

知情同意书

方案名称：栓塞联合低剂量奥沙利铂和雷替曲塞经动脉持续灌注治疗合并门静脉癌栓的原发性肝癌的临床研究

方案版本号：1.0，2013 年 10 月 12 日

知情同意书版本号：1.0，2013 年 10 月 12 日

研究机构：北京大学肿瘤医院

患者姓名：

患者姓名缩写：

患者地址：

患者电话：

我们在此邀请您参加一项临床试验。本知情同意书提供给您一些信息以帮助您决定是否参加此项临床试验。请您用一定的时间仔细阅读下面的内容，如有不清楚的问题或术语，可以与有关医师进行讨论。

您参加本项研究是完全自愿的。您也可以和您的亲朋一起讨论，或者咨询您的主治医生，以便您做出是否参加此项临床试验的决定。您参加本项研究是完全自愿的。本次研究已通过北京肿瘤医院伦理委员会审查。

1. 研究背景：

原发性肝癌是世界第五大恶性肿瘤，也是导致肿瘤性死亡中的第三位原因，每年有大约 700 000 例患者死于肝癌。据世界卫生组织国际癌症研究中心统计，2012 年中国新增原发性肝癌病例 39.5 万人，因原发性肝癌死亡病例 38.3 万人，死亡 / 新增比例为 0.97。

肝癌合并门静脉癌栓的发病率治疗更为棘手，预后很差。

门静脉癌栓形成之后，对消化道循环产生巨大影响；此外，门静脉癌栓位于肝脏上游静脉内，脱落的细胞更易于形成转移灶。

近年来，TACE 联合肝动脉灌注化疗（HAIC）治疗不可切除的肝癌取得了一定疗效。肝动脉灌注化疗提高了到达肿瘤处的药物浓度，而正常的肝组织由于其门静脉和肝动脉的双重血供仅接受相对较少量的化疗药物，因此肝外组织仅暴露于较低的药物水平，从而降低了全身毒性。我们的经验表明，对于不可切除的结直肠癌肝转移，TACE 联合肝动脉灌注含奥沙利铂的化疗药物能显著提高肝癌的局部控制率，从而显著延长了肝癌患者的生存期。

2. 研究目的:

本研究以合并门静脉癌栓的肝癌患者为研究对象,开展开放性单臂研究,主要研究有效性和安全性。

3. 研究过程:

本研究将在常规栓塞的基础上,于肝动脉留置导管,使用江苏恒瑞医药股份有限公司生产的联合奥沙利铂 50mg 和南京正大天晴制药有限公司生产的雷替曲塞 2mg 行持续动脉灌注化疗。

当您同意参加试验并签署知情同意后,从术前检查到研究治疗结束大概需要 90-100 天的时间,在整个的研究治疗期内,您共需要到医院四次,一次术前检查,三次治疗访视每次间隔 30 ± 7 天。在四次来院期间,需要接受肿瘤标记物检测,血常规,血生化,心电图,腹部 CT,胸部 CT 平扫,凝血检查,如果是育龄期妇女还需要接受尿或血清妊娠检查。

4. 受试者的责任:

为了能使本项研究顺利和成功开展,请遵守以下规定:

- 您需要遵照研究者安排服药、接受检查。
- 在与研究医生确认之前,您不能够随意改变您目前的治疗或者开始任何新的治疗。
- 您需要告知研究医生有关您健康的问题,甚至是您认为不是很重要的问题。
- 您需要告诉研究医生您在参加研究前和研究中使用的除研究用药以外的其它所有药物(包括中草药)。
- 无论何种原因提前终止研究治疗,请您完成研究医生对您的最后评价。
- 您需要定期进行常规检查,以保障您的安全。
- 请您如实按要求记录您的服药日记卡,并在下次访视时交给您的研究医生。
- 您需要按医生和您约定的随访时间来医院就诊。您的随访非常重要,因为医生将判断您接受治疗的真正疗效。
- 在研究期间请您遵照医生的要求按时正确的服药。在您服用其他任何药物之前,请您告诉您的主管医生。在研究期间您不能随便使用其它抗癌药物,如您需要进行治疗,请事先与您的医生取得联系。
- 女性患者需要在确认没有怀孕的情况下才能接受治疗,如果在治疗过程中及治疗后 90 天受试者/配偶怀孕,有必要立即告诉您的医生。

