

陕西省科学技术奖公示材料

一、项目名称

局部晚期宫颈癌多学科综合治疗体系的建立与应用

二、提名单位及提名意见

提名单位：陕西省卫生健康委员会

提名意见：宫颈癌发病率居妇科恶性肿瘤之首，其中局部晚期宫颈癌是临床治疗的难点，经标准的同步放化疗治疗后其预后仍然不尽理想。本项目在多项省级资金的支持下，创新性的探索了关于局部晚期宫颈癌的治疗策略并建立了多学科综合治疗体系，团队围绕局部晚期宫颈癌的治疗、疗效和毒副反应的预测、患者生活质量的关注和干预及医患命运共同体的创建与实施等临床热点问题进行了大量的临床及基础研究，并取得了丰硕的成果。通过研究，解决了 IMRT 联合后装腔内治疗较 3D-CRT 联合后装腔内治疗的优劣问题、贝伐珠单抗联合新辅助化疗或同步放化疗的有效性及安全性问题、改良腹腔镜下盆腔或高位腹主动脉旁淋巴结切除疗效问题、CT 引导及 3D 打印技术在近距离放疗中的应用问题、腔内联合插植（IC/IS）与腔内（IC）近距离放疗的剂量差异及选择问题、治疗疗效和毒副反应预测与优化及患者生活质量的关注与干预等问题，他们的研究对于解决局部晚期宫颈癌临床放疗方式选择、靶区优化及疗效提升、生活质量改善等方面具有十分重要的指导意义。其核心技术已在省内十余

家医院推广应用，极大的提高了我省局部晚期宫颈癌的临床诊治水平，具有显著的经济社会效益，推广前景良好，同意推荐。提名该项目为陕西省科学技术进步奖三等奖。

三、项目简介

宫颈癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一，发病率居妇科恶性肿瘤之首。据 GLOBALCANCER 最新统计数据显示，2022 年全球范围内宫颈癌新发病例约 66.1 万例，其中 90% 的病例发生在中低收入国家，约 37% 的宫颈癌患者在确诊时已处于局部晚期(locally advanced cervical cancer, LACC)，而在包括中国在内的发展中国家，这一比例更是超过 50%。以顺铂为基础的同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT) 是 LACC 的标准治疗方案，然而在完成 CCRT 治疗后，这些患者的预后仍然较差，5 年无进展生存率约 68%，5 年总生存率约 74%，近 40% 的患者会出现复发或转移，同时部分患者由于肿瘤的高侵袭性和放化疗抵抗会在同步放化疗后出现快速进展和死亡。2025 年 ASCO 会议报道了一项中国 LACC 患者的治疗模式与决策驱动因素的研究表明，中国临床实际中对 LACC 的治疗实践与指南推荐的依从性相对较低，凸显出若干尚未满足的医疗需求，包括推动 CCRT 作为标准治疗的落实、新治疗手段的探索需求，以及治疗规范化等问题。因此，提高 LACC 患者的长期生存仍是亟待解决的临床问题。近些年团队在基于国内外指南的指导下，创新性

探索关于 LACC 新的治疗策略并建立了多学科综合治疗体系，围绕 LACC 的治疗、疗效和毒副反应的预测、生活质量的干预及医患命运共同体的实施等临床热点问题进行了大量的临床及基础研究，并取得了丰硕的成果。主要成果包括：

