

	2021
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	中国三阴性乳腺癌分子分型和精准治疗的研究和成果推广
推荐单位	推荐单位：上海市医学会 推荐意见： 乳腺癌已成为我国女性发病率最高的恶性肿瘤。其中，三阴性乳腺癌恶性程度高，患者预后差，缺乏有效治疗靶点，是乳腺癌诊治的难点。明确三阴性乳腺癌分子分型并制订精准治疗策略是改善患者预后的关键。项目组聚焦三阴性乳腺癌诊疗中的关键问题开展了一系列临床转化研究，包括：一、牵头开展多中心临床试验，确立三阴性乳腺癌优选化疗方案；二、绘制中国人群三阴性乳腺癌多组学图谱，总结三阴性乳腺癌“复旦分型”；三、基于“复旦分型”开展三阴性乳腺癌的精准治疗，实现基础成果的临床转化；四、多角度切入优化三阴性乳腺癌“复旦分型”，拓展精准治疗内涵。项目成果在国际权威期刊发表论文，成果写入国内外权威乳腺癌诊治指南并向全国 85 家单位推广，显著提高三阴性乳腺癌诊疗水平，改善患者预后。推荐该项目申报 2021 年中华医学科学技术奖。
项目简介	乳腺癌已成为我国发病率最高的女性恶性肿瘤。三阴性乳腺癌恶性程度高，患者预后差，缺乏有效治疗靶点，是乳腺癌诊治的难点。项目组聚焦“三阴性乳腺癌分子分型和精准治疗策略”这一主线开展了一系列临床转化研究。现将主要成果总结如下： 一、牵头开展多中心临床试验，确立三阴性乳腺癌优选化疗方案。 项目组牵头开展了多项多中心 III 期临床研究，确立三阴性乳腺癌优选化疗方案，多项成果写入临床指南并改变临床实践。CBCSG010 临床试验证实了卡培他滨可以显著改善早期三阴性乳腺癌患者预后，降低约 34% 的复发风险（Journal of Clinical Oncology）。PATTERN 临床试验提示，相比标准化疗方案，含铂化疗方案可将早期三阴性乳腺癌患者 5 年无病生存时间延长至 86.5%（JAMA Oncology）。 二、绘制中国人群三阴性乳腺癌多组学图谱，总结三阴性乳腺癌“复旦分型”。 为了进一步提升中国人群三阴性乳腺癌的预后，并且鉴定新治疗靶点，项目组建立了全球最大的三阴性乳腺癌多组学队列，根据表达谱将三阴性乳腺癌分成 4 个分子亚型，建立与临床疗效密切相关的三阴性乳腺癌“复旦分型”。在此基础上揭示各亚型独特的分子靶点，提出了“基于分子分型的精准治疗策略”（Cancer Cell, 亮点文章）并写入乳腺癌诊治指南。 三、基于“复旦分型”开展三阴性乳腺癌的精准治疗，实现成果的临床转化。 项目组开发临床简易实用的“复旦分型”检测试剂盒，推广至全国 12 家单位并申请发明专利，应用于 3000 余名患者。基于“复旦分型”开展 FUTURE 精准治疗伞形临床试验（NCT03805399），根据各亚型患者不同靶点分成不同的靶向臂，分别给予针对性治疗。最终将多线治疗失败的三阴性乳腺癌的客观缓解率从早先的 10% 提高到 29%，其中免疫治疗臂有效率达 52.6%（Cell Research）。 四、多角度切入优化三阴性乳腺癌“复旦分型”，拓展精准治疗内涵。 为了改善临床试验中疗效不佳患者的预后，项目组从多维度组学数据切入，优化“复

	旦分型”。通过肿瘤免疫相关性分析，将三阴性乳腺癌分为免疫荒漠型、免疫失活型以及免疫炎症型（Clinical Cancer Research）；根据代谢特征将三阴性乳腺癌进一步分为脂质合成亚型、糖酵解亚型和混合亚型（Cell Metabolism，封面文章），鉴定新的治疗靶点。此外，项目组通过整合三阴性乳腺癌影像及病理组学大数据，利用机器学习以及人工智能算法深入完善“复旦分型”，助力精准治疗智能化发展。 以上成果获得上海市科技进步奖一等奖等奖项，在 Cancer Cell、Cell Metabolism，Journal of Clinical Oncology、JAMA Oncology 等国际重要期刊发表，其中代表论著 18 篇，他引 634 次。累计 10 项成果写入国内外权威乳腺癌诊治指南。通过成果应用，项目组近年收治的三阴性乳腺癌患者 5 年生存率达 91.3%，超过同期美国总体水平。项目组每年诊治上海市 40%以上新发乳腺癌病例，联合上海多家医院推广本成果，覆盖了 80%以上的上海市新发病例。
--	---

知识产权证明目录

序号	类别	国别	授权号	授权时间	知识产权具体名称	发明人
1	中国发明专利	中国	ZL201510091976.9	2015-02-27	一组用于三阴性乳腺癌预后的基因及其应用	邵志敏、黄晓燕、徐小晶

