

广东医学科技奖拟推荐项目公示表

推荐奖种	医学科学技术奖一等奖
项目名称	结直肠癌个体化诊疗方案的探索与应用
推荐单位	中山大学肿瘤防治中心
推荐意见	夏良平团队致力于结直肠癌免疫治疗、抗血管治疗及其它靶向治疗的疗效预测、耐药机制及克服耐药探索与应用。夏良平是广东省健康管理学会肿瘤防治专业委员会、广东省抗癌协会多学科诊疗专业委员会的主任委员，主持了3项国家自然科学基金及18项省部级课题。 本项目在结直肠癌个体化诊疗方案的探索与应用方面取得了显著成果，具有重要的科学意义和临床应用价值。项目团队通过深入研究，揭示了影响结直肠癌患者预后和治疗反应的多种因素，为精准治疗提供了新的指导。特别是在个体化预后指标、免疫治疗的疗效预测与耐药机制、抗血管治疗的疗效预测及耐药性克服、以及靶向治疗的新靶点探索等方面，取得了一系列创新性成果。项目的主要技术创新点包括：1) 发现并验证了多个新的预后指标；2) 在免疫治疗领域，揭示了影响疗效的关键因素，并探索了克服耐药的新策略；3) 在抗血管治疗方面，提出了血管周围细胞覆盖和中性粒细胞-淋巴细胞比率作为疗效预测的新标记；4) 在其它靶向治疗领域，探索了自噬相关蛋白、RET基因突变等新的疗效预测指标，并提出了甲磺酸二甲双胍等新的治疗方法。这些成果在科学上具有原创性，推动了临床研究的开展，有望带动相关诊疗技术的发展，对提升我国在结直肠癌诊疗领域的国际竞争力具有重要作用。 我单位认真评阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，我单位及项目完成单位都已对该项目的基本情况进行了公示，目前无异议。特此推荐申报广东医学科技奖一等奖。
项目简介	本项目致力于深入研究结直肠癌的个体化诊疗方案，以应对全球范围内结直肠癌的高发病率和死亡率。结直肠癌作为全球主要的公共卫生问题之一，其治疗和预后存在显著的个体差异，这给传统的“一刀切”治疗模式带来了挑战。因此，项目的研究目的在于通过精准医疗的方法，为结直肠癌患者提供更为个性化的治疗方案，以提高治疗效果和患者的生存质量。项目的主要研究内容包括： 研究目的意义：项目旨在探索影响结直肠癌患者预后和治疗反应的分子生物学特性、遗传背景及肿瘤微环境等因素，以期为结直肠癌的精准治疗提供更为精确的指导。项目的研究不仅有助于提高结直肠癌的治疗效果，还能促进医疗资源的合理分配，减轻患者的经济负担。 要解决的问题：项目针对的主要问题包括如何根据患者的个体特点进行治

	疗方案的选择和优化（包括预测患者对于免疫治疗、抗血管治疗及其它靶点治疗的疗效，并探索了耐药的机制及如何克服耐药），以及探索新的预后因素。 项目主要发现： 1、 个体化预后指标：项目通过分析近万名结直肠癌患者的临床信息，发现了多个新的预后指标，如年龄组与转移模式的关系、淋巴结总数的预后价值差异、系统性免疫炎症指数（SII）等。 2、 免疫治疗疗效预测与耐药机制：项目揭示了影响免疫治疗反应的关键因素，如 BMI、MHC I 类分子表达等，并探索了克服耐药的新策略，如 Teniposide 增强抗 PD-1 单抗治疗的效果。 3、 抗血管治疗疗效预测及耐药性克服：项目提出了血管周围细胞覆盖和中性粒细胞-淋巴细胞比率作为疗效预测的新标记，并针对血管共用在结直肠癌肝转移中的耐药机制，提出了靶向肝星状细胞（HSCs）的治疗策略。 4、 其它靶向治疗新靶点探索：项目探索了自噬相关蛋白、RET 基因突变等新的疗效预测指标，并针对 KRAS 突变的结直肠癌患者，提出了甲磺酸二甲双胍的选择性抑制作用，以及 circNSUN2 在结直肠癌肝转移中的作用。 项目所提出的预后指标和治疗策略，已经逐步在临床中推广应用，为患者的个体化治疗提供了理论依据，并有后续的临床研究进行进一步成果转化。项目产生的经济效益主要体现在提高了结直肠癌患者的生存率和生活质量，减少了医疗资源的浪费，对公共卫生领域产生了积极影响。此外，项目还为结直肠癌的科研和临床实践提供了宝贵的经验和数据支持，推动了该领域科学研究的深入发展。
客观评价	本项目在结直肠癌个体化诊疗方案的研究中取得了一系列具有原创性和科学价值的成果。项目的主要科学发现点，如新的预后指标、免疫治疗的疗效预测与耐药机制、抗血管治疗的疗效预测及耐药性克服、靶向治疗的新靶点探索等，均具有显著的创新性，并在国内外学术界获得了高度认可。项目成果已在临床研究中进一步验证。该项目提高了结直肠癌患者的治疗效果，减少了不必要的医疗开支，具有显著的经济社会效益。此外，项目团队在国内外重要学术刊物上发表了多篇学术论文，受到了国内外同行的高度评价。综上所述，本项目在科技创新和应用方面均达到了国内领先水平，对推动结直肠癌诊疗技术的发展具有重要作用。

