发生远处转移。因此,该研究揭示了肺腺癌脑转移患者的临床特征,同时提示在临床工作中需重点关注符合此特征的患者提前预防治疗。该研究表明初诊的 EGFR 21 L858R 患者较 19 Del 更易发生脑转移,但 EGFR 野生型及突变型患者脑转移比例无显著差异,提示 21 L858R 也是肺腺癌脑转移的一个危险因素。Enomoto et al<sup>[6]</sup>研究也表明 EGFR 野生型与突变型肺腺癌患者脑转移发生率无显著差异,但 Wang et al<sup>[7]</sup>研究表明 EGFR 突变的晚期非鳞状细胞肺癌患者脑转移累积发病率显著高于非突变患者,提示在突变类型的患者中需重点关注 21 L858R 患者。同时在临床工作中可以依据该研究的 3 个独立危险因素,对患者脑转移风险进行评估及预测。该研究表明,在 EGFR 野生型与突变型之间以及 21 L858R 与 19 Del 之间其他远端转移包括骨、肝、肾上腺和胸膜转移无显著差异。而 Doebele et al<sup>[8]</sup>表明 EGFR 突变的 NSCLC 患者倾向肝转移,不倾向骨、肾上腺、脑等远处转移。上述研究结果与该研究不一致的原因可能是由于病例资料选择的不同所致,该研究仅纳入肺腺癌中晚期患者,而该研究纳入标准是所有非小细胞肺癌患者。

该研究对 EGFR 突变亚型与脑转移发生率关系进行分析显示,在 222 例 EGFR 突变的患者中 21 L858R 的患者比 19 Del 更易发生脑转移,但是对于其他远处病灶的转移无明显差异性。唐珊珊等<sup>[9]</sup>研究表明 21 L858R 患者较 19 Del 更易发生脑转移,研究结果与该研究基本一致。为探讨此种差异形成的原因,该研究采用梯度浓度的 Gefitinib 处理肺腺癌 H3255(21 L858R)和 PC9(19 Del)细胞 72 h,研究表明 PC9 细胞对 Gefitinib 的 IC<sub>50</sub>显著低于 H3255 细胞,提示 PC9 细胞对 Gefitinib 的敏感性高于 H3255 细胞。该研究推测治疗后 21 L858R 的患者容易出现脑转移的原因可能是不同突变对靶向药物治疗的药物疗效不同所致。该研究通过临床数据及细胞实验提示在临床工作中应该个体化治疗,精准的打击癌症,从而实现最佳医学治疗效果,使患者生

存期得到最大延长。目前已有研究<sup>[10-11]</sup>表明 2 个突变亚型对 EGFR-TKIs 治疗敏感性不一致,19 Del 对 EGFR-TKIs 敏感性更好,有更长的无进展生存时间、总生存期和良好的治疗反应。另外,该研究考虑 EGFR-TKIs 治疗后脑转移发病率可能受回顾性研究时间横断面的影响,导致患者观察时间不一致,造成一定的误差,因此,该研究暂未比较治疗后脑转移发病率。

该研究表明,肺腺癌 EGFR 突变患者多发性脑转移灶( $> 3$ 个)发生率显著高于野生型患者;在 EGFR 突变亚型中 21 L858R 较 19 Del 患者更易出现多发( $> 3$ 个)脑转移病灶,提示 EGFR 突变尤其是 EGFR 21 L858R 倾向于多发病灶性脑转移。研究结果与 Enomoto et al<sup>[6]</sup>和 Shin et al<sup>[12]</sup>基本一致,但前者观察 21 L858R 与 19 Del 脑转移灶的中位数分别为 9.5(5~14)和 12(1~12)(括号内为病灶数目范围),差异无统计学意义。可以看出 21 L858R 和 19 Del 患者的最少转移灶分别为 5 和 1 个,而该研究以 3 个为界限值,这可能是导致研究结果差异的原因。该研究表明肺腺癌 EGFR 突变与脑转移病灶数目的相关性。

综上所述,年龄 $\leq 60$ 岁、淋巴结 N2~3 分期以及 EGFR 21 L858R 突变是肺腺癌患者发生脑转移的高危因素。21 L858R 突变患者接受 EGFR-TKIs 靶向治疗后进展为脑转移的中位时间显著短于 19 Del,可能与二者对靶向药物的敏感性有关。该研究为肺腺癌患者脑转移的风险预测及个体化靶向治疗提供临床依据。

