

**HER-2 阴性的局部晚期乳腺癌中  
新辅助化疗联合万特普安®的  
随机、双盲、对照临床研究**

**临床研究方案**

(方案编号: WTPA20100101)

临床单位: 复旦大学附属肿瘤医院

申办单位: 北京万特生物制药有限公司

方案制定日期: 2009-10-29

方案修改日期: 2010-01-19

## 签 名 页

本人同意按照此临床研究方案（方案编号：WTPA20100101）和《药物临床试验质量管理规范》（GCP）进行该项目临床研究并最终完成临床研究报告。我已明确与该项目研究方案有关的研究者职责，并且同意遵守有关试验结果发表或出版的规定。

研究单位：

**复旦大学附属肿瘤医院**

项目负责人：	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）

申办单位：

**北京万特生物制药有限公司**

项目联系人：	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）
	（签名）	（日期）

## 目 录

摘要.....	1
一、背景资料.....	2
二、研究目的.....	6
三、受试对象及选择标准.....	6
四、治疗方案.....	7
五、疗效和和不良反应评估.....	8
六、检查方法.....	8
七、终点指标.....	10
八、药品使用方法及注意事项.....	10
九、试验的中止.....	11
十、不良事件的处理及报告.....	12
十一、随机化方案和实施.....	14
十二、数据处理.....	14
十三、统计分析.....	15
十四、质量控制和保证.....	16
十五、伦理规范.....	17
十六、试验进度、资料保存和总结报告.....	17
参考文献.....	18
声明及签字.....	20
附录一：KPS 和 ZPS 评分标准.....	I
附录二：NCI-CTC 常见毒性分级标准（3.0 版）.....	II
附录三：生活质量评分（QOL）.....	VI
附录四：美国癌症联合委员会（AJCC）乳腺癌 TNM 分期.....	VII
附录五：严重不良事件报告表.....	VIII
附录六：万特普安®（铜绿假单胞菌注射液）说明书.....	IX

## 摘要

研究题目	HER-2 阴性的局部晚期乳腺癌中新辅助化疗联合万特普安®的随机、双盲、对照临床研究
申办单位	北京万特生物制药有限公司
研究单位	复旦大学附属肿瘤医院
研究目的	评价新辅助化疗联合万特普安®治疗 HER-2 受体阴性的局部晚期乳腺癌的有效性和安全性。
研究设计	随机、对照、双盲、单中心临床研究
受试者	HER-2 受体阴性的局部晚期乳腺癌女性患者共 60 例
研究分组	对照组 30 例：化疗+安慰剂 试验组 30 例：化疗+万特普安®
研究方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 对照组：单用 PCb 化疗方案：紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>, IV; 卡铂 AUC=2, IV; d1, d8, d15, 28 天为一个周期, 共 4 个周期。在化疗过程中给予安慰剂。</li> <li>● 试验组：在 PCb 方案化疗的同时, 从化疗开始第一天起上臂皮下注射万特普安®, 隔天一次连续给药, 直至手术前 3 天。</li> </ul>
主要终点	病理完全缓解率 (pCR)
次要终点	临床完全缓解率 (cCR)、临床分期、安全性、肿瘤转移相关指标、免疫学指标、无病生存 (DFS)、总生存 (OS)
入选标准	<ul style="list-style-type: none"> <li>➢ 女性, 年龄 18~70 岁;</li> <li>➢ 组织病理学对原发病灶和区域淋巴结进行活检, 确诊为原发浸润性乳腺癌, 腹部 B 超、胸部 CT、全身骨扫描除外远处转移, 临床分期 II A~IIIB 期 (T<sub>2-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>), 可以进行手术治疗;</li> <li>➢ 病理组织学检查确定 HER-2 表达呈阴性;</li> <li>➢ 之前未接受过手术治疗 (穿刺活检除外)、化疗、内分泌治疗或局部放射治疗;</li> <li>➢ Karnofsky 评分≥70; ECOG 评分 0~2;</li> <li>➢ 心脏、肝脏、肾脏及骨髓造血功能良好;</li> <li>➢ 实验室检查符合 WBC≥4×10<sup>9</sup>/L; Hb≥90 g/L; plt≥100×10<sup>9</sup>/L;</li> <li>➢ 患者自愿参加, 签署知情同意书。</li> </ul>

## 一、背景资料

### 1. 乳腺癌与新辅助化疗

乳腺癌是一种全身性疾病，在相对早期就可发生全身播散<sup>[1]</sup>。众多研究表明，手术后乳腺癌患者外周血中生长因子水平增高，远处转移病灶的肿瘤细胞增殖能力增强，极易发生肿瘤转移<sup>[2,3]</sup>。因此，在手术前微小转移灶的癌细胞尚未出现加速增殖状态时，开始给予全身的药物化疗，例如术前的各种新辅助治疗，可以防止微小转移灶的癌细胞出现加速增殖，有效预防乳腺癌的转移<sup>[4]</sup>。

乳腺癌的新辅助化疗对于增加手术切除与保乳机会、预防肿瘤转移和改善生存期起到的重要作用已经被认可并广泛应用。目前，比较一致的观点认为，新辅助化疗确实能够使乳腺癌患者临床分期降低，临床总体疗效达到60%~90%，只有5%患者在治疗期间可能进展，这使乳腺癌患者的保乳手术机会明显增加。新辅助化疗还能使3%~30%的患者达到病理完全缓解（pCR），而且已经证实达到病理完全缓解的患者生存期明显提高<sup>[5]</sup>。

#### ● 紫杉类联合铂类的 PCb 化疗方案

目前，乳腺癌辅助化疗的有效方案均可作为新辅助化疗方案，主要是含蒽环类和（或）紫杉类的方案，但近年来有关蒽环类药物在乳腺癌辅助治疗中的地位正开始受到的质疑。Dhesy-Thind B 等报道的 Meta 分析显示，在 HER2 阳性乳腺癌辅助化疗中，含蒽环类药物的方案疗效优于不含蒽环类药物的方案（如 CMF）；而对于 HER2 阴性的乳腺癌患者，含蒽环类药物方案的疗效与不含蒽环类药物方案相似<sup>[6]</sup>。BCIRG006 研究显示，在 HER2 阳性乳腺癌中，不含蒽环类药物的 TCH（多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗）方案疗效优于 AC→T（多西他赛）<sup>[7]</sup>。另外，USO9735 辅助化疗临床试验也显示，对淋巴结阴性或阳性的乳腺癌患者，4 疗程 TC（多西他赛+环磷酰胺）方案优于 4 疗程的 AC 方案，提示并非所有的乳腺癌患者均需接受含蒽环类药物的辅助化疗<sup>[8]</sup>。

紫杉醇是一种针对微管的细胞毒药物，可促进微管双聚体装配成微管，阻止其去多聚化而稳定微管，干扰有丝分裂过程中纺锤体的形成，从而引起细胞周期停滞和细胞凋亡<sup>[9]</sup>。CALGB9344 研究显示，在早期乳腺癌辅助治疗中，4 疗程 AC（阿霉素+环磷酰胺）序贯紫杉醇每三周方案，其疗效优于单用 4 疗程 AC<sup>[10]</sup>，Meta 分析也显示，在乳腺癌辅助化疗中，含紫杉类药物方案的疗效优于含蒽环类药物的方案<sup>[11]</sup>。在乳腺癌新辅助化疗中，Green 等报道每周紫杉醇→FAC（氟尿嘧啶+阿霉素+环磷酰胺）的方案，其 pCR 率为 28.2%，高于每三周紫杉醇→FAC 的方案 15.7%<sup>[12]</sup>；ECOG1199 的乳腺癌辅助化疗研究证实，在接受 4 疗程 AC 化疗后，序贯每周紫杉醇的疗效优于紫杉醇每三周的给药方式<sup>[13]</sup>。卡铂对肿瘤细胞的杀伤作

用主要通过和细胞内 DNA 结合，形成铂-DNA 加合物，导致 DNA 的链间或链内交联，引起 DNA 损伤，进而导致细胞死亡<sup>[14]</sup>。紫杉醇联合卡铂（Paclitaxel+Carboplatin, PCb）方案已在卵巢癌及肺癌中被证实了具有确切的疗效，在晚期乳腺癌的一线治疗中，PCb 方案具有较高的有效率，达到 53~62%<sup>[N]</sup>。Fountzilias 等报道的 III 期临床试验显示，在晚期乳腺癌的一线治疗中，PCb 和紫杉醇联合表阿霉素具有相似的有效率，分别为 41%和 47%<sup>[15]</sup>。

