

广东医学科技奖医学科学技术奖、医学科学技术普及奖推荐项目：

- 1.推荐奖种：医学科技奖一等奖
- 2.项目名称：结直肠癌个体化诊疗新方案的探索与应用
- 3.推荐单位：中山大学肿瘤防治中心
- 4.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。夏良平是广东省抗癌协会多学科诊疗专业委员会、广东省健康管理学会肿瘤防治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。

在肿瘤研究突飞猛进的年代，结直肠癌是为数不多的发病率和死亡率都在上升的瘤种，严重威胁人民生命健康。免疫治疗、抗血管生成药物治疗和靶向治疗是晚期结直肠癌治疗的重要手段，也是临床研究探索的热点和未来方向。本项目紧紧围绕上述三个方向进行探索，并取得了显著成果，最终形成结直肠癌个体化诊疗新方案，具有重要的科学意义和临床应用价值。项目的主要技术创新点包括：1) 肿瘤异质性是免疫治疗耐药的原因，替尼泊苷可以增敏 pMMR 患者疗效；2) 对于 KRAS 突变的结直肠癌患者和肝转移患者，提出二甲双胍这个“老药新用”的有效方法，并阐明了其之所以有效的机制。3) 在抗血管生成的治疗方面，提出了血管周细胞是耐药的重要原因，并提出从糖酵解角度来克服耐药，同时采用周细胞覆盖率来预测疗效；4) 发现并验证了多个新的预后指标。

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

结直肠癌作为我国高发恶性疾病，其防治形势日益严峻。根据国家癌症中心最新统计数据，该病年新发病例数已高居恶性肿瘤第二位，且死亡率仍呈持续攀升态势，对公共卫生安全构成重大威胁。当前临床诊疗面临的核心挑战在于肿瘤的高度异质性导致传统治疗模式疗效受限——化疗耐药、靶向治疗应答率不均、

免疫治疗适用人群狭窄等问题凸显，致使患者生存获益难以突破。在此背景下，推动个体化精准诊疗体系的落地，已成为打破治疗瓶颈、改善患者预后的关键突破口。直面这一临床需求，本项目以解决耐药性难题与拓展治疗策略为核心目标，通过多维度创新实现个体化治疗的实质性突破。

项目主要发现

1 破解免疫治疗耐药困局：我们首次从肿瘤时空异质性角度揭示免疫微环境动态演化规律，证实异质性是免疫治疗耐药的重要原因。还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。

2 开辟 KRAS 突变为代表的靶向新路径：针对 KRAS 突变的结直肠癌患者，发现了甲磺酸二甲双胍的选择性抑制作用，同时发现二甲双胍还可以通过 circNSUN2 减少结直肠癌肝转移的作用。实现“老药新用”，同时解决 KRAS 突变和肝转移这两大临床难点。项目还探索了自噬相关蛋白、RET 基因突变等新的疗效预测指标。

3 克服抗血管生成治疗瓶颈：率先提出血管周细胞介导的耐药新机制及特点，包括“血管劫持”、周细胞具有器官特异性、残留的周细胞可诱导肿瘤血管再生、周细胞依赖糖酵解。还发现血管周细胞覆盖率和中性粒细胞-淋巴细胞比率可预测疗效，提出通过靶向周细胞-内皮细胞信号轴，显著提升抗血管药物敏感性，为晚期患者提供持续治疗的可能。

4. 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。

本研究通过基础研究与临床转化的深度整合，不仅构建了覆盖“分子分型-耐药机制-治疗策略”的个体化诊疗闭环体系，更在关键技术上实现原始创新，为提升我国结直肠癌整体防治水平提供了切实可行的科学路径。

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。项目产生的经济社会效益主要体现在提

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。

6. 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。

2、发现点引证情况及学术影响

研究成果一：结直肠癌免疫治疗的疗效预测、耐药机制及克服耐药探索

免疫治疗为结直肠癌患者带来了新的治疗希望，尤其是在微卫星高度不稳定（Microsatellite Instability-High, MSI-H）或错配修复缺陷（Mismatch Repair Deficient, MMR-D）的 CRC 患者中显示出较好的疗效。然而，就算是 MSI-H 或 dMMR 的患者，有效率仍有限，如 KEYNOTE-177 报导的有效率仍不足 50%。本项目组进行了一系列研究，寻找这部分人群对免疫治疗不敏感的原因及克服耐药机制。发现如下：

