

比较质子泵抑制剂（艾司奥美拉唑/奥美拉唑/泮托拉唑）、地塞米松、5-HT3 抑制剂或加用醋酸甲地孕酮分散片控制高致吐化疗方案引起恶心呕吐的有效性和安全性的前瞻、随机对照 II 期临床研究

研究单位：河南省肿瘤医院

研究负责人：李宁

研究联系人：吴琼

方案定稿日期：2020.02.05

目录

1. 研究背景
2. 研究目的
3. 治疗方案
4. 入组标准
5. 排除标准
6. 统计学方法
7. 观察指标
8. 病例随访
9. 不良事件及严重不良事件的处理
10. 数据管理
11. 患者知情同意书
12. 研究的流程图
13. 参考文献

研究方案

1. 研究背景

化疗所致恶心呕吐（CINV），特别是延迟性恶心呕吐，为肿瘤患者化疗期间最常见且最令患者感到痛苦的副反应之一。据统计，如果化疗过程中不给予呕吐预防用药，将有 70%~80% 的患者会出现恶心、呕吐。其不仅会给患者带来不适感，甚至会引起脱水、电解质紊乱、营养不良等并发症，严重影响患者的生活质量，从而使患者的依从性降低，进而延误或终止有效治疗[1, 2]。尽管依据指南进行预防止吐用药可较好地控制急性期恶心呕吐，然而对延迟期恶心呕吐反应的控制效果却并不佳，大多数研究中化疗所致恶心呕吐的完全缓解率低于 50%[3-5]。因此，针对 CINV 积极寻求更有效的预防治疗方案，对改善病人生活质量并保证化疗的顺利进行有重要意义。

CINV 是化疗无菌损伤引起胃肠道黏膜炎性反应的病理生理过程，它的机制及影响因素是多方面的：化疗药物直接损伤胃粘膜；破坏胃粘膜的防御机制；影响胃粘膜快速修复功能等。传统的止吐药物主要是 5-HT₃ 抑制剂和地塞米松。然而，临床工作中常常发现使用 5-HT₃ 抑制剂和地塞米松后，部分患者的恶心呕吐症状仍然无法控制，特别是在使用包括顺铂这一高致吐性化疗药物的方案时。顺铂是抗癌谱最广也是临床应用最多的化疗药物之一，根据 MASCC 止吐指南致吐等级分类，顺铂属于高致吐性化疗药物，即在未使用预防性止吐药物的前提下，90% 以上的患者可能会出现化疗所致恶心呕吐反应[6]。而在予以预防性止吐药物处理后，部分临床研究中仍显示有 30-50% 的患者在高剂量顺铂化疗后会发生呕吐反应[7-10]，仅 40-60% 的患者可达到呕吐完全缓解[3,11]。

甲地孕酮是一种半合成的孕激素衍生物，除对部分肿瘤激素依赖型有抗肿瘤的治疗疗效外，在化疗时联合使用作为肿瘤辅助治疗药物，可有效预防和治疗各种晚期癌症所致的恶液质，提高患者食欲、增加体质量、改善体力状况和精神状态，全面提高晚期癌症患者生存质量[12]；与化疗联合使用，明显降低化疗毒

性，增敏增效，提高患者对化疗的顺应性和耐受性，许多研究表明化疗中配合应用甲地孕酮后，可以减轻化疗期间出现的恶心、呕吐等胃肠道反应[13]。质子泵抑制剂（艾司奥美拉唑/奥美拉唑/泮托拉唑）通过特异性的质子泵抑制作用减少胃酸分泌，具有保护胃黏膜作用。

针对 CINV 的机制及病理生理过程，本研究计划在传统止吐治疗的基础上联合质子泵抑制剂（艾司奥美拉唑/奥美拉唑/泮托拉唑）+醋酸甲地孕酮分散片，组成四联止吐方案，通过比较四联止吐方案和临床上常规使用质子泵抑制剂联合 5-HT3 抑制剂和地塞米松作为常规止吐方案对使用高致吐性化疗药物治疗患者产生的消化道反应的抑制作用，进一步降低使用高致吐性方案治疗患者的消化道反应，提高治疗的依从性和疗效。

2. 研究目的

CINV 是化疗无菌损伤引起胃肠道黏膜炎性反应的病理生理过程，它的机制及影响因素是多方面的：化疗药物直接损伤胃粘膜；破坏胃粘膜的防御机制；影响胃粘膜快速修复功能等。针对 CINV 的机制及病理生理过程，采用随机分组的方法，通过比较四联止吐方案和临床上常规使用质子泵抑制剂联合 5-HT3 抑制剂和地塞米松作为常规止吐方案对使用高致吐性化疗药物治疗患者产生的消化道反应的抑制作用，进一步降低使用高致吐性方案治疗患者的消化道反应，提高治疗的依从性和疗效，改善这些患者的生活质量。

