

# TACE 术后肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗晚期原发性肝癌的随机对照研究

## 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！

您的医生希望邀请您考虑参加一项“经肝动脉化疗栓塞（TACE）术后肝动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥治疗晚期原发性肝癌的随机对照研究”的临床研究，因为已经确诊您患有不可切除的晚期原发性肝癌，所以医生认为您适合参加本次临床研究。

TACE 是一种治疗不可切除肝癌的安全有效的技术，奥沙利铂和替吉奥也是临床常用的安全而有效的化疗药，本研究的目的旨在探讨 TACE 术后动脉灌注奥沙利铂联合口服替吉奥胶囊治疗合并门静脉癌栓或肝外转移的晚期原发性肝癌的疗效和安全性，以期发现更好的 TACE 联合化疗方案治疗晚期原发性肝癌提供循证医学证据。参加本研究所涉及的治疗组有 TACE（肝动脉化疗栓塞）术后肝动脉灌注奥沙利铂（OXA）联合或不联合口服替吉奥（S-1）。

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，以及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。

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以随时无任何理由退出，您的权益不会因此受到任何损失。不论您参加与否，您的主管医生都会给您提供适合的治疗方案。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

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）是全世界范围内最常见恶性肿瘤之一，20 世纪 90 年代以来，肝癌已经成为我国第二位的癌症杀手。外科切除或肝移植是唯一有可能治愈肝癌的方法。然而，由于肿瘤多发或肝硬化肝功能储备差，临床上仅有少数病人适合外科治疗。临床实践中经动脉化疗栓塞术（transarterial chemoembolization, TACE）或经动脉栓塞术（transarterial embolization, TAE）被认为是不可切除肝癌的标准姑息治疗方法。但是，对于合并门静脉或肝静脉癌栓及肝外转移的晚期患者，预后仍然很差。

近年来，TACE 联合肝动脉灌注化疗（HAIC）治疗不可切除的晚期 HCC 取得了一定疗效。HAIC 可明显提高化疗药物肝脏局部剂量强度，同时减少全身不良反应。我们的数据表明，对于不可切除的中晚期 HCC，TACE 联合肝动脉灌注含奥沙利铂的化疗药物较单纯 TACE 有效。而合并门静脉癌栓或肝外转移的晚期病人往往预后更差，因此，本研究主要针对合并门静脉癌栓或肝外转移的晚期患者。

替吉奥胶囊（商品名：爱斯万，S-1）是近年研制成功的一种 5-Fu 前体药物的复合制剂，国外研究者将替吉奥胶囊用于肝癌的治疗，并证明其有效。同时研究者们还证明 S-1 联合奥沙利铂治疗肝细胞癌有一定的疗效和可耐受性。我们采用 S-1 治疗近 10 例，合并肝外转移的晚期原发性肝癌，同时联合 TACE+肝动脉留管化疗（HAIC—OXA），初步显示有一定疗效。。

基于以上研究背景及我们的经验，本研究以合并门静脉癌栓或肝外转移的晚期 HCC 病人为研究对象，开展开放性随机研究，以 TACE 后经肝动脉灌注奥沙利铂为对照，主要研究 TACE 后经肝动脉灌注奥沙利铂联合口服 S1 治疗晚期 HCC 的有效性和安全性。

本研究将邀请约 110 例（TACE/肝动脉留管化疗（奥沙利铂）/S-1 组 55 例，TACE/ 肝动脉留管化疗（奥沙利铂）组 55 例）患者参加。您将被随机地分配到其中一个治疗组，以减少偏差。您有 1/2 的机会接受标准 TACE（肝动脉化疗栓塞）术后肝动脉灌注奥沙利铂（OXA）联合口服替吉奥（S-1）化疗，1/2 的机会接受标准 TACE（肝动脉化疗栓塞）术后肝动脉灌注奥沙利铂（OXA）。具体的分组会通过计算机程序来随机抽取，这样可以保证以公正的方式对研究药物进行评

估。

## **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）治疗及肝动脉留管灌注奥沙利铂：TACE 采用表阿霉素 20-40mg 联合超液化碘油乳化剂栓塞肿瘤血管，必要时用明胶海绵颗粒或 PVA 颗粒或微球补充栓塞。栓塞结束后将导管留置于肿瘤供血动脉内。术后经导管灌注奥沙利铂化疗，化疗结束后，拔出动脉留置导管，压迫器或弹力绷带压迫止血。

2、替吉奥（S-1）：TACE 术后第 2 天开始给予 S-1 口服化疗。早晚餐后口服，连续服用两周后休息一周，根据 TACE 间隔，每 6 周为一个周期。共接受 3 个或以上周期的化疗。

(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**

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影响，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) 奥沙利铂（OXA）的不良反应及风险

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。

## 3) 替吉奥（S-1）的不良反应及风险

可能发生的不良反应包括：骨髓抑制（白细胞减少、嗜中性粒细胞减少、血小板减少）、溶血性贫血；弥散性血管内凝血；爆发性肝炎等严重肝功能异常；脱水；重度肠炎；间质性肺炎；重度口腔炎、消化道溃疡、消化道出血和消化道穿孔；急性肾功能衰竭；中毒性表皮坏死症；脑白质病等神经精神系统异常；急性胰腺炎；横纹肌溶解症；嗅觉丧失等。

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。

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. 参加研究可能的受益

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。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。

## **5. 参加研究的费用和补偿**

本研究将为每位参加研究的患者提供每完成两周期治疗赠送一周期奥沙利铂的免费用药。但是，所有检查、治疗及赠药外的药费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。

## **6. 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。

## **7. 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。

## **8. 获得更多信息**

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。

如果您想了解关于本项研究参加者权益方面的问题，可以联系伦理委员，电

话：010-88196391

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。

#### **9. 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，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 治疗、口服或静脉化疗、放疗、生物靶向等治疗。

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\_\_\_\_\_