河南省科学技术奖公示信息表（专家提名）

奖项：科学技术进步奖

项目名称	NK/T 细胞淋巴瘤 DDGP 治疗方案的创建与应用
推荐等级	一等奖
推荐书相关内容	<p>代表性论文：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China. Clin Cancer Res. Li X , Cui Y , Sun Z , Zhang L , Li L , Wang X , Wu J , Fu X , Ma W , Zhang X, Chang Y , Nan F , Li W , Su L , Wang J ,Xue H , Zhang M . 2. Activity of pembrolizumab in relapsed/refractory NK/T-cell lymphoma. J Hematol Oncol. Li X , Cheng Y , Zhang M, Yan J , Li L , Fu X , Zhang X , Chang Y , Sun Z , Yu H , Zhang L , Wang X , Wu J , Li Z , Nan F , Tian L , Li W and Ken H. Young. 3. Recurrent GNAQ mutation encoding T96S in natural killer/T cell lymphoma. Nat Commun. Li Z , Zhang X , Xue W , Zhang Y , Li C ,Song Y , Mei M , Lu L , Wang Y , Zhou Z , Jin M , Bian Y, Zhang L , Wang X , Li L , Li X , Fu X , Sun Z, Wu J , Nan F , Chang Y , Yan J , Yu H , Feng X , Wang G , Zhang D , Fu X , Zhang Y , Ken H Young , Li W, Zhang M. 4. Radiotherapy vs sequential pegaspargase, gemcitabine, cisplatin and dexamethasone and radiotherapy in newly diagnosed early natural killer/T-cell lymphoma: A randomized, controlled, open-label, multicenter study. Int J Cancer. Zhang L, Wang Y, Li X, Li L, Wang X, Sun Z, Wu J, Fu X, Zhang X, Yu H, Wang G, Chang Y, Yan J, Zhou Z, Wu X, Nan F, Li W, Zhang M. 5. One method to establish Epstein-Barr virus-associated NK/T cell lymphoma mouse models. J Cell Mol Med. Xue W , Li W , Shang Y , Zhang Y , Lan X , Wang G , Li Z , Zhang X , Song Y , Wu B , Dong M , Wang X , Zhang M. 6. Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study in multiple populations./ Lancet Oncol./ Lin G, Xu C, Chen K, Huang H, Chen J, Song B, Chan JKC, Li W, Liu W, Shih LY, Chuang W, Kim WS, Tan W, Peng R, Laurensia Y, Cheah DMZ, Huang D, Cheng CL, Su Y, Tan SY, Ng SB, Tang TPL, Han K, Wang VYF, Jia W, Pei Z, Li Y, Gao S, Shi Y, Hu Z, Zhang F, Zhang B, Zeng Y, Shen H , He L , Ong CK, Lim ST, Chanock S, Kwong YL, Lin D, Rothman N, Khor CC, Lan Q, Bei J, on behalf of the International NKTCCL Working Group. 7. Genomic and transcriptomic landscapes of Epstein-Barr virus in extranodal natural killer T-cell lymphoma. /Leukemia./ Peng R ,Han B ,Cai Q, Zuo X, Xia T, Chen J,Feng L,Lim JQ, Chen S, Zeng M, Guo Y, Li B, Xia X, Xia Y, Laurensia Y , Chia BKH, Huang H, Young KH ,

