项目名称: 非肌层浸润性膀胱癌诊疗一体化关键技术的创新与应用

提名奖项和等级：科技进步二等奖

主要完成单位：天津医科大学第二医院

主要完成人：胡海龙、沈冲、郄云凯、张金英、沈海山、吴周亮、韩瑞发、孙二琳

提名者：天津医科大学

项目简介:

膀胱癌是泌尿系统中最常见的肿瘤之一，其中约75%的患者为非肌层浸润性膀胱癌（Non-muscle-invasive Bladder Cancers, NMIBC）。临床对于NMIBC的早期诊断主要依赖影像学、传统尿液检测以及内镜检查和活检，影像学检查难以发现极早期肿瘤及原位癌，传统的无创尿液检测敏感性和特异性不足，而膀胱镜下组织活检虽是“金标准”，但其具有侵入性且漏诊率高达10%-20%。经尿道膀胱肿瘤电切术（Transurethral Resection of The Bladder Tumor, TURBT）联合术后膀胱灌注化疗仍然是NMIBC的标准治疗方法。然而，尽管进行了标准治疗，术后5年内仍有50%～70%的患者复发，且10%～15%的患者会进展为肌层浸润性膀胱癌（MIBC）。因此，NMIBC存在如下的临床瓶颈：

1. 诊断方式敏感性低、术后复发监测手段差，病理分期和风险分组系统不健全，缺乏有效的复发预测模型指导患者随访策略。

2. 灌注药物疗效不明确，手术治疗方案缺乏标准，部分患者无有效的治疗方案。

为此，本项目组主要从以下2个方面阐述了非肌层浸润性膀胱癌诊疗一体化关键技术的创新与应用方面的工作。

**1. NMIBC早期诊断与复发监测平台的建立：** 本研究团队通过整合吖啶橙染色、巴氏染色和全玻片扫描图像（WSI）技术，提升了尿脱落细胞学检测质量，检测方式纳入天津市医保并广泛应用。基于1万余张WSI图片数据，开发了AI辅助尿液脱落细胞诊断技术，达到资深细胞病理学家水平。同时，团队结合多组学、多维度基因检测与机器学习算法，开发了utLIFE液体活检模型，其诊断效能优于传统肿瘤标志物检测方法。随后开发了UI-Seek和utLIFE-UC MRD等产品，并在全国推广，获FDA“突破性医疗器械”认证，进入2023CSCO尿路上皮癌诊疗指南。此外，团队利用膀胱癌临床数据库和高通量测序结果，筛选出与复发风险高度相关的3个环状RNA，建立并验证了复发风险预测模型。这些技术显著提升了NMIBC的诊断准确性，减少漏诊率，推动早期诊断和复发监测的进步。

**2. NMIBC治疗方案的创新与推广：**研究团队开发和改良了膀胱灌注用卡介苗（BCG），获得4项发明专利授权，并通过系列临床试验将国产卡介苗推向全国。提出BCG联合抗雄治疗方案，并在天津市3家主要三甲医院应用，累计惠及超过5,000名患者。团队还提出了一种“膀胱肿瘤整块和扩大切除术及多点活检与术后病理亚分期治疗体系”，提高了肿瘤切除的彻底性和标本留取质量与分期准确性。该体系已纳入《中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识（2022版）》和《2023CACA尿路上皮癌整合诊疗指南》，并在全国推广，惠及超过20,000名患者。此外，团队提出新型全身用药方案，为需切除膀胱的患者提供了保留脏器的新选择，有效抑制肿瘤复发，超过80%的患者在一年内无需进行膀胱切除手术，显著提升了生活质量。这些综合创新措施旨在为NMIBC患者提供更全面、精准和高效的治疗方案，推动技术在临床中的应用，造福更多患者。

本研究基于国家自然科学基金面上项目1项，天津市科技局自然科学基金重点项目1项，天津市自然科学基金面上项目1项，天津市卫健委重点攻关项目1项。目前已申请发名专利4项（均已授权）。项目成果已在全国及天津市多家医学中心得到应用推广，推动了我市乃至全国NMIBC诊疗技术水平的发展。本研究项目主要发表文章40篇，被SCIE收录31篇，中华系列期刊论文9篇，累计影响因子229.3分，累积被引频次262次。

