

甲磺酸阿帕替尼片多中心探索性临床研究

——阿帕替尼治疗胃癌优化策略研究

临床试验方案

版本号：1.0

版本日期：2017.03.10

研究申办单位：安徽省肿瘤医院(安徽省立医院西区)

研究负责单位：安徽省肿瘤医院(安徽省立医院西区)

统计单位：安徽省肿瘤医院(安徽省立医院西区)

方案签字页

我作为参与研究的医生/统计分析人员，已经阅读过这项研究的方案。

我已经与研究负责人充分讨论了这项研究的目的和这项方案的内容。

我同意根据这项方案进行研究，并遵守其要求，遵守伦理规范，并在药物临床试验质量管理规范（GCP）指导下开展本项临床研究。

我同意这项方案的内容保密，不会透露给第三方，且方案的内容仅用于进行这项研究。

我理解，如果本项研究在任何时间以无论什么原因作出提前终止或暂停这项研究的决定，都将以书面形式通知我。同样，如果我决定退出执行这项研究，也会与书面形式立即通知本研究组长单位及主要研究者。

单 位： _____

签 名： _____

日 期： _____

方案摘要

研究题目	阿帕替尼治疗优化策略研究
研究编号	Ahead-G330
版本编号	1.0/2017-03-10
研究牵头单位	安徽省肿瘤医院(安徽省立医院西区)
研究性质	前瞻性、开放、多中心、II期临床研究
研究对象	晚期胃癌一线化疗失败患者
研究目的	主要目的：评价阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者连续服用和吃5停2治疗模式疗效比较 次要目的：评价阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者连续服用和吃5停2治疗模式安全性比较
计划入组病人数	80例
研究者	何义富 教授

纳入标准

1. 经病理学或组织学确诊一线化疗失败的胃癌患者；
2. 复发或转移后至少接受1种标准方案治疗；
3. 自愿签署知情同意书，了解本研究并愿意遵循而且有能力完成所有试验程序；
4. 男女不限，年龄 ≥ 18 ；
5. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分体能状态为0-2；
6. 预期生存至少3个月；
7. 根据实体瘤评价标准（RECIST v1.1），受试者须有可测量病灶（至少1个颅外病灶）；
8. 无症状的中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）转移，或经过治疗无症状的脑转移患者，须经计算机断层扫描（CT）或核磁共振成像（MRI）检查无疾病进展，稳

病人筛选标准

定至少 3 个月, 并至少 4 周内无需类固醇药物治疗;

9. 入组前两周内的实验室检查结果符合下列条件:

嗜中性细胞绝对计数 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$;

白细胞绝对计数 (WBC) $\geq 3.0 \times 10^9/L$;

血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$;

血红蛋白 $\geq 90g/L$;

血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限 (ULN);

AST 和 ALT ≤ 2.5 倍 ULN, 肝转移患者 ≤ 5 倍 ULN;

血清总胆红素 (TBIL) ≤ 1.5 倍 ULN;

国际标准化比率 (INR) ≤ 2 倍 ULN, 或活化部分凝血活酶时 (APPT) ≤ 1.5 倍 ULN (正在接受抗凝血治疗的病人除外);

男性受试者和育龄期女受试者应同意从签署知情书开始直至最后一次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。

排除标准:

1. 已证实对甲磺酸阿帕替尼片和/或其辅料过敏者;
 2. 在入组前 5 年内罹患其他恶性肿瘤者, 除外已治愈的宫颈原位癌、痊愈的皮肤基底细胞癌;
 3. 以往治疗的不良反应未能恢复至 CTCAE v4.03 等级评分 ≤ 1 级, 除残留的脱发效应之外;
 4. 伴有活动性消化道溃疡、不完全性肠梗阻、消化道活动性出血、穿孔的患者;
 5. 经治疗未控制稳定的系统性疾病, 如心脑血管疾病、糖尿病、高血压肺结核等;
 6. 首次给药前 4 周内严重感染者, 或前 2 周内出现活动性感染需要口服或静脉接受抗生素治疗的患者;
 7. 首次给药前 4 周内参加过其他药物临床试验 (以使用试验药物为准)
-

	<ol style="list-style-type: none"> 8. 不能口服药物或不能定期随访者； 9. 有症状的脑转移者； 10. 其他阿帕替尼禁忌症者； 11. 研究者认为由于其他原因不适合参加该试验的受试者。
终止标准	<ol style="list-style-type: none"> 1. 试验中发生或发现不可控的严重安全性问题（如与研究药物相关的严重不良事件，重要的临床前研究安全信息）应及时中止试验； 2. 其它原因（如患者怀孕）。
脱落/剔除标准	<ol style="list-style-type: none"> 1. 患者未用药； 2. 患者用药后无随访； 3. 其它违反该研究方案的主要入选标准。
研究设计	<p>患者符合研究入排入组后；预计纳入受试者 80 例，随机 1:1 分为 2 组，其中：</p> <p>A 组：阿帕替尼联合多西他赛化疗方案，阿帕替尼：500 mg，口服，每天一次，吃 5 天停 2 天，多西他赛 60mg 静脉滴注，21 天为一个观察周期。</p> <p>B 组：阿帕替尼联合多西他赛化疗方案，阿帕替尼：500 mg，口服，每天一次，连续给药，多西他赛 60mg 静脉滴注，21 天为一个观察周期。每 21 天为 1 个治疗周期，连续给药直至病情进展、不可耐受毒性或受试者要求退出。</p>
主要观察指标	无进展生存期（Progression free survival, PFS）
次要观察指标	<p>总生存期（overall survival, OS）；客观缓解率（Objective response rate, ORR）；疾病控制率（DCR）；观察和评价不同给药模式阿帕替尼联合化疗二线治疗晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者的安全性，需要特别注意阿帕替尼特异性不良事件，包括：高血压、出血、蛋白尿和手足综合症。</p> <p>安全性指标：包括生命体征和实验室指标，以判断不良事件（AE）和严重不良事件（SAE）及其关联性。</p>

研究持续时间	<p>这项研究预期持续2年，包括12个月的入选期。</p> <ul style="list-style-type: none">● 第一名患者入组/开始研究的日期：2017.09.01● 最后一名患者入组的日期：2018.08.31● 研究结束的日期：（最后一例合格患者入选后满12个月）● 数据库锁定日期：2018.12.31● 报告日期：2019.08.31.
统计学描述	<p>注：如果研究实际持续时间有变化，不属于违背方案。</p> <p>应用SPSS软件统计分析各定性及定量资料，所有统计检验均为双侧，显著性水平5%，使用95%CI，除非另有说明。连续变量的描述性统计量将包括例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值。分类变量将采用频数和百分比进行描述性统计。</p>

研究流程图(所有的检查/检验均为推荐项目,具体检查/检验项目按临床实际操作为准)

项目	筛选期 (疗前-21d)	C1	C2	C3	C4	C5	C6	Cn	访视 100
访视日期	x	x	x	x	x	x	x	x	x
人口统计学资料	x								
既往病史	x								
生命体征	x								
体格检查	x								
体力状况评分	x	x	x	x	x	x	x	x	
血压	x	x	x	x	x	x	x	x	
血常规	x	x	x	x	x	x	x	x	
尿常规	x	x	x	x	x	x	x	x	
大便常规	x	x	x	x	x	x	x	x	
血生化	x	x	x	x	x	x	x	x	
肿瘤标记物检测 a	x	x	x	x	x	x	x	x	
凝血功能	x	x	x	x	x	x	x	x	
心电图 b	x	x	x	x	x	x	x	x	
心脏彩超	x	x	x	x	x	x	x	x	
胸片 c	x	x							x
影像学检查	x	x	x	x	x	x	x	x	
胃镜评估及活检	x								
妊娠试验	x								
入选标准	x								
用药情况表		x	x	x	x	x	x	x	
不良事件		x	x	x	x	x	x	x	
严重不良事件		x	x	x	x	x	x	x	
伴随用药		x	x	x	x	x	x	x	
研究总结									x
生存期随访									x

注：（1）体力状况评分、体格检查、生活质量评分、血常规、尿常规、便常规、血生化、凝血功能、妊娠试验、心电图必须在用药前1周内收集。

(2) a: 血清肿瘤指标检测：CEA、CA199、CA125、CA153、AFP等；b:心电图：需标明 QTc 间期时间，连续3次，每次间隔约5分钟；筛选期的心电图检查在给药前进行，之后每次访视的心电图检查均在给药后进行；对有显著临床意义的心电图异常需补充检查心脏彩超；如出现心前区疼痛、心悸等症状，应立即检测心肌酶谱。c:胸片：必要时，以临床需要为准；

(3) 随访 1 (V101 可重复)：对于毒性不可耐受出组的患者需进行肿瘤进展随访直至肿瘤影像学进展或开始新的抗肿瘤药物治疗。

(4) 随访 2 (V201 可重复)：生存期随访，访视编号从 201, 202, 203...

1. 研究背景（略）

2. 研究目的和终点

2.1 研究目的

主要目的：

评价阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者连续服用和吃 5 停 2 治疗模式疗效性比较。

次要目的：

评价阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者连续服用和吃 5 停 2 治疗模式安全性比较。

2.2 主要研究终点

无进展生存期（Progression free survival, PFS）

指从入组研究开始至第一次出现疾病进展或任何原因导致死亡的日期，以先出现的为准。如果受试者在试验期间未出现疾病进展，则 PFS 定义为至受试者最后一次证实无进展生存的最后日期。由于疾病进展以外的原因而中止试验（无后续影像检查）的受试者以及接受了试验后治疗的受试者，将以中止试验的时间或开始接受试验后治疗的时间作为数据删失。当受试者不是以中止试验的时间或开始接受试验后治疗的时间作为数据删失时，预先计划的灵敏度统计学分析将仅根据出现影像学证实的进展的事件时间来进一步确认 PFS。新发其他肿瘤不视为疾病进展事件，并且也不作为数据删失。如果影像学检查和评价显示疾病进展，则疾病进展日期不是首次显示疾病进展的影像学检查时间，而是明确确认出现疾病进展的影像学检查时间。如果疾病进展是通过其他的临床方式诊断，则诊断日期将作为疾病进展日期。

2.3 次要研究终点

总生存期（OS）

总生存期（OS）是指从入组日期至任何原因导致死亡的日期。末次随访时仍存活的受试者，其 OS 以末次随访时间计为数据删失。失访的受试者，其 OS 以失访前末次证实存活时间计为数据删失。数据删失的 OS 定义为从随机分组到删失

的时间。

客观缓解率 (Objective response rate, ORR)

指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例,是 CR 和 PR 的比例之和。采用实体瘤缓解评估标准 (RECIST1.1 标准) 来评定肿瘤客观缓解。受试者在基线时必须伴有可测量的肿瘤病灶,疗效评定标准根据 RECIST1.1 标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR) 指经确认的完全缓解、部分缓解和疾病稳定 (≥ 8 周) 病例数在可评价疗效患者中的百分比。