代表性论文目录

序号	论文名称	刊名	年,卷(期)及页码	影响因子	通讯作者(含共同)	SCI他引次数	他引总次数	通讯作者单位是否含国外单位
1	Characterization of PIK3CA and PIK3R1 somatic mutations in Chinese breast cancer patients	Nature Communications	2018, 9(1): 1357.	12.121	邵志敏	27	28	否
2	Enriched variations in TEK4 and breast cancer resistance to paclitaxel	Nature Communications	2014, 5: 3802.	12.121	邵志敏	11	14	否
3	Dual Characteristics of Novel HER2 Kinase Domain Mutations in Response to HER2-Targeted Therapies in Human Breast Cancer	Clinical Cancer Research	2016, 22(19): 4859-4869	10.107	邵志敏	31	35	否

4	Comprehensive Transcriptome Profiling Reveals Multigene Signatures in Triple-Negative Breast Cancer	Clinical Cancer Research	2016, 22(7): 1653-1662	10.107	邵志敏	37	40	否
5	MicroRNA-200a promotes anoikis resistance and metastasis by targeting YAP1 in human breast cancer	Clinical Cancer Research	2013 Mar 15;19(6):1389-99.	10.107	邵志敏	94	101	否
6	The residual tumor autophagy marker LC3B serves as a prognostic marker in local advanced breast cancer after neoadjuvant chemotherapy	Clinical Cancer Research	2013 Dec 15;19(24):6853-62.	10.107	邵志敏	45	47	否
7	Involvement of a novel chemokine decoy receptor CCX-CKR in breast cancer growth, metastasis and patient survival	Clinical Cancer Research	2009 May 1;15(9):2962-70.	10.107	邵志敏	48	52	否
8	PHF5A Epigenetically Inhibits Apoptosis to Promote Breast Cancer Progression	Cancer Research	2018, 78(12): 3190-3206.	9.727	邵志敏	19	19	否
9	FBX022 Possesses Both Protumorigenic and Antimetastatic Roles in Breast Cancer Progression	Cancer Research	2018, 78(12): 5274-5286.	9.727	邵志敏	22	25	否
10	Cancer-Associated	Cancer	2018,	9.72	邵志敏	23	23	否

	MORC2-Mutant M276I Regulates an hnRNPM-Mediated CD44 Splicing Switch to Promote Invasion and Metastasis in Triple-Negative Breast Cancer	Research	78(20) : 5780-5792.	7				
11	Transcriptome Analysis of Triple-Negative Breast Cancer Reveals an Integrated mRNA-lncRNA Signature with Predictive and Prognostic Value	Cancer Research	2016, 76(8): 2105-2114.	9.72 7	邵志敏	87	96	否
12	Favorable prognostic impact in loss of TP53 and PIK3CA mutations after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer	Cancer Research	2014, 74(13) : 3399-3407.	9.72 7	邵志敏	26	28	否
13	Genomic Landscape and Endocrine-Resistant Subgroup in Estrogen Receptor-Positive, Progesterone Receptor-Negative, and HER2-Negative Breast Cancer	Theranostics	2018 Dec 8;8(22):6386-6399.	8.57 9	邵志敏	7	8	否
14	Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer	Mayo Clinic Proceedings	2012 Dec;87(12): 1171-80.	6.94 2	邵志敏	21	21	否
15	Molecular essence and endocrine	BMC Medicine	2015 Oct	6.78 2	邵志敏	9	10	否

	responsiveness of estrogen receptor-negative, progesterone receptor-positive and HER2-negative breast cancer		5;13:254.					
16	The spectrum of BRCA mutations and characteristics of BRCA-associated breast cancers in China: Screening of 2,991 patients and 1,043 controls by next-generation sequencing	International Journal of Cancer	2017 Jul 1;141(1):129-142	5.145	邵志敏	31	35	否
17	Germline genetic variants disturbing the Let-7/LIN28 double-negative feedback loop alter breast cancer susceptibility	PLOS Genetics	2011 Sep;7(9):e1002259.	5.175	邵志敏	42	44	否
18	Comprehensive transcriptome analysis identifies novel molecular subtypes and subtype-specific RNAs of triple-negative breast cancer	Breast Cancer Research	2016 Mar 15;18(1):33.	4.988	邵志敏	54	63	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	姓名：邵志敏 排名：1 职称：教授 行政职务：科主任 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：带领团队揭示了三阴性乳腺癌分子生物学本质，通过目前世界最
---------	--

