

肺微浸润性腺癌 EGFR 基因突变特征及临床意义

李明¹ 柯立² 李传应¹ 詹玛琳¹ 程民³

摘要 目的 探讨肺微浸润性腺癌表皮生长因子受体(EGFR)基因突变特征及意义,比较不同EGFR基因突变状态患者之间的临床病理特征差异,为肺微浸润性腺癌分子分型的必要性提供依据。方法 扩增阻滞突变系统多聚酶链式反应(ARMS-PCR)检测79例手术切除肺微浸润性腺癌组织中EGFR基因突变情况;分析比较EGFR野生型与突变型、外显子19与21突变型患者之间的临床病理特征。结果 肺微浸润性腺癌EGFR基因突变率为75.95%,最常见突变类型为19Del(35.44%)及L858R(37.97%)。肺微浸润性腺癌中EGFR突变与微浸润成分组织学亚型、肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润显著相关($P < 0.01$)。亚组分析显示19Del或L858R突变均与肿瘤大小、浸润灶最大径、肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润情况显著相关($P < 0.01$, $P < 0.05$)。19Del多好发于病灶 ≤ 1 cm、浸润灶最大径 ≤ 0.2 cm、肿瘤内缺乏纤维化及免疫细胞浸润的患者($P < 0.01$);L858R则相反($P < 0.01$)。结论 不同EGFR基因状态的肺微浸润性腺癌具有显著不同的临床病理特征。根据EGFR基因突变特征对肺微浸润性腺癌进行分子分型,对于肿瘤预后评估及临床处理具有潜在意义。

关键词 表皮生长因子受体;微浸润性腺癌;分子分型
中图分类号 R 734.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)09-1447-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.09.027

近年来肺癌的发病率及死亡率不断攀升,已成为肿瘤相关死亡的主要原因^[1]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌主要类型,靶向治疗使NSCLC的治疗效果有了卓越提升。表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是与NSCLC靶向治疗密切相关的驱动基因,其在优势人群中的突变率为10%~50%^[2]。携带EGFR敏感突变的晚期NSCLC患者可从EGFR小分子酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)靶向治疗中获益。

快速准确地评价EGFR基因突变状态对于制定NSCLC个体化治疗方案具有重要意义。肿瘤临床病理学特征可预测EGFR基因状态,因此可作为初步评估指标。近年来随着早期筛查流程的完善,中国人群中早期肺癌已成为就诊肺癌中的重要类型。目前早期肺腺癌,如原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS)及微浸润性腺癌(microinvasion adenocarcinoma, MIA)中EGFR基因突变特征及临床意义的研究较少。该研究将分析肺MIA中EGFR基因突

2018-06-04 接收

基金项目:国家自然科学基金青年基金(编号:81602605)

作者单位:中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)¹ 病理科,² 胸外科,合肥 230001

³ 安徽省老年医学研究所,合肥 230001

作者简介:李明,男,博士,主治医师,责任作者,E-mail: aylm123@163.com

and carbohydrate antigen 199 (CA199) in the diagnosis of non-small cell lung cancer. **Methods** The medical records of aforementioned markers from 62 cases of newly diagnosed non-small cell lung cancer patients and 62 cases of healthy population serum were analyzed by Roche Cobase411 chemiluminescence immunoanalyzer and relevant kit from Germany. **Results** The serum concentrations of CEA, Fer and CA199 in non small cell lung cancer patients were significantly higher than that of healthy population($t = 18.95, 11.34, 10.53, P < 0.05$), in metastatic patients markedly higher than that of non metastatic patients($t = 11.75, 9.26, 6.83, P < 0.05$). Moreover, serum concentration of CEA in adenocarcinoma patients was significantly higher than that of squamous cell carcinoma patients($t = 9.35, P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the area under the curve of serum CEA, Fer and CA199 were 0.784, 0.721 and 0.68, respectively. **Conclusion** Compared with Fer and CA199, CEA can be particularly valuable to differential diagnosis between non-small cell lung cancer patient and healthy population.

