

# 临床研究方案

题目： 微创食管癌切除患者术后早期口服营养制剂对照正常饮食的单一中心、随机、对照临床研究

项目承担单位： 中国医学科学院肿瘤医院

研究方案设计者：

项目协作单位：

研究方案编号：

版本/日期：

临床方案签字确认页

研究方案名称：微创食管癌切除患者术后早期口服营养制剂对照正常饮食的单  
中心、随机、对照临床研究

方案编号：XXX

方案版本号：V1.0

本人已阅读此临床研究方案并同意按本方案所有条款以及赫尔辛基宣言、GCP 等相关法规进行此项临床研究。本人将向协助本人进行此项研究的所有人员提供本研究方案和相关资料。我将和他们就这些资料进行讨论，以确保他们完全了解有关研究方法、研究执行等信息。

主要研究者：

日期：

# 目录

1. 研究背景.....	5
2. 研究目的和终点 .....	6
2.1 研究目的.....	7
2.2 研究终点.....	7
3. 研究方案.....	7
3.1 研究设计.....	7
3.2 研究设计流程图.....	8
4. 研究人群的选择 .....	9
4.1 研究对象.....	9
4.2 研究人群筛选记录 .....	9
4.3 入选标准.....	9
4.4 排除标准.....	9
4.5 剔除标准.....	11
4.6 脱落标准.....	11
4.7 筛选失败.....	11
4.8 退出研究的标准.....	12
4.9 退出研究的步骤.....	12
4.10 研究终止标准.....	12
4.11 研究中止标准.....	12
5. 研究治疗.....	13
5.1 研究用药.....	13
5.2 随机方法.....	13
5.3 治疗方案.....	14
6. 研究实施.....	14
6.1 知情同意.....	14
6.2 病史采集.....	14
6.3 体格检查.....	15
6.4 术后观察.....	15
6.5 影像学检查 .....	15
7. 疗效评估.....	17

7.1 疗效指标.....	17
8. 安全性评估.....	18
8.1 AE 定义.....	19
8.2 定义为 AE 的实验室检测结果.....	19
8.3 定义为 AE 的生命体征检查结果.....	20
8.4 疾病进展.....	20
如果不能确定 AE 是否只是由研究疾病导致的，则应当作为 AE 或 SAE 进行报告。	
8.5 SAE.....	20
8.6 获取 AE 信息的方式.....	21
8.7 AE 的处理.....	22
8.8 AE 分级.....	22
8.9 AE 与药物的因果关系评价：.....	22
8.10 AE 的转归.....	24
8.11 AE 的随访.....	24
8.12 AE 的记录与报告.....	24
9. 统计分析.....	25
9.1 样本量计算.....	25
9.2 统计学计算.....	26
10. 质量控制和保证.....	26
11. 伦理学要求.....	26
11.1 伦理委员会 (IEC, Independent Ethics Committee).....	27
11.2 知情同意书.....	27
12. 数据管理.....	27
13. 资料保存.....	28
14. 研究注册.....	28
15. 研究实施进度.....	28
附件 1 东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状况 (PS).....	28
附件 2 纽约心脏协会 (NYHA) 心脏功能分级.....	29
附件 3 PG-SGA 工作表.....	29
附件 4 常见并发症的定义.....	34
<b>附件 5 EORTC QLQ-C30 及 EORTC QLQ-OES18.....</b>	<b>39</b>
附件 6 参考文献.....	42

# 1. 研究背景

食管癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一，位居世界癌症死亡病因第六位<sup>1</sup>。食管癌是一种高度侵袭性的恶性肿瘤，易发生淋巴结转移，且预后不良。研究显示食管癌5年总生存率为40%，30天死亡率为1.7%<sup>2</sup>。对于可切除的食管癌患者而言，食管癌切除联合区域淋巴结清扫术是治疗食管癌最有效的方法。食管癌手术是最复杂的胃肠道手术之一，手术创伤大，侵袭性强，使得术后并发症的发生率较高，约20-80%<sup>3</sup>。随着医疗技术的发展，微创手术逐渐被广泛应用于食管癌治疗领域中，并取得了不菲的成果。胸腔镜食管癌切除术是微创食管癌手术的最佳代表，胸腔镜最早是由Cuschieri等人于1992年报道的，现已越来越多地被用作微创食管切除术<sup>4</sup>。多中心随机对照研究证实微创食管癌切除术存在明显减少术后并发症，改善生活质量及缩短住院时间等优势<sup>5,6</sup>。尽管食管癌的外科治疗已进入了微创时代，但食管癌微创术后恢复依然缓慢，且术后并发症发生率仍保持在50%-60%<sup>7,8</sup>。因此，为了进一步突破食管外科治疗的瓶颈，通过借鉴加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）在胃肠外科等科室的应用经验，将其引入食管癌外科治疗模式中来<sup>9</sup>。术后疼痛管理，胸管，尿管等管道管理，营养管理等均是食管癌术后快速康复的重要因素，其中食管癌术后营养更是保证食管癌患者顺利恢复的关键一环。

由于其解剖位置的特殊性，食管癌患者多数出现慢性吞咽困难，导致其食物摄入量减少及碳水化合物代/蛋白质/脂肪代谢紊乱，加之肿瘤自身因素的影响，患者在术前就已经出现不同程度的营养不良，并伴有免疫功能减退<sup>10,11</sup>。多项研究指出术前新辅助放化疗可提高R0切除率并改善患者预后，然而放化疗产生的代谢加快以及恶心呕吐/食欲下降等治疗相关的副反应会进一步加重营养不良<sup>12</sup>。手术过程中的麻醉和创伤导致糖代谢障碍，肝脏蛋白质合成减少，蛋白分解增加，氮丢失明显，加剧了患者营养不良状态<sup>13</sup>。营养是降低食管癌术后并发症发生率及死亡率的关键因素，食管癌患者术后营养管理意义重大<sup>14</sup>。

食管癌术后营养管理仍旧存在争议，特别是在营养的最佳时机和输送途径方面。食管癌术后的营养方式主要包括肠内营养（EN）/肠外营养（PN）两种方

式。PN 是临床最为常用且历史最悠久的营养手段。PN 主要包括经外周及经中心静脉两个通路。然而研究表明，与肠内喂养相比，食管切除术后使用 TPN 与增加感染和血栓并发症有关，同时也实现了较差的营养状况和更高的成本<sup>15</sup>。EN 是食管癌术后首选的营养治疗方式。对 10 项关于 EN 的研究进行的荟萃分析显示，与 PN 相比，术后前 7 天肠内营养可以减少肺部并发症，降低吻合口渗漏发生率，同时还能保持更高的白蛋白水平，并可能有更好的营养状况<sup>16</sup>。随着肠内营养的应用，有研究表明，病人术后 6-12h 可以尝试给予肠内营养支持<sup>17</sup>。Gabor 等也认为虽然术后胃肠道蠕动会减慢，但消化吸收的主要部位小肠恢复只需要 6 小时，所以早期对无特殊并发症患者肠内营养是安全且有效的<sup>18</sup>。然而肠内营养也存在一定的弊端，例如空肠造瘘管有严重并发症的报告，鼻饲营养与空肠造瘘管道易移位/脱落/堵塞，患者易出现腹泻/腹胀等消化道症状<sup>19,20</sup>。

术后早期经口进食是加速康复外科（ERAS）的重要组成部分，术后早期口服饮食可促进蠕动恢复，保护肠粘膜屏障功能，并增强免疫反应<sup>21</sup>。近年来随着微创外科技术的发展，以术后早期进食为代表的 ERAS 理念正逐步应用于食管外科。挪威的一项多中心随机对照临床研究拉开了食管癌术后早期进食的序幕，该研究发现早期经口摄食组住院时间显著短于晚期组，且两组术后并发症发生率差异无统计学意义<sup>22</sup>。国内及国外的多项研究也证实了微创食管癌术后早期进食的安全性及可行性<sup>23-25</sup>。近期，一项国际性多中心的开放性随机对照试验进一步论证食管切除术后直接口服喂养既不会影响功能恢复，也不会增加术后并发症的发生率或严重程度<sup>26</sup>。

有研究显示口服肠内营养制剂可减轻食管癌或结直肠癌化疗后的严重不良反应，特别是口腔炎和口腔粘膜炎<sup>27,28</sup>。另一项前瞻性随机对照试验显示胃癌术后口服肠内营养制剂可改善患者营养状况，减少术后体重丢失<sup>29</sup>。然而早期进食联合口服营养制剂是否可以进一步改善微创食管癌术后患者的营养状态，仍缺乏相关的研究。因此我们开展此项单中心前瞻性，随机对照研究，分析术后早期经口进食联合口服营养液治疗的效益及安全性，为进一步改善患者营养状态提供依据与指导。

## 2. 研究目的和终点

## 2.1 研究目的

系统性观察微创食管癌术后早期进食患者的营养状态，为食管癌术后患者的营养管理提供循证医学证据。

## 2.2 研究终点

### 2.2.1 主要终点

- ◆ 体重丢失百分比

### 2.2.2 次要终点

- ◆ BMI
- ◆ 四肢骨骼肌质量、指数
- ◆ 握力
- ◆ 相位角
- ◆ 营养相关血液参数（白蛋白，前白蛋白，血红蛋白，视黄醛结合蛋白、转铁蛋白，CRP，总淋巴细胞计数）
- ◆ 术后并发症发生率
- ◆ 口服营养的安全性
- ◆ QOL 评分
- ◆ 肠道菌群菌落的差异

