

## 2021 年度天津市科技进步奖申报公示内容

**项目名称:**

基于免疫微环境和临床病理特征分类的小细胞肺癌精准化治疗

**提名奖项和等级:**

科学技术进步奖 三等奖

**主要完成单位:**

天津医科大学肿瘤医院

**主要完成人:**

赵晓亮 王长利 魏巍 张华 陈玉龙

**提名者:**

天津医科大学

**项目简介:** 目前肺癌是我国发病率和死亡率均居第一位的恶性肿瘤,其中小细胞肺癌约占 15%。小细胞肺癌侵袭性高,易复发,容易发生早期全身广泛转移,中位生存期在 10-18 个月,5 年生存率<10%。不同于非小细胞肺癌,小细胞肺癌没有明确驱动基因突变,近 40 年来治疗方式和治疗药物上没有突破性的进展,治疗仍以放化疗为基础的主流治疗模式,仅 I 期小细胞肺癌患者可以从手术治疗中获益。靶向治疗、抗体较链化疗药物的治疗方案患者受益并不明显。仅在免疫治疗联合铂类为基础的化疗一线方案中患者可以得到 2 个月左右的总生存数据的提升,但患者的经济负担明显增大。在临床实践中,我们亟需简便易行的标志物对小细胞肺癌进行筛选分类,依据免疫微环境的特点和临床病理特征开展针对性的治疗,并能进行预后分析评估;提高对复合型小细胞肺癌的认识,了解其分子分型特点和肿瘤起源,规范诊治;对中早期小细胞肺癌患者(N1 期)手术治疗的介入能否发挥更大的作用?针对上述问题和需要,该项目创立了“基于免疫微环境和临床病理特征分类的小细胞肺癌精准化治疗方案”,革新观念,并取得了以下创新:

一、开展截至目前全球规模最大的手术治疗小细胞肺癌的真实世界研究,证实 II 期(N1)小细胞肺癌可以通过手术治疗获益,优化了手术标准。

证实手术治疗参与 I 期（T1-2N0）、II 期（N1）小细胞肺癌患者的 5 年生存率分别达到 63.8%和 65.5%，与相同分期的非小细胞肺癌患者的生存率相仿。据第 7 版 NCCN 分期，提示 N1 淋巴结转移的小细胞肺癌的患者可以从以手术为主的综合治疗中受益，获得同 I 期小细胞肺癌患者相似的预期生存，使患者生存获益最大化（J Thorac Oncol 2019）。相关数据和文章被 2021 年 ESMO 小细胞肺癌临床实践指南引用（Ann of Oncol 2021）（支持材料 4-2）。

二、证实了免疫微环境对小细胞肺癌患者预后的影响，揭示免疫状态和淋巴结清扫数目对小细胞肺癌患者生存有一定的预测作用。

证实了小细胞肺癌免疫微环境肿瘤组织间基质及肿瘤浸润淋巴细胞的比例（CD3+、CD20+及 CD45+淋巴细胞的比例）是小细胞肺癌患者预后正向因素，CD3+、CD20+及 CD45+肿瘤浸润淋巴细胞比例分别在 6%，2%，10%以上小细胞肺癌的患者，5 年生存率分别提高 24.1%，16.0%和 26.5%。淋巴结清扫个数和淋巴结转移率是小细胞肺癌患者预后的独立预测因素，清扫个数在 18 枚以上的患者 5 年生存率提高 7.9%，淋巴结转移率在 21.4%以下的，5 年生存率提高 7%。（J Thorac Oncol 2019）

三、国际上首次应用二代测序技术在分子水平上阐述复合型小细胞肺癌的肿瘤来源及各组分之间的基因表达差异，并提示复合型小细胞肺癌的较差的生存预期。

通过 Millisect 技术分离复合型小细胞肺癌的不同成分，并在国际上首次应用二代测序技术（NGS）对不同组分进行基因水平分析，证实在不同的组分中，共享约 75%的相同基因突变或扩增，另有约 25%的特有基因突变由单一组分所持有。提示复合型小细胞肺癌可能由同一具有多重潜能的肿瘤干细胞进化而来，并在某一特定时间和环境下向不同方向分化的结果，并证实复合型小细胞肺癌具有较差的预后，应给予特别的关注和治疗（J Thorac Oncol 2018）。美国 Texas 大学西南医学中心 Adi F. Gazdar 博士专门配发评论文章（J Thorac Oncol 2018），（见支持材料 4-3）。