3. 治疗方案：

A 组（试验组）：质子泵抑制剂（艾司奥美拉唑/奥美拉唑/泮托拉唑）+醋酸甲地孕酮分散片+5-HT3 抑制剂+地塞米松；

B 组（对照组）：质子泵抑制剂（艾司奥美拉唑/奥美拉唑/泮托拉唑）+5-HT3 抑制剂+地塞米松。

具体药物使用剂量：(1)艾司奥美拉唑 40mg/d 或奥美拉唑/泮托拉唑 40mg/bid，与化疗药物同时使用

(2) 醋酸甲地孕酮分散片 160mg/d，与化疗药物同时使用

(3) 5-HT3 抑制剂 5mg/d，与化疗药物同时使用

(4) 地塞米松 12mg/d1，8mg/d2-4。(若化疗方案包含紫杉醇及多西紫杉醇，不重复使用 d1 或 d2 的地塞米松)

首次入组本临床试验的受试者可再次交叉入组本试验,接受试验治疗及对照治疗,可获得来自同一个体两种处理的研究结果,使研究结果更具可比性。

4. 入组标准:

1. 经病理组织学或细胞学确诊的肿瘤患者,多次或首次采用含有顺铂方案化疗,顺铂用量为 $60-80\text{mg}/\text{m}^2$;
2. 性别不限,年龄 $18\sim 70$ 岁;
3. ECOG 体力状态评分 0-1;
4. 预测生存期 3 个月以上;
5. 骨髓造血功能无明显受损 ($\text{WBC}\geq 3.5\times 10^9/\text{L}$, $\text{ANC}\geq 1.5\times 10^9/\text{L}$, $\text{PLT}\geq 100\times 10^9/\text{L}$, $\text{Hb}\geq 100\text{g}/\text{L}$);
6. 生化检查 $\text{AST}/\text{ALT}\leq$ 正常值上限的 2.5 倍;胆红素 \leq 正常值上限的 1.5 倍;肌酐清除率 $\geq 60\text{ml}/\text{min}$,心电图正常;
7. 签署知情同意书者;

5. 排除标准:

1. 怀孕或正在哺乳的妇女,育龄妇女拒绝接受避孕措施者;
2. 脑转移;
3. 合并有下面所有影响参加试验的严重的或不能控制的疾病之一者:
 - 不能控制的高血压,不稳定性高血压病史或服用抗高血压药物依从性差
 - 不稳定性心绞痛
 - 症状性充血性心力衰竭
 - 入组前 6 个月之内出现过心肌梗塞
 - 严重的不能控制的心律失常
 - 不能控制的糖尿病
 - 活动性或不能控制的感染
 - 肠麻痹、肠梗阻、间质性肺炎、活动性胃溃疡;
 - 接受免疫抑制剂治疗者;
4. 不能理解或表达知情同意者。
5. 研究者判断不适于进行临床研究的其他情况。

6. 统计学方法:

采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析, 采用卡方检验和秩和检验进行数据处理, 以 $p < 0.05$ 为差异有统计学意义。

7. 观察指标:

不良反应评参照WHO标准、第五届欧洲临床肿瘤学术会议推荐标准及CTCAE4.0标准。WHO标准: 恶心、呕吐分级, 0级: 无恶心、呕吐; I级: 只有恶心, 无呕吐; II级: 一过性呕吐伴恶心; III级: 呕吐需要治疗; IV级: 难控制性的呕吐。第五届欧洲临床肿瘤学术会议推荐标准: 恶心分级, 0级: 无恶心; I级: 有恶心, 不影响进食及日常生活; II级: 有恶心, 影响进食及日常生活; III级: 因恶心而卧床。完全控制率=无恶心例数/总例数; 有效控制率=无恶心和轻微恶心例数/总例数。呕吐分级, 0级: 无呕吐或只有轻微恶心; I级: 呕吐1~2次/天; II级: 呕吐3~5次/天; III级: 呕吐>5次/天。完全控制率=完全控制例数/总例数; 有效控制率=呕吐完全控制和部分控制例数/总例数。急性期反应: 化疗后0~24 h, 延迟期反应: 化疗后24~120 h。CTCAE4.0标准: 恶心分级, I级: 食欲不振, 但无饮食习惯的改变; II级: 口腔摄入量减少, 但无明显的体重降低、脱水或营养不良; III级: 口腔摄入的卡路里或液体不足, 需管饲饮食、TPN或住院。呕吐分级, I级: 24h内发生1-2次(间隔5分钟); II级: 24h内发生3-5次(间隔5分钟); III级: 24h内发生≥6次(间隔5分钟); 需要管饲饮食、TPN或住院; IV级: 危及生命的后果; 需要紧急治疗; V: 死亡。

