

	2021
推荐奖种	青年科技奖
项目名称	肺癌精准治疗体系的建立与应用
推荐单位	<p>推荐单位：湖南省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>针对晚期肺癌靶向耐药后治疗方案及不良反应管理体系尚不完善等科学问题，在国家自然科学基金、湖南省重点研发计划、湖南省自然科学基金的支持下，该项目历时五年，通过临床-基础-转化应用研究，建立分子分型指导下的肺癌精准诊疗体系，有利于提高肺癌患者的总生存率及生活质量。</p> <p>主要创新价值如下：</p> <p>1、肺癌靶向耐药后精准诊疗体系的建立：项目通过大样本测序，明确肺癌靶向耐药的临床病理及分子病理特征，并针对性提出解决方案，研究结果为肺癌治疗策略优化提供新理论和新方案，相关研究结果发表在美国临床肿瘤学会官方杂志 Journal of Clinical Oncology 及国际肺癌研究学会官方杂志 Journal of Thoracic Oncology；</p> <p>2、肺癌诊疗不良反应管理体系的建立：项目通过大型 III 期随机对照临床试验，制定中国人群含铂二联化疗的标准止呕方案，显著改善了肺癌患者生活质量，相关研究结果发表在国际肺癌知名杂志 Clinical Lung Cancer 等；</p> <p>3、肺癌转移新模式的发现：项目通过再活检及 NGS 检测，明确了肺癌转移机制后并制定了后续治疗方案，相关研究结果发表在 Lancet Oncology 及 Journal of Thoracic Disease 杂志。</p> <p>上述三点创新集成肺癌精准治疗新体系，在国际权威杂志《Lancet Oncology》、《Journal of Clinical Oncology》等杂志发表高水平 SCI 论文 8 篇，建立并完善了 NGS 指导下的肺癌精准诊疗体系，同时明确了新的肺癌靶向耐药机制并提供临床解决方案；上述成果在华中科技大学同济医学院附属协和医院及上海市肺科医院等全国、全省多家医院推广应用，具有临床实用价值。推荐该项目参评中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>针对晚期肺癌靶向耐药后尚无针对性治疗方案及不良反应管理体系尚不完善等科学问题，在国家自然科学基金、湖南省重点研发计划、湖南省自然科学基金的支持下，该项目历时五年，通过临床-基础-转化应用研究，建立分子分型指导下的肺癌精准诊疗体系，显著改善肺癌患者患者生存、提高生活质量。</p> <p>(1) 主要技术内容及创新点如下：</p> <p>1、肺癌靶向耐药后精准诊疗体系的建立：针对晚期肺癌靶向耐药后治疗方案尚不完善的科学难题，建立在相对独立肺癌样本库的基础上，通过大样本测序，明确肺癌 EGFR exon 18 DelE709_T710insD 突变介导阿法替尼的机制；发现 GOPC-ROS1 是 EGFR 突变肺癌奥西替尼耐药的新机制，并制定克唑替尼联合奥西替尼逆转肺癌靶向耐药，研究结果被 ASCO 指南引用；发现新型 MET Exon 14 Skipping 介导肺癌克唑替尼耐药的机制，并开发出化疗联合免疫治疗逆转靶向耐药；针对 ROS1 阳性肺癌缺乏预测与预后标志物的科学难题，项目通过大样本 NGS 检测，发现新的 ROS1 融合伴侣，并证明其为克唑替尼治疗的疗效预测标志物，还发现多个伴随突变是 ROS1 阳性肺癌克唑替尼治疗的预后不良因子，为 ROS1 阳性肺癌靶向治疗筛选出新的标</p>

志物；

2、肺癌诊疗不良反应管理体系的建立：针对肺癌含铂二联化疗方案止呕效果尚不完善的科学难题，项目通过大型 III 期随机对照临床试验，开发出阿瑞匹坦联合帕洛诺司琼及地塞米松联合治疗应用于晚期肺癌含铂化疗止呕的新策略，进而制定并完善了中国人群含肺癌化疗的标准止呕方案，显著改善了肺癌患者生活质量；

3、肺癌转移新模式的发现：针对晚期肺癌转移及耐药模式尚不完善的科学难题，项目通过再活检及 NGS 检测，首次发现了晚期肺癌嘴唇转移，并提出针对性治疗方案，；针对原发灶不明转移性肺癌治疗策略不清的科学难题，项目通过大 panel NGS 检测，明确肺癌结直肠黏膜转移的新机制，并开发出新的治疗策略。

