

项目名称：肺癌的全程化防治策略及推广应用

推荐意见：

肺癌是严重威胁人类健康的重大疾病，也是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤。然而目前肺癌的临床疗效并不理想，平均五年生存率仅约 20%。这种现状的原因除了肺癌本身恶性程度高以外，更重要的是肺癌患者从发病到进展的过程中没能进行及时的预防和有效的干预。随着科技的进步，如何从病因上预防肺癌的发生以及如何让肺癌患者获取最大生存获益成为了胸外科医生的共同目标。因此，建立完善、规范的肺癌全程化防治策略具有重大的临床和社会意义。降低人民的风险因素暴露，提高肺癌的早筛早诊以及对确诊肺癌的患者及时有效地干预成为了应对肺癌的最有效策略。项目组积极开展相关研究，发现了新的肺癌致癌因素，积极探索肺癌的早期诊断技术，还建立了肺癌的介入诊疗、微创手术、以及多种辅助治疗模式，对肺癌的三级预防做出了有力的诠释，也为恶性肿瘤的慢病化进程做出了重要贡献。

主要技术内容：

对肺癌的全程化防治及推广应用具有重要意义，有助于丰富肺癌的三级预防新模式。发现了全新的肺癌环境风险因素，补充了肺癌的致病谱；建立影像学与血清生物标志物结合的肺癌评估模型，开展多维度下的肺癌诊断与预后预测；深入探究肺癌发生发展机制，从分子生物学角度为肺癌诊疗提供新思路；首创介入诊疗+微创手术+辅助治疗三位一体的一站式肺癌诊疗平台，将 EBUS-TBNA、微波、射频、粒子、电磁导航支气管镜等多种高新介入技术应用于肺癌诊疗，优化早期肺癌的二级预防；积极开展肺癌围术期管理和术后快速康复(ERAS)的探索性研究，实现肺癌手术患者的三级预防。在当前应对肺癌的新环境下，从肺癌的一级预防出发，技术创新涵盖到肺癌的早期诊断、预后评估等二级预防范畴，以及综合治疗、优化术中补液、加速术后康复等三级预防范畴，最终实现肺癌的全程化防治和应用推广。

项目简介：

肺癌是严重威胁人类健康的重大疾病，肺癌患者的总体五年生存率仅约 20%，原因除了肺癌本身恶性程度高以外，更重要的因素是肺癌的三级预防工作开展不够理想：早期肺癌患者未能及时通过筛查诊断接受手术治疗，中晚期的肺癌患者未能按临床指南接受科学的综合治疗。这不仅显著影响了肺癌患者的生存质量，也给社会和家庭带来了沉重的负担。项目组长期致力于肺癌的多层级预防，从肺癌的环境风险因素研究到手术患者的快速康复以及进展期患者的综合治疗，取得了以下显著性创新成果：

一、揭示环境污染物扑草净及氯氰菊酯与肺癌发生发展的密切关系，助力肺癌一级预防新策略。项目组从农业生产中常用的除草剂和杀虫剂出发，通过实验研究发现了扑草净和氯氰菊酯的长期暴露与肺癌发生发展的密切关系，丰富了肺癌病因预防的理论基础，是肺癌一级预防中的重要科技创新。

二、建立影像学与血清生物标志物结合的肺癌评估模型，开展多维度下的肺癌诊断与预后预测。在影像学诊断方面，项目组建立基于临床真实数据的肺结节良恶性预测模型，开展多维度下的诊断与预后预测。项目组根据肺结节的 CT 值、毛刺、实性成分比例等特征建立肺腺癌预测模型，提高诊断准确率；在血清生物标志物方面，项目组发现了多个与肺癌显著相关的蛋白质，并且探讨了不同标志蛋白与肺癌的临床特征、发生发展进程的关系，丰富了肺癌的血清诊断谱。在肺癌的早筛早诊方面有着重要意义，是肺癌二级预防中的重要科技创新。

三、深入探究肺癌发生发展机制，从分子生物学角度为肺癌诊疗提供新思路。项目组首次发现多个癌基因或抑癌基因与肺癌的密切关系，如 TCAB1、MADD、长链非编码 RNA linc00673 等，并阐明其在肺癌发生发展中发挥的生物学效应及分子机制，为肺癌的基础研究提供新的理论支持。

四、首创介入诊疗+微创手术+辅助治疗三位一体的一站式肺癌诊疗平台，优化早期肺癌的二级预防。在肺癌介入诊疗方面，项目组率先开展多项新技术，如 EBUS-TBNA 微创活检技术，电磁导航支气管镜技术，以及微波、射频消融、粒子植入、单向活瓣、支架等多种介入治疗技术；在微创手术方面，项目组不仅建立了三孔、单操作孔、单孔、针镜辅助切口等多种微创手术切口模式，也建立了完善的机器人辅助肺癌手术规范，实现肺癌微创手术新突破。在辅助治疗方面，项目组积极

开展及参与多项国内外前沿临床试验，探索不同临床分期患者的最佳治疗模式。通过三位一体的一站式诊疗平台，从而实现对不同分期的肺癌患者个体化治疗。五、积极开展肺癌围术期管理和术后快速康复（ERAS）的探索性研究，实现肺癌手术患者的三级预防。对于手术治疗的肺癌患者，项目组对围术期的液体管理、气道管理、术后疼痛等多个环节积极开展临床研究，探索围术期管理最佳模式，为促进患者的快速康复及改善远期生存质量做出突出贡献。

