

## 公示内容:

项目名称: 非霍奇金淋巴瘤个体化诊治策略的创新和应用

申报奖种: 华夏医学科技奖

完成单位(含排序): 中山大学肿瘤防治中心, 郑州大学第一附属医院, 四川省肿瘤医院

完成人(含排序): 林桐榆, 张明智, 黄河, 李志铭, 蔡清清, 张智慧, 彭柔君, 夏忠军, 张玉晶, 林素暇, 洪煌明, 王钊, 方小洁, 郭琴, 管忠震

项目简介(600—1200字, 与申报推荐书“项目简介”一致):

非霍奇金淋巴瘤(NHL)分为B细胞(BNHL)和T/NK细胞淋巴瘤(ENKTL)两大类, 发病率增长速度最快, 青壮年高发, 严重威胁人民健康。精准诊治策略是治愈疾病的关键。项目开展前, 存在的主要问题有: BNHL常规化疗治愈率低; 免疫化疗可增加疗效, 但易致乙肝病毒激活甚至肝衰死亡, BNHL伴乙肝者为免疫化疗的“禁区”, 我国为乙肝大国, 此问题尤为突出; ENKTL我国高发而欧美罕见, 缺乏诊治规范。项目组围绕上述问题开展系列研究, 取得主要成果如下:

1. 创新了BNHL治疗策略, 发现了治疗新靶点, 显著提高了疗效: 国际首创粒细胞刺激因子支持下增加化疗剂量密度的策略, 使BNHL两年无病生存率从40%提高到52%, 被国际评为最佳效价比治疗; 针对BNHL的CD20靶点, 在国内率先应用免疫靶向化疗, 五年生存率从40%提高至63%, 已被广泛应用; 发现了我国BNHL特有的基因突变(DTX1、LYN等)和PD-L1/IGH易位, 揭示了淋巴瘤耐药逃逸机制, 为精准治疗提供了科学依据。成果改写了我国淋巴瘤诊疗指南。

2. 突破了BNHL伴乙肝者免疫化疗的国际禁区, 保障了治疗安全性: 率先发现BNHL最常伴乙肝感染; 首次提出BNHL伴乙肝者免疫化疗期间预防性使用拉米夫定的策略, 使乙肝病毒激活率从51%降低至17%; 进一步创新使用新一代抗病毒药物恩替卡韦, 将病毒激活率再

减少 2/3，相关死亡率降至 0，保障了免疫化疗的安全性。成果作为亮点论著发表于 JAMA 并获专文评价，被美国临床肿瘤学会评为最佳临床研究（中国首次），成为我国、欧美及亚洲多国权威诊疗指南。

3. 创立了 ENKTL 首个分期系统，建立了预后模型，指导了精准分层治疗：开展国内最大规模的淋巴瘤临床病理研究，首次报道 ENKTL 为我国第二常见亚型，发现了误诊的主要原因，制定了病理诊断常规；创立了 ENKTL 首个分期系统并通过了国际验证；建立 GPS、C-PINK 等预后模型，创建了精准分层诊疗策略；首先报道 GNAQ-T96S 位点突变、Beclin1 异常表达等多种预后及致病因素。多项成果填补了国际空白，在重要学术会议交流报道，更新了我国淋巴瘤诊疗指南。

4. 制定了 ENKTL 综合治疗标准，大幅提高了患者的生存率：项目组研发了 CID-ATT、GELOX、DDGP 等化疗新方案，建立化疗联合放疗的“三明治”式治疗策略；探明外科治疗在胃肠型患者的重要作用；率先探索了免疫检查点抑制剂在难治复发 ENKTL 的治疗。通过创新治疗策略，使 ENKTL 五年生存率提高了 30%，开辟了治愈该病的新方向。多项成果已经成为我国、欧美等多国权威治疗指南。

项目在淋巴瘤领域达到国际先进水平，部分国际领先。8 项成果写入世界 18 部诊疗指南，在国内三百多家医院应用，惠及五十万余名患者。共发表论文 267 篇，SCI 论文 175 篇，包括 JAMA, Ann Oncol, Nat Commun, Blood, Leukemia 等著名期刊，最高 IF 51.2，总 IF 649.5，总他引 2387 次，申请获得实用新型专利权和计算机软件著作权等 11 项。获 2017 年中华医学科技奖一等奖及广东省科技奖一等奖。项目第一完成人为中华医学会肿瘤学分会候任主委兼淋巴瘤学组组长，主编人卫版《恶性淋巴瘤诊断治疗学》及《恶性肿瘤靶向治疗》，举办国家级学习班 38 次，提高了 NHL 的诊疗水平，取得了显著的社会效益。

主要知识产权证明目录:(与申报推荐书“主要知识产权证明情况表”)一致)

主要知识产权证明情况表

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
论文	Entecavir vs Lamivudine for Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation Among Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma Receiving R-CHOP Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial	中国	PubMed ID: 25514302	2014年12月17日	JAMA 期刊	中山大学肿瘤防治中心	林桐榆
论文	Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type	中国	PubMed ID: 20595450	2011年01月01日	Annals of Oncology 期刊	中山大学肿瘤防治中心	李志铭
论文	DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China	中国	PubMed ID: 27060152	2016年11月01日	Clinical Cancer Research 期刊	郑州大学第一附属医院	张明智
论文	Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma	中国	PubMed ID: 16470607	2006年03月15日	Cancer 期刊	中山大学肿瘤防治中心	管忠震
论文	First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma	中国	PubMed ID: 22811078	2013年01月15日	Cancer 期刊	中山大学肿瘤防治中心	夏忠军

论文	A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group	中国	PubMed ID: 32066865	2020年02月17日	Leukemia 期刊	中山大学肿瘤防治中心	林桐榆
论文	Recurrent GNAQ mutation encoding T96S in natural killer/T cell lymphoma	中国	PubMed ID: 31527657	2019年09月16日	Nature Communications 期刊	郑州大学第一附属医院	张明智, 李文才
论文	A prognostic index for nasal-type early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study	中国	PubMed ID: 30690754	2019年05月01日	American Journal of Hematology 期刊	中山大学肿瘤防治中心	林桐榆
论文	Beclin 1 expression: a predictor of prognosis in patients with extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type	中国	PubMed ID: 20639699	2010年08月16日	Autophagy 期刊	中山大学肿瘤防治中心	林桐榆, 李志铭
实用新型专利	一种穿刺用的导针器	中国	ZL. 201820354049.8	2019.03.05	87444031	四川省肿瘤医院	郭琴