

中国老年学学会  
老年肿瘤专业委员会  
科研课题任务书

课题名称: TACE 联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究

课题编号: CGOS-01-2012-1-1-00800

管理单位 (甲方): 中国老年学学会老年肿瘤专业委员会

承担单位 (乙方): 北京市肿瘤防治研究所

起止年限: 2011 年 12 月 1 日至 2014 年 12 月 1 日

中国老年学学会  
老年肿瘤专业委员会编制  
二零一一年

一、 数据表

课题名称		TACE 联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究										
主题词		介入治疗；灌注化疗；靶向治疗；肝癌										
项目类别		A. 一般项目 <input checked="" type="checkbox"/> B. 重点项目 <input type="checkbox"/> C. 博士启动项目 <input type="checkbox"/>										
学科分类												
研究类型		A. 基础研究 <input type="checkbox"/> B. 应用研究 <input checked="" type="checkbox"/> C. 综合研究 <input type="checkbox"/> D. 其他研究 <input type="checkbox"/>										
负责人姓名		朱旭		性别	男		民族	汉		出生日期	1969 年 7 月 4 日	
行政职务		主任		专业职称		副主任医师		研究专长		肿瘤介入治疗		
最后学历		研究生							最后学位		硕士	
工作单位		北京肿瘤医院							联系电话		13501146178	
主要参加者	姓 名	性 别	出生年月	专业职称	年参加月数	项目分工	工作单位	签名				
	杨仁杰	男	1949. 10	主任医师	3	病例收集诊治	北京肿瘤医院	杨仁杰				
	陈辉	男	1969. 09	副主任医师	4	病例收集诊治	北京肿瘤医院	陈辉				
	王晓东	男	1974. 12	副主任医师	4	病例收集诊治	北京肿瘤医院	王晓东				
	郭建海	男	1977. 02	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	郭建海				
	高嵩	男	1976. 07	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	高嵩				
	徐海峰	男	1978. 02	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	徐海峰				
	朱林忠	男	1973. 11	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	朱林忠				
	刘鹏	男	1978. 08	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	刘鹏				
	曹广	男	1977. 12	主治医师	5	病例收集诊治	北京肿瘤医院	曹广				
预期成果		A.专著 <input type="checkbox"/> B.译著 <input type="checkbox"/> C.论文 <input checked="" type="checkbox"/> D.研究报告 <input type="checkbox"/> E.工具书 <input type="checkbox"/> F.电脑软件 <input type="checkbox"/> G.实用技术（产品） <input type="checkbox"/>								字数 3000-4000 千字		
预算经费（单位：万元）				10		预计完成时间		2014 年 12 月				



二、课题研究目的、原理及方法

研究背景 和国内外现状	<p>原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一，其相关死亡在我国位居第二，外科手术切除率仅占 1/3，而全身化疗、放疗和局部消融等治疗方法效果仍然不满意，对于多数中晚期恶性肿瘤患者往往缺少有效的治疗手段；经皮肝动脉化疗栓塞（TACE）已成为不能手术的中晚期原发性肝癌的首选及标准治疗方法；TACE 后保留导管于靶动脉内，经导管长时间持续泵入；较之系统化疗，可明显提高化疗药物肝脏局部剂量强度，杀灭微小转移及栓塞后残存病灶，治疗肝癌合并的门静脉、肝静脉瘤栓，进而提高肿瘤化疗疗效。</p> <p>含奥沙利铂（OXA）的FOLFOX方案静脉化疗，最近在肝癌的系统化疗研究领域引人瞩目（EACH研究）。虽然国内外临床研究均显示TACE术使用含OXA方案治疗中晚期肝癌疗效确切，安全性较好，但是由于介入治疗时在化疗药物和剂量的选择上并没有统一的标准，因此缺少大规模的临床研究数据支持。需在临床实践中对所用药物的组合、剂量和疗程等进行系统研究，进而达到规范化和个体化治疗，提高介入治疗疗效、降低毒副反应。</p> <p>索拉非尼是FDA批准用于晚期HCC的首个靶向治疗药物，为一种口服多激酶抑制剂，一方面通过靶向作用于RAF/MEK/ERK信号传导通路中的RAF激酶阻断肿瘤细胞增殖，另一方面靶向作用于血管内皮生长因子受体-2/-3（VEGFR-2/-3）和血小板衍生生长因子受体β（PDGFR-β）酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应。基于关键性临床试验（SHARP）和前期支撑性Ⅱ期临床试验结果，欧洲药品管理局（EMA）和美国FDA于2007年分别批准索拉非尼用于治疗不能手术切除的HCC。在亚太区平行进行的另一项临床试验（Oriental）显示，索拉非尼同样可延长晚期HCC患者的生存期，且安全性良好。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期单药临床试验的结果及迄今超过5000例的肿瘤患者接受了索拉非尼治疗，一致表明索拉非尼的毒性反应易于控制。对于中晚期肝癌，联合上述三种治疗方法能否提高疗效有待进一步研究。</p>
研究目的及意义	<p>研究目的：观察 TACE 联合含奥沙利铂方案动脉化疗及索拉非尼治疗中晚期肝癌的疗效和安全性，优化临床治疗方案。</p> <p>研究意义：TACE是不可切除中晚期原发性肝癌的首选及标准治疗方法，对于控制肝脏局部肿瘤有明显优势，TACE后经肝动脉灌注化疗可明显提高化疗药物在肝脏局部的浓度，对于杀灭肝内微小转移及栓塞后残存病灶及治疗肝癌合并的门静脉、肝静脉瘤栓有明显疗效。索拉非尼能抑制肿瘤血管生成，与TACE联合应用，理论上既能有效控制肝内病灶，又能预防及控制转移、复发。但在临床应用中尚未得到证实，本研究旨在研究这种联合治疗模式的有效性和安全性，为中晚期肝癌患者的治疗提供更加有效、安全、方便的方法。</p>
研究原理	<p>TACE治疗能很好的控制肝内局部肿瘤，但是，肿瘤缺血坏死会导致VEGF表达上调，从而使肿瘤血管新生和肿瘤细胞扩散成为可能，最终增加肿瘤的局部复发和肝内外转移风险。因此，阻断VEGF介导的TACE术后血管新生很可能是优化TACE疗效的有效手段。索拉非尼作为首个上市的多激酶口服制剂，一方面通过靶向作用于RAF/MEK/ERK信号传导通路中的RAF激酶阻断肿瘤细胞增殖，另一方面靶向作用于血管内皮生长因子受体-2/-3（VEGFR-2/-3）和血小板衍生生长因子受体β（PDGFR-β）酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应。越来越多的临床试验数据表明，索拉非尼抗HCC作用显著，患者耐受性好，少有骨髓抑制，不良事件多为轻中度。</p> <p>另外，TACE后保留导管于肝动脉内，经导管持续灌注化疗较静脉化疗，可明显提高化疗药物肝脏局部剂量强度，杀灭微小转移及栓塞后残存病灶，对于治疗合并门静脉、肝静脉瘤栓及肝外转移的中晚期原发性肝癌有很好疗效。</p> <p>因此，TACE后联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌，不仅可直接抑制肿瘤生长，更可通过化疗及抑制血管生成弥补TACE的不足，使肿瘤灭活彻底、降低复发率及肿瘤转移。</p>



