

TACE 联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗 中晚期原发性肝癌的临床研究

患者知情同意书

医院：_____

研究者姓名：_____

病人姓名：_____

病人编号：□□□□

亲爱的女士/先生：

首先感谢您对本临床研究项目的关注！

您的医生已经确诊您患有晚期原发性肝癌。

我们将邀请您参加一项 TACE 联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究。参加本研究所涉及的治疗组有 TACE（肝动脉化疗栓塞）联合或不联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼。

在您决定是否参加这项研究之前，请尽可能仔细阅读本“知情同意书”，详细了解本研究的要求、治疗过程和步骤，参加研究后可能给您带来的益处、风险和不适。您可以向主管医生询问任何有关的问题。如果您愿意，您也可以和您的亲属、朋友一起讨论，或者请您的医生给予解释，帮助您做出决定。

您是否参加本临床研究完全取决于您自己的意愿。即使不参加本研究也不会导致您的利益受损。同意参加研究后您也可随时无任何理由退出，您的权益不会因此受到任何损失。您的主管医生不论您参加与否，都会给您提供最佳的治疗方案。本研究已获得北京肿瘤医院伦理委员会的批准，该委员会负责保证患者的权利受到保护。

1. 研究背景和研究目的

原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一，其相关死亡在我国位居第二，外科手术切除率仅占 1/3，而全身化疗、放疗和局部消融等治疗方法效果仍然不满意，对于多数中晚期恶性肿瘤患者往往缺少有效的治疗手段；经皮肝动脉化疗栓塞（TACE）已成为不能手术的中晚期原发性肝癌的首选及标准治疗方法；TACE 后

保留导管于靶动脉内，经导管长时间持续泵入；较之系统化疗，可明显提高化疗药物肝脏局部剂量强度，杀灭微小转移及栓塞后残存病灶，治疗肝癌合并的门静脉、肝静脉瘤栓，进而提高肿瘤化疗疗效。

含奥沙利铂（OXA）的 FOLFOX 方案静脉化疗，最近在肝癌的系统化疗研究领域引人瞩目（EACH 研究）。虽然国内外临床研究均显示 TACE 术使用含 OXA 方案治疗中晚期肝癌疗效确切，安全性较好，但是由于介入治疗时在化疗药物和剂量的选择上并没有统一的标准，因此缺少大规模的临床研究数据支持。需在临床实践中对所用药物的组合、剂量和疗程等进行系统研究，进而达到规范化和个体化治疗，提高介入治疗疗效、降低毒副反应。索拉非尼通过阻断血管内皮生长因子及 Raf1 信号通路来发挥抗 HCC 作用，并被证实可延长晚期 HCC 患者生存期 3 个月。在临床实践中能否联合上述三种治疗方法，以提高疗效有待进一步研究。本课题在提倡精细介入治疗的基础上，行 TACE 联合含 OXA 方案的肝动脉持续化疗及索拉非尼，观察总生存期（OS）、至症状进展时间（TTSP）、影像至疾病进展时间（TTRP）、疾病控制率（DCR）及方案的安全性，从而提供有力的循证医学证据。

索拉非尼是 FDA 批准用于晚期 HCC 的首个靶向治疗药物，为一种口服多激酶抑制剂，一方面通过靶向作用于 RAF/MEK/ERK 信号传导通路中的 RAF 激酶阻断肿瘤细胞增殖，另一方面靶向作用于血管内皮生长因子受体-2/-3（VEGFR-2/-3）和血小板衍生生长因子受体 β （PDGFR- β ）酪氨酸激酶而发挥抗血管生成效应。基于关键性临床试验（SHARP）和前期支撑性 II 期临床试验结果，欧洲药品管理局（EMA）和美国 FDA 于 2007 年分别批准索拉非尼用于治疗不能手术切除的 HCC。在亚太区平行进行的另一项临床试验（Oriental）显示，索拉非尼同样可延长晚期 HCC 患者的生存期，且安全性良好。I、II、III 期单药临床试验的结果及迄今超过 5000 例的肿瘤患者接受了索拉非尼治疗，一致表明索拉非尼的毒性反应易于控制。