	大的中国人群三阴性乳腺癌多组学数据库，系统性地展示了三阴性乳腺癌的异质性及潜在治疗靶点，进而开展多项三阴性乳腺癌全身治疗领域的临床试验，改善早期可手术性三阴性乳腺癌患者的预后，使晚期多线治疗失败的三阴性乳腺癌患者疾病缓解率得到提高。 姓名：江一舟 排名：2 职称：副主任医师 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 50%。对本研究项目和研究团队建设具有重要作用，参与揭示了三阴性乳腺癌分子生物学本质，通过目前世界最大的中国人群三阴性乳腺癌多组学数据库，系统性地展示了三阴性乳腺癌的异质性及潜在治疗靶点，进而提出三阴性乳腺癌“分子分型上的精准治疗”模式，促进三阴性乳腺癌诊疗模式的革新。 姓名：李大强 排名：3 职称：教授 行政职务：无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，主要参与了三阴性乳腺癌多组学数据库的统筹建立和复旦分型的构建。 姓名：吴灵 排名：4 职称：教授 行政职务：副院长 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 40%。在本项目中侧重于开展三阴性乳腺癌强化辅助化疗临床试验，同时协助三阴性乳腺癌多组学数据库的统筹建立。 姓名：余科达 排名：5 职称：主任医师 行政职务：副主任 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 50%。在三阴性乳腺癌分子分型以及揭示三阴性乳腺癌化疗耐药逆转策上有突出贡献，同时参与完成了三阴性乳腺癌复发转移风险的预测模型的构建工作。 姓名：黄薇 排名：6
--	---

	职称：教授 行政职务：主任 工作单位：上海人类基因组研究中心 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 50%。在中国人群三阴性乳腺癌多组学图谱的绘制中做出了重要贡献，参与了三阴性乳腺癌多组学数据库的建立和复旦分型的构建。 姓名：胡欣 排名：7 职称：副研究员 行政职务：副主任 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，主要参与了三阴性乳腺癌多组学数据库的统筹建立和复旦分型的构建。 姓名：王中华 排名：8 职称：主任医师 行政职务：副主任 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 40%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，在开展基于三阴性乳腺癌分子分型的精准治疗临床试验中有突出贡献，同时参与了设计与开展三阴性乳腺癌优选辅助化疗临床试验，为早期三阴性乳腺癌患者的强化辅助化疗提供了全新的选择。 姓名：柳光宇 排名：9 职称：主任医师 行政职务：副主任 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 40%。对中国人群三阴性乳腺癌的多组学图谱和复旦分型的构建，三阴性乳腺癌强化辅助化疗方案的设计。 姓名：金希 排名：10 职称：医师 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，负责三阴性乳腺癌各分型下驱动分子及潜在治疗靶点的挖掘和鉴定。 姓名：狄根红
--	--

	排名：11 职称：主任医师 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，主要参与了三阴性乳腺癌多组学数据库的统筹建立和复旦分型的构建。 姓名：马丁 排名：12 职称：主治医师 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，负责三阴性乳腺癌各分型下驱动分子及潜在治疗靶点的挖掘和鉴定，参与三阴性乳腺癌复发风险预测模型的构建及治疗新靶点的探索。 姓名：李俊杰 排名：13 职称：副主任医师 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌的分子分型研究，主要参与了三阴性乳腺癌多组学数据库的统筹建立和复旦分型的构建。 姓名：沈镇宙 排名：14 职称：教授 行政职务：暂无 工作单位：复旦大学附属肿瘤医院 对本项目的贡献：在该项目研究工作中投入的工作量占工作总量的 30%。在本项目中侧重于三阴性乳腺癌临床病理特征研究，并且指导多项临床试验开展，在人才培养和梯队建设中作了突出贡献。
主要完成单位情况	单位名称：复旦大学附属肿瘤医院 排名：1 对本项目的贡献：提供内部和外部资源和平台，推动中国人群三阴性乳腺癌多组学数据库的构建，揭示三阴性乳腺癌的分子本质和中国人群的特异性特征，支持三阴性乳腺癌“复旦分型”的构建和推动相关临床研究的开展，为三阴性乳腺癌“分子分型基础上的精准治疗”新模式提供助力。建立良好的临床实验平台，并提供临床和相关影像、病理学科的辅助平台，为提高三阴性乳腺癌的临床研究水平提供支持，使项目组可手术三阴性乳腺癌患者 5 年总生存率提高到了 91.25%，无病生存率达到了

	84.2%，超过 SEER 数据库中美国同时期三阴性乳腺癌患者的 5 年生存率。建立完善的基础研究平台，配备专业研究员、实验设备，指导和辅助本项目涉及的基础和临床转化研究，促进了 TEKT4、长链非编码 RNA TROJAN 等基础研究和临床转化。支持项目组开展《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南和规范》并开展全国巡讲，覆盖全国二十九个省、直辖市、自治区，使 30 万三阴性乳腺癌患者受益。参与筹办数届上海国际乳腺癌论坛、各类学习班和研讨会，宣传三阴性乳腺癌诊疗规范，带动会代表所在地区的三阴性乳腺癌诊疗水平地进步。 单位名称：上海人类基因组研究中心 排名：2 对本项目的贡献：协助完成中国三阴性乳腺癌队列构建，并完成 DNA、RNA 样本抽提、质控、建库、测序等工作，同时协助提供内部和外部资源和平台，推动中国人群三阴性乳腺癌多组学数据库的构建，揭示三阴性乳腺癌的分子本质和中国人群的特异性特征，支持三阴性乳腺癌“复旦分型”的构建和推动相关临床研究的开展，为三阴性乳腺癌“分子分型基础上的精准治疗”新模式提供助力。
--	---