1. CCRT 的选择及创新方面：（1）IMRT 结合后装腔内治疗与 3D-CRT 结合腔内后装放疗的疗效相似，但前者对患者机体造成的损伤及对其免疫功能的影响更小。（2）同步放化疗（顺铂联合氟尿嘧啶）较单纯放疗疗效更显著，5 年生存率更高（65% vs 42.5%），且前者血管内皮生长因子(VEGF)与微血管密度(MVD)显著低于后者，表明同步放化疗可有效控制肿瘤增殖，增加了放射治疗的敏感性。（3）贝伐珠单抗联合 CCRT 有效提高包括 LACC 在内的难治性宫颈癌（如肿瘤体积大、淋巴结转移或术后盆腔复发）患者的肿瘤缓解率。经贝伐珠单抗联合 CCRT 的 LACC 患者在近距离放疗前完全临床缓解（cCR）率约 62.5%，且绝大多数患者（86.7%）肿瘤缩小超过 50%，说明该方案在缩小肿瘤体积方面效果显著，为近距离治疗提供了更好的剂量分布条件，进一步提高患者远期生存率（3 年 OS 率约 87.2%），且无严重毒副反应，推荐贝伐珠单抗用于 LACC 患者的联合治疗。（4）改良腹腔镜下盆腔或高位腹主动脉旁淋巴结切除可有效缓解 LACC 合并肿大淋巴结（尤其 >3cm）患者对放化疗不敏感转移灶的控制率，通过手术切除肿大或融合淋巴结达到降低局部肿

瘤负荷，缩小靶区范围，减少周围危及器官受量及提高患者预后的目的。（5）LACC 组织中，hsa_circ_0011385 表达显著上调，其通过吸附 miR-149-5p 调控 PRDX6 基因表达，促进了宫颈癌细胞的增殖侵袭和血管生成。LINC00173 在 LACC 组织中低表达，通过吸附 miR-182-5p 上调 FBXW7 的表达，从而抑制肿瘤生长。为未来实现更精准的靶向治疗提供了重要的理论依据。

2. 后装治疗的改善和优化方面：（1）基于 CT 引导的后装治疗其疗效优于传统二维放疗，略低于部分 MRI 引导下后装治疗的研究，但相差甚微，整体疗效可与 MRI 引导相媲美。（2）腔内联合插植（IC/IS）的近距离放疗 HR-CTV D90 显著高于腔内（IC）放疗且未增加危机器官（organ at risk, OARs）受量，尤其对不规则肿瘤、肿瘤负荷大（>4cm）或 EBRT 后残留病灶者的剂量覆盖更优，表明 IC/IS 可突破传统 IC 的剂量瓶颈。（3）通过 3D 打印技术设计个体化施源器包括阴道塞子和改进型球管施源器，精准引导放射源，从而解决了偏心性肿瘤及宫颈旁欠量问题，显著提高靶区剂量（最高提升 31.29%），降低膀胱受量（最高降低 18%），进而提高了肿瘤局控率，解决了临床上因个体化差异导致的欠量问题。

3. 疗效和毒副反应预测及生活质量干预方面：（1）直肠 D1cc、D2cc、D5cc 剂量与≥2 级毒性显著相关，提示这些参数可作为早期预警指标，团队研究建议直肠阈值：D2cc<75 Gy，并

首次提出直肠 D1cc/D2cc /D5cc 剂量-毒性量化模型，为临床剂量限制提高精准依据。（2）后装治疗前达到 cCR 的患者生存率显著提高（94.6%vs73.2%），提示肿瘤对治疗的早期反应是预后的关键指标，支持临床在治疗早期评估肿瘤缓解情况，以调整后续治疗策略。（3）针对 LACC 患者放疗后高发的癌因性失眠这一严重影响生活质量的难题，团队率先采用静息态功能磁共振（rs-fMRI）与图论分析，创新性应用个体化靶向经颅磁刺激（IT-TMS）技术进行干预，显著改善了患者睡眠质量，为 CRI 提供了客观的影像学生物标志物和一种有效的非药物解决方案。（4）团队创新性的将“医患命运共同体”理念应用于妇科肿瘤临床实践，通过强化沟通、共享决策、全程管理的系统化路径，实现了诊疗模式的协同创新，显著提升了患者对复杂多学科治疗方案（如贝伐珠单抗联合疗法、个体化后装放疗等）的信任度、依从性和耐受性，有效避免了因沟通不畅、恐惧焦虑导致的治疗中断，确保了各项先进治疗技术安全、高效、完整地实施。