科学发现 1：免疫治疗的耐药机制：MMR/MSI 状态的原发灶与转移灶可能不一致（JNCCN，代表性成果 2）和 MHC I 类分子表达降低（JTM 2018，代表性成果 17）。

dMMR 肠癌患者对免疫治疗敏感，而其对免疫治疗有效率只有 40-50%。其中一个原因可能 dMMR 患者的肿瘤细胞中 MHC I 类分子的表达水平较低。MHC I 类分子对于免疫系统识别和攻击肿瘤细胞至关重要，其表达降低可能导致免疫细胞无法有效识别肿瘤，从而减弱免疫治疗的效果。此外，在特定情况下，如腹膜或卵巢转移，有 19.6% 的患者其 MSI 状态可能从 MSI-H 变为 MSS，

这种不一致性可能与器官特异性有关，且是免疫治疗耐药的潜在原因。

科学发现 2：克服免疫耐药尝试——Teniposide 增强抗 PD-1 治疗（JCI 2019，代表性成果 5）。

该研究从 1500 种常见药物中筛选出 Teniposide 能够诱导肿瘤细胞发生免疫原性细胞死亡（ICD），增强抗 PD-1 治疗的效果。该药物通过激活 NF- κ B 和 I 型干扰素信号通路，促进树突状细胞和 T 细胞的激活，增强抗肿瘤免疫反应。

科学发现 3：免疫治疗的潜在疗效预测指标——一些血液指标（JITC 2019，代表性成果 3）、体重指数（BMI）（CII 2021，代表性成果 12）与营养-免疫指数（PNI）（Front Nutr 2023，代表性成果 19）等。

系列研究揭示了临床病理特征和血液指标与结直肠癌（CRC）肿瘤微环境中免疫细胞浓度的相关性，得出年龄、T 分期、肿瘤位置、CEA 水平、血液中的单核细胞数量、淋巴细胞与单核细胞比率（LMR）和载脂蛋白 A1（ApoA1）水平是影响免疫细胞浸润的关键因素。我们也发现高 BMI 与改善的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）相关。然而，高 BMI 也增加了免疫治疗相关不良事件（irAEs）的风险。而高营养免疫指数（PNI $\geq$ 51.35）与低系统性炎症指数（SII $<$ 409.6）预示 MSI-H mCRC 接受 PD-1 抗体治疗时可获得更高客观缓解率和更长 PFS / OS，此外，真实世界数据表明，在无肝转移的男性 MSS mCRC 患者中，瑞戈非尼联合 PD-1 单抗较单药显著延长 PFS，而女性或伴肝转移者获益有限（Cancer Med 2023，代表性成果 20）。

上述研究的创新点与科学意义：

1. 肿瘤微环境、免疫细胞浸润和代谢状态在免疫治疗反应中的重要作用。

2. 针对耐药性的治疗策略，如通过药物干预增强免疫治疗的效果，或通过抑制特定信号通路克服免疫抵抗。

3. 为结直肠癌免疫治疗的疗效预测提供了新的生物标志物。

4. 强调了个体化治疗的重要性，包括考虑 BMI 等因素，以优化治疗方案并减少不良事件。

研究成果二：结直肠癌靶向治疗的疗效预测以及探索治疗新靶点

EGFR 是结直肠癌的主要治疗靶点，KRAS/NRAS 基因突变状态是预测 EGFR 抑制剂疗效的重要因素。只有 RAS 基因野生型患者才可能对抗 EGFR 单抗治疗有效。原发肿瘤的位置（左半结肠对比右半结肠）也与 EGFR 抑制剂的疗效相关。左半结肠癌患者对抗 EGFR 单抗治疗的反应更佳。是否有其它的疗效预测指标？随着分子生物学的发展，通过检测肿瘤相关分子生物标志物来选择相应的靶向药物治疗方案，可以提高治疗方案的针对性。目前除了传统的 EGFR、VEGF 等靶点外，新的治疗靶点如 HER2、BRAF、NTRK 等逐渐被认识和开发。基于此，本项目组着力于探索 KRAS 突变患者的二甲双胍治疗的可行性、机制和新方向的探索。主要有以下发现：

科学发现 1：新靶点——转移性结直肠癌中 RET 基因突变的特征（Cancer Med 2021，代表性成果 15）、甲磺酸二甲双胍对 KRAS 突变 mCRC 的选择性抑制（PNAS，代表性成果 1）及 circNSUN2 在结直肠癌肝转移中的作用（Nat Comm 2019，代表性成果 4）