## 3. 研究方案

### 3.1 研究设计

这是一项标准化的开放, 前瞻性、单中心随机对照临床研究。研究分为筛选期，分组治疗期，随访期。研究大体流程见研究流程图。

**筛选期：**本研究符合入组条件的病例由专人进行随机分组。共分两组，用SPSS 软件来产生随机数。随机分为试验组（联合口服营养液组）或对照组（单纯

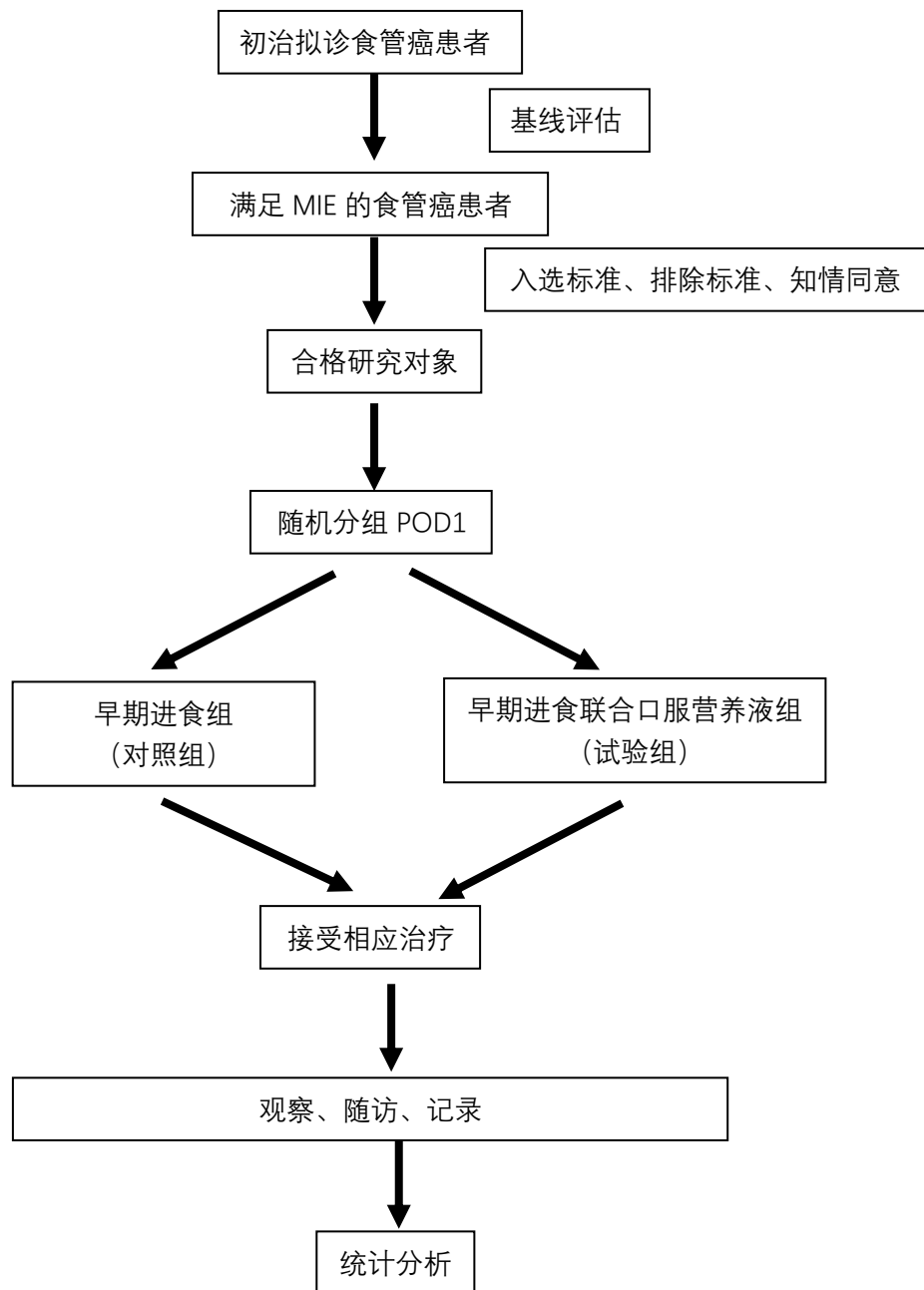
经口进食组)。

**治疗期：**为两组患者接受不同干预措施期间。

**随访期：**患者出院至术后 24 周或死亡或研究结束。受试者必须尽可能遵守研究方案，按照规定时间接受治疗。但患者可随时终止研究治疗，甚至退出研究。

研究设计的大体流程如下：

### 3.2 研究设计流程图





## 4. 研究人群的选择

### 4.1 研究对象

2020年6月1日起在我院初治的，通过胃镜及组织活检病理证实为食管癌并满足MIE治疗的患者。

### 4.2 研究人群筛选记录

研究者必须记录所有接受筛选的患者，包括筛选失败的患者，并保存在研究中心的研究中心文件（ISF）中，例如：患者筛选记录表。这个信息对于确定受试者人群的选择无偏倚是必要的。

### 4.3 入选标准

- ◆ 年龄18-75岁，男女不限
- ◆ 术前组织病理学确诊为胸段食管癌（鳞癌、腺癌，腺鳞癌）临床分期为CT1-3N0-2M0
- ◆ 体力状况ECOG PS: 0-1;
- ◆ 预期生存时间 $\geq$ 12个月;
- ◆ 术前各项脏器功能检查未见手术禁忌;
- ◆ 接受McKeown MIE并颈部手工吻合术;
- ◆ 脏器功能：中性粒细胞（ANC）绝对计数 $\geq$ 正常值下限；血小板（PLT） $\geq 100 \times 10^9/L$ ；血红蛋白（HB） $\geq 100g/L$ ；肝脏功能：血清总胆红素（STB）、直接胆红素（CB） $\leq ULN \times 1.5$ ；丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq ULN \times 2.5$ ；肾脏功能：尿素（BUN） $\leq ULN$ ；肌酐（Cr） $\leq ULN$ ；内生肌酐清除率（Ccr） $\geq 55 ml/min$ （应用Cockcroft-Gault公式计算，见附录2）；凝血功能：凝血酶原时间（PT）国际标准化比值（INR） $\leq ULN \times 1.5$ ;
- ◆ 受试者必须理解并签署知情同意书

#### 4.4 排除标准

- ◆ 合并严重心血管疾病，包括内科治疗无法控制的高血压（BP $\geq$ 160/95mmHg）、不稳定性心绞痛、过去6月内存在心肌梗死病史、充血性心力衰竭 $>$ NYHA II级、严重的心律失常以及心包积液等；
- ◆ 需要6个月以上长期应用抗凝剂或维生素K拮抗剂如华法林、肝素或其类似物，但不包括以预防为目的使用小剂量的华法林（ $\leq$ 1mg /日）或阿司匹林（ $\leq$ 100mg/日）；
- ◆ 已经存在或合并存在出血性疾病者；
- ◆ 因各种原因无法行McKeown MIE并颈部吻合术；
- ◆ 术中发现肿瘤转移无法切除或行姑息性切除的患者；
- ◆ 存在吞咽障碍或因喉返神经损伤无法耐受经口进食；
- ◆ 对口服营养液内含物质成分过敏；
- ◆ 颈段食管癌合并喉切除术；
- ◆ 其他难以控制的不可手术的患者；
- ◆ 严重的肝和/或肾脏疾病及糖代谢异常，如严重糖尿病（糖化血红蛋白 $\geq$ 7.0%）；
- ◆ 入组前4周内接受过大手术，或手术伤口尚未完全愈合；
- ◆ 以往手术导致本次手术不能应用胃代替食管癌重建消化道者；
- ◆ 既往5年内患有其他组织学来源的恶性肿瘤，但充分治疗过的宫颈原位癌及皮肤基底细胞癌或鳞癌除外；
- ◆ 处于怀孕期或哺乳期的女性患者；
- ◆ 研究开始前1周内出现严重感染，需要静脉使用抗生素、抗真菌或抗病毒治疗；
- ◆ 术中联合脏器切除（如脾脏/肺叶等）的患者；
- ◆ 患有严重精神疾病，依从性差；
- ◆ 研究者认为不适合入组的病例。

## 4.5 剔除标准

违反方案操作的病例，具体包括：

- ◆ 未按研究方案进行相应治疗
- ◆ 只有基线资料而无随访资料者。
- ◆ 入组后发现不符合入选标准或者符合排除标准者。
- ◆ 非规定范围内联合用药，特别是合用对试验结果影响较大的药物影响有效性和安全性判断者。

## 4.6 脱落标准

填写了知情同意书并纳入本研究但没有完成临床试验全程观察的病例，具体包括：

- ◆ 发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化，不宜继续接受试验者。
- ◆ 试验过程中自行退出者；因其他各种原因疗程未结束退出试验、失访、失踪或死亡的病例。
- ◆ 资料不全、影响有效性和安全性判断者。