**主要技术支撑材料：**

1. Yang K**#**, **Hu H#**, Wu J**#**, et al. Letter to the Editor: clinical utility of urine DNA for noninvasive detection and minimal residual disease monitoring in urothelial carcinoma. Mol Cancer. 2023;22(1):25. Published 2023 Feb 4. doi:10.1186/s12943-023-01729-7

2. Wu, J., Lin, Y., Yang, K., Liu, X., Wang, H., Yu, T., Tao, R., Guo, J., Chen, L., Cheng, H., Lou, F., Cao, S., Yu, W.\*, **Hu, H**.\*, & Ye, D\*. (2024). Clinical effectiveness of a multitarget urine DNA test for urothelial carcinoma detection: a double-blinded, multicenter, prospective trial. Molecular cancer, 23(1), 57. https://doi.org/10.1186/s12943-024-01974-4

3. Li, Z., Wang, Z., Yang, S., **Shen, C**., Zhang, Y., Jiang, R., Zhang, Z., Zhang, Y., & **Hu, H\***. (2023). CircSTK39 suppresses the proliferation and invasion of bladder cancer by regulating the miR-135a-5p/NR3C2-mediated epithelial-mesenchymal transition signaling pathway. Cell biology and toxicology, 39(4), 1815–1834. https://doi.org/10.1007/s10565-022-09785-3

4. **Shen, C. #**, **Wu, Z. #**, Wang, Y., Gao, S., Da, L., Xie, L., Qie, Y., Tian, D., & **Hu, H**\*. (2020). Downregulated hsa\_circ\_0077837 and hsa\_circ\_0004826, facilitate bladder cancer progression and predict poor prognosis for bladder cancer patients. Cancer medicine, 9(11), 3885–3903. https://doi.org/10.1002/cam4.3006

5. **Wu, Z. #**, Zhao, G., Zhang, Z., **Shen, C. #**, Wang, L., Xu, G., Zhao, Y., Liang, R., Li, C., Liu, H., Wang, H., Dong, H., Fu, H., Li, M., Li, H., Zhuang, Y., Da, L., Huang, S., Jia, K., Chen, H., **Hu, H**\*. (2024). Phase 2 Study of Preoperative Tislelizumab in Combination with Low-dose Nab-Paclitaxel in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. European urology oncology, S2588-9311(24)00110-X. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.euo.2024.04.020

6. Liu K, **Sun E**, Wang L, Nian X, Ma C. Gene Expression in Human Polymorphonuclear Neutrophils (PMNs) Stimulated by Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Inflammation. 2020;43(6):2098-2108. doi:10.1007/s10753-020-01277-y

7. 中国肿瘤医院泌尿肿瘤协作组. 中国膀胱癌保膀胱治疗多学科诊治协作共识[J]. 中华肿瘤杂志,2022,44(3):209-218. DOI:10.3760/cma.j.cn112152-20220113-00035.

8. 浅表膀胱肿瘤的基础及临床

**国家发明专利：**

1. **韩瑞发**；王靖宇；姚智；刘春雨；马腾骧，重组人共刺激分子卡介苗菌株及其制备方法，2007-12-05，中国，ZL200410019473.2

2. **韩瑞发**；刘春雨；姚智；韩育植；马腾骧; 重组干扰素卡介苗菌株及其制备方法，2008-03-12, 中国, ZL200410020080.3

3. **孙二琳**；**韩瑞发**，重组人干扰素-a-2b-BCG的生产方法，2014-01-29，中国，ZL201210412487.5

4. **孙二琳**；丁娜；王丽宁；**韩瑞发**，重组人干扰素-a-2b-BCG 的干粉剂制备方法，2016-03-16, 中国, ZL201410574032.2

**实用新型专利：**

1. **胡海龙;** 刘胜来; 王丽萍; **吴周亮;** 田大伟; 吴长利 ，经尿道膀胱镜手术用腔内缝合针套装，2019-0 8-13, 中国, ZL2018 2 1718503.2