

广东医学科技奖拟推荐项目公示表

推荐奖种	医学科技奖一等奖
项目名称	三阴乳腺癌治疗模式革新及临床实践应用
推荐单位	中山大学肿瘤防治中心
推荐意见	袁中玉教授团队一直致力于三阴乳腺癌治疗模式革新和临床实践应用的研究。团队围绕三阴乳腺癌缺乏有效治疗手段、倾向发生远处转移、容易产生抗肿瘤耐药，而成为预后最差的一个乳腺癌亚型，通过不断探索：（1）率先建立中国最大的乳腺癌数据库，分析三阴乳腺癌的临床特征，探索影响三阴乳腺癌患者不良预后的重要因素；（2）从转化医学角度，对三阴乳腺癌生物学特征进行深入研究，以指导临床实践个体化治疗的探索；（3）开创性地采用低剂量持续用药这个崭新的用药模式（即节拍化疗），用于早期三阴乳腺癌的强化治疗，将患者的复发风险降低了 1/3 以上，使得患者的 5 年无疾病生存率从 73.0%提高至 82.8%。该研究于 2020 年在美国临床肿瘤学会（ASCO）口头报告，并在当年 12 月全文发表在美国医学会杂志（JAMA）上。这是中国学者在 JAMA 上发表的首篇有关乳腺癌临床研究的结果，对提高中国乳腺癌的国际学术影响力起到重要推动作用。在临床实践中，取得很好的社会和经济效益。 袁中玉教授主持国家自然科学基金面上项目和省部级重点项目等 5 项。近日，国家卫健委国际交流与合作中心发布第 24 届吴阶平—保罗·杨森医学药学奖（简称“吴杨奖”）评审结果，袁中玉团队完成的 SYSUCC-001 项目荣获临床医学领域“吴杨奖”。
项目简介	乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，其中三阴乳腺癌（Triple-negative breast cancer, TNBC）是最具侵袭性的亚型，由于其缺乏特异性靶点，化疗仍是目前 TNBC 患者主要的治疗方法。然而，化疗耐药是导致 TNBC 治疗失败并最终导致患者死亡的主要原因，探讨 TNBC 肿瘤耐药过程的关键调控因子及信号通路，揭示 TNBC 耐药的分子机制，寻找能够有效对抗肿瘤细胞多药耐药的分子靶标，精准治疗，进而克服 TNBC 化疗耐药性，区别耐药高危人群并进行个体化治疗，对于改善患者预后具有重要的临床实践意义。开展了系列研究，取得了重大突破： 1. 国际及国内率先研究三阴性乳腺癌临床特征及预后因素分析：（1）明确中国近四分之一的乳腺癌患者为三阴性乳腺癌，以年轻患者多见、容易发生远处转移、转移后生存较短等为显著临床特征。肿瘤大小和淋巴结状态是三阴性乳腺癌患者的重要的独立预后因素。（2）EGFR 和雄激素受体（AR）的表达对 TNBC 的预后具有显著意义，可能成为三阴性乳腺癌治疗的潜在靶点。（3）细胞程序性死亡-配体