## 4.7 筛选失败

受试者签署知情同意书之后，但是在手术用药治疗开始之前退出研究的属于“筛选失败”。确定“筛选失败”的受试者之后不允许再次启动筛选流程，除非满足以下任何一种情况的受试者将有资格接受重新筛查。当进行重新筛查时，该个体受试者必须重新签署一份新的知情同意书，并将被分配一个新的身份编号，而且只能对受试者进行一次重新筛查。

- ◆ 由于研究方案的修订，受试者重新满足参与临床研究的入排标准；
- ◆ 受试者的状态已经发生改变，先前导致筛选失败的入排标准不再会导致受试者再次筛选失败；
- ◆ 受试者已经完成筛选且符合所有入排标准，但是由于某些情有可原的原因（如恶劣天气、子女生病等）而未被纳入本临床研究。

研究者在对受试者重新筛选前应与申办方医学监查员取得联系共同商定。为

了确保检查的准确性，仅限重复检测一次，不构成重新筛查。重新检测前也应该与申办方医学监查员联系并商定。

## 4.8 退出研究的标准

退出研究是指研究期间，受试者死亡、失访或撤回知情同意。

受试者可以在任何时候、以任何原因退出临床试验，而且不会影响研究者对其疾病治疗的权利。研究者从受试者的利益角度考虑，有权以任何理由包括伴发疾病、不良事件或治疗失败等要求受试者退出。伦理委员会保留由于方案违反、管理原因，或其它伦理性原因而要求受试者退出的权利。

有关该受试者的所有文件资料都必须尽可能的完整。

退出研究的受试者不能再次进入本研究，他们的受试者编号也不能再次使用。

## 4.9 退出研究的步骤

退出研究的原因应记录在相应的电子病例报告表（eCRF）上。研究者应将受试者退出研究的情况通过邮件或书面告知组长单位和申办者代表。如果是因为受试者撤回知情同意而退出研究，研究者尽可能完成该受试者的最后研究评估。

## 4.10 研究终止标准

伦理委员会有权利终止或者暂停已批准的试验；研究者不遵从已批准的方案或有关法规进行临床试验时，申办者应指出以求纠正，如情况严重或坚持不改，也应终止研究者参加临床试验。

## 4.11 研究中止标准

- 试验中发生严重安全性问题，如发生严重不良反应，经受试者或研究者综合决定，中止临床试验。
- 试验中发现治疗方案效果太差，甚至无效，不具有临床价值。
- 试验进行中，发现研究方案有较大失误。
- 申办者要求中止（经费原因、管理原因等）。

中止试验即停止试验药物治疗，安全性或治疗后的访视可以继续，如生存访视等。

## 5. 研究治疗

### 5.1 研究用药

营养素为市售产品，味微甜，密闭，常温下保存。

### 5.2 随机方法

#### 5.2.1 基线评估

所有的患者必须完成以下检查项目才考虑进入本研究。

- ◆ 完整病史和全面体格检查，包括症状、体征、和功能状态评分；
- ◆ 血常规、尿常规、粪便常规、凝血功能、肝肾功能、血糖、电解质、传染病检查、肿瘤标记物（SCC）；
- ◆ 心电图/肺功能/心脏超声（必要时补充动态心电图检查）；
- ◆ X-线检查：包括上消化道造影；
- ◆ 胃镜检查及胃镜下活检；超声胃镜检查；
- ◆ 颈/胸部/上腹部增强CT检查；
- ◆ 颈部彩超，明确有无颈部淋巴结转移；
- ◆ 全身PET-CT，排除远处转移及淋巴结转移；

#### 5.2.2 随机分组

只有在患者签署知情同意书，并完成基线评估，确认完全符合入组标准，且不符合排除标准后，才可入组。

研究中心将采用多阶段的随机分组方法，用SPSS软件来产生随机数。

研究中心必须完成所有随机受试者的基线eCRF，即使受试者没有接受研究药物和手术的治疗。

## 5.3 治疗方案

患者签署知情同意书，筛选合格后随机分为试验组和对照组。对照组患者按照常规早期进食方案，于POD1开始进食流质，并逐步过渡到固体饮食，试验组患者在早期进食的基础上，从POD5开始每天同时口服营养液（300ml-500ml），坚持4-8周，至研究结束或患者中途死亡、失访。

## 6. 研究实施

### 6.1 知情同意

临床研究医师必须向受试者履行全面告知义务，说明参加本临床试验完全自愿，而且在试验的任何阶段有权随时退出而不会遭到歧视和报复，其医疗待遇和权益不受影响，仍可继续得到其它方式的治疗。临床研究医师及该研究申报单位将会对受试者在本研究中的所有个人资料均进行保密，同时临床研究医师还需告知受试者临床试验的性质、试验目的，预期可能的受益和可能发生的风险和不便，告知受试者可供选用的其他治疗方法以及符合《赫尔辛基宣言》规定的受试者的权利和义务等，使受试者有充分的时间考虑是否愿意参加该临床试验，并签署知情同意书。

在开展任何研究相关程序（包括筛选期评价）前，必须取得患者参与研究的书面知情同意书（ICF）。随机入组患者以及后续未随机入组试验患者的ICF，都保留在研究中心。

### 6.2 病史采集

在研究治疗开始前14天内按照方案规定采集人口统计学特征，包括年龄、性别、民族等，以及完整病史，包括肿瘤病史，病理学诊断、其它病史（活动期或已愈）及伴随疾病等，术前进行营养风险评估（附件3），并记录于eCRF中。

## 6.3 体格检查

包括：生命体征（血压、心率、体温和呼吸频率）、身高、体重、ASA、ECOG PS 及各系统检查，按照以下日程进行体格检查，并记录于 eCRF 中。

- ◆ 研究治疗开始前 7 天内；
- ◆ 生命体征治疗期 1-3 天，每天记录；
- ◆ 出院当天；3 周；6 周；12 周；24 周患者的身高、体重。
- ◆ 研究者认为需要时。

## 6.4 术后观察

手术结束至出院期间，每天观察并记录术后有无出血、胸腔积液、切口愈合状况、有无吻合口瘘、肺部感染、腹泻、腹胀等指标。

## 6.5 影像学检查

按照以下日程进行检查，并将其结果填入 eCRF。

- ◆ 研究治疗开始前 3 周内；
- ◆ 出院后：颈部、胸部、上腹部影像学检查术后每 3 月复查 1 次，持续 2 年；然后每 6 月 1 次，持续到第 5 年；随后每年 1 次，直至复发或死亡或研究结束。

### 6.5.1 颈部、胸部、上腹部增强 CT 检查

基线评估时，胸部、上腹部须进行造影 CT 扫描（需使用口服或静脉造影剂）检查。如果患者对造影 CT 扫描禁忌（即，患者对造影剂过敏或肾脏清除率受损），可进行胸部非造影 CT 扫描。

### 6.5.2 PET-CT 检查

患者术前常规行此检查，术后根据病情变化可行 PET-CT 检查。

### 6.5.3 头颅影像学检查

如果既往无明确脑转移，且基线时无脑转移症状，不作 MRI 检查。研究开始后，如果怀疑颅内病灶，可随时行 MRI 检查，随后按照上述日程复查。

#### 6.5.4 其他部位影像学检查

- ◆ 术前常规行颈部彩超；
- ◆ 术前常规行上消化道造影检查；
- ◆ 电子气管镜（必要时），明确气管支气管有无受侵；
- ◆ 术后第一天、第三天常规行床旁胸部 X 线检查；
- ◆ 术后第 6 天常规性胸部 CT 平扫检查。

#### 6.5.5 实验室检查

##### ◆ 外周血细胞计数检查

血常规检查项目包括白细胞、红细胞、中性粒细胞、血红蛋白、淋巴细胞等。

按照以下日程安排进行血常规检查。

- 研究治疗开始前 7 天内；
- 术后第 1 天，出院当天，3 周，6 周，12 周，24 周；
- 研究者认为必要时；

##### ◆ 肝、肾功能检查

肝功能检查项目包括总胆红素(STB)、结合胆红素(CBT)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、总蛋白、白蛋白等，肾功能检查项目包括血清肌酐 (Scr)、血清尿素氮 (BUN)。按照以下日程安排进行检查。