这三项研究发现，在 582 名转移性结直肠癌（mCRC）患者中，2.7% 存在体细胞 RET 突变。RET 突变与特定的临床特征相关，如男性、年龄小于 60 岁、粘液性组织学特征、较少的肝脏转移和较多的腹膜转移。且 RET 突变患者表现出更高的肿瘤突变负担（TMB），但其无进展生存期（PFS）与 RET 野生型患者相似。此外，甲磺酸二甲双胍在 KRAS 突变的 mCRC 细胞中优先积累，与多药和有毒化合物外排转运蛋白 1（MATE1）的沉默有关。因此，KRAS 突变通过高甲基化沉默 MATE1 的表达，减少肿瘤细胞排出甲磺酸二甲双胍，从而增强其抗癌活性。另外，我们发现，circNSUN2 在有肝转移的结直肠癌（CRC）患者肿瘤组织和血清样本中频繁上调，与患者存活率较低相关。circNSUN2 的 N6-甲基腺苷修饰促进其细胞质输出，并稳定 HMGA2 mRNA，从而促进 CRC 的转移进展，二甲双胍可以通过 HMGA2 来减少肝转移。

科学发现 2：爱必妥疗效预测——自噬相关蛋白在西妥昔单

抗联合化疗中的预测和预后意义 (World J of Gastro 2015, 代表性成果 16)。

该研究发现自噬在结直肠癌的发展中起着关键作用, 可能影响西妥昔单抗的疗效。检测了与自噬相关的蛋白 (Beclin1、LC3 和 4E-BP1) 的表达, 并分析了这些蛋白的表达与西妥昔单抗基础疗法的疗效之间的关联。

上述研究的创新点与科学意义:

1. 这些发现为开发针对特定基因突变的结直肠癌患者的新疗法提供了科学依据, 强调了个性化治疗在提高结直肠癌患者生存率中的潜力。

2. “老药新用”, 开发了二甲双胍的在肠癌中的应用场景, KRAS 突变的肠癌和肝转移患者, 以及二甲双胍之所以有效的机制。

3. 揭示了自噬在癌症治疗反应中的作用, 为未来的治疗研究指明了新方向, 特别是在预测靶向治疗疗效方面。

研究成果三: 结直肠癌抗血管生成治疗的疗效预测、耐药机制及克服耐药之道

结直肠癌的治疗中, 抗血管生成治疗是一种重要的治疗手段, 其通过抑制肿瘤血管生成来阻止肿瘤生长和转移。然而, 抗血管生成治疗疗效预测、耐药机制以及克服耐药的探索是当前研究的热点。立足于此, 项目组团队进行了一系列研究, 并得出以下科学发现。

科学发现 1: 抗血管治疗的疗效预测: 血管周细胞覆盖率(PC) 作为贝伐珠单抗疗效的预测标记 (Cancer Man and Res 2018, 代表性成果 18) 以及 Fruquintinib 作为三线抗血管治疗的疗效预测指标 (Fron in Onc 2020, 代表性成果 17)。

这两项研究发现, 肿瘤血管周细胞 (PC) 的覆盖程度可以作为预测贝伐珠单抗在转移性结直肠癌 (mCRC) 中疗效的潜在标记。低 PC 值与贝伐珠单抗治疗的有利总体生存期 (OS) 相关, 尤其是在没有肝转移的男性患者中。此外, 中性粒细胞-淋巴细胞比率 (NLR) 是 Fruquintinib 治疗 mCRC 患者无进展生存期 (PFS) 和 OS 的独立预后因素。

科学发现 2：抗血管治疗耐药的机制探索：TCF21^{high} matrix-pericytes 介导血管周微环境重塑并削弱药物反应（Gut 2023，代表性成果 7）。抗血管生成药物治疗后，残留的周细胞可诱导肿瘤血管再生，介导耐药（JEV, 2021，代表性成果 8）。

该研究发现单细胞测序揭示肿瘤周细胞（TPCs）中的 TCF21^{high} 亚群在肝转移患者显著富集，直接调控 ECM 基因（COL1A2、MMP2 等）并增强血管周区刚度；当 TCF21^{high} TPCs 比例 > 44 % 时，贝伐珠单抗疗效显著下降。敲除 Tcf21 或抑制其上游 Integrin α 5-DNMT1 轴，可显著降低肝转移负荷并恢复药物敏感性。抗血管生成药物治疗后，残留的周细胞可诱导肿瘤血管再生，这是耐药的根源，提示需要持续性地抑制周细胞生长。