Key words non-small cell lung cancer; carcinoembryonic antigen; ferritin; carbohydrate antigen 199; clinical value

变状态与临床病理参数的相关性,并进行亚组分析,比较 19Del 及 L858R 突变型患者的临床病理特征差异,以期揭示两种突变型肺 MIA 临床病理背景的差异,从而为肺 MIA 分子分型的必要性提供依据,并为 MIA 临床处理及预后评估提供指导。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2015 年 1 月~2017 年 6 月期间于安徽省立医院(中国科学技术大学附属第一医院)CT 检查发现肺部结节,后手术切除治疗的病例共 79 例,均满足以下入组条件:依据 2015 版 WHO 肺肿瘤分类诊断标准,病理诊断证实为肺 MIA^[3];可获取肿瘤组织用于 EGFR 基因突变检测;所有病例手术前未接受过放、化疗及其他治疗。所有手术切除肿瘤组织经 10% 中性缓冲福尔马林固定及常规石蜡包埋。收集临床病理学资料。所有病例的病理诊断、肿瘤微浸润性成分组织学亚型以及微浸润病灶最大径均由 3 位病理医师根据 IASLC/ATS/ERS 及 WHO 诊断分类标准进行独立评价,意见不一致的病例经讨论以达成共识。入组病例年龄 39~82 岁,中位年龄 58 岁。所有病例计算吸烟指数(吸烟指数=每日吸烟量×吸烟年数),吸烟指数≥400 定义为吸烟病例;从未吸烟定义为不吸烟病例。

1.2 EGFR 基因突变检测 采用 QIAamp DNA FF-PE Tissue 试剂盒(德国 Qiagen 公司)从肿瘤组织中提取基因组 DNA;对于肿瘤细胞比例<50%的组织,利用宏切割方法富集肿瘤细胞后再提取核酸。紫外分光光度计(NanoDrop 2000, Thermo Fisher 公司)检测核酸浓度及评价纯度。采用 Amoy Diagnostics EGFR 基因突变检测试剂盒(厦门艾德生物医药有限公司)通过扩增阻滞突变系统-多聚酶链式反应(amplification refractory mutation system-real time polymerase chain reaction, ARMS-PCR)方法检测肿瘤组织 EGFR 基因状态,检测涵盖 EGFR 基因 4 个外显子的 29 种突变类型。依据试剂盒说明,设置 PCR 反应条件:第一阶段,95℃ 预变性 5 min,1 个循环;第二阶段,95℃ 变性 25 s,64℃ 退火 20 s,72℃ 延伸 20 s,15 个循环;第三阶段,93℃ 变性 25 s,60℃ 退火 35 s,72℃ 延伸 20 s,31 个循环;在第三阶段 60℃ 时收集 FAM 及 HEX 信号。每次检测均设置阳性及阴性对照,每例样本均设置外部及内部质控对照以保证核酸模板质量和排除 PCR 抑制剂存在的可能。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析。

全组及亚组计数资料均应用 χ^2 或 Fisher 精确检验方法进行相关性分析。所有检验均为双边检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺 MIA EGFR 基因突变状态 79 例肺 MIA 中,EGFR 野生型者 19 例(24.05%),EGFR 基因突变者 60 例(突变率 75.95%);其中外显子 19 缺失突变(19Del) 28 例(突变率 35.44%),外显子 21 L858R 点突变(L858R) 30 例(突变率 37.97%);此外,EGFR 稀有突变 2 例(突变率 2.53%),其中 1 例携带单点稀有突变(外显子 18 G719X 点突变),1 例携带稀有双突变(外显子 18 G719X 点突变合并外显子 20 S768I 点突变)。

2.2 肺 MIA EGFR 基因突变与临床病理学参数的相关性 肺 MIA EGFR 基因状态与肿瘤微浸润性成分组织学亚型、肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润情况显著相关($P < 0.01$);与患者年龄、性别、吸烟状况、肿瘤部位、大小、数目、微浸润病灶最大径、外周血淋巴细胞百分比及影像学是否表现为磨玻璃样结节无显著相关性,见表 1。EGFR 基因突变常好发于微浸润性成分组织学亚型为附壁型及腺泡型者($P < 0.01$),同时也好发于肿瘤内出现显著纤维化及免疫细胞浸润者($P < 0.01$)。

2.3 肺 MIA EGFR 基因突变亚型与临床病理学参数的相关性 亚组分析分别比较了两种常见的 EGFR 突变亚型(19Del 及 L858R)与临床病理参数的相关性。结果显示,肺 MIA EGFR 基因 19Del 或 L858R 突变均与肿瘤大小、微浸润灶最大径、肿瘤内存在纤维化及免疫细胞浸润显著相关($P < 0.01$, $P < 0.05$);与患者年龄、性别、吸烟状况、肿瘤部位、数目及微浸润成分组织学亚型等无显著相关性,见表 2。

