
**DC 间歇方案或 GC 方案治疗老年晚期 NSCLC 合并 COPD 的随机
对照、多中心、前瞻性研究**

药品成分：多西他赛、吉西他滨、卡铂

临床研究主持单位：广州医科大学附属第一医院

方案编号：ChiCTR-IPR-15006164

版本号及版本日期：2015 年 01 月 01 日

研究方案摘要

方案编号	ChiCTR-IPR-15006164
申办方	广州医科大学附属第一医院、广州呼吸疾病研究所
试验药物	吉西他滨、多西他赛、卡铂
研究标题	DC 间歇方案或 GC 方案治疗老年晚期 NSCLC 合并 COPD 的随机对照、多中心、前瞻性研究
研究中心	1、广州医科大学附属第一医院、广州呼吸疾病研究所 2、广州军区广州总医院 呼吸科 3、广州市第一人民医院 呼吸科
分期	III 期
研究目的	<ul style="list-style-type: none">● 主要目的 比较多西他赛/卡铂间歇方案和吉西他滨/卡铂方案治疗老年晚期 NSCLC 合并 COPD 患者的疗效，如总生存期 (Overall survival, OS)、无进展生存期 (PFS)，● 次要目的：<ol style="list-style-type: none">1、比较两组治疗后的疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR)、客观缓解率 (Object Response Rate, ORR)、最佳支持治疗(Best support care);2、采用 NCI CTC-AE(4.03 版)评价两组治疗的安全性(3/4 级不良反应)3、探讨疾病分期、组织类型、分化程度，身体质量指数 (BMI) 等与预后的相关性。
研究设计	随机、双盲、多中心、III 期临床研究
样本量估算及计划招募人数	本研究为两样本(两组)平行对照设计，研究目的是检验率(包括有效率、不良反应率等)的差异，有无显著性；因此所需样本量通过“两组率比较的差异性检验”的方法（点 05 在线统计网 www.dot05.com ），具体如下：

	<p>1、 α (检验水准) 取 0.05 (双侧检验);</p> <p>2、 检验效能 Power (1-β): 也称为把握度, 选 0.8 (即 II 型错误 $\beta=0.2$);</p> <p>3、 Nt:Nc: 即试验组与对照组的样本量之比, 采用 1:1 的比例;</p> <p>4、 根据 P 试验组 (试验组的率值) 和 P 对照组 (对照组的率值) 采用 Z-Pooled 正态近似法进行估算。</p> <p>本研究主要探索两种治疗方案的安全性, 根据既往的文献资料以及 2013 年欧洲癌症大会中韩国的一项“双周 DP 或 GP 方案治疗老年或体力差的晚期 NSCLC 患者疗效和安全性的多中心随机研究”, 分别计算各种不良反应率 (主要是骨髓抑制, 包括白细胞减少、血小板减少、贫血; 以及恶心呕吐、脱发等) 所需的样本量, 范围约为 54-156。加上考虑部分病例脱漏或提前退出, 因此本研究计划入组 180 例。</p> <p>计划患者人数 180 例, 每中心计划入组约 60 例</p>
入组标准	<p>1、 经组织学或细胞学确诊的非小细胞肺癌 (不包括复合性小细胞癌), 且未接受过手术、化学治疗、生物治疗及放射治疗的初治非小细胞肺癌。</p> <p>2、 研究者根据第 8 版 UICC 非小细胞肺癌分期标准评判为不可手术切除的 IIIB-IV 期肺癌患者; TNM 分期 IIIB: T1-4N3M0、T4N0-3M0; IV期: T1-4N0-3M1。</p> <p>3、 可评估疾病, 根据实体瘤疗效评估标准 (RECIST1.1), 至少有一个单径可测量病灶, 其最长径采用螺旋 CT 测量≥ 10mm。</p> <p>4、 明确诊断合并 COPD 的患者, 符合慢性阻塞性肺病全球倡议 (GOLD) 的诊断标准即肺功能检查中, 吸入支气管舒张剂后患者的 FEV1/FVC$< 70\%$、FEV1% 预计值$< 80\%$; 影像学检查支持 COPD 的诊断。</p> <p>5、 通过分子生物学方法二代测序方法 (燃石生物技术, 中国广州) 检测肿瘤病理标本中 EGFR、ALK、ROS1、BRAF 和 KRAS</p>

	<p>突变或使用扩增阻滞突变系统法聚合酶链式反应检测肿瘤病理标本中 EGFR/ALK 突变均为阴性。</p> <p>6、年龄大于 60 岁，PS 评分\geq2 分。</p> <p>7、估计生存期超过 3 个月、至少能完成 2 个周期以上化疗。</p> <p>8、患者在接受干预之前血常规、肝肾功能、心电图等实验室指标基本正常，即符合下列标准：（1）血常规：HB\geq90g/L（14 天内未输血）；ANC\geq1.5\times10⁹/L；PLT\geq80\times10⁹/L；（2）BIL$<$1.25 倍正常上限(ULN)；ALT 和 AST$<$2.5 ULN；如有肝转移，则 ALT 和 AST$<$5 ULN；血清 Cr\leq1.25\timesULN 或内生 Cr 清除率$>$45ml/min（Cockcroft-Gault 公式）。</p>
排除标准	<p>1、未经组织学或细胞学新确诊的非小细胞肺癌和复合性小细胞肺癌。</p> <p>2、既往接受过手术、化学治疗、生物治疗及放射治疗的初治非小细胞肺癌。</p> <p>3、研究者评判为可辅助手术切除治疗的 IIIA 期 NSCLC 或 TMN 分期为 IA、IB、IIA、IIB 的 NSCLC 患者。</p> <p>4、无法评估疾病，所有单径可测量病灶中，根据实体瘤疗效评估标准（RECIST1.1），其最长径采用螺旋 CT 测量均$<$10mm。</p> <p>5、已知对试验药物或这些产品的任何赋型剂成分不耐受或过敏的。</p> <p>6、未能明确诊断合并 COPD 的患者，即未获得肺功能检查、影像学检查等相关证据支持临床诊断。</p> <p>7、患者在接受干预之前血常规/肝肾功能/心电图等实验室指标出现异常，即无法达到下列标准：（1）血常规：HB\geq90g/L（14 天内未输血）；ANC\geq1.5\times10⁹/L；PLT\geq80\times10⁹/L；（2）BIL$<$1.25 倍正常上限(ULN)；ALT 和 AST$<$2.5 ULN；如有肝转移，则 ALT 和 AST$<$5 ULN；血清 Cr\leq1.25\timesULN 或内生 Cr 清除率$>$45ml/min</p>

