

广东医学科技奖拟推荐项目公示表

1. 推荐奖种	广东医学科学技术奖一等奖
2. 项目名称	原发性肝癌精准诊断体系的建立及临床应用
3. 推荐单位	中山大学肿瘤防治中心
4. 推荐意见（限300~600字）	云径平和谢丹团队致力于原发性肝癌精准诊断体系的建立及临床应用。云径平教授是中国抗癌协会和中国临床肿瘤学会肿瘤病理专委会副主委，中国抗癌协会肝癌专业委员会病理学组副组长，广东省医学会病理学分会主任委员，广东省医学领军人才。主持国自然面上项目和省市重点项目12项。谢丹教授是国家杰出青年基金项目获得者、国家“万人计划”领军人才、国家重点研发计划项目首席科学家、广东省珠江学者特聘教授、教育部新世纪优秀人才。 两团队围绕原发性肝癌发生发展机制及诊断精准化不断探索。（1）系统绘制肝癌恶性进展的基因组、表观组全景图谱，揭示肝癌进展及其化疗耐药的新机制；（2）发现肝癌特征性分子并提出新型靶向干预策略；（3）创新性提出EBV相关肝内胆管癌（EBVaICC）分型新标准，指导开展临床研究，成果纳入国家《原发性肝癌诊疗指南（2022/2024版）》。 研究成果发表于J Hepatol、Gut、Mol Cancer、Cancer Res等高水平杂志，获批发明专利2项。研究成果已被《原发性肝癌诊疗指南（2022/2024年版）》、《肝内胆管癌病理诊断专家共识（2022版）》所引用。 完成人拥护中国共产党的领导，热爱祖国，恪守学术规范。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。

5. 项目简介（限800~1200字）	一、研究目的与意义 原发性肝癌在我国发病率高、预后差。由于肝癌的异质性和精准诊治欠缺，整体疗效不佳；本项目旨在构建肝癌“分子景观-精准分型分层-个体化干预”一体化创新体系，攻克肝癌诊疗中的关键瓶颈。 二、主要技术创新与突破 1、系统解析肝癌分子景观，揭示肝癌恶性进展、化疗耐药新机制 （1）系统绘制肝癌恶性进展的基因组、表观组全景图谱，明确了DNA损伤修复基因突变促进多病灶进展的作用；（2）明确CBX8通过AKT/β-catenin非经典通路激活miR-365a-3p/ZNRF1促肝癌转移的表观修饰机理；（3）提出代谢-免疫通路交叉调控导致肝癌化疗耐药的新机制。 2、率先发现靶向肝癌通路交互的新路径，指导靶向干预策略 （1）证明KIF2C作为介导Wnt/β-连环蛋白与mTORC1信号通路交叉调控的关键因子，靶向降解KIF2C逆转mTOR抑制剂雷帕霉素治疗抵抗的关键作用；（2）提出靶向线粒体AIF降解通路逆转circMAP3K4表观修饰介导化疗耐药的新策略。 3、率先提出肝内胆管癌分型新标准，实现精准免疫治疗 （1）创新性提出EBV相关肝内胆管癌（EBVaICC）分型新标准，采用EBV原位杂交检测来筛选免疫检查点抑制剂治疗获益人群；指导开展临床研究，中位生存提高近1倍，成果纳入国家《原发性肝癌诊疗指南（2022/2024版）》。（2）率先建立肝内胆管癌三级淋巴结构（TLSs）空间免疫分型系统，为患者的免疫分型与预后分层提供精准的生物标记。 三、成果应用与经济社会效益 临床实践变革：开展EBVaICC免疫治疗的多中心II期试验（ChiCTR2300071825）；建立EBVaICC分型标准、T/P评分系统、AFP mRNA检测技术、用于预测小肝癌复发的联合诊断标记、一种环状RNA检测等诊断技术在全国多家三甲医院应用，累计指导超1万例患者诊疗； 学术影响力：本项目团队以通讯作者发表论文60篇，发表IF>10论文17篇，他引近3000次，支撑制定国家指南3项。 技术转化：获发明专利2项，推动诊断试剂盒国产化。
----------------------------	--

