

	2020
推荐奖种	医学科学技术奖
项目名称	子宫颈癌发生发展的分子机制及其治疗的系列研究
推荐单位	<p>推荐单位：广东省医学会</p> <p>推荐意见：</p> <p>该项目在国家自然科学基金等资助下，围绕宫颈癌发生发展的分子机制及临床相关因素开展了系统深入的研究，取得了一系列重要的科学发现，该项目研究共发表论文 40 余篇，其中 20 篇代表性论文发表于包括 Nature Genetics、Annals of Oncology 和 Gynecology Oncology 等国际著名期刊，被国际著名专业学术杂志广泛引用，先后被 Nature Genetics、Cancer Cell、Trends In Genetics、Clinical Cancer Research 等国际一流杂志引用，研究成果受到国内外同行专家高度评价，并荣获首届广东医学科技奖一等奖。综合评价，该项目符合授奖条件，同意推荐该项目参评中华医学科技奖。</p>
项目简介	<p>子宫颈癌的发病率在发达国家已明显下降，但在发展中国家其发病率却无明显下降，子宫颈癌仍是威胁我国妇女身体健康的主要恶性肿瘤。针对子宫颈癌发生发展的分子机制、治疗及预后相关因素等问题，本研究团队从 2003 年开始，在国家自然科学基金等资助下，进行了系列研究，创新性成果如下：</p> <p>1、对子宫颈癌的病因及遗传易感性进行了深入研究</p> <p>人乳头状瘤病毒（Human papillomavirus, HPV）感染是子宫颈癌发生的重要病因，本项目探讨了中国和澳大利亚子宫颈癌患者 HPV 感染情况及其型别分布，并比较两组患者其他危险因素和临床病理特征的差异，发现澳大利亚组子宫颈癌患者 HPV 感染率比中国组高，在中国 HPV58 和 59 型是并列第 3 常见的感染类型，HPV18 和 HPV59 与恶性度高的子宫颈癌相关。然而，仅 HPV 感染不足以诱导子宫颈癌发生，遗传易感性在子宫颈癌的发病中发挥重要作用。为探索子宫颈癌的遗传易感机制，本项目利用全基因组关联分析（GWAS）检测子宫颈癌相关的单核苷酸多态性，发现 rs1311117307 和 rs8067378 这两个子宫颈癌新的易感基因位点，为子宫颈癌的遗传病因学提供了更深的认识，为子宫颈癌的预防和早期诊断提供科学依据。</p> <p>2、探索子宫颈癌的淋巴结转移规律及其分子机制</p> <p>通过回顾性临床研究，分析了子宫颈癌患者闭孔深淋巴结及腹主动脉旁淋巴结转移的规律及其处理方法，发现盆腔淋巴结转移和宫颈肿瘤体积大是腹主动脉旁淋巴结转移的独立危险因素，当盆腔淋巴结阳性或宫颈肿瘤大于 2cm 时，需考虑处理腹主动脉旁淋巴结。通过分子生物学方法的研究，发现 Sam68、B3GNT3、NR2F6、VEGF-C 等基因与子宫颈癌淋巴结转移密切相关，是预测淋巴结转移的分子标记物。并深入探索了其功能及分子机制。这些分子标记物的发现有助于对子宫颈癌的转移进行预测，并为后续靶向治疗的研究提供理论基础。</p> <p>3、探索子宫颈癌新辅助化疗的作用及预测其敏感性的分子标记物</p> <p>通过临床病例分析研究，证实伊立替康联合顺铂作为新辅助化疗的方案对局部晚期子宫颈癌具有较好的疗效及可耐受的毒副反应，可显著降低深肌层浸润率和手术切缘阳性率。</p> <p>通过分子生物学等方法，发现 iASPP、GOLPH3L 等基因是预测子宫颈癌新辅助化疗敏感性的分子标记物，这些分子标记物的发现有助于对子宫颈癌新辅助化疗的敏</p>

感性进行预测，并为提高宫颈癌化疗敏感性的研究提供新思路。

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	A genome-wide association study identifies two new susceptibility loci at 4q12 and 17q12	NATURE GENETICS	2013, 45(8):918-22	25.455	马丁、谢幸、师咏勇	40	51	否
2	Sam68 expression and cytoplasmic localization is correlated with lymph node metastasis as well as prognosis in patients with early-stage cervical cancer	ANNALS OF ONCOLOGY	2012, 23(3):638-46	14.196	刘继红、宋立兵	33	38	否
3	Clinical effects of irinotecan hydro-chloride in combination with cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	2011, 123(1):99-104	4.393	刘继红	22	25	否
4	Atypical chemokine receptors predict lymph node metastasis and prognosis in patients with cervical squamous cell cancer	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	2013, 130(1):181-7	4.393	张彦娜	12	14	否
5	Metastasis to deep	EJSO-EUR	2011,	3.37	刘继红	12	18	否