	<p>(Cockcroft-Gault 公式)。</p> <p>8、年龄小于 60 岁，PS 评分<2 分，生存期估计小于 3 个月，患者无法完成 2 个周期以上的化疗。</p> <p>9、重要脏器、系统有严重原发性疾病。</p> <p>10、精神或躯体上的残疾患者。</p> <p>11、甲肝、乙肝、艾滋病、结核等传染性疾病或结缔组织病处于活动期者。</p> <p>12、严重感染尤其是肺部感染者。</p> <p>13、正参加其它临床试验的患者。</p> <p>14、研究者认为不适合参加本试验的其他任何情况者。</p>
<p>研究药物及给药方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 实验组：多西他赛 37.5 mg/m² 静脉滴入 2 小时，D1、D8 + 卡铂 血浆浓度-时间曲线下面积 (AUC) 5.0 ，静脉滴入，D1； ● 对照组：吉西他滨 1000 mg/m²，静脉滴入，D1、D8 + 卡铂 AUC 5.0 D1，静脉滴入； <p>每 3 周化疗，计划 4-6 个疗程；辅以止吐、护肝、护胃、利尿药物对症支持治疗。两组受试者均接受根据 GOLD 指南推荐药物控制病情</p> <p>研究疗程为以 21 天为 1 个化疗周期，2 个化疗周期后进行一次疗效评价。受试者停止试验给药后，即进入随访期，受试者仍属于试验期，应对其进行进一步随访，直至死亡或者失访。所有受试者将按照 2 个月一次进行随访。随访时间约 2 年，记录 PS 评分、疾病进展时间、总生存时间。</p>
<p>评价标准</p>	<p>1、疗效评价采用螺旋CT增强扫描，每2周期进行评价，依据实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 标准进行疗效评价。标准判定为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)，临床获益率 (RR) 为 (CR+PR)，疾病控制率 (DCR) 为 (CR+PR+SD)。</p>

	<p>2、不良反应参照美国国立癌症研究所常见毒性标准（CTCAE 4.03，http://ctep.cancer.gov）。生存期为化疗开始至死亡或未次随访时间，用中位数表示。</p> <p>3、记录两组的中位生存时间（mOS）、无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）。</p>
观察指标	<p>1、每周查血常规 1—2 次，每周期结束后复查肝肾功能、血肿瘤标志物（CEA、CA-199）及心电图，每 2 个周期化疗结束后复查腹部 B 超、胸部 CT 和肺功能（包括通气、弥散功能）进行疗效评价。</p> <p>2、记录骨髓抑制、恶心、呕吐、皮疹、脱发等不良反应。</p>
有效性评价及分析	<p>每两个治疗周期进行一次有效性评价。CR、PR、SD 患者继续原有方案，PD 患者退出试验，给予新的治疗方案；化疗结束后定期随访。在未 PD 前，不得进行其他非研究方案的抗肿瘤治疗。若出现 PD 之前受试者要求中止试验，应按照每 2 个月（约 56 天）一次随访，进行影像学检查，观测肿瘤是否进展。</p>
统计学方法	<p>数据处理和统计分析采用 SPSS16.0 统计软件，相关性采用 Pearson 相关分析，有效率和毒副反应比较均采用 X^2 检验，生存率采用直接法计算。P>0.05 无统计性差异，P<0.05 有统计性差异。</p>

目 录

目 录.....	7
1.研究背景.....	11
2.研究目的.....	15
2.1 主要目的.....	15
2.2 次要目的.....	15
3.研究设计.....	15
3.1 整体设计和流程图.....	15
3.2 研究进度.....	17
3.3 随机分组.....	18
3.4 疗程.....	18
4 患者选择标准.....	18
4.1 入组标准：.....	18
4.2 排除标准.....	19
4.3 终止标准.....	20
4.4 脱落病例标准.....	20
4.5 脱落病例处理.....	20
5.药品管理.....	20
5.1 研究药物.....	20
5.2 药品包装.....	21
5.3 药品的选择与应用.....	22
5.3 药品发放与清点.....	22
5.4 给药方法.....	22
5.5 药物保存.....	22
5.6 合并用药.....	22
6.研究步骤.....	22
6.1 筛选期（基线）.....	错误! 未定义书签。
6.2 治疗期.....	错误! 未定义书签。

6.3 停药后追踪随访期.....	错误! 未定义书签。
7.疗效评价指标.....	22
7.1 主要疗效指标.....	24
7.2 次要疗效指标.....	24
8.安全性指标.....	24
8.1 症状体征.....	24
8.2 实验室检查.....	24
8.3 不良反应评价.....	25
9.数据管理.....	25
9.1 病例报告表.....	25
9.2 数据管理.....	25
10.统计分析.....	26
11.研究质量控制和保证.....	26
12.伦理及法律要求.....	26
13.资料管理.....	27
14.各方职责和论文发表.....	27
15.任务分配.....	27
16.参考文献.....	27

中英文缩略词对照表

英文缩写	英文全名	中文译名
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
NSCLC	Non-small-cell carcinoma	非小细胞肺癌
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	慢性阻塞性肺疾病全球倡议
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	表皮生长因子受体
FEV1	First second forcibly expiration quantity	第一秒用力呼气容积
FEV1% pre	Forced expiratory volume in one second accounted for the percentage of predicated value	第一秒用力呼气容积占预计值百分比
FVC	Forcibly vital capacity	用力肺活量
FVC% pre	Percentage of predicted forced vital capacity	用力肺活量占预计值的百分比
OS	Overall survival	总生存期
DRC	Disease Control Rate	疾病控制率
ORR	Object Response Rate	客观缓解率
PFS	Progression Free Survival	无进展生存期
QOL	Quality of Life	生活质量
CR	Complete Remission	完全缓解
PR	Partial Remission	部分缓解
SD	Stable Disease	稳定
PD	Progressive Disease	进展
SAE	Serious Adverse Event	严重不良事件
AST	Glutamic-oxalacetic transaminase	谷草转氨酶