疾病控制率 (Disease control rate, DCR)

指经确认的完全缓解、部分缓解和疾病稳定病例数在可评价疗效患者中的百分比。

药物安全性

生命体征、实验室指标、不良事件 (AE) 和严重不良事件 (SAE)。

AE按照MedDra词典进行编码,为每条不良事件分配系统器官分类 (SOC) 和首选术语。不良事件的严重程度按照NCI CTCAE4.03标准进行评价。

将用于评价安全性的终点如下:

- AEs的发生率
- 药物相关的AEs的发生率
- 死亡的发生率
- 导致治疗停止和提前退出研究的AE的发生率

3. 研究设计

3.1 研究设计的说明

这是一项前瞻性、开放、多中心、II期临床研究,旨在评价阿帕替尼治疗一线化疗失败后晚期胃癌或胃食管结合部腺癌患者连续服用和吃5停2治疗模式有效性和安全性的对比。

3.2 总体设计

3.2.1 给药方案

患者符合研究入排入组后：

预计纳入受试者 80 例，随机 1:1 分为 2 组，其中：

A 组：阿帕替尼联合多西他赛化疗方案，阿帕替尼：500 mg，口服，每天一次，餐后半小时服用（每日服药的时间应尽可能相同），以温开水送服，吃 5 天停 2 天，多西他赛 60mg 静脉滴注，每周期第 1 天给药，3 周（21 天）为一个给药周期。

B 组：阿帕替尼联合多西他赛化疗方案，阿帕替尼：500 mg，口服，每天一次，餐后半小时服用（每日服药的时间应尽可能相同），以温开水送服连续给药，多西他赛 60mg 静脉滴注，每周期第 1 天给药，3 周（21 天）为一个给药周期。

21 天作为一个疗程，发生完全缓解（CR）、部分缓解（PR）和病情稳定（SD）的患者继续给药直至疾病进展。不可耐受毒性或患者要求停药或病情进展（PD）或者研究者判定受试者需要退出研究则终止给药。

3.2.2 有效性评价与分析

所有受试者均按计划治疗。治疗周期为 21 天。每个化疗周期结束后可以进行常规检查，但至少 2 个周期治疗后给予疗效评估。研究过程中任何时间有客观证据表明肿瘤进展（Progression of disease, PD）或出现严重不良事件（Sever adverse event, SAE）者应终止治疗，纳入统计。疗效评价标准参照实体肿瘤疗效评价标准（RECIST 标准），将疗效分为：完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）和疾病进展（PD），CP+PR 为有效率（RR）。影像学检查方法采用 CT 或 MRI，在治疗前 1 周内、治疗每两周期后 1 周内进行。CR、PR、SD、PD 的具体定义见下表 1。

英文缩略	中文全称	定义
CR	完全缓解	所有目标病灶消失。
PR	部分缓解	目标病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$
PD	疾病进展	目标病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶
SD	疾病稳定	目标病灶长径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD

表 1：CR、PR、SD、PD 的具体定义

3.2.3 随访时间

若课题时间允许，随访起止时间为项目启动后开始至患者肿瘤进展或死亡。随访内容相关的影像学检查、药物不良反应等。随访频度每月随访一次，以便观察有效或稳定患者的肿瘤进展时间和生存时间。

3.2.4 不良事件随访

对于停药时仍未恢复的不良事件，应进行跟踪和做出最终评价。不良事件随访截止于停药后第 30 天。

3.2.5 生存随访

按照正常的胃癌随访后治疗要求进行随访和临床观察。通过电话询问受试者本人、其家属或当地医师，收集存活（死亡日期和死亡原因）和研究治疗结束后的信息（包括接受的治疗）。每次生存随访的情况需详细记录于随访表中。

3.3 药品的发放、保存与管理

患者住院期间用药，严格按照医院的相关规定进行药物的发放、保存和管理执行。

4. 受试者的选择和退出

4.1 入组标准

1. 经病理学或组织学确诊一线化疗失败的胃癌患者；
2. 复发或转移后至少接受 1 种标准方案治疗；
3. 自愿签署知情同意书，了解本研究并愿意遵循而且有能力完成所有试验程序；
4. 男女不限，年龄 ≥ 18 ；
5. 美国东部肿瘤协作组（ECOG）评分体能状态为 0-2；
6. 预期生存至少 3 个月；
7. 根据实体瘤评价标准（RECIST v1.1），受试者须有可测量病灶（至少 1 个颅外病灶）；
8. 无症状的中枢神经系统（Central Nervous System, CNS）转移，或经过治疗无症状的脑转移患者，须经计算机断层扫描（CT）或核磁共振成像（MRI）检查无疾病进展，稳定至少 3 个月，并至少 4 周内无需类固醇药物治疗；

9. 入组前两周内的实验室检查结果符合下列条件：

- 嗜中性细胞绝对计数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ；
- 白细胞绝对计数（WBC） $\geq 3.0 \times 10^9/L$ ；
- 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ ；
- 血红蛋白 $\geq 90g/L$ ；
- 血清肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限（ULN）；
- AST 和 ALT ≤ 2.5 倍 ULN，肝转移患者 ≤ 5 倍 ULN；
- 血清总胆红素（TBIL） ≤ 1.5 倍 ULN；
- 国际标准化比率（INR） ≤ 2 倍 ULN，或活化部分凝血活酶时（APPT） ≤ 1.5 倍 ULN（正在接受抗凝血治疗的病人除外）；
- 男性受试者和育龄期女受试者应同意从签署知情书开始直至最后一次给药后 3 个月内采取有效的避孕措施。

4.2 排除标准

1. 已证实对甲磺酸阿帕替尼片和/或其辅料过敏者；
2. 在入组前 5 年内罹患其他恶性肿瘤者，除外已治愈的宫颈原位癌、痊愈的皮肤基底细胞癌；
3. 以往治疗的不良反应未能恢复至 CTCAE v4.03 等级评分 ≤ 1 级，除残留的脱发效应之外；
4. 伴有活动性消化道溃疡、不完全性肠梗阻、消化道活动性出血、穿孔的患者；
5. 经治疗未控制稳定的系统性疾病，如心脑血管疾病、糖尿病、高血压肺结核等；
6. 首次给药前 4 周内有严重感染者，或前 2 周内出现活动性感染需要口服或静脉接受抗生素治疗的患者；
7. 首次给药前 4 周内参加过其他药物临床试验（以使用试验药物为准）；
8. 不能口服药物或不能定期随访者；
9. 有症状的脑转移者；
10. 其他阿帕替尼禁忌症者；
11. 研究者认为由于其他原因不适合参加该试验的受试者。

4.3 终止标准

1. 试验中发生或发现不可控的严重安全性问题（如与研究药物相关的严重不良事件，重要的临床前研究安全信息）应及时中止试验；
2. 其它原因（如患者怀孕）。

4.4 脱落/剔除标准

1. 非试验药物因素所致的未能依据本方案完成至少 1 个周期的临床试验研究，无法行安全性和有效性评价；
2. 严重违反本研究方案，未按照规定的剂量、方法和疗程用药。

5. 研究程序和数据收集

5.1 数据收集计划

安全性数据采集的持续时间是从小患者签署知情同意书（ICF）之后至最后一次用药结束后30天。将依据NCI CTCAE 4.03标准评价不良事件的严重程度。

从签署ICF至研究结束，将所有不良事件记录在CRF中。

每名患者将接受计划的访视，并且将在访视的不同时间点记录特定的数据。

5.2 筛选访视

所有的检查/检验均为推荐项目，具体检查/检验项目按临床实际操作为准。

筛选访视应当在第一个周期治疗前3周内进行检测。治疗前7天内收集病史，包括既往治疗史，生命体征、体格检查、ECOG PS评分、血常规（白细胞（WBC）、中性粒细胞（ANC）、尿、便常规、心脏彩超、肝肾功能（总胆红素（TBIL）、结合胆红素（DBIL）、ALT、AST、碱性磷酸酶（AKP）、总蛋白（TP）、白蛋白（ALB）、尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、谷氨酰转移酶（ γ -GT）、乳酸脱氢酶（LDH）、电解质（钾（K）、钠（Na）、氯（Cl）、钙（Ca）、磷（P））、甲状腺功能（TSH、T3、FT3、FT4）、凝血功能（PT、APTT）、凝血酶时间（TT）、病毒学检查（HBsAg、HBsAb、HBeAg、HBeAb、HBcAb、HCV-Ab、HIV-Ab）纤维蛋白原（Fbg）、胸片（必要时检查），进行妊娠检查（如果有临床指征提示妊

娠可能)。

5.3 治疗期访视

治疗期：每周期进行一次血常规、尿常规；每周期进行一次肝肾功能和电解质检测；随时进行AE的观察及记录。每个周期进行凝血全套（PT、APTT、TT、Fbg）检查和心电图检查，如出现心前区疼痛、心悸等症状，应立即检测心肌酶谱（肌酸激酶、乳酸脱氢酶），随时检查心电图，加行心脏彩超；每个周期进行一次生命体征、ECOG、PS评分、体格检查（包括、恶心、乏力，牙齿功能如是否松动、牙齿脱落等）。要求给药开始后，每2个周期进行一次的肿瘤疗效评价。

5.4 治疗结束访视

每周期进行一次血常规、尿常规；每周期进行一次肝肾功能和电解质检测；随时进行AE的观察及记录。每个周期进行一次凝血功能（PT、APTT、TT、Fbg）检查和心电图检查，如出现心前区疼痛、心悸等症状，应立即检测心肌酶谱（肌酸激酶、乳酸脱氢酶），随时检查心电图，加行心脏彩超检查；每个周期进行一次生命体征、PS评分、体格检查（包括皮肤毒性、恶心、乏力，牙齿功能如是否松动、牙齿脱落等）、空腹血糖监测。每2个周期进行一次的肿瘤疗效评价，生活质量评分。受试者在终止治疗时（若距上次影像学评价大于2周）仍应进行肿瘤疗效评价。

