

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	晚期鼻咽癌规范化治疗的建立，推广和应用
推荐单位	<p>推荐单位：广东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一，严重威胁人民生命健康。中山大学肿瘤防治中心在鼻咽癌领域的研究处于世界领先地位。</p> <p>项目组依托中山大学肿瘤防治中心和华南肿瘤学国家重点实验室优异的研究条件，先后在国家、科技部、卫生部、广东省等多项科研基金资助下，在研究鼻咽癌的发病机制、建立复发及转移晚期鼻咽癌一线化疗新标准、优化晚期鼻咽癌经典化疗药物剂量个体化用药，明确鼻咽癌的免疫分型及鼻咽癌治疗耐药的关键分子及作用机理等方面取得创新性成果，为确立晚期鼻咽癌治疗标准、改善患者长期生存、开发新型治疗方案提供试验和实验依据。</p> <p>该成果多项研究均为国内外首次发现或报道，具有很高的学术水平和科学价值。项目组成员先后多次受邀于重要国际学会会议上作专题报告，发表高水平论文多篇。代表性成果发表在 Lancet 等权威期刊，研究成果被 NCCN 指南及中国诊疗规范等权威机构收纳，并已在国内多家医院推广应用，对提高我国的晚期鼻咽癌的诊治水平起到了积极的推动作用，具有良好的社会效益。</p> <p>该项目研究目的明确，研究设计合理，技术路线清晰正确，研究资料完整，研究结论可靠，研究成果易推广应用，具有很强的科学性、创新性和实用性，整体达到国内领先，国际先进水平，部分达到国际领先水平，对于晚期鼻咽癌的规范化治疗做出了突出的贡献。我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，同意推荐其申报 2020 年华夏医学科技奖。</p>
项目简介	<p>鼻咽癌是高发于我国南方地区的恶性肿瘤，具有起病隐匿、转移倾向高的特点。随着放疗技术和综合治疗手段的提升，早期及局部晚期鼻咽癌的生存期已得到明显改善。但多数接受根治性放疗的鼻咽癌患者最终出现局部复发和/或远处转移。很多患者确诊时已是局部晚期或出现远处转移。晚期鼻咽癌的预后非常差，长期缺乏标准及新型治疗手段，存在巨大的临床未被满足的需求。建立和推广晚期鼻咽癌的治疗规范，同时探索新型治疗靶点和药物，具有重大的临床治疗价值及社会经济意义。</p> <p>本项目在 863 重大专项计划——鼻咽癌分子分型和个体化诊疗技术子课题（2012AA02A501）等项目的资助下，长期开展鼻咽癌临床研究及转化研究，针对晚期鼻咽癌发生发展机制进行初步研究，对晚期鼻咽癌的综合治疗策略进行了系统和深入探索，并在国内外推广、应用。其创新性成果如下：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、首次绘制了中国鼻咽癌基因突变及肿瘤微环境图谱，并发现了一组与鼻咽癌复发转移相关的新分子，提出鼻咽癌复发转移的新机制，为早期发现高复发转移风险患者、降低鼻咽癌复发转移率奠定了基础。 2、完成了晚期鼻咽癌化学治疗规范化标准的建立与推广，通过开展全球首个晚期鼻咽癌领域的大型 III 期随机对照临床研究，首次在全球范围内建立了晚期鼻咽癌一线治疗的标准，提高了患者生存期及生活质量； 3、在新兴的免疫治疗领域进行了开创性探索。率先开展了迄今为止样本量最大的免疫检查点抑制剂治疗晚期鼻咽癌的临床研究，证实了免疫治疗是鼻咽癌高效低

毒的治疗方案，彰显了我国在鼻咽癌免疫治疗领域的领先地位。

4、开展晚期鼻咽癌靶向治疗的研究，提出了靶向治疗联合化疗新策略。针对鼻咽癌发生发展的关键信号通路和分子，开展临床前研究，探索热点基因相关靶向药物治疗鼻咽癌的潜在价值，为分子靶向治疗在鼻咽癌的临床应用提供实验依据。

项目共发表论文 47 篇，其中 SCI 论文 39 篇，总影响因子 236.4，最高单篇影响因子 47.831，影响因子大于 20 分 2 篇，影响因子大于 5 分 16 篇，论文共被引用 1241 次，单篇最高引用次数 192 次。代表性论著发表于 Lancet 等国际权威学术期刊，其中晚期鼻咽癌一线治疗（吉西他滨联合顺铂方案）研究被 F1000 Prime 认定为“强烈推荐”研究，属前 2% 的高质量文章，研究结果入选了 2016 年美国临床肿瘤学（ASCO）年会口头报告（晚期鼻咽癌全球首个）。研究结果现已被 2018 年 NCCN 指南（鼻咽癌领域唯一一项 I 类证据）、《中国复发鼻咽癌专家共识》、《中国转移性鼻咽癌专家共识》、《中国临床肿瘤学会（CSCO）头颈部肿瘤诊疗指南 2019》、《西班牙医学肿瘤学会鼻咽癌临床指南(2017)》、《日本头颈癌药物治疗指南第 2 版》及 UpToDate 临床顾问指南收录，在全球推广应用。本项目研究目前已经在华西医院、浙江省肿瘤医院、江西省肿瘤医院、中山大学附属第五医院等多家医疗单位推广应用，为晚期鼻咽癌的规范治疗、精准治疗提供新的证据和治疗策略，提高我国晚期鼻咽癌的诊疗水平，取得了重大的临床治疗价值及社会经济意义。

