

项目名称：食管癌放疗应用基础研究与诊疗新技术

完成人：孙新臣，李宝生，李涛，高献书，顾文栋，周俊东，濮娟，成红艳，秦喆，曹远东，马建新

完成单位：江苏省人民医院 山东省肿瘤医院 四川省肿瘤医院 常州市第一人民医院 苏州市立医院 涟水县人民医院

项目简介：

食管癌是我国常见的恶性肿瘤，5 年生存率不足 20%。放射治疗是不可切除局部晚期食管癌的主要治疗手段，即便与化疗联合，仍有高达 50% 的局部复发率。项目组在 15 项国家级课题支持下，围绕食管癌放疗基础与诊疗技术进行研究，取得了以下创新：

创新点一：揭示食管癌放疗抵抗机制，针对关键分子进行放疗靶向增敏

（1）二代测序技术筛选局部晚期食管癌放疗疗效相关基因，重点阐明 HIF-1 α 、survivin、cIAP1、eEF2K 等调控食管癌细胞放射抵抗的信号网络。

（2）首次系统性筛选针对食管癌放射抵抗关键分子的靶向药物，联合放疗开展多项临床前期研究，证实 YM155、LCL161、AZD2281 等小分子靶向药物能够有效逆转食管癌的放射抵抗性。

（3）成功制备偶联分子靶向药物 C225 的多功能复合纳米颗粒 Fe₃O₄/Ag/C225，该纳米颗粒具有良好的体外稳定性和抗体活性，兼具体外示踪和放疗靶向增敏功能，可有效定位于肿瘤细胞，有望成为分子影像引导的调强放疗增敏剂。

创新点二：整合分子标记物与临床病理因素，创立食管癌疗效精准预测模型体系

（1）在筛选放疗抵抗关键基因的基础上，建立食管癌复发风险评估的“32 基因模型”。

（2）国内率先应用 microRNA 芯片对食管癌患者血清样本进行高通量筛查，发现一系列放疗敏感性相关的非编码 RNA，确立食管鳞癌外周血预后标志物。

（3）基于系统性炎症指标和临床病理因素建立可视化列线图，经临床验证，该列线图在预测食管癌患者生存情况上，比传统 AJCC-TNM 分期更准确有效。

创新点三：创建基于多模态影像的生物靶区，优化食管癌放疗靶区勾画技术

（1）构建基于 PET/CT 的新型高特异性乏氧显像平台，对肿瘤乏氧区域具有独特的示踪作用，指导调强放疗的生物靶区勾画，实现靶区内部差异化照射。

（2）综合考虑淋巴结转移的程度和数目，建立基于阳性淋巴结比例的食管癌改良 N 分期，并提出修改现行 AJCC 分期系统以指导中国食管癌患者的临床决策。

（3）绘制胸段食管癌的淋巴结转移图谱，完成 JES 纵膈淋巴结的首次 CT 定义，率先提出了胸段食管癌选择性淋巴结照射的中国指南，为建立食管癌精准放疗规范、优化放疗策略提供依据。

（4）连续切片技术发现 94% 的食管鳞癌微转移在 30mm 之内，据此确定了食管癌放疗临床靶区范围，改变了 2013 版 NCCN 食管癌治疗指南对 CTV 外放边界的推荐。

创新点四：首创放疗患者营养风险评估体系，规范围放疗期营养干预临床路径

（1）开展了全球第一个前瞻性、多中心、随机对照研究，制定了“食管癌放疗患者营养治疗路径”。主持制定专家共识 4 部，包括全球首个食管癌放疗肠内营养专家共识。

（2）发明目标营养达成计数器，便于基层医生和家属直观评估放疗后营养情况。项目发表 SCI 论文 182 篇，授权专利 11 项。“汉防己甲素增敏放疗的临床应用”获省新技术引进奖，进入省医保名录。举办培训班 12 次，在 15 家三甲医院推广。

主要知识产权目录：

序号	知识产权类别	知识产权具体名称	国家(地区)	授权号	授权日期	证书编号	权利人	发明人
1	发明	含 eEF2K 抑制剂的肿瘤放射增敏剂	中国	ZL201610142582.6	2016-07-27	2742210	江苏省人民医院	孙新臣;祝鸿程;宋洪美;陈光宗;闵骅;王远东;戴望舒;卢倩
2	发明	黄芪总黄酮在制备预防和治疗急性放射性肺炎药物中的应用	中国	ZL201110106768.3	2011-09-21	1009800	李宝生	王娟;李宝生;张宁
3	发明	在线治疗前放疗计划验证系统	中国	ZL201210272902.1	2012-12-19	1642765	李宝生;梁月强	李宝生;梁月强;李洪升
4	发明	旋转光栅锥形束 CT	中国	ZL201310411677.X	2014-08-06	1998740	梁月强;李宝生(张家港赛提菲克医疗器械有限公司)	梁月强;李宝生
5	发明	基于旋转准直器的 CBCT 图像采集系统及其预处理方法	中国	ZL201510055131.4	2015-04-29	2405089	李宝生	虞刚;李宝生;梁月强;李洪升;朱健;李登旺
6	发明	一种基于梯度场的变约束图像变形配准方法	中国	ZL201010520917.6	2011-04-20	1014024	李宝生	李宝生;李洪升
7	发明	基于锥形束 CT 图像 CT 值校正技术的放疗剂量评估和优化方法	中国	ZL201110205872.8	2012-01-04	1512517	李宝生;梁月强	李宝生;李洪升;梁月强
8	发明	锥形束 CT 图像用于放疗剂量计算的个体化 CT 值校正方法	中国	ZL201110205834.2	2012-01-25	1075893	李宝生;梁月强	李宝生;梁月强
9	实用新型	调节锥形束 CT 上 X 线球管源位置的控制装置	中国	ZL201310619515.5	2014-07-02	3658399	江苏省人民医院	孙新臣;刘哲铭;李彩虹;成红艳;许礼平;曹远东;王沛沛;裴忠玲;李顺梅
10	实用	3D 自动激	中国	ZL201420298604.4	2014-	3904416	葛小	葛小林;孙新