5.5 随访访视

患者在最后一次使用研究药物后就开始治疗后随访期。因疾病进展原因出组的患者应随访生存期。

随访期应记录以下参数：疾病进展或死亡的时间；其他肿瘤治疗情况；研究中发生的SAE；生存期（可用电话随访，需保存记录）。

5.6 计划外访视

受试者在试验过程中可能发生AE需要计划外随访，包括记录以下项目：

- 记录伴随用药/治疗

- 随访不良事件
- 记录所进行的相关检查（包括影像学检查，如有CT、MRI）。

6. 有效性评价

6.1 主要指标及观察方法

无进展生存期（Progression free survival, PFS）

是指从入组研究开始至第一次出现疾病进展或任何原因导致死亡的日期，以先出现的为准。如果受试者在试验期间未出现疾病进展，则 PFS 定义为至受试者最后一次证实无进展生存的最后日期。由于疾病进展以外的原因而中止试验（无后续影像检查）的受试者以及接受了试验后治疗的受试者，将以中止试验的时间或开始接受试验后治疗的时间作为数据删失。当受试者不是以中止试验的时间或开始接受试验后治疗的时间作为数据删失时，预先计划的灵敏度统计学分析将仅根据出现影像学证实的进展的事件时间来进一步确认 PFS。新发其他肿瘤不视为疾病进展事件，并且也不作为数据删失。如果影像学检查和评价显示疾病进展，则疾病进展日期不是首次显示疾病进展的影像学检查时间，而是明确确认出现疾病进展的影像学检查时间。如果疾病进展是通过其他的临床方式诊断，则诊断日期将作为疾病进展日期。

6.2 次要指标及观察方法

总生存期（Overall survival, OS）

是指从入组日期至任何原因导致死亡的日期。末次随访时仍存活的受试者，其 OS 以末次随访时间计为数据删失。失访的受试者，其 OS 以失访前末次证实存活时间计为数据删失。数据删失的 OS 定义为从随机分组到删失的时间。

客观缓解率（Objective response rate, ORR）

指肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的病人的比例，是 CR 和 PR 的比例之和。采用实体瘤缓解评估标准（RECIST1.1 标准）来评定肿瘤客观缓解。受试者在基线时必须伴有可测量的肿瘤病灶，疗效评定标准根据 RECIST1.1 标准分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD）。

疾病控制率（Disease control rate, DCR）

指经确认的完全缓解、部分缓解和疾病稳定病例数在可评价疗效患者中的百分比。

药物安全性

观察所有受试者在临床研究期间发生的任何不良事件，包括临床症状及生命体征异常、实验室检查中出现的异常，记录其临床表现特征、严重程度、发生时间、持续时间、处理方法及预后，并判定其与试验药物之间的相关性。以 NCI-CTC AE 4.03 版标准评价药物的安全性。

7. 安全性评价

7.1 不良事件观察

不良事件（AE）定义：AE 指受试者或者临床试验对象在接受一种药物或治疗方案后出现的任何不利的医学事件，但不一定与治疗有因果关系。

AE 可以是和使用医学产品有时间上的联系的任何不愉快的或者和使用产品目的无关的体征（包括异常的实验室检查结果）、症状或疾病，不论是否认为与医学产品有关。

根据法规规定，在治疗前后阶段发生的事件也被认为是 AE。因此，安全性监测 AE 或 SAE 的报告应该从受试者进入试验（签署知情同意书）开始，至试验结束访视为止。

7.2 AE 分级

AE 按 NCI《常见急性及亚急性毒性分级标准》分为 0-5 级(NCI-CTCAE 4.03)。如 NCI 毒性分级标准未列出的 AE，可根据以下标准判断：

I 度（轻微）：有不舒服的感觉，但不影响正常的日常活动；

II 度（中度）：不舒服的程度达到足以减少或影响正常的日常活动；

III 度（严重）：不能工作或正常的日常活动；

IV 度（致命）：致残或致死。

7.3 AE 记录

详细记录试验期间出现的各种 AE 名称、严重程度、出现时间、持续时间、

处理措施以及转归等，并如实填写在病例报告表中（CRF）中。异常的实验室检查数据记录在 CRF 表上，并重复该项检查每周至少一次，随访至恢复正常或研究结束。

自最后一次给药结束后 30 天内出现的不良事件都要予以报告和记录。

7.4 AE 与试验药物关系的判断

按“肯定有关、很可能有关、可能有关、可能无关、无关”五级分类法对 AE 和试验用药之间可能存在的关联作出评估（见表 1）。前三级判断为与试验药物相关，不良反应发生率计算时将三者合计作为分子，用于评价安全性的全部受试者例数作为分母。

表 1 AE 与药物关系判定标准

标准	肯定有关	很可能有关	可能有关	可能无关	无关
合理的时间顺序	是	是	是	是	否
已知药物的反应类型	是	是	是	否	否
去除原因可以改善	是	是	是或否	是或否	否
再次给药可重复出现	是	?	?	?	否
反应可能有另外解释	否	否	否	是	是

7.5 SAE

(1) 严重不良事件的定义

严重不良事件（Serious adverse event, SAE）是指临床试验过程中发生需要住院治疗或延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等医学事件。包括以下非预期医学事件：

- 导致死亡的事件；
- 危及生命的事件（定义为受试者在事件发生时有死亡危险）；
- 需要住院治疗或延长住院时间的事件；
- 可导致永久性或严重残疾/功能不全的事件；
- 先天异常或出生缺陷；
- 药物过量。

(2) 妊娠

临床试验期间发生妊娠应按照严重不良事件报告。

(3) 疾病进展

疾病进展（包括进展的症状和体征）不应作为严重不良事件报告，但如果在试验或安全报告期限内因疾病进展死亡应报告为严重不良事件。因疾病进展的症状和体征而住院不应作为严重不良事件报告。在试验或安全报告期限内，如果癌症的最终结果为死亡，那么导致死亡的事件必须作为严重不良事件报告。

(4) 进行其他抗肿瘤治疗

若受试者开始进行其他抗肿瘤治疗，对于非死亡的不良事件，其报告期限截至到开始新的抗肿瘤治疗。若死亡发生在研究治疗结束后的严重不良事件报告期限内，无论患者是否接受其他治疗，均必须报告。

(5) 住院治疗

临床研究中导致住院治疗或住院时间延长的不良事件应视为严重不良事件。任何初次被医疗机构收住院（即使短于 24 小时）的情况均符合此标准。

住院不包括以下情况：

- 康复机构
- 疗养院
- 常规急诊室收治
- 当日手术（如门诊/当日/非卧床的手术）

与不良事件恶化无关的住院治疗或住院时间延长本身不是严重不良事件，例如：

- 因原有疾病入院，并没有新的不良事件的发生，也没有原有疾病的加重（如：为了检查试验前至今持续存在的实验室检查异常）；
- 管理原因的住院（如：每年例行的体检）；
- 临床试验期间试验方案规定的住院（如：按试验方案的要求进行操作）；
- 与不良事件恶化无关的择期住院（如：择期整容手术）；
- 已预定的治疗或外科手术应在整个试验方案和/或受试者个人的基线资料中予以记录；
- 仅因为血液品使用而入院。

诊断性或治疗性的侵入性（如手术）、非侵入性操作不应作为不良事件报告。

但导致此项操作的疾病状况符合不良事件的定义时, 应予以报告, 如不良事件报告期间发病的急性阑尾炎应报告为不良事件, 而因此进行的阑尾切除术应记录为该不良事件的治疗方法。

(6) 药物过量

药物过量指受试者在 24 小时内 (具体时间根据具体方案调整) 加服试验用药, 该剂量高于研究者医嘱规定的剂量。对于所有试验药物过量情况, 不管是否与不良事件/严重不良事件相关, 都应按严重不良事件报告。

(7) 输液反应

对可能的输液和/或过敏反应, 研究者在整个研究过程中需要密切关注。

一般来讲, 输注多西他赛前, 无需预防用药。基于已发表的相关资料, 最有可能在输液的 24 小时发生过敏反应/过敏事件。如果发生, 应根据情况, 减缓或中断输液, 给予临床支持治疗, 并在以后的用药前, 给予预防性用药。可能的过敏反应表现为, 发热、畏寒、寒战、头痛、皮疹、瘙痒、关节痛、低或高血压, 或支气管痉挛。所有的 3 级或 4 级输液反应, 都应该按照 SAE 的程序报告。

(8) SAE 的报告程序

严重不良事件的报告应自受试者签署知情同意书始, 直至最后一次使用研究药物后的 30 个公历日 (含第 30 天)。试验期间, 若发生严重不良事件必须在 24 小时内报告给主要研究者, 并以传真的形式立即上报申办单位、组长单位、研究单位伦理委员会、国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 及研究者所在地区的 (省或市) 的食品药品监督管理局。

研究结束后的继续供药期间, 若发生严重不良事件必须在 24 小时内报告给申办单位。所有严重不良事件的信息需记录在严重不良事件表中。继续供药期间至末次给药后 30 天内发生的严重不良事件都必须报告。末次给药 30 天后发生的严重不良事件, 除非怀疑与研究药品有关, 一般不予报告。

严重不良事件应详细记录症状、严重程度、发生时间、处理时间、采取措施、随访时间和方式以及转归情况。如果研究者认为某严重不良事件与试验药物无关, 而与研究条件 (例如终止原治疗, 或试验过程中的合并症) 潜在相关, 则这种关系应在病历报告表的严重不良事件页的叙述部分详细说明。如果某种正在发生的严重不良事件的强度或其与受试药物的关系发生改变, 应立即将严重不良事件随

访报告送交申办者。所有的严重不良事件均应随访至恢复或稳定。

7.6 剂量调整剂停止给药

7.6.1. 阿帕替尼

(1) 剂量组、剂量水平及药物使用情况

每个剂量组的剂量水平分别为：①起始剂量：500 mg，qd；②第一次调整剂量：250 mg，qd；③第二次调整剂量：不再减量，患者退出治疗。

(2) 给药剂量调整

① 剂量暂停或下调的标准：

- 血液学毒性达到3级才允许进行剂量暂停及剂量下调；
- 非血液学毒性达到2级才允许进行剂量暂停及剂量下调；
- 非血液学毒性中，可以控制的恶心、呕吐、脱发、具有确定原因的发热（如感染或肿瘤）、3/4级的碱性磷酸酶（AKP）升高，可进行积极对症处理和治
疗，不进行剂量暂停和剂量下调。

② 剂量暂停的规定：

每次暂停时间、每个给药周期给药暂停累计时间不得超过2周时间；每个周期暂停不得超过2次，以保证试验中的受试者接受治疗的药物强度。若暂停时间或暂停次数超过规定则退出研究治疗，但仍将按照研究流程进行肿瘤评估。

③ 剂量下调规定：

在每个给药周期，随时进行剂量调整。剂量下调后，不得回调到上一水平。受试者下调到250mg剂量水平后，不允许继续进行剂量调整，包括任何原因的上调或下调剂量，但仍允许进行给药剂量暂停。

对于出现胃肠道穿孔、需要临床处理的伤口裂开、瘘、重度出血、肾病综合征或高血压危象的患者，应永久性地停用本品。尚需进一步确诊的中到重度蛋白尿或临床尚未控制的重度高血压患者，应暂时停止使用本品。择期手术之前，应暂缓本品使用。

7.6.2. 多西他赛

① 多西他赛治疗期间经常对血细胞数目进行监测。多西他赛治疗期间如果发生血液学毒性达到3级（能通过补充铁剂或者输血等纠正的贫血除外），在下一个疗程中建议减低剂量至45mg/m²，如仍有相同问题发生，则建议再减低至30mg/m²