	obturator and para-aortic lymph nodes in 649 patients with cervical carcinoma	J SURG ONC	37(11): 978- 83					
6	URG4 overexpression is correlated with cervical cancer progression and poor prognosis in patients with early-stage cervical cancer	BMC CANCER	2014, 14:885	2.933	刘继红、 宋立兵	58	71	否
7	NR2F6 Expression Correlates with Pelvic Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis in Early-Stage Cervical Cancer	INTERNATI ONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES	2016,17 (10).pi i: E1694	4.183	张彦娜、 许本柯	8	9	否
8	B3GNT3 Expression Is a Novel Marker Correlated with Pelvic Lymph Node Metastasis and Poor Clinical Outcome in Early-Stage Cervical Cancer	PLOS ONE	2015, 10(12): e01443 60	2.776	张彦娜、 宋立兵	4	5	否
9	The Role of GOLPH3L in the Prognosis and NACT response in Cervical Cancer	Journal of Cancer	2017, 8(3):44 3-454	3.182	刘继红	3	4	否
10	Elevated expression of iASPP correlates with poor prognosis and chemoresistance/ radioresistance in FIGO Ib1-IIa	CELL AND TISSUE RESEARCH	2013, 352(2): 361-9	3.36	熊樱	15	24	否

	squamous cell cervical cancer							
11	Low initial human papillomavirus viral load may indicate worse prognosis in patients with cervical carcinoma treated with surgery	JOURNAL OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY	2015, 26(2):11-7	2.914	刘继红	11	12	否
12	Clinical significance of peritumoral lymphatic vessel density and lymphatic vessel invasion detected by D2-40 immunostaining in FIGO Ib1-IIa squamous cell cervical cancer	CELL AND TISSUE RESEARCH	2012, 348(3):515-22	3.36	刘继红	5	11	否
13	Aberrant TIMELESS expression is associated with poor clinical survival and lymph node metastasis in early-stage cervical carcinoma	INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY	2017, 50(1):73-184	3.571	张彦娜、谢传淼	5	7	否
14	Tumor-induced VEGF-C overexpression in retroperitoneal lymph nodes in VX2 carcinoma-bearing rabbits	DRUG DESIGN DEVELOPMENT AND THERAPY	2015, 9:5949-56	3.208	刘继红	2	2	否
15	Large animal model for retroperitoneal lymphatic and lung metastasis	MOLECULAR MEDICINE REPORTS	2013,8(6):1617-22	1.851	刘继红	1	1	否

16	Expression of COL6A1 predicts prognosis in cervical cancer patients	AMERICAN JOURNAL OF TRANSLATIONAL RESEARCH	2016,8(6):2838-44	3.266	张彦娜	8	8	否
17	Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer: A case report and review of the literature	MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY	2016,5(4):411-416	0	刘继红	3	5	否
18	中国和澳大利亚宫颈癌患者人乳头状瘤病毒感染及其它危险因素的对比研究	中华医学杂志	2003,83(9):748-752	0	刘继红	0	39	否
19	子宫颈癌盆腔淋巴结转移患者的复发及预后分析	中华妇产科杂志	2008,43(6):425-428	0	刘继红	0	10	否
20	局部晚期子宫颈癌手术前新辅助化疗的近期和远期疗效分析	中华医学杂志	2010,90(43):3045-3048	0	刘继红	0	8	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：刘继红</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：中山大学肿瘤防治中心</p> <p>对本项目的贡献：项目总负责人，主持开展项目中多个研究，发表多篇高质量论文，负责项目的总体设计、研究指导及推广应用，对本项目做出创造性贡献。发起了探索宫颈癌发生发展中具有重要作用的分子标记物的研究，发现了Sam68,URG4 等与宫颈癌淋巴结转移及预后相关的分子，为宫颈癌的预后和治疗提供新的指标及靶点。开展了不同手术方式在宫颈癌治疗中价值的研究，探索了新辅助化疗在宫颈癌中应用价值的研究，并研究了影响宫颈癌预后相关因素。是 9 篇代表性论文的通讯作者。</p> <p>姓名：张彦娜</p>
---------	--

排名：2

职称：教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献：课题的主要完成人之一，参与部分项目的研究，对宫颈癌预后相关因素的研究有突出贡献，参与研究了宫颈癌发生发展的相关机制，对宫颈癌淋巴结转移、放化疗抵抗相关分子标记物的研究亦做出创造性的贡献，是7篇代表性论文的通讯作者。

姓名：熊樱

排名：3

职称：教授,主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献：课题的主要完成人之一，参与部分项目的研究，对宫颈癌预后相关因素的研究作出贡献，创造性的研究发现 iASPP 在宫颈癌组织中表达上调，其高表达与肿瘤分期、深肌层浸润、盆腔淋巴结转移、放化疗抵抗和较差的预后相关，提示 iASPP 可作为宫颈癌的预后标志物，对宫颈癌放化疗抵抗相关分子标记物的研究亦做出创造性的贡献，是1篇代表性论文的通讯作者。

