

**1. 推荐奖种：**中华医学科技奖医学科学技术奖

**2. 项目名称：**食管癌外科个体化治疗关键技术

**3. 推荐单位或推荐科学家：**四川大学

**4. 推荐意见：**

我单位认真审阅了该项目推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合四川省科学技术奖励工作办公室填写要求。按照要求，我单位和项目完成单位都已对该项目的拟推荐情况进行了公示，目前无异议。

食管癌手术治疗存在并发症发生率高、创伤大、既往国际食管癌 TNM 分期不适合中国国情等问题，针对上述显著临床问题，项目组创新性设计论证胃食管分层吻合、侧侧吻合技术、食管癌微创手术技术，系统性研究食管癌淋巴结转移规律，并和参与制定新版国际食管癌 TNM 分期标准等。得出了解决方案，有效降低显著降低了食管癌术后吻合口瘘、吻合口狭窄的发生率；微创手术显著减少降低了手术创伤；对食管癌淋巴结转移特点的研究深入揭示了淋巴结转移规律，促使新版国际食管癌 TNM 分期细化为鳞癌和腺癌的两个标准，并进一步优化了淋巴结 N 分期标准，对我国食管癌患者的精准分期和指导个体化治疗意义重大。上述研究成果在国内外进行了广泛推广应用，项目成果达到了国际领先水平。

**5. 项目简介：**

中国是食管癌高发国家，全球每年一半以上新发食管癌患者来自中国，四川省也是我国食管癌高发区之一。外科手术是治疗食管癌的主要方式，但手术治疗存在并发症发生率高、创伤大、既往国际食管癌 TNM 分期由西方学者根据西方患者资料制定，不适合中国国情等问题。项目组针对上述食管癌外科领域的显著临床问题，开展了一系列研究工作。

1、食管癌外科个体化策略的技术开发与创新

吻合口瘘和吻合口狭窄是食管癌术后两大主要并发症，国内外报道吻合口瘘发生率在 10%-35%，吻合口狭窄发生率高达 40%。针对上述两大并发症，项目组率先设计、开展、并论证了食管胃手工分层吻合、侧侧吻合两项技术。在全世界范围最早提出三叶钳辅助手工分层吻合技术，并进行临床应用推广。同时在临床开发应用胃食管侧侧吻合技术，并进行了世界首个严格的前瞻性临床随机

对照研究，论证侧侧吻合技术在预防术后吻合口狭窄的作用。针对食管癌手术创伤大的问题，项目组创新性地对食管癌微创技术进行了优化，最早提出了半俯卧位在微创手术中的应用，建立了食管癌标准化微创手术模式，也通过临床研究论证了该技术的优势。

## 2、食管癌外科个体化技术创新的临床效果

食管胃手工分层吻合技术很好地解决了术后吻合口瘘问题，项目组实现了连续 1024 例手工分层吻合患者，无一例瘘发生的记录（0/1024），其结果一直处于国内外最高水平。项目组设计的临床随机对照研究，证实了侧侧吻合能显著降低吻合口狭窄的发生，侧侧吻合术后吻合口狭窄发生率为 0%（0/54），明显低于目前广泛使用的手工吻合（9.6%，5/52）和圆形吻合器（19.1%，9/47）。项目组手工分层和侧侧吻合技术显著改变了食管癌术后高吻合口并发症发生率的临床现状。对个体化防治吻合口并发症有显著的临床价值。项目组优化了食管癌微创外科模式，证实半俯卧位微创手术在术中出血量、术后住院时间明显优于传统开放手术，显著降低了食管癌患者的手术创伤，该技术目前已经在全国范围内得到了普及。华西医院胸外科目前已是国内主要的食管癌微创治疗医学中心、培训基地。

## 3、对食管癌淋巴结转移规律的系统研究并受邀参与制定国际食管癌 TNM 分期

国际食管癌 TNM 分期是全球通行的食管癌权威分期标准。既往分期系统由西方学者根据西方患者资料制定，不适合中国国情。项目组对中国人群食管癌淋巴结转移特点进行了深入研究，取得了丰富成果，并据此作为中国大陆唯一受邀者参与制定了 UICC/AJCC 国际食管癌 TNM 分期（2009 第 7 版），并领衔组织了国内 4 家食管癌研究中心继续参与国际食管癌 TNM 分期 2017 第 8 版制定。新版 TNM 分期纳入了大量中国患者资料，并由此进行了重大调整，实现对中国食管鳞癌患者的准备分期、实现个体化的诊疗目标。