或停止治疗，二次剂量降低后仍出现相同问题则建议停止治疗。血液学毒性需恢复至<2级方可开始下一周期治疗（贫血及白细胞下降除外）。非血液学毒性发生2级或以上才允许进行剂量暂停及剂量下调（特殊说明者见以下处理），但非血液学毒性中，脱发、可以控制的恶心、呕吐、具有确定原因的发热（如感染或肿瘤）、3/4级的碱性磷酸酶（AKP）升高，可进行积极对症处理和/或治疗，不进行剂量暂停和剂量下调。因非血液学毒性导致的剂量下调亦分为两个剂量水平，首先下调至45mg/m²，如仍有相同问题发生，则建议再减低至30mg/m²或停止治疗，二次剂量降低后仍出现相同问题则建议停止治疗。

表2 多西他赛剂量水平为60mg/m²的剂量调整原则

不良反应分类	NCI 分级	剂量调整的规定
血液学不良反应	1~2 级	维持原剂量水平；
	第一次 3~4 级	建议在下一个疗程中减低剂量至 45mg/m ² （需恢复至<2 级方可开始下一周期治疗（贫血及白细胞下降除外））；
	第二次 3~4 级	建议在下一个疗程中减低剂量至 30mg/m ² （需恢复至<2 级方可开始下一周期治疗（贫血及白细胞下降除外）），或停止治疗；
	第三次 3~4 级	建议停止多西他赛治疗；
非血液学不良反应	1 级	维持原剂量水平；
	2~4 级	允许进行剂量暂停及剂量下调（首先下调剂量水平至 45mg/m ² ，再次下调剂量为 30mg/m ² ）。

② 在多西他赛开始滴注的最初几分钟内极可能发生过敏反应。如果发生过敏反应的症状轻微如脸红或局部皮肤反应则不需中止治疗。如果发生严重过敏反应，如血压下降超过20mmHg，支气管痉挛或全身皮疹/红斑，则需立即停止滴注并进行对症治疗。对已发生严重不良反应的病人不能再次应用多西他赛，轻度过敏反应经过处理后恢复者，研究者判断是否可加强预防下一周期继续使用。

③ 多西他赛治疗期间可能发生外周神经毒性。如果出现3级或以上，则建议停药直至恢复至2级或以下，在下一疗程中减低剂量水平至45mg/m²，如果发生2级事

件持续) 7天, 也需在下一疗程中减低剂量水平至 $45\text{mg}/\text{m}^2$, 如仍有相同问题发生, 则建议再减低至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 或停止治疗, 二次剂量降低后仍出现相同问题则建议停止治疗。如果2级事件<7天, 则维持原剂量水平。

④ 如已观察到的皮肤反应有肢端(手心或足底)局限性红斑伴水肿、脱皮等。研究者根据严重程度判断是否需要延迟用药或永久停止用药。

表3 多西他赛特殊不良反应剂量调整原则

不良反应分类	NCI 分级	剂量调整的规定
外周神经毒性	1~2级	维持原剂量水平 (如果发生2级事件持续) 7天, 也需在下一疗程中减低剂量水平至 $45\text{mg}/\text{m}^2$);
	第一次 3~4级	建议停药直至恢复至2级或以下, 在下一疗程中减低剂量水平至 $45\text{mg}/\text{m}^2$;
	第二次 3~4级	建议停药直至恢复至2级或以下, 在下一疗程中减低剂量水平至 $30\text{mg}/\text{m}^2$;
	第三次 3~4级	建议停止多西他赛治疗。
过敏反应		症状轻微或局部皮肤反应则不需中止治疗, 经过处理后恢复者, 研究者判断是否可加强预防下一周期继续使用;
		发生严重过敏反应则需立即停止滴注并进行对症治疗, 不能再次应用多西他赛。
皮肤反应		如已观察到的皮肤反应有肢端(手心或足底)局限性红斑伴水肿、脱皮等, 研究者根据严重程度判断是否需要延迟用药或永久停止用药。

⑤ 延迟治疗的时间不得超过预计治疗时间后2周, 如超过2周则退出研究治疗, 但仍将按照研究流程进行肿瘤评估。

6.3.3 阿帕替尼与多西他赛剂量调整原则

(1) 若出现与阿帕替尼明显相关的不良反应如高血压、出血、蛋白尿和手足综合征, 建议先调整阿帕替尼剂量, 500mg 降为 250mg , 若患者仍不能耐受毒副作

用, 则不再减量, 患者退出治疗;

(2) 若不良反应明显由多西他赛引起的, 主要为使用1周后发生, 主要体现于

MedDRA 系统器官分类	非常常见不良反应 ≥10% 患者	常见不良反应 1%-10% 患者
感染和感染性疾病	感染 (10.7%, G3/4: 5%);	
血液及淋巴系统异常	中性粒细胞减少 (89.8%, G4:54.2%); 贫血 (93.3%, G3/4:10.8%); 血小板减少症 (10%, G4:1.7%)。	发热性中性粒细胞减少 (8.3%)
免疫系统异常		过敏反应 (2.5%, G3/4: 0%)
代谢及营养异常	厌食 (19%)	
神经系统异常	外周感觉神经症状 (24%, G3:0.8%)	外周运动神经事件 (9.9%, G3:2.5%)
心脏异常		心律失常 (2.5%, 重度 0%);
血管异常		低血压 (1.7%)
胃肠道不适	恶心 (28.9%, G3/4:3.3%); 口腔炎 (24.8%, G3/4:1.7%); 呕吐 (16.5%, G3/4:0.8%); 腹泻 (11.6%, G3/4:1.7%)	便秘 (6.6%)
皮肤及皮下组织异常	脱发 (38%); 皮肤反应 (15.7%, G3/4: 0.8%)	指甲改变 (9.9%, 重度 0.8%)
肌肉骨骼、结缔组织及骨异常		肌痛 (5.8%, 重度 0%)
全身及注射部位异常	虚弱 (48.8%, 重度 12.4%); 体液滞留 (24.8%, 重度 0.8%); 疼痛 (10.7%)	
其它		G3/4 血胆红素升高 (<2%)

则首先调整多西他赛剂量, 首次下调至 $45\text{mg}/\text{m}^2$, 如仍有相同问题发生, 则建议再减低至 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 或停止治疗;

(3) 若不良反应无法评定是阿帕替尼引起或是多西他赛引起, 建议首先下调阿帕替尼剂量为 250mg , 其次是下调多西他赛剂量为 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 直至 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 若患者仍不能耐受毒副作用作用, 则不再减量, 患者退出治疗。

8. 统计学方法

8.1 统计分析计划

本试验结果主要采用统计描述方法。计量资料列出均数、标准差、中位数、最大值、最小值, 计数资料和等级资料列出频数 (构成比)、率、可信区间。

所有统计分析将采用 SAS 9.4 统计分析软件编程计算。所有的统计学检验均采用双侧检验, P 值小于或等于 0.05 将被认为所检验的差别有统计意义, 可信区间采用 95%的可信度。

患者基本特征

计算年龄、身高、体重等定量资料的均数、标准差、中位数、最大值、最小值，性别、ECOG、KPS 评分等定性资料列出频数及百分比。

有效性分析

无进展生存期（PFS）为主要疗效指标，采用 kaplan-Meier 法估计中位 PFS 和中位 OS 及其 95%CI。并绘制生存曲线图。

对于次要疗效指标客观缓解率（ORR）和疾病控制率（DCR），计算客观缓解率（ORR=CR+PR）及其 95%以及 DCR=CR+PR+SD。

安全性评价

以描述性统计分析为主，列表描述本次试验所发生的不良事件及不良反应（其中不良反应定义为“与研究药物关系为‘肯定有关/很可能有关/可能有关’的不良事件”）。实验室检验结果描述试验前正常但治疗后异常的情况以及发生异常改变时与试验药物的关系。计算用药前后生命体征及实验室指标的均数、标准差、中位数、最小值、最大值，采用配对 *t* 检验前后比较。

9. 质量控制和质量保证

研究人员必须是经过临床试验培训的医师，并在高级专业人员的指导下进行工作。

试验前检查临床病房必须符合规范化要求，保证抢救设备齐全。

建议由专业的护理人员给受试者用药，详细了解药物的服用情况，保证受试者的依从性。

研究中心必须严格按研究方案进行，并如实录入病例报告表。

监查员应遵循标准操作规程，监督临床试验的进行，确认所有数据的记录与报告正确完整，所有病例报告表录入正确，并与原始资料一致，保证试验按照临床研究方案执行。

一旦发生 SAE，须及时通报各研究单位，必要时需暂时停止该研究的进行。

参与试验的各研究单位应接受申办单位及药品监督管理部门的稽查，尤为重要是研究者及其相关人员应为监查和稽查提供方便和时间。

10. 伦理、法规和行政原则

10.1 伦理原则

这项研究将按照第18届世界医学协会联合大会（赫尔辛基，1964）建立的原则和所有后续的修订案进行。

10.2 法律和法规

本研究将按照所有的法律和法规进行。

10.3 数据保护

本研究将采用病例报告表（CRF）进行研究数据的采集与管理，可能包括的患者个人资料和研究者个人资料，应按照所有当地适用的法律和法规处理。

当存档或处理与研究者和/或患者有关的个人资料时，研究负责人或者主要研究者应采取一切适当的措施，以保护并预防任何未授权的第三方获取这些资料。

10.4 保密协议

提供给研究者（或由申办方代表研究者进行的任何行动）的所有材料、资料（口头或书面）和未公布的文件，包括这项方案和CRF，均为申办方的独有财产。

未经申办方事先正式书面同意，研究者或他/她的小组任何人员不得向未授权人员披露这些材料或资料。

除法规允许披露的信息外，研究者应对在这项研究过程中接收的、获得的或推导的所有信息进行保密，应采取所有必要的步骤，以确保不会泄密。

10.5 记录保管

研究者应安排研究文件的保管，直至研究结束。此外，关于患者记录保管，研究者应遵守特定的当地法规/指导原则。

除非研究者协议另有其他说明，否则根据其它标准和/或当地法律，建议研究者将研究文件至少保存至研究完成或中断后五年。

10.6 研究提前中断

申办方可以在任何时间、以任何原因决定中断这项研究；中断研究的决定将以书面方式传达给参加研究者。

同样，假如研究者决定退出研究，他/她必须书面方式通知公司。

如适用，根据当地法规，应通知伦理委员会（IRB）和卫生监管当局。

10.7 申办方稽查和监管机构的视察

研究者同意让申办方稽查员/监管机构的视察人员直接查阅受试者的研究记录以便进行审查，并理解这些人员受职业保密原则的约束，故此应不会披露患者的任何个人身份或个人医疗信息。

