

**TACE 联合仑伐替尼+信迪利单抗治疗合并门脉癌栓
的肝细胞肝癌的临床研究
知情同意书**

版本号：1.0 版

版本日期：2020 年 1 月 1 日

研究单位：首都医科大学附属北京地坛医院

研究科室：肿瘤内科

研究单位地址：北京市朝阳区京顺东街 8 号

项目负责人：陈京龙

知情同意书告知页

尊敬的患者:

我们邀请您参加首都医科大学附属北京地坛医院申请的“TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗治疗合并门脉癌栓的肝细胞肝癌的临床研究”课题研究。本研究将在北京地坛医院开展,估计将有218名受试者自愿参加。本知情同意书提供给您一些信息以帮助您确定是否参加此项研究,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。

您参加本研究是完全自愿的。本研究已经得到申办方中心首都医科大学附属北京地坛医院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,本研究经伦理委员会审核并同意。

1. 为什么要开展本研究?

研究背景: 原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一,全球50%左右的新发和死亡的肝癌病例均在中国;原发性肝癌中95%为肝细胞肝癌(HCC),其中最重要的病因为乙型肝炎和丙型肝炎病毒感染。60-80%的HCC发现时即为中晚期,无法获得根治性手术治疗机会;HCC较为容易合并门静脉癌栓(PVTT),其发病率已达到44%到62.2%。合并PVTT的肝癌患者的自然病程是2.7-4个月。合并PVTT的肝癌患者,会导致门脉高压、食道胃底静脉曲张,继之顽固性腹水,影响TACE以及靶向药物和免疫药物的应用效果。

肝动脉化疗栓塞术(TACE)是目前不可手术肝癌的标准治疗方案,即便是对于那些合并门脉癌栓的患者,只要肝功能储备良好,它也是不可或缺的治疗选择。我们前期研究证实了TACE联合仑伐替尼较TACE联合索拉非尼,未显著增加副作用的前提下,能够显著延缓疾病进展,客观缓解率提高。靶向药物联合PD-1抑制剂获得了中晚期肝癌的一线治疗推荐,方案分别为贝伐珠单抗联合阿替利珠单抗,或贝伐珠单抗类似物联合信迪利单抗,客观缓解率分别为27.3%和25.0%(RECIST 1.1标准),中位生存期延长至2年左右。尽管入组了合并门脉主干癌栓患者,但是该亚组患者3级以上消化道出血率较对照组索拉非尼有增加,此外由于贝伐珠单抗增加合并门脉癌栓患者的出血倾向,重度食道胃底静脉曲张的患者被排除在外。一项研究提示仑伐替尼联合国产PD-1抑制剂正逐渐成为临床常用的一线治疗方案,原因在于肿瘤治疗有效率高,亦未报道增加消化道出血概率。

综上,合并PVTT的肝细胞癌缺乏公认的优选综合治疗方案。推测对于合并PVTT的肝细胞癌患者在TACE治疗之后再联合PD-1抑制剂(信迪利单抗)+仑伐替尼可能成为优选的一线治疗方案。

研究的目的: 探索TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗治疗合并门脉癌栓的HCC的可行性;比较TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗和TACE联合仑伐替尼的疗效和安全性。

试验范围: 合并PVTT的一线治疗HCC患者。

研究周期: 2020.1以后地坛医院诊治的一线治疗HCC患者。

2. 该研究是怎样进行的?

本研究按照一定的入排标准纳入合并门脉癌栓的原发性肝癌一线治疗患者,根据患者选择分为TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗和TACE联合仑伐替尼两组,评估这两种方案的疗效和安全性。您有同等机会进入TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗或TACE联合仑伐替尼组,研究医生和您都无法决定您进入哪组。观察至治疗24个月,本研究为回顾性研究,治疗方案为常规治疗,根据病情监测由研究者决定治疗是否暂停或调整。

3. 本研究是否涉及血液等标本的采集?

