

临床试验研究计划书

Research Protocol

项目名称 虚拟导航（VBN）联合径向超声引导（R-EBUS）的
冷冻肺活检（TBCB）对肺外周结节诊断价值研究

负责人 刘勇

承担单位 周口市中心医院

电子邮箱 zylou04@sina.com

-

目录

一、诚信申明.....	3
二、经费来源.....	3
三、项目实施计划、年度工作目标.....	3
四、研究背景.....	4
五、研究目的.....	4
六、纳入和排除标准.....	5
七、设计方案.....	5-7
八、样本量估算.....	8
九、随机和隐蔽分组的方法.....	8
十、盲法.....	8
十一、测量指标.....	8-9
十二、对参试者有效性认定的定义.....	9-10
十三、不良事件和不良反应的定义、鉴定方法和管理制度.....	10-11
十四、受试者招募.....	11
十五、统计分析方法.....	11
十六、参研中心内部质量管理.....	11
十七、数据采集与管理.....	11-12

一、诚信申明

本课题组郑重声明，本研究操作过程均严格按照课题方案进行，真实准确记录试验数据。本课题组所产生的相关研究成果，包括技术标准、专利等相关知识产权归属课题组所有。课题组完全意识到本声明应承担的法律责任。

二、经费来源

北京市科技局（Z181100001718185）

三、项目实施计划、年度工作目

时间安排和研究任务		主要目标
2019.07 至 2019.09	召开课题启动会、项目培训会和伦理审查会议，讨论研究方案细节，制订研究者操作手册和知情同意书。	拟定课题初步方案，分析和制定临床研究细节，完成伦理审查。
2019.10 至 2019.12	第一次课题总结论证会，组织课题培训，结合既往手术经验，再次讨论研究方案细节。	结合国内外专家意见，修改和确定研究细节，确定临床研究方案。
2020.01 至 2020.12	第二次课题总结论证会，组织课题培训，按照研究方案，招募患者进行临床研究； 每季度举行课题小组讨论会议，总结经验；	招募患者进行临床研究和后续随访，研究数据录入数据库。
2021.1 至 2021.06	完成最后入组患者随访工作；梳理研究资料，对研究数据进行初步分析。	完成数据汇总和整理
2021.06 至 2021.12	召开数据挖掘讨论会议、课题成果论证咨询会议 1 次。完成所有病例观察、集中撰写并发表论文，制作、发行。	对数据进行挖掘和统计分析，发表国内核心期刊科学论文 1 篇，SCI 论文 1 篇，组织国际学术交流 1 次。

四、研究背景

肺周围型结节（PPN）是指发生在段支气管以下的肺部病变,随着医学影像技术的进步,临床上越来越多的PPN被发现,这类病变原因复杂,如原发性恶性肿瘤、转移瘤、炎性假瘤、肉芽肿病变、感染性病变以及各种类型的肺间质性病变等。目前常用的诊断方法包括CT引导经皮肺穿刺活检,开胸肺活检以及经支气管镜肺活检。前者具有费用低、操作简单等优点,临床已广泛开展,但是该技术对于心脏大血管旁、膈肌旁及离体表较远的病灶或者直径<0.8cm的病灶,活检风险高且诊断准确率较低。开胸肺活检虽然诊断率高,但是手术创伤较大,且存在术中病灶定位困难等问题。纤维支气管镜可进行肺泡灌洗、刷检、病灶盲检等。由于缺乏精准定位,普通纤维支气管镜对肺周围型孤立性病变的诊断价值有限。近年来,随着介入呼吸病学技术的发展,支气管腔内径向超声(REBUS)、虚拟支气管镜导航(VBN)、支气管镜下经肺实质到达肺结节的技术(BTPNA)等新方法拓展了支气管镜的检查范围,提高了支气管镜对于PPN的诊断能力,具有重要临床价值以及良好的社会效益和经济效益。

冷冻技术早期主要应用于支气管腔内病灶的活检和大气道狭窄的冻取治疗,因具有活检标本较大的优势,近年来进一步拓展至间质性肺疾病的诊断,取得了较高的诊断阳性率和较好的安全性。有Meta分析显示其对间质性肺疾病的诊断率为74%-98%,且具有较高的诊断阳性率和安全性;同时,通过腔内超声引导时可以避开病灶大血管,降低活检时出血的发生率。Schuhmann等探讨TBCB用于肺外周疾病(PPL)的诊断,相对于经支气管镜肺活检(TBLB)用于,TBCB能提高诊断阳性率,且其标本直径明显大于前者。