5. 参加研究的风险与不适: 本次实验的两个分组所选用的 4 种药物都是已经在国内上市多年的产品,前期临床研究试验充分,临床使用非常安全,但是仍旧可

能引起的不良反应如下：

很常见（发生率 10% 以上）

● 疼痛

栓塞后靶器官缺血、损伤，释放致痛物质和局部肿胀刺激包膜引起栓塞后疼痛。疼痛程度与栓塞程度和栓塞水平有关，栓塞程度越大，越接近毛细血管水平，疼痛越重。疼痛可持续 1~5 天，并逐渐缓解，但疼痛者需要镇痛剂。若疼痛较严重且持续时间较长者，应注意排除发生并发症的可能。

● 发热

好发于实质脏器栓塞后，可能与坏死组织释放的致热物质和坏死组织的吸收热有关。体温常在 38.5℃ 左右。一般坏死组织越多体温越高，持续时间越长。此种反应性发热患者的精神状态常较好，除难以忍受的高热外，体温在 38℃ 以下时，可不予以积极处理，以利于坏死组织的吸收。但应注意排除合并感染引起的发热。

● 腹胀

大多数肝癌都合并腹胀，原因包括肝硬化引起的门静脉高压、腹腔积液及肠道胀气；介入治疗后因为栓塞的刺激、止痛药、卧床、止吐药等也会出现腹胀，可以通过补充营养，腹腔引流及胃肠道动力药等措施缓解。

● 恶心

肝癌行栓塞过程中部分患者可以出现恶心，可以因为疼痛刺激或者药物刺激引起，可给予止吐治疗加以控制。

常见（发生率 >1%—<10%）

● 呃逆

膈下动脉栓塞后可伴随呃逆，为局部刺激所致，多自行缓解，严重者需要药物治疗

● 胸水

门静脉癌栓供血动脉常与膈下动脉、肋间动脉、内乳动脉共干，栓塞后可引起反应性胸腔积液，发生率 5% 左右；多可自行吸收。

罕见（发生率 <0.1%）

● 过敏

并不是常见的不良事件，可能有个别受试者对造影剂出现过敏反应，临床上可用常规的抗过敏药物给予对症治疗。

● 肺栓塞

位于门静脉、下腔静脉及右心房内的癌栓，可以自发脱落，经过右心房→右心室→肺动脉途径进入肺循环，可导致肺动脉及其分支的堵塞，引起肺栓塞；此外，门静脉癌栓多合并肝动脉-门静脉瘘，治疗过程中碘油可通过这一异常通

路进入肺动脉，导致肺栓塞；少量的碘油进入肺脏人体可以耐受，给予吸氧后呼吸困难可缓解，大量碘油进入可导致急性呼吸衰竭。

● 脊髓损伤

门静脉癌栓供血动脉可以发出分支供应脊髓，如果碘油经脊髓动脉进入脊髓，可导致脊髓节段性缺血坏死，严重者出现截瘫。发生几率低，大多数可自行恢复。

未知的风险：可能存在一些目前无法预知的风险及不良反应。

您可能不会出现任何不良反应，或者出现部分不良反应，程度分为轻度、中度或重度。如果出现上述不良事件，您的医生会给您积极的对症处理。

手术的风险（如果适合您的研究情况，请在此处描述相关风险）

肝脏 TACE（肝动脉化疗栓塞）治疗可能出现的反应包括：发热、恶心、呕吐、腹痛等栓塞后综合症，肿瘤破裂出血，肝脓肿形成，胆囊炎、胆管炎、胆汁瘤等胆道损伤，胰腺、肺、脑、脊髓等重要脏器的异位栓塞，肝肾功能损伤，肝动脉血栓形成、血管闭塞，穿刺部位的出血、血肿，介入器材打折、断裂、嵌顿，感染，心肺脑血管意外。

化疗的风险

血液学方面的不良反应主要有：贫血、白细胞减少，粒细胞减少及血小板减少；非血液学方面的不良反应主要有：恶心、呕吐、腹泻；神经系统不良反应主要有：以末梢神经炎为主要表现，有时可有口腔周围、上呼吸道和上消化道的痉挛及感觉障碍；动脉给药可能出现的不良反应：血管刺激、腹痛。