	1(PD-L1)表达、肿瘤浸润淋巴细胞(TILs)、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)等免疫学指标,与三阴性乳腺癌发生远处转移,导致患者预后不良显著相关。这些指标可能作为三阴乳腺癌预后不良的判断指标。(4)铁炎症轴可能是早期 TNBC 患者生存结果的潜在预后生物标志物。(5)血清铜和血清铁水平是早期 TNBC 患者的潜在预测生物标志物。 2. 探索三阴乳腺癌转移及化疗耐药的分子机制研究:(1) miR-657 通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路促进乳腺癌转移。(2) 棕榈酰基转移酶 ZDHHC8 通过调控肿瘤微环境促进三阴乳腺癌化疗耐药的分子机制。(3) 转录因子 LMX1B 诱导三阴乳腺癌化疗耐药的机制研究。(4) 乳腺癌的诊断和疗效预测模型的建立。 3. 转化研究方面,团队进行了广泛的探索:(1) 研发了新型 RGD-TPGS-nGO-PTX 纳米递药系统(专利 1 项),具有靶向治疗、逆转肿瘤多药耐药、高效负载紫杉醇的多重功能的纳米递药系统治疗三阴性乳腺癌。(2) 基于免疫检查点抑制剂(ICIs)是癌症治疗的重大突破之一,与中山大学孙逸仙纪念医院、中山大学附属第一医院共同开发一种影像组学模型,可以准确预测晚期乳腺癌(ABC)患者 ICIs 的反应,对 ABC 患者进行分层,在 ICIs 的治疗中获益更多。(专利 1 项)。 4. 临床研究方面,对治疗的疗效及如何改善三阴乳腺癌生存进行了探索:(1) 真实世界研究结果显示,经典的 CMF 化疗方案可能比蒽环类或紫杉烷类的方案更有效。(2) 开展一项多中心、随机对照临床研究(SYSUCC-001 研究)该研究比较了早期三阴性乳腺癌标准治疗后使用低剂量持续应用卡培他滨“节拍”维持治疗对无病生存期(DFS)的影响,这是世界上首个探索早期三阴性乳腺癌维持治疗模式的研究,该研究经过了国内 13 家合作单位十年来的共同努力完成,取得了重大突破性结果:卡培他滨节拍化疗作为维持治疗,将早期三阴性乳腺癌的复发风险降低了 1/3 以上,将患者的 5 年无疾病生存率从 73.0%提高至 82.8%。研究结果于 2020 年在美国临床肿瘤学会(ASCO)口头报告,并在当年 12 月发表在美国医学会杂志(JAMA),研究结果纳入《美国 NCCN 乳腺癌指南》、《ESMO 早期乳腺癌国际共识引用》、《中国临床肿瘤学会(CSCO)乳腺癌诊疗指南》。
客观评价	该项目围绕三阴性乳腺癌转移的分子机制、化疗耐药的分子机制、转化研究和临床试验等展开多维度研究探索。利用肿瘤转移基因芯片寻找三阴乳腺癌转移的显著差异基因,研究发现多个重要基因可能成为三阴乳腺癌诊断、预后判断和治疗的潜在靶