现阶段国内对于REBUS联合VBN引导的TBCB应用诊断PPN的临床研究较少,其对于PPN的诊断价值以及推广价值有待于进一步研究论证。本研究的目的是观察REBUS联合VBN引导的TBCB对于PPN的诊断阳性率、并发症发生率和标本表面积,探讨其诊断价值和安全性。

五、研究目的

观察REBUS联合VBN引导的TBCB对于PPN的诊断阳性率、并发症发生率和标本表面积,探讨其对于PPN的诊断价值和安全性。

六、纳入和排除标准

来源：2020年1月-2020年12月首都医科大学附属北京朝阳医院、河南省人民医院和周口市中心医院收治的PPN的患者，拟行支气管镜检查以明确诊断。入组患者随机分为TBCB组（实验组）和TBLB组（对照组）

（一）纳入标准

①肺薄层CT发现发生于段支气管以下的肺实质内单发或互不融合的多发结节样病变（直径 $\leq 3\text{cm}$ ）；②18-70岁；③同意进行TBLB或TBCB检查；④同意进行术中麻醉（局麻、静脉镇静、全麻）；⑤签署知情同意书并同意参加本项研究；⑥胸部CT提示目标病灶有支气管征象。

（二）排除标准

①孕妇；②严重的贫血（血红蛋白 $< 60\text{g/L}$ ，血小板 $< 60 \times 10^9/\text{L}$ ）或凝血功能障碍；③未能控制的心功能不全、呼吸衰竭、肝功能不全及肾功能不全；④术中径向超声探头未能探及病灶；⑤术中常规气管镜检查可以直视病灶；⑥存在头面部外伤或畸形，无法经口或鼻插入纤维支气管镜或硬质气管镜者；⑦不同意参加本研究项目者；⑧研究过程中拒绝下一步检查或随访过程中失访。

七、设计方案

1. 研究设计

（1）研究类型：随机对照试验。

（2）研究假设：经支气管镜冷冻肺活检技术（TBCB）较之常规经支气管镜肺活检技术（TBLB）对肺外周结节具有更高的诊断阳性率。

2. 气管镜操作方法

气管镜操作：

①根据研究对象胸部CT数据使用VBN（Olympus DirectPath）软件重建支气管三维图像并计算抵达肺内病变的导航路径；②麻醉方式：TBLB组采用镇静同时给与5%利多卡因粘膜表面麻醉；TBCB组采用全麻经气管插管或硬镜通气，术前常规在软镜引导下于目标支气管置入封堵球囊；③在支气管镜操作中使用电子（Olympus BF-260）支气

