



知情同意书

版本号: v 1.0 日期: 2016-01-01

尊敬的患者:

我们邀请您参加“新辅助放化疗联合手术治疗潜在可手术胸段食管鳞癌的临床研究”课题研究。估计将有30名受试者自愿参加。本研究已经得到301伦理委员会的审查和批准。

本文涵盖的部分内容由法规要求而定,并且为了保护参加研究的患者的权益,本文经伦理委员会审核并同意。

为什么要开展本研究?

研究背景:

食管癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,恶性肿瘤多学科综合治疗理念已在食管癌的治疗中被广泛接受。多学科综合治疗手段较单纯手术、放疗或化疗疗效有显著性提高。相关研究结果显示,术前新辅助放化疗使食管鳞癌在延长总生存期和无病生存期方面优势更显著。新辅助放化疗可为食管癌降期,为患者提供手术机会,消除隐匿性远处转移。新辅助治疗后术后可获得病理完全缓解,为食管癌患者带来生活获益。相关研究显示术后病理完全缓解显著提高患者总生存率

紫杉醇联合铂类已被NCCN推荐用于可切除局部晚期食管癌术前新辅助放化疗。相关研究提示紫杉醇联合铂类的化疗方案优于传统氟尿嘧啶联合顺铂方案,尤其是鳞癌患者。因铂类是食管癌治疗的基石性药物,常用的顺铂因恶心呕吐等毒副反应较重,肾功能受损,加之放疗后食管炎反应增大,患者不易耐受,生活质量下降,让患者难以坚持完整的治疗,所以寻求肝肾毒性轻微,消化道毒性轻微的化疗药物,是临床治疗的迫切需求。

洛铂(Lobaplatin, LBP)是德国ASTA公司研发,最新的第三代铂类抗癌药物,其作用机制与其顺铂相似,均以DNA为靶点,诱导细胞凋亡;研究表明,该药稳定性好,抗癌谱广,抗癌活性强,其活性与第一代铂类药物顺铂相当,并且与顺铂无交叉耐药,无肾毒性、消化道反应轻微。在治疗食管癌的铂类药物中,洛铂的单药缓解率为28%,是所有铂类中最高的。洛铂联合紫杉醇治疗中晚期食管癌129例中,有效率80%,不良反应轻,患者能够耐受,近期疗效得到肯定。本课题拟开展新辅助放化疗联合手术治疗潜在可手术胸段食管鳞癌的有效性及安全性的临床研究,希望为潜在可手术胸段食管鳞癌患者探索出一种安全、有效的治疗新选择。

研究目的: 通过科学研究获得临床数据,针对有效性及安全性进行研究,为潜在可手术胸段食管鳞癌患者提供新的治疗选择。

试验范围:

1. 患者自愿参加本课题研究;
2. 经病理学证实为鳞癌的胸段食管恶性肿瘤,治疗前临床分期为局部晚期(T3-4N0-1M0)或局部早期伴区域淋巴结转移(T1-2N1M0);
3. 年龄 18~65 岁, KPS 评分 >80;
4. 实验室化验指标必须符合下列要求: 血常规: 白细胞 $\geq 4.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ 、血小板计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 、血红蛋白 $\geq 90g/L$, 肝肾功: 血清胆红素低于最大正常值的 1.5 倍; ALT 和 AST 低于最大正常值的 1.5