### 参考文献

- [1] Rajaram P, Chandra P, Ticku S, et al. Epidermal growth factor receptor: role in human cancer[J]. *Indian J Dent Res* 2017 28(6): 687-94.
- [2] Rybarczyk-Kasiuchnicz A, Ramlau R, Stencil K. Treatment of brain metastases of non-small cell lung carcinoma[J]. *Int J Mol Sci* 2021 22(2): 593.
- [3] Harrison P T, Vyse S, Huang P H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer[J]. *Semin Cancer Biol* 2020 31: 167-79.
- [4] Ji Z, Bi N, Wang J, et al. Risk factors for brain metastases in locally advanced non-small cell lung cancer with definitive chest radiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 89(2): 330-7.
- [5] 吴炳群, 魏慎海, 田进涛, 等. 不同转移部位的非小细胞肺癌患者的生存时间比较[J]. *中国肺癌杂志* 2019 22(2): 105-10.
- [6] Enomoto Y, Takada K, Hagiwara E, et al. Distinct features of distant metastasis and lymph node stage in lung adenocarcinoma

- patients with epidermal growth factor receptor gene mutations [J]. *Respir Investig* 2013, 51(3): 153–7.
- [7] Wang B X, Ou W, Mao X Y, et al. Impacts of EGFR mutation and EGFR-TKIs on incidence of brain metastases in advanced non-squamous NSCLC [J]. *Clin Neurol Neurosurg* 2017, 160: 96–100.
- [8] Doebele R C, Lu X, Sumey C, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer [J]. *Cancer* 2012, 118(18): 4502–11.
- [9] 唐珊珊, 李莉, 袁双虎. EGFR19/21 位点突变与 597 例非小细胞肺癌患者中发生脑转移的关联分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志* 2019, 26(10): 724–7.
- [10] Liu Y, Ren Z, Wang J, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is especially beneficial to patients with exon 19 deletion compared with exon 21 L858R mutation in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta analysis [J]. *Thorac Cancer* 2016, 7(4): 406–14.
- [11] Hong W, Wu Q, Zhang J, et al. Prognostic value of EGFR 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncol Lett* 2019, 18(4): 3887–95.
- [12] Shin D Y, Na I I, Kim C H, et al. EGFR mutation and brain metastasis in pulmonary adenocarcinomas [J]. *J Thorac Oncol* 2014, 9(2): 195–9.

## Correlation analysis between EGFR mutation and brain metastasis in lung adenocarcinoma

Zhou Jing, Hu Bingqi, Huang Junfeng, Liu Yu, Wang Nannan, Chen Liwen

(Dept of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

**Abstract Objective** To explore the correlation between epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation and brain metastasis in lung adenocarcinoma. **Methods** Comparisons of brain metastasis between lung adenocarcinoma patients with EGFR exon 19 deletion (19 Del) and a single point mutation of L858R in exon 21 (21 L858R) at initial diagnosis and after EGFR-TKIs targeted therapy were analyzed. The CCK-8 assay was used to detect and calculate the semi-inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of gefitinib against EGFR-mutated lung adenoma cell lines PC9 and H3255. **Results** Of the 410 patients with lung adenocarcinoma, a total of 153 (37.3%) cases had brain metastasis. Age, lymph node metastasis and 21 L858R mutation were high-risk factors for brain metastasis of lung adenocarcinoma. Among newly diagnosed 48 EGFR-mutated lung adenocarcinoma patients with brain metastasis, the number of 19 Del and 21 L858R were 14 and 34, respectively ( $P=0.006$ ). There were 17 patients with 19 Del and 20 patients with 21 L858R were observed to complicated by brain metastasis after receiving EGFR-TKIs targeted therapy. The median time of brain metastasis after EGFR-TKIs treatment were 15 months (8.50, 25.00) and 7 months (4.25, 12.25), respectively ( $P=0.013$ ). The  $IC_{50}$  of PC9 and H3255 to gefitinib were ( $0.037 \pm 0.008$ ) and ( $0.150 \pm 0.040$ )  $\mu\text{mol/L}$ , respectively ( $P=0.007$ ). **Conclusion** Age younger than or equal to 60 years, lymph node N2-3 stage, and EGFR 21 L858R mutation are high-risk factors for brain metastases in patients with lung adenocarcinoma, and the latter still has a shorter time to brain metastases than 19 Del mutations after treatment with EGFR-TKIs, which may be related to drug sensitivity.

**Key words** epidermal growth factor receptor; brain metastasis; distant metastasis; targeted drug therapy