推广应用情况	一、我们研究发现，突变的 KRAS 蛋白通过上调 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1)，导致二甲双胍排出细胞的转运泵分子 (MATE1) 高甲基化和表达下调，使得 KRAS 突变结肠癌对二甲双胍治疗敏感。该研究结果为 KRAS 突变型结直肠癌患者受益于二甲双胍治疗提供了依据。我们在此基础上，进一步开展了以下推广应用： 1、硕士研究生王金虹以“二甲双胍联用伊立替康抑制 KRAS 突变型结直肠癌生长的作用及机制”为题进行深入探索，发现二甲双胍通过在肝脏内上调 CES1 的表达来促进伊立替康活性代谢产物 SN-38 的产生，下调 ABCG2 来蓄积伊立替康使其充分转化为 SN-38，同时在肿瘤内下调 UGT1A7 的表达来减少 SN-38 的失活，从增加来源和减少去路两方面同时提高伊立替康的抗癌效应。 2、基于以上基础研究和发现，我们开展了一项多中心 II 期临床试验“二甲双胍联合 FOLFIRI+贝伐珠单抗二线治疗非糖尿病 RAS 突变型转移性结直肠癌的多中心、单臂 II 期临床研究”(ChiCTR2000037943)，进一步探索二甲双胍对 KRAS 突变型结直肠癌的治疗作用，为 KRAS 突变型结直肠癌患者提供新的有效治疗方案。目前该临床试验已完成患者入组，结果显示二甲双胍能够进一步提高治疗的客观缓解率，相关研究成果 2024 年在全球临床肿瘤学影响力最大的会议美国临床肿瘤学年会上展示 (Abstract Title: A phase II clinical trial of metformin combined with FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with RAS-mutant metastatic colorectal cancer. Abstract Number for Publication: 3534)，获得国际同行的广泛关注。 二、我们发现了靶向 FAPα 表达的肝星状细胞治疗对贝伐单抗耐药的结直肠癌异种移植血管选定的机制。后续推广应用情况如下： 1、在本项目工作的基础上，我们通过比较对抗血管生成药物敏感或耐药肠癌细胞的蛋白组学数据，发现烯醇化酶 2 (ENO2) 在耐药的肠癌细胞中高表达。此外，与不响应抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗的肠癌患者相比，响应贝伐珠单抗治疗的肠癌患者 ENO2 表达水平较低。机制探索发现，在肠癌细胞糖酵解的过程中，ENO2 会将 2-磷酸甘油酸转化为磷酸烯醇丙酮酸 (PEP)，PEP 会直接与组蛋白去乙酰化酶 1 (HDAC1) 结合，并抑制 HDAC1 的活性；如此一来，β-catenin 的乙酰化水平就会增加，最终导致肠癌细胞的神经内分泌分化，以及对抗血管生成药物产生耐药。将 ENO2 抑制剂与抗血管生成药物联合使用，可以有效地逆转肠癌细胞对抗血管生成药物的耐药，抑制肿瘤在小鼠体内的生长。相关结果 2023 年发表于国际著名期刊《Nature Metabolism》。 2、研究成果获中国发明专利（一种肿瘤血管周细胞及其分离方法与应用。CN202010410709.4）。 三、中国华南地区约 6% 的原发性肝内胆管细胞癌与 EB 病毒感染有关。我们发现接受免疫治疗后，EB 病毒相关胆管癌患者的中位总生存时间达 24.9 个月；非 EB 病毒相关胆管癌患者的中位总生存时间仅为 11.9 个月。此外，我们还通过多重免疫组化染色进一步揭示了 EB 病毒相关胆管癌的免疫微环境特点，并通过蛋白质组学检测刻画了该类肿瘤的蛋白谱改变。推广应用情况如下： 1、相关研究结果以壁报的形式在 2023 年美国临床肿瘤学年会上展示 (Abstract
---------------	--

