

课题编号
2019-1-QN-42

中日友好医院院级科研基金 资助课题任务（合同）书

课 题 名 称：局部进展期直肠癌术前化疗方案的优化

课 题 负 责 人：张大奎

依托科（处）室：普通外科

起 止 年 月：2020年4月10日 - 2022年4月10日

联 系 电 话：18810793286

电 子 信 箱：zhangdk126@126.com

中日友好医院科研处
二零二零年

填 表 说 明

一、填报任务书前，请参照课题申请书，并认真查阅《中日友好医院院级科研课题管理办法》（友办发[2019]12号）等有关规定。

二、填写《任务书》时要科学严谨、实事求是、表述清晰、准确。《任务书》经科研处审核批准后，将作为课题研究计划执行和检查、验收的依据。

三、请按以下要求撰写《任务书》：

1、各类获资助课题都必须撰写中文摘要及主题词，填报经费预算表。

2、课题组成员和研究内容按申请书执行，一般不得修改。不能自行降低、更改研究目标，或缩减关键的研究内容。

四、任务书正文要求宋体 5 号字，用 A4 纸双面打印，于左侧装订成册。各表格空间不够时，请自行加页。一式两份原件，报送科研处。电子版请上传科研管理系统，纸质版和电子版需保持一致。

一、基本情况

名 称		中文	局部进展期直肠癌术前化疗方案的优化						
		英文	Optimization of preoperative chemotherapy for locally advanced rectal cancer						
研 究 课 题	类别	☐ 面上 ☒ 青年 ☐ 护理 ☐ 管理 ☐ 教学 ☐ 人才引进启动							
	研究属性	A 临床研究		B 应用研究		C 基础研究		资助 金额	5.0 万
		A							
	起止年月	2020 年 4 月 10 日 - 2022 年 4 月 10 日							
预期成果	☐ 新观点 ☐ 新学说 ☐ 新理论 ☐ 新方法 ☒ 新方案 ☐ 标准与规范 ☒ 论文 ☐ 著作 ☐ 应用软件 ☐ 其他（请注明）：								
申 请 者	姓 名	中文	张大奎	性 别	A	A. 男	出生年月	1989. 10	
		拼音	Zhang Dakui			B. 女	身份证号	220323198910023630	
	职 称	主治医师	学 历	☒ 研究生 ☐ 大学 ☐ 大专 ☐ 中专 ☐ 其他					
			学 位	☒ 博士 ☐ 硕士 ☐ 学士 ☐ 其他					
	E-mail	zhangdk126@126.com				联系电话	18810793286		
	主要研究领域	局部进展期直肠癌的外科治疗							
主题词（最多 5 个）		中文	直肠癌；新辅助化疗；并发症；生活质量						
		英文	rectal cancer; neoadjuvant chemotherapy; complications; quality of life						
研 究 内 容	摘 要 (限 400 字)	随着低位直肠癌保肛技术的发展，术前单纯化疗成为广受关注的新辅助治疗方案。本研究通过对不同分期分层的局部进展期直肠癌患者开展不同方案（改良 FOLFOX 和 XELOX）的术前治疗方案，比较患者在化疗不良反应、手术并发症及肛门功能等方面的差异，筛选出更加优化的术前化疗方案，以使患者获得更好的肿瘤缓解和生活质量。并找到和验证能够预测术前化疗敏感性的肿瘤标记物。							

二、研究计划

1、年度研究内容、目标、措施和步骤（请详细列出）：

1. 年度研究内容和目标

(1) 2020.4-2021.4 直肠癌患者随机分为2组，分别进行改良 FOLFOX 和 XELOX 方案化疗，收集术前化疗前、中、后期的血清样本。患者进行腹腔镜直肠癌根治手术，术后分别记录并发症等级，评估病理学肿瘤退缩。术后行肛门功能检测。

(2) 2021.4-2022.4 继续扩大样本，比较两种方案的优劣性，寻找能够预测化疗疗效的肿瘤标记物，并加以验证。

2. 研究措施（2年内的研究为延续性，研究措施相同）

(1) 血清学肿瘤标记物在化疗过程中对肿瘤退缩的预测研究

收集 50 例接受术前化疗的局部进展期直肠癌患者。在化疗前、中、后期分别留取血清样本，分别检测各种肿瘤标记物的浓度。比较各种标记物在术前治疗过程中的变化，并与病理肿瘤退缩程度比较，研究肿瘤标记物变化对化疗敏感性的预测价值。

(2) 局部进展期直肠癌精准分期方案

目前常规采用 TNM 分期对直肠癌患者进行评估，由于本研究内容设计肿瘤退缩、完全缓解率的比较，因此对直肠局部肿瘤负荷的评估要求更高。不仅评估 TNM 分期，通过肿瘤大小进一步分层研究。所有的入组患者接受结肠镜、盆腔 MRI、胸腹 CT 检查，通过测量肿瘤最大径、占肠腔环周比例等，明确直肠癌患者肿瘤负荷。

