

项目名称:

早期非小细胞肺癌外科个体化诊疗体系的建立与应用

提名意见:

提名单位:

上海市奖励委员会

提名单位意见:

针对我国肺癌的流行病学特点,以及早期非小细胞肺癌诊治面临的主要困境及临床、基础研究的热点、难点,该项目以中国非小细胞肺癌人群为基础,从非小细胞肺癌的早期筛查,术前精确诊断,术中精准切除,术后基于分子分型的个体化治疗等主要方面开展了系统、全面的临床及基础研究工作,并取得了一系列的创新成果,形成了完整的创新体系,包括:率先在我国开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查;改进了早期非小细胞肺癌术前诊断策略;在国内率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术,创立了国际领先的基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准;率先建立并健全了我国非小细胞肺癌分子分型体系;发明了“基于表达不平衡的融合基因检测技术”;发现并定义了非小细胞肺癌新的分子亚型——RET 融合基因, FGFR1/3 融合基因;完善了基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范等。这些创新成果具有重要的科研价值,同时已在全国广泛开展应用,临床意义显著,实现了科研成果的临床转化。上述研究成果进一步提高了人们对早期非小细胞肺癌个体化诊疗的认知,也从整体上提高了我国肺癌的诊疗水平。该项目设计合理,选题切合我国国情,多篇研究成果发表在国际一流水平刊物上,并获得多项国家发明专利。同时该项目具有重要的应用价值,已在全国多家医疗机构得到推广。综上,我单位提名该项目为 2018 年度国家科学技术奖——国家科学技术进步奖二等奖。

项目简介:

目前肺癌是我国发病率和死亡率第一的恶性肿瘤。对于可切除非小细胞肺癌,外科手术依然是治疗首选。近年来,随着 CT 筛查的普及,早期肺癌检出率不断增高,且大多以磨玻璃结节为主要表现,其生物学特性与过去的大肿块肺癌有明显区别。对于这类早期患者,传统的诊疗方案是否合理?目前的标准手术方式是否会造成过度治疗?这都是目前早期肺癌诊疗面临的重要挑战。

随着对肺癌分子生物学认知的深入,研究人员发现:尽管肺癌中突变的基因数以千万,但肿瘤细胞的发生,存活及增殖往往依赖于某个关键突变基因的过度激活。准确获取每位患者的基因突变谱是肺癌个体化治疗的重要基础。国

内非小细胞肺癌分子分型研究起步相对较晚，缺乏独立、自主、且有代表性的非小细胞肺癌分子分型数据。同时，由于基因突变方式的多样性，传统肺腺癌分子分型检测技术存在成本高、技术难等明显缺陷，因而往往仅限于部分有条件的大型医疗中心开展，且效率低、成本-效益比低下。

本项目即针对上述肺癌诊治中的重点和难点，依靠国家自然科学基金面上项目，上海市科委，上海市卫计委及申康医院发展中心等的项目经费支持开展研究，创立了“**早期非小细胞肺癌外科个体化诊疗体系**”。该体系的建立，提高了早期肺癌诊治效率，革新了肺癌的诊疗观念，并在以下几个主要方面取得了重要创新：

一、在国内率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋CT筛查，**发现不吸烟、女性为新的中国肺癌高危人群**，为后续普及肺癌早期筛查提供了重要经验。二、**精简早期肺癌术前检查流程，在国际上首先提出对选择性早期肺癌患者术前不做支气管镜和骨扫描等检查**；在国内率先开展超声支气管镜针吸活检替代纵隔镜对纵隔淋巴结分期。建立了新的诊疗规范，减少了患者的痛苦，节约了医疗资源。三、在国内率先开展CT引导下带钩钢丝肺小结节定位，胸腔镜下精准切除术。阐明非小细胞肺癌淋巴结转移规律，**国际首创纵隔淋巴结转移预测模型**。在国际上首先提出**术中冰冻病理指导的早期肺癌亚肺叶切除技术**，被国际同行称为早期肺癌外科个体化治疗的重要进步。四、**率先建立并健全了我国非小细胞肺癌分子分型体系**，所绘制的“分子分型上海图谱”成为了研究中国人群非小细胞肺癌的代表性数据。**首先发现“不吸烟肺腺癌”是已知分子亚型的重要富集人群**，具有重要靶向治疗意义，得到国际广泛认可，进而推广成为肺腺癌诊疗中新的临床概念，并被写入国际诊疗指南。五、**发明了“基于表达不平衡的融合基因检测技术”**，一改以往相关检测技术难、成本高、时间长、效率低的困境，实现了简易、低廉、准确、高效的分子检测，促进了分子分型检测的普及推广与大规模应用。六、**发现并定义了非小细胞肺癌新的分子亚型——RET 融合基因，FGFR1/3 融合基因**，打开了靶向治疗之门。