	Number for Publication: 4071), 研究结果发表于国际知名杂志《<i>European Journal of Cancer</i>》。 2、基于以上研究成果,我们开展一项多中心 II 期临床试验“斯鲁利单抗联合 GP 一线治疗 EBV 阳性转移性胆管细胞癌的多中心、单臂 II 期临床研究”(ChiCTR2300071825),以期进一步探索斯鲁利单抗联合 GP 一线治疗 EB 病毒阳性转移性胆管细胞癌的有效性和安全性。 3、郭桂芳主任医师课题组黄伶俐博士对“EBV 阳性胆管细胞癌免疫应答机制”进行深入研究。 4、郭桂芳主任医师课题组基于前期相关研究结果申报了 2025 年国家自然科学基金面上项目。 5、郭桂芳主任医师总结了胆管细胞癌接受各种免疫检查点抑制剂治疗的疗效,以“Efficacy and Safety of Anti-PD1/PDL1 in Advanced Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis”为题发表于《<i>Frontiers in Immunology</i>》杂志。 四、肿瘤的异质性是导致靶向治疗耐药的重要原因之一,也给精准治疗的实践带来了挑战。我们系统性的探索了结直肠癌原发灶和转移灶之间微卫星不稳定状态的异质性,发现微卫星不稳定状态的异质性主要出现在原发灶为微卫星高度不稳定的患者。研究成果发表于《<i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i>》杂志。文章发表时,杂志同期刊发了纪念斯隆•凯特琳癌症中心 Rona Yaeger 教授撰写的题为“Heterogeneity in Microsatellite Instability in Metastatic Colorectal Cancer: Mechanisms and Clinical Implications”的评论,认为我们回答了一个重要的临床问题(This question is clinically important and timely because immune checkpoint inhibitors, such as pembrolizumab and nivolumab, have had dramatic efficacy in this group of cancers and have changed the treatment paradigm for these tumors.),充分肯定了我们研究的意义。 五、PIK3CA 是结直肠癌常见的癌基因。我们发现 PIK3CA 还是一个免疫抑制基因,PIK3CA 敲降可以促进 CD8+T 细胞在肿瘤组织中浸润,PIK3CA 过表达可以抑制 CD8+T 细胞在肿瘤组织中浸润,并且降低了错配修复缺陷肠癌对免疫治疗的敏感性。PIK3CA 是通过 MEK/p-MEK 调节 COX-2 进而发挥生物学作用,以 COX-2 为靶点,将 MEKi 与免疫治疗联合使用治疗 PIK3CA 过表达的错配修复缺陷肠癌,可显著增强免疫治疗的疗效,促进 CD8+T 细胞在肿瘤组织中浸润,使肿瘤微环境朝着有利于抗肿瘤作用的方向变化。相关研究结果 2023 年发表于《<i>Cellular Oncology</i>》杂志。 六、我们连续多年举办国家级、省级继续教育项目,将“结直肠癌抗血管治疗耐药机制”、“微卫星高度不稳定肿瘤耐药机制及应对策略”等系列研究成果向国内多地的专家积极推广,继教项目线上直播的观看人数超过七千人。
知识产权证明 目录	发表论文: 1. Qi M, Fan S, Huang M, et al. Targeting FAP α-expressing hepatic stellate cells overcomes resistance to antiangiogenics in colorectal cancer liver metastasis

