

## BII040

EGFR-L861Q 突变 TKI 治疗敏感性的  
蛋白质空间构象分析及治疗体会

梁婷婷 王星星 马克威

130021 吉林大学第一医院

**目的:** 对于 EGFR 敏感突变型的晚期非小细胞肺癌患者, EGFR-TKI 药物的显著疗效已为大家共知。但对于晚期 NSCLC 伴 EGFR-L861Q 突变的患者, EGFR-TKI 治疗是否敏感, 一线治疗应该如何选择, 至今尚无明确的循证医学证据。既往研究报道 EGFR 敏感突变(EGFR-L858R、EGFR-19 del)的存在使 EGFR 酪氨酸激酶结构域中 ATP 结合区的空间构象改变, 从而增强了 EGFR-TKI 药物与该部位的结合, 发挥抗肿瘤作用, 但 EGFR-L861Q 突变如何影响蛋白空间结构尚不得知。本研究旨在通过分析 EGFR-L861Q 蛋白质空间构象改变来预测该突变对于 EGFR-TKI 治疗的敏感性。并结合临床实例探讨晚期非小细胞肺癌伴 EGFR-L861Q 突变患者一线治疗方案的选择。**方法:** 利用同源模建的技术重建野生型 EGFR、敏感突变型 EGFR-L858R 及突变型 EGFR-L861Q 蛋白质的三维空间构象, 并分析三者蛋白质空间构象的差异。**结果:** 1.敏感突变型 EGFR-L858R 与野生型 EGFR 的蛋白质空间构象差异性很大。这种构象改变导致伴 EGFR-L858R 突变的非小细胞肺癌对 EGFR-TKI 结合力增强, 使其对 EGFR-TKI 的敏感性较好。2.与野生型 EGFR 蛋白质空间构象相比, EGFR-L861Q 突变并未引起其空间构象的明显变化, 二者空间构象相似, 而野生型 EGFR 对 EGFR-TKI 的敏感性较差, 但对化疗的反应性尚可, 这预示突变型 EGFR-L861Q 对 EGFR-TKI 的敏感性较敏感突变型 EGFR-L858R 差, 但对化疗敏感性可能与野生型相似。3.在临床中, 我们将上述预测结果应用于 1 例晚期非小细胞肺癌伴 EGFR-L861Q 突变患者, 首选化疗作为一线治疗方案, 2 疗程及 4 疗程化疗后疗效评价为 PR。后给予吉非替尼维持治疗, 复查肺部 CT 病灶, 疗效评价为持续 PR。**结论:** 通过对突变型 EGFR-L861Q 的蛋白质空间构象进行分析比对, 能够帮助预测其对 EGFR-TKI 治疗的敏感性。结合临床实例, 对于晚期非小细胞肺癌伴 EGFR-L861Q 突变的患者, 首选化疗作为一线治疗, 可能取得令人满意的临床疗效。

## BII041

## 肺癌高发家系遗传流行病学调查及二代测序分析

林欢<sup>1</sup> 张绪超<sup>1</sup> 钟文昭<sup>1</sup> 严红虹<sup>1</sup> 张弓<sup>2</sup> 吴一龙<sup>1</sup><sup>1</sup>510080 广东省肺癌研究所 广东省人民医院<sup>2</sup>510632 暨南大学 生命科学技术学院

**目的:** 肿瘤的家庭聚集提示共同的遗传因素影响。既往针对肺癌家系, 基因层面的研究极少。而国内外报道的全基因组关联分析均建立在人群基础上, 未细分家族性肺癌与散发肺癌, 对确立的众多高危位点进行基因验证非常困难。因此我们提出假说, 大量的散发肺癌使遗传影响被掩盖, 必须先确定遗传强度最高的群体, 进而用近年新出现的二代测序方法分析哪些基因变异与肺癌的遗传易感性相关。**方法:** 连续收集广东省肺癌研究所经病理确诊的肺癌患者家系作为研究人群, 同时收集先证者配