2.4 19Del 及 L858R 突变型肺 MIA 临床病理特征比较 进一步比较了 19Del 及 L858R 突变型肺 MIA 之间临床病理特征的差异。19Del 突变多好发于肿瘤病灶≤1 cm($P < 0.01$)、肿瘤微浸润灶最大径≤0.2 cm($P < 0.01$)、肿瘤内缺乏显著纤维化及免疫细胞浸润的肺 MIA 病例($P < 0.01$);与 L858R 突变组相比,差异有统计学意义,见图 1。L858R 突变则多好发于肿瘤病灶>1 cm($P < 0.01$)、肿瘤微浸润灶最大径>0.2 cm($P < 0.01$)、肿瘤内存在显著纤维化及免疫细胞浸润的肺 MIA 病例($P < 0.01$);与 19Del 突变组相比,差异有统计学意义(图

1)。其他临床病理学背景特征,包括年龄、性别、吸烟状态、影像学表现、肿瘤部位、数目、微浸润性成分组织学亚型及外周血淋巴细胞百分比,结果显示两种 EGFR 突变亚型的肺 MIA 之间无显著差异。

3 讨论

近年来由于筛查流程逐渐完善,肺 MIA 已成为临床实践中肺癌的重要类型,但其 EGFR 基因突变特征

及临床意义尚不明确,仅有少数基于日本人群的研究提示 EGFR 突变多见于 MIA^[4-5]。本研究分析了 79 例肺 MIA 的 EGFR 基因突变特征,结果显示肺 MIA 中 EGFR 基因突变率为 75.95%。EGFR 基因突变谱显示 19Del 及 L858R 为主要突变亚型,这与在浸润性腺癌中观察到结果一致^[6];此外本研究检测到 2 例稀有突变,其中 1 例携带稀有双突变。基于本研究结果,推测肺 MIA 中 EGFR 基因突变具有独特的分子病理学特点,

表 1 肺 MIA EGFR 基因突变与临床病理参数的相关性

参数	例数	EGFR 突变[n(%)]	χ^2 值	P 值
总例数	79	60 (75.95)		
年龄(岁)			3.641	0.303
≤50	16	13 (81.25)		
51~60	31	26 (83.87)		
61~70	21	13 (61.90)		
>70	11	8 (72.73)		
性别			0.027	0.871
男	32	24 (75.00)		
女	47	36 (76.59)		
吸烟状态			0.881	0.348
不吸烟	71	55 (77.46)		
吸烟	8	5 (62.50)		
肿瘤数目			1.267	0.260
单个	65	51 (78.46)		
多个	14	9 (64.28)		
肿瘤部位			1.406	0.495
左侧	28	20 (71.43)		
右侧	49	39 (79.59)		
双侧	2	1 (50.00)		
肿瘤大小(cm)			1.069	0.301
≤1	46	33 (71.74)		
>1, ≤2	33	27 (81.82)		
GGO ^a			0.194	0.660
是	73	55 (75.34)		
否	6	5 (83.33)		
微浸润灶最大径(cm) ^b			2.252	0.133
≤0.2	34	23 (67.65)		
>0.2, ≤0.5	45	37 (82.22)		
微浸润灶组织学亚型			13.890	0.001
附壁型	43	33 (76.74)		
腺泡型	32	27 (84.38)		
其他 ^c	4	0 (0.00)		
肿瘤内纤维化			7.304	0.007
有	46	40 (86.96)		
无	33	20 (60.61)		
肿瘤内免疫细胞浸润			7.332	0.007
有	38	34 (89.47)		
无	41	26 (63.41)		
外周血淋巴细胞百分比 ^d			2.241	0.134
≤30%	19	12 (63.16)		
>30%	60	48 (80.00)		

^a GGO(ground glass opacity): 磨玻璃样结节影; ^b 入组病例微浸润灶最大径的平均值为 0.2, 如果存在多灶性浸润, 则按照多灶性浸润性病灶的百分比之和乘以肿瘤最大径计算数值; ^c 其他指附壁型及腺泡型之外的微浸润灶组织学亚型, 包括乳头状、微乳头状及实性亚型; ^d 入组病例外周血淋巴细胞百分比平均值为 30%