- models. *J Clin Invest.* 2022;132(19).
2. You Y, Jiang C, Peng K, et al. The predictive value of body mass index on prognosis and adverse events of cancers treated with immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Immunol Immunother.* 2021;70(8):2323-2335.
3. Yang Y Z, Hu W M, Xia L P, et al. Association between somatic RET mutations and clinical and genetic characteristics in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med.* 2021;10(24):8876-8882.
4. Xie J, Xia L, Xiang W, et al. Metformin selectively inhibits metastatic colorectal cancer with the KRAS mutation by intracellular accumulation through silencing MATE1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(23):13012-13022.
5. Wang L, Cao H, Jiang C, et al. Previous Use of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Agents Decreases Efficacy of Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. *Front Oncol.* 2020;10:587692.
6. Wang Z, Chen J, Hu J, et al. cGAS/STING axis mediates a topoisomerase II inhibitor-induced tumor immunogenicity. *J Clin Invest.* 2019;129(11):4850-4862.
7. He W Z, Hu W M, Wang F, et al. Comparison of Mismatch Repair Status Between Primary and Matched Metastatic Sites in Patients With Colorectal Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(10):1174-1183.
8. Guo G F, Wang Y X, Zhang Y J, et al. Predictive and prognostic implications of 4E-BP1, Beclin-1, and LC3 for cetuximab treatment combined with chemotherapy in advanced colorectal cancer with wild-type KRAS: Analysis from real-world data. *World J Gastroenterol.* 2019;25(15):1840-1853.
9. Guo G, Wang Y, Zhou Y, et al. Immune cell concentrations among the primary tumor microenvironment in colorectal cancer patients predicted by clinicopathologic characteristics and blood indexes. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):179.
10. Chen R X, Chen X, Xia L P, et al. N(6)-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):4695.
11. Yang L, Yang X, He W, et al. Comparisons of metastatic patterns of colorectal cancer among patients by age group: a population-based study. *Aging (Albany NY).* 2018;10(12):4107-4119.
12. Yang L, Xiong Z, Xie Q, et al. Prognostic value of total number of lymph nodes retrieved differs between left-sided colon cancer and right-sided colon cancer in stage III patients with colon cancer. *BMC Cancer.* 2018;18(1):558.
13. Xie Q K, Chen P, Hu W M, et al. The systemic immune-inflammation index is an independent predictor of survival for metastatic colorectal cancer and its association with the lymphocytic response to the tumor. *J Transl Med.*

	2018;16(1):273. 14. Wang F, He W, Jiang C, et al. Prognostic value of inflammation-based scores in patients receiving radical resection for colorectal cancer. BMC Cancer. 2018;18(1):1102. 15. Liu S S, Yang Y Z, Jiang C, et al. Comparison of immunological characteristics between paired mismatch repair-proficient and -deficient colorectal cancer patients. J Transl Med. 2018;16(1):195. 16. Jiang C, Huang Y H, Lu J B, et al. Perivascular cell coverage of intratumoral vasculature is a predictor for bevacizumab efficacy in metastatic colorectal cancer. Cancer Manag Res. 2018;10:3589-3597. 17. Chen Z Y, He W Z, Peng L X, et al. A prognostic classifier consisting of 17 circulating cytokines is a novel predictor of overall survival for metastatic colorectal cancer patients. Int J Cancer. 2015;136(3):584-92.							
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	夏良平	教授 主任医师	综合中医科主任	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,研究的设计及推广	
	2	何文卓	副主任医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	临床试验的管理及研究结果推广	
	3	郭桂芳	主任医师	综合中医科副主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	临床研究的设计及推广	
	4	王子宁	副研究员	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	结直肠癌新型免疫治疗策略的探索	
	5	周倜	教授	无	中山大学中山医学院	中山大学中山医学院	二甲双胍治疗KRAS突变型结直肠癌的机制	
	6	谢晋烨	副研究员	无	中山市人民医院	中山大学中山医学院	二甲双胍治疗KRAS突变型结直肠癌的机制	
	7	陈敏锋	研究员	无	暨南大学药学院	暨南大学药学院	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选	
	8	周溢鑫	副主任医师	综合中医科秘书	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	临床试验的管理及研究结果推广	
	9	王晨然	副研究员	无	暨南大学药学院	暨南大学药学院	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选	
	10	齐明	博士后	无	暨南大学药学院	暨南大学药学院	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选	
	11	夏小俊	研究员	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	结直肠癌新型免疫治疗策略的探索	
	12	张冬梅	教授	药学院院	暨南大学药学	暨南大学药学	结直肠癌对抗血	

				长	院	院	管生成药物治疗抵抗的研究设计
	13	高国全	教授	无	中山大学中山医学院	中山大学中山医学院	二甲双胍治疗 KRAS 突变型结直肠癌的机制

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	领导开展结直肠癌个体化诊疗方案的探索与应用
	2	暨南大学药学院	负责结直肠癌对抗血管生成药物治疗抵抗调控机制
	3	中山大学中山医学院	负责二甲双胍治疗 KRAS 突变型结直肠癌的机制