倍；BUN、Cr 在正常范围之内；

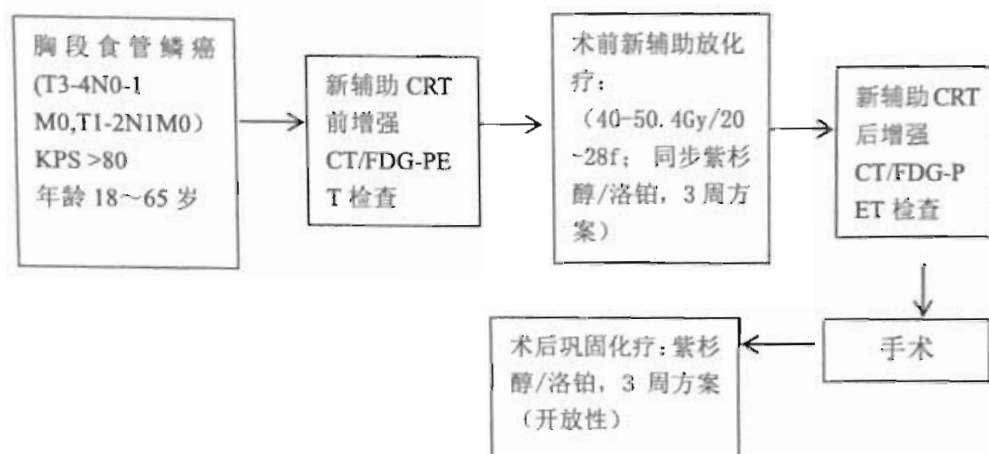
5. 患者既往未接受过正规的抗肿瘤治疗；能理解本研究的情况并签署知情同意书。

研究概况

本研究将进行单臂、开放性的临床研究，患者在整个治疗过程中，完全了解治疗使用药物。

在整个研究过程中，我们将通过一系列检查和步骤来收集您对本研究放化疗方案、手术的疗效和您的健康状况。

具体研究流程图：



研究程序

具体研究程序见上流程图。本研究将持续随访，在此期间，您需要来医院做一些检查、按日程进行回访，并告诉我们您的任何变化。

其他的治疗选择

参加本研究可能改善或不能改善您的健康状况，您可以选择：

- 不参加本研究，继续您的常规治疗。
- 参加别的研究。
- 不接受任何治疗。
- 请与您的医生协商您的决定。

该研究可能会带来的影响

您可能会觉得这些访视和检查会带来不便，并且需要特殊的安排。此外，一些检查还会使您感觉到不舒服。如果您有关于研究中检查和步骤的任何疑问可以向研究医生咨询。

研究期间，您的研究医生会告知您在研究期间哪些药物能服用，哪些药物不能服用。在服用任何新的处方药物前请咨询您的研究医生。

如果您于参加研究前服用了研究禁止的药物，您需停用药物4周后才能参加我们的研究。如果您需要停用药物，为确保您的安全，您需咨询研究医生怎样停用药物。

如果您是有生育能力的妇女，需要您在整个研究期间避孕。请咨询您的研究医生以确定采用何种避孕方式及使用时间。研究期间某些避孕方式是不被认可的。

在整个研究期间您不能再参加其他任何有关药物或者医疗器械的临床研究。

研究的风险和不良反应

虽然紫杉醇联合洛铂化疗方案已广泛应用于临床肿瘤化疗，但仍可能会出现不良反应，我们会监测研究中所有病人的任何不良反应。如果您在访视之间出现任何不良反应，请及时给您的研究医生打电话咨询。

目前，紫杉醇常见不良反应包括：

1. 血液系统 骨髓抑制是本药主要的剂量限制性毒性。常见中性粒细胞减少，最低值一般在给药后第 11 日出现，通常停药后能很快恢复。偶见血小板减少和血红蛋白下降，与给药的次数和总量有关。
2. 神经系统 62% 的患者可感觉轻度四肢麻木；约 4% 的患者可出现明显的感觉、运动障碍及腱反射减弱(尤其在使用高剂量时)；偶见肌无力；个别报道有癫痫大发作。
3. 心血管系统 较常见一过性心动过缓和低血压，约 30% 的患者有心电图异常改变，尚可见严重传导阻滞。
4. 肌肉骨骼系统 约 55% 的患者在用药后 2-3 日出现关节、肌肉疼痛，与所用剂量相关，一般在几日内可恢复。使用非格司亭(G-CSF)可能会加重肌肉疼痛。
5. 肝脏 有资料证明，使用本药后约 8% 的患者有胆红素升高，23% 的患者碱性磷酸酶升高，18% 的患者丙氨酸氨基转移酶升高。但目前尚无资料证明本药可造成严重肝功能损害。
6. 皮肤毛发 几乎 100% 的患者有轻度脱发。
7. 胃肠道 常见恶心、呕吐和粘膜炎等，但一般不严重。
8. 局部组织 药液外漏可致局部静脉炎、蜂窝组织炎。
9. 过敏反应 轻者表现为皮肤潮红、瘙痒和皮疹。重者(发生率约 2%)表现为呼吸困难、低血压、胸痛、血管神经性水肿、全身荨麻疹等。

