

附件 3

上海市综合医院中西医结合专项建设 申报书

项目编号： _____

申报类别：重点项目 一般项目

项目名称：中医药在局部晚期非小细胞肺癌放化疗期间的
增效减毒作用研究

项目负责人： _____ 许亚萍 _____

项目牵头单位： _____ 上海市肺科医院 _____ (盖章)

项目起止年月： _____ 2019 年 1 月至 2020 年 12 月 _____

上海市卫生和计划生育委员会
上海市中医药发展办公室
二〇一八年制

填表说明：

1. 本申报书是项目立项评审的主要依据，请申请者实事求是填写。
2. 申报编号暂不填写，由市卫生计生委、市中医药发展办公室统一编号；请按照申请项目类别，在“重点项目”或“一般项目”前控件框中打“√”。
3. 项目建设内容须符合招标内容，要有明确的直接或间接社会、经济效益；预期目标明确，实施步骤可行，预算真实合理。
4. 申请者须严格按照申报书各项内容的提纲、格式和要求填写，不得自行改变版式、取消和增加条目。
5. 申报书一式五份，经申报单位和申报单位上级部门审核同意后上报。
6. 请采用 A4 纸（正文仿宋体“小四”）双面打印。

一、基本信息

项目名称		中医药在局部晚期非小细胞肺癌放化疗期间的增效减毒作用研究			
申报单位信息	单位名称	上海市肺科医院		单位性质	事业单位
	通讯地址	上海市杨浦区政民路 507 号		邮政编码	200433
	单位内主管部门	医务处	主管部门联系人	陈善豪	
	联系电话	18930671978	电子信箱	cshddd@163.com	
	传真号码	021-65113665	组织机构代码	12310000425003733B	
联合单位信息	单位名称		单位性质	组织机构代码	
	上海市中医医院		事业单位	123100004250088410	
负责人信息	姓名	许亚萍	性别	女	
	出生日期	1969. 12. 7	职称	主任医师	
	最高学位	医学博士	从事专业	肿瘤放疗	
	固定电话	021-65115006-2131	移动电话	13817025372	
	传真号码	021-55660301	电子信箱	xuyaping1207@163.com	
	证件类型	身份证	证件号码	330625196912071543	
联合单位负责人信息	姓名	李雁	性别	男	
	出生日期	1961. 7. 4	职称	主任医师	
	最高学位	医学博士	从事专业	肿瘤中医中药治疗	
	固定电话	021-56639828-2602	移动电话	18916767226	
	传真号码	021-56639310	电子信箱	1891676226@163.com	
	证件类型	身份证	证件号码	410105196107041015	

经费来源 (万元)	总经费	50
	市级财政投入	50
	区级财政投入	0
	单位自筹	0
	其他	0
	经费备注	

二、项目概要

包括：背景、目的、主要内容、预期成效等（300字左右）。

背景：肺癌的发病率和死亡率居所有癌症之首，已成为世界范围内的严重公共卫生问题。约 85%的肺癌是非小细胞肺癌，40%以上为疾病局部晚期失去手术机会。根治性同步放化疗是其标准治疗手段，但疗效并不理想，5 年生存率仅 10%左右。由于治疗相关毒副反应的存在，根治性放化疗完成率低是导致其总体疗效差的原因之一。

目的：本研究的主要目的是利用流行病学的研究方法，采用随机双盲、平衡对照研究，评价中医药全程联合放化疗的增效减毒作用，并探索其机制。

主要研究内容：患者随机分两组：试验组接受同步放化疗联合中医药治疗；对照组接受单纯同步放化疗。比较两组患者的 3 级及以上放化疗毒副反应发生率、放化疗完成率、客观有效率、生存率及生活质量。同时，通过检测治疗前后外周血的分子标记物变化，进一步探索不同治疗方法影响治疗疗效和毒副反应的机制。

预期成效：同步放化疗联合中医药组的 3 级及以上毒副反应显著降低；患者放化疗治疗完成率提高、客观有效率提高、生存期延长、生活质量提高。可形成不适合手术局部晚期非小细胞肺癌的治疗规范推广应用。

三、中西医结合工作基础

包括：医院中西医结合工作优势领域、人才队伍、临床工作和科研工作等（1000字左右）。

项目负责单位：

上海市肺科医院为三级甲等肺部疾病专科医院，医院中心实验室为国家卫生部三级实验室，医院下设有专业的国家药物临床试验机构，并获得 CFDA 颁发的证书，临床检验中心通过 ISO 认证，检测设备完备，具备本项目实施的各项检测条件。

医院放疗科目前开放床位 49 张，有医生 13 名，其中副高以上职称 6 名。目前日均放射治疗肺癌患者 200 余例，年门诊量高达 6 万多人次，是目前国内每日治疗肺癌单病种患者数量最大的专科，其中 30%左右的患者为局部晚期非小细胞肺癌需要接受同步放化疗。放疗科拥有国际先进的直线加速器和模拟定位机等医

疗设备，结合临床需求对肿瘤组织放射敏感性、放射治疗生物剂量学及放射防护等开展了大量科研工作。近年来高质量完成多项包括国家自然科学基金、卫生部卫生行业科研专项及上海市科研基金等系列临床和基础研究科研项目。累计发表学术论文 130 余篇。

医院中西医结合科拥有床位 47 张，其中中医药扶正抗癌治疗肺部肿瘤、中医药联合放化疗减毒增效治疗是其研究方向。目前有医生 8 名，其中副高以上职称 4 名。承担国家自然科学基金、上海市科委等国家级省部级科研课题多项。在辨证论治晚期非小细胞肺癌方面取得了一定成绩，发现将中医辨证论治加化疗可提高晚期非小细胞患者的疾病控制率、延长中位生存期和减少毒副反应的发生，从而提高患者生活质量。

项目负责人许亚萍教授师从国内著名肿瘤放疗学家于金明院士，其带领的肿瘤放疗科团队在规范的精准放疗的基础上发挥多学科治疗特色，开展多学科交叉的肿瘤治疗模式。有负责或参与完成中医药放疗增敏研究的经历；作为第一负责人高质量完成的科研项目成果有国家自然科学基金项目、卫生部卫生行业科研专项、省部共建等多项研究。发表专业学术论文 90 余篇。科研成果主持或参与获教育部科技奖、中国抗癌协会科技奖、省科技进步奖等各类奖项 10 余项。其带领的团队有丰富的临床多中心领导经验，在技术上可以保证本项目顺利完成；所在单位支持，有充足的患者来源保障，可以确保本研究高质量完成。

项目联合单位：

上海中医药大学附属市中医医院是一所中医特色浓厚的三级甲等综合性中医医院，上海市中医医院肿瘤科为上海市较早开展中医药和中西医结合治疗肿瘤的专科之一，也是医院重点发展的临床学科之一。2011 年 12 月成为国家中管局“十二五”重点专科。在多年的专科建设中，形成了针对优势病种肺癌、结直肠癌、乳腺癌的较为完善中医诊疗方案。目前实际开放床位 90 张，有医生 24 名，其中教授、主任医师 6 名，副教授副主任医师 6 名。科室坚持“科研带动临床，临床促进科研”的方针，紧紧围绕优势病种，积极开展各项科学研究。多年来，获得国家自然科学基金、国家中医药管理局、上海市自然科学基金、上海市卫生局等基金支持项目共 33 项，科研经费共计 200 多万元，重点学科建设经费 600 万元。发表论文 120 余篇。

