

推荐国家科技进步奖项目公示

项目名称	结直肠癌个体化诊治体系的创新和应用
推荐单位	中华医学会
项目简介： 结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一，世界范围内结直肠癌发病率排第三位，在我国北京、上海、广州等大城市跃居第二位。针对结直肠癌早期诊断率低，中期治疗策略不完善以及晚期生存率低等临床问题，从 2003 年开始，在国家自然科学基金面上项目等课题资助下，进行了系列研究并在国内外推广应用，取得了如下成果： 一．发现了结直肠癌新的易感基因位点，确立了早期筛查分子指标。①发现了 3 个新的结直肠癌易感基因位点，为鉴别高危人群提供了新的筛查手段（Nat Genet, 2013. IF 29.352）。国际知名媒体 Asian Scientist (Feb 14, 2013) 及 Cancer Network (January 02, 2013) 针对该论文发表了专题报道。 二．优化了中期治疗策略，寻找降低毒副反应的新方法，改善了患者生活质量。②发现了特定的一组 miRNA 标签能够预测 II 期结直肠癌复发转移的风险及化疗的疗效，为个体化治疗奠定了基础（Lancet Oncol, 2013. IF 24.69）。日本东京大学著名 Toshiaki Watanabe 教授在 Lancet Oncology 对该论文发表了同期述评；③在国际上率先提出了应用 XELOX 方案联合放疗的“三明治”疗法治疗局部进展期直肠癌，提高了疗效。项目组成员应邀为著名期刊 Lancet Oncology 撰写了关于直肠癌辅助治疗的专题述评（Lancet Oncol, 2014. IF 24.69）；④在国际上首次提出应用塞来昔布预防化疗药物卡培他滨导致的手足综合征（Ann Oncol, 2012. IF 7.04）；并发现神经妥乐平可以降低化疗药物奥沙利铂导致的慢性神经毒性（Int J Colorectal Dis, 2012. IF 2.449），提高了患者的生活质量，减少治疗中断，保证了化疗疗效，相关论文被国际权威的欧洲肿瘤内科学会（ESMO）指南采纳。 三．完善了晚期结直肠癌治疗手段，探索靶向治疗和维持治疗新方案，阐明转移及耐药机制、寻找新靶点。⑤证实了瑞戈非尼和贝伐珠单抗靶向治疗在晚期结直肠癌中的有效性和安全性（Lancet Oncol, 2015. IF 24.69；Chin J Cancer, 2011 IF 2.155），为其临床应用提供了循证医学证据，结果被纳入美国国立综合癌症网络(NCCN)指南 2016 版及卫计委《中国结直肠癌诊疗规范》2015 版，北美肿瘤治疗协助组（NCCTG）副主席、梅奥医学中心 Axel Grothey 教授在 Lancet Oncol 对瑞戈非尼研究发表了同期述评；发现了预测靶向药物疗效的分子标志物，为靶向治疗的个体化应用提供了依据；⑥证实了卡培他滨维持治疗是晚期结直肠癌的有效方案，研究结果在 2015 年 ESMO-Asia 年会进	

行口头报告；⑦发现了介导结直肠癌远处转移及耐药的关键分子，为晚期结直肠癌的治疗提供了新的靶点。

项目共发表论文 201 篇，其中 SCI 论文 105 篇，总影响因子 504.543，单篇最高影响因子 29.352，影响因子大于 10 的 7 篇，单篇最高被引用 346 次，代表性论著发表在 Nature Genetics, Lancet Oncology, Gastroenterology 等国际学术期刊。项目组成员多次受邀于美国临床肿瘤学年会、欧洲肿瘤内科学年会等会议作专题报告，研究成果被 NCCN 指南及 ESMO 指南采纳。项目完成人作为专家组组长及成员，牵头制定了卫计委《中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）》及《结直肠癌肝转移 MDT 临床实践共识》，推动了我国结直肠癌的规范化治疗。

研究成果在北京肿瘤医院、中国人民解放军总医院（301 医院）等 100 多家医疗机构推广应用，为结直肠癌的个体化诊疗提供了新的策略，推动了我国结直肠癌的诊治水平，取得了良好的社会效益。