抽血的风险（常规检查外，需要额外抽血，如果适合您的研究情况，请在此处描述相关风险）

从胳膊静脉抽血的风险包括短暂的不适和/或青紫。尽管可能性很小，也可能出现感染、出血、凝血或晕厥的情况。

血液的处理

所有的血液检查都在您参加研究的医院血液检验科完成，所有的血液采集，检测，留存都会根据所在医院的管理标准执行。

6. 参加研究的受益：

如果您同意参加本研究，您将有可能获得直接的医疗受益，但也可能不获益。您参加这项研究，将有可能使肿瘤缩小、延缓出现疾病进展的时间、延长生存时间，但也有可能不获益。从本研究获得的信息，可能帮助确立一种新的治疗方法，将会造福将来可能患有类似疾病的其他患者。

我们希望从您参与的本研究中得到的信息在将来能够对与您病情相同的病人有指导意义。

7. 替代治疗

如果您不参加本项研究，或中途退出研究，将不会影响医生给予您其他适宜的治疗方法，我们将会根据您的病情采取可能的替代治疗方案，如单纯的 TACE（肝动脉化疗栓塞）治疗、手术治疗、口服或静脉化疗、放疗、生物靶向等治疗。

由于各医院及不同的医生治疗结直肠癌肝转移的方法不同，且部分取决于个体的情况（如您的病史），请仔细咨询医生是否有适合您的其他治疗方法。请您和您的医生讨论一下这些及其他可能的选择。

8. 参加研究的相关费用：

本研究所使用的化疗药物由试验方免费提供，治疗术后评效所需腹部 CT 检查（最多 3 次）费用由课题组承担。

9. 补偿：

当所有随访结束后您将得到由医院机构统一支付的交通费为 200 人民币的补偿。

10. 赔偿：在您参加该项临床研究期间，如果出现任何与本研究有关的损害或发生严重不良事件时，您可以获得免费治疗和 / 或根据中国法律获得相应的赔偿。

11. 拒绝参加或者退出研究的权利：

您可以选择不参加本项研究，或者有权在试验的任何阶段无需任何理由退出，您的任何医疗待遇与权益不会因此而受到影响。一旦您决定参加本项研究，请您签署此知情同意书表明同意。进入研究前，医师会为您做筛查以确认是否为合适人选。

如果您选择参加本项研究，我们希望您能够坚持完成全部研究过程。

12. 隐私及保密问题：

在研究期间，您的姓名、性别等个人资料将用代号或数字代替，并予以严格的保密，只有相关的医生知道您的资料，您的隐私权会得到很好的保护。研究结果可能会在杂志上发表，但不会泄露您个人的任何资料。

如果您同意参加本项研究，您所有的医疗资料都将被发起此研究的研发单位的有关人员、相关权威机构查阅或被独立的伦理委员会查阅，以检查研究的操作是否恰当。如果您签署了知情同意书，也就意味着您同意接受上述人员的查阅。

13. 研究中如何获得帮助：

您可随时了解与本研究有关的信息资料和研究进展，如果您有与本研究有关的问题，请联系_____与_____联系。

如果您在研究过程需要了解关于本项研究参加者权益方面的问题您可以联系北京肿瘤医院伦理委员会，联系电话 010-88196391。

知情同意签字-同意签字页

如果您完全理解了这一研究项目的内容，并同意参加此项研究，您将签署此知情同意书，一式两份，由研究者和患者本人或委托人各保留一份。

临床研究项目名称：

由受试者本人或其合法代表签署：

同意声明：

- 1、 我确认已阅读并理解了此项研究的知情同意书，在研究过程中可能出现的问题及解决方法已经向我解释，并且我有机会提出自己的疑问。
- 2、 我已明确参加研究属于自愿行为，拒绝参加研究不会损害我应有的任何利益。
- 3、 我已得知参与本研究的医师、北京肿瘤医院主管此项工作的负责人以及北京肿瘤医院的医学伦理委员会均有权审阅研究记录和病例资料，我同意上述方面的人员直接得到我的研究记录，并了解上述信息将得到保密处理。
- 4、 我同意参加本项研究

患者姓名全称： 年 月 日

法定代理人姓名全称： 年 月 日

以下由执行知情同意过程的医师完成

研究者申明：我确认已就本研究的性质、目的、要求和可能的风险向患者进行了解释和讨论，并同时探讨了其他可选择的治疗方案，并确保本受试者信息的复印件已交给患者保存。

研究者姓名全称： 年 月 日