上述项目成果发表论文 55 篇，其中 SCI 文章 33 篇。参与制定国际、国内一系列行业标准、NCCN 食管癌诊疗指南、中华人民共和国卫生行业标准、中国抗癌协会食管癌规范化诊治指南等。参编教材和专著多部，多次在国际学术会议进行报道，举办华西国际食管外科论坛、华西微创胸外科手术论坛、学习班等。

## 6. 客观评价:

本项目组研究成果创新性突出, 有显著的社会效益。研究成果总体居国际同类研究先进水平, 其中, 三叶钳辅助胃食管手工分层吻合技术为胃食管吻合技术的重大创新, 参与制定的食管癌国际 TNM 分期标准为全球食管癌患者的个体化治疗提供了理论依据, 此两项成果已达到了同类技术国际领先水平, 已在同行中得到了广泛的应用与好评。食管癌微创手术技术、半器械侧侧吻合技术以及胃食管反流的研究等均已达到了国际先进水平。建议对“食管癌外科个体化治疗关键技术”的研究成果推广应用。

课题组的研究成果均已应用于临床, 并在国内外多家机构得到了推广应用。课题组组办会议 9 次, 主板培训班 4 次, 参与学术会议演讲 97 次, 形成专著 11 部, 参与教材编撰 6 部, 参与指南制定 6 项, 发表论文 54 篇, 其中, SCI 收录 33 篇, MEDLINE 及核心期刊收录 32 篇。

### 同行评议和他人评价

#### (1) 全球食管癌 TNM 分期的制定及更新

本项目主要完成人陈龙奇教授受邀参与了 2009 年国际抗癌联盟/美国癌症联合会的全球食管癌 TNM 分期的制定。这是第一次在世界最具权威性的食管癌学术会议中, 出现中国人的身影, 为国人争取了在食管癌科研领域的国际话语权。同年, 与 NCCN 食管癌项目负责人 Rice 教授联合署名发表的重量级文献 (Worldwide esophageal cancer collaboration. *DisEsophagus*. 2009; 22: 1-8.) 对指导食管癌的具体临床实践具有重要意义。检索 Web of Sci 数据库, 本文共被参考引用 172 次, 累积影响因子高达 431.5 分, 参引的作者来自 22 个国家, 其中又以中国研究参引最多 (65/172, 37.80%)。中国学者的积极响应, 充分说明了陈龙奇教授参与编撰的新版 TNM 分期对中国食管癌学术发展的适用性。

#### (2) 三叶钳辅助胃食管手工分层吻合技术

十四篇已发表研究为验证其所开展的食管癌分层吻合技术的有效性和安全性, 均以本项目的报告结果为主要类比对象; 5 篇综述性文章将本项目报告结果纳入讨论, 我项目组的研究结果以较大的样本容量和详实的数据报道在各种对比分析中占据重要比重。

### (3) 胃食管侧侧吻合技术

系统评价是目前临床实践中证据级别最高的推荐依据，而在为数不多的食管癌吻合方式对比的系统评价中（4 篇），均将本项目的研究列为重点文献进行权重分析，这得益于此研究严格的质量控制和缜密的试验设计。此外，针对我项目组的前瞻性随机对照试验 (World Journal of Surgery 2013; 37(5): 1043-1050)，德国科隆大学著名胸外科专家 Fetzner 教授应 World JSurg 杂志邀请，对此篇随机对照试验的文章进行了专题评述，对该报道的胸内侧侧吻合技术给予了高度评价。侧侧吻合在具备极高安全性的同时（吻合口瘘发生率小于 2%），解决了术后吻合口狭窄的问题，避免术后再发的吞咽困难症状和反复的吻合口扩张治疗，使患者在术后能拥有较高的生活质量。

### (4) 关于食管癌淋巴结转移规律的系统研究

本项目组深入系统阐述了食管癌淋巴结转移规律，并在世界范围内最早提出按照淋巴结转移范围来修订淋巴结 N 分级，改进了原来的 N 分级方法的弊端，对临床外科淋巴结清扫和食管癌的科学分期具有重大的指导意义。此后，多篇文献又以本项目组首倡的淋巴结转移范围的概念为基础，从各个角度进一步阐述和优化了淋巴结分期的标准。此外，针对我项目组另一项食管癌淋巴结转移规律研究 (Ann Surg Oncol, 2010, 17:784)，美国安德森癌症中心的著名胸外科专家 Herrera 教授应 Ann Surg Oncol 杂志邀请，对此篇文章进行了专题评述，对该研究在挖掘阴性淋巴结临床预后价值上的探索给予了高度评价。