四、系统的阐述了细胞周期调控因子 CHK1 和 WNT5A 对小细胞肺癌患者作为治疗靶点的可能性及对预后的预测作用

在体外、体内、临床等多个层面数据验证通过抑制 CHK1 和 WNT5A 可以控制小细胞肺癌的生长，逆转对铂类的继发性耐药；联合应用化疗和相应的小分子抑制剂可以达到协同效应。同时，CHK1 及 WNT5A 的表达与小细胞肺癌患者的预后成显著性的负相关，CHK1 表达高于 50%的小细胞肺癌患者的中位总生存期降低 7.5 个月（12.6 个月 vs5.1 个月）

项目共发表论文 6 篇，其中代表作 5 篇，中文核心 2 篇，SCI 收录 3 篇，单篇最高影响因子 15.609 分，累计影响因子 46.83 分。累计他引 79 次，单篇最高他引 21 次，代表作被 ESMO 小细胞肺癌诊疗实践指南引用；申报天津市教委课题 1 项，项目部分研究内容在 2017 年全国肺癌大会进行口头报道，在 2018 年 CSCO 全国临床肿瘤大会及 2017 年美国 AACR 年会在进行壁报交流。

#### **发现点/发明点/创新点：**

一、开展截至目前全球规模最大的手术治疗小细胞肺癌的真实世界研究，证实 II 期（N1）小细胞肺癌可以通过手术为主的治疗获益，优化了手术标准。

二、证实了肿瘤免疫微环境对小细胞肺癌患者预后的影响，揭示免疫状态和淋巴结清扫数目转移率等临床病理特征对小细胞肺癌患者生存有一定的预测作用。

三、国际上首次应用二代测序技术（NGS）在分子水平上阐述复合型小细胞肺癌的肿瘤来源及各组分之间的基因表达差异，并提示复合型小细胞肺癌的较差的生存预期。

四、系统的阐述了细胞周期调控因子 CHK1 和细胞自泌蛋白 WNT5A 对小细胞肺癌患者作为治疗靶点和对预后预测的可能性。

#### **主要技术支撑材料：**

1. Zhao X, Kallakury B, Chahine JJ, Hartmann D, Zhang Y, Chen Y, Zhang H, Zhang B, Wang C, Giaccone G. Surgical Resection of SCLC: Prognostic Factors and the Tumor Microenvironment. *J Thorac Oncol.* 2019 May;14(5):914-923.
2. Zhao X, McCutcheon JN, Kallakury B, Chahine JJ, Pratt D, Raffeld M, Chen Y, Wang C, Giaccone G. Combined Small Cell Carcinoma of the Lung: Is It a Single Entity? *J Thorac Oncol.* 2018 Feb;13(2):237-245.

3. Hsu WH, Zhao X, Zhu J, Kim IK, Rao G, McCutcheon J, Hsu ST, Teicher B, Kallakury B, Dowlati A, Zhang YW, Giaccone G. Checkpoint Kinase 1 Inhibition Enhances Cisplatin Cytotoxicity and Overcomes Cisplatin Resistance in SCLC by Promoting Mitotic Cell Death. *J Thorac Oncol*. 2019 Jun;14(6):1032-1045.
4. 魏巍, 赵晓亮, 苏延军, 尤健, 张真发, 王勳, 宫立群, 张振, 张彬, 王长利. WNT5A 与小细胞肺癌临床特征的相关性研究及其对细胞迁移作用的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(1): 46-51
5. 吕旭, 孙蕾娜, 战忠利, 孙保存, 王长利. 复合性小细胞肺癌临床病理学特征及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(13)