- 研究治疗开始前 7 天内；
- 术后第 1 天，出院当天，3 周，6 周，12 周，24 周；
- 研究者认为必要时；

##### ◆ 凝血常规检查

包括凝血酶原时间 (PT)、部分凝血活酶时间 (PTT) 及凝血酶原时间的国际标准化比率 (INR) 等。按照以下日程安排进行检查。

- 研究治疗开始前 7 天内；
- 研究者认为必要时。



## 7. 疗效评估

### 7.1 疗效指标

#### 7.1.1 体重丢失百分比

体重丢失百分比（术前体重-术后半年体重）/术前体重。目前没有对于体重丢失的国际共识的具体定义，根据临床需要，我们将其暂且定义为：一段时间内发生的非自愿的体重下降，通常以一个月时间为测量时段。体重丢失除了可能出现在一般的患者外，更多的出现在外科手术、肿瘤以及肿瘤恶液质的患者身上，其中以肿瘤恶液质的患者体重丢失最为显著。体重丢失的测量 称重是了解目前体重的唯一方式。对于可以自行称重的患者，标准测定方法 为晨起时排空大小便，保持空腹并着内衣裤进行 测定。对于卧床不能行走的患者，如果体重较轻，可以由他人抱起患者称重后，再减去他人的体重。 如果医疗条件允许，可以使用体重床对卧床患者进行称重。称重的行为以及一些特殊的病理、 生理情况也是需要考量的：①任何组织液在第三间隙聚集的可能，比如低蛋白性水肿、胸腹水、 心源性水肿等；②脏器的非正常增大可能，如新生的肿瘤；③是否有妊娠；④人为因素造成的体液的聚集或者丢失，比如利尿剂的使用、高钠饮食等；⑤每日体重正常的变化(0.5kg 上下)；⑥ 称量的同质化，如是否用同一体重秤、是否穿同样多的衣物、重心是否偏移等。除了准确称量患者目前的体重外，还必须了解患者之前的体重。

#### 7.1.2 BMI

身体质量指数（BMI，Body Mass Index）是国际上常用的衡量人体肥胖程度和是否健康的重要标准，主要用于统计分析。肥胖程度的判断不能采用体重的绝对值，它天然与身高有关。因此，BMI通过人体体重和身高两个数值获得相对客观的参数，并用这个参数所处范围衡量身体质量。

#### 7.1.3 四肢骨骼肌质量及指数

#### 7.1.4 握力及相位角

#### 7.1.5 营养相关的血液参数

### 7.1.6 术后并发症发生率（见附件4）

### 7.1.7 肠道菌群群落差异

### 7.1.8 生活质量（附件5）

生活质量评价采用欧洲癌症与研究组织(EORTC)研制的QLQ-C30(version3.0)及QLQ-OES18中文版评价体系。QLQ-C30(version3.0)内容丰富,这个调查问卷包括5个功能性指标:躯体功能、角色功能、认知功能、情感功能以及社会功能,1个总的生命质量维度,以及一些症状性指标包括:疲劳、疼痛、恶心或呕吐、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻、经济困难等共30个问题。QLQ-OES18生命质量调查问卷是针对食管癌患者设计的特异性量表,它包括食管癌患者特有的一些症状条目如:胃食管返流、吞咽困难、口干、进食哽咽、吞咽唾液困难以及食管癌相关疼痛等共18个问题。

进行生活质量问卷调查前由医师向患者详细讲明调查的方法及意义。在进行评价时由患者亲自阅读问卷的每一条内容后填表,对有阅读障碍的患者由医师详细解释每条问题的内容,患者做出选择后由医生代其进行填写,对不符合要求的填写内容或有疑问的地方向患者再次询问后确定。调查的时间点分别选择在术前1周内、术后3周、术后6周、术后12周、术后24周。其中,术前1周,术后第3周、12周、24周生命质量评价以面访的方式进行(患者常规复查时间),术后第6周采用电话随访的方式。调查问卷的评分标准均按照EORTC QLQ-C30及EORTC OES-18评分手册进行评分,首先根据调查问卷的原始得分得到每一项生命质量的粗评分,再根据粗评分转换为0~100分。根据EORTC QLQ-C30评价体系规定:EORTC QLQ-C30问卷中功能性指标及综合生命质量维度分值越高提示生命质量越好,相反EORTC QLQ-C30问卷中症状指标及QLQ-OES18调查问卷中症状维度得分越高则表明症状越重、生命质量越差。

## 8. 安全性评估

研究者有责任监测进入本研究的受试者的安全,记录任何AE及SAE。

研究者有责任在试验过程中为受试者提供合适的医疗护理。研究者有责任通

过适当的卫生保健措施，跟踪随访任何SAE或导致受试者终止研究治疗的AE。应对受试者随访至AE恢复或得到合理的解释。研究者可自行决定随访的频率。

安全性观察指标包括：不良事件、临床实验室检查指标（血常规、血生化、凝血功能等）、生命体征、心电图和体格检查发现（包括体重和ECOG体力状况评分）等。安全性将通过不良事件的类型、频率和严重程度来综合评价。在整个研究期间都应该根据NCI CTCAE V5.0评价研究治疗的临床安全性。每次临床访视时，均需对受试者的AE进行评估。eCRF上要记录AE的开始及结束时间、严重程度分级、与研究药物的相关性以及对研究药物的治疗影响、有无合并治疗、转归情况等。

筛选和每次访视时均要进行生命体征、体格检查（包括筛选时身高、体重）和ECOG体力状况评分，或研究过程中根据临床指征增加体格检查的频率。ECOG体力状况评分建议整个研究期间由同一位研究者进行评价。

## 8.1 AE 定义

不良事件（Adverse Event, AE）是指任何发生在患者或药物临床研究受试者中的不良医学事件，不一定同研究药物有因果关系。不良事件可以是原有症状、体征、实验室异常的加重或者新诊断的疾病、实验室异常值等。

在签署知情同意后，研究者将记录病情的任何变化以及AE的发生情况及其性质，包括试验治疗时出现的具有临床意义的疾病体征和症状。

## 8.2 定义为 AE 的实验室检测结果

研究者在决定实验室数值改变是否为不良事件时应考虑下列指导原则：

- ◆ 实验室异常结果导致试验用药发生改变（如暂停给药、剂量调整）；
- ◆ 为了缓解实验室异常结果需要合并和/或手术干预措施；
- ◆ 实验室异常结果与临床病症有关联；
- ◆ 实验室异常结果与严重不良事件有关联。

### 8.3 定义为 AE 的生命体征检查结果

并非所有的生命体征异常均属于AE。符合下述任一标准的生命体征检查结果都应报告为AE：

- ◆ 伴有相关临床症状；
- ◆ 导致研究治疗的改变（例如，导致剂量调整、治疗中断或治疗中止）；
- ◆ 导致需要接受医学干预或导致合并治疗发生改变；
- ◆ 研究者认为其具有临床意义。

研究者有责任对所有生命体征检查结果进行审查。在确定单独出现的生命体征异常是否应归类为不良事件时，应进行医学和科学评估。

### 8.4 疾病进展

在研究中，明确是由于疾病进展导致的事件，不作为 AE 或 SAE 处理；由于疾病进展而出现的症状、体征或实验室检查异常，也不作为 AE 或 SAE 处理；如果仅因为疾病进展导致的入院或死亡，不作为 SAE 进行报告。如果不能确定症状完全由疾病进展导致，或症状不符合研究疾病进展的预期表现，则此临床症状可作为 AE/SAE 进行报告。

某些受试者可能发生临床症状恶化。在这种情况下，受试者临床症状明显表现出疾病的进展，但没有肿瘤大小变化的支持；或者，疾病进展足够明显以致于研究者可能选择不需要对疾病进行进一步的评估。在这种情况下，将根据症状恶化来确定临床进展。这些症状恶化应当是罕见的特例，因此研究者需尽力完整记录疾病的客观进展。

**如果不能确定 AE 是否只是由研究疾病导致的，则应当作为 AE 或 SAE 进行报告。**

### 8.5 SAE

严重不良事件（Serious Adverse Event，SAE）是指满足下列一个或多个严重性标准的不良的医学事件：

- ◆ 导致死亡；

- ◆ 危及生命（注：在“严重”的定义中“危及生命”一词是指在事件发生时受试者有死亡风险，而不是指假设如果事件更严重则可能导致死亡的情况。）；
- ◆ 需要受试者住院或已有的住院延长；备注：在本研究中，下列住院不属于SAE：
  - ◇ 到急诊室或医院其他科室就诊时间<24 小时，受试者没有住院（除非是重要的医学事件或危及生命的事件）。
  - ◇ 择期手术，在签署知情同意书之前就已安排的手术。
  - ◇ 按照研究方案为进行原定的内科操作/外科手术住院。
  - ◇ 为评价健康状况的基线水平/趋势而做的、需要住院的常规医疗检查（如常规结肠镜检查）。
  - ◇ 不是为了挽救治疗疾病、而是在进入研究之前就已定好的内科/外科住院；但这些情况需要做好记录。
  - ◇ 因别的生活情况住院，与健康状况无关，无需药物/手术干预（如没有住房、经济拮据、暂缺看护人、家庭环境、管理原因）。
  - ◇ 在没有发生任何其他SAE的情况下入院接受抗癌治疗。
- ◆ 导致永久性或显著残疾/功能丧失；
- ◆ 先天性畸形/出生缺陷；
- ◆ 其它重要医学事件（Important Medical Events, IME）。

在其它的情形下，如可能不是立即危及生命或导致死亡或住院，但可能危害受试者或是可能需要干预措施才可防止上面定义中列出的其它后果之一出现的重大医学事件，是否应加快报告时应进行医学和科学的判断后决定。此类事件的示例为：在急诊室或家中进行强化治疗的过敏性支气管痉挛；未导致住院的恶血质或惊厥；或出现药物依赖性药物滥用。