洛铂最常见引起的不良反应包括：血小板降低，它与化疗周期数，年龄、骨髓储备能力相关，化疗周期越多、年纪越大、骨髓储备差越容易出现，但以 I、II 度为主，易耐受，针对 III、IV 级患者给予 IL-11 等升血小板药物对症治疗。其他风险：

1. 胃肠道毒性：34.3% 患者发生呕吐，但仅有 6.7% 患者的呕吐比较严重，建议使用预防性止吐剂。3.5% 的患者发生腹泻。
2. 神经毒性：1.3% 患者发生感觉异常，神经疾病、神经痛、耳毒性，精神错乱和视觉异常等，仅在不到 0.5% 患者中发生。
3. 肾毒性：在应用洛铂时，大多数患者不需大量输液或/和强制利尿，发生肾功能异常很罕见。
4. 肝毒性：应用洛铂后，偶然有轻度的可逆性 SAST 和 SALT 升高，这种升高也可由于肝转移所致，但和洛铂的因果关系不能除外。
5. 电解质变化：电解质变化不是洛铂的副作用。
6. 过敏性反应：约有 1.9% 患者发生过敏性反应（如皮疹、紫癜、皮肤潮红、皮肤反应）这些副作用往往发生在过去用大量铂类化合物治疗的卵巢癌患者中，在慢性粒细胞白血病中，无这种副作用。

您需告诉您的家人或与您亲近的朋友您正在参加一项临床研究，他们可以注意上面描述的事件。如果他们对您参加研究有疑问，您可以告诉他们怎样联系您的研究医生。

研究获益

- 安全性：本研究临床研究医师会密切评估放化疗毒副反应；相比常规药物顺铂，您能从治疗中获得低的毒副反应；放射治疗严格质控；
- 疗效：术前新辅助放化疗联合手术治疗较单纯手术治疗有延长总生存时

间、无进展生存时间可能；参加本研究可能会、也可能不会使您的健康状况好转；

从本研究得到的信息将有助于确定该治疗方法可以更安全有效地治疗与您患有相似病情的其他患者。

本研究获得的相关研究信息与结果，将会适时告知您。

报酬或补偿

本研究为研究者单位自发组织的临床研究，所用药品均已上市使用多年，治疗技术临床应用成熟。研究期间所有费用按照医院流程进行，无赠药和补助，无治疗减免项目，本研究所需费用需您个人/医保支付。

研究所致伤害的医疗费用赔偿

紫杉醇联合洛铂化疗、局部放射治疗技术在食管癌的运用已有广泛的循证医学资料。如果您的健康确因参加这项研究而发生与试验药物研究相关的损害，请立即通知研究医生，研究医生将负责对您采取积极抢救治疗措施。同时申办方将按照相关法律法规的规定，对与试验药物相关的损害提供治疗的费用及相应的经济补偿。申办者和医生不对与研究治疗无关的事件承担责任。

即使您已经签署这份知情同意书，您仍然保留您所有的合法权利。

保密性

您的医疗记录将保存在医院，研究者、研究主管部门、伦理委员会将被允许查阅您的医疗记录。任何有关本项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。

关于您的个人和医疗信息将对外保密，且被保管在安全可靠的地方。在任何时候，您可以要求查阅您的个人信息（比如您的姓名和地址），如有需要可以修改这些信息。

当您签署了这份知情同意书，代表您同意您的个人和医疗信息被用于上述所描述的场所

自愿参加

参加本研究是完全自愿的，您可以拒绝参加研究，或者研究过程中的任何时候选择退出研究，不需任何理由，该决定不会影响您未来的治疗。

如果您决定退出本研究，请提前通知您的研究医生。为了保障您的安全，您可能被要求进行相关检查，这对保护您的健康是有利的。

请您保留这份知情同意书。

受试者同意声明：

我已经阅读了上述有关本研究的介绍，对参加本研究可能产生的风险和受益充分了解。我是自愿同意参加本文所介绍的临床研究。

我同意 ☒ 不同意 ☐ 除本研究以外的其他研究经过伦理委员会批准后可以利用我的医疗记录和病理检查标本。



法定代理人姓名正楷: _____

日期: _____

研究者声明: 我确认已向患者解释了本研究的详细情况, 特别是参加本研究可能产生的风险和收益。

研究者签名: 闫培林

日期: 2016.7.7

研究者姓名正楷: 闫培林

研究者联系电话: 010-66997879