### ● PCb 每周方案新辅助化疗的临床研究

紫杉醇联合卡铂（PCb）在乳腺癌新辅助治疗中的疗效已经在复旦大学附属肿瘤医院进行的一项 II 期临床研究中得到证实。该研究共入组 108 例乳腺癌患者，其中 85%以上为 III 期患者，采用 PCb 每周化疗方案（紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>，卡铂 AUC=2，d1、8、15，28 天为一个周期），共接 4 个周期治疗。研究结果显示，共 21 例患者达到乳腺原发灶和腋窝淋巴结无浸润性癌残留，pCR 率为 19.8%，病理有效率为 86.1%，临床 CR 率为 32.4%。27 例患者原发灶未见浸润性癌残留，原发灶 pCR 率为 25.0%，与 NSABP B-27 研究中 AC 序贯 T 方案的 26.1% 类似。对新辅助化疗前腋窝淋巴结细针穿刺证实有癌转移的 82 例患者行腋窝淋巴结清扫，结果术后 30 例患者腋窝淋巴结没有癌转移，淋巴结转阴率为 36.6%。而且，该研究入组患者的临床分期高于 NSABP B-27 研究中的患者，以上研究结果提示 PCb 每周方案在乳腺癌新辅助治疗中具有较好的疗效<sup>[16]</sup>。

值得注意的是，通过受体分型分析发现，PCb 每周方案对 ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性或三阴性的乳腺癌患者的 pCR 率较高，分别为 32.6%、30.6%、33.3%和 33.3%；而 ER 阳性或 Luminal A 型（ER 阳性、HER-2 阴性）乳腺癌的 pCR 率较低，仅有 9.7%和 8.3%。

## 2. 万特普安®及其在乳腺癌方面的应用

### ● 万特普安®

铜绿假单胞菌注射液（商品名万特普安®）是一种基因工程技术制备的新型菌类制剂，其药物成分是具有自主知识产权的“铜绿假单胞菌-甘露糖敏感血凝菌毛株”（PA-MSHA）。铜绿假单胞菌注射液于 1998 年正式批准上市，已经在临床使用十余年，广泛用于包括乳腺癌在内的多种恶性肿瘤的辅助治疗。长期的临床应用表明，铜绿假单胞菌注射液不但能显著抑制肿瘤的生长，还能有效防止肿瘤的复发和转移，延长肿瘤患者的生存期并提高生活质量<sup>[17,18]</sup>。

### ● 万特普安®的作用机制

2009 年，复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授的研究团队对万特普安®治疗乳腺癌的作用机理进行了深入研究。体外和体内研究发现，万特普安®对于乳腺癌细胞（MDA-MB-231HM 和 MDA-MB-468 细胞）具有直接的靶向杀伤作用，其特有的 MSHA 菌毛能够与乳腺癌细胞

表面 EGFR 受体上的甘露糖分子特异性结合,阻断 EGFR 受体及其胞内信号分子(AKT、ERK)的活化,进而抑制乳腺癌细胞的生长并诱导其凋亡;另一方面,万特普安®还能够显著降低乳腺癌细胞所产生的与肿瘤转移和血管生成相关的蛋白水平(MMP、E-Cadherin、VEGF);裸鼠乳腺癌移植瘤的生长得到了有效控制,肺转移率和肺转移灶的数量也显著低于对照组。该研究成果已经发表在 2009 年的《Journal of Cellular Biochemistry》和 2010 年《Oncogene》杂志上,这为万特普安®用于乳腺癌的临床治疗提供了充分的理论依据<sup>[19,20]</sup>。

另一方面,万特普安®还是一种高效的免疫激活剂。2008 年的一项研究发现,万特普安®所具有的 MSHA 菌毛能够充分活化免疫细胞表面的 Toll 样受体(TLR4)<sup>[21]</sup>,诱导单核细胞(树突状细胞、巨噬细胞)分化成熟,并进一步激活 T 淋巴细胞(CTL)和 NK 细胞,诱导抗肿瘤的特异性和非特异性免疫反应,帮助机体重建肿瘤免疫监视并改善肿瘤细胞所处的微环境<sup>[22]</sup>。因此,万特普安®是一种兼具“靶向治疗”和“免疫治疗”双重作用机制的抗肿瘤新药,这对于恶性肿瘤的术前或术后的辅助治疗均具有重要意义。万特普安®联合化疗不但能够发挥自身的靶向治疗作用的优势,同时也能改善化疗所造成的机体免疫功能低下,提高肿瘤细胞对化疗的敏感性,从而有效防止肿瘤患者手术后的转移与复发。

### ● 万特普安®在乳腺癌新辅助化疗中的应用

2009 年,天津大学附属肿瘤医院进行的单中心临床研究中,女性局部晚期乳腺癌患者(II~III期)40 例,随机分为两组,试验组采用 TE 化疗方案联合万特普安®皮下注射,而对照组单用 TE 化疗方案,化疗 4 个周期后行根治或保乳手术治疗。研究表明,试验组的总有效率(RR)85%,显著高于对照组 60% ( $P<0.05$ );试验组的病理缓解率(pCR)为 30%,也高于对照组的 10%。患者的体力状况,试验组治疗后的 Karnofsky 评分显著高于治疗前,也高于对照组治疗后的评分 ( $P<0.01$ )。患者的免疫学指标,试验组 IFN- $\gamma$  和 IL-2 的血清浓度经治疗后升高,IL-4 和 IL-10 的血清浓度降低,治疗前后比较均有显著差异 ( $P<0.05$ );治疗后试验组与对照组上述指标比较差异有统计学意义 ( $P<0.01$ )。肿瘤细胞凋亡与转移相关蛋白水平,试验组治疗后血清 Caspase-3 浓度升高,VEGF、MMP-2 和 MMP-9 血清浓度降低 ( $P<0.05$ )。安全性评价表明,试验组与对照组均未出现严重的髓外不良反应和急性心脏毒性<sup>[23]</sup>。

2009 年,中南大学湘雅二医院进行的单中心临床研究中,60 例女性局部晚期乳腺癌患者(T2~T4)60 例,随机分为两组,试验组采用 TAC 化疗方案联合万特普安®皮下注射,每日 1 次,连用 21 天;而对照组单用 TAC 化疗方案,根据治疗效果进行 2~4 个周期的化疗后手术。研究表明,化疗 2 个周期后,试验组的总有效率(RR)76.7%,显著高于对照组,化疗 3、4 个周期后仍有显著性差异。患者体力状况,试验组治疗前后的 Karnofsky 评分无显

著性差异，而对照组治疗后 Karnofsky 评分显著低于治疗前。化疗的毒性方面，试验组和对照组最常见的毒性反应均为恶心呕吐、骨髓抑制以及脱发，但试验组较对照组发生率有明显的减少，而毒性反应程度亦有明显的减轻<sup>[24]</sup>。

以上研究结果表明，在局部晚期乳腺癌患者进行新辅助化疗时，联合万特普安®皮下注射，能够有效提高患者的病理缓解率（pCR）和总有效率（RR），减少化疗周期，同时改善患者的体力状况，并降低由化疗所引起的毒性反应。

### 3. 万特普安®用于 HER-2 受体阴性乳腺癌的治疗

在天津大学附属肿瘤医院进行的临床研究中，试验组 20 例患者经过化疗与万特普安®联合治疗后，有 6 例在术前达到 pCR（30%）。对受试病例进行受体分型分析发现，试验组 6 例达到 pCR 的患者全部为 HER-2 受体阴性，其中一例为三阴性乳腺癌，提示万特普安®对于 HER-2 受体阴性的局部晚期乳腺癌可能具有更好的疗效；在基础研究方面，复旦大学附属肿瘤医院邵志敏教授的研究中，对万特普安®的靶向杀伤作用相对敏感的 MDA-MB-231HM 和 MDA-MB-468 细胞株也不表达 HER-2 受体。综上，临床研究与基础研究结果均提示了万特普安®对于 HER-2 受体阴性乳腺癌的治疗价值。

乳腺癌是一种异质性疾病，不同亚型对化疗的敏感性及预后都不尽相同。HER-2 受体阴性的乳腺癌，特别是 HER-2 阴性、ER 阳性的 Luminal A 型乳腺癌患者，新辅助化疗所能达到的 pCR 率最低；即使对 pCR 率相对较高的三阴性乳腺癌患者，其远期预后也不理想。例如在复旦大学附属肿瘤医院进行的 PCb 每周方案新辅助化疗研究中，ER 阴性、PR 阴性、HER-2 阳性或三阴性的乳腺癌患者的 pCR 率较高，分别为 32.6%、30.6%、33.3%和 33.3%，而 ER 阳性或 Luminal A 型（ER 阳性、HER-2 阴性）乳腺癌的 pCR 率较低，仅有 9.7%和 8.3%，因此，必须根据不同类型乳腺癌的生物学行为给予相应的治疗<sup>[16]</sup>。总体来说，对于 HER-2 受体阴性的乳腺癌患者，不但新辅助化疗效果较差，而且由于不能使用赫赛汀（Herceptin），也进一步限制了这类患者的临床治疗手段和治疗效果。因此，HER-2 受体阴性的乳腺癌，特别是对于 Luminal A 型乳腺癌是现阶段新辅助治疗中的难点，这类患者迫切需要探索全新的新辅助治疗手段。