生活质量和营养评估采用QOL和NRS2002患者评分量表。

8. 病例随访:

本次化疗周期期间对患者进行评估, 直至患者开始下周期治疗。

9. 严重不良事件的处理

9.1 不良事件和严重不良事件的定义

不良事件(Adverse event): 是指在临床研究中发生在受试者身上的所有预料外的体验, 不论这些体验与受试药是否有关。

严重不良事件(Serious adverse event): 是指本临床试验的受试者在接受治疗后出现死亡、住院治疗、延长住院时间、持续显著的功能丧失、伤残、危及生命等事件。

9.2 严重不良事件的记录和报告与处理

研究者负责不良事件的发现和记录, 研究者对严重不良事件, 需遵循《药品临床试验管理规范》的要求, 应在 24 小时内用电话或传真方式向单位伦理委员会、研究组长单位、组长单位药物机构、伦理委员会、当地食药监局、SFDA 等。一周内详细的有关事件及其处

理的书面报告发出。同时临床研究单位须立即采取必要的措施保护受试者生命安全、处理相应的并发症，并根据情况确定随访的方式和时间。整个事件的处理应有完整的记录和书面报告。

10.数据管理

10.1 原始记录: 临床试验中临床资料的原始记录是临床住院病历和各种检验报告单，应有可溯源性，研究者应严格按照 GCP 的原则，确保将任何观察与发现正确而完整地记录于病例报告上，不得更改。

10.2 病例报告表(CRF) (另送): 由研究者填写，每个入选病例必须完成病例报告表，进行数据录入与管理工作。

11.知情同意书 (另送)

12.研究的流程图

项目	筛选期 (天)	随机化 (天)	治疗和观察期 (天)					随访期 (天)	筛选期 (天)	交叉入组后治疗和观察期 (天)					随访期 (天)	
	-7~-1	0	1	2	3	4	5	化疗结束后1周	-7~0	1	2	3	化疗结束后1周	4	5	化疗结束后1周
知情同意书	×								×							
入组筛选	×															

	排除标准	×														
病史概况	病史	×														
	体检	×						×	×							×
	育龄女性妊娠试验	×								×						
	药物随机		×													
	实验室检查/ECG	×								×						
	生命体征	×							×	×						×
	试验药/对照药			×	×	×	×	×			×	×	×	×	×	
	化疗			×	×	×	×	×			×	×	×	×	×	
	QOL 评分	×						×		×						×
	NRS2002 评分	×						×		×						×
	消化道不良反应分级		×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	解救药物观察			×	×	×	×	×	×		×	×	×	×	×	

受试者日记卡			×	×	×	×	×			×	×	×	×	×	
不良事件	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
合并用药	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

13.参考文献:

1. Janelins, M.C., et al., Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Expert Opin Pharmacother*, 2013. 14(6): p. 757-66.
2. Bloechl-Daum, B., et al., Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol*, 2006. 24(27): p. 4472-8
3. Albany, C., et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5-day cisplatin combination chemotherapy regimens: a hoosier oncology group study. *J Clin Oncol*, 2012. 30(32): p. 3998-4003.
4. 21. Navari, R.M., Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J Natl Compr Canc Netw*, 2007. 5(1): p. 51-9.22.
5. Herrstedt, J., et al., Randomized, double-blind trial comparing the antiemetic effect of tropisetron plus metopimazine with tropisetron plus placebo in patients receiving multiple cycles of multiple-day cisplatin-based chemotherapy. *Support Care Cancer*, 2007. 15(4): p. 417-26
6. Roila, F., et al., Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*, 2010. 21 Suppl 5: p. v232-43.
7. Takeshima, N., et al., Efficacy and safety of triple therapy with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy for gynecological cancer: KCOG-G1003 phase II trial. *Support Care Cancer*, 2014. 22(11): p. 2891-8.

8. Hu, Z., et al., Aprepitant triple therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following high-dose cisplatin in Chinese patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Support Care Cancer*, 2014. 22(4): p. 979-87.
9. Saito, H., et al., Efficacy and safety of single-dose fosaprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving high-dose cisplatin: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Oncol*, 2013. 24(4): p. 1067-73.
10. Schmoll, H.J., et al., Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol*, 2006. 17(6): p. 1000-6.
11. Gao, H.F., et al., Aprepitant plus palonosetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day cisplatin chemotherapy. *Intern Med J*, 2013. 43(1): p. 73-6.
12. Ruiz-Garcia V., et al., Megestrol acetate: a systematic review of usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cachexia [J]. *Med Clin (Barc)*, 2002, 119(5): 166-170.
13. Rowland Kmjr., et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of cisplatin and etoposide plus megestrol acetate/placebo in extensive-stage small-cell lung cancer: a Non-central Cancer Treatment Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(1): 135-141

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-4809>