	新型	光定位仪			11-05		林； 刘哲 铭	臣；刘哲铭；曹 远东；陈佳艳； 张胜；杨焱；李 丹明；李金凯； 李彩虹；王沛沛
--	----	------	--	--	-------	--	---------------	---

代表性论文论著目录：

序号	论文论著名称 /刊名/作者	影响因子	年卷页码	发表时间 (年月日)	通讯作者	第一作者	SCI 他引 次数	是否国内 完成
1	Ag nanoparticles sensitize IR-induced killing of cancer cells. / CELL RES / Xu R	8.15	2009 年 19 卷 1031-4 页	2009 年 7 月 21 日	Xinchen Sun, Ning Gu	Ruizhi Xu	43	是
2	Small-molecule survivin inhibitor YM155 enhances radiosensitization in esophageal squamous cell carcinoma by the abrogation of G2 checkpoint and suppression of homologous recombination repair/ J Hematol Oncol/ Qin Qin	4.812	2014 年 7 卷 62 页	2014 年	Xinchen Sun	Qin Qin, Hongyan Cheng	13	是
3	Prognostic nomogram integrated systemic inflammation score for patients with esophageal squamouscell carcinoma undergoing radical esophagectomy./ Sci Rep. / Yingjie Shao	5.228	2015 年 5 卷 18811 页	2015 年 12 月 22 日	Jingting Jiang	Yingjie Shao, Zhonghua Ning	12	是
4	Long noncoding RNA POU6F2- AS2 is associated with oesophageal squamous cell carcinoma/ J Biochem. / Ling Liu	2.082	2016 年 160 (4) 卷 195-204 页	2016 年 10 月	Xinchen Sun	Ling Liu, Xiangdong Sun	5	是
5	Assessment of Lymph Node Ratio to Replace the pN Categories System of Classification of the TNM System in Esophageal Squamous Cell Carcinoma / J Thorac Oncol. / Shao Y	6.595	2016 年 11 卷 1774-84 页	2016 年 10 月	Jingting Jiang	Yingjie Shao, Yiting Geng	10	是
6	Proposed Modification of Nodal Staging as an Alternative to the Seventh Edition of the American Joint Committee on Cancer Tumor-Node-Metastasis Staging System Improves the Prognostic Prediction in the Resected Esophageal Squamous-Cell Carcinoma / J Thorac Oncol. / Ning ZH	5.04	2015 年 10 卷 1091-8 页	2015 年 7 月	Hong-lei Pei, Jing- ting Jiang	Zhong-hua Ning	9	是

7	Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with thoracic esophageal squamous cell carcinoma: A report of 1077 cases/ Radiother Oncol/ Wei Huang	4.337	2010 年 95 (2) 卷 229-233 页	2010 年 5 月	Baosheng Li	Wei Huang	45	是
8	Atlas of the thoracic lymph nodal delineation and recommendations for lymph nodal CTV of esophageal squamous cell cancer in radiation therapy from China/ Radiother Oncol./ Wei Huang		2015 年 116 (1) 卷 100-106 页		Baosheng Li	Wei Huang	6	是

推广应用情况：

我们综合考虑淋巴结转移的程度和转移的数目重新定义了食管癌 N 分期，通过系统性炎症指标在食管癌患者预后评估的意义，以及术后临床病理情况在 TNM 分期中的改进进行综合研究，最后制定了个体化的食管癌评价模型，有助于优化局部晚期食管鳞癌放疗策略，建立食管鳞癌精准放疗规范。以上相关成果在第 13 届国际食管疾病协会大会上发言，获得了同行热议及好评。在“山东省精确放疗靶区勾画学习班”以及“临床肿瘤诊治高峰论坛”、“国家级继续教育项目肿瘤放射治疗新进展研讨会”、“金陵肿瘤放疗高级论坛”、“江苏省临床精准医疗医师年会”上，以孙新臣教授为首的学科团队先后向 400 余名来自全国各地的学员详细介绍了改良食管癌淋巴分期，并以此为依据进行食管癌精确放疗的靶区勾画指导，通过与学员的全方面学术互动，达到了“创新理论、交流经验、形成共识、提高技术”的目的，现相关的靶区勾画技术已在数十家综合性医院常规应用于临床，极大地提高了各地区医院临床放疗靶区勾画水平，取得了良好的社会效益。

盐酸小檗碱增敏放射线治疗肿瘤的基础与临床研究结果首次阐明了中药提取物盐酸小檗碱增加肿瘤乏氧细胞放射敏感性的作用机制，并证实了盐酸小檗碱是一种理想的放射增敏剂。研究方法和研究结果已分别被国内同行应用到研究领域，目前在国内部分医院已经得到临床应用，增加了放疗疗效，延长了患者生存期，为医院创造了经济效益，得到医生和患者一致的好评。为弘扬中国传统医药作出了贡献。