表2 肺微浸润性腺癌 EGFR 基因突变亚型与临床病理参数的相关性

参数	n	EGFR 基因突变					
		19Del(%)	χ^2 值	P 值	L858R(%)	χ^2 值	P 值
性别							
男	32	13(40. 63)	0. 631	0. 427	10(31. 25)	1. 033	0. 310
女	47	15(31. 91)			20(42. 55)		
年龄(岁)							
≤50	16	8(50. 00)	7. 342	0. 062	5(31. 25)	0. 576	0. 902
51 ~ 60	31	14(45. 16)			12(38. 71)		
61 ~ 70	21	5(23. 81)			8(38. 10)		
>70	11	1(9. 09)			5(45. 45)		
吸烟状态							
吸烟	8	2(25. 00)	0. 424	0. 515	3(37. 50)	0. 001	0. 977
不吸烟	71	26(36. 62)			27(38. 03)		
GGO ^a							
是	73	24(32. 88)	2. 767	0. 096	29(39. 73)	1. 252	0. 263
否	6	4(66. 66)			1(16. 67)		
肿瘤数目							
单个	65	25(38. 46)	1. 461	0. 227	24(36. 92)	0. 172	0. 678
多个	14	3(21. 43)			6(42. 86)		
肿瘤部位							
左侧	28	7(25. 00)	2. 138	0. 343	11(39. 29)	1. 258	0. 533
右侧	49	20(40. 82)			19(38. 78)		
双侧	2	1(50. 00)			0(0. 00)		
肿瘤大小(cm)							
≤1	46	22(47. 83)	7. 380	0. 007**	9(19. 57)	15. 845	0. 000
>1 , ≤2	33	6(18. 18)			21(63. 64)		
微浸润灶最大径(cm) ^b							
≤0. 2	34	17(50. 00)	5. 528	0. 019*	6(17. 65)	10. 471	0. 001
>0. 2 , ≤0. 5	45	11(24. 44)			24(53. 33)		
微浸润灶组织学亚型							
附壁型	43	19(44. 19)	4. 382	0. 112	14(32. 56)	4. 949	0. 084
腺泡型	32	9(28. 13)			16(50. 00)		
其他 ^c	4	0(0. 00)			0(0. 00)		
肿瘤内纤维化							
有	46	11(23. 91)	6. 398	0. 011*	27(58. 69)	20. 074	0. 000
无	33	17(51. 52)			3(9. 09)		
肿瘤内免疫细胞浸润							
有	38	7(18. 42)	9. 272	0. 002**	25(65. 79)	24. 050	0. 000
无	41	21(51. 22)			5(12. 20)		
外周血淋巴细胞百分比 ^d							
≤30%	19	6(31. 58)	0. 163	0. 686	6(31. 58)	0. 434	0. 510
>30%	60	22(36. 67)			24(40. 00)		

^aGGO (ground glass opacity) : 磨玻璃样结节影; ^b入组病例微浸润灶最大径的平均值为 0. 2; 如果存在多灶性浸润, 则按照多灶性浸润性病灶的百分比之和乘以肿瘤最大径计算数值; ^c其他指附壁型及腺泡型之外的微浸润灶组织学亚型, 包括乳头状, 微乳头状及实性亚型; ^d入组病例外周血淋巴细胞百分比平均值为 30%。

如突变率更高及更易出现稀有突变等, 需要更大样本量的研究进一步证实。

EGFR 基因突变可作为 EGFR-TKIs 治疗晚期 NSCLC 的疗效预测因子, 最近多项研究开始探讨 TKIs 在早期肺癌治疗中的疗效及安全性^[7-10]。明确肺 MIA 中 EGFR 基因突变特征及临床意义有助于探讨肺癌发生的早期分子机制及制定合理的早期

肺癌临床处理策略。本研究首先分析了 EGFR 突变状态与 MIA 临床病理学特征的相关性, 结果显示 EGFR 突变多发生于微浸润性成分为附壁状或腺泡状组织亚型的 MIA(表 1), 这与在浸润性腺癌中观察到的结果相似^[5]。此外, 本研究显示 EGFR 突变多见于肿瘤内存在显著纤维化及免疫细胞浸润的 MIA 病例(表 1), 目前尚无肺癌中 EGFR 突变与此