研究者将尽一切努力协助稽查和视察的进行，使稽查员/视察员可接触到所有必要的设备、数据和文件。

在这些视察过程中，应尊重验证数据的保密性和对患者的保护。

研究者应当将监管机构视察后给出的结果和信息立即与申办者进行沟通。

研究者应按申办者的要求采取适当的措施，对在稽查或视察过程中发现的所有问题采取纠正措施。

11. 方案修订版

任何针对方案的修订将记录在书面的修订版中，由研究者和申办方签字。签字的修订版将附在这项方案后。

对这项方案的修订版可能需要按照当地法规进行提交。

12. 文件和研究结果的使用

12.1 所有权和研究数据与研究结果的使用

未经安徽省肿瘤医院（安徽省立医院西区）许可，不得使用所述数据。

科学委员会对最终数据具有全部访问权限，以便可以对研究结果进行适当的学术分析和报告。

12.2 发表

所有参与研究的研究者和委员会成员充分授权科学委员会对研究结果进行首次公布/或首次发表。在首次发表前不允许任何其它发表。研究参加人员（包括子研究）任何后续公布或发表，必须经科学委员会批准并引用这项研究和首次的发表。

在事先通知公司（以便进行内部审查和提出意见）后，由科学委员会作出任何手稿/摘要/简报的最终决定。所有手稿/摘要/简报必须在提交之前的至少（四

十五) 45个日历日送交申办方进行内部审查。申办方可以要求申办方名称和/或申办方一个或几个员工的姓名列在或不列出在此出版物上。

申办方可以使发表或传达延迟有限的时间,目的是保护其中所含任何信息的机密性或所有权。

13. 临床试验进度

这项研究预期持续2年,包括12个月的入选期。

- 第一名患者入组/开始研究的日期: 2017.09.01
- 最后一名患者入组的日期: 2018.08.31
- 研究结束的日期: (最后一例合格患者入选后满12个月)
- 数据库锁定日期: 2018.12.31
- 报告日期: 2019.08.31.

注: 如果研究实际持续时间有变化, 不属于违背方案。

14. 参考文献:

1. Jemal A, Bray F, Meliaas M, et al. Global cancer statistics 2008. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61:69-90.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at:<http://globocan.iarc.fr>. 2010, Last accessed 8/17/2010.
3. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*, 2010, 42: S206-S214.
4. Yoshiji H, Kuriyama S, Hicklin D J et al. The vascular endothelial growth factor receptor KDR/Flk-1 is a major regulator of malignant ascites formation in the mouse hepatocellular carcinoma model. *Hepatology*, 2001, 33:841-847.
5. von Marschall Z, Cramer T, Hocker M et al. Dual mechanism of Vascular endothelial growth factor upregulation by hypoxia in human hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2001, 48(1) :87-96.
6. Josep ML, Sergio R, Vincenzo M, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*, 2008, 359:378-90.
7. Pfizer discontinues phase 3 trial of Sutent in advanced hepatocellular carcinoma [press release]. Business Wire Web site. 2010-10-13. Available from: URL: <http://www.businesswire.com/news/home/20100422006892/en/Pfizer-Discontinues-Phase-III-Trial-Sutent-Advanced>.
8. Park J W, Finn R S, Kim J S et al. Phase II, open-label study of brivanib as first-line therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(7) : 1973-1983.
9. Spratlin J. Ramucirumab (IMC-1121B) : Monoclonal antibody inhibition of vascular endothelial growth factor receptor-2. *Curr Oncol Rep*, 2011, 13(2) : 97-102.
10. Sun W, Sohal D, Haller D G, et al. Phase II trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2011, 117(14) :3187-3192.

-
11. Huynh H, Chow P K, Tai W M, et al. Dovitinib demonstrates antitumor and antimetastatic activities in xenograft models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2012, 56(3) : 595-601.
 12. Qin S. Phase III study of apatinib in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 4003).
 13. Li J, Qin S, Xu J, et al. Apatinib for chemotherapy-refractory advanced metastatic gastric cancer: results from a randomized, placebo-controlled, parallel-arm, phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3219-3225.
 14. Eisenhauer, EA, Therasse P, Boqaerts J, et al., New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45(2) : 228-247.

附录 1 实体瘤疗效评价标准 1.1 版

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors RECIST Version 1.1)

由于 RECIST 1.1 目前尚无正式的中文版, 此为内部翻译版本, 详情请参照英文版。

1、2 部分主要介绍知识背景 (详见英文版)

3. 肿瘤在基线水平的可测量性

3.1 定义

在基线水平上, 肿瘤病灶/淋巴结将按以下定义分为可测量和不可测量两种:

3.1.1 可测量病灶

肿瘤病灶: 至少有一条可以精确测量的径线 (记录为最大径), 其最小长度如下:

- CT 扫描 10 mm (CT 扫描层厚不大于 5mm)
- 临床常规检查仪器 10 mm (肿瘤病灶不能用测径仪器准确测量的应记录为不可测量)
- 胸部 X-射线 20 mm
- 恶性淋巴结: 病理学增大且可测量, 单个淋巴结 CT 扫描短径须 ≥ 15 mm (CT 扫描层厚推荐不超过 5 mm)。基线和随访中, 仅测量和随访短径。

3.1.2 不可测量病灶

所有其他病灶, 包括小病灶 (最长径 < 10 mm 或者病理淋巴结短径 ≥ 10 mm 至 < 15 mm) 和无法测量的病灶。无法测量的病灶包括: 脑膜疾病、腹水、胸膜或者心包积液、炎性乳腺癌、皮肤/肺的癌性淋巴管炎、影像学不能确诊和随诊的腹部包块, 以及囊性病变。

3.1.3 关于病灶测量的特殊考虑

骨病灶、囊性病灶和先前接受过局部治疗的病灶需要特别注明:

骨病灶:

- 骨扫描, PET 扫描或者平片不适合于测量骨病灶, 但是可用于确认骨病灶的存在或者消失;
- 溶骨性病灶或者混合性溶骨/成骨病灶有确定的软组织成分, 且软组织成分符合上述可测量性定义时, 如果这些病灶可用断层影像技术如 CT 或者 MRI 进

行评价，那么这些病灶可以作为可测量病灶；

- 成骨病灶属不可测量病灶。

囊性病灶：

- 符合放射影像学单纯囊肿定义标准的病灶，不应因其为定义上的单纯性囊肿，而认为是恶性病灶，既不属于可测量病灶，也不属于不可测量病灶；
- 若为囊性转移病灶，且符合上述可测量性定义的，可以作为是可测量病灶。但如果同一病人中存在非囊性病灶，应优先选择非囊性病灶作为靶病灶。

局部治疗过的病灶：

- 位于曾放疗过或经其他局部区域性治疗的部位的病灶，一般作为不可测量病灶，除非该病灶出现明确进展。研究方案应详细描述这些病灶属于可测量病灶的条件。

3.2 测量方法说明

3.2.1 病灶测量

临床评价时，所有肿瘤测量都要以公制米制记录。所有关于肿瘤病灶大小的基线评定都应尽量在接近治疗开始前完成，且必须在治疗开始前的 28 天内（4 周）完成。

3.2.2 评价方法

对病灶基线评估和后续测量应采用同样的技术和方法。除了不能用影像学检查，而仅能用临床检查来评价的病灶之外，所有病灶必须使用影像学检查进行评价。

临床病灶：临床病灶只有位于浅表且测量时直径 ≥ 10 mm 时才能认为是可测量病灶（如皮肤结节等）。对于有皮肤病灶的患者，建议用含有标尺测量病灶大小的彩色照片作为存档。当病灶同时使用影像学 and 临床检查评价时，由于影像学更客观且研究结束时可重复审阅，应尽可能选用影像学评价。

胸部 X 片：当肿瘤进展作为重要研究终点时，应优先使用胸部 CT，因为 CT 比 X 线更敏感，尤其对于新发病灶。胸部 X 片检测仅当被测量病灶边界清晰且肺部通气良好时适用。

CT、MRI：CT 是目前用于疗效评价最好的可用可重复的方法。本指导原则

对可测量性的定义建立在 CT 扫描层厚 ≤ 5 mm 的基础上。如果 CT 层厚大于 5 mm，可测量病灶最小应为层厚的 2 倍。MRI 在部分情况下也可接受（如全身扫描）。

超声：超声不应作为一种测量方法用于测量病灶大小。超声检查因其操作依赖性，在测量结束后不具备可重复性，不能保证不同测量间技术和测量的同一性。如果在试验期间使用超声发现新病灶，应使用 CT 或者 MRI 进行确认。如果考虑到 CT 的放射线暴露，可以使用 MRI 代替。

内窥镜，腹腔镜检查：不建议使用这些技术用于肿瘤客观评价，但这种方法在取得的活检标本时可以用于确认 CR，也可在研究终点为 CR 后复发或手术切除的试验中，用于确认复发。

肿瘤标志物：肿瘤标志物不能单独用来评价肿瘤客观缓解。但如果标志物水平在基线时超过正常值上限，用于评价完全缓解时必须回到正常水平。因为肿瘤标志物因病而异，在将测量标准写入方案中时需考虑到这个因素。有关 CA-125 缓解（复发性卵巢癌）及 PSA（复发性前列腺癌）缓解的特定标准已经发表。且国际妇科癌症组织已制定了 CA-125 进展标准，即将被加入到卵巢癌一线治疗方案的肿瘤客观评价标准中。

细胞学/组织学技术：在方案规定的特定情况下，这些技术可用于鉴定 PR 和 CR(如生殖细胞肿瘤的病灶中常存在残留的良性肿瘤组织)。当渗出可能是某种疗法潜在的副反应（如使用紫杉烷化合物或血管生成抑制剂的治疗），且可测量肿瘤符合缓解或疾病稳定标准时，在治疗过程中肿瘤相关的渗出出现或加重，可通过细胞学技术来确诊，以区分缓解（或疾病稳定）和疾病进展。

4. 肿瘤缓解评估

4.1 全部肿瘤和可测量病灶的评估

为评价客观缓解或未来可能的进展，有必要对所有肿瘤病灶肿瘤的总负荷进行基线评估，为后面的测量结果作参照。在以客观缓解作为主要治疗终点的临床方案中，只有在基线时具有可测量病灶的患者才能入选。可测量病灶定义为存在至少一处可测量的病灶。而对于那些以疾病进展（疾病进展时间或固定日期进展程度）为主要治疗终点的试验，方案入选标准中必须明确是仅限于有可测量病灶的患者，还是没有可测量病灶也可以入选。