本项目从总体上建立起一个**中国早期非小细胞肺癌以手术为主的个体化诊疗体系**，包括到社区高危人群的筛查、术前的精确诊断、术中的精确切除以及术后基于分子分型的个体化诊治策略，推动了中国非小细胞肺癌的诊疗迈向新的高度。

客观评价：

1. 对选择性早期肺癌患者术前不做支气管镜检查的研究 2015 年发表在胸心外科的著名杂志 Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 上，JTCVS 杂志同期配发述评，认为我们这项研究在精简术前评估和避免不必要检查方面做出了突出的贡献。

2. 对肺腺癌 N2 淋巴结跳跃转移的研究 2015 年发表在胸心外科的著名杂志 Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 上, JTCVS 杂志同期配发述评, 认为这是一项极好的临床研究, 有助于细化 IIIA 期非小细胞肺癌的管理。

3. 本项目的关键创新点之一“术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”于 2016 年发表于 Journal of Clinical Oncology 杂志(J Clin Oncol. 2016, IF=24.01)。JCO 杂志同期为我们这项研究配发评论: An Additional Step Toward Personalisation of Surgical Care for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer, 认为我们这项研究将肺癌的个体化精准治疗推进了非常重要的一步。

4. 我们对早期非小细胞肺癌行肺叶切除或是亚肺叶切除的荟萃分析发表后, 被 Journal of Clinical Oncology 等国际顶级期刊大篇幅引用, 并且得出了和我们的研究结果一致的结论。

5. 本项目所建立的中国肺癌分子分型体系及“分子分型上海图谱”, 其相关论著被 Nature 集团亚太网站 A-IMBN 列为 Highlights (重点推荐)。项目组成员应邀作为国际知名肿瘤分子个体化治疗服务网站 My Cancer Genome 肺癌部分的唯一中国编委。同时, 这一部分研究成果经成果鉴定, 被评为“国内领先, 部分国际先进”。

6. 本项目所确立的“不吸烟肺腺癌”的概念及其分子分型特征经 Journal of Clinical Oncology 等肿瘤领域顶级期刊发表后, 被全球知名医学网站“Medscape”誉为 2010 年肺癌基因组研究三大进展之一, 同时还被 Nature Medicine、Nature Genetics 等国际顶级期刊引用 180 余次, 被评为 2010 年度 Top50 论文, 并入选为 ESI 高被引论文。其中 Nature 杂志的子刊 Nature Medicine (IF=29.89) 在 2012 年对肺癌分子分型进展的编辑述评文章“Chipping away at the lung cancer genome”中, 在首段引用该研究作为东亚不吸烟肺腺癌分子分型特征的唯一参考文献。该研究成果还被国际最知名的循证医学数据库 UpToDate 所采纳作为临床依据。2013 年国际肺癌研究的权威机构——国际肺癌研究学会 (IASLC) 推出了《肺腺癌分子检测指南》, 该创新成果得到官方认可, 被正式采纳进入指南。

7. 本项目所发明的“基于表达不平衡的融合基因检测技术”, 经 Clinical Cancer Research 发表后, 被国际著名老牌肿瘤学期刊 Cancer Research 誉为“突破性进展 (Breaking Advances)”, 并以半个版面的篇幅刊发专门文章予以报道。该研究还在美国胸科医师学院 2012 年年会上, 被授予阿尔弗雷德·索弗研究奖 (Alfred Soffer Research Award)。