客观评价：

1. 研究结果被国内外指南和专家共识采纳，改变了结直肠癌诊治的关键策略：

关键问题	本项目提出的新策略	权威机构采纳
瑞戈非尼对中国晚期结直肠癌患者是否有效	通过 III 期临床研究证实了瑞戈非尼靶向治疗在晚期既往治疗失败结直肠癌中的有效性和安全性	2016 版美国结直肠癌 NCCN 指南（附件 41）
如何降低化疗药物的毒副作用	塞来昔布可以降低化疗药物卡培他滨导致的手足综合征	2012 版欧洲结直肠癌 ESMO 指南（附件 42）
贝伐珠单抗对中国晚期结直肠癌患者是否有效	通过 III 期临床研究证实了贝伐珠单抗靶向联合化疗在晚期结直肠癌中的有效性和安全性	1. CFDA 批准了该药的临床应用（附件 47）； 2. 卫计委《中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)》(附件 43)
持续化疗毒副反应大，急需寻找毒副反应小、疗效好的维持治疗手段	卡培他滨维持治疗是晚期结直肠癌的有效方案	《晚期结直肠癌应用卡培他滨维持治疗》的专家共识(附件 43)

2. 国际同行评价及媒体报道：

被评价论文	研究结果	国际同行评价及媒体报道
Nat Genet, 2013	发现结直肠癌新的易感基因位点	1. <i>AsianScientist</i> (Feb. 14, 2013) - “Scientists have identified three new genetic risk factors linked to colorectal cancer in East Asians, which may reveal new insights into the biology and potential therapeutic targets of the disease.” 2. <i>Cancer Network</i> (Jan. 02, 2013) - “Using a large genome-wide study of more than 28,000 individuals, three new genetic links to colorectal cancer have been identified, holding the potential for new therapeutic targets.” (国际知名媒体亚洲科学家及癌症网络发表专题报道)（附件44）
Lancet Oncol, 2013	发现特定的一组 miRNA 标签能够预测 II 期结直肠癌复发转移的风险及对化疗的疗效	“Biomarker for high-risk patients with stage II colon cancer” (日本东京大学著名胃肠肿瘤专家 Toshiaki Watanabe 教授在 Lancet Oncology 撰写述评)（附件 45）
Lancet Oncol, 2015	证实了瑞戈非尼靶向治疗在晚期结直肠癌患者中的有效性和安全性	“The role of regorafenib in metastatic colorectal cancer” (北美肿瘤治疗协助组 (NCCTG) 副主席、梅奥医学中心消化道肿瘤科主任 Axel Grothey 教授在 Lancet Oncol 发表同期述评)
Gut,	确定了 EIF-5A2 可通	“An alternative way for epithelial-mesenchymal

2012	过转录因子 c-MYC 上调 MTA1 促进结直肠癌细胞的 EMT, 显著增强结直肠癌的远处转移能力	transition in colorectal cancer via EIF-5A2” (德国慕尼黑大学结直肠癌研究著名学者 Frank T Kolligs 教授撰写述评) (附件 46)
------	--	---

3. 专家鉴定意见 (要点汇总, 附件 7): 该项目针对结直肠癌早期诊断率低、中期治疗策略不完善以及晚期患者生存率低的科学问题, 开展了一系列研究, 并取得了如下创新性成果: ①发现了结直肠癌新的易感基因位点, 确立了早期筛查分子指标; ②优化了中期结直肠癌的治疗策略, 寻找降低毒副反应的新方法, 提高了疗效, 改善了生活质量; ③完善了晚期治疗手段, 探索靶向治疗和维持治疗新方案, 阐明转移及耐药机制、寻找新靶点。该研究课题目的明确、设计科学合理、研究方法可靠、数据可信、观点论据有说服力。研究成果在国内 100 余家知名医院推广应用, 产生了良好的社会效益。(鉴定委员会由于金明院士等 7 位知名专家组成)

4. 论文被收录及引用情况 (摘要, 附件 39): 项目共发表论文 201 篇, 其中 SCI 论文 105 篇, 总影响因子 504.543, 最高单篇影响因子 29.352, 影响因子大于 10 的 7 篇。论文共被引用 次, 其中他引 次, 单篇最高被引达 346 次。

5. 查新咨询报告结论 (摘要, 附件 40): 系列研究中, 国内外首先报道的有: ①发现了结直肠癌新的易感基因位点; ②发现了特定的一组 miRNA 标签能够预测 II 期结直肠癌复发转移的风险及对化疗的疗效; ③提出了塞来昔布可以降低化疗药物卡培他滨导致的手足综合征; ④发现了卡培他滨维持治疗是晚期结直肠癌的有效方案; ⑤提出了应用 XELOX 方案联合放疗的“三明治”疗法治疗局部进展期直肠癌, 提高了疗效。国内首先报道的有: ①证实了贝伐珠单抗靶向联合化疗在晚期结直肠癌中的有效性和安全性; ②证实了瑞戈非尼靶向治疗在晚期既往治疗失败结直肠癌中的有效性和安全性。

6. 曾获奖励: 项目的相关成果《结直肠癌的个体化治疗研究和应用》获得 2015 年中华医学科技一等奖、2015 年教育部高等学校科学研究优秀成果一等奖及 2015 年广东省科学技术一等奖。