(3) 术前化疗方案的选择

患者确诊为局部进展期直肠癌后，随机分为两组，各 25 例。分别给予改良 FOLFOX 方案和 XELOX 方案 4-6 周期。改良 FOLFOX 方案：奥沙利铂 85mg/m² ivgtt, d1+5-Fu 600mg 泵入, d1-10。XELOX 方案：奥沙利铂 130mg/m² ivgtt, d1+卡培他滨 1000mg/m² po bid, d1-14。治疗 2 周期后通过影像学评估肿瘤退缩情况。

(4) 术前化疗疗效的病理学评价

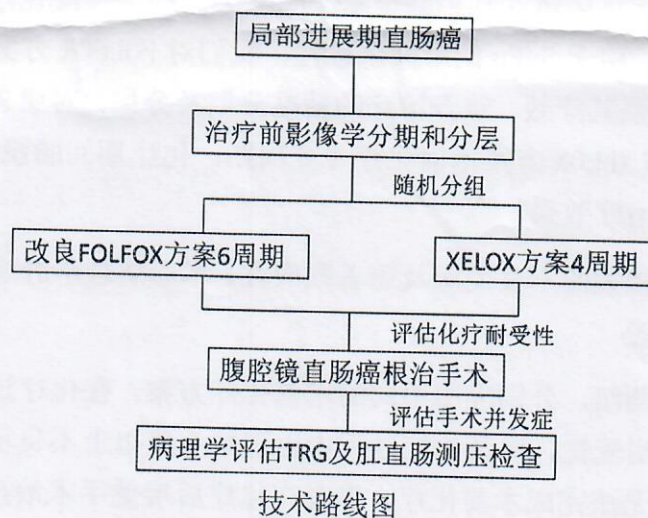
术前化疗评价可分别通过化疗前后影像学 and 病理学检查来评估，主要依靠病理学结果来评估。术后由病理科对切除肿瘤标本进行显微镜下观察。明确肿瘤细胞浸润深度改变(T 分期的降期)和肿瘤残留比例(高倍镜下肿瘤细胞所占的比例)。临床上通常应用 TRG (tumor regression grade) 分级来评价术前治疗疗效。按照肿瘤残留比例，TRG 分四级：0 级，无残留；1 级，1-33%残留；2 级，33-66%残留；3 级，66-100%残留。

(5) 探讨手术并发症、术后肛门功能、肿瘤退缩与化疗方案的关系

两组患者化疗后均接受根治手术，由同一组医生实施。比较两组患者手术并发症情况，尤其是吻合口瘘等引起严重不良事件的并发症，评估术前单纯化疗的安全性。通过术后病理评估肿瘤退缩程度及肿瘤残留比例，确定两种化疗方案在术前化疗中应用的疗效。同时，术后肛门直肠功能测压及肛门功能调查量表从主客观两方面评价术前化疗对术后生活质量的影响。

3. 研究步骤

- (1) 确诊为局部进展期直肠癌的患者进行分期分层（肠镜及盆腔 MRI）；
- (2) 随机分为改良 FOLFOX 方案组和 XELOX 方案组；
- (3) 比较化疗过程中不良反应，患者完成化疗的周期数及耐受性；
- (4) 完成腹腔镜直肠癌根治手术，并比较围手术期并发症的发生率及等级（Clavein-Dindo 分级）；
- (5) 术后通过病理学来评估 TRG 分级及肿瘤残留比例；
- (6) 术后 6 月时完成肛门直肠测压检查及生活质量量表调查，评估肛门功能变化。



2、总体研究目标及预期的研究成果

1. 总体研究目标

1.1 通过应用改良 FOLFOX 方案和 XELOX 方案的术前化疗, 比较两组患者术前化疗的顺应性及不良反应。

1.2 比较两种术前化疗方案对围手术期并发症(如吻合口瘘、会阴伤口并发症、VTE 等)发生的影响。

1.3 比较两组患者术后肛门功能的保留情况, 比较其客观(直肠肛门测压检测)和主观(肛门功能调查量表)的差异。

2. 具体研究目标

2.1 对局部进展期直肠癌患者精准分期

所有的入组患者均进行结肠镜、盆腔 MRI、胸腹 CT 的检查, 除外肝、肺等远处转移并进行影像学精准分期。不仅通过盆腔 MRI 进行 TNM 分期, 还要通过测量肿瘤最大径、占肠腔环周比例等指标对患者进一步分层, 以明确直肠癌患者的肿瘤负荷。

2.2 两种不同化疗方案(改良 FOLFOX 和 XELOX 方案)的实施

直肠癌术前化疗采用奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物。一线化疗方案为 FOLFOX 方案和 XELOX 方案。由于 5-Fu 的时间依赖性, 我们对 FOLFOX 方案进行改良, 延长 5-Fu 泵入时间以增强其疗效。结合治疗的精准分期及分层, 对患者随机分组, 实施改良 FOLFOX 方案和 XELOX 方案术前化疗 4-6 周期。化疗期间肠镜、肿瘤标记物、盆腔 MRI 评估肿瘤治疗效果。