项目联合单位负责人李雁教授在国医大师刘嘉湘教授扶正治癌学术思想指导下,主要开展中医药通过机体免疫系统的调节防治恶性肿瘤的相关基础和临床研究。2012-2017年共发表肺癌临床与基础研究论文25篇,其中7篇SCI论文。共立项肺癌局级以上课题11项,其中国家自然科学基金4项,上海市自然科学基金2项。科室形成较为完善的肺癌中医诊疗方案。

本项目为医院、科室及专家的强强联手,项目从基础到临床到成果转化具备优越的科研条件基础及扎实的人员团队基础。

四、立项依据

包括:背景、目的、意义;国内外相关领域发展现状分析;拟解决中西医结合关键问题;本项目可行性分析(3000字以内)。

(一) 背景、目的、意义

在所有的癌症中,肺癌的每年发病率和死亡率最高,成为世界范围内的公共卫生问题。约85%的肺癌是非小细胞肺癌,40%以上为疾病局部晚期失去手术机会。根治性同步放化疗是其标准治疗手段,但疗效并不理想,5年生存率仅10%左右。由于治疗相关毒副作用的存在,根治性放化疗完成率低是导致其总体疗效差的原因之一。

我们多年临床观察发现,放射治疗中绝大多数患者表现为“热毒伤肺、痰瘀互结”的证候,个别患者会兼杂其他证候;放射治疗加同步化疗,此时,毒副作用表现主要仍为放疗损伤为主;化疗期间绝大多数患者中医证候表现为“气血不足、脾虚及肾”,个别患者出现兼杂其他证候的情况。根据中医真实世界临床特点,对于有兼杂其他中医证候者,本研究在既定使用的中药颗粒剂基础上加用对症兼杂的颗粒剂,对照组加用使用模拟兼杂证的安慰颗粒剂。本研究的主要目的是利用流行病学的研究方法,采用随机双盲、平衡对照的研究,评价中医药全程联合放化疗的增效减毒作用,并探索其机制。

本项目通过大样本的规范化临床研究,以期通过中医药减轻放化疗毒副作用,从而提高肺癌患者生存质量和延长生存期;同时解决肺癌诊疗过程缺乏中医药干预大样本循证证据、无法支持临床应用规范的瓶颈问题,探索出符合中国国情和特色的中西医结合整体治疗手段,建立可推广应用的临床治疗技术方案,该方案临床上使用,可降低严重影响放化疗完成的治疗相关事件10%以上,放化疗完成率明显提高,进而整体提高局部晚期非小细胞肺癌的治疗疗效。

(二) 国内外相关领域发展现状分析

肺癌是目前恶性肿瘤相关性死亡中的首要原因。在中国,肺癌发病率、死亡率均居首位,新增肺癌病例超过全球新增病例的30%,死亡人数超过全球1/3。随着发病率和死亡率的升高,肺癌已经成为我国一个重要的公共卫生问题,其防

治是本世纪我国医疗行业的重要课题。非小细胞肺癌占了肺癌患者的近 85%。约 40%的非小细胞肺癌患者在诊断时已属疾病局部晚期或伴其他内科疾病而不能手术切除，根治性放化疗是其最主要的治疗模式，获得根治性剂量的放化疗对非小细胞肺癌患者来说意义重大。然而，尽管随着各种肿瘤放射治疗技术的发展和化疗新药的开发，肺癌的放化疗疗效有了一定程度的提高，但总的结果并不理想，5 年总生存率不足 10%。过去十年，临床和转化研究取得了巨大进步，尤其是近几年分子靶向药物的广泛使用，使非小细胞肺癌患者的生存期得到延长，生活质量显著提高。但事实上，大多数的局部晚期非小细胞肺癌无靶向治疗适应症（无 EGFR 等基因的突变）的。主要原因是近 1/3 的患者因不能耐受治疗所致毒副反应导致无法完成放化疗为主的标准治疗方案。因此，减轻放化疗的毒副反应、提高治疗完成率是延长局部晚期非小细胞肺癌患者生存时间的重要举措。

随着研究的深入与认识的提高，临床肿瘤诊治已经从过去一味追求杀灭肿瘤，走向了全面衡量诊疗措施对于患者功能影响的时代，重视患者的治疗副反应，以延长生存期、提高生存质量为目的，已成为中晚期恶性肿瘤临床研究的主要目标。中国传统医学的存在，使得我们在面对肿瘤综合治疗带来的副作用时，有了更多的研究思路 and 方向。中医药研究者通过大量的临床实践和研究结果证实：中医药治疗具有调节人体内环境平衡、减轻放化疗毒副反应、增强疗效、提高放化疗完成率的作用；同时有增强机体的抗癌能力预防复发和转移等作用，从而延长患者生存时间和提高患者生活质量。越来越多的证据提示具有增效减毒作用的中医药联合放、化疗是治疗恶性肿瘤的一种有希望的治疗模式。

然而，以往的中医药临床研究工作多数为分散性内容，对肺癌放化疗期间表现出来的共性问题缺乏研究，以个体化治疗的观察性研究居多、间隙性而非全程干预的研究居多、以及“一方用到底”的观察性研究居多，以致符合高等级循证医学证据的中医药干预成果不多，公信力不高；这种现象既不符合中医的真实世界临床实践，也不符合中医辨证论治原则，不利于临床推广应用，直接影响中医药肺癌治疗中的地位与进一步发展，也无法更好地服务于社会。

因此我们认为，利用流行病学的研究方法，采用随机双盲、平衡对照的研究，客观评价中医药全程联合放化疗的增效减毒作用，研发中医药结合放化疗的整体治疗技术，在提高局部晚期非小细胞肺癌患者的总体治疗疗效、延长生存期

和提高患者生活质量方面将有重要意义。

（三）拟解决中西医结合关键问题

根据 NCCN 指南，局部晚期非小细胞肺癌患者标准治疗是同步放化疗，但 5 年总生存不超过 10%，主要原因是近 1/3 患者因不能耐受治疗所致毒副反应导致无法完成放化疗为主的标准治疗方案。因此，减轻放化疗的毒副反应、提高治疗完成率是延长非小细胞肺癌患者生存时间的重要举措。

本研究基于放疗或放化疗同步治疗阶段中医证候为“热毒伤肺、痰瘀互结”为主、化疗阶段中医证候为“气血不足、脾虚及肾”为主的实践认识，不同阶段给予不同中药结合治疗；采用随机双盲、平衡对照试验方法，在放化疗治疗期间联合辨证使用中药，以 3 级及以上的放化疗毒副反应为主要研究终点，放化疗治疗完成率、临床疗效、生存期和生存质量等指标为次要研究终点。以期降低严重影响放化疗完成的治疗相关事件 10%以上，使放化疗完成率明显提高，形成适宜推广应用的中药辨证联合放化疗增效减毒的整体治疗方案。

（四）项目可行性分析

局部晚期非小细胞肺癌患者同步放化疗不同阶段的中医证型规律及中医治疗的切入点是本研究的技术关键。根据本研究团队前期临床实践的经验及观察：

1、放疗或放化疗同步治疗期间，我们认为患者中医证型以“热毒伤肺、痰瘀互结”为主，中医干预的切入点应该是预防放射性肺炎的发生、减轻放疗毒副反应，保证后续的巩固化疗得以按时实施，治拟清肺化痰、理气祛瘀之法。

2、巩固化疗期间，我们认为患者中医证型以“气血不足、脾虚及肾”为主，中医干预的切入点应该是增加免疫功能、升高血细胞数，保证化疗的顺利实施，从而保证化疗起到应有的疗效，提高肺癌患者生存质量和延长生存期。治拟健脾益肾、补益气血之法。

