

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂诱导化疗+
注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂同步放化疗治疗
局部晚期食管癌的一项前瞻性、单臂、单中心临床研究

知情同意书

方案编号：CSPC-KAL-ESCC-03

方案版本号：1.1，2019年7月11日

知情同意书版本号：1.1，2019年7月11日

研究机构：中国人民解放军总医院

主要研究者：刘芳

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。本次研究已通过中国人民解放军总医院伦理委员会审查。

1. 研究背景：

外科手术治疗是食管癌治疗的首选手段，但由于食管癌早期症状不典型，约2/3的患者确诊时已是晚期，无法接受根治性手术切除。多项临床试验结果表明，在局部晚期食管癌患者中，同步放化疗的疗效优于放疗，生存期与手术相似。NCCN指南中，对于进展期和局部晚期的食管癌推荐以手术为基础的多学综合治疗或以放疗为基础的多学科综合治疗，紫杉类药物联合铂类作为食管癌患者术前新辅助化疗方案之一。

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）相对于溶剂型紫杉醇制剂主要有以下几个优势：1.由于处方中不含可导致严重过敏反应的溶剂 Cremophor EL，因此不需要预先给予抗过敏药物，并且可以将输液时间缩短到30分钟；2.由于安全性的提高可以将紫杉醇的给药剂量从175mg/m²提高到260-300 mg/m²；3.可以更充分使药物向肿瘤区富集，从而增加疗效；4.由于在80mg/m² - 300mg/m²剂量范围内，AUC（血药浓度-时间曲线下面积）与给药剂量成比例增加，体内呈现线性代谢，半衰期不会随剂量的增大而延长，因此临床用药更加安全可控。

目前 Abraxis BioScience 生产的注射用紫杉醇（白蛋白结合型），FDA 分别于2005年1月、2012年10月及2013年9月批准了该产品用于转移性乳腺癌、晚期或转移性非小细胞肺癌及转移性胰腺癌的治疗。2013年在日本被批准可用于治疗 NSCLC、胃癌。

注射用白蛋白结合型紫杉醇（石药集团欧意药业有限公司）为 Abraxane® 的生物等效性试剂，试验证实其不良反应及疗效方面与 Abraxane® 可达到高度一致。并于2018年2月在国内批准上市。

2. 研究目的：

本试验的主要目的是评价注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂诱导化疗+注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂同步放化疗治疗局部晚期食管癌患者

的无进展生存期；次要目的是评价所有受试者的客观缓解率、安全性以及生活质量等。

3. 研究过程：

如果您决定参加本项研究，您的医生首先会让您签署此知情同意书，然后会在开始治疗前评估您是否适合参加本研究。本研究的持续时间预计为 2019 年 7 月至 2022 年 7 月。

病例数：计划入组 34 例经组织病理学或细胞学确诊的局部晚期食管癌患者。

治疗方案：

1) 注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂诱导化疗：

药物	剂量及途径	周期
注射用紫杉醇 （白蛋白结合型）	250 mg/m ² , i.v. 30min d1	每 3 周一次， 给药 2 个周期
洛铂	30mg/m ² , i.v. 2h d2	

2) 注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂同步放化疗：

药物	剂量及途径	周期
注射用紫杉醇 （白蛋白结合型）	250 mg/m ² , i.v. 30min d1	每 3 周一次， 给药 2 个周期
洛铂	30mg/m ² , i.v. 2h d2	
放射剂量为 56-60Gy/28-30 次，1.8-2Gy/次，5 次/周		

研究开始后的检查如下：

筛选期（入组前 21 天内）检查：包括生命体征、体格检查、妊娠试验、血常规、血生化、尿常规、12 导联心电图、乙肝及丙肝标志物等；检查完成后的样本按照医院流程处理，不做其他用途。

治疗期的检查：包括生命体征、体格检查、血常规检查（每次化疗给药前、化疗和放疗期间每周检查一次）、血生化检查（每次化疗给药前、每个化疗周期增加一次）、尿常规检查、12 导联心电图、肿瘤标志物（每个化疗周期前检查一次）；肿瘤评估（用药 2 周期后评估一次）等；检查完成后的样本按照医院流程处理，不做其他用途。