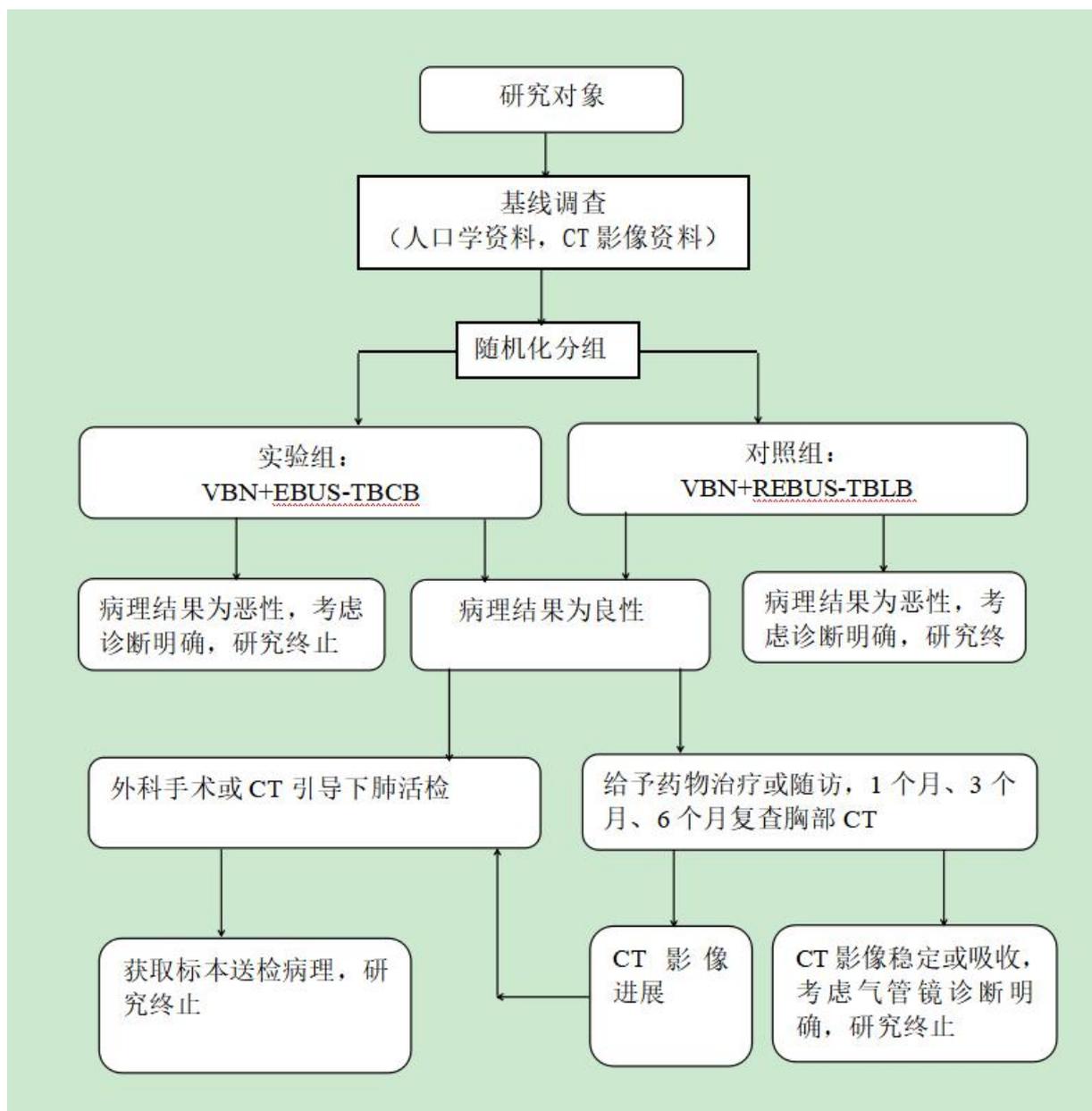
管镜沿计算机虚拟导航路径达到目标亚段支气管;TBLB 组沿支气管镜活检孔道置入带有引导鞘管(GS)的径向超声探头(Olympus UM-S20-17S)进行病灶超声检查,发现病灶后撤出超声探头,固定支气管镜和GS,置入活检钳行TBLB;TBCB组沿支气管镜活检孔道置入无GS的径向超声探头进行病灶超声检查,发现病灶后撤出超声探头,固定支气管镜,置入冷冻探头行TBCB;按照超声探头测量的距离,置入冷冻探头(ERBE,德国,长度1050mm,直径1.9mm),冷冻5秒后,气管镜和冷冻探头一同拔出,同时打开封堵球囊;探头置入50毫升生理盐水,解冻后测量标本最大直径;切开标本,行ROSE检查;④现场细胞学评估(ROSE)应用。TBLB组:i、第1次TBLB后,活检标本在载玻片上滚片后进行ROSE判读,如ROSE判读为阳性,则继续活检4-5块,所有标本置于福尔马林液中固定后送检病理;ii、如第1次活检标本ROSE判读为阴性,则再次用超声探头探查病灶后,行第2次活检及ROSE判读,如ROSE判读为阳性,则继续活检4-5块,所有标本置于福尔马林液中固定后送检病理;如ROSE判读为阴性,则再次用超声探头探查病灶后,行活检4-5次,所有标本置于福尔马林液中固定后送检病理;TBCB组:i、第一次TBLB后,ROSE观察发现肿瘤细胞,则终止操作,标本用福尔马林固定后送病理科进行下一步处理;ii、ROSE观察未发现肿瘤细胞,且出现重度出血^[13],则终止操作,标本用福尔马林固定后送病理科进行下一步处理;iii、ROSE观察未出现重度出血,再次行超声探头探查,行第2次TBCB后终止操作,2次活检标本均用福尔马林固定后送病理科进行下一步处理。⑤术毕再次观察无镜下活动性出血后撤出支气管镜,完成操作;术后2小时复查胸片,观察有无气胸出现。

3.不良反应判定:

出血等级评定:①无出血;②轻度出血:负压吸引即可清除出血,无需其它内镜止血措施;③中度出血:局部注射冰盐水、1:10000的冰肾上腺素稀释液或支气管封堵球囊压迫后可有效止血;④严重出血:引起血流动力学或呼吸功能不稳定、需要血管介入或其它外科手术、输血或入住监护病房。