ALT	glutamic-pyruvic transaminase	谷丙转氨酶
Ccr	serum creatinine	肌酐清除率
CEA	Carcino Embryonic Antigen	癌胚抗原
CA19-9	Carbohydrate Antigen19-9	癌相关抗原 19-9

1.研究背景

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）和原发性支气管肺癌（简称肺癌，以非小细胞肺癌non-small cell lung cancer, NSCLC最为多见）均是全球高发病率、高死亡率的疾病^[1]，长期以来人们将其作为两个独立的疾病分别进行了广泛研究，然而其早期防治工作和预后并未得到根本改善^[2]。COPD并发肺癌临床上较为常见，且发病率均在40岁以后逐年上升，60岁达高峰；发展中国家多选择60岁作为老年人标准。老年人群肿瘤的发病率比非老年人群高近10倍，死亡率高近16倍^[3]。有研究^[4]显示50—70%的NSCLC患者合并COPD，伴COPD的肺癌患者3年存活率仅是无COPD患者的1/2。最新GOLD指南^[5]指出，COPD患者合并肺癌的治疗方案按照肺癌的指南进行；而2014年NCCN指出肺癌合并COPD的治疗根据PS评分决定；均没有为这种特殊人群明确地推荐具体方案。目前尚未有统一具体的标准对老年COPD合并晚期NSCLC特殊人群的评定和治疗，而且在呼吸、以及肿瘤疾病领域中有关此方面的临床试验也甚少。充分理解老年人身体形态和生理功能的改变、掌握COPD患者的临床特点、正确认识化疗在特殊人群中的作用、及时给予老年COPD合并晚期NSCLC患者优化治疗成为临床医生及各领域研究者越来越关注的问题。

临床上老年COPD合并晚期NSCLC特殊人群的治疗存在许多误区：许多患者及其家属、甚至医务人员认为老年患者预期寿命短、心理脆弱，肝脏—药物代谢、肾脏—药物排泄、骨髓心脏—药物的耐受性和功能均降低，加上COPD本身肺功能不佳，对放化疗的耐受性差，不应接受积极的治疗。但越来越多的研究显示：年龄固然重要，但不是唯一决定治疗因素，治疗方案应根据细胞毒药物的药代动力学特点及毒性特征、治疗获益、患者的基础状况等综合评价进行选择。Clement等^[6]分析了231名PS评分好、器官功能好，接受化疗、放疗及放化疗的晚期非小细胞肺癌患者，结果发现对于老年组患者影响生存的主要因素为：病变的范围、血红蛋白、疾病进展时间（TTP）、合并症，而并非年龄；在各年龄组，除了肾脏毒性在老年组会更大外，余治疗的毒性并无明显差异。因此，老年患者可以安全耐受化疗，年龄不是化疗禁忌证。

临床随机试验和Meta分析表明，与最佳支持治疗相比，以铂类为主的化疗方

案可改善晚期NSCLC患者的生活质量,延长生存时间。NCCN指南中也明确指出,以铂类为基础的联合化疗为晚期成年NSCLC患者的一线标准治疗方案,且较以前所应用的方案也有更高的有效率^[7],疗效优于单药化疗。由于铂类具有明显胃肠道反应、肾毒性、中枢神经系统毒性以及治疗时需要水化,由此成为老年患者应用的最大障碍。卡铂是继顺铂后应用于临床的第二代铂类抗肿瘤药,其作用机制与顺铂相似,具有类似烷化剂双功能基团的作用,与细胞内的亲核基团结合,主要与DNA链上的碱基作用,改变其正常复制模板的功能,引起DNA复制障碍,从而抑制癌细胞有丝分裂。尽管卡铂的骨髓抑制作用明显高于顺铂,但其消化道反应如恶心呕吐及肾毒性大大减低,不需水化利尿,容易被患者及家属接受。且最近的荟萃分析中,卡铂和顺铂在晚期NSCLC一线治疗中对总生存期没有明显的差异^[8],是顺铂较好的替代药物。一项含卡铂联合方案治疗老年NSCLC患者的临床试验^[9],适当降低用药量或采用每周给药方案,结果卡铂联合方案疗效及患者耐受性均较好。Ozkaya等^[10]比较了成年人和老年人对含铂类化疗方案的耐受性及有效性。共入选134例NSCLC患者(ⅢB或Ⅳ期),在成年人和老年人的疾病控制率分别为30.3%和28.8%,平均生存时间为(13.6±1.4)个月和(11.8±2.0)个月。成年患者1年、2年和5年生存率分别为37%、9%、4%;老年患者为29%、7%、4%,两组之间无统计学差异。因此, **推荐PS好的老年患者可采用含卡铂联合方案化疗**,但在用药期间应密切关注可能发生的血液毒性及消化道毒性反应,并及时采取相应的防治措施。但研究未指出常用化疗药物中哪种效果更好、临床中应如何选择,也未探讨在某些特殊人群(如合并COPD)中的应用。

既往认为老年COPD合并晚期NSCLC这些特殊人群中,可能会由于肺顺应性不佳或肺部感染、心功能不全等合并症的因素导致PS评分不好,从而失去化疗的机会。但近年许多研究,如2012年的一项Ⅲ期随机临床试验“培美曲塞单药治疗对比培美曲塞联合卡铂治疗PS2分的晚期NSCLC患者”指出,双药方案的无进展生存期(Progression-free survival, PFS)、总生存期(Overall survival, OS)优于单药方案,两组的不良反应无统计学差异。还有著名的ToPPS研究是目前最大的、观察以贝伐珠单抗为基础的含铂联合方案或无铂方案在PS评分较差的患者中疗效与安全性的研究;结果提示三个研究组的结果与继往研究中PS评分较好的患者