通过以上的分析，将万特普安®用于 HER-2 受体阴性乳腺癌的术前治疗中，通过与新辅助化疗（如 PCb 每周方案）相配合，有望显著提高 HER-2 受体阴性乳腺癌患者的 pCR 率、总反应率（RR），预防手术后乳腺癌的转移和复发，从而最终延长患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。



## 二、研究目的

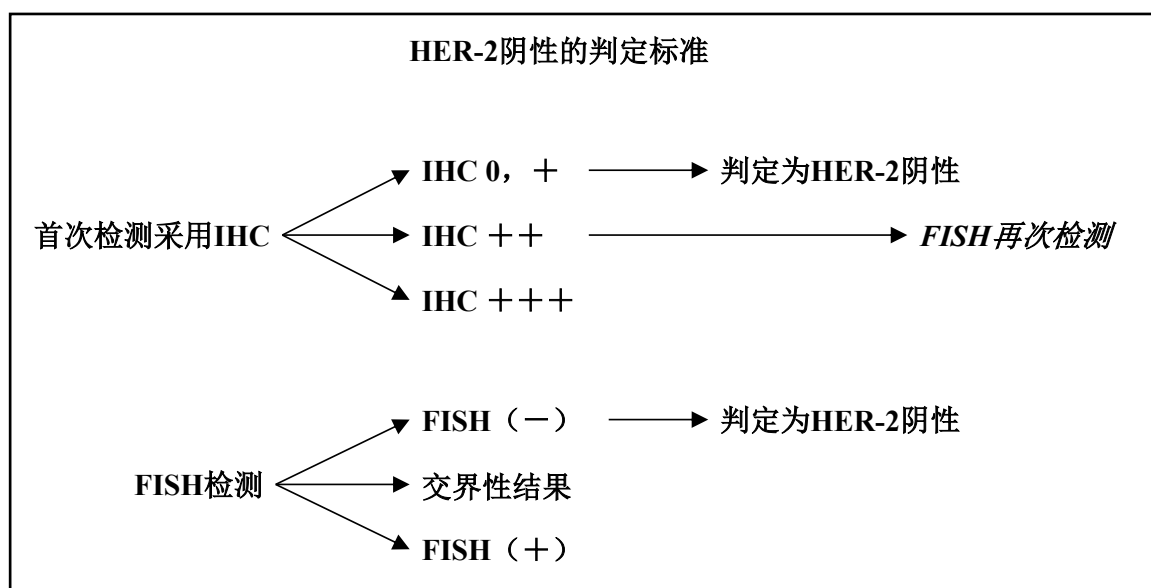
本研究的主要目的是对比单纯新辅助化疗，评价万特普安®联合新辅助化疗治疗 HER-2 受体阴性的局部晚期乳腺癌的有效性和安全性，为下一步开展全国多中心的临床研究提供参考数据。

## 三、受试对象及选择标准

本研究拟入组可手术的局部晚期乳腺癌女性患者 60 例在术前进行新辅助治疗，具体的入选标准和排除标准如下：

### 1. 入选标准

- 女性，年龄 18~70 岁；
- 组织病理学对原发病灶和区域淋巴结进行活检，确诊为原发浸润性乳腺癌，腹部 B 超、胸部 CT、全身骨扫描除外远处转移，临床分期 II A~IIIB 期（T<sub>2-3</sub>N<sub>0-2</sub>M<sub>0</sub>），可以进行手术治疗；
- 病理组织学检查确定 HER-2 表达呈阴性；（见下图）
- 之前未接受过手术治疗（穿刺活检除外）、化疗、内分泌治疗或局部放射治疗；
- Karnofsky 评分≥70；ECOG 评分 0~2；
- 心脏、肝脏、肾脏及骨髓造血功能良好；
- 实验室检查结果符合以下条件：WBC≥4×10<sup>9</sup>/L；Hb≥90 g/L；plt≥100×10<sup>9</sup>/L；
- 患者自愿参加，签署知情同意书。

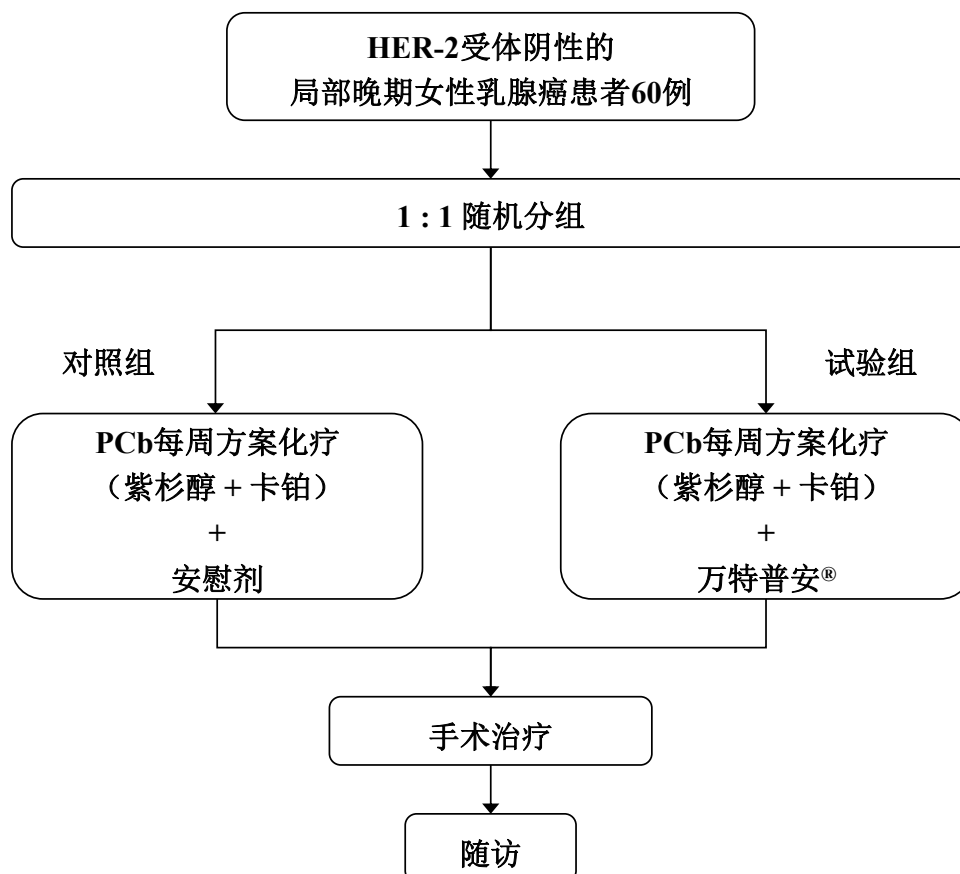


## 2. 排除标准

- 1) 妊娠或哺乳期妇女；
- 2) 同时还患有其他肿瘤者；
- 3) 最近 2 个月内接受其他类似药物临床试验；
- 4) 有严重未控制的内科疾病或急性感染者；
- 5) 有感觉或运动神经疾病证据的患者；
- 6) 已知对本研究药物或既往多种药物过敏者；
- 7) 患者不能理解研究的目的或不同意研究的要求。

## 四、治疗方案

经组织病理学确诊为 HER-2 受体阴性局部晚期乳腺癌女性患者 60 例，随机分入对照组和试验组，每组各 30 例。所有患者均在手术前接受新辅助化疗（PCb 方案），其中对照组单用化疗，并给予安慰剂；试验组在化疗的同时给予万特普安皮下注射®，具体试验设计和用药方案如下：



对照组和试验组术前化疗均采用 PCb 每周方案，紫杉醇 80 mg/m<sup>2</sup>，IV，d1、d8、d15；卡铂 AUC=2，IV，d1、d8、d15；28 天为一个周期，术前共行 4 周期化疗。

试验组在 PCb 方案化疗的同时，从化疗开始第一天起上臂皮下注射万特普安®，首次注射剂量为 0.5 ml，以后 1 ml/次，隔天一次连续给药，直至手术前 3 天。对照组按同样给药方法给予安慰剂。

手术后将进行 24 个月的随访，每 6 个月进行一次，了解疾病复发和生存状况。

## 五、疗效和和不良反应评估

### 1. 疗效评估

病理完全缓解率（pCR）定义为乳腺原发灶和腋窝淋巴结手术标本病理检查无浸润性肿瘤细胞残余，原发灶只有导管原位癌细胞残余也可认为达到 pCR。

临床完全缓解率（cCR）参照实体瘤疗效评定标准（RECIST 1.1 版），结合 CT 或 MRI 检查结果，对原发病灶和区域淋巴结的状况进行评估。

完全缓解（CR）：所有靶病灶消失

部分缓解（PR）：基线病灶最大径之和至少减少 30%

病变进展（PD）：基线病灶最大径之和至少增加 20%或出现新病灶

病变稳定（SD）：基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。

乳腺癌的临床分期参照美国癌症联合委员会（AJCC）的乳腺癌 TNM 分期标准。

### 2. 安全性评估

在每个化疗周期结束后，都应根据临床和实验室检查结果，参照 NCI CTC3.0 常见毒性反应标准，对可能存在的不良反应进行评估。

## 六、检查方法

### 1. 入组前检查

所有病例在入组前应完成下列各项检查内容：

- 1) 病史采集：包括年龄、性别、既往病史、过敏史、入院日期、入院主诉等；
- 2) 全身体格检查：包括身高、体重、体表面积和生命体征检查（体温、血压、心率、呼吸、脉搏）；
- 3) 血常规（RBC、WBC、PLT、Hb）