针对本研究，我们前期已有较充分的工作基础：1) 在局部晚期非小细胞肺癌的根治性同步放化疗的研究方面，我们已完成两项 II 期临床试验，论文分别发表在 Lung Cancer 杂志和 BMC Cancer 杂志，我们发现同步放化疗的治疗完成率在 70%左右，治疗不能完成的原因最主要还是放射性肺炎的发生；2) 我们还发现，对于放疗导致的机体损伤以放射性肺炎为主，放射性肺炎早期中医病机为“热毒蕴肺、耗伤肺津、痰瘀互结”的病机观点，从“早期干预是关键”的角度

考虑，以“清热解毒、祛瘀化痰”为治则，采用中医传统方剂麻杏石甘加味方剂治疗，在临床治疗放射性肺炎中可取得良好效果；3) 对于化疗导致的机体损伤，我们根据大量的临床、基础研究结果提出化疗导致机体“气血不足、脾虚及肾”的病机观点，以“补益气血、健脾补肾”为治疗原则，可采用龟鹿二仙胶为基础方加味治疗。

五、专项建设目标

通过大样本的规范化临床研究，以期显著减轻放化疗毒副反应，提高肺癌患者生存质量和延长生存期；同时解决肺癌诊疗过程缺乏中医药干预大样本循证证据、无法支持临床应用规范的瓶颈问题，探索出符合中国国情和特色的中西医结合整体治疗手段，建立可推广应用的临床治疗技术方案，该方案临床上使用，可降低严重影响放化疗完成的治疗相关事件 10%以上，使放化疗完成率明显提高，从而整体提高局部晚期非小细胞肺癌的治疗疗效。依托本项目，计划申报国家专利 2 项。

本项目研究取得预期成果后，形成的技术规范将立足于中医理论基础，选取传统的中医方剂，制成易于口服、易于保存、患者服药依从性较好的颗粒剂型，在临床上推广应用，从而服务于数量巨大的肺癌人群，改善患者生活质量、延长生存时间；还可以推广应用于其他接受放疗、化疗的肿瘤患者；改善患者的治疗，促进患者家庭及社会和谐，具有显著的社会效益；从卫生经济学方面，充分正确发挥中医药“简、便、验、廉”的作用，减少使用因放化疗毒副反应而预防或治疗并发症所需药物，缩短住院时间，从总体上减少医疗费用，实现医疗资源的合理利用，产生良好的经济效益。

本项目的完成，在有望形成行业技术规范、产生两项有自主知识产权的发明专利的同时，可以依托项目研究成果，开发用于放疗、化疗增效减毒的新产品。

六、实施内容

实施内容、方法、技术路线、设计方案、预期实施结果等。

(一) 实施内容、方法

【研究对象】

2019年01月至2020年12月，来源于两家临床研究单位、符合入组标准的住院及门诊治疗的非小细胞肺癌患者。

1. 入组标准：

1) 经病理确诊的局晚期非小细胞肺癌，不适合行手术治疗而可接受放化疗的患者；

2) 年龄18岁~70岁；ECOG PS 0~1；预计生存期 ≥ 6 个月；

3) 无主要器官的功能障碍，心、肝、肾功能基本正常，化验指标达到以下要求：血液：白细胞 $>4.0 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞绝对值 $>1.5 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ ，血红蛋白 $>110g/L$ ；肝功能：血清胆红素低于最大正常值的1.5倍；ALT和AST低于最大正常值的1.5倍；BUN、CR在正常范围之内；

4) 肺功能：治疗前FEV1 $>45\%$ ，DLCO $>60\%$ ；

5) 除I期宫颈癌和皮肤基底细胞癌外无其他癌症；

6) 患者依从性好，能理解本研究的情况并签署知情同意书。

2. 排除标准：

1) 合并任何急性或慢性疾病不适合接受放化疗；

2) 既往有除I期宫颈癌和皮肤基底细胞癌外的其他癌症病史，或做过肺叶切除或全肺切除；

3) 有活动性的全身感染，或肺部、心包感染；

4) 妊娠或哺乳期妇女；

5) 对方案依从性差，研究者认为不宜参加本试验者。

3. 剔除和脱落病例标准：

1) 未按规定治疗，无法判断疗效者；

2) 资料不全，影响疗效或安全性判断者；

3) 治疗过程中发生意外事件而不能坚持治疗者；

4) 治疗过程中患者不配合治疗者。

【临床治疗方案】

1. 随机分组：聘请有丰富经验专职从事 GCP 工作的临床统计学专家，在充分了解、讨论的基础上，确定临床研究样本量、随机研究方案。

共计划入组 292 例患者，按照 1：1 的比例随机分为试验组和对照组。针对兼顾中医兼杂证治疗的情况，采用区组随机、平衡的原则进行随机分组表制作，并内置于中央随机系统。由研究者在患者入组时通过基于网络的中央随机系统获取患者的随机号，并通过中央随机系统获取每一次的双盲药物编号，从而保证随机分组隐藏和双盲法的实现。中央随机系统设置应急破盲员角色，当需要紧急破盲时，可有系统完成破盲。随机分组表、药物编盲均由不参与临床研究和最终统计分析的专业人员完成，并负责盲底的保管。

2. 药物制备：

治疗方案中涉及药物的质量、制品生产均符合我国 GMP 标准。研究使用的药物由项目组提供中药方剂，通过招标采购于有中药颗粒剂生产许可证的供应商；模拟安慰颗粒剂通过招标采购于有食品生产许可证的生产厂商，要求与对应中药颗粒剂色、香、味、外形一致，第三者无法肉眼区别。

所选中医药方如下：

- 加味改良麻杏石甘汤颗粒剂；
- 根据中医证型情况，制备简单的化湿、祛瘀、清热等中药颗粒剂，

当参加试验者有兼杂证时予以加用；对照组平衡给予相应的模拟安慰颗粒剂。

3. 治疗方法：

患者具备入组条件，同意参加本试验时，中央随机系统随机在顾及中医兼杂证情况下确定双盲药物编号，进入临床试验。对照组和试验组均根据 NCCN 的非小细胞临床实践指南原则接受标准的放化疗，在此治疗基础上，试验组加用对应的中药颗粒剂，对照组加用模拟安慰颗粒剂。

我们多年临床观察发现，放射治疗中绝大多数患者表现为“热毒伤肺、痰瘀互结”的证候，个别患者会兼杂其他证候；放射治疗加同步化疗，此时，主要治疗以放疗为主，毒副反应表现主要仍为放疗损伤为主；化疗期间绝大多数患者中医证候表现为“气血不足、脾虚及肾”，个别患者出现兼杂其他证候的情况。根

据中医真实世界临床特点，对于有兼杂其他中医证候者，本研究在既定使用的中药颗粒剂基础上加用对症兼杂的颗粒剂，对照组加用使用模拟兼杂证的安慰颗粒剂。

- **放疗或同步放化疗：** 试验组放疗开始至结束服用麻杏石甘汤为主的中药颗粒剂，每天 2 次，对照组则使用安慰剂，服药时间和方法同治疗组。

- **放化疗增效减毒方为改良的麻杏石甘汤，具体处方为：** 北沙参15g，麦冬15g，生黄芪30g，参三七9g，鸡血藤30g，石韦30g，当归15g，枸杞子15g，制黄精15g。