四、客观评价

该项目从细节出发，围绕局部晚期宫颈癌的治疗、疗效和毒副反应的预测、患者生活质量的关注和干预及医患命运共同体的创建与实施等临床热点问题建立了多学科综合治疗体系，为不同的患者制订个体化的治疗方案，使患者治疗效果最优化，治疗获益最大化。项目提出的技术和理论

得到省内专家的一致认可，这些成果已在省内多家医院进行验证及使用。项目相关研究被陕西省科技厅自然科学基金项目 1 项、陕西省科技厅社会发展领域重点研发项目 1 项和陕西省哲学社会科学重点研究基地陕西省健康文化研究中心项目 1 项资助，本项目研究成果于 2018 年由陕西省肿瘤医院组织牵头开展应用，先后于陕西省肿瘤医院、陕西中医药大学附属医院、宝鸡市中心医院、商洛市中心医院、榆林市第一医院、延安大学附属医院、安康市中心医院、咸阳市中心医院、汉中市中心医院、西安国际医学中心等省内十余家医疗机构推广应用，并取得了良好的效果。相关成果发表论文 10 余篇，其中代表性论著发表在《Journal of Cancer》、《Reproductive Biology》、《Pathology Research and Practice》、《南方医科大学学报》、《中国肿瘤临床与康复》、《实用妇产科杂志》、《现代肿瘤医学》、《临床医学》等期刊，并获得计算机软件著作权 1 项、全国仿真创新大赛陕西省三等奖 1 项，项目组成员结合临床已出版《妇科肿瘤疑难病例集》1 部、《实用妇产科临床诊疗与新进展》1 部和《妇产科基础与临床应对策略》1 部，已定稿《妇科肿瘤疑难病例精读》著作 1 部。多次在国际及国内会议上交流报告，通过与多家临床机构交流、探讨，得到同行的肯定和一致好评，作为陕西省癌症防治中心、陕西省放射治疗临床医学研究中心及陕西省肿瘤精确放射治疗中心牵头制定了陕西省限制

类肿瘤放射治疗技术管理规范，参与了国家癌症中心组织的2023 年放疗质控指南的编写。项目通过技术创新和临床转化，显著提升了 LACC 的临床诊疗水平，其科学性、先进性和实用性得到了学术界、行业及临床实践的广泛认可，符合科学技术进步奖的评价标准。

五、应用情况

本项目组历经数年，从局部晚期宫颈癌的治疗、放化疗方式的选择、毒副反应的预测和处理及患者远期预后和生活质量等临床热点问题着手，深入研究并建立了关于局部晚期宫颈癌的多学科综合治疗体系，对于解决局部晚期宫颈癌临床放疗方式选择、靶区优化、疗效提升及生活质量改善等方面具有十分重要的指导意义。其核心技术已在省内十余家医院推广应用，极大的提高了我省局部晚期宫颈癌的临床诊治水平。应用单位有：陕西省肿瘤医院、陕西中医药大学附属医院、宝鸡市中心医院、商洛市中心医院、榆林市第一医院、延安大学附属医院、安康市中心医院、咸阳市中心医院、汉中市中心医院、西安国际医学中心等。

六、主要知识产权目录

序号	论文名称	刊物名称	卷期	作者
1	The Efficacy and Late Toxicities of Computed Tomography-based Brachytherapy with	Journal of cancer	2018, 9: 1635-1641	Dang YZ, Li P, Li JP, Bai F, Zhang Y, Mu YF , Li WW, Wei LC, Shi M