偶的家系作为对照家系,调查先证者及其配偶的一般情况及其一级亲属的肿瘤家族史情况,如出现配偶曾患恶性肿瘤、离异或去世 3 年以上以及先证者一直未婚的情况则予排除对照家系。筛选 1300 多例患者,最终共收集先证者家系 726 例和对照家系 647 例,先证者及对照组的籍贯属于中国东部沿海的 25 个省市。应用 SPSS 17.0 进行统计学分析,根据分析结果确定遗传强度最高的家系,从中选择来自不同家系的 5 例先证者的肿瘤及癌旁标本进行外显子测序,以 5 例先证者共有的突变基因进行数据分析。**结果:**先证者家系和配偶对照家系比较,一级亲属患癌、肺癌的风险性明显升高,差异有统计学意义(OR, 1.77; 95% confidence interval [CI], 1.35-2.31)和(OR, 2.52; 95% CI, 1.60-3.96)。一级亲属中患癌或患肺癌个体数越多,风险度相应增加。小细胞肺癌以及鳞癌患者的一级亲属患癌风险度和肺癌风险度无统计学差异。当控制了性别,年龄分组,肺部既往疾病史,吸烟指数,生活接触史,职业暴露后,腺癌患者与鳞癌患者比较,其一级亲属患癌或肺癌的风险分别是 1.39 倍和 2.74 倍, P 值分别为 0.166 和 0.018。共有的 germline 和 somatic 非同义突变基因分别为 1223 个和 1 个,前者经 KEGG 聚类于 PI3K-AKT 通路;包含同义突变及非同义突变基因的情况下,两者均聚类于 PI3K-AKT 通路。而 STRING 网络分析显示, germline 共有突变蛋白之间存在紧密的直接互相作用,主网络存在局部高连通性,稳定性极强。Somatic 方面,不同染色体间存在大范围重排,且重排点可在多个病人重复出现。**结论:**肺癌遗传强度最高的群体,是先证者为腺癌,其一级亲属有两例以上肺癌,且互为血缘关系的家系。肺癌高发家系具有高强度的系统性遗传风险。

## BII042 MicorRNA-10b 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义

刘翼 李明慧 张国庆 庞作良 郭文佳

830011 新疆医科大学附属肿瘤医院

**目的:**探讨 micorRNA-10b( miR-10b)在非小细胞肺癌组织与癌旁组织中差异表达及其与临床病理特征之间的关系。**方法:**选取新疆医科大学附属肿瘤医院胸外科经手术切除的非小细胞肺癌组织及配对的癌旁组织标本 40 例,应用 RT-PCR 法检测标本中 miR-10b 表达状况。**结果:**在 40 例肺癌手术标本中,与配对的癌旁非肿瘤组织相比,miR-10b 在非小细胞肺癌组织中表达水平( $4.25\pm 1.41$ )高于癌旁肺组织( $1.07\pm 0.98$ ),差异有统计学意义( $P<0.05$ ),进一步分析其与临床特征之间的关系发现, miR-10b 在非小细胞肺癌组织中表达水平与性别、年龄、肿瘤病理类型、肿瘤分化程度、肿瘤 T 分期无关,与是否有淋巴结转移相关,在有淋巴结转移组中 miR-10b 的相对表达量( $4.79\pm 2.50$ )高于无淋巴结转移组( $2.09\pm 3.16$ ,  $P<0.05$ )。**结论:**miR-10b 在非小细胞非组织癌中表达上调,并可能参与了非小细胞肺癌的发生发展, miR-10b 有可能成为非小细胞肺癌患者预后判断的潜在标志物。

## BII043 小细胞肺癌三线治疗疗效和多因素预后分析

柳菁菁 程颖 马丽霞 吴春娇 张爽 杨长良 王莹 张蕊 左学荣 姜慧

130012 吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科