- 4) 尿常规 (PRO、WBC、RBC)
- 5) 心电图检查
- 6) 肝功能 (TP、TBIL、ALT、AST、AKP、A/G、LDH)
- 7) 肾功能 (BUN、Cr)
- 8) 影像学检查: 双侧乳腺钼靶 X 线摄片、乳腺 MRI, 乳腺及相应引流区域 B 超检查辅助乳腺癌诊断; 腹部 B 超、胸部 CT、全身骨扫描以除外远处转移。
- 9) 病理学检查: 空芯针穿刺对乳腺癌原发病灶进行活检, 明确乳腺癌诊断和组织学类型; 细针穿刺对肿大的区域淋巴结进行活检, 明确是否存在淋巴结转移;
- 10) 免疫组织化学 (ICH) 和荧光原位杂交 (FISH): 明确 ER、PR、HER-2 和 HER-1 状况;
- 11) 免疫学检查 (CD3、CD4、CD8、NK)
- 12) 肿瘤转移相关指标检查 (MMP-9、VEGF、E-Cadherin)
- 13) 体力状况评分: 参照 KPS 评分标准和 ZPS 评分标准;
- 14) 生活质量评分

## 2. 新辅助治疗阶段的检查

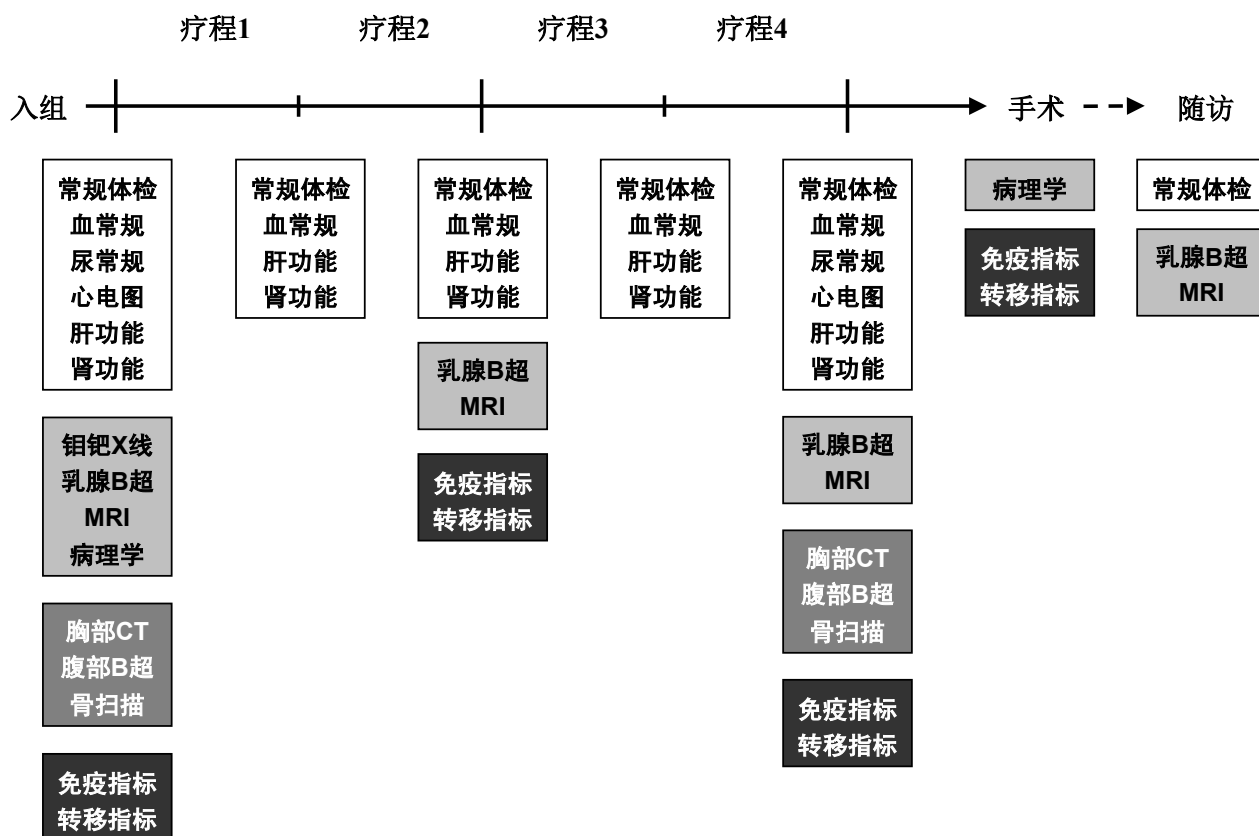
每个疗程化疗开始之前都要进行实验室检查, 包括血常规、肝功能、肾功能, 同时进行体力状况和生活质量评分。

治疗过程中每周监测血常规, 必要时调整化疗药的剂量; 如出现粒细胞减少时可应用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 进行支持治疗。

第 3 个疗程化疗前要进行常规体检、肝功能、肾功能检查, 乳腺 B 超、MRI 以评价中期疗效 (根据 RECIST 1.1 标准); 此外, 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 和病情稳定 (SD) 的受试者, 应在检查后第 4 周重复一次影像学检查 (CT/MRI) 以对疗效进行确认。

手术中进行病理学检查, 以明确乳腺癌原发病灶和区域淋巴结的病理缓解情况。

在研究过程中取得的血样标本和肿瘤组织标本还将进行相关的肿瘤转移相关指标 (MMP-9、VEGF、E-Cadherin) 和免疫学指标 (CD3、CD4、CD8、NK) 的检测。



### 3. 随访阶段的检查

在术后每 6 个月进行一次随访，共随访 4 次，随访时进行常规体检和乳腺 B 超，必要时进行乳腺磁共振（MRI）检查。

## 七、终点指标

1. 主要终点：病理完全缓解率（pCR）
2. 次要终点：临床完全缓解率（cCR）、临床分期、安全性、肿瘤转移相关指标、免疫学指标、无病生存（DFS）、总生存（OS）

## 八、药品使用方法及注意事项

### 紫杉醇和卡铂

紫杉醇溶于 250 ml 5%的葡萄糖，静滴，首次静滴时间为 3 h，如无过敏反应发生，第二次静滴时间改为 1 h。卡铂溶于 250 ml 5%的葡萄糖，静滴，静滴时间为 30~60 min。

中性粒细胞计数低于  $0.5 \times 10^9/L$  或发生中性粒细胞减少性发热，紫杉醇和卡铂剂量减少 25%，血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$ ，卡铂剂量减少 25%；血小板计数低于  $50 \times 10^9/L$  或中性粒细

胞计数低于  $1.0 \times 10^9/L$ ，停用紫杉醇和卡铂一周。新辅助化疗过程中允许使用 G-CSF 治疗。紫杉醇输注前的预防用药为：5-羟色胺 3 受体拮抗剂，静滴，化疗前 30~60 min；地塞米松 20 mg，静推，化疗前 30~60 min，如第一次无过敏反应，第二次剂量减为 10 mg；西米替丁 300 mg，静滴，化疗前 30~60 min；非那根 12.5 mg，肌注，化疗前 30~60 min。

### 万特普安®（铜绿假单胞菌注射液）

- 厂家：北京万特生物制药有限公司；
- 性状：乳白色液体，有微粒，无杂物；
- 规格：一次性预充注射器，1 ml/支；
- 贮藏：2~8 °C 避光保存。
- 用法：上臂皮下注射，首次注射剂量为 0.5 ml，以后 1 ml/次，隔天注射一次（qod）。

#### 使用注意事项：

- 1) 有过敏史者慎用。尤其已知既往多种药物过敏史者，建议不入组。
- 2) 存放后有少量沉淀，使用时需将冷藏药液恢复至室温并充分摇匀，不应有摇不散的凝块或异物。
- 3) 不得与其他药液混合注射。药液一定要注入皮下，注入皮内可致严重的局部反应，注射速度尽量缓慢。
- 4) 一次性预充注射器包装，不得分次使用。
- 5) 皮下注射后少数患者可能会出现局部红肿、疼痛等现象，一般不需要处理，可自行消退。注射第二针时应换另侧部位。如出现皮下硬结或症状严重者建议局部热敷，以促进药液吸收。
- 6) 注意休息多饮水、注意保暖可减少不良反应发生。如发热高于  $38.5^{\circ}C$ ，排除其它原因后可进行对症处理，但最好用物理降温法。用解热镇痛药（如消炎痛栓剂或贴膏剂）对症处理能很快缓解。