- **存在中医兼杂证者，加用针对兼杂证的中药颗粒剂。** 对照组平衡使用模拟安慰颗粒剂。

4. 用药注意事项（包括合并药物的规定）：

4.1 本临床研究过程中，强调治疗方案、药物剂量的规范化，但根据患者年龄、毒副反应程度等，可适当调整化疗、中药等剂量。

4.2 研究期间不可使用的治疗

在临床研究期间应停止使用成份或来源不明，方法不科学规范的抗肿瘤治疗药物或治疗手段。

4.3 研究期间可同时使用的药物

在研究期间根据需要可伴随使用的药物及使用情况如下：

- 当试验药物引起不良反应需进行治疗时，可给予对症处理的药物；当放射引起肺炎反应等毒副反应时，可给予相关药物对症处理；

- 当化疗药物引起白细胞减少等毒副反应时，可给予相关药物对症处理；

- 当患者因化疗而引起呕吐时，可给予止呕剂；

- 当患者因其它原因出现症状时，可用对症治疗药物。

所有同时使用的药物均应在 CRF 表上记录，并予以说明。

【观察指标】

1. 一般记录项目

姓名、性别、年龄、联系方式、诊断、病史、生命体征、体格检查等。

2. 诊断指标

病理诊断、临床症状和体征、影像学检查（CT 或 MRI、B 超、X 线等）等。

3. 研究评估指标

3.1. 主要研究终点

- 3 级及以上的放化疗毒副反应（NCI CTC 4.0 版）

3.2. 次要疗效指标

- 放化疗完成率
- 临床客观有效率：采用 RECIST 1.1 标准评价
- 总生存时间
- 生活质量评价：采用肺癌生存质量量表（QOL-FACT-L）评价治疗方案对患者生存质量的影响。

- 症状缓解评价：参照《中药新药临床指导原则》，按治疗前、后证候积分值的变化评定疗效。

- 免疫功能评价：根据《中药新药临床指导原则》中免疫功能评价标准执行，观测 NK/T 细胞亚群变化以评价治疗方案对患者免疫功能的影响。

3.3. 经济性评价指标

从住院收费系统导出各病例的医疗费用，如西药费、中成药费、中草药费、放射费、化验费、输氧费、诊疗费、治疗费等，从药物经济学角度计算医疗成本，比较各组的成本—效果比。

3.4. 依从性评价指标

根据研究方案规定的标准可判定受试者的依从程度，达到此标准者，称依从性高，否则就是依从性低。通常是以大部分达到治疗目标的受试者已完成疗程的量达到 80~120% 作为判别指标。判定依从性所依据的公式为：

$$\frac{\text{受试者完成治疗的疗程数}}{\text{受试者应接受治疗的疗程数}} \times 100\%$$

【数据管理与统计分析】

1. 病例报告表与数据的记录

根据研究方案的内容设计病例报告表（CRF）。病例报告表是临床试验受试者的原始文件，研究者填写每个入选病例的病例报告表，完成的病例报告表由临床

监查员审查后进行数据录入。数据录入后，病例报告表的内容不再作修改。

研究者必须在诊治受试者同时填写病例报告表，保证数据记录及时、完整、确、真实。病例报告表做任何有证据的更正时只能划线，旁注改后的信息，由研究者签名并注明日期。不得擦涂、覆盖原始记录。

2. 数据管理

研究数据的管理采用基于网络的“电子 CRF 与数据管理系统”。为保证数据录的准确性，应由两个数据录入员独立进行双份录入并校对。对存在的疑问，数据管理员将产生疑问解答表(DRQ)，向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数管理员根据研究者的回答进行数据修改、确认与录入，必要时可以再次发出 DRQ 全部病例数据录入完成后，有关数据管理人员进行数据的逻辑检查，最后完成《据管理报告》，由主要研究者、统计分析人员等对数据进行最后审核，并按统计分计划书划定分析人群后对数据库进行锁定，交统计分析人员进行统计分析。锁定的数据文件不可再做改动。数据锁定之后发现的问题，经确认后可在统计分析程中进行修正。

3. 统计分析

3.1 统计分析方法

定量指标的描述采用均数、标准差、中位数、最小值、最大值。分类指标的描述用各类的例数及百分数。符合正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验和方差分析，不符合正态分布的计量资料的组间比较采用秩和检验；组内比较采用配对 t 检验、配对秩和检验或重复测量方差分析。两分类或无序多分类资料的组间比较采用卡方检验，等级资料的组间比较采用秩和检验。时序依存资料采用生存分析、绘制生存曲线，组间比较采用 log-rank 检验，多因素分析采用 COX 回归分析。所有统计学检验，以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.2 统计分析人群

(1) 全分析集 (FAS)：所有随机入组并至少接受一次试验药物治疗的病例的集合。对疗效指标进行分析时，FAS 集中的缺失值采用末次观测向前结转 (LOCF) 方法进行处理。

(2) 符合方案集 (PPS)：指符合纳入标准并按照试验方案规定完成治疗的病例的集合，即符合试验方案、依从性好、未服用禁用药物、完成有效性（至少是主要疗效）评价的病例。

(3) 安全数据集(SS): 至少接受一次治疗, 且有安全性指标评价记录实际数据。

对全局评价指标、主要疗效指标, 同时进行 PPS 和 FAS 分析。

【转化性研究的探索】

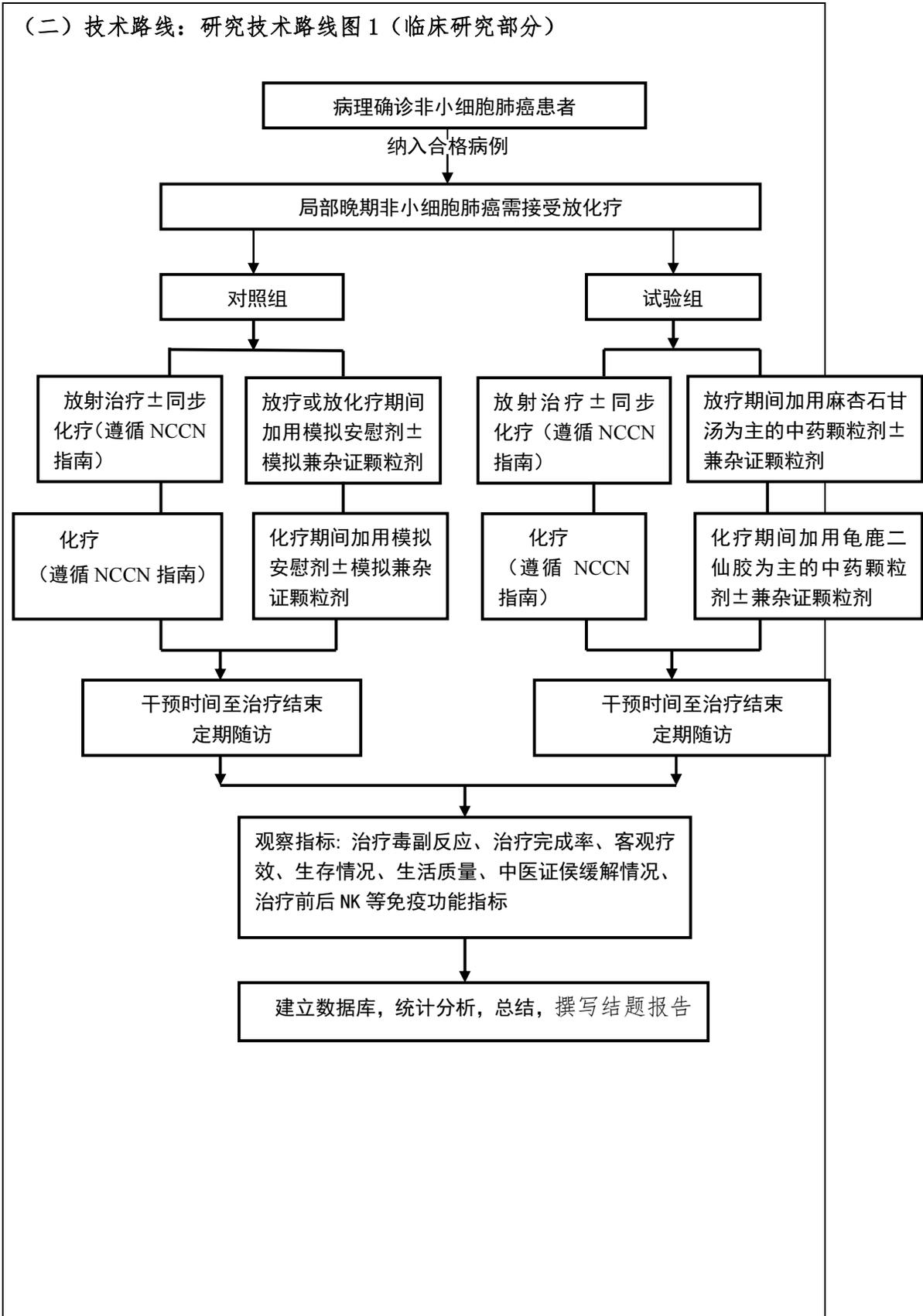
1. 患者知情同意情况下, 在放疗前(1 周内)、放疗结束(结束后 1 周内), 均采集患者抗凝和不抗凝外周血各 5ml, 分离血清、血浆和有核细胞层, -80°C 冰箱保存待用;