上述研究成果发表高水平 SCI 论文 8 篇，最高影响因子 36.4，总影响因子 118.36，包括柳叶刀肿瘤 (Lancet Oncology)，ASCO 官方杂志 Journal of Clinical Oncology，国际肺癌研究学会官方杂志 Journal of Thoracic Oncology，中科院 JCR 一区论文 5 篇，二区论文 2 篇，三区论文 1 篇。

(2) 应用推广及效益情况：
集成创新性研究成果在在湖北、上海及湖南等六家单位应用，并辐射至我省长株潭核心城市群。相关研究成果在 ASCO 及 GAP 年会做口头报告或者壁报展示，发表 SCI 论文 8 篇；培养进修医生 150 余人。连续 5 年举办湖南省抗癌协会肿瘤精准医学专业委员会年会，累计参会 2500 余人；连续 5 年地州市“精准医学-一路同行”巡讲 60 次，累计参会 5000 余人，该项目所建立的晚期肺癌精准治疗体系，为国内其它医疗机构提供了可参考、可复制的新型精准应用模式，显著提高了生存率和生活质量，产生了良好的社会效益。同时该项目为我省合理配置肺癌诊疗资源提供了重要的科学依据。

(3) 研究成果意义：建立并完善了 NGS 指导下的肺癌精准诊疗体系，同时明确了新的肺癌靶向耐药机制并提供临床解决方案，还制定了化疗所致恶心呕吐新的解决方案，显著改善了患者生存，提高了生活质量。

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
无						

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	Novel MET Exon 14 Skipping Treatment-Naive Lung Adenocarcinoma Presented Primary Resistance to	J Thoracic Oncology	J Thorac Oncol, 2018. 13(7): p.	13.357	张永昌	4	4	否

	Crizotinib		e124- e126.					
2	EGFR exon 18 DelE709_T710insD as an Acquired Resistance Mechanism to Afatinib in an Advanced EGFR exon 18 E709H Lung Adenocarcinoma	J Thoracic Oncology	J Thorac Oncol, 2018. 13(6): p. e93- e95.	13.3 57	张永昌 和杨农	6	6	否
3	GOPC-ROS1 Rearrangement as an Acquired Resistance Mechanism to Osimertinib and Responding to Crizotinib Combined Treatments in Lung Adenocarcinoma	J Thoracic Oncology	J Thorac Oncol, 2018. 13(7): p. e114- e116	13.3 57	张永昌 和杨农	15	15	否
4	Phase III Randomized Trial of Palonosetron and Dexamethasone With or Without Aprepitant to Prevent Nausea and Vomiting Induced by Full-dose Single-day Cisplatin-based Chemotherapy in Lung Cancer	Clinical Lung Cancer	Clin Lung Cance r, 2018. 19(6): p. e913- e918.	3.55	杨农和 张永昌	4	4	否
5	Crizotinib presented with promising efficacy but for concomitant mutation in next- generation	OncoTarge ts and Therapy	Onco Target s Ther, 2018. 11: p. 6937-	3.33 7	杨农和 张永昌	6	6	否

	sequencing-identified ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer		6945.					
6	Lung adenocarcinoma patient progression with gastrointestinal metastasis response to subsequent tyrosine kinase inhibitors (TKIs) from re-biopsy of new occurring driver gene mutation	Journal of Thoracic Disease	2018. 10(8): p. E605-E611.	2.046	杨农和张永昌	0	0	否
7	Should Crizotinib Take It All in ROS1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer?	Journal of Clinical Oncology	J Clin Oncol, 2018: p. JC01800119	32.956	张永昌	1	1	否
8	Lung squamous carcinoma involving the lip and cheek	Lancet Oncology	Lancet Oncol, 2018. 19(12) : p. e726.	36.4	张永昌	1	1	否

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：张永昌</p> <p>排名：1</p> <p>职称：副主任医师,副教授</p> <p>行政职务：副主任</p> <p>工作单位：湖南省肿瘤医院</p> <p>对本项目的贡献：负责项目总设计、规划、组织指导和实践。完成了项目中全部科技创新内容的设计、实施、相关实验分析和总结。从 2014 年开始聚焦肺癌精准治疗，包括肺癌新型分子标志物、靶向耐药标志物的研发，耐药相关晚期肺癌分子分型指导下的精准诊疗策略和全程管理路径的建立。发表 SCI 论文 8 篇，其中第一作者/通讯作者(含共同) 8 篇，包括国际肺癌权威杂志 Lancet Oncology (IF=36.4), Journal of Clinical Oncology (IF=32.8), Journal of ThoracicOncology (IF=13.57)及</p>
---------	--