疗效相当。**PS评分差的病人同样可以从化疗中获益，关键是看我们选用何种化疗方案。**

在第46届美国临床肿瘤学会（ASCO）年会中，法国研究者报告了对该国60家医学中心、451例70~89岁体能状态（PS）评分为0~2的Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌（NSCLC）患者的分析结果（IFCT-0501）。患者中位年龄为77.2岁，其中男性占73.8%，PS为0~1者占73.6%。入组患者随机接受目前推荐的吉西他滨或长春瑞滨单药治疗，或紫杉醇（周疗）+卡铂（月疗）联合治疗。结果显示，联合组在主要终点OS（10.3个月 vs 6.2个月）和次要终点PFS（6.1个月 vs 3.0个月）方面均具有显著优势，但3/4级血液学毒性反应更为常见，中性粒细胞减少症为54.3% vs 14.3%。提示了紫杉醇联合卡铂可以改善老年晚期NSCLC患者的OS。但该实验也有美中不足：若单药组采用单一药物而非“二选一”可能会更好；吉西他滨（或长春瑞滨）与卡铂联合作为比较可能更理想；实验中的标准治疗是否合理仍值得讨论。多西他赛是半合成紫杉醇类抗癌药，与微管蛋白结合的能力比紫杉醇高2倍，促进微管蛋白装配成微管，抑制微管的解聚，从而抑制细胞的有丝分裂和增殖，导致细胞死亡，达到抗肿瘤目的^[11]。多西他赛3周方案治疗NSCLC已被证实有效，并被批准作为NSCLC一线治疗方案，但其骨髓抑制、粒细胞减少等毒副作用，限制了其应用。2002年加拿大学者Kerbel首次提出节拍化疗的概念^[12]，其实质为抗肿瘤血管生成治疗，即通过低剂量、增加给药频度的方式应用某些细胞毒药物，以抑制血管内皮细胞的增殖，从而达到抑制肿瘤生长的目的，以获得较高治疗收益和较低治疗风险。**与3周方案相比，多西他赛分次注药、时间强度增加，增加了肿瘤与多西他赛的接触，可能有助于提高疗效；且骨髓毒性下降，毒副作用显著低于一次注药，提高了化疗依从性及耐受性^[13]，比较适合老年患者。此外，分次给药多西他赛还具有抗血管生成样作用，减少不良反应，提高化疗周期数，有利于与其他药物联合，可能适合于合并COPD的NSCLC患者。**正如在2013年欧洲癌症大会中，一项“多西他赛/顺铂和吉西他滨/顺铂一线治疗老年或PS评分较差的晚期NSCLC患者的随机多中心II期研究”中明确表明，多西他赛（分次注药）/顺铂方案发生贫血、白细胞减少的几率明显减轻，总体安全性类似。**但该方案是否适合于老年COPD合并NSCLC患者这一特殊人群，有待于**

我们进一步探讨。

另一方面，患者（尤其是特殊人群）的临床评估和疾病预后的影响和预测因素的研究也是近年关注的问题。与其他肿瘤（实体瘤）一样，针对受体酪氨酸激酶（RTKs）的靶向治疗是目前治疗 NSCLC 的热点，是最具有前景的治疗之一。EGFR 是酪氨酸激酶生长因子受体家族的成员之一，普遍表达于细胞膜表面。它可通过与其配体结合后活化，将胞外信号传递至胞内及胞核。EGFR 的下游有多条与调节细胞生长增殖的信号通路，包括 Ras / Raf / MAPK, P13K / AKT, PKC, PLC, JAK / STAT 等。这些通路形成复杂的信号网络，在肿瘤的血管生成、营养供应、代谢物的排除，肿瘤向远处转移，在肿瘤细胞信号转导、传递调节细胞生长的信号、细胞分化、粘附、迁移、凋亡中等产生重要作用。在肺癌的发病中，上述若干 RTKs 上调并导致疾病发展，这就为治疗 NSCLC 提供了针对 RTKs 的药物治疗靶点。近年来，以 EGFR 为主要靶点的单靶点药物，如厄洛替尼和吉非替尼以及以 VEGFR 和 EGFR 为主要靶点的多靶点药物如索拉非尼，在晚期 NSCLC 均取得令人鼓舞的结果。BEYOND 研究指出，贝伐珠单抗对比安慰剂联合紫杉醇/卡铂一线治疗中国晚期或复发非鳞非小细胞肺癌患者一项随机、双盲、安慰剂对照的多中心 III 期研究分析显示：EGFR 突变阳性是预后生物标志物，EGFR 突变阳性的患者不论接受何种治疗，PFS 都较长。EGFR 阳性可能是疾病预后的影响因素。但 EGFR 的状态在老年 COPD 合并 NSCLC 患者这一特殊人群中的影响作用和预测力未有深入的研究。

老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者在临床中并不少见，这些特殊人群的有效治疗手段并不多，相关的临床经验也不多；至今尚未有治疗老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的统一治疗方案，相关的临床研究无论在呼吸领域还是在肿瘤学界中都不多见，因此如何优化治疗而提高老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的生存率是临床医生迫切需要解决的问题之一。

随着各种治疗方法的改进和有效新药的不断问世，肺癌治疗的安全性不断增加；老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者，并不是不能积极治疗的。我们将根据老年 COPD 合并晚期 NSCLC 这些特殊人群的基础代谢率低、肺顺应性下降和肝肾功能、骨髓对化疗的耐受性降低等特点，选择以卡铂为基础联合较低剂

量、毒副作用较小、分次给药的多西他赛作为优化方案，以传统的吉西他滨+卡铂为对照组，首次比较两种治疗方案对老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的耐受性和安全性，以探讨老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的优化方案。研究中定期复查血常规、血肿瘤标志物；记录胸部影像学表现、肺功能情况、PS 评分以及随访 TTP、PFS、OS 等指标；进一步分析肺功能指标与化疗效果、PS 评分的相关性。本研究将联合其他两个医疗条件相当、可能具有地理位置代表性的医院（广州军区总医院、广州市第一人民医院）中连续入选患者，以及时达到预期样本大小和进行多个医疗中心分析。本文未进行多中心的整合。

本研究通过比较两种治疗方案对老年 COPD 合并晚期 NSCLC 的耐受性和安全性，**首次探讨老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的优化方案；同时进一步分析肺功能指标与化疗效果、PS 评分的相关性。**本课题为多中心、对照的前瞻性研究，将使**我们对疾病的认识从微观到宏观、再从宏观到微观，首次为评分差的老年 COPD 合并晚期 NSCLC 患者的优化治疗提供新思路和新方法。**

2. 研究目的

2.1 主要目的

比较多西他赛/卡铂间歇方案和吉西他滨/卡铂方案治疗老年晚期 NSCLC 合并 COPD 患者的疗效，总生存期（Overall survival, OS），无进展生存期（PFS）。