科学发现 3：克服抗血管治疗耐药的综合策略：靶向 FAP α 克服结直肠癌肝转移的抗血管生成治疗的耐药性（JCI 2022，代表性成果 6）以及 ENO2-PEP-HDAC1/ β -catenin 代谢-表观通路驱动耐药（Nat Metab 2023，代表性成果 9）。

这两项研究发现肝星状细胞（HSCs）在血管共用中的作用是结直肠癌肝转移（CRCLM）对抗血管生成治疗产生耐药性的机制之一，且通过靶向 FAP α + HSCs，可以有效克服血管共用介导的 bevacizumab 耐药性。进一步地，我们发现在贝伐珠单抗或瑞戈非尼失效的 mCRC 中，ENO2 上调并生成 PEP，后者特异抑制 HDAC1，促 β -catenin Lys49 乙酰化，激活促血管生成和侵袭基因网络。ENO2 抑制剂（AP-III-a4、POMHEX）与抗血管药物联合，可逆转耐药并延长 PFS。

上述研究的创新点与科学意义：

1. 这些发现为结直肠癌抗血管治疗的疗效预测和耐药机制提供了深入的见解，有助于实现更精准的个体化医疗。
2. 通过理解肿瘤微环境和代谢重编程在耐药性中的作用，可以为结直肠癌患者开发更有效的治疗策略。
3. 研究强调了在未来的临床试验设计中考虑患者特定特征的重要性，以提高治疗成功率并减少不必要的副作用。

研究成果四：结直肠癌的个体化预后指标

结直肠癌的预后个体化差异较大，除传统的 TNM 分期系统外，近年来发现许多其他因素如 MSI、RAS 基因、BRAF 基因等分子标志物对预后的影响，甚至它们有可能影响患者的治疗反应，因此需要进一步探索更多的预后指标来实现个体化诊治。本项目针对这部分内容，多年来对本中心诊治过的近万名结直肠癌患者的临床信息进行了分析，得出以下一些科学发现：

科学发现 1：结直肠癌转移模式与年龄组的相关性（aging 2018, 代表性成果 10），该研究了结直肠癌的转移模式，并根据年龄组进行了比较，发现年龄是影响结直肠癌患者生存的独立因素。发现肝脏是最常见的转移部位，而在不涉及脑转移的情况下，年轻和中年组患者的生存率高于老年组。

科学发现 2：作为转移性结直肠癌预后的独立预测因子：系统性免疫炎症指数（SII）（JTM 2018，代表性成果 13）以及基于循环细胞因子的结直肠癌预后分类器（CBPC）的开发（IJC 2015，代表性成果 14）。

这两项研究了 SII 在预测转移性结直肠癌（mCRC）患者生存中的价值，并发现高 SII 值是预后不良的独立预测因子。得出 SII 与肿瘤中心的肿瘤浸润性淋巴细胞（TILs）数量显著相关，表明 SII 可以反映肿瘤微环境中的免疫状态。并通过分析 39 种循环细胞因子，开发了一种基于细胞因子的预后分类器（CBPC），用于预测转移性结直肠癌患者的生存期，确定了 17 种细胞因子作为影响总生存期的显著风险因素，CBPC 在验证队列中显示出强大的预测能力。

上述研究的创新点与科学意义：

1. 这些发现为结直肠癌的个体化治疗提供了新的预后指标，有助于更精确地评估患者的生存期和治疗反应。

2. 研究结果强调了结直肠癌患者预后个体差异化大，结合临床指标后，我们需对患者进行个体化治疗，包括抗血管、免疫治疗及新靶点治疗的综合应用。

7. 推广应用情况

一、基于二甲双胍治疗 KRAS 突变结肠癌的研究，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。

2、开展一项多中心 II 期临床试验（ChiCTR2000037943），研究成果 2024 年在美国临床肿瘤学年会上展示（Abstract Number: 3534），获国际同行的广泛关注。该临床研究已经完成，ORR 和 PFS 都有明显提高，已经投稿。