研究过程中需要按照研究设计方案,采集血样用于安全性和疗效评价,样本分析仅限于

本受试者知情同意描述之内的用途研究, 共有3次采集5ml全血(治疗前, 第8周和第20周), 血清学样本用于生物标志物研究, 组织学样本可用于生物标志物研究(非必须), 不会用于其他目的。

如若受试者自愿同意将其研究剩余的生物样本进行捐献, 加入样本库中用于后续其他研究, 请在签字页签字。

4. 参加本研究的条件?

入选标准:

- (1): 首都医科大学附属北京地坛医院一线治疗患者;
- (2): 年龄18-75岁;
- (3): 明确诊断为肝细胞肝癌, 依据2011年原发性肝癌诊治规范或病理确诊;
- (4): 腹部核磁增强或腹部CT增强证实合并门脉癌栓I-IV型;
- (5): 肝功能评级Child-pugh A或B级(≤ 7 分);
- (6): 各项器官功能基本正常: $WBC \geq 3.0 \times 10^9/L$, $PLT \geq 70 \times 10^9/L$, $Hgb \geq 80 \times 10^9/L$, $ALT \leq 5ULN$, $AST \leq 5ULN$, $TBIL \leq 3ULN$, $ALB \geq 28g/L$, $CCr \geq 80ml/min$;
- (7): 非根治性手术或肝移植适应症;
- (8): 具有可评估的靶病灶(在增强CT或MRI上强化病灶大于1cm)
- (9): 自愿签署知情同意书。

排除标准:

- (1): 肝功能评级Child-pugh C级或B级 ≥ 8 分;
- (2): 既往使用过分子靶向药物、全身化疗或免疫治疗药物包括但不限于以下药物: 索拉非尼、乐伐替尼、阿帕替尼、瑞格非尼、PD-1抑制剂或含铂类或氟尿嘧啶药物全身化疗;
- (3): 既往1月内曾接受局部放射治疗或射频消融治疗等局部治疗手段, 仅存在接受局部治疗的病灶, 而该病灶未进展;
- (4): 症状性脑转移;
- (5): 具有活动性出血倾向;
- (6): 不可控制的高血压;
- (7): 合并其他未治愈的恶性肿瘤, 其他部位原位癌除外;
- (8): 活动性感染;
- (9): 心功能衰竭或不稳定心绞痛、1年内心肌梗死患者;
- (10): 合并活动性自身免疫性疾病如干燥综合征、红斑狼疮等;
- (11): 严重精神类疾病无法进行知情同意或配合本方案治疗;
- (12): 使用华法令抗凝患者;
- (13): 有TACE手术禁忌的其他情况。

5. 研究中我的责任是什么?

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治疗、接受检查;
- 在与研究医生确认之前, 您不能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;
- 您需要告知研究医生您在参加研究前和研究中使用的除研究治疗方案(用药或其他)以外的其他所有治疗手段(包含中草药);
- 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;
- 您需要配合持续24个月共24次访视, 在此期间, 您需要来医院进行检查、按日程进行回访。我们将会检测基线及治疗期间每12周腹部增强CT或腹部增强核磁, 胸部增强CT、血常规、甲胎蛋白、肝功能、肾功能、凝血功能、心肌酶、淀粉酶、尿常规、

心电图等（首次疗效评估在第8周），每4周安全性评估，如第4周、第8周、第12周等，检查项目包括甲胎蛋白，血常规、肝肾功能、心肌酶、淀粉酶、尿常规，心电图、不良事件和合并用药等，随访观察直至出现观察终点。在确认肿瘤进展后，根据研究者的判断并和患者充分沟通后进行下一步局部治疗或全身治疗。