2.2 次要目的

- （1）比较两组治疗后的疾病控制率（Disease Control Rate, DCR）、客观缓解率（Object Response Rate, ORR）、最佳支持治疗(Best support care)；
- （2）采用 CTC-AE（4.03 版）评价两组治疗的安全性（3/4 级不良反应）
- （3）探讨疾病分期、组织类型、分化程度，身体质量指数（BMI）等与预后的相关性。

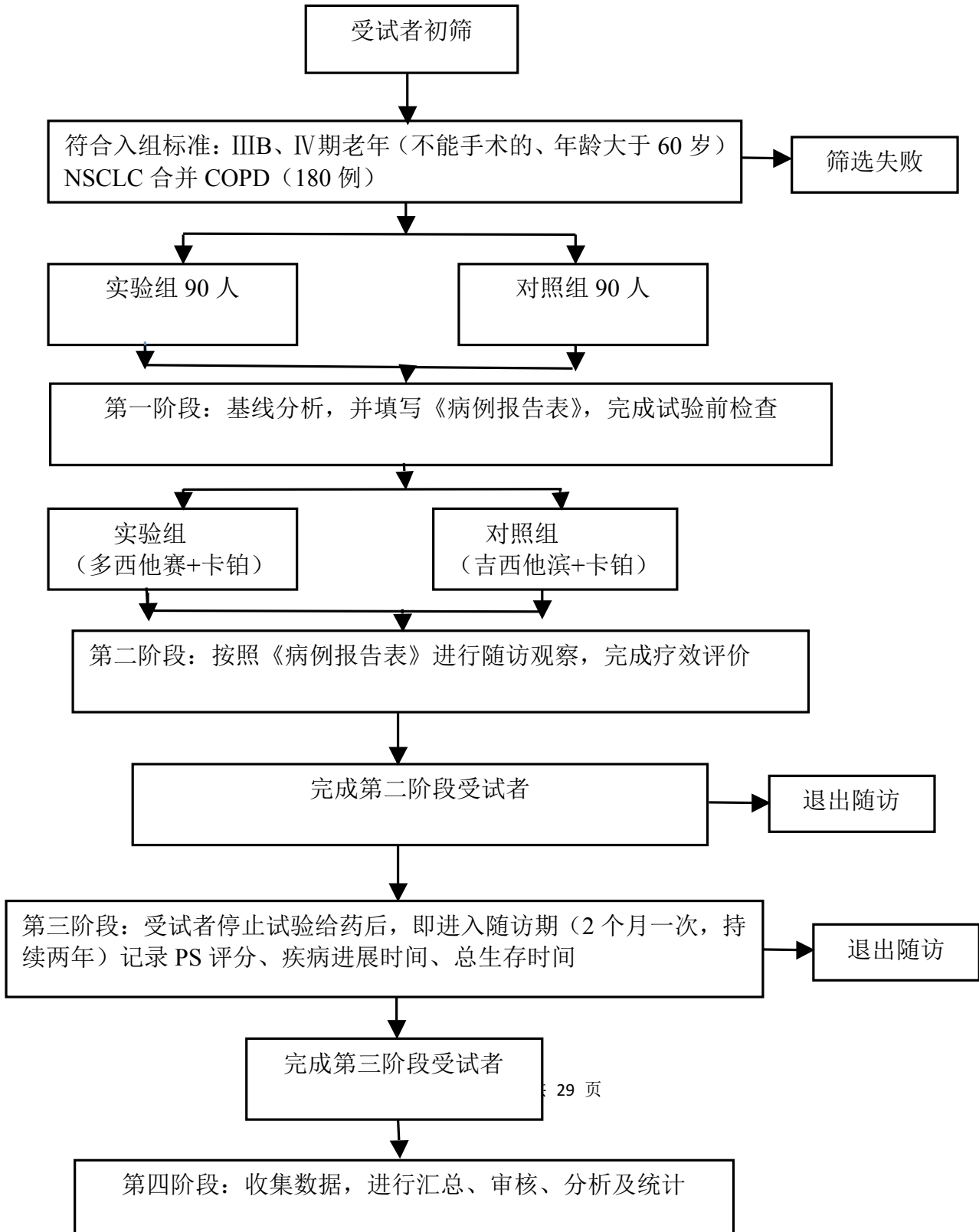
3. 研究设计

3.1 整体设计和流程图

这是一项随机、双盲、对照、多中心的 III 期临床研究。主要用于比较多西

他赛/卡铂间歇方案和吉西他滨/卡铂方案治疗老年晚期NSCLC合并COPD患者的疗效和安全性。整个研究疗程为以21天为1个化疗周期，每2个化疗周期后进行一次疗效评价。受试者停止试验给药后，即进入随访期。所有受试者将按照2个月一次进行随访。随访时间约2年，记录PS评分、疾病进展时间、总生存时间

技术路线：



项 目	治 疗 周 期											
	治 疗 前	第 1 周期			第 2 周期			第 3 周 期	第 4 周 期	第 5 周 期	第 6 周 期	以 后 周 期
		1W	2W	3W	1W	2W	3W					
签署知情同意												
随机号和方案号												
用药方案												
病史												
既往病史												
乙肝、丙肝												
妊娠试验												
组织 EGFR												
体格检查												
血常规&												
尿常规												
便常规+潜血												
肝肾功能、电解质												
乙肝、丙肝												
血肿瘤指标												
胸片												
心电图												
腹部 B 超												
肺功能检查												
影像学检查 (CT)												
不良反应												
伴随用药												

3.2 研究进度

计划入组期限为 2015 年 1 月到 2017 年 12 月。符合入选标准的患者将被邀请参加这项研究。整个试验研究过程中，以 21 天为 1 个化疗周期，每两个化疗周期后进行一次疗效评价。在终止试验、完成疗效评价后，收集数据、汇总、统计、分析，最后总结、撰写和发表论文。

3.3 随机分组

研究者采用计算机随机生成一组编码，采用密封不透明信封进行分配给患者。这列表将通过随机编号识别每个患者，并包括患者相应的号码接受对应治疗方案。将 180 例愿意接受化疗的初诊为 III B、IV 期老年（不能手术的、年龄大于 60 岁）NSCLC 并 COPD 患者以编码随机按 1: 1 分为两组：实验组采用（多西他赛+卡铂）方案，对照组采用（吉西他滨+卡铂）方案。