2.3 不同化疗方案相关的不良反应及患者顺应性、术后病理学肿瘤退缩程度及术后肛门功能保留的比较

患者随机分为两组, 分别应用不同的术前化疗方案。在化疗过程中比较患者接受化疗的顺应性、耐受性, 以及化疗过程中出现的 3 级以上不良反应。评估化疗不良反应是否使患者无法完成术前化疗。患者在化疗后接受手术治疗, 我们也将对化疗与手术并发症的影响进行探讨, 尤其是吻合口瘘等对患者生活造成严重影响的并发症。同时, 对术后病理进行分析, 比较接受两种不同的化疗方案后肿瘤退缩分级的不同级肿瘤残留比例的差异。患者术后 6 月时进行肛门直肠测压检查级肛门功能相关的调查量表, 分别从客观和主观两方面对术后肛门功能进行评价。

2.4 不同化疗方案过程中的血清学指标变化与肿瘤退缩的疗效的相关性分析

分别留取直肠癌患者在化疗前、中、后期及手术后的血液样本, 检测直肠癌术前治疗过程中血清学指标的变化规律, 通过与手术后病理学肿瘤退缩程度进行比

较，寻找血清学指标的变化对肿瘤退缩程度的预测价值，分析二者的相关性。

3. 预期研究结果

3.1 阐述两种方案在术前化疗中应用的优劣性，寻找预测化疗疗效的肿瘤标记物。并通过术前影像学分层，探索哪些患者需要术前化疗，选择哪种化疗方案能够减少手术并发症，改善生活质量。

3.2 以期在 SCI/核心期刊上发表 1 篇以上科研论著，并争取申报后续课题。

三、课题经费计划表

单位：万元

拨款计划	资助总额	5.0 (万元)	资助项目起止年月	2020 年 4 月 10 日 - 2022 年 4 月 10 日
	第一年度 (50%)	2.5 (万元)	第二年度 (50%)	2.5 (万元)
支出计划明细	支出科目	金额	支出内容及计算依据	
	实验材料费	1.0 (万元)	肛门功能调查量表填写及收集:200 (元) × 50 例	
	测试化验加工费	2.25 (万元)	肿瘤标记物检测 (术前、术中、术后): 150 (元) × 3 × 50 例	
	专业培训费			
	专家咨询费 (≤10%)	0.5 (万元)	MRI 分期及长径测量 (2 名副高级职称以上医师): 100 (元) × 50 例	
	劳务费 (≤10%)	0.5 (万元)	病理 TRG 分级 (2 名病理学研究生劳务费): 100 × 50 例	
	出版/文献/信息传播/知识产权事务费	0.75 (万元)	发表 SCI 或统计源论著版面费等 × 2 篇	

*不支持其他费用

四、课题组主要成员概况（含申请者）

序号	姓 名	身份证号码	学位	技术职务	课题分工	所在科室 (或研究室)	研究时间 (月/年)	签 字
1	张大奎	2203231989 10023630	博士	主治医师	参与设计、实施	普通外科	10	张大奎
2	介建政	2101031970 10281818	博士 后	副主任医师	参与设计、实施	普通外科	10	介建政
3	陈少轩	1304061970 10310610	硕士	副主任医师	参与设计、实施	普通外科	10	陈少轩
4	姚力	1101081963 05289714	学士	副主任医师	参与设计、实施	普通外科	10	姚力
5	侯智勇	3724231979 08290436	硕士	主治医师	参与实施、数据 收集	普通外科	10	侯智勇

五、资助项目承诺

我接受院科研基金的资助，将根据申请书提出的研究方案，负责实施院科研基金资助课题。我与课题组成员将严格遵守中日友好医院关于资助课题和财务管理等各项规定，切实保证研究工作时间，按研究与经费计划认真开展研究工作，按时报送有关材料，及时报告重大情况变动，对资助项目发表的论文、专著和取得的研究成果按规定进行标注，并及时报送成果。

课题负责人（签章）：张太奎 2020年4月23日

六、任务下达部门审核意见

科研处审核意见：

同意立项

部门负责人（签章）：陈戈 2020年7月6日

附：课题过程管理需知

- 1、科研课题研究内容涉及到人的，需向医院临床研究伦理委员会提出申请，并获批准后方可执行。
- 2、课题过程管理实行中期报告制度。课题负责人应当做好资助项目实施情况的原始记录，并在课题进展到一半时间进行中期报告。
- 3、对中期评估未完成课题计划及经费使用不当的科研课题，将缓拨或停拨下一年度经费。
- 4、研究计划实施中对涉及研究内容、预定目标、预期完成时间等有重大变动或调整时，课题负责人须提出书面报告，报科室负责人备案后，由科研处审核批准。
- 5、在课题实施过程中，经费预算调整原则上不能调整，确因课题研究需要的，由负责人写申请报告，科研处审批，但申请时间必须在课题结束半年前，且只能调整1次。
- 6、科研课题由于客观原因不能如期完成，需由课题负责人按原计划完成时间提前三个月向科研处提出书面延期申请，批准后方可延期，但只能延期一次，最长延期不得超过六个月。
- 7、对由于主观因素造成研究工作不力且未及时做出说明并采取补救措施的，或因各种原因导致离职的将撤销或终止科研课题，收回经费。