因此，本研究旨在了解 TACE（肝动脉化疗栓塞）联合含奥沙利铂方案肝动脉持续化疗及索拉非尼治疗中晚期肝癌的疗效和安全性，优化临床治疗方案。

本研究将邀请约 60 例（试验组 30 例，对照组 30 例）患者参加。您将被随机选中接受标准 TACE（肝动脉化疗栓塞）治疗联合或不联合含奥沙利铂方案肝

动脉持续化疗及索拉非尼。

2. 如果参加研究将需要做以下工作：

(1) 在您入选研究前，您将接受以下检查以确定您是否可以参加研究：

医生将询问、记录您的病史，对您进行体格检查。

您需要做血常规、血生化(肝、肾功能)、尿便常规、血清肿瘤标志物、心电图、以及肿瘤测量(CT 或 MRI)等理化检查。

(2) 若您以上检查合格，将按照医生的判断接受下述治疗方案：

1、TACE (肝动脉化疗栓塞)：采用 seldinger 技术经股动脉入路或上肢动脉入路。行腹腔动脉造影、肝固有动脉及肠系膜上动脉造影。对肿瘤供血动脉显示不清，或怀疑有异常供血血管的，给予横膈动脉、右肾动脉、肾上腺动脉、右肋间动脉、胃左动脉、网膜动脉、右内孔动脉等造影尽可能找到肿瘤供血血管予以栓塞。明确肿瘤供血动脉后，将导管鞘选择插至肿瘤供血动脉，透视下缓慢注入碘化油乳剂，采用以阿霉素为主的化疗方案，具体由研究者决定。碘油栓塞后对肿瘤供血动脉分流量仍较大的患者，给予明胶海绵栓塞。

2、动脉留管化疗：每次 TACE 后将导管留置于肝固有动脉或肝左、右动脉分支内，术后经动脉留管化疗，方案为：OXA (奥沙利铂) 65-85mg/m² H0-6h 动脉泵入、CF 200mg /m² H4-6 静脉泵入、5-FU (氟尿嘧啶) 1.5g-2g/m² H6-24 动脉泵入，治疗结束后，拔出动脉留置导管，压迫器或弹力绷带压迫止血。

3、索拉非尼：首次 TACE 治疗后 2 周内尽早开始连续口服索拉非尼，每片 200 mg，每次 2 片，每日早、晚 (即每 12 h) 各服 2 片，用大约 250 ml 水整片吞服。可空腹服药或与中等含量的脂肪餐同时服用。服药后患者可立即进食。

索拉非尼剂量的选择：受试者应该连续服用研究药物，直到达到停止治疗的标准为止。如果出现和试验治疗相关的临床明显毒性反应，将中断用药或减少用药剂量。如果受试者出现了严重的毒性反应并且出现了不一致的处理意见时，所推荐的剂量将被调整至最低水平。所有的剂量改变都要遵循预定的剂量水平。毒性分级根据 NCI 常见毒性标准 3.1 版。在研究规定的范围内，允许患者持续使用索拉非尼直至达到退出的标准。

剂量水平 1： 400 mg (200 mg×2) 口服，每 12 h 一次

剂量水平 2: 400 mg (200 mg×2) 口服, 每日一次

剂量水平 3: 400 mg (200 mg×2) 口服, 隔日一次

如果还需减量, 则该患者应停药 2 周直至不良事件缓解。不良事件缓解后, 医师可根据患者的具体情况将索拉非尼剂量重新调整为 400 mg 口服, 每 12 h 一次。

(3) 需要您配合的其他事项:

您必须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地服药。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, 如您需要进行其他治疗, 请事先与您的医生取得联系。

女性患者需在确认有没有怀孕的情况下才可服用该药, 如果在治疗过程中及治疗后 90 天受试者/配偶怀孕, 必需立即告诉您的医生。

请将药品放在儿童接触不到的地方。

3. 参加研究可能的不良反应、风险及对策

本研究所采用的治疗方法及药物在临床均已应用多年, 并且证实安全、有效。但是, TACE (肝动脉化疗栓塞) 治疗及抗肿瘤药在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时, 对正常细胞也将产生一定的作用, 因此会导致一些不良反应。

1) TACE (肝动脉化疗栓塞) 的不良反应及风险

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。

2) OXA (奥沙利铂)、5-FU (氟尿嘧啶) 的不良反应及风险

有可能会引发相关的血小板减少、中性粒细胞减少和严重过敏, 胃肠道毒性及神经毒性等化疗毒副反应。

3) 索拉非尼的不良反应及风险

索拉非尼可能出现药物本身的副反应, 常见的为腹泻、手足皮肤反应、皮疹、

脱发、血小板减少、高血压，极少部分患者会出现严重的心脏毒反应，严重时可能危及生命。

但是，接受治疗的所有患者并不一定都会发生不良反应，并且不良反应严重程度也因人而异。如果出现以上不良反应，我们会给予积极的相应治疗措施，如对症退热、止痛，给予止吐、保肝、升白细胞、升血小板等治疗，口服索拉非尼出现皮肤反应还会给予免费药膏治疗等。

如果在研究中您出现任何不适，或病情发生新的变化，或任何意外情况，不管是否与药物有关，均应及时通知您的医生，医生将对此作出判断和医疗处理。医生将尽全力预防和治疗由于本研究可能带来的伤害。

如果您出现不良事件，您的主管医生会根据严格的标准进行科学的评估，进而决定下一步的措施，例如维持剂量不变、减少用量或暂时停药，同时可能给予适当的干预治疗。如果您的疾病发生进展，您可以随时退出本研究。

您在研究期间需要按时到医院随访，做一些血液检查，这些都是必须的。

如果您决定退出本研究或疾病有所进展或您的身体状况不符合研究要求，您的医生有可能会要求您立即停止服用研究药物。在停药后，医生会对您进行一次全面的体格检查，以确保您在研究中没有受到任何不良事件的影响。