二、基于肿瘤的异质性做了一下推广：应《实用医学杂志》约稿，我们写了“基于肿瘤异质性的转移性结直肠癌患者基因检测专家共识（2025 版）”；在胃癌中发现 226 例 HER2 阴性原发性肿瘤患者中，分别有 74 例和 23 例发展为 HER2 低表达和 HER2 阳性转移性肿瘤（npj Precision Oncology, 2025）。

三、基于免疫治疗耐药方面的拓展：

1.NK 细胞：错配修复缺陷型结直肠癌对 NK 细胞杀伤敏感性的机制研究：杨林博士论文，并发表于 Br J Cancer, 2024；以此申请 2019 年国自然（82002557）。

2.SAMD4：dMMR 肠癌中 SMAD4 缺失促进 Treg 分泌 TGF- β 1 导致免疫治疗耐药的研究，王蕾博士论文；以此申请了 2021 年国自然（82102781）和 2020 年广州市科技计划项目（202002030070）。

3.PIC3CA：PIK3CA 活化通过上调 COX-2 促进结直肠癌免疫逃逸的机制，彭昆伟博士论文，并发表于 Cell Oncol (Dordr), 2024；以此申请 2021 年国自然（82102995）和 2022 年 Tencent Foundation（SYSU-84000-20220420-0001）。

四、抗血管生成方面，因为肿瘤周细胞的谱系可塑性在转移中的作用机制尚未阐明。2024 届林宇宁博士进行《QPRT 介导周细胞向巨噬细胞谱系转化促进结直肠癌转移》的研究（博士学位论文），首次揭示 QPRT 介导肿瘤周细胞向巨噬样亚型转化，并通过分泌细胞外陷阱促进肿瘤转移。靶向 QPRT 可有效抑制血行转移，为阻断结直肠癌肝转移提供潜在靶点。

免疫治疗的敏感性：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 病毒感染与否的胆管癌患者的中位总生存时间达 24.9 个月和 11.9 个

月。推广应用情况如下:

1、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: 4071), 研究结果发表于国际知名杂志《European Journal of Cancer》。

2、基于以上研究成果, 我们开展一项多中心 II 期临床试验 (ChiCTR2300071825)。

3、课题组黄玲俐博士对“EBV 阳性胆管细胞癌免疫应答机制”进行深入研究。

4、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。

8. 知识产权证明目录

无

9. 代表性论文目录

1.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.

2.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.

3.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.

4.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.

5.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.

6.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).

7.Li X, Pan J, Liu T, et al. Novel TCF21(high) pericyte subpopulation promotes colorectal cancer metastasis by remodelling perivascular matrix. *Gut*. 2023;72(4):710-21.

8.Huang M, Chen M, Qi M, et al. Perivascular cell-derived extracellular vesicles stimulate colorectal cancer revascularization after withdrawal of antiangiogenic drugs. *Journal of extracellular vesicles*. 2021;10(7):e12096.

9.Wang C, Huang M, Lin Y, et al. ENO2-derived phosphoenolpyruvate functions as an endogenous inhibitor of HDAC1 and confers resistance to antiangiogenic therapy. *Nature metabolism*. 2023;5(10):1765-86.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

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. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. Yi J, Xue J, Yang L, et al. Predictive value of prognostic nutritional and systemic immune-inflammation indices for patients with microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer receiving immunotherapy. *Frontiers in nutrition*. 2023;10:1094189.

20. He W Z, Wang L, Yin C X, et al. Regorafenib with or without a programmed cell death protein 1 antibody as third-line treatment for microsatellite stable metastatic colorectal cancer. *Cancer medicine*. 2023;12(6):6488-98.

10. 完成人情况，包括姓名、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	周侗	教授	无	中山大学 中山医学院	中山大学	二甲双胍治疗 KRAS 突变型结直肠癌的机制
6	陈敏锋	研究员	无	暨南大学 药学院	暨南大学	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选
7	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
8	王晨然	副研究员	无	暨南大学 药学院	暨南大学	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选
9	齐明	博士后	无	暨南大学 药学院	暨南大学	肿瘤周细胞靶向抗肿瘤候选新药筛选
10	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
11	张冬梅	教授	药学院院长	暨南大学 药学院	暨南大学	结直肠癌对抗血管生成药物治疗抵抗的研究设计
12	高国全	教授	无	中山大学 中山医学院	中山大学	二甲双胍治疗 KRAS 突变型结直肠癌的机制

11.完成单位情况，包括单位名称、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	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	负责二甲双胍治疗 KRAS 突变型结直肠癌的机制