推广应用情况：

本项目通过如下方式进行推广应用：

- (1) **参加国际会议交流：**项目组成员先后多次受邀于美国临床肿瘤学会年会(ASCO)、欧洲肿瘤内科学会年会(ESMO)等重要国际学术会议进行专题报告。
- (2) **制定行业指南和规范：**部分研究成果被美国权威的 NCCN 指南及欧洲权威的 ESMO 指南采纳，在全球推广应用。作为专家组组长及成员，牵头制定了《NCCN 结直肠癌临床实践指南（中国版）》、《ESMO 结直肠癌临床实践指南（中国版）》、《晚期结直肠癌应用卡培他滨维持治疗》的专家共识、卫计委《中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）》和《结直肠癌肝转移 MDT 临床实践共识》等，项目完成人作为主编出版了多部专著，如《临床肿瘤学》、《结直肠癌》、《个体化医学原则》、《社区肿瘤学》和《临床肿瘤内科学》（附件 49-51）等，推动了我国结直肠癌的规范化治疗。
- (3) **组织会议及学习班：**项目组自 2005 年起每年举办国家级继续教育培训班，培训了来自国内 30 个省、市和自治区的医师骨干 2559 人次；举办公学术会议吸引了来自国内外的临床医生和肿瘤研究人员，总参会人数达 5907 人次，极大的促进了全国结直肠癌个体化诊治水平的提高。
- (4) **建立研究平台：**组建了中国胃肠肿瘤临床研究协作组（40 余家医院），建立了华南恶性肿瘤大数据库平台，成立了广州市结直肠癌转化医学研究中心，使研究成果及时在同行之间共享，协同促进了整个华南地区乃至全国的医疗水平的提高。
- (5) **医院推广应用：**本项目的研究成果已经通过多种方式在全国范围内推广应用。主要应用单位包括北京肿瘤医院，中国人民解放军总医院（301 医院），四川大学华西医院等 100 余家国内知名医院，产生了良好的社会效益。限于篇幅，如需了解各单位的详细应用情况，请与本项目组联系。

主要知识产权证明目录：

知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人	专利有效状态
发明专利	含有可诱导型癌基因的细胞系及其建立方法、应用	中国	ZL201110365076.0	2015年09月28日	102766601A	中山大学肿瘤防治中心	胡寓文 宋鸣徐瑞华 黄蓬	有效专利

主要完成人情况：

1. 徐瑞华，排名 1，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：负责项目的总体设计，主持开展了晚期结直肠癌的靶向治疗、维持治疗临床试验，探索结直肠癌肝转移机制及耐药机制等研究，对本项目的创新点 4、5、6 和 7 做出了创造性的贡献，是代表性论文 3 和 7 的第一作者，代表性论文 5 的通讯作者。
2. 万德森，排名 2，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：负责部分项目的总体设计和研究，对本项目的推广应用有突出的贡献，是《NCCN 结直肠癌临床实践指南（中国版）》的负责人和卫计委《中国结直肠癌诊疗规范（2015 版）》的总顾问，对本项目的创新点 4 有突出的贡献。
3. 李进，排名 3，教授，工作单位：复旦大学附属肿瘤医院，完成单位：复旦大学附属肿瘤医院，对本项目贡献具体如下：主要主持了晚期结直肠癌靶向治疗的临床研究，对本项目的创新点 5 做出了创造性的贡献。负责撰写代表性论文 3。
4. 罗俊航，排名 4，教授，工作单位：中山大学附属第一医院，完成单位：中山大学附属第一医院，对本项目贡献具体如下：参与部分项目的研究和设计。主要负责 II 期结直肠癌的复发转移的预测预后标志物研究，对本项目的创新点 2 有突出的贡献。是代表性论文 2 的通讯作者。
5. 贾卫华，排名 5，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：参与部分项目的设计和研究，主持结直肠癌的易感基因的研究。对本项目的创新点 1 做出了突出的贡献。是代表性论文 1 的第一作者。
6. 谢丹，排名 6，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：参与部分项目的设计和研究，负责 II 期结直肠癌的复发转移风险和远处转移的关键分子的研究。对本项目的创新点 2 和 7 有突出的贡献，是代表性论文 6 的通讯作者。
7. 黄文林，排名 7，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：主持结直肠癌远处转移关键分子及其机制的研究，对本项目的创新点 7 有突出贡献，是代表性论文 4 的通讯作者。
8. 陈功，排名 8，教授，工作单位：中山大学肿瘤防治中心，完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目贡献具体如下：参与部分项目的设计和研究，主要负责中期结直肠癌化疗毒副反应的预防策略的研究，对本项目的创新点 4 做出了突出的贡献，是代表性