	位点，也为进一步研究三阴乳腺癌容易远处转移提供理论基础，这将有助于治疗手段的拓展，直接或间接地提高肿瘤的治愈率和长期生存率，推动我国卫生和人民健康事业的发展。 实现了基础研究与临床实践有效结合，并有效推广社会效益。在临床实践研究中，开创性地将崭新的节拍化疗模式用于早期三阴乳腺癌强化治疗中(SYSUCC-001 试验)，使得患者复发风险降低了 1/3 以上，且安全性良好。这是迄今为止第一项将节拍持治疗用于辅助治疗并且得出阳性结果的 III 期临床试验。 卫生经济学评价显示，卡培他滨节拍化疗组的患者质量调整寿命年（QLAY）为 9.30，而对照组患者 QALY 为 8.01；卡培他滨节拍化疗组增加 1.29 个 QALY。增量成本效益比（ICER）为 2630.53 美元/QALY，ICER 显著低于 WTP 阈值（每个 QALY 为 28130 美元），表明卡培他滨节拍维持治疗具有很高的成本效益，具有极高的临床推广价值。粗略估计，卡培他滨节拍维持治疗每年可减少 1.8 万人次的复发，据此计算，卡培他滨节拍维持治疗可为三阴乳腺癌患者每年额外增加约 2.3 万的健康寿命年。 该项目正式发表 SCI 论文 20 篇。影响因子共：234.1，国内外均未见有雷同的文献报道。该研究成果具有新颖性。															
推广应用情况	《美国 NCCN 乳腺癌指南》、《ESMO 早期乳腺癌国际共识引用》、《中国临床肿瘤学会（CSCO）乳腺癌诊疗指南》、《中国抗癌协会（CACA）乳腺癌诊治指南与规范》。															
知识产权证明目录	1、 授权专利及计算机软件著作权：<table><tr><th>序号</th><th>类型</th><th>专利名称</th><th>专利号</th><th>专利公告日</th></tr><tr><td>1</td><td>发明专利</td><td>一种乳铁蛋白修饰的聚乙二醇化氧化石墨烯负载葛根素纳米平台及其制备方法与应用</td><td>CN 112370530 A</td><td>2021.02.19</td></tr><tr><td>2</td><td>发明专利</td><td>一种基于 CT 影像组学的晚期乳腺癌治疗疗效预测方法、装置及设备</td><td>CN 117115615 A</td><td>2023.11.24</td></tr></table> 2、 代表性论文： 1) 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析.Chinese journal of cancer 癌症，2008， 27（6）： 561-565 2) EGFR expression correlates with decreased disease-free survival in triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray.Med Oncol.2012 Jun;29(2):401-5 3) Prognostic value of androgen receptor expression in operable triple-negative breast cancer: a retrospective analysis based on a tissue microarray.Med Oncol . 2012 Jun;29(2):406-10	序号	类型	专利名称	专利号	专利公告日	1	发明专利	一种乳铁蛋白修饰的聚乙二醇化氧化石墨烯负载葛根素纳米平台及其制备方法与应用	CN 112370530 A	2021.02.19	2	发明专利	一种基于 CT 影像组学的晚期乳腺癌治疗疗效预测方法、装置及设备	CN 117115615 A	2023.11.24
序号	类型	专利名称	专利号	专利公告日												
1	发明专利	一种乳铁蛋白修饰的聚乙二醇化氧化石墨烯负载葛根素纳米平台及其制备方法与应用	CN 112370530 A	2021.02.19												
2	发明专利	一种基于 CT 影像组学的晚期乳腺癌治疗疗效预测方法、装置及设备	CN 117115615 A	2023.11.24												

	4) Classical CMF regimen as adjuvant chemotherapy for triple-negative breast cancer may be more effective compared with anthracycline or taxane-based regimens. <i>Med Oncol.</i> 2012 Jun;29(2):547-53 5) High PD-L1 Expression Is Closely Associated With Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Leads to Good Clinical Outcomes in Chinese Triple Negative Breast Cancer Patients. <i>Int J Biol Sci</i> 2017 Sep 5.13(9)1172-1179 6) The Iron-Inflammation Axis in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2022 Feb 23;10:784179 7) Overexpression of ETV4 protein in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. <i>Onco Targets Ther</i> 2014 Sep 26;7:1733-42 8) Transducin (β)-like 1 X-linked receptor 1 promotes proliferation and tumorigenicity in human breast cancer via activation of beta-catenin signaling. <i>Breast Cancer Res.</i> 2014 Oct 24;16(5):465 9) High infiltration of tumor-associated macrophages in triple-negative breast cancer is associated with a higher risk of distant metastasis. <i>Onco Targets Ther.</i> 2014 Aug 21;7:1475-80 10) A Novel Inflammatory-Nutritional Prognostic Scoring System for Patients with Early-Stage Breast Cancer. <i>J Inflamm Res.</i> 2022 Jan 16;15:381-394 11) Trastuzumab Plus Endocrine Therapy or Chemotherapy as First-line Treatment for Patients with Hormone Receptor-Positive and HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (SYSUCC-002). <i>Clin Cancer Res.</i> 2022 Feb 15;28(4):637-645 12) The efficacy of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) blockade switching mode in refractory patients with HER2-positive metastatic breast cancer: a phase II, multicenter, single-arm study (SYSUCC-005). <i>BMC Cancer.</i> 2022 Mar 15;22(1):271 13) Multifunctional Graphene Oxide Nanodelivery Platform for Breast Cancer Treatment. <i>Int J Nanomedicine.</i> 2022 Dec 15;17:6413-6425 14) Systemic Therapy Combined with Locoregional Therapy Improved Survival in Oligometastatic Breast Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. <i>J Oncol.</i> 2022 Sep 20;2022:7839041 15) Novel Signatures Based on the Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio Predict the Prognosis of Patients with Early Breast Cancer: A Retrospective Study. <i>J Inflamm Res.</i> 2022 Jul 13;15:3957-3974 16) Effect of Capecitabine Maintenance Therapy Using Lower Dosage and Higher Frequency vs Observation on Disease-Free Survival Among Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Who Had Received Standard Treatment: The SYSUCC-001 Randomized Clinical Trial. <i>JAMA.</i> 2021 Jan 5;325(1):50-58 17) Establishment and Validation of Prognostic Nomograms Based on Serum Copper Level for Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2021 Nov 25;9:770115 18) A Novel Prognostic Model Based on the Serum Iron Level for Patients With Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. <i>Front Cell Dev Biol.</i> 2021 Nov 4;9:777215 19) Radiomic and clinical data integration using machine learning predict the efficacy of anti-PD-1 antibodies-based combinational treatment in advanced breast cancer: a multicentered study. <i>J Immunother Cancer.</i> 2023 May.11(5)e006514
--	--