6. 客观评价（限2页）	该团队从临床病理现象出发，遵循“为病寻因”“为医寻理”“为患寻方”的科研理念，在原发性肝癌的分子景观解析、精准分型分层、个体化干预等三个方面进行系统性研究，并取得了多项在国内外首创的重要成果，阐明了原发性肝癌恶性进展的分子网络，推动了原发性肝癌精准诊断与分子分型，具有重要的临床转化价值。本项目相关成果被国内权威指南《原发性肝癌诊疗指南（2022/2024版）》及《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》引用并推荐，单篇文章最高他引次数364次，多篇文章被高水平杂志《Science》、《Nat Rev Gastroenterol Hepatol》、《Nat Rev Cancer》、《Nat Rev Mol Cell Biol》等文章引用，总他引数达3000次，得到国际同行的高度认可。本项目在原发性肝癌的分子机制解析、分子分型标准制定、诊断技术专利转化、靶向治疗策略研发等方面形成特色优势，具有显著的学术价值和社会效益。
7. 推广应用情况（限1页）	团队所报道的EBV相关肝内胆管癌（EBVaICC）为全球范围内最大宗、系统和深入的研究，EBVaICC具有特殊的临床病理、免疫微环境及分子特征，并对免疫检查点抑制剂治疗有较好的获益，推荐采用EB病毒编码小核糖核酸(Epstein-Barr virus encoded ribonucleic acid, EBER)原位杂交检测来筛选免疫检查点抑制剂治疗获益人群，该结论已写入我国《原发性肝癌诊疗指南(2022/2024年版)》、《肝内胆管癌病理诊断专家共识(2022版)》，并在国内多家医院推广应用。基于EBVaICC的免疫特性，本中心开展了多中心II期试验（ChiCTR2300071825）探索斯鲁利单抗联合GP一线治疗EBV阳性转移性胆管细胞癌的疗效研究。团队所报道的AFP mRNA原位杂交技术(RNAscope)证实AFP mRNA可作为肝细胞癌诊断标志物，基于此研究可转化开发成新型诊断探针，提高肝癌检测的阳性率、灵敏度以及特异性，对肝癌早期诊断意义重大，正在临床病理诊断中推广应用。团队开发《用于预测小肝癌复发的联合诊断标记》及《一种环状RNA及其用途》2项发明专利，推动肝癌诊断试剂盒国产化，并在多家三甲医院推广应用。

8. 知识产权证明目录	授权专利（需排序）：			
	序号	发明名称	专利号	公告日期
	1	用于预测小肝癌复发的联合诊断标记	ZL201510744435.1	2017.09.05
	2	一种环状RNA及其用途	ZL201710050392.6	2020.05.22
9. 代表性论文目录	(1) Huang YH, Zhang CZ, Huang QS, et al. Clinicopathologic features, tumor immune microenvironment and genomic landscape of Epstein-Barr virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2021,74(4):838-849.			
	(2) Ding GY, Ma JQ, Yun JP, et al. Distribution and density of tertiary lymphoid structures predict clinical outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatol. 2022,76(3):608-618.			
	(3) Ling YH, Liu MN, Yin YX, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis reveals DNA repair alterations in multifocal hepatocellular carcinoma. Signal Transduct Target Ther. 2023, 8(1):244.			
	(4) Cai MY, Tong ZT, Zheng F, et al. EZH2 protein: a promising immunomarker for the detection of hepatocellular carcinomas in liver needle biopsies. Gut. 2011,60(7):967-976.			
	(5) Zheng F, Liao YJ, Cai MY, et al. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2. Gut. 2012,61(2):278-289.			
	(6) Duan JL, Chen W, Xie JJ, et al. A novel peptide encoded by N6-methyladenosine modified circMAP3K4 prevents apoptosis in hepatocellular carcinoma. Mol Cancer. 2022,21(1):93.			
	(7) Zhang CZ, Chen SL, Wang CH, et al. CBX8 Exhibits Oncogenic Activity via AKT/b-Catenin Activation in Hepatocellular Carcinoma. Cancer Res. 2018,78(1):51-63.			
	(8) Chen SL, Zhang CZ, Liu LL, et al. A GYS2/p53 Negative Feedback Loop Restricts			