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
4	中国发明专利	中国	ZL201510752097.6	2016-05-25	一种人鼻咽癌细胞株及其用途	钱朝南

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
无								

主要完成人和主要完成单位情况

主要完成人情况	<p>姓名：张力</p> <p>排名：1</p> <p>职称：教授,主任医师</p> <p>行政职务：科主任</p> <p>工作单位：中山大学</p> <p>对本项目的贡献：负责项目的总体设计，主持开展了 GP 方案对比 FP 方案一线治疗晚期鼻咽癌及首个大队列鼻咽癌的免疫检查点抑制剂单药及联合化疗等研究，对本项目做出了创造性的贡献，对应创新点 1、2、3。发表第一/通讯作者 SCI 论文 22 篇。投入本项目的工作量占本人工作量的 95%。</p> <p>姓名：钱朝南</p> <p>排名：2</p> <p>职称：研究员</p>
---------	---

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：负责鼻咽癌发生发展相关的新分子、新通路的机制研究，对本项目的EB病毒介导鼻咽癌发生发展的新机制、发现与鼻咽癌治疗耐药、转移相关的分子标志物，提出晚期鼻咽癌治疗的新靶点等有突出贡献，对应创新点1、4，是3篇代表性论文的第一作者及通讯作者，投入本研究的工作量占本人工作量的80%。

姓名：黄岩

排名：3

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：负责部分项目的设计和研究，对本项目的鼻咽癌化疗及靶向治疗研究有突出贡献，对应创新点1、3，是3篇代表性论文的第一作者，投入本研究的工作量占本人工作量的70%。

姓名：胡超苏

排名：4

职称：教授

行政职务：科室副主任

工作单位：复旦大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，主要对本项目鼻咽癌一线治疗研究做出了贡献，对应创新点1、2，对本项目的推广应用有突出贡献，是2篇代表性论文的通讯作者。投入本项目的工作量占本人工作量的60%。

姓名：黄培钰

排名：5

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的研究，主要对本项目鼻咽癌预后指标有重要贡献，对应创新点3，是2篇代表性论文的第一作者。投入本项目的工作量占本人工作量的45%。

姓名：洪少东

排名：6

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与项目的实施，主要参与吉西他滨治疗晚期鼻咽癌患者的研究，对本项目鼻咽癌一线治疗研究有重要贡献，对应创新点1、2，投入本项目的工作量占本人工作量的35%。

姓名：彭培建

排名：7

职称：教授

行政职务：科室副主任

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目鼻咽癌一线治疗及靶向治疗单药或联合化疗研究做出了贡献，对应创新点 1、3，发表第一/通讯作者 SCI 论文 5 篇，是 2 篇代表性论文的通讯作者，3 篇代表性论文的作者。投入本项目工作量占本人工作量的 50%。

姓名：林勤

排名：8

职称：教授

行政职务：党委副书记

工作单位：厦门大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，负责与鼻咽癌患者免疫治疗应答与耐药相关的生物标志物的研究，为筛选免疫治疗获益人群提供依据，发表通讯作者论文 1 篇，对应创新点 2。投入本项目的工作量占本人工作量的 30%。

姓名：孙蕊

排名：9

职称：副主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计与研究，负责鼻咽癌发生发展相关的新分子、新通路的机制研究，对应创新点 1、3，投入本项目的工作量占本人工作量的 40%。

姓名：方文峰

排名：10

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计与研究，对本项目鼻咽癌的免疫检查点抑制剂临床研究做出了突出贡献，对应创新点 2，是 2 篇代表性论文的第一作者。投入本项目的工作量占本人工作量的 40%。

姓名：杨云鹏

排名：11

职称：副教授

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目鼻咽癌一线治疗方案、免疫检查点抑制剂临床研究做出了突出贡献，对应创新点 2。投入本项目的工作量占本人工作量的 40%。