如有患者出现副反应（如高热、寒战）建议加强临床护理，具体方法由医生根据临床经验处理，建议可预先使用解热镇痛药预防。

## 九、试验的中止

试验中止是指临床试验按方案尚未结束，中途因为以下原因停止全部试验。主要目的是保护受试者权益，保证试验质量，避免不必要的经济损失。

- 出现疾病进展；
- 出现无法接受的不良事件；
- 研究者认为受试者有必要停止试验；
- 受试者主动要求退出试验；
- 受试者治疗延迟时间超过 2 周；
- 严重违反研究方案；
- 受试者在未完成全部治疗前不再接受用药或检查而失访；
- 受试者死亡。

注：所有在停药或退出临床研究时出现的不良事件将按照“安全性评价”部分概述的安全性需要进行随访。因任何原因退出临床研究的病人将接受研究者认为适宜的治疗。研究中中止治疗/或退出的病人，其筛选号和/或入组号不再分配给其他病人。

## 十、不良事件的处理及报告

### 1. 不良事件

不良事件（AE）是指病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但并不一定与治疗有因果关系。

### 2. 不良事件报告期

为随机化开始至最后一次访视之间，在此期间发生的不良事件，无论与研究药物是否有关，都应填入病例报告表。另外，任何在不良事件报告期后发生的不利事件，研究者估计可能与研究药物有关，也应作为不良事件报告。

### 3. 严重不良事件（SAE）

不良事件符合下列一项或几项标准时定义为严重不良事件：

- 死亡；
- 有生命危险；
- 导致住院治疗或住院时间延长；
- 永久或严重致残；
- 先天畸形/缺陷、重要的医学事件。

### 4. 严重不良事件的报告途径

对于所有的严重不良事件，必须立即停止试验，采取保护受试者的相应措施。研究者必须在 24 小时内通过电话或传真将严重不良事件报告申办者。研究者应对严重不良事件追踪至

解决。有关医学文件均应记录在原始文件中，包括实验室检查结果报告单（如：X 线检查、心电图等）。

## 5. 记录与报告

研究者应向患者详细说明，要求患者如实地反映用药后的病情变化。医师要避免诱导性提问。在观察疗效的同时，密切注意观察不良事件，分析原因，作出判断，并追踪观察和记录，统计不良反应发生率。

对试验期间出现的不良事件，应将其出现的时间、症状、程度、持续时间、处理措施、转归等记录于病例报告表，评价其与试验药物的相关性，并由研究者详细记录，签名并注明日期。不良事件的严重度将根据 NCI CTC3.0 版分级。对每个症状，应报告自上次随访以来发生不良事件的最高分级。

不良事件与试验药物关系的判定：按 5 级判定：即肯定有关、可能有关、可能无关、无关、无法评定。前两者计为不良反应，统计不良反应的发生率。

- 肯定有关：反应出现符合用药后合理的时间顺序，反应符合所疑药物已知的反应类型；停药后改善，重复给药再出现该反应。
- 可能有关：反应出现符合用药后合理的时间顺序，反应符合所疑药物已知的反应类型；病人的临床状态或其它治疗方式也可能产生该反应。
- 可能无关：反应出现不太符合用药后合理的时间顺序，反应不太符合所疑药物已知的反应类型；病人的临床状态或其它治疗方式有可能产生该反应。
- 无关：反应出现不符合用药后合理的时间顺序，反应有符合非试验药物已知的反应类型；病人的临床状态或其它治疗方式可能产生该反应，疾病状态改善或停止其它治疗方式反应消除，重复使用其它治疗方法反应出现。
- 无法评定：反应出现与用药后的时间无明确关系，与该药品已知的反应类型相似，同时使用的其它药物也可能引起相同的反应。

不良事件与试验药物的关系

	肯定有关	很可能有关	可能有关	可疑	不可能有关
与试验用药有合理的时间顺序	+	+	+	+	—
已知的药物反应类型	+	+	+	—	—
停药后反应减轻或消失	+	+	±	±	—
再次给药后反应反复出现	+	?	?	?	—



无法用受试者疾病来解释

+

+

—

±

—

## 十一、随机化方案和实施

由与本研究无关的生物统计学家在电子计算机上用 SAS9.13 版统计软件包，按试验组与对照组 1:1 的比例用分层随机化方法产生随机分配表，将各个受试病例随机分入试验组和对照组。随机数具有重现性，并根据随机分配表制作相应的随机分配信件，受试者入组后根据分配的随机号打开相应的随机分配信件，根据信件内容选择进入试验组或对照组。

## 十二、数据处理

### 1. 研究者填写数据要求

- 1) 对所有填写了知情同意书并筛选合格进入试验的患者，均须认真而详细地记录病例报告表中的任何项目，不得空项或漏项（无记录的空格划横线）；
- 2) 病例报告表中所有数据需与受试者病历数据核对，保证无误；
- 3) 病例报告表作为原始数据，做任何更正时只能划线，旁注改后数据，并有研究者签名标注日期；
- 4) 化验单复印件粘贴在病例报告表后的化验单粘贴处；
- 5) 对显著偏高或在临床接受范围以外的数据，须加以核实，由研究者做必要说明；
- 6) 请参照病例报告表填写说明。

### 2. 监查员监察数据要求

- 1) 监查员在试验过程中要定期到各试验中心检查受试者的知情同意及筛选纳入情况；
- 2) 确认所有病例报告表填写正确并与原始资料一致；
- 3) 所有错误或遗漏均已改正或注明，经研究者签名并注明日期；
- 4) 每一受试者的剂量改变、治疗变更、合并用药、间发疾病等均应确认并记录；
- 5) 核实入选受试者的退出与失访均在病例报告表中予以说明；
- 6) 确认所有不良事件均已记录在案，严重不良事件已作出报告记录在案；
- 7) 核实试验用药品是否按照有关规定进行供应、储藏、分发、收回，并做相应的记录；
- 8) 每个入选病例都必须完成 CRF，完成的原始 CRF 为北京万特生物制药有限公司所拥有，未经本公司书面同意，不得以任何形式提供给第三者，除非国家药品监督管理局要求；
- 9) CRF 表由研究者填写，每个入选病例必须完成病例报告表。完成的 CRF 表由临床监查员

审查后，第一联移交数据统计单位，进行数据录入与管理工作，第二联交申办单位存档，第三联由各中心临床药理基地存档。

### 3. 数据的可溯源性、病例报告表（CRF）的填写与移交

最原始记录为研究病历以便妥善保存。病例报告表来自研究病历，由研究者填写，每个入选病例必须完成病例报告表。完成的病例报告表由临床监查员审查后，第一联交数据统计单位，进行数据录入与管理工作。第一联移交后，病例报告表的内容不再作修改。

### 4. 数据的录入与修改

数据录入与管理由统计单位数据管理员负责。采用Epidata软件建立专用数据库，进行数据录入与管理。为保证数据的准确性，应由两个数据管理员独立进行双份录入并校对。

对病例报告中存在的疑问。数据管理员将填写疑问解答表（DRQ），并通过临床监查员向研究者发出询问，研究者应尽快解答并返回，数据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。

### 5. 数据的锁定

在数据审核并确认建立的数据库正确后，由主要研究者、申办者、统计分析人员和药品监督管理人员对数据进行锁定。锁定后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序中进行修正。

## 十三、统计分析

由专业统计学工作者承担统计分析任务，并参与从试验设计、实施至分析总结的全过程。试验方案和病例报告表完成后制定统计分析计划，并在试验过程中根据需要进行必要的修改，数据锁定前完成统计分析计划，数据分析完成后提供统计分析报告。

### 1. 分析数据集

- 1) **全分析集**（Full Analysis Set-FAS）：指合格病例和脱落病例的集合，但不包括剔除病例。
- 2) **符合方案数据集**（Per-Protocol population, PP）：指符合纳入标准并完成治疗方案的病例集合，即符合试验方案、依从性好、未服用禁用药物、完成CRF规定填写内容的病例。
- 3) **安全数据集**：至少接受一次治疗，且有安全性指标记录的实际数据，退出病例不作数据接转。

### 2. 统计方法

#### 统计描述

- 1) 是否符合正态分布：不符合时修改统计方法或进行数据转换；
- 2) 有无离群值：进行统计和专业的分析，决定取舍；

- 3) 有无缺失值：当个别受试者某一主要疗效指标未能测到时，进行末次观察数据接转。
- 4) 脱落病例所占的比例：不宜大于 20%，否则应加以分析说明；
- 5) 描述性统计分析：指出均数，标准差，最大值，最小值，可信区间，率等。