2. 用 ELISA 方法检测血清中 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 的表达; 用 TaqMan-MGB 探针等位基因特异的实时荧光 PCR 技术检测 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 基因多态性;

3. 用 Logistic 模型及广义估计方程模型分析 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 表达及基因型与临床治疗疗效及放化疗毒副反应的相关性;

4. 分析患者临床中医证候、放化疗前及放化疗后外周血生物标记物检测结果、临床疗效及放化疗毒副反应与不同治疗方法的相关性, 进行中医药增效减毒的可能机制分析。

(二) 技术路线：研究技术路线图 1（临床研究部分）

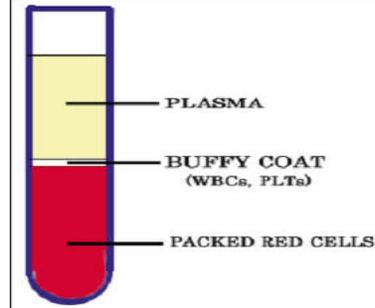


研究技术路线图 2 (转化性研究部分)

第一阶段: 外周血标本收集

放疗前 (1 周内)、放疗结束 (结束后 1 周内) 各采集患者抗凝和不抗凝外周血 5ml。

分离血清、血浆和有核细胞层, -80℃ 冰箱保存待用。



第二阶段: 分子生物标记物检测

用 ELISA 方法检测血清中 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 的表达。

用 TaqMan-MGB 探针等位基因特异的实时荧光 PCR 技术检测 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 基因多态性。

生物信息学分析。

第三阶段: 验证分析

用 Logistic 模型及广义估计方程模型分析 TGF β 1、IL-8、OPN、CEA、CYFRA21-1 及 IL-6 表达及基因型与临床疗效及放化疗毒副反应的相关性。

分析患者临床中医证候、放化疗前及放化疗后外周血生物标记物检测结果、临床疗效及放化疗毒副反应与不同治疗方法的相关性, 进行中医药增效减毒的可能机制分析。

(三) 设计方案

随机、对照、开放的优效性 III 期临床研究。

样本量估算：样本量估算采用试验组与对照组 1:1 比例分配的优效性检验公式：

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 [P_C(1 - P_C) + P_T(1 - P_T)]}{(P_T - P_C)^2}$$

按照主要效应指标总体 3 级及以上放化疗毒副反应发生率估算：P_c为对照组率，本研究中对照组预期总的 3 级及以上放化疗毒副反应发生率为 34%，则 P_c=0.34，预计试验组预期总的 3 级及以上放化疗毒副反应发生率为 20%，则 P_T=0.20。α 为第 I 类误差，取 α=0.05，则单侧 Z_α=1.645；β 为第二类误差，取 β=0.20，则 Z_β=0.842。计算的每组样本量为 n=121。考虑脱落因素，进行样本量 20%的扩大，每组样本量为 146。按照试验组与对照组 1:1 比例分配，两组总的样本量为 292 例。

(四) 预期实施结果

通过大样本的规范化临床研究，以期显著减轻严重的放化疗毒副反应，提高肺癌患者生存质量和延长生存期；同时解决肺癌诊疗过程缺乏中医药干预大样本循证证据、无法支持临床应用规范的瓶颈问题，探索出符合中国国情和特色的中西医结合整体治疗手段，建立可推广应用的临床治疗技术方案，该方案临床上使用，可降低严重影响放化疗完成的治疗相关事件 10%以上，使放化疗完成率明显提高，进而整体提高局部晚期非小细胞肺癌的治疗疗效。

七、评估指标

包括：指标需量化，列明年度指标和终期指标。

1. 产出指标

- (1) 在国际知名学术刊物发表 SCI 论文 4 篇（每年度基础和临床各 1 篇）；
- (2) ~~参加国际学术会议，在重要国际学术期刊发表会议摘要 2 篇（每年度 1 篇）；~~
- (3) ~~参加国内学术会议，争取会议口头报告 4 次（每年度基础和临床各 1 次）；~~
- (4) 争取申报研究相关发明专利 2 项（研究过程中每年度 1 项）；
- (5) 努力申报上海市级科研成果（项目完成论文发表后申报）。

2. 效果指标（项目完成后评估）

- (1) 试验组 3 级及以上放化疗毒副反应发生率较对照组下降 14%；
- (2) 试验组放化疗完成率、客观有效率、总生存、生活质量均较对照组提高；
- (3) 形成有循证医学证据支持、中西医同行公认、体现国内外先进水平的临床路径或诊疗方案。

八、进度安排（细化到季度）

年度	工作安排
2019	<p>2019 年 1 月-2019 年 3 月 完善综合治疗方案，完善研究计划书，制定 CRF 表，签署临床研究任务书；召开课题第一次协调会议，召开课题启动会议；开展临床试验人员培训；就课题实施过程中发现的实际问题进行协调；完成入组 50 例。</p> <p>2019 年 4 月-2019 年 6 月 召开课题第二次协调会议，就课题实施过程中发现的实际问题进行协调，检查入组进度与 CRF 表填写情况，完成入组 50 例。</p> <p>2019 年 7 月-2019 年 9 月 完成入组 50 例。初步观察研究结果，依据研究进展适当调整病例数。</p> <p>2019 年 10 月-2019 年 12 月 2019 年 12 月中旬召开课题中期协调会议，进行课题中期评估和</p>

	总结，调整方案和研究计划，完成入组 50 例。
2020	<p>2020 年 1 月-2020 年 3 月 召开课题第三次协调会议，就课题实施过程中发现的实际问题进行协调，完成入组 50 例。</p> <p>2020 年 4 月-2020 年 6 月 完成入组 50 例。召开课题第四次协调会议，增加部分医院为推广临床方案应用的医院。</p> <p>2020 年 7 月-2020 年 9 月 继续补充入组试验过程中脱落的病例数。完成 CRF 表格数据整理，开展研究后期随访。</p> <p>2020 年 10 月-2020 年 12 月 完成后期病例随访，整理数据，交统计学专家进行数据分析处理，揭盲；召开课题第五次协调会议，分析研究结果，撰写结题报告，项目验收。</p>
本项目应于 2020 年 12 月 31 日前完成	