SAE的收集从患者签署知情同意书之后开始，包括末次研究用药后30天内新发生的SAE。

## 8.6 获取 AE 信息的方式

研究者将在原始病历中记录所有直接观察到的 AE 以及所有由研究受试者/

合法代表自发报告的AE。此外，还将以非引导方式询问研究受试者/法定代表AE发生的情况。

## 8.7 AE 的处理

如试验过程中发生不良事件，无论是否与试验药物有关，研究医生需要判定不良事件的严重程度，决定是否采取措施，如暂时中断研究、服用伴随药物、采用非药物治疗和住院治疗等。

## 8.8 AE 分级

研究者或助理研究者负责评估AE和SAE的因果关系和严重程度，并负责最终审查和确认事件信息和评估的准确性。AE的严重程度将参照CTCAE版本 5.0 进行评价。如果出现不良事件不在这一标准给出的范围内，则研究者必须根据临床判断将每种不良事件的严重程度加以归类。CTCAE V5.0严重程度定义如下：

- ◆ 1级：轻度；无症状或轻微；仅为临床或诊断所见；无需治疗。
- ◆ 2级：中度；需要较小、局部或非侵入性治疗；与年龄相当的工具性日常生活活动受限。
- ◆ 3级：重度或者具重要医学意义但不会立即危及生命；导致住院或者延长住院时间；致残；自理性日常生活活动受限<sup>\*\*</sup>。注意，“重度”不一定等同于“严重”。例如，持续数小时的恶心可视为重度恶心，但并不属于 SAE。另一方面，仅引起轻微程度残疾的卒中可视为轻度卒中，但却属于 SAE。
- ◆ 4级：危及生命；需要紧急治疗。
- ◆ 5级：与 AE 相关的死亡。

（\*工具性日常生活活动指做饭、购买衣物、使用电话、理财等。<sup>\*\*</sup>自理性日常生活活动指洗澡、穿脱衣、吃饭、盥洗、服药等，并未卧床不起。）

## 8.9 AE 与药物的因果关系评价：

与药物相关性的判断将由研究者基于其临床判断以及下列定义来确定不良事件与试验药物之间的关系，分为五级，即：肯定有关、很可能有关、可能有关、

可能无关、无关。前三级为药物的不良反应。因果关系的判断需遵循以下 5 条原则：

- ◆ 开始用药的时间和不良事件出现的时间有无合理的先后关系；
- ◆ 出现的AE是否为可疑药物已知的不良反应；
- ◆ 可疑药物停止或减量时事件是否随之消失或减轻；
- ◆ 重新用药时事件是否重新出现；
- ◆ 所怀疑的不良事件是否可用合并用药的作用、病人的临床状态或其他疗法的影响来解释。

表1. 不良事件与药物之间的关联评估表

肯定有关	出现的临床不良事件（包括实验室检查异常）与研究药物给药存在合理的时间关联，并且，无法通过合并症或其他药物或化学制品进行解释。撤药（去激发试验）反应应具有临床合理性。不良事件必须明确具有药理学或现象学特性，必要时使用符合要求的再激发试验程序
很可能有关	与研究药物给药存在合理时间关联的临床不良事件（包括实验室检查异常），不太可能归因于合并症或其他药物或化学制品，遵循临床合理的撤药反应（去激发试验）。无需再激发试验信息来确定此定义
可能有关	与研究药物给药存在合理时间关联的临床不良事件（包括实验室检查异常），并且，合并症或其他药物或化学制品同样可解释该临床不良事件的发生。可能缺乏或不清楚撤药信息
可能无关	与研究药物给药存在时间关联的临床不良事件（包括实验室检查异常），不可能存在因果关联，其中，其他药物、化学制品或原患疾病提供了合理解释。
无关	明显由于其他因素导致不良事件发生，如受试者的临床状况，其他治疗或伴随用药，不良事件与药物的使用无相关性。

## 8.10 AE 的转归

- ◆ 已恢复/痊愈；
- ◆ 恢复/痊愈有后遗症；
- ◆ 减轻；
- ◆ 持续；
- ◆ 加重；
- ◆ 死亡；
- ◆ 未知。

## 8.11 AE 的随访

研究者应对研究期间所有的不良事件进行随访，根据病情决定随访时间，在随访过程中给予必要的处理和措施，以确保将受试者损害降至最低，充分保证受试者安全。详细记录随访的经过和处理的结果。在试验结束或受试者提前退出时，没有解决的不良事件及严重不良事件都必须随访直至达到下列任何情况之一：

- ◆ 事件解决；或
- ◆ 事件稳定；或
- ◆ 事件返回基线水平（如果有基线可以提供）；或
- ◆ 当更多的信息不可能获得时（受试者拒绝提供更多的信息，或者有证据说明已经尽最大努力后，受试者仍然失访）；或
- ◆ 研究者与申办方一致认为可以接受的水平。

事件解决是指受试者已经恢复到基线时的健康水平，或研究者预计AE不会进一步改善或加重。对于最后一次AE评估仍未解决的AE，研究者将按照医学常规对其进行跟踪。在长期生存期随访阶段，研究者不负责主动地收集新发的不良事件。

## 8.12 AE 的记录与报告

自受试者签署ICF，直至末次用药后的第30天所有出现的AE都必须记录在



eCRF上，无论该不良事件是否与试验药物有关。所有不良事件应尽可能用简洁、正确、规范的医学术语记录，应包括不良事件的名称、开始时间、终止时间、结局、严重程度分级、针对试验用药采取的措施、严重性、相关性等。

关于记录不良事件和严重不良事件的特殊说明

如果在报告时已知诊断，应该在eCRF（及SAE报告，根据适用情况）中记录诊断名称，而不是记录单个的症状和体征（如只记录“肝炎”，而不是“转氨酶、胆红素升高”或“黄疸”）。但是，如果在报告时，一系列的体征和/或症状在医学上无法表征为单个的诊断或综合征，在eCRF（及SAE报告，如果适用）中应将每个体征或症状分别记录为一个SAE或AE。如果之后诊断确定，应该在eCRF及SAE报告（根据适用情况）中将单个的体征和/或症状替换为AE诊断术语。

因任何原因终止研究药物治疗但仍参加试验的受试者：

- ◆ 生存期随访期间，应该跟踪仍在持续的AE，继续搜集随访信息。
- ◆ 生存期随访结束之前，仍须继续搜集与研究药物相关的SAE，并按照标准的SAE报告时限和流程，向申办方报告进展后以及生存期随访期间，继续搜集所有死亡病例信息并记录在eCRF中。

主动收集受试者AE信息的时间阶段（“主动采集阶段”）从受试者提供知情同意书开始，最短到研究用药品末次给药后30个日历日为止。

对于筛选失败的受试者，主动收集阶段在确定筛选失败状态时结束。

如果受试者开始新的抗肿瘤治疗，非严重 AE 的记录期在新治疗开始时结束。

## 9. 统计分析

### 9.1 样本量计算

本研究的设计为非劣效性研究，以主要终点指标—患者体重丢失百分比为指标计算样本量，预计食管癌术后3-6个月体重丢失约14%。设定  $\alpha = 0.05$ ,  $\beta = 0.2$ , 把握度 80%,  $\delta = 15\%$ , 两组样本量比值 1: 1, 则得出计算公式：

$$N = [2 \times P \times (1-P)] / \delta^2 \times (z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2$$
$$= [2 \times 0.14 \times (1-0.14)] / 0.15^2 \times (1.645 + 0.845)^2 \approx 66$$

每组66例，考虑到患者的脱落（10%），每组入组73例，则共需入组146例

患者。

研究之前我们会进行小样本的先导性试验，拟入组60例患者。本试验开始之后，在对试验的整体性与有效性不导致破坏的前提下，会依据前期试验所得的部分结果调整后续试验方案，从而及时发现与更正试验设计之初一些不合理的假设，从而减少研究成本。

## 9.2 统计学计算

利用 SPSS 软件进行统计和分析。首先对入组患者的临床病例特征及预后信息进行描述性统计分析。对于计量资料（白蛋白量、总淋巴细胞计数、住院时间等），若资料服从正态分布，则用均数与标准差表示；若不服从正态分布，则用中位数与四分位数间距表示。对于计数资料（如性别，吸烟饮酒情况，BMI，FFMI，并发症发生率等），选用频数和率表示。其次，在比较各组患者各项数据的差异时，对于计量资料，若数据服从正态分布，则采用 t 检验（基线值和终点值的改变比较使用配对 t 检验）；当正态分布被拒绝时，使用秩合检验或者 Mann-Whitney U 检验进行各组之间差异的分析。对于计数资料，分类变量比较采用卡方或 FISHER 精确检验。标准实验室血液生化参数分析采用重复测量方差分析。所有检验均为双侧检验，检验显著水平取 0.05。

## 10. 质量控制和保证

实施 GCP 的各项规定是实现质量控制的基本保证。在临床研究开始之前对参加研究的临床医师进行统一培训，参加临床研究的医师应当固定，受试者应按方案要求及时复诊，对未及时复诊病例，研究者应进行随访。临床研究全过程中将由委任监察员定期进行监察，以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守，以保证本研究的进度和质量，并对原始资料进行检查以确保与 CRF 上的内容一致，并提交临床监察员的监察总结报告。