	Lim ST, Ong CK, Zeng Y, Bei J 8. 14-3-3 ζ 蛋白在晚期NK / T 细胞淋巴瘤患者中的表达及其意义。/ 中华血液学杂志/邱亚娟, 张明智
主要完成人	张明智, 张蕾, 张旭东, 李兆明, 李玲, 李鑫, 贝锦新, 王新华, 付晓瑞, 孙振昌, 常宇, 严家芹, 于慧, 南飞飞, 陈清江
主要完成单位	郑州大学第一附属医院 中山大学肿瘤防治中心
提名人	张毅、舒红兵、施一公
项目重要发现	<p>NK/T 细胞淋巴瘤是欧美低发、中国高发的淋巴瘤亚型，多与 EB 病毒（EBV）感染有关，具有高度侵袭性、预后差等特点。传统的 CHOP（样）化疗方案对 NK/T 细胞淋巴瘤敏感性差，极易耐药导致复发难治；基于含 L-天冬酰胺酶的日本 SMILE 方案，一定程度提高了短期疗效，但是安全性较差。为寻找高效低毒的 NK/T 细胞淋巴瘤治疗方案，我们历经十余年，经过一系列基础和临床研究，自主创建了 DDGP 治疗方案（顺铂、地塞米松、吉西他滨、培门冬酶），极大地提高了患者的治愈率和生存期，被美国国立综合癌症网络 NCCN 指南和中国肿瘤临床学会 CSCO 推荐为 NK/T 细胞淋巴瘤的标准治疗方案，成为河南省首个写入 NCCN 指南的恶性肿瘤国际标准治疗方案。在此过程中，我们取得了以下重大突破：</p> <p>1、通过 NK/T 细胞淋巴瘤耐药机制的研究，确立对 NK/T 细胞淋巴瘤敏感药物中的最佳候选敏感药物组合（DDGP）：顺铂、地塞米松、吉西他滨和培门冬酶。</p> <p>（1）发现并深入研究了 NK/T 细胞淋巴瘤发生发展和耐药产生相关的经典分子机制：ABC 家族成员、bc12、PTEN、miR155 等关键分子，以及 Jak/STAT、PI3K/Akt 等关键信号通路及作用机制。（2）首次揭示全新的 NK/T 细胞淋巴瘤耐药产生机制：肿瘤干细胞样侧群细胞介导的 NK/T 细胞淋巴瘤超级耐药细胞克隆产生，以及针对 ABC 家族成员的靶向治疗克服侧群细胞介导的耐药研究。（3）首次发现 GNAQ 等基因高频突变、EBV DNA 复制整合以及 hippo 信号通路对 NK/T 细胞淋巴瘤发生发展的影响和潜在的治疗靶点。（4）建立了国内单中心最大规模的 NK/T 细胞淋巴瘤临床样本和生物信息库，从基因组、转录组、蛋白质组和代谢组学水平开展了高通量测序和生物信息学分析。（5）建立 NK/T 细胞淋巴瘤多种耐药（阿霉素、吉西他滨等）和差异基因（GNAQ、ABC 家族成员、miR155 等）表达细胞株、维持正常 NK 细胞生长的工程细胞系、国际上较早的 EBV 阳性 NK/T 细胞淋巴瘤动物模型和条件敲除型转基因小鼠，构建综合立体的 NK/T 细胞淋巴瘤转化研究平台，开展生物学功能和体内外药效学研究，针对临床上常用的几十种化疗药物，研究对 NK/T 淋巴瘤细胞株的药物敏感性和协同作用，结合联合用药原则和相关耐药机制，提出了最优的药物配伍方案：即顺铂+地塞米松+吉西他滨+培门冬酶。</p> <p>2、证实 DDGP 方案的临床有效性和安全性，成为世界上 NK/T 细胞淋巴瘤的标准治疗方案。</p> <p>（1）初步临床探索性研究显示接受 DDGP 方案的初治 NK/T 细胞淋巴瘤患者中，治疗反应率高达 91.7%，所有患者均可耐受，初步显示了较好的疗效和安全性。（2）牵头组织同期中国最大规模的 NK/T 细胞淋巴瘤临床试验，即 DDGP 方案多中心、随机、对照、前瞻性临床协作研究，历经十余年，共纳入 422 例患者，I/II 期 276 例，III/IV 期 146 例。中期和终期结果显示：DDGP 组的有效性、生存获益和安全性均优于原国际指南推荐的日本 SMILE 方案（总体缓解率 ORR 提高 30%，5 年总体生存率 OS 提高 24.5%）。成</p>

果收录到国际血液肿瘤权威期刊《Clinical Cancer Research》和《BLOOD》杂志，并被美国国立综合癌症网络 NCCN 指南和中国肿瘤临床学会 CSCO 推荐为 NK/T 细胞淋巴瘤的一线标准治疗方案。（3）针对复发难治的 NK/T 细胞淋巴瘤的临床研究：传统方案治疗后复发难治患者，接受 DDGP 方案仍具有较好疗效和安全性；开展针对 EBV 相关靶点 GP350 的 CAR-T 细胞治疗探索；开展免疫检查点抑制剂、表观遗传学药物等全球领先的新药临床研究。

3、发现 NK/T 细胞淋巴瘤患者不良预后指标和分子标记物，创立新的 NK/T 细胞淋巴瘤预后模型，为筛选 DDGP 方案可能获益患者亚群，进行分层治疗和精准治疗，以进一步提高疗效。

（1）通过血清蛋白质组学鉴定出两个新的预测疗效和预后的分子标志物：S100A9 和 ORM1。（2）通过分析 SEER 数据库开发了新的 NK/T 淋巴瘤的预后模式。