### 3. 分析方法

- 1) 计量资料：采用 t 检验、配对 t 检验、秩和检验、配对秩和检验等方法；
- 2) 计数资料：采用 Fisher 确切概率法等；等级资料采用秩和检验。
- 3) 疗效指标的分析：计数资料采用 CMH 卡方检验或 logistic 回归；计量资料根据资料特点采用方差分析或秩和检验；生存资料采用 Kaplan-meier 方法或 Cox 回归。
- 4) FAS 分析和 PP 分析：对主要疗效指标同时进行 PP 分析和 FAS 分析。

### 4. 统计表达

- 1) 报告主要采用表格表示，表格具有自明性，即具有表题，表注，例数。
- 2) 一般采用双侧检验，P 小于或等于 0.05 者将被认为所检验的判别有统计意义。

### 5. 统计软件

采用 SAS 软件分析。

### 6. 检验类型

优效性检验。

### 7. 统计分析内容

统计分析计划书由统计人员撰写，包括数据管理、统计方法和分析内容。由统计结果书写统计报告书，包括各试验单位及汇总数据的统计报告书，以多种表格组成。并在正式统计分析前加以确认和细化。主要分析内容包括：

- 1) 两组病例分布：两组总脱落率和由于不良事件而脱落的脱落率的比较，将采用卡方检验。
- 2) 可比性分析：比较人口学资料和其他基础值指标，以衡量两组的可比性。
- 3) 依从性分析：比较两组病人是否按时按量使用试验药物，未用方案中禁用的药物和食物。
- 4) 有效性分析：主要指标和全局性指标采用 PP 和 FAS 分析；由于本研究是多中心临床试验，分析时应考虑中心效应对疗效指标的影响。
- 5) 安全性分析：首先根据不良反应相关性的要求，列表描述两组的不良事件和不良反应（包括各种不良事件的例数、实验室检测指标在试验前后“正常转异常”的例数和转异率）。采用卡方检验对不良反应进行统计分析。

## 十四、质量控制和保证

在试验过程中，将定期对试验中心进行监查访问，以保证试验方案执行。复核原始资料

以确认病例报告表上的数据的一致性。

## 十五、伦理规范

本研究过程必须严格按照 SFDA 《药物临床试验质量管理规范》和《赫尔辛基宣言》的要求进行。

### 伦理委员会（IEC）

临床研究开始前，试验方案、知情同意书以及提供给受试者的其他资料都须经过组长单位伦理委员会的审核批准，并将相关批件提供给申办者。

### 知情同意书（ICF）

研究者有责任在每位受试者入选研究前，给予口头和书面上全面告知此研究的目的、过程以及潜在风险等信息，告知受试者有权决定是否参加和在任何时候都可以退出试验。受试者或其法定代理人阅读并理解后签署知情同意书，并保留签字页复印件。

## 十六、试验进度、资料保存和总结报告

### 1. 试验进度

2010 年 3 月~2010 年 9 月

### 2. 资料保存

每个病例报告表一式三份，一份自存，一份交临床研究负责单位，一份交临床研究申办单位。病例报告表应由主要研究者签字复核，试验完成后，所有病例报告表、典型病例的详细资料和临床试验药品使用记录表应该交组长单位及申办者。研究者应保存所有受试者相关原始资料、保存获 CR 或 PR 患者的相关影像学资料、已签署的知情同意书原件、CRF 复印件和药物发放记录。

### 3. 总结报告

资料的统计结果交由研究单位确认并作为撰写“临床试验小结报告”的依据，完成后的小结报告盖章研究单位 1 份存档和申办者若干份。研究单位负责完成“临床试验总结报告”，盖章后交申办者若干份。

### 4. 试验结果的发表

关于本次研究的有关数据必须经研究申办单位同意后方可发表。

## 参考文献

1. 林燕苹, 陆劲松, 邵志敏, 沈镇宙. 乳腺癌新辅助化疗进展 [J]. 中国肿瘤, 2009, 18(5): 391-395.
2. Gunduz N, Fisher B, Saffer EA. Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor [J]. *Cancer Res*, 1979, 39(10): 3861-3865.
3. Fisher B, Gunduz N, Coyle J, et al. Presence of a growthstimulating factor in serum following primary tumor removal in mice [J]. *Cancer Res*, 1989, 49(8): 1996-2001.
4. Brock N. Results of surgery and cyclophosphamide on rat shay chloroleukemia [J]. *Strahlentherapie*, 1959, 41: 347-354.
5. 王晓稼. 乳腺癌新辅助化疗的共识与争议 [J]. 中国肿瘤, 2007, 16(10): 788-792.
6. Dhesy-Thind B, Pritchard KI, Messersmith H, et al. HER2/neu in systemic therapy for women with breast cancer: a systematic review [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2008, 1009(2): 209-229.
7. Slamon D, Eiermann W, Pienkowski T, et al. BCIRG 006: 2<sup>nd</sup> Interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab with docetaxel, carboplatin and tratuzumab (TCH) in HER2/neu positive early breast cancer patients. San Antonio breast cancer symposium, 2006.
8. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(34): 5381-5387.
9. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler MR, et al. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer [J]. *Lancet Oncol*. 2004 Jun;5(6):372-80.
10. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer [J]. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):976-83.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). The Worldwide Overview: New Results for Systemic Adjuvant Therapies. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2007.

12. Green MC, Buzdar AU, Smith T, et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks [J]. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23(25):5983-92.
13. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, Wolff AC, Sledge GW Jr, Wood WC, Davidson NE. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer [J]. *N Engl J Med*. 2008 Apr 17;358(16):1663-71.
14. Perez E. Carboplatin in Combination Therapy for Metastatic Breast Cancer [J]. *Oncologist*, 2004, 9,518-527.
15. Fountzilias G, Kalofonos HP, Dafni U, et al. Paclitaxel and epirubicin versus paclitaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced breast cancer: a phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group [J]. *Ann Oncol*. 2004 Oct;15(10):1517-26.
16. 陈小松. 紫杉醇联合卡铂每周方案在乳腺癌新辅助化疗中的疗效及安全性研究. 复旦大学硕士学位论文. 2009.
17. 牟希亚等. 绿脓杆菌甘露糖敏感血凝菌毛株. 发明专利, 专利号 ZL200510059850.X
18. 牟希亚, 郭雁群, 牟心赤. 菌毛学研究进展. 大连出版社 1999.
19. Zhebin Liu, Yifeng Hou, Min Dong, et al. PA-MSHA inhibits proliferation and induces apoptosis through the up-regulation and activation of caspases in the human breast cancer cell lines [J]. *J Cell Biochem* 2009, 9999:1-12.
20. Zhebin Liu, Yifeng Hou, Jie Zhu, et al. PA-MSHA Inhibits Her-1/EGFR Signaling, Invasiveness and the Metastasis Potential of Breast Cancer Cells both in Vitro and in Vivo Mediated by Type I Pili via a Mannose-Dependent Way [J]. *Oncogene*. Revision.
21. da Silva Correia J, Ulevitch RJ. MD-2 and TLR4 N-linked glycosylations are important for a functional lipopolysaccharide receptor [J]. *J Biol Chem*. 2002 Jan 18;277(3):1845-54.
22. 孙文平, 付红文, 刘妮, 吴毓, 牟希亚, 靳岩, 高小平. PA-MSHA 菌毛株疫苗对三种癌症患者免疫疗效的观察 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*. 2000, 20(4): 373-376.
23. 毛启新等. 铜绿假单胞菌注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌的临床研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*. 2010
24. 徐峰, 唐中华, 李允山等. 铜绿假单胞菌制剂在乳腺癌新辅助化疗中的应用 [J]. *中南药学*. 2009, 7(8): 626-629.

## 声明及签字

### 申办者声明

我将根据 GCP 规定，负责发起、申请、组织、资助和监查本项临床试验，特别对临床试验中发生与试验相关的损害，承担治疗费用及经济补偿，向研究者提供法律上与经济上的担保。

申办方法人代表（签名）：

日期：

### 研究者声明

我已阅读过此方案，研究将根据赫尔辛基宣言和中国 GCP 规定的道德、伦理和科学原则进行。我同意按照本方案设计及相关规定开展此项临床研究。

我将负责作出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时及时得到治疗。我知道正确报告严重不良事件的程序和要求，我将根据要求记录和报告这些事件。我保证将数据准确、完整、及时、合法地载入 CRF。我将接受申办者派遣的监查员或稽查员的监查或稽查及药品监督管理部门的稽查和视察，确保临床试验的质量。

我同意研究结果用于药品注册。

我将在研究开始前提供一份履历，呈送伦理委员会，并可能呈送药政管理部门。

研究单位：复旦大学附属肿瘤医院

主要研究者（签名）：

日期：

## 附录一：KPS 和 ZPS 评分标准

<b>Karnofsky (KPS)</b>			<b>Zubrod-ECOG-WHO (ZPS)</b>
正常，无症状及体征	100	0	正常活动
能进行正常活动，有轻微症状及体征	90	1	有症状，但几乎完全可自由活动
勉强可进行正常活动，有一些症状或体征	80		
生活可自理，但不能维持正常生活或工作	70	2	有时卧床，但白天卧床时间不超过 50%
有时需人扶助，但大多数时间可自理	60		
常需人照应	50	3	需要卧床，卧床时间白天超过 50%
生活不能自理，需特别照顾	40		
生活严重不能自理	30	4	卧床不起
病重，需住院积极支持治疗	20		
病危，临近死亡	10		
死亡	0	5	死亡