4.2 靶病灶和非靶病灶的基线记录

基线评估时有超过一个以上可测量病灶时, 应记录并测量所有病灶, 总数不超过 5 个(每个器官不超过 2 个), 作为靶病灶代表所有累及器官(也就是说只有一个或两个累及器官的患者最多选择两个或四个靶病灶作为基线测量病灶)。靶病灶必须基于尺寸进行选择(最长直径), 能代表所有累及器官, 且测量必须具有良好的重复性。有时候当最大的病灶不能重复测量时可重新选择一个可重复测量的最大病灶。

淋巴结因其为正常组织且即使没有肿瘤转移仍可为影像察觉而需要特别关注。定义为可测量结节甚至是靶病灶的病理性淋巴结必须符合以下标准: CT 测量短直径 ≥ 15 mm。基线只需要检测短直径。放射学家通常借助结节的短直径来判断该结节是否已有肿瘤转移。结节尺寸一般用影像检测的两维数据来表示(CT 用轴平面, MRI 则从轴面、矢状面或冠状面中选择一个平面)。取最小值即为短直径。例如, 一个 20 mm \times 30 mm 的腹部结节短直径为 20 mm, 可视为恶性的、可测量的结节。在这个例子中, 20 mm 即是结节的测量值。直径 ≥ 10 mm 但 < 15 mm 的结节不应该视为靶病灶。而 < 10 mm 的结节则不属于病理结节范畴, 不必予以记录和进一步观察。

所有靶病灶的直径经过计算所求之和(包括非结节病灶的最长直径和结节病灶的短直径)将作为基线直径总和上报。如含有淋巴结直径, 如上面提到的, 只将短直径计算在内。基线直径总和将作为疾病基线水平的参考数值。

其余所有的病灶包括病理淋巴结可视为非靶病灶, 无需进行测量, 但应在基线评估时进行记录。如记录为“存在”, “缺失”或极少数情况下“明确进展”。广泛存在的靶病灶可与靶器官记录在一起(如大量扩增骨盆淋巴结或大规模肝转移)。

4.3 缓解标准

4.3.1 靶病灶评估

完全缓解 (CR): 所有靶病灶消失, 全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至 < 10 mm。

部分缓解 (PR): 靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%。

疾病进展 (PD): 以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 直径和相对增加至少 20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照); 除此之外, 必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现一个或多个新病灶也

视为疾病进展)。

疾病稳定 (SD)：靶病灶减小的程度没达到 PR，增加的程度也没达到 PD 水平，介于两者之间，研究时可以直径之和的最小值作为参考。

4.3.2 靶病灶评估的注意事项

淋巴结：即使鉴定为靶病灶的淋巴结减小至 10 mm 以内，每次测量时仍需记录与基线对应的实际短直径的值（与基线测量时的解剖平面一致）。这意味着如果淋巴结属于靶病灶，即使达到完全缓解的标准，也不能说病灶已全部消失，因为正常淋巴结的短直径就定义为 <10 mm。在 CRF 表或其他的记录方式中需在特定位置专门记录靶淋巴结病灶：对于 CR，所有淋巴结短直径必须 <10 mm；对于 PR、SD 和 PD，靶淋巴结短直径实际测量值将被包含在靶病灶直径的和之中。

小到无法测量的靶病灶：临床研究中，基线记录过的所有病灶（结节或非结节）在后面的评估中都应再次记录实际测量值，即使病灶非常小（如 2 mm）。但有时候可能太小导致 CT 扫描出的图像十分模糊，放射科医生也很难定义出确切的数值，就可能报告为“太小而测量不到”。出现这种情况时，在 CRF 表上记录上一个数值是十分重要的。如果放射科医生认为病灶可能消失了，那也应该记录为 0 mm。如果病灶确实存在但比较模糊，无法给出精确的测量值时，可默认为 5 mm。（注：淋巴结出现这种情况的可能性不大，因其正常情况下一般都具有可测量的尺寸，或者像在腹膜后腔中一样常常为脂肪组织所包绕；但是如果也出现这种无法给出测量值的情况，也默认为 5 mm）。5 mm 的默认值源于 CT 扫描的切割厚度（这个值不因 CT 不同的切割厚度值而改变）。由于同一测量值重复出现的几率不大，提供这个默认值将降低错误评估的风险。但需要重申的是，如果放射医生能给出病灶大小的确切数值，即使病灶直径小于 5 mm，也必须记录实际值。

分离或结合的病灶：当非结节性病灶分裂成碎片状时，将各分离部分的最长径加起来计算病灶的直径之和。同样，对于结合型病灶，通过各结合部分间的平面可将其区分开来，然后计算各自的最大直径。但如果结合得密不可分，最长径应取融合病灶整体的最长径。

4.3.3 非靶病灶的评估

这部分对非靶病灶肿瘤的缓解标准进行了定义。虽然一些非靶病灶实际可测量，但无需测量，只需在方案规定的时间点进行定性评估即可。

完全缓解（CR）：所有非靶病灶消失，且肿瘤标记物恢复至正常水平。所有淋巴结为非病理尺寸（短径 $<10\text{ mm}$ ）。

非完全缓解/非疾病进展：存在一个或多个非靶病灶和/或持续存在肿瘤标记物水平超出正常水平。

疾病进展：已存在的非靶病灶出现明确进展。注：出现一个或多个新病灶也被视为疾病进展。

4.3.4 关于的非靶病灶进展评估的特别注意事项

关于非靶病灶进展的定义补充解释如下：当患者存在可测量非靶病灶时，即使靶病灶评估为稳定或部分缓解，要在非靶病灶的基础上作出明确进展的定义，必须满足非靶病灶整体的恶化程度已达到必须终止治疗的程度。而一个或多个非靶病灶尺寸的一般性增大往往不足以达到进展标准，因此，在靶病灶为稳定或部分缓解时，仅依靠非靶病灶的改变就能定义整体肿瘤进展的情况几乎是十分稀少的。

当患者的非靶病灶均不可测量时：在一些III期试验中，当入选标准中没有规定必须存在可测量病灶时，就会出现这种情况。整体评估还是参照上文标准，但因为这种情况下没有病灶的可测量数据。非靶病灶的恶化不容易评估（根据定义：必须所有非靶病灶都确实无法测量），因此当非靶病灶改变导致整体疾病负荷增加的程度相当于靶病灶出现疾病进展时，依据非靶病灶作出明确进展的定义，需要建立一种有效的检测方法来进行评估。如描述为肿瘤负荷增加相当于体积额外增加 73%（相当于可测量病灶直径增加 20%）。又比如腹膜渗出从“微量”到“大量”；淋巴管病变从“局部”到“广泛播散”；或在方案中描述为“足够至改变治疗方法”。例子包括胸膜渗出液从痕量到大量，淋巴受累从原发部位向远处扩散，或者在方案中可能被描述为“有必要进行治疗方面的改变”。如果发现明确的进展，该患者应该在那个时点总体上视为疾病进展。最好具有客观标准可适用于不可测量的病灶的评估，注意，增加的标准必须是可靠的。

4.3.5 新病灶

新的恶性病灶的出现预示着疾病的进展；因此针对新病变的一些评价是非常

重要的。目前没有针对影像学检测病灶的具体标准,然而一种新的病灶的发现应该是明确的。比如说,进展不能归因于影像学技术的不同,成像形态的改变,或者肿瘤以外的其它病变(如:一些所谓新的骨病灶仅仅是原病灶的治愈,或原病灶的复发)。当病人的基线病灶出现部分或完全反应时,这一点非常重要的,例如:一例肝脏病灶的坏死可能在 CT 报告上定为新的囊性病变,而其实不是。

在随访中已检测到的而在基线检查中未发现的病灶将视为新的病灶,并提示疾病进展。例如一个在基线检查中发现有内脏病灶的患者,当他做 CT 或 MRI 的头颅检查时发现转移灶,该患者的颅内转移病灶将被视为疾病进展的依据,即使他在基线检查时并未做头颅检查。

如果一个新的病灶是不明确的,比如因其形态小所致,则需要进一步的治疗和随访评价以确认其是否是一个新的病灶。如果重复的检查证实其是一个新的病灶,那么疾病进展的时间应从其最初的发现的时间算起。

病灶进行 FDG-PET 评估一般需要额外的检测进行补充确认,FDG-PET 检查和补充 CT 检查结果相结合评价进展情况是合理的(尤其是新的可疑疾病)。新的病灶可通过 FDG-PET 检查予明确的,依据以下程序执行:

基线 FDG-PET 检查结果是阴性的,接下来随访的 FDG-PET 检查是阳性的,表明疾病的进展。

没有进行基线的 FDG-PET 检查,后续的 FDG-PET 检查结果是阳性的:

如果随访的 FDG-PET 阳性检查结果发现的新的病变灶与经 CT 检查结果相符,证明是疾病进展。

如果随访的 FDG-PET 的阳性检查结果发现的新的病变灶未能得到 CT 检查结果的确认,需再行 CT 检查予以确认(如果得到确认,疾病进展时间从前期 FDG-PET 检查发现异常算起)。

如果随访的 FDG-PET 的阳性检查结果与经 CT 检查已存在的病灶相符,而该病灶在影像学检测上无进展,则疾病无进展。

4.4 最佳整体疗效评价

最佳整体疗效评价是从试验开始至试验结束的最佳疗效记录,同时要把任何必要条件考虑在内以便确认。有时疗效反应出现在治疗结束后,因此方案应该明确治疗结束后的疗效评价是否考虑在最佳整体疗效评价之内。方案必须明确任何

进展前新的治疗如何影响最佳疗效反应。患者的最佳疗效反应主要依赖目标病灶和非目标病灶的结果以及新病灶的表现情况。此外，还依赖于试验性质、方案要求及结果衡量标准。具体来说，在非随机试验中，疗效反应情况是首要目标，PR 或 CR 的疗效确认是必须的，以确认哪个是最佳整体疗效反应。

4.4.1 时间点反应

假设在每个方案的具体时间点上都会有疗效反应发生。表 1 将提供一个基线水平上疾病可测量的患者人群其在每个时间点上的总体疗效反应的总结。

如果患者无可测量病灶（无目标病灶），评估可参见表 2。

4.4.2 评估缺失和不可评价说明

如果在某个特定时间点上无法进行病灶成像或测量，则该患者在该时间点上无法评价。如果在一个评价中只能对部分病灶进行评价，通常这种情况视为在那个时间点无法评价，除非有证据证实缺失的病灶不会影响指定时间点的疗效反应评价。这种情况很可能发生在疾病进展的情况。例如：一个患者在基线水平有 3 个总和为 50 mm 的病灶，但是随后只有 2 个病灶可评价，总和为 80 mm，该患者将被评价为疾病进展，不管缺失的病灶影响有多大。