## 11. 伦理学要求

本临床研究遵循赫尔辛基宣言（2013 年版）并按中国有关临床研究规范、法规

进行。

## 11.1 伦理委员会 (IEC, Independent Ethics Committee)

临床研究开始前, 研究方案、知情同意书以及提供给受试者的其他资料都将经过河南省肿瘤医院伦理委员会的审核批准。

## 11.2 知情同意书

研究者有责任在每位受试者入选研究前, 向其或其指定代表予以口头和书面上完整、全面告知此研究的目的、过程以及潜在的风险等信息, 告知受试者有权决定是否参加和在任何时候都可以退出研究。入选前须给每位受试者一份知情同意书, 受试者或其法定代理人阅读和理解后签署知情同意书, 并保留签字页复印件, 知情同意书原件应作为临床研究文档保留备查。

## 12. 数据管理

(1) 病例报告表 (CRF): 本临床研究的病例报告表 (CRF) 是一式三份, 将 CRF 第一页送交临床研究的数据管理人员统一建立数据库。每个入选病例都必须填写完整的 CRF, 完成后的原始 CRF 为申办单位所拥有。

(2) 数据库的建立: 完成至少 3 份 CRF 后, 通过临床监察人员及时送交数据管理人员, 以便建立相应的数据库。在此期间, 将有疑问表通过临床监察人员交研究者进行数据审核, 研究者应尽快回答并返还。随机抽取 10% 的 CRF 人工检查, 考察是否存在数据出错。完成后由统计人员再对数据进行盲态审核, 确认所建立的数据库正确后由主要研究者、数据管理人员和统计分析人员对数据锁定。锁定后的数据文件不允许再做变动。

(3) 数据处理: 数据锁定后, 在数据库将交统计分析人员进行统计分析时由申办单位和统计学家专家将病例分为两组进行统计分析; 完成统计分析后, 将由统计分析人员写出统计分析报告, 所有过程均记录见证人。最后由主要研究者写出研究报告。

## 13. 资料保存

每个病例报告表一式三份，一份研究单位保存，一份交临床研究合同组织，一份交临床研究申办单位。CRF 应由研究者签字复核，研究者应保存所有受试者相关原始资料、相关的影像学资料和已签署的知情同意书原件到研究后 5 年。

## 14. 研究注册

本临床研究将在 Clinical Trial.gov 网站进行注册。

## 15. 研究实施进度

- 2020 年 9 月：制定详细的临床试验计划（包括评价方法、病例报告表、随机方法等），进行专家讨论完善研究方案
- 2020 年 10 月：研究注册与伦理申报/审批，研究者确认研究方案，研究项目启动与培训
- 2020 年 11 月-2021 年 3 月：开始入组病人，检查临床试验进度，必要时适当调整、修改计划以保证整个项目顺利完成。
- 2021 年 4 月-2021 年 5 月：对早期完成治疗的病人随访，搜集资料。检查临床试验进度，必要时适当调整计划。
- 2021 年 6 月-2021 年 8 月：继续进行病人随访，初步撰写中期结果，并总结汇报。
- 2021 年 9 月-2022 年 3 月：完成随访，收集数据并分析，完成论文撰写，项目总结汇报。

## 附件 1 东部肿瘤协作组（ECOG）体力状况（PS）

分数	描述
----	----

0	活动能力完全正常，可以无限制地从事所有无病状态下进行的日常活动。
1	剧烈活动受限，但可以自由走动及从事轻体力活动或承担坐班工作，如轻度的家务劳动和办公室工作。
2	可以自由走动及完全生活自理，但丧失工作能力，日间一半以上时间可以起床活动。
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅。
4	完全丧失活动能力，生活不能自理且完全卧床或坐轮椅。
5	死亡。

## 附件 2 纽约心脏协会（NYHA）心脏功能分级

功能	描述
一级	心脏疾病患者，但体力活动不受限制。正常体力活动不会引起不当的乏力，心悸，呼吸困难，或心绞痛。
二级	心脏疾病患者，体力活动轻度受限。休息时无碍。正常体力活动会引起乏力，心悸，呼吸困难，或心绞痛。
三级	心脏疾病患者，体力活动明显受限。休息时无碍。程度较正常轻的体力活动会引起乏力，心悸，呼吸困难，或心绞痛。
四级	心脏疾病患者，任何程度的体力活动都会导致不适。休息时也出现心衰的症状或心绞痛综合症。任何体力活动都会增加不适。

出处：<http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=1712>

1994 Revisions to Classification of Functional Capacity and Objective Assessment of Patients with Diseases of the Heart

## 附件 3 PG-SGA 工作表

### 病人提供的主观整体营养状况评量表

## Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)

病人姓名:      年龄:      住院号:      临床医生签名      记录日期:

### PG-SGA 评分工作表

#### 工作表-1 体重丢失的评分

评分使用 1 月体重数据, 若无此数据则使用 6 月体重数据. 使用以下分数积分, 若过去 2 周内  
有体重丢失则额外增加 1 分.

1 月内体重丢失	分数	6 月内体重丢失
10%或更大	4	20%或更大
5~9.9%	3	10~19.9%
3~4.9%	2	6~9.9%
2~2.9%	1	2~5.9%
0~1.9%	0	0~1.9%

#### 工作表-2 疾病和年龄的评分标准

分类	分数
cancer	1
AIDS	1
肺性或心脏恶病质	1
褥疮、开放性伤口或瘘	1
创伤	1
年龄≥65 岁	1

#### 工作表-3 代谢应激状态的评分

应激状态	无 (0)	轻度 (1)	中度 (2)	高度 (3)
发热	无	37.2~38.3℃	38.3~38.8℃	≥38.8℃
发热持续时间	无	<72hrs	72hrs	>72hrs
糖皮质激素用量 (强的松/d)	无	<10mg	10~30mg	≥30mg

#### 工作表-4 体格检查

	无消耗: 0	轻度消耗: 1+	中度消耗: 2+	重度消耗: 3+
脂肪				
眼窝脂肪垫	0	1+	2+	3+
三头肌皮褶厚	0	1+	2+	3+

度肋下脂肪	0	1+	2+	3+
<b>肌肉</b>				
颞肌	0	1+	2+	3+
肩背部	0	1+	2+	3+
胸腹部	0	1+	2+	3+
四肢	0	1+	2+	3+
<b>体液</b>				
踝部水肿	0	1+	2+	3+
骶部水肿	0	1+	2+	3+
腹水	0	1+	2+	3+
<b>总体消耗的 主观评估</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

工作表-5 PG-SGA 整体评估分级

	<b>A 级 营养良好</b>	<b>B 级 中度或可疑营养不良</b>	<b>C 级 严重营养不良</b>
<b>体重</b>	无丢失或近期增加	1 月内丢失 5% (或 6 月 10%) 或 不稳定或不增加	1 月内 >5% (或 6 月 >10%) 或 不稳定或不增加
<b>营养摄入</b>	无不足或 近期明显改善	确切的摄入减少	严重摄入不足
<b>营养相关的症状</b>	无或近期明显改善 摄入充分	存在营养相关的症状 Box 3	存在营养相关的症状 Box 3
<b>功能</b>	无不足或 近期明显改善	中度功能减退或近期 加重 Box 4	严重功能减退或近期 明显加重 Box 4
<b>体格检查</b>	无消耗或慢性消耗但 近期有临床改善	轻~中度皮下脂肪和 肌肉消耗	明显营养不良体征 如严重的皮下组织消 耗、水肿

# 病人提供的主观整体营养状况评量表

## PG-SGA 病史问卷表

PG-SGA 设计中的 Box 1~4 由病人来完成, 其中 Box 1 和 3 的积分为每项得分的累加, Box 2 和 4 的积分基于病人核查所得的最高分.

### Box 1 - 4 的合计评分 (A)

**1. 体重 (见工作表 1)**

我现在的体重是\_\_\_\_\_公斤

我的身高是\_\_\_\_\_米

1 个月前我的体重是\_\_\_\_\_公斤

6 个月前我的体重是\_\_\_\_\_公斤

最近 2 周内我的体重:

下降 (1)     无改变 (0)     增加 (0)

**Box 1 评分: \_\_\_\_\_**

**2. 膳食摄入 (饭量)**

与我的正常饮食相比, 上个月的饭量:

无改变 (0)

大于平常 (0)

小于平常 (1)

我现在进食:

普食但少于正常饭量 (1)

固体食物很少 (2)

流食 (3)

仅为营养添加剂 (4)

各种食物都很少 (5)

仅依赖管饲或静脉营养 (6)

**Box 2 评分: \_\_\_\_\_**

**4. 症状**

最近 2 周我存在以下问题影响我的饭量:

没有饮食问题 (0)

无食欲, 不想吃饭 (3)

恶心 (1)                       呕吐 (3)

便秘 (1)                       腹泻 (3)

口腔疼痛 (2)                 口腔干燥 (1)

味觉异常或无 (1)     食物气味干扰 (1)

吞咽障碍 (2)                 早饱 (1)

疼痛; 部位? (3) \_\_\_\_\_

其他\*\* (1)

\*\*例如: 情绪低落, 金钱或牙齿问题

**Box 3 评分: \_\_\_\_\_**

**3. 活动和功能**

上个月我的总体活动情况是:

正常, 无限制 (0)

与平常相比稍差, 但尚能正常活动 (1)

多数事情不能胜任, 但卧床或坐着的时间不超过 12 小时 (2)

活动很少, 一天多数时间卧床或坐着 (3)

卧床不起, 很少下床 (3)

**Box 4 评分: \_\_\_\_\_**



**5. 疾病及其与营养需求的关系（见工作表 2） 评分 (B)**

所有相关诊断（详细说明）：

原发疾病分期： I II III IV 其他

年龄

**6. 代谢需要量（见工作表 3） 评分 (C)**

**7. 体格检查（见工作表 4） 评分 (D)**

**总体评量（见工作表 5）**

A 级 营养良好

B 级 中度或可疑营养不良

C 级 严重营养不良

**PG-SGA 总评分**

**评分  $A+B+C+D$**

**营养支持的推荐方案**

根据 PG-SGA 总评分确定相应的营养干预措施，其中包括对病人及家属的教育指导、针对症状的治疗手段如药物干预、恰当的营养支持。

**0-1** 此时无需干预，常规定期进行营养状况评分

**2-3** 有营养师、护士或临床医生对病人及家属的教育指导，并针对症状和实验室检查进行恰当的药物干预

**4-8** 需要营养干预及针对症状的治疗手段

**≥9** 迫切需要改善症状的治疗措施和恰当的营养支持

## 附件 4 常见并发症的定义

### 常见并发症的定义

心脏	
心肌梗塞	特征性心电图或超声心动图并且心肌酶谱确认
心衰	<p>(Framingham 标准)</p> <p>主要标准：阵发性夜间呼吸困难；颈静脉怒张；肺啰音；心脏扩大；急性肺水肿；第三心音奔马律；静脉压增高 (<math>&gt; 16\text{cmH}_2\text{O}</math>)。</p> <p>次要标准：踝部水肿；夜间咳嗽；活动后呼吸困难；肝肿大；胸腔积液，肺活量降低至最大肺活量的 <math>1/3</math>；心动过速 (<math>&gt; 120</math> 次/min)</p> <p>符合二项主要标准，或符合一项主要标准及二项次要标准。</p> <p>需要以下药物量维持循环稳定</p> <p>去甲肾上腺素 <math>&gt; 0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}</math></p> <p>肾上腺素 <math>&gt; 0.1 \mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}</math></p> <p>多巴胺 <math>&gt; 15\mu\text{g} / \text{kg} \cdot \text{min}^{-1}</math></p>
心律失常	ECG 确定并需要药物治疗 (短暂窦性心动过速除外)
心包积液	影像学确定；需要开窗术或穿刺引流
心包炎	心包穿刺确认并且需要治疗
呼吸系统	
肺炎	1.X-ray 或 CT 支持；2.临床表现：体温 $> 38^\circ\text{C}$ 或 $< 35.5^\circ\text{C}$ ；新出现或脓痰量的增加； $\text{WBC} \leq 4 \times 10^9 \text{L}$ 或 $\geq 12 \times 10^9 \text{L}$ 。(影像学表现加任何两个临床症状)
呼吸衰竭	需要气管插管并机械通气大于 24 小时； 或术后未拔管的患者应用机械通气大于 72 小时(53)；
ARDS(54)	<p>时间：已知临床发病或呼吸症状新发或加重后 1 周内。</p> <p>胸腔影像学改变：X 线或 CT 示双肺致密影，并且胸腔积液、肺叶/肺塌陷或结节不能完全解释。</p> <p>肺水肿原因：无法用心力衰竭或体液超负荷完全解释的肺水肿</p>

	Berlin 分级: 轻度( $200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300\text{mmHg}$ ), 中度 ( $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200\text{mmHg}$ ), 重度 ( $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 100\text{mmHg}$ )
气管/支气管穿孔	内镜确诊
肺不张	X-ray 或 CT 确认并需要内镜下治疗
肺栓塞	临床症状 (胸痛、呼吸困难、咳嗽和咯血); 增强 CT 确认
肺漏气	因漏气而延迟胸管拔除: 开胸手术 7d, 胸腔镜手术 5d(55)
肺扭转	内镜/二次手术确诊
单纯肺水肿	临床表现, 排除心衰
气胸	X-ray 或 CT 确认并需要穿刺或置管治疗
胸腔积液	X-ray 或 CT 确认并需要穿刺或置管治疗
胸腔感染	穿刺液性质并结合细菌培养结果
纵隔感染	纵隔引流液培养确认

消化系统	
吻合口瘘	造影/内镜检查确定的吻合口不连续; 或临床表现: 切口/引流管内有唾液/消化液/美兰流出; (对于临床怀疑瘘的患者需要进一步检查排除瘘的可能)
食管/替代器官穿孔	造影/内镜检查确定
替代器官坏死	内镜检查/术中探查确定
腹腔脓肿	引流液细菌培养阳性
腹腔积液	CT 或超声确定, 需要穿刺或置管处理
消化道出血	临床症状并需要药物、输血或手术处理
肝脏衰竭	需要新鲜血浆来纠正 INR 并且胆红素 $> 12\text{mg/dL}$ ( $205\text{mMoles/L}$ ) 或 $\text{INR} > 2.5$ 并且胆红素 $> 12\text{mg/dL}$ ( $205\text{mMoles/L}$ )(53)
肠梗阻	X-ray 或 CT 确定
胃排空障碍	造影确定

膈疝	造影、CT 或手术中确定
肠道穿孔	内镜或手术确定
腹壁疝	临床表现

神经系统	
短暂脑缺血发作 (TIA)	(1)发病突然; (2)有局灶性脑或视网膜功能障碍的症状; (3)持续时间短暂,一般 10~15 分钟,多在 1h 内,最长不超过 24h; (4)恢复完全,不遗留神经功能缺损体征。
脑梗塞	CT 或 MRI 确认
脑出血	CT 或 MRI 确认

泌尿系统	
尿道感染	尿培养阳性并伴有以下至少一个症状: 排尿困难, 尿急, 尿痛, 发热, 或脓尿
尿潴留	需要再次放置尿管
急性肾功能不全	肌酐升高超过正常值两倍
肾衰竭	需要透析治疗

感染	
切口感染	临床症状、需要打开切口或需要应用抗生素
中心静脉感染	中心静脉细菌培养阳性并需要应用抗生素
菌血症	血液至少一次细菌培养阳性
脓毒症	体温 > 38°C 或 < 36°C, 心率 > 90 次/分, WBC > 12000 cells/ml, 或 < 4000 cells/ml, 并且合并菌血症
其它部位感染	如: 蜂窝织炎等

外科技术并发症	
术中器官误伤	详细记录手术中的器官损伤如:大血管的损伤（需要术中输血）、脾脏或其它器官的切除、肠道破裂、气管/支气管损伤（需要术中修补）等
术后出血	需要输血或手术治疗（记录出血部位）
手术切口破裂	临床表现
喉返神经损伤	术后气管镜/喉镜检查确认
乳糜胸	引流液性状， > 1000mL/d，持续至少 2 天； 引流液实验室检查；
其它神经损伤	临床表现（交感神经；膈神经）

其它	
脂肪液化	临床表现并排除感染
外周血管血栓	血管彩超确认

表 7. Clavien-Dindo 术后并发症分级标准

分级	描述
I	术后出现不需要药物、外科、内镜以及放射介入治疗的并发症，但包括应用止吐药、退烧药、止痛药、利尿药、电解质、理疗治疗，同样包括切口感染在床边打开
II	需要药物治疗但不包括 I 期用药的患者，切口感染需要抗生素治疗，输血和全肠外营养包括在内
III	需要外科、内镜、放射介入治疗 III a: 不需要全身麻醉 III b: 需要全身麻醉
IV	威胁生命的并发症（包括中枢神经系统并发症*）需要 IC（间断监护）或 ICU 处理 IV a: 一个器官功能不全（包括透析）

	IVb: 多器官功能衰竭 (MOF)
V	死亡

注：后缀“d”：如果患者在出院时发生并发症，则在各并发症等级之后加后缀“d” (disability)，该标签表明需要随访全面评估并发症

\*脑出血，缺血性发作，蛛网膜下腔出血，但不包括短暂性脑缺血发作

(注：有多个并发症的按照最高级别分级)

## 附件 5 EORTC QLQ-C30 问卷（第 3 版）

我们想了解有关您和您的健康的一些情况，请您亲自回答下面所有问题，这里的答案并无“对”与“不对”之分，只要求在最能反映您情况的那个数字上画圈。您所提供的资料我们将会严格保密。

被调查者（编号）：\_\_\_\_\_

今天日期：\_\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

	没有	有点	相当	非常
1. 您从事一些费力的活动有困难吗，比如说提很重的购物袋或手提箱？	1	2	3	4
2. 长距离行走对您来说有困难吗？	1	2	3	4
3. 户外短距离行走对您来说有困难吗？	1	2	3	4
4. 您白天需要呆在床上或椅子上吗？	1	2	3	4
5. 您在吃饭、穿衣、洗澡或上厕所时需要他人帮忙吗？	1	2	3	4