气胸评定:①经观察可自行吸收的气胸;②需要胸腔闭式引流治疗的气胸。

4.技术路线



5.结果判读和随访方案

气管镜病理结果提示恶性，考虑诊断明确，研究终止；气管镜病理结果提示良性：
 i胸部CT无恶性征象，给予相应药物治疗，期间分别于术后1个月、3个月、6个月复查胸部高分辨CT，记录肺内病灶形态变化，如病灶吸收或稳定，考虑诊断明确，研究终止；如随访期间出现病灶进展者采取外科手术、经皮肺穿刺活检或二次支气管镜检查。ii胸部CT有恶性征象，转外科进行手术治疗或行CT引导下肺活检，并记录术后病理结果，研究终止；对于不同意进行外科手术或行CT引导下肺活检者，分别于术后1个月、3个月、6个月复查胸部高分辨CT，记录肺内病灶形态变化，出现病灶进展者情况采取外科手术、经皮肺穿刺活检或二次支气管镜检查。

八、样本量估算

采用优效性（非劣效）假设检验，设定单侧 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.2$ ，若要明确实验组的诊断阳性率是否优于对照组，参考文献调研和前期研究基础，对照组标本诊断阳性率设定为60%，实验组的诊断阳性率为80%，设定非劣效界值 δ 为0.05，应用PASS 25.0软件计算，每组需要样本量64例，考虑15%的失访率及随机块长度，则扩大样本例数为每组74例，两组合计需要样本量148例。

九、随机和隐蔽分组的方法

采用区组随机法，由本项目的统计人员通过SAS软件生成随机分配表，并制定针孔打印的密封不透光的随机隐匿信件交给项目协调中心指派的专人（不参与临床观察）负责保管。

十、盲法

单盲

十一、测量指标

（1）基线观察指标

① 人口学指标：年龄、性别、身高、体重；

② 检验检查指标：研究对象肺周围型孤立性病变的胸部高分辨CT表现，包括形态、性质（磨玻璃样、实性和混合性）、位置、与周围支气管的关系、与壁层胸膜的距离；

（2）术中观察指标

① 研究对象术中生命体征；② 病灶超声学特征；③ 不同活检技术条件下支气管镜操作的时间；④ 支气管镜活检标本的大小（面积）、数量。

（3）随访方案及随访观察指标

① 术后第一日随访：记录患者出现的不良反应，包括出血、气胸、术后发热、疼痛等；② 术后一周随访：记录患者出现的不良反应、记录支气管镜活检的病理结果。

如获得明确诊断（包括肺恶性肿瘤、肺结核、肺结节病、炎性假瘤、机化性肺炎等）则

研究终止；

i、如未能明确诊断，转外科进行手术治疗或行CT引导下肺活检明确诊断，并记录术后病理结果，如仍未获得明确诊断，则进入后续随访。

ii、对于不同意进行外科手术或行CT引导下肺活检者，随访观察1年。期间分别于术后3个月、6个月、1年复查胸部高分辨CT,记录肺内病灶形态变化，出现病灶进展者根据实际情况采取外科手术、经皮肺穿刺活检或二次支气管镜检查。

(4) 结局指标

① 疗效评价指标：

i:主要疗效评价指标：诊断阳性率；诊断敏感度：真阳性标本数/（真阳性标本数+假阴性标本数）×100%；诊断特异度：真阴性标本数/（真阴性标本数+假阳性标本数）×100%。

ii:次要疗效评价指标：①操作时间；②标本大小；③安全性和耐受性评价；

i:轻、中度不良反应：出血，经镜下吸引、局部注射冰盐水或血凝酶或封堵球囊压迫后可有效止血。气胸，经观察可自行吸收的气胸。术后发热，可自行退热或经短暂对症处理可退热。

ii:严重不良反应：无法通过常规镜下措施止血的大出血；需要胸腔闭式引流治疗的气胸。

iii:干预措施的并发症：出血，气胸，纵隔气肿，皮下气肿。

十二、对参试者有效性认定的定义

(一) 受试者有权在临床试验的任何阶段随时退出试验。研究者也有义务采取必要措施，包括主动做出让受试者退出临床试验的决定，以保障受试者安全和权益。

(二) 本研究在以下情况下，研究者应主动考虑让受试者退出临床试验：

1. 受试者出现病情加重，继续参与研究将不利于受试者治疗；
2. 受试者依从性差，在接受访视、研究干预等方面不能依从临床试验方案执行；
3. 出现严重不良研究干预相关并发症；
4. 可能增加受试者风险或损害研究结果可靠性的其他情况。