治疗结束检查：包括生命体征、体格检查、血常规检查、尿常规检查、血生

化检查、12 导联心电图、肿瘤评估等；检查完成后的样本按照医院流程处理，不做其他用途。

随访：治疗结束后每 3 个月随访一次，持续两年，或到患者出现疾病进展/死亡，或采用其它治疗方案为止（以最先发生的为准）。检查完成后的样本按照医院流程处理，不做其他用途。

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用药、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。
-

5. 参加研究的风险与不适：

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）最常见的不良反应（≥20%）为：脱发、中性粒细胞减少、感觉神经毒性、心电图异常、疲劳/乏力、肌肉痛/关节痛、AST 水平升高、碱性磷酸酶水平升高、贫血、恶心、感染和腹泻；

注射用紫杉醇（白蛋白结合型）其他的不良反应（<20%）为：败血症、呼吸困难、咳嗽、视力模糊、结膜炎、心动过缓、重度心血管事件等。

洛铂常见的不良反应为：血小板减少、恶心、呕吐、腹泻、感觉异常、皮肤潮红等。

抽血的风险：您可能出现短暂的不适和/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。

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。

孕妇用药：妊娠期用药对胎儿危险属 D 类。未在孕妇中进行足够和充分的临床研究。孕妇使用本品可对胎儿造成严重损害。如孕妇使用本品或患者在用药期间怀孕，应权衡对胎儿可能造成的潜在危险。育龄妇女如接受本品治疗，应建议患者避免怀孕。在一组对大鼠生殖发育毒性研究中显示，雌鼠在受孕第 7~17 天接受本品 $6\text{mg}/\text{m}^2$ (相当于人用最大推荐剂量的 2%)，出现胚胎-胎仔毒性，包括宫内死亡，胚胎吸收增加 (最高至 5 倍)，雌鼠的产仔数量/存活胎仔减少，胎仔体重减轻、畸形或变异。胎仔畸形包括软组织和骨骼异常，如眼球突出、视网膜褶皱、眼裂小和脑室扩张。在接受本品 $3\text{mg}/\text{m}^2$ (相当于人用最大推荐剂量的 1%) 的孕鼠中，也观察到胎仔软组织和骨骼异常。

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。

6. 参加研究的受益：

参与本次临床研究，您的疾病有可能得到缓解，但也有可能达不到预期的效果，甚至出现疾病进展；接受本研究治疗也许不能使您直接受益，但您的参与有助于医学对此类疾病的进一步研究和认识，在未来提高疾病的诊疗水平。在此，我们为您能够参与科学研究，并为医学的发展做出贡献表示感谢！

7. 替代治疗：

如果您决定不参加本研究，您的医生会给您提供其他适当的治疗方案或手段，如：应用其他化疗方法，例如奥沙利铂、吉西他滨等，研究医生将与您讨论替代治疗的风险与受益。

8. 参加研究的相关费用：

本研究应用的药物均已在国内上市，相关检查也是临床应用多年的常规检查，研究相关的医疗检查、诊疗费用需要您自行承担。

9. 补偿：

本研究不提供交通、餐补等其他经济补偿。

10. 赔偿：

经研究者确认符合入排标准且签署知情同意书愿意参加本研究的患者，我们将在研究过程中为您购买临床试验保险来保障您的权益与可能存在的风险。在研

究过程中，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，研究医生会提供积极的检查和治疗。如果发生因试验药物和试验过程相关不良事件引起的患者的赔付情况，资方负责相关的费用（医疗事故除外）。

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 010-66937879 与 刘芳 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中国人民解放军总医院伦理委员会，联系电话 010-66939409。

知情同意签字页

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：注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂诱导化疗+注射用紫杉醇（白蛋白结合型）联合洛铂同步放化疗治疗局部晚期食管癌的一项前瞻性、单臂、单中心临床研究。

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、中国人民解放军总医院主管此项工作的负责人以及中国人民解放军总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：

2019年9月16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

研究者声明：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：

闫茂林

2019年9月16日