Clinical Lung

姓名：曾亮

排名：2

职称：副主任医师,副教授

行政职务：副主任

工作单位：湖南省肿瘤医院

对本项目的贡献：主要参与肺癌患者入组及肺癌耐药机制的研发，同时还参与肿瘤分子分型指导精准化疗的临床-转化研究，为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面开展多项转化-应用基础合作研究，共同发现肺癌转移新机制，共同发现多种肺癌靶向治疗耐药机制。在 Journal of Clinical Oncology, Journal of Thoracic Oncology 上发表 SCI 论文多篇。论文 7-4-2, 7-4-3, 7-4-5, 7-4-6 及 7-4-7 第一作者。

姓名：蒋文娟

排名：3

职称：副主任医师,副教授

行政职务：副主任

工作单位：湖南省肿瘤医院

对本项目的贡献：主要参与多项肺癌相关临床试验入组，参与多项前瞻性 & 回顾性临床试验。为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面提供强有力的支持，发表 SCI 论文 1 篇，论文 7-4-1 第一作者。

姓名：周春花

排名：4

职称：副主任医师,副教授

行政职务：无

工作单位：湖南省肿瘤医院

对本项目的贡献：主要参与多项肺癌相关临床试验入组，参与多项前瞻性 & 回顾性临床试验。为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面提供强有力的支持，发表 SCI 论文 1 篇，论文 7-4-6 第一作者。

姓名：颜彬橘

排名：5

职称：医师,医师

行政职务：无

工作单位：湖南省肿瘤医院

对本项目的贡献：主要参与多项肺癌相关临床试验入组，参与多项前瞻性 & 回顾性临床试验，参与肺癌转移机制的探索。为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面提供强有力的支持，发表论文 2 篇，论文 7-4-6 共同第一作者，论文 7-4-8 第一作者。

姓名：吴芳

排名：6

职称：医师,医师

	<p>行政职务：无 工作单位：湖南省肿瘤医院 对本项目的贡献：主要参与多项肺癌相关临床试验入组，参与多项前瞻性 & 回顾性临床试验。为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面提供强有力的支持，发表 SCI 论文 2 篇，论文 7-4-4 第一作者，论文 7-4-8 共同第一作者。</p> <p>姓名：李一芷 排名：7 职称：医师, 医师 行政职务：无 工作单位：湖南省肿瘤医院 对本项目的贡献：主要参与多项肺癌相关临床试验入组，参与多项前瞻性 & 回顾性临床试验。为其精准化治疗策略建立以及 NSCLC 优化治疗方案方面提供强有力的支持，发表 SCI 论文 1 篇，论文 7-4-5 共同第一作者。</p> <p>姓名：杨农 排名：8 职称：教授, 主任医师 行政职务：科室主任 工作单位：湖南省肿瘤医院 对本项目的贡献：完成了项目中部分科技创新内容的设计、实施、相关实验分析和总结。从 2012 年开始从事肺癌个体化诊疗的研究，包括肺癌新型分子标志物的研发，晚期肺癌分子分型指导下的精准诊疗策略和全程管理路径的建立。参与撰写 CSCO 原发性肺癌诊疗指南，发表 SCI 论文 8 篇，包括国际肺癌权威杂志 Journal of Thoracic Oncology 及 Clinical Lung Cancer，论文 7-4-2 至 7-4-6 通讯（共同）作者。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：湖南省肿瘤医院 排名：1 对本项目的贡献：作为本项目的唯一完成单位，完成了本系列研究的全部设计；为本系列研究的主要执行者，并在项目实施过程中起到了全面协调、指导和监督作用；分析、总结了本系列研究取得的所有数据资料；主持和指导将本系列研究取得的成果转化应用于临床，规范肺癌的治疗，并写入肺癌临床诊疗指南。主要学术贡献如下：1、肺癌靶向耐药后精准诊疗体系的建立：项目通过大样本二代测序，明确肺癌靶向耐药的临床病理及分子病理特征，并针对性提出解决方案，研究结果为肺癌治疗策略优化提供新理论和新方案，相关研究结果发表在美国临床肿瘤学会官方杂志 Journal of Clinical Oncology 及国际肺癌研究学会官方杂志 Journal of Thoracic Oncology；2、肺癌诊疗不良反应管理体系的建立：项目通过大型 III 期随机对照临床试验，制定中国人群含铂二联治疗的标准止呕方案，显著改善了肺癌患者生活质量，相关研究结果发表在国际肺癌知名杂志 Clinical Lung Cancer 等；3、肺癌转移新模式的发现：项目通过再活检及 NGS 检测，明确了肺癌转移机制后并制定了后续治疗方案，相关研究结果发表在 Lancet Oncology 及 Journal of Thoracic Disease 杂志。</p>