(三) 受试者主动退出临床试验

1. 不应因此受到任何歧视或报复，其医疗待遇与权益也不应受到任何影响。

2. 受试者退出试验时，应该被告知如何以及从何处获得其他可能的治疗。
3. 研究者应尽可能了解受试者主动退出临床试验的原因，并将相关信息记录到原始文件中。
4. 退出后的随访应根据方案的要求进行。如在方案中未明确描述随访要求，可以通过研究团队讨论决定。

(四) 研究者应该将自己的联系方式主动告知受试者，并主动获取受试者的最新联系方式以确保受试者的按时随访。

(五) 如果受试者因过敏、不良反应、不能耐受而退出，研究者应根据受试者实际情况积极采取相应的治疗措施。

(六) 如果受试者因为任何不良事件而退出试验，研究者应该根据方案随访或直到不良事件解决，并将随访的信息记录在原始文件中存档。

(七) 受试者退出临床试验的相关信息应记录在原始文件中，并定期（比如在年度报告中）提交伦理委员会。

(八) 研究者在获知或决定受试者退出临床试验后，应完成所有能够完成的评价项目和数据采集。

(九) 受试者退出试验并不意味着已获得的受试者试验数据退出临床试验。截止到受试者退出的时点，已经获得的试验数据应该保留作为试验数据库的一部分提交，不应忽略或者删除。

十三、不良事件和不良反应的定义、鉴定方法和管理制度

(一) 研究者应当主动的方式，比如与受试者充分交流、主动询问、详尽的体格检查、审核实验室检查数据等，充分收集受试者的安全性信息，及时准确的判断研究过程中出现的不良事件。

(二) 确认不良事件后，应首作出是否为严重不良事件的判断。普通不良事件根据实际情况，给予相应的临床处理，并填写 CRF 中的不良事件记录表。

(三) 严重不良事件的处理

1. 如严重不良事件威胁到受试者或病人的生命时，需第一时间进行充分的救治。保护受试者安全，缓解对立情绪。
2. 严重不良事件报告

(1) 必须在首次获悉 12 小时之内报告研究单位的中心负责人和本中心伦理委员

会。

(2) 24 小时内或不迟于第二个工作日向组长单位报告。

(3) 做好受试者及其家属的沟通善后工作。

(七) 不良事件的随访

所有不良反应/事件都应当追踪随访，确认其发展结局，相关事宜到得到妥善解决或病情稳定。

十四、受试者招募

(一) 招募策略：于周口市中心医院网站刊登招募广告；于呼吸科和胸外科门诊以海报、口头宣传等方式招募研究对象。

(二) 受试者的招募指定专门的人员负责，以便与相关工作的管理，信息的记录和进度的把握，受试者招募的过程应该是非强制性的。

(三) 招募信息相关材料经过伦理委员会的审核批准。

十五、统计分析方法

(1) 基线组间均衡性分析：计量资料采用均数±标准或中位数四分位分布（偏态分布）表示，组间差别采用方差分析或非参数检验（偏态分布）；计数资料描述采用N（%）表示，组间比较分别采用卡方或Fisher精确概率检验；

(2) 疗效评价分析：以诊断敏感性为效果评价指标，组间比较采用卡方或Fisher确切概率法；

(3) 安全性评价分析：组间不良反应或不良事件发生率在比较采用卡方或Fisher确切概率法；

(4) 采用SPSS 25.0统计软件，统计学检验的显著性水平取双侧0.05。

十六、临床研究过程中质量控制措施

课题正式启动前要召开项目培训会，制定研究者操作手册，统一培训研究者，并对重要实施方案和标准操作规程进行重点培训和定期考核；由独立的第三人承担研究的质量控制及监察督导。

十七、数据采集和管理

(1) 数据的采集：使用自行设计的调查问卷采集基线及随访数据。

(2) 数据的录入与核查：建立epidata数据库，由两名经过培训的数据录入员独立进行数据录入，之后进行双录入核查。数据库不一致时，逐项核对原始记录表进行校对。

(3) 数据的质量管理：定期抽查部分病例报告表，了解数据录入的质量，分析并处理数据录入中存在的问题。

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-1231>