不良事件	简称	1	2	3	4	5
左室收缩功能异常	左室收缩功能异常	无症状, 休息时射血分数 (EF) <60-50%收缩分数 (SF) <30-24%	无症状, 休息时 EF<50-40%; SF<24-15%	有症状性慢性心衰, 对治疗有反应, EF<40-20%; SF<15%	难治性慢性心衰或控制效果差, EF<20%; 需要左室辅助装置, 左室部分切除术或心脏移植之类的治疗	死亡
全身性症状						
分级						
不良事件	简称	1	2	3	4	5
疲倦 (无力, 嗜睡, 倦怠)	疲倦	与基线相比, 轻度疲倦	中度, 或导致从事某些 ADL 有困难	重度疲倦, 影响 ADL	致残	—
发热 (无中性粒细胞减少, 中性粒细胞减少定义是 ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L)	发热	38.0-39.0°C (100.4-102.2°F)	>39.0-40.0°C (102.3 – 104.0°F)	>40.0°C(>104.0°F), 时间≤24 小时	>40.0°C(>104.0°F), 时间>24 小时	
体重下降	体重下降	与基线相比, 下降程度为 5-<10%;无需治疗	与基线相比, 下降程度为 10-<20%;需要营养支持	与基线相比, 下降程度≥20%, 管饲饮食, 或需 TPN	—	—
皮肤病/皮肤						
分级						
不良事件	简称	1	2	3	4	5
脱发/秃发 (头皮或身体)	脱发	稀疏或斑秃	彻底	—	—	—
注射部位反应/外渗改变 还要考虑: 过敏反应/超敏反应 (包括药物热); 溃疡	注射部位反应	疼痛; 瘙痒; 红斑	疼痛或肿胀, 伴炎症或静脉炎	严重溃疡或坏死; 需要手术治疗	—	—
瘙痒/痒 还要考虑: 皮疹/脱皮	瘙痒	轻度或局部	剧烈或广泛	剧烈或广泛, 影响 ADL	—	—
皮疹/脱皮 备注: 皮疹/脱皮可用于 GVHD	皮疹	斑疹或丘疹或红斑, 无相关症状	斑疹或丘疹或红斑, 伴瘙痒或其他相关症状; 局部脱皮或其他病变, 范围<50%体表面积 (BSA)	严重全身红皮病或斑疹, 丘疹或水疱; 脱皮范围≥50%BSA	全身性剥落性、溃疡性或大疱性皮炎	死亡
胃肠道						
分级						
不良事件	简称	1	2	3	4	5
食欲不振 还要考虑: 体重下降	食欲不振	食欲丧失, 饮食习惯没有改变	经口腔摄入量改变, 但无明显体重下降或营养不良状况; 需要经口服补充营养	引起体重明显下降或营养不良 (如经口腔摄入的卡路里和/或体液不足); 需要静脉输液, 管饲饮食或 TPN	危及生命的后果	死亡
结肠炎 还要考虑: 出血, GI 一选择	结肠炎	无症状, 只有病理或放射影像学改变	腹痛, 大便带血或粘液	腹痛, 发热, 排便习惯改变伴肠梗阻; 腹膜体征	危及生命的后果 (如穿孔, 出血, 缺血, 坏死, 中毒性巨结肠)	死亡
腹泻 备注: 腹泻包括小肠或结肠来源的腹泻, 以及/或造瘘口腹泻 还要考虑: 脱水; 低血压	腹泻	与基线相比, 每天排便次数增加, 增加次数<4 次; 与基线相比, 造瘘口排出量轻度增加	与基线相比, 每天排便次数增加 4-6 次; 静脉输液<24 小时; 与基线相比, 造瘘口排出量中度增加; 不影响 ADL	与基线相比, 每天排便次数增加, 增加次数≥7 次; 大便失禁; 静脉输液≥24 小时; 住院; 与基线相比, 造瘘口排出量重度增加; 影响 ADL	危及生命的后果 (如血液动力学障碍)	死亡
粘膜炎/口炎 (临床检查) 一选择:	粘膜炎 (临	粘膜红斑	片状溃疡或假膜形成	融合状溃疡或假膜形成; 轻微外伤后出血	组织坏死; 大量自发性出血; 危及生命的后果	死亡

—肛门 —食道 —大肠 —喉 —口腔	床检查) —选择 —咽 —直肠 —小肠 —胃 —气管					
恶心 还要考虑：食欲不振；呕吐	恶心	食欲丧失，饮食习惯没有改变	口腔摄入量减少，没有明显的体重下降、脱水或营养不良；需要静脉输液<24小时	口腔摄入的卡路里或液体不足；需要静脉输液、管饲饮食或TPN≥24小时	危及生命的后果	死亡
呕吐 还要考虑：脱水	呕吐	24小时内发作1次	24小时内发作2到5次；需要静脉输液<24小时	24小时内发作≥6次；需要静脉输液或TNP≥24小时	危及生命的后果	死亡
<b>肝胆/胰腺</b>						
肝功能异常/衰竭(临床)	肝功能异常	—	黄疸	胆震颤	肝性脑病或昏迷	死亡
备注：黄疸不是一种AE，但肝功能异常或胆管阻塞时，会出现黄疸，它作为肝功能异常/衰竭或胆红素升高的结果进行分级。 还要考虑：胆红素（高胆红素血症）						
<b>感染</b>						
发热性中性粒细胞减少（原因不明的发热，没有临床或微生物学记录的感染）（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L, 发热≥38.5℃）	发热性中性粒细胞减少	—	—	存在	危及生命的后果（如感染性休克，低血压，酸中毒，坏死）	死亡
还要考虑：中性粒细胞/粒细胞（ANC/AGC）						
感染（有临床或微生物学记录）伴3或4级中性粒细胞（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L）	感染（有临床记录）	—	局限性，需要局部治疗	需要静脉使用抗生素、抗真菌或抗病毒治疗；需要介入放射或手术治疗	危及生命的后果（如感染性休克，低血压，酸中毒，坏死）	死亡
备注：“没有感染记录时的发热伴有3或4级中性粒细胞作为发热中性粒细胞减少（原因不明的发热，没有临床或微生物学记录的感染）进行分级 还要考虑：中性粒细胞/粒细胞（ANC/AGC）						
<b>代谢/实验室</b>						
		<b>分级</b>				
不良事件	简称	1	2	3	4	5
酸中毒（代谢性或呼吸性）	酸中毒	pH<正常值，但≥7.3	—	pH<7.3	pH<7.3 伴危及生命的后果	死亡
白蛋白，血清水平低（低白蛋白血症）	低白蛋白血症	<LLN-3g/dL <LLN-30g/L	<3-2g/dL <30-20g/L	<2g/dL <20g/L	-	死亡
ALT,SGPT(血清谷丙转氨酶)	ALT	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
AST, SGOT (血清谷草转氨酶)	AST	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
胆红素（高胆红素血症）		>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	—
肌酐	肌酐	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	
备注：对于儿科患者，根据相应年龄的水平进行调整 还要考虑：肾小球滤过率						

GGT (γ-谷氨酰转肽酶)	GGT	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
蛋白尿	蛋白尿	1+或 0.15-1.0g/24 小时	2 + 到 3 + 或 >1.0-3.5g/24 小时	4+或 3.5g/24 小时	肾病综合征	死亡
疼痛						
		分级				
不良事件	简称	1	2	3	4	5
疼痛	疼痛	轻微疼痛, 不影响功能	中度疼痛, 疼痛或止疼药影响功能, 但不影响 ADL	剧烈疼痛: 疼痛或止痛药严重影响 ADL	致残	—
肺部/上呼吸道						
肺纤维化 (放射影像学改变)	肺纤维化	轻微的放射影像学改变 (或片状或双侧肺底改变), 根据放射影像学表现, 估计整个肺容积中发生纤维化的部分 <25%.	片状或双侧肺底改变, 根据放射影像学表现, 估计整个肺容积中发生纤维化的部分 25—<50%.	密集或广泛浸润/实变, 根据放射影像学表现, 估计整个肺容积中发生纤维化的部分 50—<75%.	根据放射影像学表现, 估计整个肺容积中发生纤维化的部分 ≥75%; 蜂窝状变化	死亡
备注: 肺纤维化通常是放疗或多模式联合治疗 (包括手术) 3 个月后发现“晚期效应”。认为肺纤维化是疤痕/纤维化肺组织, 与肺炎的鉴别较困难, 后者通常见于放疗或多模式联合治疗后 3 个月内。 还要考虑: 成人呼吸窘迫综合症 (ARDS); 咳嗽; 呼吸困难 (气短); 缺氧; 感染 (有临床或微生物学记录) 伴 3 或 4 级中性粒细胞 (ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L) -选择: 感染伴正常 ANC 或 1 或 2 级中性粒细胞—选择: 感染伴不明 ANC—选择						
综合征						
		分级				
不良事件	简称	1	2	3	4	5
流感样综合征	流感样综合征	有症状, 但不影响功能	中度或导致患者难以从事某些 ADL	严重症状, 影响 ADL	致残	死亡
备注: 流感样综合征代表多种症状的集合, 包括伴其他症状的咳嗽、发热、头疼、倦怠、鸡肉酸痛和虚弱, 用于症状集合出现并伴有单一病理生理改变之时。						
血管						
静脉炎 (包括浅表性血栓形成)	静脉炎	—	存在	—	—	—
还要考虑: 注射部位反应/外渗改变						