在过去的一星期内：	没有	有点	相当	非常
6. 您在工作 and 日常活动中是否受到限制？	1	2	3	4
7. 您在从事您的爱好或休闲活动时是否受到限制？	1	2	3	4
8. 您有气促吗？	1	2	3	4
9. 您有疼痛吗？	1	2	3	4
10. 您需要休息吗？	1	2	3	4
11. 您睡眠有困难吗？	1	2	3	4
12. 您觉得虚弱吗？	1	2	3	4
13. 您食欲不振（没有胃口）吗？	1	2	3	4
14. 您觉得恶心吗？	1	2	3	4
15. 您有呕吐吗？	1	2	3	4
16. 您有便秘吗？	1	2	3	4
17. 您有腹泻吗？	1	2	3	4
18. 您觉得累吗？	1	2	3	4
19. 疼痛影响您的日常活动吗？	1	2	3	4
20. 您集中精力做事有困难吗，如读报纸或看电视？	1	2	3	4
21. 您觉得紧张吗？	1	2	3	4
22. 您觉得忧虑吗？	1	2	3	4
23. 您觉得脾气急躁吗？	1	2	3	4
24. 您觉得压抑（情绪低落）吗？	1	2	3	4
25. 您感到记忆困难吗？	1	2	3	4
26. 您的身体状况或治疗影响您的家庭生活吗？	1	2	3	4
27. 您的身体状况或治疗影响您的社交活动吗？	1	2	3	4
28. 您的身体状况或治疗使您陷入经济困难吗？	1	2	3	4

对下列问题，请在 1-7 之间选出一个最适合您的数字并画圈。

29. 您如何评价在过去一星期内您总的健康情况？	1	2	3	4	5	6	7
	非常差						非常好
30. 您如何评价在过去一星期内您总的生命质量？	1	2	3	4	5	6	7
	非常差						非常好

**EORTC QLQ-OES18 生活质量测定量表**

在过去的一周内：	没有	有点	相当	非常
31. 您能吃固体食物吗？（馒头或米饭）	1	2	3	4
32. 您吃软食有困难吗？（面条或稠粥）	1	2	3	4
33. 您喝水有困难吗？（牛奶或水）	1	2	3	4
34. 您咽口水有困难吗？	1	2	3	4
35. 您吃东西或喝水时噎住过吗？	1	2	3	4
36. 您看见饭就不想吃吗？	1	2	3	4
37. 您吃一点就觉得饱吗？	1	2	3	4
38. 您吃东西有困难吗？	1	2	3	4
39. 您在别人面前吃饭有困难吗？	1	2	3	4
40. 您有口干吗？	1	2	3	4
41. 您的味觉有问题吗？	1	2	3	4
42. 您咳嗽的时候费力吗？	1	2	3	4
43. 您说话的时候费力吗？	1	2	3	4
44. 您有反酸、烧心的感觉吗？	1	2	3	4
45. 您有过胃酸或胆汁反流到嘴里吗？	1	2	3	4
46. 您咽东西的时候疼吗？	1	2	3	4
47. 您有胸痛或背痛吗？	1	2	3	4
48. 您有胃痛吗？	1	2	3	4
QLQ-OES18 中 31-34 分数总和（最高				



16)	
QLQ-OES18 总分 (最高 72)	

## 附件 6 参考文献

1. Liu J, Xie X, Zhou C, Peng S, Rao D, Fu J. Which factors are associated with actual 5-year survival of oesophageal squamous cell carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg.* Mar 2012;41(3):e7-11.
2. Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M. Improvement in the results of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg.* Aug 2000;232(2):225-232.
3. Biere SS, Maas KW, Cuesta MA, van der Peet DL. Cervical or thoracic anastomosis after esophagectomy for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dig Surg.* 2011;28(1):29-35.
4. Cuschieri A. Endoscopic subtotal oesophagectomy for cancer using the right thoracoscopic approach. *Surg Oncol.* 1993;2 Suppl 1:3-11.
5. Biere SS, van Berge Henegouwen MI, Maas KW, et al. Minimally invasive versus open oesophagectomy for patients with oesophageal cancer: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* May 19 2012;379(9829):1887-1892.
6. Luketich JD, Pennathur A, Franchetti Y, et al. Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study. *Ann Surg.* Apr 2015;261(4):702-707.
7. Schmidt HM, Gisbertz SS, Moons J, et al. Defining Benchmarks for Transthoracic Esophagectomy: A Multicenter Analysis of Total Minimally Invasive Esophagectomy in Low Risk Patients. *Ann Surg.* Nov 2017;266(5):814-821.
8. Low DE, Kuppusamy MK, Alderson D, et al. Benchmarking Complications Associated with Esophagectomy. *Ann Surg.* Feb 2019;269(2):291-298.
9. Basse L, Jacobsen DH, Billesbølle P, Kehlet H. Colostomy closure after Hartmann's procedure with fast-track rehabilitation. *Dis Colon Rectum.* Dec 2002;45(12):1661-1664.
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* Jan 2019;69(1):7-34.
11. McCulloch P, Ward J, Tekkis PP, surgeons Ago, British Oesophago-Gastric Cancer G.

Mortality and morbidity in gastro-oesophageal cancer surgery: initial results of ASCOT multicentre prospective cohort study. *BMJ*. Nov 22 2003;327(7425):1192-1197.

12. Yang H, Liu H, Chen Y, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial. *J Clin Oncol*. Sep 20 2018;36(27):2796-2803.
13. Saito R, Kitamura M, Minamiya Y, Motoyama S, Saito H. [An analysis of the mechanism of postoperative hyperbilirubinemia following resection of thoracic esophageal cancer in terms of hepatic venous oxygen saturation and excessive systemic reactions]. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. Feb 1998;46(2):155-163.
14. Zhu XH, Wu YF, Qiu YD, Jiang CP, Ding YT. Effect of early enteral combined with parenteral nutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy. *World J Gastroenterol*. Sep 21 2013;19(35):5889-5896.
15. Xiao-Bo Y, Qiang L, Xiong Q, et al. Efficacy of early postoperative enteral nutrition in supporting patients after esophagectomy. *Minerva Chir*. Feb 2014;69(1):37-46.
16. Peng J, Cai J, Niu ZX, Chen LQ. Early enteral nutrition compared with parenteral nutrition for esophageal cancer patients after esophagectomy: a meta-analysis. *Dis Esophagus*. May 2016;29(4):333-341.
17. Fujita T, Daiko H, Nishimura M. Early enteral nutrition reduces the rate of life-threatening complications after thoracic esophagectomy in patients with esophageal cancer. *Eur Surg Res*. 2012;48(2):79-84.
18. Gabor S, Renner H, Matzi V, et al. Early enteral feeding compared with parenteral nutrition after oesophageal or oesophagogastric resection and reconstruction. *Br J Nutr*. Apr 2005;93(4):509-513.
19. Belsha D, Thomson M, Dass DR, Lindley R, Marven S. Assessment of the safety and efficacy of percutaneous laparoscopic endoscopic jejunostomy (PLEJ). *J Pediatr Surg*. Mar 2016;51(3):513-518.
20. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. *Clin Nutr*. Feb 2015;34(1):1-6.
21. Minig L, Biffi R, Zanagnolo V, et al. Early oral versus "traditional" postoperative feeding in

- gynecologic oncology patients undergoing intestinal resection: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. Jun 2009;16(6):1660-1668.
22. Lassen K, Kjavee J, Fetveit T, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: a randomized multicenter trial. *Ann Surg*. May 2008;247(5):721-729.
  23. Zheng Y, Li Y, Wang Z, Sun H, Zhang R. A video demonstration of the Li's anastomosis - the key part of the "non-tube no fasting" fast track program for resectable esophageal carcinoma. *J Thorac Dis*. Jul 2015;7(7):1264-1268.
  24. Sun HB, Li Y, Liu XB, et al. Early Oral Feeding Following McKeown Minimally Invasive Esophagectomy: An Open-label, Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg*. Mar 2018;267(3):435-442.
  25. Weijs TJ, Berkelmans GH, Nieuwenhuijzen GA, et al. Immediate Postoperative Oral Nutrition Following Esophagectomy: A Multicenter Clinical Trial. *Ann Thorac Surg*. Oct 2016;102(4):1141-1148.
  26. Berkelmans GHK, Fransen LFC, Dolmans-Zwartjes ACP, et al. Direct Oral Feeding Following Minimally Invasive Esophagectomy (NUTRIENT II trial): An International, Multicenter, Open-label Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. Jan 2020;271(1):41-47.
  27. Fukui T, Itoh Y, Orihara M, et al. [Enteral prevented and reduced oral mucositis during chemotherapy in patients esophageal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Dec 2011;38(13):2597-2601.
  28. Ogata Y, Takeuchi M, Ishibashi N, et al. [Efficacy of Enteral on prevention for chemotherapy-induced oral mucositis in colorectal cancer patients]. *Gan To Kagaku Ryoho*. Apr 2012;39(4):583-587.
  29. Imamura H, Nishikawa K, Kishi K, et al. Effects of an Oral Elemental Nutritional Supplement on Post-gastrectomy Body Weight Loss in Gastric Cancer Patients: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Ann Surg Oncol*. Sep 2016;23(9):2928-2935.