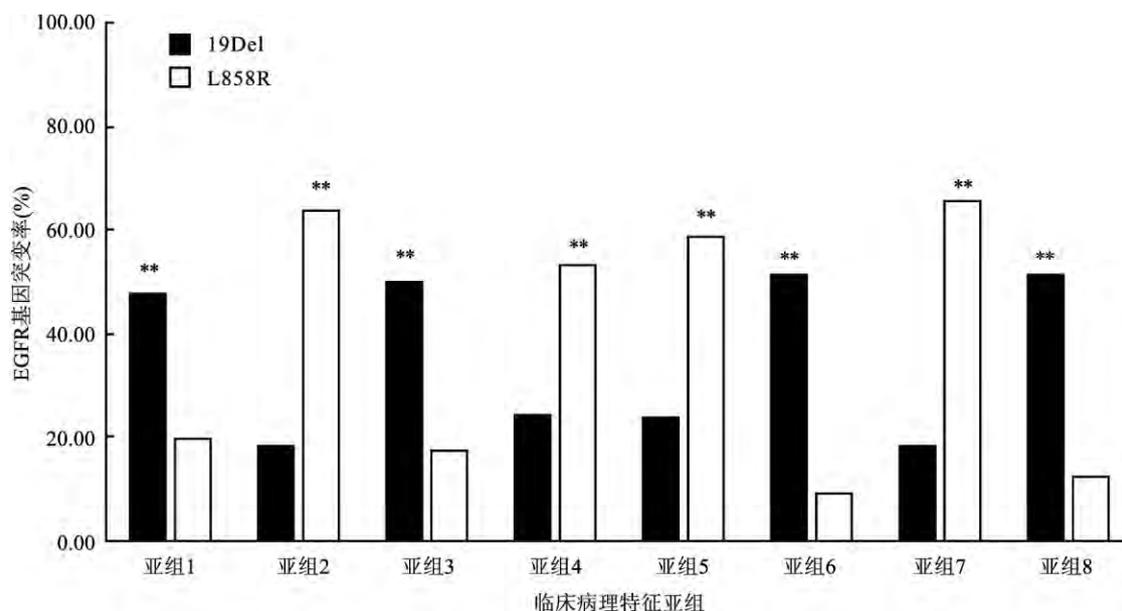


图1 19Del及L858R突变型肺MIA临床病理特征的比较

亚组1: 肿瘤大小 ≤ 1 cm ($n=46$); 亚组2: 1 cm < 肿瘤大小 ≤ 2 cm ($n=33$); 亚组3: 肿瘤微浸润灶最大径 ≤ 0.2 cm ($n=34$); 亚组4: 0.2 cm < 肿瘤微浸润灶最大径 ≤ 0.5 cm ($n=45$); 亚组5: 肿瘤内存在纤维化 ($n=46$); 亚组6: 肿瘤内缺乏纤维化 ($n=33$); 亚组7: 肿瘤内存在免疫细胞浸润 ($n=38$); 亚组8: 肿瘤内缺乏免疫细胞浸润 ($n=41$); 与L858R突变率比较: ** $P < 0.01$

两种病理特征的相关性研究。基于本研究结果,推测肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润可提示肺MIA乃至浸润性腺癌存在EGFR突变。另一方面,有研究^[11-12]提示肿瘤微环境改变,包括肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润,可影响肿瘤细胞增殖及浸润;并提出此两种组织学特征可作为某些肿瘤的预后标志物。综合以上结果,推测肺MIA中EGFR突变状态与肿瘤预后相关性,有待于进一步的研究论证。

本研究进一步分析了EGFR 19Del及L858R突变亚型与临床病理学特征之间的相关性。亚组分析显示EGFR 19Del及L858R突变均与肿瘤大小及微浸润灶最大径有显著相关性,亚组分析与全组分析结果之间的差异性表明不同EGFR突变亚型的肺MIA具有显著不同的临床病理学特征。另一方面本研究比较了19Del及L858R突变型MIA之间的临床病理特征,结果显示两者存在差异,尤其是两者具有不同的肿瘤微环境病理特征,体现在肿瘤内纤维化及免疫细胞浸润。鉴于此两种组织学特征可能作为肿瘤的预后标志物^[11-12],因此推测肺MIA临床结局与EGFR突变亚型密切相关,但需要进一步研究证实这一假说。有研究^[2,13]提示19Del及L858R突变型肺浸润性腺癌之间存在着临床特征、生物学行为及对TKIs疗效的差异,但尚无研究探讨两种EGFR突变型MIA之间的差异。本研究结果提示不

同EGFR突变亚型的MIA在病理组织学特征、预后等方面可能不同,临床处理中需要区别对待。MIA真实预后情况尚未完全明确^[14],少数报道显示早期肺癌中EGFR突变状态与预后无相关性^[15]。本研究结果初步提示EGFR突变亚型可作为肺MIA临床研究中预后分层的分子标志物,但有待于进一步的研究证实。