九、组织管理和利益分享机制

项目的组织管理和利益分享机制（包括组织方式、产学研结合、财政资金和自筹经费使用机制，知识产权分享机制等）。

组织方式

1、具体任务分配：项目采用中央随机系统随机分配入组、两个临床中心同时进行，项目负责单位负责 292 例患者的主要临床研究任务；项目合作单位主要提供中医药方案的配方和指导，以及在研究过程中的调整。

2、按照签订的项目任务书具体实施项目，按照规定管理和使用项目经费，落实项目约定支付的自筹经费及其它配套条件。

3、知识产权：甲方单独产生的知识产权成果归甲方所有，乙方单独产生的知识产权成果归乙方所有，双方合作产生的知识产权结果归双方所有。

4、保密协议：双方互为本项目涉及知识产权成果或商业信息承担保密义务，未经拥有方书面许可，不得以任何形式向协议签订方之外的其他单位或个人透漏

5、接受监督检查、验收和绩效考评。

十、经费预算 50.00（万元）

一级 明细	金额	二级 明细	金额	三级明细				测算依据
				明细内容	申请金 额	单价	数量	
试剂 耗材 费	2.5	中药 制剂	2.5	麻杏石甘 汤颗粒	2.5	0.001 万/人/ 次	2482 次服 用量	实验组 146 人次*0.001 万/人/次 *17天
试剂 耗材 费	5.0	中药 制剂	5.0	龟鹿二仙 胶颗粒	5.0	0.001 次	4964 次服 用量	实验组 146 人*0.001万 /人/次*17 天*2次/天
试剂 耗材 费	1.8	中药 制剂	1.8	安慰剂	1.8	0.00025 万/人/ 次	7446 次服 用量	对照组 146 人次 *0.00025万 /人/次*17 天*3次/天
试剂 耗材 费	9.6	试剂 盒	9.6	ELISA 试剂盒	9.6	0.4/盒	24 盒	GFβ1、 IL-8、OPN、 CEA、 CYFRA21-1 及 IL-6 各 4 盒
试剂 耗材 费	9.6	试剂 盒	9.6	TaqMan-MGB 探针等位基 因检测试剂 盒	9.6	0.4/盒	24	TGFβ1、 IL-8、OPN、 CEA、 CYFRA21-1 及 IL-6 各 4 盒
测 试 加 工 费	6.5	NK 免 疫 功 能 检 测	6.5	NK 免疫功能 检测	6.5	0.011 万元/次	584 人次	入组患者 292例*2次 *0.012万元 /次
差	2.0	国内	2.0	内外会议	2.0	0.5	4人	课题相关国

一级 明细	金额	二级 明细	金额	三级明细				测算依据
				明细内容	申请金 额	单价	数量	
旅 费		会议					次	内会 0.5 万 元/次*8 次
差 旅 费	2.0	国际 会议	2.0	国际会议	2.0	1.0	2 人 次	课题相关国 际会议 1.0 万元/次*2 次
文 献 出 版 与 信 息 费	1.8	发表 论 文, 信 息 查 询	1.8	发表论文, 信 息查询	1.8	0.2	多次	发表论文, 信息查询等 费用
劳 务 费	7.2	学生 劳 务 费	7.2	研究生劳 务 费	7.2	0.2	36 个 月	学生 2 个 *0.2 万元/ 月/人*9 月/ 年*2 年
劳 务 费	1.0	临时 人 员 费 用	1.0	临时人员费 用	1.0	0.1	10 个 月	0.1 万元/月 *10 月
专 家 咨 询 费	1.0	专家 咨 询 费	1.0	专家咨询费	1.0	0.2	5 次	课题相关的 专家咨询费 0.2 万元/次 *5 次

预算编制:

预算审核:

参照《上海市科研计划专项经费管理办法》（沪财教[2013]67号）有关要求编制。

十一、申报团队成员情况

负责人条件（包括专业基础、临床工作情况、研究成果、承担项目、获得奖励等）。

主任医师，教授，肿瘤学博士。兼任国内本专业多个协会的常委、委员以及国内外多本专业期刊的编委和审稿专家。师从国内著名放疗学家于金明院士学习胸部恶性肿瘤的精准放疗，曾赴美国密歇根大学癌症中心和短期赴美国杜克大学癌症中心做访问学者。长期从事肺癌基础和临床研究，有 25 年临床工作经验，主持或作为分中心 PI 主持包括国自然、省部共建、RTOG 国际临床试验及卫生部卫生行业科研专项等各类科研项目及国际国内多中心临床研究 20 余项，在国内较早开展了早期肺癌体部立体定向放射治疗（SBRT）、局部晚期肺癌同步放化疗、肺癌影像引导放射治疗（IGRT）以及生物标记物引导肺癌精准放疗等新技术的研究和临床推广应用，已成功举办相关国家级继教学习班 6 期。目前已发表专业学术论文 90 余篇，以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 22 篇，单篇他引最高 170 余次。科研成果主持或参与获教育部科技奖、中国抗癌协会科技奖、浙江省科技进步奖、山东省科技进步奖和浙江省自然科学学术奖等各类奖项 10 余项。近年来，局部晚期非小细胞肺癌的同步放化疗及晚期肺癌患者的多学科综合治疗等临床科研成果 10 余次在世界肺癌大会（WCLC）和美国肿瘤放疗大会（ASTRO）等国际学术会议上受邀作口头报告，其中，靶向药物联合放疗治疗非小细胞肺癌脑转移的科研成果 70 余次被包括 JCO 等国际著名 SCI 收录的刊物所引用；还主编了《胸部肿瘤放射治疗策略》及《胸部肿瘤放射治疗图解手册》，主译了《肿瘤放疗最新进展——IMRT、IGRT、SBRT》，并主持编写了《常见恶性肿瘤治疗管理及技术规范》中的《肺部恶性肿瘤放射治疗》章节。在肺癌包括中医中药等的多学科综合治疗方面临床经验丰富、理念先进。

以第一作者或通讯作者发表的 SCI 论文：

(1) Sun XJ, Han SY, Gu FY, Wang Z, Wang YZ, Xu YP*. A Retrospective Comparison of Taxane and Fluorouracil-based Chemoradiotherapy in Patients with Inoperable Esophageal Squamous Cell Carcinoma. . Journal of Cancer. 2016(7)1066-1073

(2) Xu YP, Lin G, Sun XJ, Yan MH, Zhang G, Hu JL, Sun WY, Yu JM. C-Met as a Molecular Marker for Esophageal Squamous Cell Carcinoma and Its Association with Clinical Outcome. J Cancer 2016; 7(5):587-594

(3) Sun XJ, Deng QH, Jiang H, Ji YL, Zheng YD, Xu YP*, Ma SL. A Phase II Study of Endostatin in Combination with Paclitaxel, Carboplatin, and Radiotherapy in

Patients with Unresectable Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *BMC Cancer*, (2016) 16:266

(4) Yaping Xu, Yuanda Zheng, Xiaojiang Sun, Xinmin Yu, Jialei Gu, Wei Wu, Gu Zhang, Jinlin Hu, Wenyong Sun, Weimin Mao, Concurrent radiotherapy with gefitinib in elderly patients with esophageal squamous cell carcinoma: Preliminary results of a phase II study. *Oncotarget*. 2015 Nov 10;6(35):38429-39

(5) Lin G, Han SY, Xu YP*, Mao WM. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in esophageal cancer: a meta-analysis of published studies, *Diseases of the esophagus*. 2015 Nov 6.