3.4 疗程

研究疗程为以 21 天为 1 个化疗周期，2 个化疗周期后进行一次疗效评价。受试者停止试验给药后，即进入随访期，受试者仍属于试验期，应对其进行进一步随访，直至死亡或者失访。所有受试者将按照 2 个月（约 56 天）一次进行随访。随访时间约 2 年，记录 PS 评分、疾病进展时间、总生存时间。

4 患者选择标准

4.1 入组标准：

(1) 经组织学或细胞学确诊的非小细胞肺癌（不包括复合性小细胞癌），且未接受过手术、化学治疗、生物治疗及放射治疗的初治非小细胞肺癌。

(2) 研究者根据第 8 版 UICC 非小细胞肺癌分期标准评判为不可手术切除的 III B-IV 期肺癌患者；TNM 分期 III B：T1-4N3M0、T4N0-3M0；IV 期：T1-4N0-3M1。

(3) 可评估疾病，根据实体瘤疗效评估标准（RECIST1.1），至少有一个单径可测量病灶，其最长径采用螺旋 CT 测量 $\geq 10\text{mm}$ 。

(4) 明确诊断合并 COPD 的患者，符合慢性阻塞性肺病全球倡议（GOLD）的

诊断标准即肺功能检查中，吸入支气管舒张剂后患者的 FEV1/FVC<70%、FEV1%预计值<80%；影像学检查支持 COPD 的诊断。

(5) 通过分子生物学方法二代测序方法（燃石生物技术，中国广州）检测肿瘤病理标本中 EGFR、ALK、ROS1、BRAF 和 KRAS 突变或使用扩增阻滞突变系统法聚合酶链式反应检测肿瘤病理标本中 EGFR/ALK 突变均为阴性。

(6) 年龄大于 60 岁，PS 评分 \geq 2 分。

(7) 估计生存期超过 3 个月、至少能完成 2 个周期以上化疗。

(8) 患者在接受干预之前血常规、肝肾功能、心电图等实验室指标基本正常，即符合下列标准：(1) 血常规：HB \geq 90g/L (14 天内未输血)；ANC \geq 1.5 \times 10⁹/L；PLT \geq 80 \times 10⁹/L；(2) BIL<1.25 倍正常上限(ULN)；ALT 和 AST<2.5 ULN；如有肝转移，则 ALT 和 AST<5 ULN；血清 Cr \leq 1.25 \times ULN 或内生 Cr 清除率>45ml/min (Cockcroft-Gault 公式)。

4.2 排除标准

- 1、未经组织学或细胞学新确诊的非小细胞肺癌和复合性小细胞肺癌。
- 2、既往接受过手术、化学治疗、生物治疗及放射治疗的初治非小细胞肺癌。
- 3、研究者评判为可辅助手术切除治疗的 IIIA 期 NSCLC 或 TMN 分期为 IA、IB、IIA、IIB 的 NSCLC 患者。
- 4、无法评估疾病，所有单径可测量病灶中，根据实体瘤疗效评估标准 (RECIST1.1)，其最长径采用螺旋 CT 测量均<10mm。
- 5、已知对试验药物或这些产品的任何赋型剂成分不耐受或过敏的。
- 6、未能明确诊断合并 COPD 的患者，即未获得肺功能检查、影像学检查等相关证据支持临床诊断。
- 7、患者在接受干预之前血常规/肝肾功能/心电图等实验室指标出现异常，即无法达到下列标准：(1) 血常规：HB \geq 90g/L (14 天内未输血)；ANC \geq 1.5 \times 10⁹/L；PLT \geq 80 \times 10⁹/L；(2) BIL<1.25 倍正常上限(ULN)；ALT 和 AST<2.5 ULN；如有肝转移，则 ALT 和 AST<5 ULN；血清 Cr \leq 1.25 \times ULN 或内生 Cr 清除率>45ml/min (Cockcroft-Gault 公式)。