本研究提示肺MIA可能具有特殊的EGFR基因突变谱。全组分析显示不同EGFR基因状态的肺MIA具有不同的临床病理特征,EGFR突变状态与肿瘤预后相关性;亚组分析显示19Del及L858R突变型肺MIA之间存在显著差别,应被视为不同肿瘤。本研究初步探讨了肺MIA EGFR基因突变特征及临床意义,并为证实在肺MIA预后评估及临床处理过程中进行分子分型的必要性提供了初步依据。

参考文献

- [1] She J, Yang P, Hong Q, et al. Lung cancer in China: challenges and interventions [J]. Chest, 2013, 143(4): 1117-26.
- [2] Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer [J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 958-67.
- [3] Travis W D, Brambilla E, Burke A P, et al. WHO classification of tumors of lung, pleural, thymus and heart [M]. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2015: 35-8.
- [4] Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, et al. Validation of the

- IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients [J]. *J Thorac Oncol*, 2013, 8(1): 52–61.
- [5] Yanagawa N, Shiono S, Abiko M, et al. The correlation of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) / American Thoracic Society (ATS) / European Respiratory Society (ERS) classification with prognosis and EGFR mutation in lung adenocarcinoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(2): 453–8.
- [6] 张志红, 倪琛琛, 于敏, 等. 105例非小细胞肺癌表皮生长因子受体基因突变分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2011, 46(8): 740–2.
- [7] Janjigian Y Y, Park B J, Zakowski M F, et al. Impact on disease-free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations [J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(3): 569–75.
- [8] Wang Q, Wang H, Li P, et al. Erlotinib-based perioperative adjuvant therapy for a case of unresectable stage IIIA (N2) nonsmall cell lung cancer [J]. *Am J Med Sci*, 2010, 340(4): 321–5.
- [9] Lara-Guerra H, Chung C T, Schwock J, et al. Histopathological and immunohistochemical features associated with clinical response to neoadjuvant gefitinib therapy in early stage non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer* 2012, 76(2): 235–41.
- [10] Schaake E E, Kappers I, Codrington H E, et al. Tumor response and toxicity of neoadjuvant erlotinib in patients with early-stage non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(22): 2731–8.
- [11] Lee H O, Mullins S R, Franco-Barraza J, et al. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11: 245–52.
- [12] Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, et al. Prognostic effect of tumor lymphocytic infiltration in resectable non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34: 1223–30.
- [13] Yang J C, Wu Y L, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2): 141–51.
- [14] Kadota K, Villena-Vargas J, Yoshizawa A, et al. Prognostic significance of adenocarcinoma in situ, minimally invasive adenocarcinoma, and nonmucinous lepidic predominant invasive adenocarcinoma of the lung in patients with stage I disease [J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(4): 448–60.
- [15] Kaseda K, Asakura K, Kazama A, et al. Clinicopathological and prognostic features of surgically resected pathological stage I lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor and K-ras mutation [J]. *Thorac Cancer*, 2017, 8(3): 229–37.

EGFR mutation feature and clinical significance in lung microinvasion adenocarcinoma

Li Ming¹, Ke Li², Li Chuanying¹, et al

(¹Dept of Pathology, ²Dept of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Science and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230001)

Abstract Objective To determine epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation characteristics and explore their significances in patients with resected lung microinvasion adenocarcinoma (MIA), also intend to compare clinicopathological differences among EGFR mutation subtypes. **Methods** EGFR mutations of 79 surgically resected lung MIAs were evaluated by amplification refractory mutation system-real time polymerase chain reaction (ARMS-PCR). The present study compared the clinicopathological features between EGFR wild and mutant type as well as 19Del and L858R subtype. **Results** EGFR mutations were detected in 75.95% of 79 lung MIAs and the most common mutation subtypes were 19Del (35.44%) and L858R (37.97%). EGFR mutations in lung MIA were significantly associated with subtype of microinvasion component, intratumoral fibrosis and immune cell infiltration ($P < 0.01$). Subgroup analysis indicated that there was a close association between 19Del or L858R and tumor size, maximum diameter of microinvasion, status of intratumoral fibrosis and immune cell infiltration ($P < 0.01$, $P < 0.05$). 19Del occurred more frequently in MIA with smaller tumor size, smaller microinvasion area and without intratumoral fibrosis as well as immune cell infiltration ($P < 0.01$). The opposite results were observed for L858R ($P < 0.01$). **Conclusion** Lung MIAs harboring different EGFR gene status show distinctive clinicopathological features. The molecular subclassification based on EGFR mutations may exert potential significances for prognostic evaluation and clinical management of MIA.

Key words epidermal growth factor receptor; microinvasion adenocarcinoma; molecular classification