(6) Shuiyun Han, Feiying Gu, Gang Lin, Xiaojiang Sun, Yuezhen Wang, Zhun Wang, Qingren Lin, Denghu Weng, Yaping Xu*, Weimin Mao, Analysis of Clinical and Dosimetric Factors Influencing Radiation-Induced Lung Injury in Patients with Lung Cancer. *Journal of Cancer*. 2015 Sep 15;6(11):1172-8.

(7) Chang-Juan Tao, Gang Lin, Ya-Ping Xu*, Wei-Min Mao*, Predicting the Response of Neoadjuvant Therapy for Patients with Esophageal Carcinoma: an In-depth Literature Review, *Journal of Cancer*. 2015 Sep 15;6(11):1179-86

(8) GANG LIN, XIAO-JIANG SUN, QIAN-BO HAN, ZHUN WANG*, YA-PING XU*, JIA-LEI GU, WEI WU, GU ZHANG, JIN-LIN HU, WEN-YONG SUN and WEI-MIN MAO, Epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene amplification are associated with aggressive biological behaviors of esophageal squamous cell carcinoma, *Oncol Lett*. 2015 Aug;10(2):901-906

(9) Ya-Ping Xu, Bo Li, Xiao-Ling Xu, and Wei-Min Mao, Is There a Survival Benefit in Patients With Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2015 Jun; 94(23):879

(10) ZHUN WANG, QIAN-BO HAN, JIA-LEI GU, XIN-MIN YU*, XIAO-JIANG SUN, QING-REN LIN, JUN FANG, YUE-ZHEN WANG, YA-PING XU* and WEI-MIN MAO, Clinical significance of gefitinib antitumor activity in patients with lung adenocarcinoma, *Oncol Lett*. 2015 Jan;9(1):257-261

- (11) YUANDA ZHENG, XIAOJIANG SUN, JIAN WANG, LINGNAN ZHANG, XIAOYUN DI and YAPING XU*, FDG-PET/CT imaging for tumor staging and definition of tumor volumes in radiation treatment planning in non-small cell lung cancer, *Oncol Lett*. 2014 Apr;7(4):1015-1020
- (12) Weili Wang#, Yaping Xu#, Matthew Schipper, Martha M. Matuszak, Timothy Ritter, Yue Cao, Randall K. Ten Haken, and Feng-Ming (Spring) Kong, Effect of normal lung definition on lung dosimetry and lung toxicity prediction in radiation therapy treatment planning, *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013 Aug 1;86(5):956-63.
- (13) Yaping Xu, Jinshi Liu, Xianghui Du#, Xiaojiang Sun, Yuanda Zheng, Jianxiang Chen, Bo Li, Wei Liu, Hao Jiang and Weimin Mao, Prognostic impact of postoperative radiation in patients undergoing radical esophagectomy for pathologic lymph node positive esophageal cancer. *Radiation oncology*. 2013 May 8;8:116
- (14) Xu Y, Jiang Y, Yu X, Chen Q, Zhou X, Mao W. Analysis of new N-category on prognosis of oesophageal cancer with positive lymph nodes in a Chinese population. *Radiol Oncol* , 2013 Mar;47(1):63-70
- (15) YAPING XU, QIXUN CHEN, XINMIN YU, XIMING ZHOU, XIAO ZHENG and WEIMIN MAO, Factors influencing the risk of recurrence in patients with esophageal carcinoma treated with surgery: A single institution analysis consisting of 1002 cases. *Oncol Lett*. 2013 Jan;5(1):185-190
- (16) YAPING XU, LIMING SHENG and WEIMIN MAO, Role of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of esophageal carcinoma and the suggested mechanisms of action. *Oncol Lett*. 2013 Jan;5(1):19-24
- (17) Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? *World Journal of Surgical Oncology*, 2012 Aug 25;10:173-178
- (18) Xu Y, Zhang Y, Ma S. EGFR inhibitors with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 2011 Sep;73(3):249-255

(19) Xu Y, Ma S, Ji Y, Sun X, Jiang H, Chen J, Du X, Zheng Y, Qiu G. Concomitant chemoradiotherapy using pemetrexed and carboplatin for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Preliminary results of a phase II study. Lung Cancer, 2011 Jun; 72(3): 327-332

(20) Ma S, Xu Y*, Yu XM, Deng QH. Treatment of brain metastasis from non-small cell lung cancer with whole brain radiotherapy and Gefitinib in a Chinese population. Lung Cancer, 2009; 65(2): 198-203.

国际会议口头报告:

(1) A Propensity-Matched Analysis of Lobectomy and Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. 18th WCLC World Conference on Lung Cancer, WCLC 2017, YOKOHAMA, 2017. 10. 15-2017. 10. 18

(2) c-Met in esophageal squamous cell carcinoma: an independent prognostic factor and potential therapeutic target. The 14th OESO World Congress, OESO 2017, Geneva, 2017. 9. 2-2017. 9. 5

(3) PD-L1 expression is a prognostic factor in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with postoperative adjuvant radiotherapy. The 14th OESO World Congress, OESO 2017, Geneva, 2017. 9. 2-2017. 9. 5

(4) A Selective Small Molecule Inhibitor of c-Met Kinase, BPI-9016M, has Synergistic Effects with Radiation on Esophageal Squamous Cell Carcinoma. The 14th OESO World Congress, OESO 2017, Geneva, 2017. 9. 2-2017. 9. 5

(5) Trimodality versus Chemoradiation Therapy alone: the Role of Surgery in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of Esophagus. 15th World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus, ISDE 2016, Singapore, 2016. 9. 19-2016. 9. 21

(6) Phase ii randomized study to compare preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for resectable locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus. 15th World Congress of International Society for Diseases of the Esophagus, ISDE 2016, Singapore, 2016. 9. 19-2016. 9. 21

(7) A Restrospective Study of Shrinking Field Radiation Therapy in

Chemoradiotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. 16th WCLC World Conference on Lung Cancer, WCLC 2015, Denver, 2015.9.6-2015.9.9

(8) Endostatin Combined with Paclitaxel, Carboplatin, and Radiotherapy in Patients with Unresectable Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer . 16th WCLC World Conference on Lung Cancer, WCLC 2015, Denver, 2015.9.6-2015.9.9

(9) Is there a survival benefit in patients with stage IIIA(N2) Non-small cell lung cancer under neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy followed by surgery administration:a systematic review and meta-analysis. 15th WCLC World Conference on Lung Cancer, WCLC 2013, Sydney, 2013.10.27-2013.10.31

(10) Cerebrospinal Fluid Concentration of Gefitinib in Patients with Central Nervous System Metastases of Non-small Cell Lung Cancer. 14th WCLC World Conference on Lung Cancer, WCLC 2011, Amsterdam, 2011.7.3-2011.7.7

主持或主要参与的科研项目：

1、2016，并列主持，浙江省肿瘤医院，尼妥珠单抗联合同步放化疗在潜在可手术食管癌患者中的应用研究

2、2016，分中心主要研究者，山东省肿瘤医院，基于 NGS 的非小细胞肺癌放疗敏感性相关分子分型及 ctDNA 定量动态监测复发机制研究

3、2016，分中心主要研究者，杭州市第一人民医院集团，晚期非小细胞肺癌患者循环肿瘤 DNA 样本评估 EGFR 突变发生率的观察性研究

4、2015，主要参与（排名第二），浙江省医药卫生一般研究计划，可手术肺转移瘤体部立体定向放射治疗（SBRT）的随机对照 II 期临床试验研究，2015KYB064-01