6. 参加研究的风险与不适有哪些？

研究过程中您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。TACE联合分子靶向治疗及免疫检查点抑制剂治疗期间相关副反应，可能为疾病进展或治疗潜在副反应，而治疗是患者必须的临床常用方案，理论上治疗将改善患者生活质量、延长生存期，未额外增加不良事件，特此说明。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。其他风险：不可预测的风险，研究者会根据临床研究严重不良事件以及不良事件的处理原则，在第一时间对症治疗，不会因为参加本研究影响你的合并症的治疗。

7. 从此研究中我能得到什么受益？

如果您同意参加本研究，您将有可能获得直接的健康受益，但也可能不获益。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。

8. 我是否有其他的治疗选择？

除了参与本研究，您有如下选择方案：

- 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。

请与您的医生讨论协商这些及其他可能的选择。

9. 参加本研究会给予我什么报酬及相关费用？

您不会因参加本研究而获得任何酬劳。有关参加本研究筛选基线期所做的相关检查以及后续检查，药物治疗和介入治疗，均为规范化治疗所需，所产生的相关费用将由您自付。

10. 如果我在参加研究期间受到损害会怎样？

TACE 治疗肝癌得到广泛应用，乐伐替尼也是合并门脉癌栓的 HCC 患者的标准分子靶向治疗药物，信迪利单抗是目前临床上应用较为广泛的免疫检查点抑制剂，且有前期回顾性研究结果作为本研究的依据，一般不会增加您的健康风险。如果您的健康确因参加这项研究而发生与研究相关的损害，请立即通知研究医生，他们将负责对您采取积极的治疗措施。

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。

11. 我必须参加研究吗？

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。如果您不参加本研究，或中途退出研究，还有很多可替代的治疗药物，如索拉非尼，瑞戈非尼和卡瑞利珠单抗。

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。

12. 我的个人信息是保密的吗？

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

合。

13. 研究中如何获得帮助?

如果您有与本研究相关的任何问题, 您应当联系您的医生, 电话_____。

如果您有与自身权利/权益相关的任何问题, 或者您想反映参与本研究过程中遭遇的困难、不满和忧虑, 或者想提供与本研究有关的意见和建议, 请联系北京地坛医院伦理委员会 (电话: _____)。

知情同意书签字页

受试者同意声明

如果您完全理解这一项研究项目的内容,并同意参加此项研究,您将签署此知情同意书,一式两份,由研究者和受试者本人或委托人各保留一份。

临床研究项目名称: TACE联合仑伐替尼+信迪利单抗治疗合并门脉癌栓的肝细胞肝癌的临床研究

关于参加本项临床试验的同意声明:

1. 我已阅读并理解此项研究的知情同意书,且研究人员已经对研究过程中可能出现的问题及解决方案向我进行解释说明;
2. 我已经讨论并询问了有关本研究的相关问题,这些问题的解答令我满意;
3. 我有充足的时间作出决定;
4. 我是自愿同意参加本文所介绍的临床研究,拒绝参加研究不会损害我应有的任何利益;
5. 我已经获知在研究中我该咨询的研究人员名单;
6. 如本知情同意书所介绍,我同意研究人员和其他相关人员能够接触到我的医疗和个人信息;
7. 我同意研究医生可以告诉我的医生我正在参加一项研究。

签 名: _____

日 期: 2020.1.10

姓名正楷: _____

联系电话: 2020.1.10

法定代表人签名(如适用): _____

日 期: _____

法定代表人姓名正楷: _____

联系电话: _____

见证人签名(如适用): _____

日 期: _____

见证人姓名正楷: _____

联系电话: _____

研究者签名: _____

研究者姓名正楷: _____

关于捐献生物样本的同意声明(可自愿选择同意或是拒绝):

- ☒ 我自愿同意将本人在本次研究中被采集的血液、尿液、粪便、组织等研究剩余标本捐献给医院生物样本库,用于支持其他符合国家法律规范的匿名化的科学研究,其余研究开展的伦理性由医院伦理委员会进行监督和审查。
- ☐ 不同意

签 名: _____

姓名正楷: _____