	Intracavitary and Interstitial Technique in Advanced Cervical Cancer			
2	宫颈癌放疗后癌因性失眠患者的大脑功能网络与个体-经颅磁刺激干预的相关性: 基于图论分析	南方医科大学学报	2023,43(09): 1629-1635	刘欢, 饶阳, 孙传铸, 王洋涛, 齐顺, 李想, 田萌, 禹汛, 穆允凤 .
3	《肿瘤医院妇科恶性肿瘤放化疗后抑郁状态黑海豚加速疗法的个体精准机器人系统》	中华人民共和国国家版权局	2022SR0315191	穆允凤
4	Circular RNA hsa_circ_0011385 contributes to cervical cancer progression through sequestering miR-149-5p and increasing PRDX6 expression	Reproductive Biology	2022 Jun;22(2):100619.	Hu Lijuan, Zhou Min, Xue Lei, Zhang Jing .
5	Long noncoding RNA LINC00173 is downregulated in cervical cancer and inhibits cell proliferation and invasion by modulating the miR-182-5p/FBXW7 axis	Pathology Research and Practice	2020, 216: 152994	Jing Zhang , Min Zhou,Xixia Zhao, Guoqing Wang., Jieqiong Li
6	《妇科肿瘤疑难病例集》	上海科学技术文献出版社	ISBN:978-7-5439-8895-8	穆允凤 ,胡艳,王小伟,申娅辉等
7	腔内后装放疗分别结合调强放疗、三维适形放疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果	临床医学研究与实践	2018,3(31):27-28	穆允凤 ,齐顺,王君
8	新辅助化疗联合宫颈癌根治术治疗局部晚期宫颈癌的疗效及安全性分析	现代肿瘤医学	2020,28(22): 3959-3962	雷磊, 王国庆, 孟龄婷, 周敏, 吴涛, 穆允凤
9	同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效观察	中国肿瘤临床与康复	2019,26(07): 789-792	赵金 ,郎娜,睢岩
10	RASAL2 基因高甲基化与宫颈鳞癌患者放化疗敏感性的研究	重庆医学.	2023,52(05): 681-685+691	刘金辉, 方亚妮, 刘孜, 李翡

七、主要完成人情况

序号	姓名	技术职务	行政职务	工作单位	完成单位	对本项目贡献
----	----	------	------	------	------	--------

1	穆允凤	副主任医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目设计、主持、推广、论文撰写
2	胡艳	主任医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目质控、技术推广
3	王小伟	主治医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、技术推广、论文合著
4	张靖	副主任医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目管理、技术推广、论文撰写
5	李翡	副主任医师	无	陕西中医药大学附属医院	陕西中医药大学附属医院	项目实施、技术推广、论文撰写
6	赵金	副主任医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、数据分析、论文撰写
7	申娅辉	主治医师	无	陕西省肿瘤医院	陕西省肿瘤医院	项目实施、技术推广、数据分析

八、主要完成单位及创新推广贡献

主要完成单位 1：陕西省肿瘤医院

创新推广贡献：本项目主要由陕西省肿瘤医院组织实施完成，该院是我省唯一的肿瘤专科医院，同时也是陕西省放射治疗临床医学研究中心的依托单位，主要负责基金申请、部分基础实验、数据收集与分析、项目结果评价，技术推广、论文撰写等，为该项目的顺利实施提供了保障。

主要完成单位 2：陕西中医药大学附属医院

创新推广贡献：陕西中医药大学附属医院在本项目中主要负责基金申请、部分基础实验、数据采集、资料分析讨论、技术推广等。是本项目中有关局部晚期宫颈癌手术治疗的主要研究单位。

九、完成人合作关系说明

穆允凤：项目负责人，负责项目的整体设计、主持项目实施、推广应用。

胡艳：项目参与人，负责项目质控、推广应用、论文撰写。

王小伟：项目参与人，负责项目实施、推广应用、论文合著及提名书填写。

张靖：项目参与人，负责项目管理、技术推广应用、论文撰写与发表。

李翡：项目参与人，负责项目实施推广、基础实验、论文撰写与发表。

赵金：项目参与人，负责项目实施，项目推广、论文撰写和发表。

申娅辉：项目参与人，负责数据收集、整理及分析工作。