8、年龄小于 60 岁，PS 评分 <2 分，生存期估计小于 3 个月，患者无法完成 2 个周期以上的化疗。

9、重要脏器、系统有严重原发性疾病。

10、精神或躯体上的残疾患者。

11、甲肝、乙肝、艾滋病、结核等传染性疾病或结缔组织病处于活动期者。

12、严重感染尤其是肺部感染者。

13、正参加其它临床试验的患者。

14、研究者认为不适合参加本试验的其他任何情况者。

4.3 终止标准

(1) 受试者依从性差，不能按时按量用药者；

(2) 受试期间需要使用或意外使用其他可能或明确对本实验造成影响的食物或者药物；

(3) 资料不全，影响统计结果者。

4.4 脱落病例标准

(1) 受试期间出现严重不良反应需要中止或终止治疗者；

(2) 受试期间出现病情恶化者；

(3) 受试者自行退出或其他无法完成研究的情况。

4.5 脱落病例处理

对于脱落受试者，应完成安全性评估并完整填写病例报告表，脱落病人无需另补。

5.药品管理

5.1 研究药物

(1) 实验组给予多西他赛+卡铂；给予止吐、护肝、护胃、利尿药物对症支持治疗。

(2) 对照组给予吉西他滨+卡铂；给予止吐、护肝、护胃、利尿药物对症支持治疗。

(3) 治疗期间各组受试者需严格按照各组的化疗方案进行化疗，化疗周期中不可随意更改化疗方案或使用一切其他化疗药物。

(4) 两组受试者均接受根据 GOLD 指南推荐药物控制病情

5.2 药品包装

试验药物包装外盒须贴以下标签：

<p>• 仅供临床研究使用</p> <p>产品批号：</p> <p>注射用盐酸吉西他滨（健择）</p> <p>（研究代码：）</p> <p>规格：200mg</p> <p>用法用量：1000mg/m²，用时 30min，加 0.9%生理盐水 100ml，静脉滴注</p> <p>贮藏：室温避光密闭保存</p> <p>有效期：36 个月</p> <p>生产日期：</p> <p>生产厂家：美国 ELI LILLY AND COMPANY</p> <p>注意事项：剩余药品请交还申办单位</p>
<p>• 仅供临床研究使用</p> <p>产品批号：</p> <p>多西他赛注射液（多西紫杉醇）</p> <p>（研究代码：）</p> <p>规格：20mg/80mg</p> <p>用法用量：37.5/m²，用时 1 小时，加 0.9%生理盐水或者 5%葡萄糖 250ml，静脉滴注</p> <p>贮藏：避光密闭，2~8℃保存</p> <p>有效期：12 个月</p> <p>生产日期：</p> <p>生产厂家：</p> <p>注意事项：剩余药品请交还申办单位</p>
<p>• 仅供临床研究使用</p> <p>产品批号：</p> <p>卡铂注射液（伯尔定）</p> <p>（研究代码：）</p> <p>规格：150mg</p> <p>用法用量：静滴：400mg/m²，用 5%葡萄糖注射液制成 10mg/ml 溶液，再加入 5%葡萄糖液 250~500ml 中，于 15~60min 内滴完，或 100mg/m²·d, 连续 5 天给药。</p> <p>贮藏：低温(5℃以下)避光保存.</p> <p>有效期：18 个月</p> <p>生产日期：</p> <p>生产厂家：意大利施贵宝</p> <p>注意事项：剩余药品请交还申办单位</p>

5.3 药品的选择与应用

5.3 药品发放与清点

所有受试者将按随机分配表分入试验组和对照组。研究者应按每位受试者随机化应用既定的治疗方案，使用药品情况及配药情况均详细记录在病历中及病例报告表（CRF）上。监察员定期监察病历中及病例报告表。

5.4 给药方法

（1）实验组：多西他赛 37.5 mg/m^2 静脉滴入 2 小时，D1、D8 + 卡铂 AUC 5.0，静脉滴入，D1；

（2）对照组：吉西他滨 1000 mg/m^2 ，静脉滴入 1 小时，D1、D8 + 卡铂 AUC 5.0 静脉滴入，D1；

每 21 天重复 1 次，辅以止吐、护肝、护胃、利尿药物对症支持治疗；至少 2—4 个周期。

治疗过程中出现骨髓抑制时，根据不同程度给予相应的对症处理；详细记录出现时间、用药剂量及处理效果。

5.5 药物保存

低温避光密闭保存。

5.6 合并用药

吉西他滨未进行特别的相互作用研究。多西他赛与卡铂联合使用时，宜先用多西他赛后用卡铂，以免降低多西他赛的消除率；与其他细胞毒类药物联合应用时，应酌情减量；与体外研究表明 CYP3A4 抑制剂可能干扰本品的代谢，因此当与此类药物（如酮康唑、红霉素、环孢素等）同时应用时应格外小心。

6. 研究步骤

6.1 筛选期（基线）

- ◆判断是否符合入组标准
- ◆签署知情同意书

-
- ◆人口学资料（姓名、性别、年龄）
 - ◆病史与治疗史
 - ◆合并疾病
 - ◆症状与体征
 - ◆合并用药记录
 - ◆肿瘤病理标本的 EGFR 基因突变情况
 - ◆血常规、肝肾功能、血肿瘤标志物（CEA、CA-199、ET-1）
 - ◆心电图、腹部 B 超
 - ◆胸部螺旋 CT 增强
 - ◆肺功能检查

6.2 治疗期

治疗 1 个周期（21 天）

- ◆合并疾病
- ◆症状与体征
- ◆合并用药记录
- ◆不良反应
- ◆血常规、肝肾功能、血肿瘤标志物及心电图
- ◆临床不良事件评估

治疗 2 个周期（6 周）

- ◆合并疾病
- ◆症状与体征
- ◆合并用药记录
- ◆不良反应
- ◆血常规、肝肾功能、血肿瘤标志物及心电图
- ◆腹部 B 超、胸部螺旋 CT 增强及肺功能检查
- ◆临床不良事件评估

6.3 停药后追踪随访期

- ◆合并疾病
- ◆症状与体征
- ◆临床不良事件评估

7.疗效评价指标

7.1 主要疗效指标

螺旋 CT 增强扫描，依据实体瘤疗效评价标准（RECIST）标准进行疗效评价。标准判定为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、稳定（SD）和进展（PD），临床获益率（RR）为（CR+PR），疾病控制率（DCR）为（CR+PR+SD）。

7.2 次要疗效指标

- （2）血肿瘤标志物；
- （3）肺功能（肺通气功能、肺弥散功能）；
- （4）血常规（白细胞、血红蛋白、血小板），肝肾功能
- （5）恶心、呕吐、皮疹、脱发、骨髓抑制等不良反应的程度。

8.安全性指标

8.1 症状体征

记录恶心、呕吐等胃肠道反应；骨髓抑制（中性粒细胞减少症、贫血、血小板减少症）；外周神经毒性、皮疹、脱发等不良反应的症状和体征。

8.2 实验室检查

治疗中每周查血常规 1-2 次，治疗后每 3-5d 复查血常规 1 次；每周期结束后复查肝肾功能、肿瘤标志物（CEA、CA-199）及心电图；每 2 个周期化疗结束后复查腹部 B 超、胸部 CT 和肺功能（包括通气、弥散功能）进行疗效评价。

8.3 不良反应评价

本临床试验中患者若出现不良反应，参照美国国家癌症中心制定的常见不良反应事件评价标准（CTCAE 4.03 版）进行分级，程度严重者需记录在病例报告中。一旦发生严重不良事件（SAE），须及时告知 SAE 负责人员。

9.数据管理

9.1 病例报告表

每一个受试者都应该完成一份病例报告表。研究者有责任根据病例报告表的使用说明，确保病例报告表填写准确性和完整性。仅研究者和授权人员有权填写病例报告表。研究者/授权人员必须谨慎填写，确保所有数据均填写。如果没有进行相应的临床检查/评估，研究者需要在空格中填写“ND”。必须标注各项内容评估/确认的时间和姓名缩写。

所有病例报告表的改动，均不可涂抹原始填写内容。改正应采用在错误填写处划一横线，在附近空白处填写正确内容的方法。在所有改动处，均由研究者或授权人员签署姓名缩写和日期。