姓名：黄鹤

排名：4

职称：副教授,副主任医师

行政职务：无

工作单位：中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献：课题的完成人之一，参与部分项目的研究，通过回顾性研究的方法，探索闭孔深及腹主动脉旁淋巴结转移的规律及其处理，发现闭孔深淋巴结转移并不常见，多继发于其他盆腔淋巴结转移，盆腔淋巴结转移和肿大是腹主动脉旁淋巴结转移的独立危险因素，是1篇代表性论文的第一作者。

姓名：万挺

排名：5

职称：主治医师

行政职务：无

工作单位：中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献：课题的完成人之一，参与部分项目的研究，对探索手术前新辅助化疗对于局部晚期宫颈癌疗效的影响及其预后相关因素有贡献，是1篇代表作的第一作者。

姓名：冯艳玲

排名：6

职称：副教授,副主任医师

行政职务：科秘书

工作单位：中山大学肿瘤防治中心

对本项目的贡献：课题的完成人之一，参与部分项目的研究，对探索新辅助化疗在宫颈癌保留生育功能治疗中的应用及预测新辅助化疗敏感性的分子标志物探索有贡献，是2篇代表性论文的第一作者。

	<p>姓名：黄永文 排名：7 职称：副教授,副主任医师 行政职务：无 工作单位：中山大学肿瘤防治中心 对本项目的贡献：项目的主要完成人之一，参与部分项目的研究，对宫颈癌淋巴结转移的分子机制研究作出贡献，首次利用新西兰兔构建宫颈癌 VX2 细胞原位移植瘤模型，并通过该模型发现 VEGF-C 与宫颈癌淋巴结转移相关，可作为预测子宫颈癌淋巴结转移的分子标志物。是 2 篇代表性论文的通讯作者。</p> <p>姓名：邓婷 排名：8 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中山大学肿瘤防治中心 对本项目的贡献：课题的完成人之一，参与部分项目的研究，是宫颈癌预后相关临床因素的研究有贡献。通过回顾性临床研究，发现 HPV 病毒载量是预测宫颈癌预后的因素之一。是 1 篇代表性论文的第一作者。</p> <p>姓名：张蔚菁 排名：9 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中山大学肿瘤防治中心 对本项目的贡献：项目完成人之一，参与部分项目的研究，对宫颈癌淋巴结转移的分子标记物的研究作出贡献，发现 B3GNT3 和 TIMELESS 是宫颈癌淋巴结转移的分子标记物，是 2 篇代表性论文的第一作者。</p> <p>姓名：罗晓琳 排名：10 职称：医师 行政职务：无 工作单位：中山大学肿瘤防治中心 对本项目的贡献：课题的完成人之一，参与部分项目的研究，主要负责对成果申报内容的整理、推荐书的书写等。</p> <p>姓名：谢幸 排名：11 职称：教授,主任医师 行政职务：无 工作单位：浙江大学医学院附属妇产科医院 对本项目的贡献：课题的主要完成人，参与部分项目的研究。在宫颈癌的遗传致癌因素方面的深入研究有创造性的贡献。首次利用全基因组关联分析（GWAS）检测中国汉族人群中宫颈癌相关的单核苷酸多态性，在 4q12 和 17q12 处发现 rs1311117307 和 rs8067378 这两个宫颈新的易感基因位点，且证实了先前报道的 6p21. 32 易感基因座与宫颈癌 一。是 1 篇代表性论文的通讯作者。</p>
主要完	单位名称：中山大学肿瘤防治中心

成单位
情况

排名：1

对本项目的贡献：中山大学肿瘤防治中心的肿瘤学科是国家重点学科，是华南肿瘤学国家重点实验室(2004DA105074)、国家药物临床试验机构、教育部肿瘤相关基因与抗肿瘤药物研究重点实验室的依托单位，是华南地区最大的肿瘤学医、教研基地。提供了本研究项目所需的实验场所及相关科研设备，中心根据承担科研项目经费的额度进行经费配套和人力资源的配置，为项目的实施提供了良好的硬件及软件环境条件。中心标准化的样本资源库为本项目开展的研究提供充足的物质基础，完善的病例系统为临床研究提供准确的临床资料及随访信息。此外，第一完成人设计参与的多个大型宫颈癌相关的前瞻性临床试验均在本中心进行，医院的大量的就诊人数为临床研究提供充足的入组例数。

单位名称：浙江大学医学院附属妇产科医院

排名：2

对本项目的贡献：浙江大学医学院附属妇产科医院作为主要完成单位之一，是其中一位完成人所在单位，本项目部分研究内容的完成单位。1篇代表性论文在此单位完成。该单位为宫颈癌遗传致癌因素方面的研究提供了良好的物质基础及软件平台。在此单位中，本项目组首次利用全基因组关联分析（GWAS）检测中国汉族人群中宫颈癌相关的单核苷酸多态性，在4q12和17q12处发现rs1311117307和rs8067378这两个宫颈癌新的易感基因位点，且证实了先前报道的6p21.32易感基因座与宫颈癌的相关性。