姓名：赵洪云

排名：12

职称：主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学

对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目鼻咽癌一线治疗方案、

	<p>免疫检查点抑制剂临床研究，针对化疗药物开展剂量个体化研究，探索高效低毒的个体化用药模式做出了突出贡献，对应创新点 2、3。投入本项目的工作量占本人工作量的 40%。</p> <p>姓名：周婷 排名：13 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中山大学 对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目免疫检查点抑制剂临床研究，针对化疗药物开展剂量个体化研究，探索高效低毒的个体化用药模式做出了突出贡献，对应创新点 2、3。投入本项目的工作量占本人工作量的 35%。</p> <p>姓名：马宇翔 排名：14 职称：主治医师 行政职务：无 工作单位：中山大学 对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目免疫检查点抑制剂临床研究，针对化疗药物开展剂量个体化研究，探索高效低毒的个体化用药模式做出了突出贡献，对应创新点 2、3。投入本项目的工作量占本人工作量的 35%。</p> <p>姓名：赵珅 排名：15 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中山大学 对本项目的贡献：参与部分项目的设计和研究，对本项目免疫检查点抑制剂临床研究，针对化疗药物开展剂量个体化研究，探索高效低毒的个体化用药模式做出了突出贡献，对应创新点 2、3。投入本项目的工作量占本人工作量的 35%。</p>
<p>主要完成单位情况</p>	<p>单位名称：中山大学肿瘤防治中心 排名：1 对本项目的贡献：中山大学肿瘤防治中心在科技成果《晚期鼻咽癌规范化治疗的建立，推广和应用》中的主要贡献为：一、首次确立 GP 为晚期复发转移鼻咽癌一线化疗新标准，以 I 类证据收录于 2018 年美国国立综合癌症网络（NCCN）头颈部肿瘤临床治疗指南中（NCCN, Guideline Version 2.2018 Head and Neck Cancers），在全世界范围内推广应用，产生了积极的社会意义，具有广阔的应用前景。二、开展国际首个鼻咽癌的免疫检查点抑制剂临床研究，首次发现免疫检查点抑制剂单药及联合化疗在晚期鼻咽癌的安全性和疗效，开启鼻咽癌的免疫治疗时代。三、系统探索了不同化疗药物用于一线治疗失败以后晚期鼻咽癌的挽救治疗；首次在国内提出了氟尿嘧啶治疗晚期鼻咽癌的最佳剂量模型。四、发现与鼻咽癌患者免疫治疗应答与耐药相关的生物标志物，为筛选免疫治疗获益人群提供依据。五、探索鼻咽癌热点基因突变谱，积极开展鼻咽癌靶向治疗临床研究。以上研究规范了晚期鼻咽癌的治疗，提高了晚期鼻咽癌患者的生存率和生活质量，具有重要的社会意义。</p> <p>单位名称：复旦大学附属肿瘤医院</p>

排名：2

对本项目的贡献：复旦大学附属肿瘤医院在科技成果《晚期鼻咽癌规范化治疗的建立，推广和应用》中的主要贡献为：在局部晚期鼻咽癌患者中开展了吉西他滨联合顺铂联合放疗的 II 期临床研究；报道了局部晚期鼻咽癌应用多西紫杉醇+奈达铂+氟尿嘧啶诱导化疗后奈达铂单药同期放化疗的前瞻性临床 II 期研究，证实了紫杉醇在鼻咽癌治疗中的有效性和安全性。在对比晚期鼻咽癌应用新辅助及同步放化疗的研究中，证实新辅助化疗与同步放化疗相比并未明显提高患者获益。积极开展鼻咽癌新型药物及治疗方案的探索，开拓二线治疗新局面，规范晚期鼻咽癌的治疗，提高晚期鼻咽癌患者的生存率和生活质量，具有重要的社会意义。

单位名称：中山大学附属第五医院

排名：3

对本项目的贡献：中山大学附属第五医院在科技成果《晚期鼻咽癌规范化治疗的建立，推广和应用》中的主要贡献为：一、III 期临床研究长期随访数据提示奥沙利铂具有高效、低毒的特点，可作为鼻咽癌患者同期放化疗过程中的可选化疗方案。奈达铂联合替吉奥方案在晚期鼻咽癌二线治疗的应用，结果提示一线含顺铂方案耐药的鼻咽癌患者，奈达铂联合替吉奥或卡培他滨方案仍是安全、有效的二线治疗方案。奈达铂联合多西他赛方案一线治疗晚期鼻咽癌患者的单臂 II 期临床研究结果显示，该方案客观有效率达到 65.7%，疾病控制率达到 95.8%，且毒性可耐受。该系列研究对不同铂类、新型抗肿瘤化疗药物及治疗方案进行了深入的探索，为复发、转移性鼻咽癌的治疗提供了新思路。二、开展了一系列靶向药物临床前研究。显示拉帕替尼能显著抑制 NPC 细胞增殖，并诱导细胞凋亡和细胞自噬，抑制 eEF-2 激酶介导的自噬可增强 AKT 抑制剂对于鼻咽癌细胞的杀细胞效应。

单位名称：厦门大学附属第一医院

排名：4

对本项目的贡献：厦门大学附属第一医院在科技成果《晚期鼻咽癌规范化治疗的建立，推广和应用》中的主要贡献为：作为主要的研究单位，参与晚期复发转移鼻咽癌一线化疗临床研究，推广、使用吉西他滨联合顺铂（GP）一线化疗方案；负责鼻咽癌患者免疫治疗应答与耐药相关的生物标志物的研究，通过临床案例发现了 PD-1 单抗对具有微卫星不稳定和错配修复缺陷的鼻咽癌患者具有明确的客观缓解效果，但微卫星不稳定和错配修复缺陷可能无法预测 PD-1 单抗耐药，为筛选免疫治疗获益人群提供依据。