4.4.3 最佳总缓解：全部时间点

一旦患者的所有资料都具备，其最佳总缓解可以确定。

当研究不需要对完全或部分疗效反应进行确认时最佳总缓解的评估：试验中最佳疗效反应是所有时间点上的最佳反应（例如：一个患者在第一周期疗效评价为 SD，第二周期评价为 PR，最后一周期评价为 PD，但其最佳总缓解评价为 PR。当最佳总缓解评价为 SD 时，其必须满足方案所规定的从基线水平算起的最短时间。如果没有达到最短时间的标准，即使最佳总缓解评价为 SD 也是不认可的，该患者的最佳总缓解将视随后的评价而定。例如：一个患者第一周期评价为 SD，第二周期为 PD，但其未达到 SD 的最短时间要求，其最佳总缓解评价为 PD。同样的患者在第一周期评价为 SD 后失访将被视为不可评价。

当研究需要对完全或部分疗效反应进行确认时最佳总缓解的评估：只有当每一个受试者符合试验规定的部分或者完全缓解标准而且在方案中特别提及的在随后的时间点（一般是四周后）再次做疗效确认后才能宣称是完全或者部分缓解。在这种情况下，最佳总缓解见表 3 的说明。

4.4.4 疗效评估的特别提示

当结节性病灶被包括在总的靶病灶评估中，同时该结节大小缩小到“正常”大小时（<10 mm），它们依然会有一个病灶大小扫描报告。为了避免过高评估基于结节大小增加所反映的情况，即便是结节正常，测量结果也将被记录。正如前面已经提及的，这就意味着疗效为完全缓解的受试者，CRF 表上也不会记录为 0。

若试验过程中需要进行疗效确认，重复的“不可测量”时间点将使最佳疗效评估变得复杂。试验的分析计划必须说明，在确定疗效时，这些缺失的数据/评估可以被解释清楚。比如，在大部分试验中，可以将某受试者 PR-NE-PR 的反应作为得到了疗效确认。

当受试者出现健康情况整体恶化要求停止给药治疗，但是没有客观证据证明时，应该被报道为症状性进展。即便在治疗终止后也应该尽量去评估客观进展的情况。症状性恶化不是客观反应的评估描述：它是停止治疗的原因。那样的受试者的客观反应情况将通过表 1 到 3 所示的目标和非目标病灶情况进行评估。

定义为早期进展，早期死亡和不可评估的情况是研究特例，且应该在每个方案中进行明确的描述（取决于治疗间期和治疗周期）。

在一些情况下，从正常组织中辨别局部病灶比较困难。当完全缓解的的评估基于这样的定义时，我们推荐在进行局部病灶完全缓解的疗效评估前进行活检。当一些受试者局部病灶影像学检测结果异常被认为是代表了病灶纤维化或者疤痕形成时，FDG-PET 被当作与活检相似的评估标准，用来对完全缓解进行疗效确认。在此种情况下，应该在方案中对 FDG-PET 的应用进行前瞻性描述，同时以针对此情况专科医学文献的报告作为支持。但是必须意识到的是由于 FDG-PET 和活检本身的限制性（包括二者的分辨率和敏感性高低），将会导致完全缓解评估时的假阳性结果。

表 1 时间点反应：有靶病灶的受试者（包括或者不包括非靶病灶）

目标病灶	非目标病灶	新病灶	总缓解
CR	CR	非	CR
CR	非 CR/非 PD	非	PR
CR	不能评估	非	PR

PR	非进展或者不能 完全评估	非	PR
SD	非进展或者不能 完全评估	非	SD
不能完全评估	非进展	非	NE
PD	任何情况	是或否	PD
任何情况	PD	是或否	PD
任何情况	任何情况	是	PD
CR=完全缓解	PR=部分缓解	SD=疾病稳定	PD=疾病进展 NE=不能评估

表 2 时间点反应-仅有非目标病灶的受试者

非目标病灶	新病灶	总缓解
CR	非	CR
非 CR 或者非 PD	非	非 CR 或非 PD
不能完全评估	非	不能评估
不能明确的 PD	是或否	PD
任何情况	是	PD

注解：对于非目标病灶，“非 CR/非 PD”是指优于 SD 的疗效。由于 SD 越来越多作为评价疗效的终点指标，因而制定非 CR/非 PD 的疗效，以针对未规定无病灶可测量的情况。

对于不明确的进展发现（如非常小的不确定的新病灶；原有病灶的囊性变或坏死病变）治疗可以持续到下一次评估。如果在下一次评估中，证实了疾病进展，进展日期应该是先前出现疑似进展的日期。

表 3 CR 和 PR 疗效需要确认的最佳总缓解

第一个时间 点总缓解	随后时间 点总缓解	最佳总缓解
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD 或 PR ^a
CR	SD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD

CR	PD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD
CR	NE	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 NE
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 PD
PR	NE	如果 SD 持续足够时间则为 SD，否则应为 NE
NE	NE	NE

注解：CR 即是完全缓解，PR 是部分缓解，SD 是疾病稳定，PD 是疾病进展，NE 即不可评价。上标“a”：如果在第一个时间点 CR 真正出现，在随后的时间点出现的任何疾病，那么即便相对于基线该受试者疗效达到 PR 标准，其疗效评价在之后的时间点仍然为 PD（因为在 CR 之后疾病将再次出现）。最佳缓解取决于是否在最短的治疗间隔内出现 SD。然而有时第一次评价为 CR，但随后的时间点扫描提示小病灶似乎依然出现，因而实际上受试者疗效在第一个时间点应该是 PR 而不是 CR。在这种情况下，首次 CR 判断应该被修改为 PR，同时最好的反应是 PR。

4.5. 肿瘤重新评价的频率

治疗期间肿瘤重新评价的频率决定于治疗方案，并应与治疗的类型和日程安排相符。但是在治疗的受益效果不清楚的 II 期试验中，每 6~8 周（时间设计在一个周期的结束点）进行随访是合理的，在特殊方案或情况下可调整时间间隔长度。方案应该具体指明哪些组织部位需要进行基线水平的评估（通常是那些最可能与所研究肿瘤类型的转移病变密切相关的组织部位）和评价重复的频率。正常情况下，靶病灶和非靶病灶在每次评估时都应进行评价，在一些可选择的情形下，某些非目标病灶评价频率可以小一些，例如，目标疾病的疗效评价确认为 CR 或怀疑有骨性病变进展时才需重复骨扫描。

治疗结束后，重新评价肿瘤取决于是否把缓解率或者是到出现某一事件（进展/死亡）的时间作为临床试验终点。如为出现某一事件时间（如：TTP/DFS/PFS）则需要进行方案中规定的常规重复评价。特别是在随机比较试验中，预定的评价应该列在时间表内（如：治疗中的 6~8 周，或治疗后的 3~4 个月），不应受到其

他因素的影响，如治疗延迟、给药间隔和任何其他在疾病评价时间选择上可能导致治疗臂不均衡的事件等。

4.6 疗效评估/缓解期的确认

4.6.1 确认

对于以疗效为主要研究终点的非随机临床研究，必须对 PR 和 CR 的疗效进行确认，以保证疗效不是评价失误的结果。这也允许在有历史数据的情况下，对结果进行合理的解释，但这些试验的历史数据中的疗效也应进行过确认。但在所有其他情况下，如随机试验（II 或 III 期）或者以疾病稳定或者疾病进展为主要研究终点的研究中，不再需要疗效确认，因为这对于试验结果的解释没有价值。然而取消疗效确认的要求，就会使防止偏移作用的中心审查显得更加重要，特别是在非盲态实验研究中。

SD 的情况下，在试验开始后的最短时间间隔内（一般不少于 6~8 周），至少有一次测量符合方案中规定的 SD 标准。

4.6.2 总缓解期

总缓解期是从测量首次符合 CR 或 PR（无论哪个先测量到）标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间（把试验中记录的最小测量值作为疾病进展的参考）。总完全缓解时间是从测量首次符合 CR 标准的时间到首次真实记录疾病复发或进展的时间。

4.6.3 疾病稳定期

是从治疗开始到疾病进展的时间（在随机化试验中，从随机分组的时间开始），以试验中最小的总和作为参考（如果基线总和最小，则作为 PD 计算的参考）。疾病稳定期的临床相关性因不同研究和不同疾病而不同。如果在某一特定的试验中，以维持最短时间稳定期的病人比例作为研究终点，方案应特别说明 SD 定义中两个测量间的最短时间间隔。

注意：缓解期、稳定期以及 PFS 受基线评价后随访频率的影响。定义标准随访频率不属于本指导原则范围。随访频率应考虑许多因素，如疾病类型和分期、治疗周期及标准规范等。但若需进行试验间的比较，应考虑这些测量终点准确度的限制。

4.7 及以后的内容为终点指标、独立评价、结果报告等，详见英文版。

附录 2 ECOG PS 评分

状态	ECOG 体能状态评分
0	活动能力完全正常，与起病前活动能力无任何差异
1	能自由走动及从事轻体力活动，包括一般家务或办公室工作，但不能从事较重的体力活动
2	能自由走动及生活自理，但已丧失工作能力，日间不少于一半日间时间可以起床活动
3	生活仅能部分自理，日间一半以上时间卧床或坐轮椅
4	卧床不起，生活不能自理

附录 3 美国纽约心脏病协会（NYHA）分级

心功能分级	表现	心衰分度
I 级	体力活动不受限，日常活动不引起过度的乏力、呼吸困难或心悸。即心功能代偿期	
II 级	体力活动轻度受限。休息时无症状，日常活动即可引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛。亦称 I 度或轻度心衰。	I
III 级	体力活动明显受限，休息时无症状，轻于日常的活动即可引起上述症状。亦称 II 度或中度心衰。	II
IV 级	不能从事任何体力活动，休息时亦有充血性心衰或心绞痛症状，任何体力活动后加重。亦称 III 度或重度心衰。	III