5、2015，执行主持，浙江省肿瘤医院，一项前瞻性、开放、随机对照、多中心 III 期临床研究评估胸段食管鳞癌术后淋巴结阳性患者辅助放化疗和辅助放疗的疗效，ZTOG-1401

6、2014，分中心主要研究者，2014 年度卫生行业科研专项，图像引导非小细胞肺癌个体化放疗的规范和推广应用，CRTOG1601

7、2014，主持，国家自然科学基金面上项目，功能分子影像指导局部晚期非小细胞肺癌自适应放射治疗研究，81372438

8、2014，分中心执行主持，美国放射学会（ACR）国际多中心临床试验，可手术 I 期非小细胞肺癌对比根治性切除与立体定向放疗的 II 期随机研究，RTOG 3502

- 9、2013，主持，卫生部科学研究基金—浙江省医药卫生重大科技计划基金项目，体部立体定向放射治疗在早期非小细胞肺癌中的应用研究，201339868
- 10、2013，主持，国家自然科学基金面上项目，分子影像（FDG-PET/CT）为基础的局部晚期非小细胞癌个体化精确放射治疗研究，81272505
- 11、2013，主持，吴阶平医学基金，EGFR 靶向抑制剂联合放疗治疗老年食管鳞癌的临床价值研究，320.6750.12705
- 12、2013，主要参与（排名第二），浙江省医药卫生一般研究计划，不适合手术早期非小细胞肺癌体部立体定向放治疗的应用研究，2013KYB048
- 13、2012，主持，浙江省医药卫生平台重点资助计划项目，分子影像和生物学标记物为基础的局部晚期非小细胞肺癌个体化放射治疗研究，2012ZDA004
- 14、2012，执行主持，浙江省肿瘤医院，一项前瞻性、开放、随机对照、多中心 III 期临床研究评估术前新辅助放化疗联合手术对比手术联合术后辅助放化疗用于治疗可手术胸段食管鳞癌的疗效，ZT0G-1201
- 15、2012，分中心主要研究者，山东省肿瘤医院，一项前瞻性、开放、随机对照、多中心 II 期临床研究评估同步厄洛替尼联合放疗对比同步依托泊甙/顺铂（EP）方案联合放疗用于伴有表皮生长因子受体 19 或 21 外显子活化突变的不可切除 III 期非小细胞肺癌（NSCLC）的疗效及安全性，ML28545
- 16、2011，分中心主要研究者，默克雪兰诺国际多中心临床试验，癌症疫苗 Stimuvax（L-BLP25 或 BLP25 脂质体疫苗）治疗无法手术切除的、经初始化-放疗后疾病稳定或客观缓解的亚洲 III 期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的国际多中心、双盲、安慰剂对照、随机、III 期临床试验，EMR63325-012
- 17、2011，并列主持，吴阶平医学基金会，PCI 用于吉非替尼治疗有效的晚期 NSCLC 的随机 II 期对照研究，3206799.10006
- 18、2009，主要参与（排名第二），中国癌症基金会重点项目，同步放疗/PC 方案化疗联合恩度治疗局部晚期 NSCLC II 期临床随机研究，1002
- 19、2009，主持，吴阶平医学基金，吉非替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移作用机制的试验研究，08-ZH-006
- 20、2009，主要参与（排名第七），卫生部科学研究基金—浙江省医药卫生重大科技计划基金项目，非小细胞肺癌脑转移风险预测分子模型的建立，WKJ2009-2-018

21、2008，主要参与（排名第四），榄香烯注射液对肺癌吉非替尼耐药细胞 PC9/G 增敏及可能逆转机制研究，2007-004

22、2006，主持，浙江省医药卫生科研基金项目，生物影像（PET/CT）与非小细胞肺癌生物适形调强放射治疗临床研究，2006A015

获得科技奖励：

1、肺癌综合诊疗关键技术创新与临床推广应用，中华人民共和国教育部，2017，科技进步奖，国家二等奖

2、肿瘤精准治疗时代下分子影像与病理的应用，山东省科技厅，2016，科技进步奖，三等奖

3、食管鳞癌分子特征和综合治疗关键技术的研究及临床应用，浙江省科学技术厅，2015，浙江省科技进步奖，一等奖

4、食管鳞癌分子特征和综合治疗关键技术的研究及临床应用，浙江省卫生计生委，2015，浙江省医药卫生科技奖，一等奖

5、肺癌综合诊治技术创新与应用，中国抗癌协会，2014，中国抗癌协会科技奖，二等奖

6、喉返神经淋巴结转移数目对胸上中段食管鳞癌预后的影响，浙江省卫生计生委，2014，浙江省医药卫生科技奖，二等奖

7、肺癌早期诊断及个体化治疗，浙江省卫生计生委，2013，浙江省科学技术进步奖，二等奖

8、肺癌早期诊断及个体化治疗，浙江省科技厅，2012，浙江省科学技术奖，二等奖

9、局部晚期非小细胞肺癌（IIIA/IIIB）同步放疗联合培美曲塞/卡铂方案化疗 II 期临床探索性研究，2012，浙江省自然科学学术奖，三等奖

10、吉非替尼联合全脑放疗治疗非小细胞肺癌脑转移，浙江省科学技术协会，2010，浙江省自然科学学术奖，三等奖

11、168 例 I 期和 II 期非小细胞肺癌放射治疗疗效观察，浙江省自然科学优秀论文，2003-2004 年度，二等奖

12、非小细胞肺癌术后放射治疗开始时间与预后，浙江省自然科学优秀论文，1999-2000 年度，二等奖

团队成员情况（不够可附页）							
姓名	性别	专业	单位	职称 (职务)	项目 分工	每年从事本项 目工作月数	签名
许亚萍	女	肿瘤放疗	上海市肺科医院	主任医师/行政主任	项目统筹及放疗方案的制定	6	
李 雁	男	肿瘤中医中药治疗	上海市中医医院	主任医师/行政主任	项目统筹及中医药方案的制定	6	
王丽新	女	中西医结合	上海市肺科医院	主任医师/行政主任	中医药方案的制定和实施	6	
苏春霞	女	肿瘤化疗	上海市肺科医院	副主任医师/行政副主任	化疗方案的制定和实施	6	
张 玲	女	GCP 中心	上海市肺科医院	副主任医师/行政副主任	研究随机分组及统计学分析	4	
陆 祎	女	护 理	上海市肺科医院	主管护师/护士长	急性毒副反应的观察记录及护理	6	
刘 辉	男	肿瘤放疗	上海市肺科医院	副主任医师	患者筛选及治疗实施	6	
吴红宇	女	肿瘤放疗	上海市肺科医院	副主任医师	患者筛选及治疗实施	6	
蔡 勇	男	肿瘤放疗	上海市肺科医院	副主任医师	患者筛选及治疗实施	6	
宫晓梅	女	肿瘤放疗	上海市肺科医院	副主任医师	患者筛选及治疗实施	6	
吴琼雅	女	肿瘤放疗	上海市肺科医院	副主任医师	患者筛选及治疗实施	6	
骆莹滨	男	中医内科	上海市中医医院	住院医师	患者筛选及课题协调	8	
蒋晨雪	女	肿瘤放化疗	上海市肺科医院	学 生	血分子生物学指标的检测	9	
朱瑶瑶	女	肿瘤放化疗	上海市肺科医院	学 生	患者随访及数据记录	9	

十二、审核意见

申请人所在单位意见

法定代表人签字：

单位盖章：

年 月 日

联合单位意见（如有多个，请分列）

法定代表人签字：

单位盖章：

年 月 日

申请单位上级主管单位意见

单位盖章：

年 月 日

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-2814>