8. 本项目所发现并定义的肺腺癌第七种分子亚型——RET 融合基因, 经 Journal of Clinical Oncology 等肿瘤领域顶级期刊发表, 杂志还在同期专门配发长达 3 页的 Editorial《RET Fusion Genes in Non - Small-Cell Lung Cancer》对该研究予以解读。该项研究也被入选为 ESI 高被引论文, 2013 年入选为中国临床肿瘤学年度进展, 排名第一。

9. 本项目发现并定义的不同形式的 FGFR 融合基因于 2014 年发表在杂志

Clinical Cancer Research 上，CCR 杂志在同期 Highlight 了这篇文章，并配发评述。文章发表后 ELSEVIER 网站将这篇文章列为重点推荐阅读文章，同时发表评述称：“虽然 FGFR 融合基因不多见，但这一研究描绘了非小细胞肺癌复杂的突变谱，为肺癌治疗增添了一个新的靶点”。

推广应用情况：

本项目总共得到了包括国家自然科学基金重点项目等 5 项基金支持，总额 725 万元，发表文章 122 篇，其中 SCI 收录 102 篇，五分以上的文章 27 篇，**影响因子 18 分以上论文 3 篇**。总影响因子 443.2 分，总引用次数 2125 次。共有 4 篇论文入选为 ESI (Essential Science Indicators) **高被引论文 (Highly Cited Paper)** (注：即最近 10 年间该研究领域 SCI 论文中被引频次排名位于全球前 1% 的论文)。

本项目共申请并获得国内发明专利 3 项（一种筛查 ALK 融合基因的方法，一种 RET 融合基因的筛查方法，一种 ROS1 融合基因的筛查方法）。

本项目在北京协和医院等全国三十余家三级甲等医疗中心及其分子检测站，美国斯隆-凯特琳纪念癌症中心，杜克大学医学中心，匹兹堡大学医学中心等国际著名医学中心得到推广应用。

本项目组先后在 2010、2012 年美国胸科医师协会年会 (CHEST)，2012 年美国胸科医师协会年会，2010-2012 中国临床肿瘤学会年会，2012 全国肺癌学术大会，2012 年中法肺癌高峰论坛，2014 年美国胸外科医师协会年会，2014 年全国胸心外科年会等学术会议上发言 30 余次，得到了国内外同行专家的高度肯定和赞扬。

本项目组还多次承办相关学习班、国内外会议，招收进修医生，先后邀请哈佛大学医学院麻省总院、斯隆-凯特琳癌症纪念医院等诸多国外专家学者访问等，进一步扩大成果的影响力和应用范围。同时本项目组作为上海市抗癌协会胸部肿瘤专业委员会主委单位，多次举办肺癌分子分型的相关专题活动，推动行业普及和规范。

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	一种筛查 ALK 融合基因的方	中国	ZL 2012 1 0158412.9	2014 年 8 月 27 日	第 1469178 号	复旦大学附属肿瘤医院	陈海泉，孙艺华，王瑞，	有效专利

	法						潘云建, 胡海川, 李晨光, 王磊, 叶挺, 罗晓阳, 李航, 张扬	
发明专利	一种RET融合基因的筛查方法	中国	ZL 2012 1 0158378.5	2015年9月16日	第1790562号	复旦大学附属肿瘤医院	陈海泉, 孙艺华, 王瑞, 胡海川, 潘云建, 李晨光, 王磊, 叶挺, 罗晓阳, 李航, 张扬	有效专利
发明专利	一种ROS1融合基因的筛查方法	中国	ZL 2012 1 0507409.3	2015年2月25日	第1593820号	复旦大学附属肿瘤医院	陈海泉, 孙艺华, 王瑞, 潘云建, 胡海川, 王磊, 叶挺, 罗晓阳, 李航, 张扬	有效专利

主要完成人情况:

1. 姓名: 陈海泉

排名: 1

行政职务：胸部肿瘤诊治组首席专家，胸外科主任

技术职称：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

对本项目技术创造性贡献：本项目的课题设计和全面负责人。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到课题设计和全面负责等贡献。

2. 姓名：孙艺华

排名：2

行政职务：胸外科副主任

技术职称：副高级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的课题设计和基础实验部分负责人。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到课题设计和基础实验部分全面负责等贡献。