研究假设	本研究假设 TACE（肝动脉化疗栓塞）后联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌较单纯 TACE 能延长病人的生存期，并有很好的耐受性和安全性。
研究对象的建立方法	随机选取就诊北京肿瘤医院介入治疗科病理确诊或临床诊断（北美传染病协会 AASLD 标准）的中晚期原发性肝癌患者作为研究对象，接受标准 TACE（肝动脉化疗栓塞）治疗联合或不联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼。
研究的方法和流程图	<p>所有符合入选条件的患者随机分为试验组和对照组。试验组接受首次TACE治疗+动脉留管化疗后2周内尽早开始持续服用索拉非尼（多吉美）400 mg（200mg×2片）口服治疗，每日两次；对照组行仅行TACE治疗。</p> <p>由研究者根据患者的具体情况决定TACE治疗/动脉留管化疗方案(包括化疗药物与剂量、TACE的次数及间隔时间)。第二次及以后的TACE治疗/动脉留管化疗期间，索拉非尼不间断服药。治疗将一直持续到肿瘤复发/转移，不能耐受的药物相关性毒性，需要停药或患者撤回知情同意书。</p> <p>研究治疗期间，2、4、6、8周期结束时评价患者的治疗疗效，第1、2、3、4、5、6、7和8周末及研究结束时进行肿瘤和安全性评估。如果需要，研究者可以自行安排额外的随访。治疗周期结束后，患者将继续进行随访至死亡，对无进展生存期、总生存期进行总结。</p> <p>最后一次治疗或使用索拉非尼后 28 d 内，仍需进行安全性评估，收集所有可能存在的不良事件以及合并用药的变化。在治疗后评估期内发生的严重不良事件要向申办者的安全性机构报告。</p>
科学性，创新性	本研究的特色和创新点是首次探索 TACE 术后经肝动脉灌注奥沙利铂联合口服索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的疗效和安全性，为优化晚期原发性肝癌 TACE 治疗联合化疗方案提供依据。
与临床应用的相關前景	TACE 是治疗不可切除的中晚期肝癌的首选方法，经肝动脉持续灌注含奥沙利铂方案化疗操作方便、安全有效，索拉非尼是研究证实对中晚期原发性肝癌安全、有效的靶向治疗药物，三种治疗方法在临床的应用已经非常成熟，易于推广，联合这三种方法必将提高我国中晚期原发性肝癌患者的疗效，其应用前景广阔。

### 三、经费预算

经费来源预算		经费支出预算	
科 目	预算数 (万元)	科 目	预算数 (万元)
来源预算合计	10	支出预算合计	10
1、国家科技拨款		1、人员费	1
2、国家其它拨款		2、设备费	
3、部门拨款		①购置费	
4、地方拨款		②试制费	
5、单位自筹		3、相关业务费	
6、其它来源	√	①材料费	1
		②燃料及动力费	
		③测试及化验费	2
		④会议差旅费	2
		4、管理费	1
		5、其他费用	3
年度 预 算	2012 年	2013 年	201 年
	5	5	



老年肿瘤专业委员会 中国老年学学会	单位名称	中国老年学学会老年肿瘤专业委员会	 (单位公章) 年 月 日
	代表人(签章)	储大同	
	地 址	北京市朝阳区潘家园南里 17 号	
	邮 编	100021	
	电话及传真	电话: 010-67472601 传真: 010-67483874	
课题承担单位	单位名称	北京市肿瘤防治研究所	 (单位公章) 2012年3月7日
	项目负责人(签章)	朱旭 	
	项目联系人	朱旭	
	地址及邮编	海淀区阜成路 52 号北京肿瘤医院 100142	
	电话及传真	13501146178	
	Email	zhux387@263.net	
	开户银行	北京银行丰台支行	
	账号	01090341400120105241315	
分课题承担单位	单位名称		(单位公章) 年 月 日
	分课题负责人 (签章)		
	分课题联系人		
	地址及邮编		
	电话及传真		
	Email		