	20) A cost-effectiveness analysis of capecitabine maintenance therapy versus routine follow-up for early-stage triple-negative breast cancer patients after standard treatment from a perspective of Chinese society.BMC Med.2022 Sep 26;20(1):320						
完成人情况（姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献）	排名	姓名	职称	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目的贡献
	1	袁中玉	教授，主任医师	伦理委员会主任委员	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	统筹项目开展实施，临床实践研究及应用
	2	刘洁琼	主任医师	乳腺诊断科副主任	中山大学孙逸仙纪念医院	中山大学孙逸仙纪念医院	开发一种创新且准确的影像组学模型。
	3	林颖	主任医师	乳腺外科主任	中山大学附属第一医院	中山大学附属第一医院	探索中国三阴性乳腺癌PD-L1和TILs的临床价值，SYSUCC-001研究入组支持
	4	王奇	研究员	研究所所长	广州中医药大学	广州中医药大学	发明RGD-TPGS-nGO-PTX肿瘤靶向递药系统载药系统,实现TNBC治疗达到靶向治疗目的，逆转肿瘤多药耐药。
	5	李济宾	副研究员	教研室秘书	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	医学经济学评价SYSUCC-001研究结果对社会效益
	6	王树森	教授，主任医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	SYSUCC-001研究入组支持
	7	王曦	主任医师	乳腺科主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	SYSUCC-001研究入组支持
	8	唐军	主任医师	乳腺科副主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	SYSUCC-001研究入组支持
	9	黄恒	主任医师	乳腺科主任	廉江市人民医院	廉江市人民医院	SYSUCC-001研究入组支持
	10	章乐虹	主任医师	乳腺科主任	广州医科大学附属第二医院	广州医科大学附属第二医院	SYSUCC-001研究入组支持
	11	王先明	主任医师	乳腺科主任	深圳市第二人民医院	深圳市第二人民医院	SYSUCC-001研究入组支持
	12	陈前军	主任医师	珠海分院院长	广东省中医院	广东省中医院	SYSUCC-001研究入组支持
	13	张安泰	主任医师	乳腺科主任	广东省妇幼保健院	广东省妇幼保健院	SYSUCC-001研究入组支持

完成单位情况 (单位名称、排名,对本项目的贡献)	排名	单位名称	对本项目的贡献
	1	中山大学肿瘤防治中心	重点研究三阴性乳腺癌转移的分子机制、化疗耐药的分子机制、开展多项临床试验等多维度探索。
	2	中山大学孙逸仙纪念医院	开发一种创新且准确的影像组学模型。
	3	中山大学附属第一医院	探索中国三阴性乳腺癌 PD-L1 和 TILs 的临床价值
	4	广州中医药大学	发明 RGD-TPGS-nGO-PTX 肿瘤靶向递药系统载药系统实现 TNBC 治疗达到靶向治疗目的,逆转肿瘤多药耐药。