### 查新报告

经教育部科技查新工作站检索，本项目成果发表的 54 篇论文中，33 篇被 SCI 收录，13 篇被 Medline 收录，其他 12 篇论文被中文核心数据库收录，总引 1096 次，单篇他引最高 238 次。关于食管癌切除术中三叶钳辅助手工分层吻合技术的应用，国内有报道（国内最早报道所使用的技术来自华西医院赵雍凡教授，见附件证明文件），但报道的病例数均不如本成果多；国外无三叶钳辅助手工分层吻合技术在食管癌切除术中应用的报道。国内外未查见半器械侧侧吻合与圆型吻合器吻合预防吻合口狭窄的前瞻性随机对照研究报道。关于按淋巴结转移范围来修订 7 版食管癌 TNM 分期的 N 分级的研究，国内外有类似研究，但发布时间晚于本查新点。国内外因此有文献报道患有胃食管反流疾病的不同

人种黏膜损伤的差异，本项目组为全世界首次报道中国汉族人与加拿大白种人食管切除术后残余食管黏膜反流性损伤的比较研究。食管癌微创手术中可采用的体位包括左侧卧位、俯卧位、半俯卧位。本项目组的俯卧角度达到 50 度，远大于常规左侧卧位的前倾程度。通过半俯卧位和左侧卧位相比较，得出结论为半俯卧位是安全、可行的，能够明显缩短手术进程。

## 7. 推广应用情况

1、参与制定国际、国内一系列行业标准。包括：UICC/AJCC 国际食管癌 TNM 分期、NCCN 食管癌诊疗指南、中华人民共和国卫生行业标准、中国抗癌协会食管癌规范化诊治指南等。

2、用于教材和专著的编撰。参与编写包括人民卫生出版社、人民军医出版社等出版的食管癌相关教材和专著多部。

3、在国内外学术会议的推广。项目多项成果多次在国际学术会议进行口头发言、壁报展示，在全国性行业协会、省、市各级学术会议上进行展示和推广。

4、主办学术会议。包括举办华西国际食管外科论坛、华西微创胸外科手术论坛等，展示推广项目成果。

5、主办学习班。包括华西微创胸外科、华西微创手术医护一体化学习班等。

6、项目组各项技术在各级医院胸外科的临床应用，各级医院继续教育、远程教育学习推广等。

8. 知识产权证明目录： 无

## 9. 代表性论文目录：

1. Liu K., Yang K., Zhang W., et al. Changes of Esophagogastric Junctional Adenocarcinoma and Gastroesophageal Reflux Disease Among Surgical Patients During 1988-2012: A Single-institution, High-volume Experience in China. *Ann Surg* 2016; 263: 88-95.

2. Hu Y., Hu C., Zhang H., et al. How does the number of resected lymph nodes influence TNM staging and prognosis for esophageal carcinoma? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 784-90.

3. Peng J., Wang W.P., Dong T., et al. Refining the Nodal Staging for Esophageal Squamous Cell Carcinoma Based on Lymph Node Stations. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 280-6.
4. Peng J., Wang W.P., Yuan Y., et al. Optimal Extent of Lymph Node Dissection for Siewert Type II Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2015; 100: 263-9.
5. Yuan Y., Wang K.N., and Chen L.Q. Esophageal anastomosis. *Dis Esophagus* 2015; 28: 127-37.
6. Zhang H.L., Chen L.Q., Liu R.L., et al. The number of lymph node metastases influences survival and International Union Against Cancer tumor-node-metastasis classification for esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2010; 23: 53-8.
7. Peng J., Wang W.P., Yuan Y., et al. Adequate lymphadenectomy in patients with oesophageal squamous cell carcinoma: resecting the minimal number of lymph node stations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: e141-6.
8. Shi H., Zhang K., Niu Z.X., et al. Does tumour location influence postoperative long-term survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48: 266-72.
9. Gao Y., Wang Y., Chen L., et al. Comparison of open three-field and minimally-invasive esophagectomy for esophageal cancer. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2011; 12: 366-369.
10. Xu Q.R., Wang K.N., Wang W.P., et al. Linear stapled esophagogastrostomy is more effective than hand-sewn or circular stapler in prevention of anastomotic stricture: a comparative clinical study. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 915-21.
11. Wang W.P., Gao Q., Wang K.N., et al. A prospective randomized controlled trial of semi-mechanical versus hand-sewn or circular stapled esophagogastrostomy for prevention of anastomotic stricture. *World J Surg* 2013; 37: 1043-50.
12. Zhu Z.J., Zhao Y.F., Chen L.Q., et al. Clinical application of layered anastomosis during esophagogastrostomy. *World J Surg* 2008; 32: 583-8.
13. Xu Q.-R., Zhuge X.-P., Zhang H.-L., et al. The N-classification for esophageal cancer staging: should it be based on number, distance, or extent of the lymph node metastasis? *World journal of surgery* 2011; 35: 1303-1310.