研究者必须针对每一位患者签署总的确认声明，以表明研究者个人对数据的准确性、完整性负责，对遵照试验方案和所有方案修订案实施试验负责。

9.2 数据管理

数据管理工作由广州呼吸疾病研究所完成，完成的病例报告表（CRF）表由主要研究者审核、临床监查员核查无误后，移交数据管理人员进行数据的录入与管理，所有数据将采用 Epidata 进行双录入双核对，对录入完的数据进行逻辑检查。在所有疑问均得到解决并确认建立的数据库正确后，由数据管理员写出数据管理审核报告。之后开展数据审核会议，对分析人群进行定义及判断，并对分析方法进行了讨论和修改，确定最终分析计划，对于数据中的遗留问题确定了处理原则和标准。遗留问题经进一步核实和处理后，确定了统计分析数据集，并完成数据锁定。锁定后的数据文件，交统计分析人员进行统计分析。

10.统计分析

数据处理和统计分析采用 SPSS16.0 统计软件，相关性采用 Pearson 相关分析，有效率和毒副反应比较均采用 X^2 检验，生存率采用直接法计算。P>0.05 无统计性差异，P<0.05 有统计性差异。

11.研究质量控制和保证

本研究过程中，将由主持单位指派的临床监查员定期对研究医院进行现场监查访问，以保证研究方案的所有内容都得到严格遵守和填写研究资料的准确完整。参加研究人员必须经过统一培训，统一记录方式与判断标准。整个临床试验过程均应在严格操作下进行。研究者应按病例报告表填写要求，如实、详细、认真记录中各项内容，以确保病例报告表内容完整、真实、可靠。在临床试验和数据处理阶段均有相应的数据管理措施。

12.伦理及法律要求

本临床试验在遵循赫尔辛基宣言和中国有关临床试验研究规范、法规下进行。临床试验开始前制定试验方案，本方案由研究者与申办者共同商定并签字，报伦理委员会审批后实施。若本方案在临床试验实际执行过程中出现问题，需对本方案进行修订，修订的试验方案再次报请伦理委员会批准后实施。如发现涉及试验用药品的重要新资料则必须将知情同意书作书面修改送伦理委员会批准后，再次取得受试者同意。

临床试验开始前，研究者必须向受试者提供有关临床试验的详细情况，包括试验性质、试验目的、可能的受益和危险、可供选用的其它治疗方法以及受试者的权利和义务等，使受试者充分了解后表示同意，并签署知情同意书（以附录形式包括于方案中）后方能开始临床试验。

13.资料管理

研究者负责保存研究期间所有研究资料，包括对所有受试者的确认资料、原始的有受试者或其亲属、法定监护人、代理人签名的知情同意书、所有病例观察表、药品分发的详细记录等。研究结束后分中心必须保证将所有原始资料转交给申办单位。

14.各方职责和论文发表

研究者应对项目申办方提供的全部信息严格保密，同时要求所有研究参与者和伦理委员会采取同样的保密措施。本研究的资料及成果归研究者和项目申办方共同所有。研究者没有得到项目申办方的书面许可不得自行发表本研究的任何结果。发表论文排名由申办单位根据各个中心的项目的实际贡献决定。

15.任务分配

广州医科大学附属第一医院作为项目负责单位，负责整个项目的统计和统筹管理；其他研究中心作为项目协助单位。

16.参考文献

1. 段敏超, 钟小宁. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌的同源性表现及关联发病机制. 中华结核与呼吸杂志, 2010,33 (12) : 921-924.
2. 秦茵茵, 周承志, 张筱娴, 黎锐发, 欧阳铭. 原发性支气管肺癌合并慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究.中国呼吸与危重监护杂志, 2013,1月, 12 (1) : 65-68.
3. 迟德财, 姜维良. 老年晚期非小细胞肺癌化疗进展. 实用肿瘤学杂志, 2012, 26 (1) : 86-91.
4. Kiri VA, Soriano J, Visick G, Fabbri L. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: an analysis using the UK GP Research Database. Prim Care Respir J, 2010,19 (1) : 57-61.

-
5. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014)[EB/OL]. <http://www.goObstructive Lung Disease.Idcopd.org/> Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.
 6. Clement D, Miron L, Marinca M. Age-related prognostic factors and treatment results for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2007, 111(4): 856-863.
 7. Stinchcombe TE, Socinski MA. Considerations for second-line therapy of non-small cell lung cancer[J]. *Oncologist*, 2008,13(Suppl 1): 28-36.
 8. 蒋京伟, 梁晓华, 周鑫莉, 黄若凡. 卡铂与顺铂治疗晚期非小细胞肺癌疗效的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86 (37) : 2615-2620.
 9. Takatani H , Nakamura Y , Nagashima S , Soda H , Kinoshita A , Fukuda M , Fukuda M , Soejima Y , Kasai T , Nakatomi K , Iida T , Oka M , Tsukamoto K , Kohno S. Phase I and II trials of vinorelbine with carboplatin for patients 75 years of age or older with previously untreated non-small-cell lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2012 ,Sep;13 (5): 347-51.
 10. Ozkaya S, Findik S, Atici AG, *Dirica A*. Cisplatin-based chemotherapy in elderly patients with advanced stage (IIIB and IV) non-small cell lung cancer patients[J]. *Neoplasma*, 2011, 58(4): 348-351.
 11. Chu Q, Vincent M, Logan D, Mackay JA , Evans WK. Taxanes as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline[J]. *Lung Cancer*, 2005, 50(3): 355-374.
 12. Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, Kamen B . Continuous low-dose anti-angiogenic/metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic[J]. *Ann Oncol*, 2002 , 13(1): 12-15.
 13. Schuette W, Nagel S, Blankenburg T, et al. Phase III study of second-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with weekly compared with 3-weekly docetaxel[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8389-8395.
 14. SunZ, Yang P. Role of imbalances between neurotrophil release and alpha 1 -

an trypsin in can cer developm ent and progress ion [J] .Lancet Onco,l 2004, 5(3) : 182~ 190.

15. P Y ang, JM Cunn ingham, KCH a lling, et a.l , H igher risk ofm ism atch repair- def icient colorectal can cer in alpha(1) - ant itryps in def iciency carriers and cigarette sm okers[J] . M ol G enetM etab,2000, 71: 639~ 645.

16. 黄立军,王云杰,张志培,王小平. α 1-抗胰蛋白酶在非小细胞肺癌组织中表达的意义[J]. 现代肿瘤医学. 2005 ,13 (1) : 7-9.

Article information: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr-21-371>