论文 8 的通讯作者。

9. 李宇红, 排名 9, 教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心, 对本项目贡献具体如下: 参与部分项目的设计和研究, 主要负责晚期结直肠癌靶向、维持治疗的研究。对本项目的创新点 5 和 6 做出了突出的贡献, 是代表性论文 9 的第一作者。

10. 管忠震, 排名 10, 教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心, 对本项目贡献具体如下: 主要主持了晚期结直肠癌靶向治疗的临床研究, 对本项目的创新点 5 做出了创造性的贡献。负责撰写代表性论文 10。

11. 潘志忠, 排名 11, 教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心, 对本项目贡献具体如下: 参与部分项目的设计和研究, 主要共同负责中期结直肠癌化疗毒副反应的预防策略的研究。对本项目的创新点 4 做出了贡献, 是代表性论文 8 的共同通讯作者。

12. 高远红, 排名 12, 教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心, 对本项目贡献具体如下: 参与部分项目的设计和研究, 负责 XELOX 方案联合放疗的“三明治”疗法治疗局部进展期结直肠癌的研究。对本项目的创新点 3 做出了突出的贡献。

13. 何裕隆, 排名 13, 教授, 工作单位: 中山大学附属第一医院, 完成单位: 中山大学附属第一医院, 参与部分项目的设计和研究, 参与 II 期结直肠癌的复发转移风险和远处转移的关键分子的研究, 对本项目的创新点 2 和 7 有突出的贡献。

14. 丁培荣, 排名 14, 教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心。参与部分项目的设计和研究, 共同负责 XELOX 方案联合放疗的“三明治”疗法治疗局部进展期结直肠癌的研究。对本项目的创新点 3 做出了贡献。

15. 王风华, 排名 15, 副教授, 工作单位: 中山大学肿瘤防治中心, 完成单位: 中山大学肿瘤防治中心, 对本项目贡献具体如下: 主要参与晚期结直肠癌维持治疗的研究, 对本项目的创新点 6 做出了创造性的贡献, 负责共同撰写代表性论文 9。

主要完成单位及创新推广贡献：

第一完成单位：中山大学肿瘤防治中心，对本项目的贡献如下：

作为主要完成单位，本中心为该项目做出了以下贡献：

- 1、积极培育良好的学术氛围，建立科学研究激励机制，激发科学研究的积极性。
- 2、在项目的申报阶段，负责提供申报指导及审核。
- 3、在项目的实施阶段，负责协调组织相关单位的研究力量予以支持，同时监督项目实施的质量及进度。
- 4、在项目的完成阶段，负责组织项目的整理、总结及申请鉴定、登记等工作。
- 5、协助组织项目研究成果的推广应用，如举办国家级继续教育培训班，协助组建了中国胃肠肿瘤临床研究协作组（40 余家医院），建立了华南恶性肿瘤大数据平台，成立了广州市结直肠癌转化医学研究中心。

第二完成单位：复旦大学附属肿瘤医院，对本项目的贡献如下：

- 1.参与完成此项目设计和实施，提供部分临床研究所需要的设备、经费和人员。
- 2.共同合作开展了瑞戈非尼治疗晚期既往治疗失败的结直肠癌患者的 III 期临床试验，证实了瑞戈非尼靶向治疗的有效性和安全性，为其在中国的临床应用提供了循证医学证据。
- 3.共同发表论文，编写论著、诊疗规范及临床指南。
- 4.积极推动项目研究成果的推广应用，举办国家级继续教育培训班，协助组建了中国胃肠肿瘤临床研究协作组（40 余家医院）。

第三完成单位：中山大学附属第一医院，对本项目的贡献如下：

1. 参与完成此项目设计和实施，提供部分临床和基础研究所需要的设备、经费和人员。
2. 共同合作发现一组特定的 miRNA 标签能够预测 II 期结直肠癌的复发风险和对化疗的疗效，可以作为筛选是否需要辅助化疗的分子指标，为个体化治疗奠定了基础。
3. 共同发表论文，编写论著、诊疗规范及临床指南。
4. 积极推动项目研究成果的推广应用，举办国家级继续教育培训班，协助组建了中国胃肠肿瘤临床研究协作组（40 余家医院）。

完成人合作关系说明：

中山大学肿瘤防治中心与中山大学附属第一医院自 2009 年 9 月开始进行临床及科研合作，双方通过合作收集来自两个中心的结直肠癌组织样本，开展了中期结直肠癌预后敏感性分子标志物的临床转化研究，并共同发表论文。

中山大学肿瘤防治中心与复旦大学附属肿瘤医院自 2009 年 4 月开始进行临床合作，双方合作开展多中心临床研究，共同发表论文，编写学术著作、临床指南。