14. 陈龙奇. 制订 2009 第 7 版食管癌 TNM 分期标准. 中国胸心血管外科临床杂志 2008; 15: 52-55.

15. 陈龙奇. 食管癌国际 TNM 分期第 7 版解读与评价. 中华肿瘤杂志 2010; 32: 237-240.

**10. 完成人情况，包括姓名、排名、职称、行政职务、工作单位、完成单位，对本项目的贡献**

**姓名：**陈龙奇

**排名：**1

**职称：**主任(药、护、技)师

**行政职务：**副主任

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、在全球食管癌 TNM 分期的制定及更新方面：自 2009 年开始，作为中国大陆地区唯一受邀的专家，受 UICC(国际抗癌联盟)和 AJCC(美国癌症联合会)邀请，参与制定并修改全球食管癌 TNM 分期标准，继完成制定 2009 年第 7 版国际食管癌 TNM 分期后，陈龙奇教授继续受邀参与制定第 8 版国际食管癌 TNM 分期系统，该系统将于 2018 年在全球范围内开始使用。目前，项目组已开展第 9 版国际食管癌 TNM 分期的前期预研工作。

2、针对术后吻合口狭窄的并发症，带领项目组开展了胃食管胸内侧侧吻合的设计和论证，华西医院胸外科自 2006 年以来累计完成已逾 800 余例开放式食管癌切除胃食管侧侧吻合术。

3、针对吻合口瘘发生率高的现象，联合胸外科赵雍凡教授带领项目组创造性地设计了三叶钳辅助的胃食管分层吻合技术，大大降低了吻合口瘘的发生率。该技术在国内外得到了广泛推广与应用，获得了极高的同行评价。

**姓名：**赵雍凡

**排名：**2

**职称：**主任(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、联合陈龙奇教授设计了三叶钳辅助的胃食管分层吻合技术，大大降低了吻合口瘘的发生率。该技术在国内外得到了广泛推广与应用，获得了极高的同行评价。

2、开展了胃食管胸内侧侧吻合的设计和论证。

3、通过研究汇报、手术录像、现场手术直播等方式积极展示、推广在微创食管癌治疗方面的技术特点与优势，推广华西医院胸外科微创手术。

**姓名：**袁勇

**排名：**3

**职称：**副主任医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、在陈龙奇教授带领下建立了华西医院胸外科食管癌病例数据库。

2、对食管癌淋巴结转移的分子标志物和具体机制进行了深入研究，包括 Notch 信号通路、STMN1 蛋白等在食管癌淋巴结转移中的作用，阐述了作用机制，对发现新的食管癌治疗靶点，具有积极意义。

3、通过研究汇报、手术录像、现场手术直播等方式积极展示、推广在微创食管癌治疗方面的技术特点与优势，推广华西医院胸外科微创手术。

4、首次对比了中国汉族与加拿大高加索人种反流性食管损伤差异，为解释中西方食管癌病理类型巨大差异提供了理论基础。

**姓名：**王文凭

**排名：**4

**职称：**主治(主管)医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、协助陈龙奇教授完成食管癌第 7 版 TNM 分期的制定。



2、对食管癌切除术应用的三种吻合方法（方法包括半器械侧侧吻合、手工吻合、圆型吻合器吻合）进行了世界上首个前瞻性随机对照研究，

3、协助王允教授举办华西微创胸外科论坛，在开展学术交流的同时，通过研究汇报、手术录像、现场手术直播等方式积极展示、推广在微创食管癌治疗方面的技术特点与优势。

**姓名：**胡杨

**排名：**5

**职称：**主治(主管)医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、协助陈龙奇教授进定 2009 年第 7 版国际食管癌 TNM 分期的制定

2、协助赵雍凡教授改进和完善三叶钳辅助的胃食管分层吻合技术，

3、针对术后吻合口狭窄的并发症，开展了胃食管胸内侧侧吻合的设计和论证，同时，率先在国际上通过严格的前瞻性随机对照实验证实了胸内胃食管侧侧吻合的优势，并积累了此方面丰富的临床经验。