附录4 不良事件记录表

是否发生不良事件？ 否 有

如有，请填写下表：

不良事件名称	1.	2.	3.
发生时间	年 月 日	年 月 日	年 月 日
消失时间	年 月 日	年 月 日	年 月 日
严重程度 [#]	<input type="checkbox"/> 轻 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 重	<input type="checkbox"/> 轻 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 重	<input type="checkbox"/> 轻 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 重
是否为严重不良事件 [#]	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，请填写严重不良事件报告表	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，请填写严重不良事件报告表	<input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 是，请填写严重不良事件报告表
不良事件的处理	<input type="checkbox"/> 不停药，不处理 <input type="checkbox"/> 不停药，对症处理 <input type="checkbox"/> 暂停药，又恢复 <input type="checkbox"/> 退出研究	<input type="checkbox"/> 不停药，不处理 <input type="checkbox"/> 不停药，对症处理 <input type="checkbox"/> 暂停药，又恢复 <input type="checkbox"/> 退出研究	<input type="checkbox"/> 不停药，不处理 <input type="checkbox"/> 不停药，对症处理 <input type="checkbox"/> 暂停药，又恢复 <input type="checkbox"/> 退出研究
不良事件的转归	<input type="checkbox"/> 消失无后遗症 <input type="checkbox"/> 消失有后遗症 <input type="checkbox"/> 未消失 <input type="checkbox"/> 死亡，时间： 年 月 日	<input type="checkbox"/> 消失无后遗症 <input type="checkbox"/> 消失有后遗症 <input type="checkbox"/> 未消失 <input type="checkbox"/> 死亡，时间： 年 月 日	<input type="checkbox"/> 消失无后遗症 <input type="checkbox"/> 消失有后遗症 <input type="checkbox"/> 未消失 <input type="checkbox"/> 死亡，时间： 年 月 日
不良事件与试验药品关系	<input type="checkbox"/> 肯定有关 <input type="checkbox"/> 很可能有关 <input type="checkbox"/> 可能有关 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 肯定无关	<input type="checkbox"/> 肯定有关 <input type="checkbox"/> 很可能有关 <input type="checkbox"/> 可能有关 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 肯定无关	<input type="checkbox"/> 肯定有关 <input type="checkbox"/> 很可能有关 <input type="checkbox"/> 可能有关 <input type="checkbox"/> 可能无关 <input type="checkbox"/> 肯定无关
引起不良事件的可能原因	<input type="checkbox"/> 所研究的疾病 <input type="checkbox"/> 伴随治疗 <input type="checkbox"/> 其它_____	<input type="checkbox"/> 所研究的疾病 <input type="checkbox"/> 伴随治疗 <input type="checkbox"/> 其它_____	<input type="checkbox"/> 所研究的疾病 <input type="checkbox"/> 伴随治疗 <input type="checkbox"/> 其它_____

[#]（一）不良事件严重程度分级标准：1.轻度：主诉轻微不适，不需对症处理，不需停药；

2.中度：主诉不适，需对症处理，不需停药；3.重度：主诉明显不适，需对症处理，并需暂停用药。

[#]（二）严重不良事件包括：1.导致死亡；2.危及生命；3.导致住院或原有住院时间延长；4.导致永久性的或严重的残疾、丧失工作能力；5.导致先天畸形或出生缺陷。

附录 5 常见不良反应的对症处理指南

1 手足综合症

手足综合症（HFS）：是手掌-足底感觉迟钝或肢端红斑，是一种皮肤毒性，发生时受压或受力区域表现更为明显。肿瘤病人在接受化疗或分子靶向治疗的过程中可出现。HFS 的特征表现为麻木、感觉迟钝、感觉异常、麻刺感、无痛感或疼痛感，皮肤肿胀，或红斑，脱屑、皲裂、硬结样水泡及严重的疼痛等。

HFS 分级：

1 级：手和/或足的麻木/感觉迟钝/感觉异常、无痛性肿胀或红斑和/或不影响正常活动的不适。

2 级：手和/或足的疼痛性红斑和肿胀和/或影响患者日常活动的不适。

3 级：手和/或足湿性脱屑、溃疡、水疱或严重的疼痛和/或使患者不能工作或进行日常活动的严重不适。痛感强烈，皮肤功能丧失，比较少见。

HFS 对症治疗和处理：

采取一些必要的对症支持治疗，包括：加强皮肤护理，保持皮肤清洁，避免继发感染；避免压力或摩擦；使用润肤霜或润滑剂，局部使用含尿素和皮质类固醇成分的乳液或润滑剂；必要时局部使用抗真菌或抗生素治疗。

必要时请皮肤科等相关科室医生协助诊治！

2 高血压：

2.1 高血压分期及各期处理规定

- 高血压前期：（120-139/80—89 mmHg，或收缩压为 120-139mmHg）
无使用降压药的指征，仅监测血压；
- 1 级高血压：（140-159/90—99mmHg，或收缩压为 140-159mmHg）
药物降压同时监测血压；多数使用噻嗪类利尿剂，也可考虑使用 ACEI、血管紧张素受体阻断剂、 β 受体阻断剂、钙通道阻滞剂；
可继续服用阿帕替尼，如降压不理想可考虑联合使用两种降压药。
- 2 级高血压：（160-179/100-109mmHg，或收缩压 \geq 160-179mmHg）
联合使用 2 种药物（通常是噻嗪类利尿剂与 ACE 抑制剂或 β 受体阻断剂或钙通道阻滞剂）；监测血压；

- 3级高血压: ($\geq 180/110\text{mmHg}$, 或收缩压 $\geq 180\text{mmHg}$)

联合使用 2 种药物 (通常是噻嗪类利尿剂与 ACE 抑制剂或 β 受体阻断剂或钙通道阻滞剂); 严密监测血压; 评估其他危险因素 (如靶器官损害、糖尿病以及伴有的其他临床症状), 采取相应措施;

- 高血压危象:

指血压过度升高舒张压超过 $16.0\sim 17.3\text{ kPa}(120\sim 130\text{ mmHg})$ 的严重临床状态。国内外目前暂无统一分类法。近来从临床治疗角度考虑将其分为两型:

- (1) 高血压急症(Hypertension emergencies), 舒张压 $> 16.0\text{ kPa}(120\text{ mmHg})$, 伴有急性或进行性的靶器官损害, 如脑梗死、颅内或蛛网膜下腔出血、高血压脑病等, 其中以慢性原发性高血压基础上的渐进性或急进性高血压最常见(约 $40\%\sim 50\%$)。
- (2) 高血压紧急状态(Hypertension urgencies), 舒张压 $> 16.0\text{ kPa}(120\text{ mmHg})$ 不伴有或仅有轻微的器官损害; 应用硝普钠或硝苯地平等迅速降压, 地西洋及苯巴比妥制止抽搐, 呋塞米及甘露醇脱水、排钠、降低颅内压;

2.2 降压药的使用原则

现在联合用药的组合多采用 ACE-I(或血管紧张素 II 受体拮抗剂)与利尿药; 钙通道阻滞剂与 β -阻滞剂; ACE-I 与钙通道阻滞剂; 利尿药与 β -阻滞剂; α -阻滞剂与 β 阻滞剂。

- 利尿剂

利尿剂主要用于轻中度高血压, 尤其在老年人高血压或并发心力衰竭时。痛风患者禁用, 糖尿病和高脂血症患者慎用。小剂量可以避免低血钾、糖耐量降低和心律失常等不良反应。可选择使用双氢氯噻嗪 (Hydrochlorothiazide) 12.5mg , 每日 1-2 次; 吲哒帕胺 (Indapamide) $1.25\text{-}2.5\text{mg}$, 每日 1 次。呋塞米 (Furosemide) 仅用于并发肾功能衰竭时。

- β -阻滞剂

β 阻滞剂主要用于轻中度高血压, 尤其在静息时心率较快(> 80 次/分)的中青年患者或合并心绞痛时。心脏传导阻滞、哮喘、慢性阻塞性肺病与周围血管病患者禁用。胰岛素依赖性糖尿病患者慎用。可选择使用美托洛尔(Metoprolol) 50mg , 每日 1-2 次; 阿替洛尔(Atenolol) 25mg , 每日 1-2 次; 比索洛尔(Bisoprolol) $2.5\text{-}5\text{mg}$,

每日 1 次; 倍他洛尔(Betaxolol) 5-10mg, 每日 1 次。 β -阻滞剂可用于心衰, 但用法与降压完全不同, 应加注意。

- 钙拮抗剂

钙拮抗剂可用于各种程度高血压, 尤其在老年人高血压或合并稳定型心绞痛时。心脏传导阻滞和心力衰竭患者禁用非二氢吡啶类钙拮抗剂。不稳定性心绞痛和急性心肌梗塞时禁用速效二氢吡啶类钙拮抗剂。优先选择使用长效制剂, 例如非洛地平(Felodipine)缓释片 5-10mg, 每日 1 次; 硝苯地平(Nifedipine)控释片 30mg, 每日 1 次; 氨氯地平(Amlodipine)5-10mg, 每日 1 次; 拉西地平(Lacidipine) 4-6mg, 每日 1 次; 维拉帕米(Verapamil)缓释片 120-240mg, 每日 1 次。一般情况下也可使用硝苯地平或尼群地平普通片 10mg, 每日 2-3 次。慎用硝苯地平速效胶囊。

- 血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素转换酶抑制剂主要用于高血压合并糖尿病, 或者并发心脏功能不全、肾脏损害有蛋白尿的患者。妊娠和肾动脉狭窄、肾功能衰竭(血肌酐 $>265\mu\text{mol/L}$ 或 3mg/dL)患者禁用。可以选择使用以下制剂: 卡托普利(Captopril) 12.5-25mg, 每日 2-3 次; 依那普利(Enalapril) 10-20mg, 每日 1-2 次; 培哚普利(Perindopril) 4-8mg, 每日 1 次; 西拉普利(Cilazapril) 2.5-5mg, 每日 1 次; 苯那普利(Benazapril) 10-20mg, 每日 1 次; 雷米普利(Ramipril) 2.5-5mg, 每日 1 次; 赖诺普利(Lisinopril) 20-40mg, 每日 1 次。

- 血管紧张素 II 受体拮抗剂

血管紧张素 II 受体(AT1)拮抗剂, 例如氯沙坦(Losartan) 50-100mg, 每日 1 次, 缬沙坦(Valsartan) 80-160mg, 每日一次。适用和禁用对象与 ACE-I 同, 目前主要用于 ACE-I 治疗后发生干咳的患者。

注: 必要时请心内科等相关科室医生协助诊治!

3 消化道出血的处理

如出现消化道出血, 大便潜血(+++)以上、呕血, 或鲜血便, 应加强观察。判断上消化道出血者应禁食, 并给予止酸、保护胃粘膜、止血(止血环酸、立止血等), 必要时可以使用奥曲肽等; 对于下消化道出血者, 应积极给予止血、支持对症治疗, 出血无法控制者, 必要时需外科处理。

注：必要时请消化科、外科等相关科室医生协助诊治！

4 蛋白尿的处理

出现连续两次尿蛋白（++）者，需行 24 小时尿蛋白定量。

注：必要时请肾内科等相关科室医生协助诊治！

5 肺间质纤维化

临床医师应充分了解患者疾病情况，熟悉可能导致肺毒性的药物。严密观察患者临床症状及 X 线胸片或 CT 变化。一旦患者发生急性发作的肺部症状，如不明原因的咳嗽、胸闷、憋气、呼吸困难和咯血等症状，应立即停药，及时甄别原因，排除其他病因（如感染和心衰等）所致，建议加做胸部 CT 影像学检查等。肺泡灌洗检查及手术肺活检是诊断间质性肺病的重要手段。目前对肺纤维化尚没有一种令人满意的治疗方案，建议参考中华医学会呼吸病学分会发布的特发性肺（间质）纤维化诊断和治疗指南（草案），纠正低氧血症，及时使用糖皮质激素等药物。

注：必要时请呼吸科等相关科室医生协助诊治！

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-546>