项目组致力于肺癌的全程化防治及推广应用，研究成果从病因预防到临床预防，涵盖了三级预防的各个层面。项目第一完成人在国际国内重要学术会议上做大会报告 150 余次，主笔制定全国共识/规范 9 个，培养博士和硕士研究生 59 人，其中博士研究生 22 人；本项目将肺癌规范化诊疗体系推广至全国 15 家医院，涵盖省、市、县等多个级别，已有数万名患者从本项目中获益。本项目得到了国内外同行专家的高度评价，具有较大的科学价值和社会效益。

代表性论文及作者

1. Ma H, An Z, Xia P, Cao J, Gao Q, Ren G, Xue X, Wang X, He Z, Hu J. Semi-quantitative analysis of EBUS elastography as a feasible approach in diagnosing mediastinal and hilar lymph nodes of lung cancer patients. *Sci Rep.* 2018, 23, 8(1): 3571.
2. Huang S, Xu J, An Z, Yuan P, Xu H, Lv W, Hu J. Clinical assessment of airway stent placement in patients with malignant airway lesions. *J Thorac Dis.* 2018. 10(6): 3277-3288.
3. Bao F, Ye P, Yang Y, Wang L, Zhang C, Lv X, Hu J. Segmentectomy or lobectomy for early stage lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014, 46(1): 1-7.
4. Yang Y, Bao F, He Z, Hu J. Single-port video-assisted thoracoscopic right upper lobectomy using a flexible videoscope. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014, 46(3): 496-497.
5. Bao F, Abuduwufuer A, Yuan X, Lv X, Hu J. Optimal lung cancer candidates for sublobar resection: prediction of pathologic node-negative clinical stage IA NSCLC. *Ann Thorac Surg.* 2015, 99(6): 2253.
6. Bao F, Zhang C, Yang Y, He Z, Wang L, Hu J. Comparison of robotic and video-assisted thoracic surgery for lung cancer: a propensity-matched analysis. *J Thorac Dis.* 2016, 8(7): 1798-1803.
7. Meng D, Zhou Z, Wang Y, Wang L, Lv W, Hu J. Lymphadenectomy for clinical early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016, 50(4): 597-604.
8. Cao J, Xu J, He Z, Yuan P, Huang S, Lv W, Hu J. Prognostic impact of lymphadenectomy on outcomes of sublobar resection for stage IA non-small cell lung cancer ≤ 2 cm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018, 156(2): 796-805.e4.

9. Cao J, Yuan P, Wang Y, Xu J, Yuan X, Wang Z, Lv W, Hu J. Survival rates after lobectomy, segmentectomy, and wedge resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2018, 105(5): 1483-1491.
10. Wu Y, Yang R, Xu J, Rusidanmu A, Zhang X, Hu J. Effects of intraoperative fluid management on postoperative outcomes following lobectomy. *Ann Thorac Surg.* 2019, 107(6): 1663-1669.
11. Jin C, Cao J, Cai Y, Wang L, Liu K, Shen W, Hu J. A nomogram for predicting the risk of invasive pulmonary adenocarcinoma for patients with solitary peripheral subsolid nodules. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017, 153(2): 462-469.
12. Fang L, Wang L, Wang Y, Wu Y, Ye P, Lv W, Hu J. Predictors and survival impact of station 4L metastasis in left non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019, 145(5): 1313-1319.
13. Yuan P, Huang S, Bao FC, Cao JL, Sheng HX, Shi L, Lv W, Hu J. Discriminating association of a common telomerase reverse transcriptase promoter polymorphism with telomere parameters in non-small cell lung cancer with or without epidermal growth factor receptor mutation. *Eur J Cancer.* 2019, 120: 10-19.
14. Lu W, Zhang H, Niu Y, Wu Y, Sun W, Li H, Kong J, Ding K, Shen HM, Wu H, Xia D, Wu Y. Long non-coding RNA linc00673 regulated non-small cell lung cancer proliferation, migration, invasion and epithelial mesenchymal transition by sponging miR-150-5p. *Mol Cancer.* 2017, 16(1): 118.
15. Xu J, Lv W, Hu Y, Wang L, Wang Y, Cao J, Hu J. Wnt3a Expression Is Associated with Epithelial-Mesenchymal Transition and Impacts Prognosis of Lung Adenocarcinoma Patients. *J Cancer.* 2017, 8(13): 2523-2531.
16. Huang F, Chen Z, Chen H, Lu W, Xie S, Meng Q H, Wu Y, Xia D. Cypermethrin Promotes Lung Cancer Metastasis via Modulation of Macrophage Polarization by Targeting MicroRNA-155/Bcl6. *Toxicol Sci.* 2018, 163(2): 454-465.
17. Liu Q, Wang L, Chen H, Huang B, Xu J, Li Y, Heroux P, Zhu X, Wu Y, Xia D. Prometryn induces apoptotic cell death through cell cycle arrest and oxidative DNA damage. *Toxicol Res (Camb).* 2019, 8(6): 833-841.
18. Ping Yuan, Zhitian Wang, Wang Lv, Hui Pan, Yunhai Yang, Xiaoshuai Yuan, Jian Hu. Telomerase Cajal body protein 1 depletion inhibits telomerase trafficking to telomeres and induces G 1 cell cycle arrest in A549 cells. *Oncol Lett.* 2014, 8(3):1009-1016.
19. He ZH, Lv W, Wang LM, Wang YQ, Hu J. Identification of genes associated with lung adenocarcinoma prognosis. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2019, 22(4): 220-224.
20. Yuan P, Cao JL, Abuduwufuer A, Wang LM, Yuan XS, Lv W, Hu J. Clinical Characteristics and Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Cancer: A Cohort Study and a Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016, 11(1): e0146803.

完成人及排序:

胡坚; 夏大静; 徐金明; 张玉前; 吕望; 曹金林; 何天煜; 何哲浩; 曾理平; 倪彭智

完成单位及排序：

浙江大学医学院附属第一医院；浙江大学