**姓名：**王允

**排名：**6

**职称：**主任(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、华西医院胸外科自王允教授带领下自 2008 年开始开展食管癌胸腔镜腹腔镜手术，是全国最早一批开展食管癌微创外科治疗的单位之一，微创食管癌手术量至今已突破 2000 余例，微创治疗已成为胸外科食管癌主要手术方式。

2、2015 年，王允教授在华西医院胸外科开始开展机器人（达芬奇系统）手术治

疗食管癌，是全省第一家开展食管癌机器人手术治疗的单位。至 2016 年底，成为全国最早突破 100 例机器人食管癌手术的单位之一。机器人食管癌手术量居中西部第一，全国前三。

**姓名：**杨玉赏

**排名：**7

**职称：**医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、协助建立华西医院食管癌数据库

2、完善食管癌数据库随访工作

3、协助陈龙奇教授探究隆凸下淋巴结的转移规律和清扫意义、手术中清扫淋巴结个数对预后的影响、淋巴结清扫站数对预后的影响等。

**姓名：**张含露

**排名：**8

**职称：**医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、参与王允教授关于华西胸外科微创手术的推广及举办，同时协助王允教授机器人手术开展。

2、研究微创手术在住院时间、术中出血量以及淋巴结切除数和术后死亡率与开放手术之间的差异。

3、协助陈龙奇教授完善食管癌数据库随访工作。

**姓名：**何松林

**排名：**9

**职称：**主治(主管)医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、参与研究 Barrett 食管化生发生起始阶段的分子机制。

2、协助陈龙奇教授完善食管癌数据库随访工作。

3、协助袁勇副主任医师进行 Notch 信号通路相关蛋白在 Barrett 食管化生形成中的作用及机制的基础研究

**姓名：**刘青松

**排名：**10

**职称：**医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、协助陈龙奇教授完善食管癌数据库随访工作。

2、协助袁勇副主任医师进行 Notch 信号通路相关蛋白在 Barrett 食管化生形成中的作用及机制的基础研究

3、协助袁勇副主任医师研究 STMN1 蛋白等在食管癌淋巴结转移中的作用，阐述了作用机制，对发现新的食管癌治疗靶点，具有积极意义。

**姓名：**张文标

**排名：**11

**职称：**医(药、护、技)师

**行政职务：**无

**工作单位：**四川大学华西医院

**完成单位：**四川大学华西医院

**对本项目的贡献：**1、协助陈龙奇教授完善食管癌数据库随访工作。

2、参与对食管癌切除术应用的三种吻合方法（方法包括半器械侧侧吻合、手工吻合、圆型吻合器吻合）的前瞻性随机对照研究。

3、参与 STMN1 蛋白等在食管癌淋巴结转移中的作用机制的研究。

4、对华西胸外科已行微创手术后的患者进行随访，并将其纳入对照研究，对比微创手术后患者与行开放手术患者术后的生存差异及生存质量。

**11. 完成单位情况，包括单位名称、排名，对本项目的贡献：**

单位名称:四川大学华西医院

排名:第 1 完成单位

对本项目的贡献:

四川大学华西医院是本项目实施的依托单位。四川大学华西医院是国家级医学中心，连续 7 年位居复旦大学排行榜第二位，胸外科为国家重点学科、卫生部国家临床重点专科、大中华胸腔镜外科学院培训基地，同时还是国际食管疾病学会中国分会的主任单位，承接食管疾病治疗规范的国际交流与培训任务。胸外科年食管癌手术超 900 例，开展多种形式的食管癌治疗技术，紧跟国际前沿，积极转化相关理念和技术，科研成果显著，承担多项食管癌科研项目，特别是参与了食管癌诊治相关的国际 TNM 分期标准制定、国家标准《食管癌规范化诊治指南》及《卫生行业标准——肿瘤外科手术分级与准入标准》的编写。确保了本项目处于国内领先、国际先进水平。

四川大学华西医院保证了本项目所需的实验室条件，以及基金的管理。同时，四川大学华西医院全面承担了本项目研究计划的实施、各项研究技术以及人员的支撑和推广应用的基本条件。项目组除全国性指南为参加单位外，其他文章均以四川大学华西医院作为第一作者单位或通讯作者单位，其中 SCI 文章 33 篇。配合本项目实施，华西医院通过举办国际会议（国际食管疾病学会中国分会、华西微创胸外科论坛等）、胸腔镜手术培训班等多种途径推动了项目组成果技术在国内规范化应用。