3. 姓名：李媛

排名：3

行政职务：副主任医师

技术职称：副高级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目病理实验部分负责人。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到病理实验部分全面负责等贡献。

4. 姓名：季红斌

排名：4

行政职务：无

技术职称：正高级

工作单位：中国科学院上海生命科学研究院

完成单位：中国科学院上海生命科学研究院

对本项目技术创造性贡献：课题设计和遗传组学总负责人。在“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到课题设计和遗传组学领域的科研顾问的贡献。

5. 姓名：相加庆

排名：5

行政职务：胸外科副主任

技术职称：正高级

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

对本项目技术创造性贡献：负责本项目的实验标本采集、管理，实验指导。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到实验标本采集、管理，实验指导等贡献。

6. 姓名：张亚伟

排名：6

行政职务：主任医师

技术职称：正高级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的实验和课题指导。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到实验和课题指导等性贡献。

7. 姓名：胡鸿

排名：7

行政职务：胸外科副主任

技术职称：副高级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的临床数据处理部分负责人。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中起到临床数据处理全面负责等贡献。

8. 姓名：张裔良

排名：8

行政职务：主治医师

技术职称：中级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的数据收集和数据分析工作。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中承担本项目的数据收集和数据分析等贡献。

9. 姓名：张扬

排名：9

行政职务：住院医师

技术职称：初级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的基础实验操作和临床数据收集、分析工作。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中承担本项目的基础实验操作和临床数据收集、分析工作等贡献。

10. 姓名：潘云建

排名：10

行政职务：住院医师

技术职称：初级

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

对本项目技术创造性贡献：本项目的实验操作和数据处理工作。在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”，“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”，“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”，“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”，“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”，“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”，“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”，“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中承担实验操

作和数据处理等贡献。

主要完成单位及创新推广贡献:

1. 第一完成单位: 复旦大学附属肿瘤医院。

完成单位在“率先开展基于社区的早期肺癌低剂量螺旋 CT 扫描筛查”,“改进完善早期非小细胞肺癌术前诊断策略”,“率先开展 CT 引导 Hookwire 定位下 VATS 技术”,“创立基于术中冰冻病理指导肺癌手术方式的规范化标准”,“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”,“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”,“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”,“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中承担科研经费提供,标本采集,数据分析,实验场地、实验仪器提供等贡献。完成单位对本研究的申报、立项、实施、监督、验收、鉴定等进行了较好的协调和组织。同时,完成单位还积极推动研究成果在全国兄弟单位的推广应用,承办相关的学习班、国内、国际会议,招收进修医生等,进一步扩大成果的影响力和应用范围。

2. 第二完成单位: 中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所。

完成单位在“率先建立并健全我国非小细胞肺癌分子分型体系”,“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”,“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”,“完善基于分子分型与病理亚型的非小细胞肺癌个体化治疗规范”等主要科技创新研究中承担技术支持、研究顾问、实验设计、数据共享等重要工作及科研贡献。

完成人合作关系说明:

本项目“早期非小细胞肺癌外科个体化诊疗体系的建立与应用”由复旦大学附属肿瘤医院和中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所两个单位合作完成。第一完成单位是复旦大学附属肿瘤医院。复旦大学附属肿瘤医院的主要完成人,也是本项目的第一完成人是陈海泉教授。中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所的主要完成人,也是本项目的第四完成人是季红斌研究员。

陈海泉教授和季红斌研究员自 2007 年起在肺癌研究领域建立了长期、紧密的合作关系。陈海泉教授和季红斌研究员在“我国非小细胞肺癌分子分型”,“发明‘基于表达不平衡的融合基因检测技术’”,“发现并定义非小细胞肺癌新的分子亚型”,等研究领域共同开展临床研究和基础研究,并在《Journal of Clinical Oncology》,《Clinical Cancer Research》,《Journal of Thoracic Oncology》

等杂志上发表多篇研究成果。两位完成人共同署名为研究论文的通讯作者。

2013 年度陈海泉教授和季红斌研究员分别以第一、第二完成人的身份申报项目“肺腺癌分子分型及临床应用”，并获得了上海市科技进步二等奖。