## 附录三：生活质量评分（QOL）

肿瘤患者的生活质量（quality of life, 简称 QOL）是近年来很受重视的问题，我国于 1990 年参考国外的指标制定了一个草案，其标准如下（括号内为得分）：

1. 食欲：①几乎不能进食；②食量<正常 1/2；③食量为正常的 1/2；④食量略少；⑤食量正常。

2. 精神：①很差；②较差；③有影响，但时好时坏；④尚好；⑤正常，与病前相同。

3. 睡眠：①难入睡；②睡眠很差；③睡眠差；④睡眠略差；⑤大致正常。

4. 疲乏：①经常疲乏；②自觉无力；③有时常疲乏；④有时轻度疲乏；⑤无疲乏感。

5. 疼痛：①剧烈疼痛伴被动体位或疼痛时间超过 6 个月；②重度疼痛；③中度疼痛；④轻度疼痛；⑤无痛。

6. 家庭理解与配合：①完全不理解；②差；③一般；④家庭理解及照顾较好；⑤好。

7. 同事的理解与配合（包括领导）：①全部理解，无人照顾；②差；③一般；④少数人理解关照；⑤多数人理解关照。

8. 自身对癌症的认识：①失望，全不配合；②不安，勉强配合；③不安配合一般；④不安，但能较好的配合；⑤乐观，有信心。

9. 对治疗的态度：①对治疗不抱希望；②对治疗半信半疑；③希望看到疗效，又怕有副作用；④希望看到疗效，尚能配合；⑤有信心，积极配合。

10. 日常生活：①卧床；②能活动，多半时间需卧床；③能活动，有时卧床；④正常生活，不能工作；⑤正常生活工作。

11. 治疗的副作用：①严重影响日常生活；②影响日常生活；③经过对症治疗可以不影响日常生活；④未对症治疗可以不影响日常生活；⑤不影响日常生活。

12. 面部表情：分①~⑤个等级。

目前试用的生活质量分级：生活质量满分为 60 分，生活质量极差的为 <20 分，差的为 21~30 分，一般为 31~40 分，较好的为 41~50 分，良好的为 51~60 分。

## 附录四：美国癌症联合委员会（AJCC）乳腺癌 TNM 分期

0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1	N0	M0
IIA 期	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB 期	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA 期	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB 期	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC 期	任何 T	N3	M0
IV 期	任何 T	任何 N	M1

## 附录五：严重不良事件报告表

新药临床研究批准文号：

编号：

报告类型	<input type="checkbox"/> 首次报告 <input type="checkbox"/> 随访报告 <input type="checkbox"/> 总结报告		报告时间： 年 月 日	
医疗机构及专业名称			电话：	
申办单位名称			电话：	
试验药品名称	中文名称：			
	英文名称：			
	生产批号：			
药品类别	<input type="checkbox"/> 中药 <input type="checkbox"/> 化学药 <input type="checkbox"/> 新生物制品 <input type="checkbox"/> 放射性药 <input type="checkbox"/> 进口药 <input type="checkbox"/> 其他		3.1 类	
临床研究分期	<input type="checkbox"/> I 期 <input type="checkbox"/> II 期 <input type="checkbox"/> III 期 <input type="checkbox"/> IV 期 <input type="checkbox"/> 生物等效试验 <input type="checkbox"/> 临床验证		剂型	
受试者情况	姓名：	性别：	出生年月：	民族：
	疾病诊断：			
SAE 情况	<input type="checkbox"/> 导致住院 <input type="checkbox"/> 延长住院时间 <input type="checkbox"/> 伤残 <input type="checkbox"/> 功能障碍 <input type="checkbox"/> 导致先天畸形 <input type="checkbox"/> 危及生命或死亡 <input type="checkbox"/> 其他			
SAE 发生时间：	年 月 日	SAE 发生严重程度： <input type="checkbox"/> 轻度 <input type="checkbox"/> 中度 <input type="checkbox"/> 重度		
对试验用药采取的措施	<input type="checkbox"/> 继续用药 <input type="checkbox"/> 减小剂量 <input type="checkbox"/> 药物暂停又恢复 <input type="checkbox"/> 停止用药			
SAE 转归	<input type="checkbox"/> 症状消失（后遗症： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无） <input type="checkbox"/> 症状持续 <input type="checkbox"/> 死亡（死亡时间： 年 月 日）			
SAE 与受试药物关系	<input type="checkbox"/> 肯定有关 <input type="checkbox"/> 可能有关 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 无关 <input type="checkbox"/> 无法判定			
破盲情况	<input type="checkbox"/> 未破盲 <input type="checkbox"/> 已破盲（破盲时间： 年 月 日）			
SAE 报道情况	国内： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 不详		国外： <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 无 <input type="checkbox"/> 不详	
SAE 发生及处理的详细情况：				

报告单位名称：

报告人职务 / 职称：

报告人签名：

## 附录六：万特普安®（铜绿假单胞菌注射液）说明书

**万特普安®**  
 核准日期：2007年10月23日  
 修改日期：2007年12月30日

## 铜绿假单胞菌注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**【药品名称】**  
**通用名称** 铜绿假单胞菌注射液  
**英文名称** Pseudomonas Aeruginosa Injection  
**汉语拼音** Tóng Lǜ Jiǎ Dān Bào Jūn Zhù Shè Yè

**【成份】** 本品系用铜绿假单胞菌（MSHA菌毛株）经培养、灭活、纯化后以PBS缓冲液稀释而成。

**【性状】** 成品外观为乳白色液体，有微粒，无杂物。

**【适应症】** 用于恶性肿瘤的辅助治疗；改善人体的免疫状况；降低感染的发生。

**【规格】** 0.5ml/支、1.0ml/支；每毫升含菌 $1.5 \times 10^8$  -  $2.0 \times 10^8$ 。

**【用法用量】** 上臂皮下或局部注射，隔日注射1次，30次为一个疗程，成人第1次注射0.5ml，以后每次注射1ml。

**【不良反应】** 注射后局部有轻度红肿，极少数有低烧症状，无需处理可自行消退。

**【禁忌】** 有过敏史者慎用。

**【注意事项】** (1) 存放后有少量沉淀，使用时须将冷藏药液恢复至室温并充分摇匀，不应有摇不散的凝块或异物。  
 (2) 不得与其他药液混合注射。  
 (3) 一次性预充注射器包装，不得分次使用。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】** 现尚无孕妇及哺乳期妇女使用本品的资料。

**【儿童用药】** 儿童为成人用药量的二分之一，幼儿为成人用药量的四分之一，现尚无婴儿使用本品的资料。

**【老年用药】** 七十岁以上老年患者为成人用药量的四分之三。

**【药物相互作用】** 尚不明确。

**【药物过量】** 现尚无药物过量的资料，请遵医嘱。

**【药理毒理】** 本品具有免疫调节作用。  
 动物试验表明：在荷瘤小鼠，可提高巨噬细胞和NK细胞活性；维持T辅助细胞与T抑制细胞比值在正常水平；还可提高小鼠对铜绿假单胞菌、变形杆菌、肺炎杆菌和大肠杆菌感染致死的存活率。能调整人体体液及细胞免疫的不平衡状态；增加巨噬细胞和NK细胞的活性；维持T细胞的数量与比例；调节白细胞介素-2、干扰素与抗体的协同作用。

**【药代动力学】** 尚不明确。

**【贮藏】** 2-8℃避光保存。

**【包装】** 包装材料：一次性预充注射器；包装规格：1支/小盒×5/盒。

**【有效期】** 自分装之日起有效期为30个月。

**【执行标准】** 《中国生物制品规程》2000年版。

**【批准文号】** 国药准字S20043022 (1.0ml/支)  
 国药准字S20043023 (0.5ml/支)

**【生产企业】**  
 企业名称：北京万特生物制药有限公司  
 生产地址：北京市怀柔区雁栖经济开发区  
 邮政编码：101407  
 电话号码：010-61668333 传真号码：010-61668808