	Tumor Growth in HBV-Related Hepatocellular Carcinoma. <i>Cancer Res.</i> 2019,79(3):534-545. (9) Wei S, Dai MM, Zhang C, et al. KIF2C: a novel link between Wnt/beta-catenin and mTORC1 signaling in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. <i>Protein Cell.</i> 2021,12(10):788-809. (10) Cai MY, Wang FW, Li CP, et al. Prognostic factors affecting postoperative survival of patients with solitary small hepatocellular carcinoma. <i>Chin J Cancer.</i> 2016,35(1):80. (11) Teng K, Wei S, Zhang C, et al. KIFC1 is activated by TCF-4 and promotes hepatocellular carcinoma pathogenesis by regulating HMGA1 transcriptional activity. <i>J Exp Clin Cancer Res.</i> 2019,38(1):329. (12) Lu SX, Huang YH, Liu LL, et al. α-Fetoprotein mRNA in situ hybridisation is a highly specific marker of hepatocellular carcinoma: a multi-centre study. <i>Br J Cancer.</i> 2021,124(12):1988-1996. (13) Zhou X, Zhang CZ, Lu SX, et al. miR-625 suppresses tumour migration and invasion by targeting IGF2BP1 in hepatocellular carcinoma. <i>Oncogene.</i> 2015,34(8):965-977. (14) Lu L, Xing K, Wei W, et al. Immune-related adverse events predict responses to PD-1 blockade immunotherapy in hepatocellular carcinoma. <i>Int J Cancer.</i> 2021,149(4):959-966. (15) Lin CS, Liang YY, Su SG, et al. Nucleoporin 93 mediates β-catenin nuclear import to promote hepatocellular carcinoma progression and metastasis. <i>Cancer Lett.</i> 2022,526:236-247. (16) Lu SX, Zhang CZ, Luo RZ, et al. Zic2 promotes tumor growth and metastasis via PAK4 in hepatocellular carcinoma. <i>Cancer lett.</i> 2017,402:71-80. (17) Wang LL, Luo J, He ZH, et al. STEAP3 promotes cancer cell proliferation by facilitating nuclear trafficking of EGFR to enhance RAC1-ERK-STAT3 signaling in hepatocellular carcinoma. <i>Cell Death Dis.</i> 2021,12(11):1052. (18) Huang Y, Li LZ, Zhang CZ, et al. Decreased expression of zinc-alpha2-glycoprotein in hepatocellular carcinoma associates with poor prognosis. <i>J transl Med.</i> 2012,10:106.
--	--

	(19) Li M, Luo RZ, Chen JW, et al. High expression of transcriptional coactivator p300 correlates with aggressive features and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. J transl Med. 2011,9:5.
--	--

10. 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	云径平	教授、主任医师	病理科主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	总负责人
	2	谢丹	教授	病理科副主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与人
	3	蔡木炎	主任医师	病理副科主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与人
	4	黄雨华	副主任医师	病理副科主任	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与人
	5	郭荣平	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	参与人
	6	陆世旬	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	参与人
	7	凌逸虹	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	参与人
	8	陈诗璐	医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与人
	9	段金玲	医师	无	中山大学肿瘤防治中心	中山大学肿瘤防治中心	参与人
	10	刘莉莉	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	参与人

11. 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	总体设计并统筹实施各项研究工作