4. 参加研究费用及可能的受益和补偿

您无需为参加本研究支付费用，但是，所有检查、治疗及药费将由您的医疗保险或您自己承担。

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。而且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。但是，我们不能也不保证您将一定会从本研究获益。

本研究将为每位参加研究的患者提供 300 元交通补助费，试验组患者在服用六盒索拉非尼后，经医生评估可获得索拉非尼免费赠药，详细情况请咨询医生。

如果您发生了需要治疗的损伤，医生将对您进行检查，并给予治疗，但是，这些损伤治疗费用将由您的医疗保险或您自己承担。

在受试者遵循研究方案治疗的前提下，如因研究方案或研究过程导致研究相

关的意外伤害或死亡，可以根据中国法律给予合理的经济赔偿。

此外，您有权在研究期间任何时候或发生任何意外情况时，向_____医生（联系方式_____）进行询问关于本研究的操作流程、风险和获益，或者其他替代治疗的任何问题。

5. 替代治疗方案

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、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中晚期原发性肝癌的方法不同，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。

6. 个人信息保存

您的医疗记录（研究病历/CRF、理化检查报告等）将完整地保存在医院，医生会将化验检查结果记录在您的住院或门诊病历上。研究者、申办者代表、伦理委员会和药品监督管理部门将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本研究结果的公开报告将不会披露您的个人身份。我们将在法律允许的范围内，尽一切努力保护您个人医疗资料的隐私。

您的病理检查标本将按规定保存在医院病理科。除本研究以外，有可能在今后的其他研究中会再次利用您的医疗记录和病理检查标本。

7. 获得更多信息

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题。您的医生将给您留下联系方式以便能回答。

如果在研究过程中有任何重要的新信息，可能影响您继续参加研究的意愿时，您的医生将会及时通知您。

8. 可以自愿选择参加研究和中途退出研究

是否参加研究完全取决于您的自愿。您可以拒绝参加本项研究，或在研究过程中的任何时间退出本研究，这都不会影响您和医生间的关系，也不会影响您的医疗或其他方面的利益。

您的医生或研究者出于对您的最大利益考虑，可能会随时终止您参加本项研究。

如果您因为任何原因从研究中退出，您可能被询问有关您使用研究药物的情况。如果医生认为需要，您也可能被要求进行实验室检查和体格检查。

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。

是否参加本项研究由您自己决定。您可以和您的家人或者朋友讨论后再做出决定。在您做出参加研究的决定前，请尽可能向您的医生询问有关问题，直至您对本项研究完全理解。

感谢您阅读以上材料。如果您决定参加本项研究，请告诉您的医生，医生会为您安排一切有关研究的事务。

请您保留这份资料。

同意签字页

病人的声明和签署

我已经充分了解本研究的性质、目的、风险和预期影响，我有充分的时间和机会提出任何疑问，这些问题均得到了满意的解答。

我知道参加本研究可能产生的风险和受益。我知晓参加研究是自愿的，我确认已有充足时间对此进行考虑，而且明白：

- 我可以随时向医生咨询更多的信息。
- 我可以随时自由地无条件退出本项研究，而不会影响我后续的医疗或者我和我医生的关系。

我清楚，如果我中途退出研究，特别是由于药物的原因使我退出研究时，我需要将病情变化告诉医生，完成相应的体格检查和理化检查，这将对我本人和整个研究十分有利。

我自愿签署此协议，自愿参加本研究，并同意遵照研究者推荐给我的方案接受治疗，并将研究期间发生的各种相关事件通知研究者。我已理解服用该药物可能有不良事件的发生。我同意在研究过程中按时拜访主管医生并抽取我的血样以作检查。

如果因病情变化我需要采取任何其他的药物治疗，我会在事先征求医生的意见，或在事后如实告诉医生。

我同意药品监督管理部门、伦理委员会或申办者代表查阅我的研究资料。

我同意研究者使用计算机来处理本研究中收集到的我的个人资料。研究者将对我的数据进行严格保密，而我有权随时通过研究者来获得我的资料。我同意这些数据被研究者用于研究结果的评估以及发表。

我的知情同意没有免除研究者应承担的任何责任且我的所有合法权利均未受到影响。

我声明我已经收到了一份本知情同意书（签署姓名及日期的）的副本。

最后，我决定同意参加本项研究，并尽量遵从医嘱。

受试者签名：_____ 日期：_____

法定代理人签名*：_____ 日期：_____

(*除非受试者不能阅读(如文盲或盲人)或因其他原因不能自行签名，否则不需要法定代理人的签名)

研究者的声明和签署

我已对参加该研究的受试者和/或其法定代表人解释了该项研究的详细情况，包括其权力以及可能的受益和风险，并且为他/她提供一份签署过的知情同意书。

研究者签名：_____ 日期：_____

见证者签名：_____ 日期：_____

在研究进程中，发生任何意外情况，可随时联系_____医生，

联系方式_____