

免疫因子预测肝癌术后复发转移的临床价值研究

知情同意书

一、研究背景和研究目的

本研究是一项非干预、前瞻性、病例调查登记研究。本研究主要评估术前不同免疫因子对肝细胞癌术后复发转移的预测价值。

二、入选条件

(1) 年龄： ≥ 18 岁，男女不限；

(2) 按照《原发性肝癌诊疗规范》（卫生部 2011 年版）临床诊断或经病理组织/细胞学确诊的肝细胞癌患者，经病理学或组织学确诊的肝细胞癌患者；

(3) 病例资料收集符合以下条件：手术后具有高危复发因素的患者，且 2 年内接受过抗血管生成药物治疗或其它治疗；其中肝癌切除后常见的高危复发因素包括：

1) 肿瘤体积较大，直径大于 5 cm；肿瘤数目较多（ ≥ 3 个），或伴有卫星结节；2) 肝内大血管或微血管侵犯；3) 胆管癌栓；4) 肿瘤分级差，病理检查提示肿瘤分化程度低；5) 有淋巴结转移；6) 肿瘤边界不清，没有包膜；7) 肿瘤破裂或侵犯周围器官。

(4) 手术切除的边缘（切缘）阴性，R0 切除；

(5) 甲胎蛋白(AFP)水平术后 2 个月降至正常水平；

(6) 术后血管造影显示肝内无病灶残留；

2.1 排除标准：

(1) 已知为胆管细胞癌(ICC)或混合型肝癌、肉瘤样肝癌以及肝纤维板层癌。

(2) 5 年内曾罹患除 HCC 之外的恶性肿瘤；但是研究治愈的局限性肿瘤除外，包括宫颈原位癌、皮肤基底细胞癌和前列腺原位癌等。

(3) 在随机前 4 周内，曾接受肝脏的手术和/或针对 HCC 的局部治疗或试验用药物治疗；在随机前 2 周内，对骨转移病灶进行过姑息性放疗。既往治疗引起的毒性反应（脱发除外）未恢复至 ≤ 1 级（NCI-CTCAE v5.0）

(4) 已有中枢神经系统转移；如果怀疑时，需要进行颅脑和/或脊髓 MRI 扫描加以排除。

(5) 不能吞咽药片、吸收不良综合症或任何影响胃肠吸收的状况。

(6) 已知对任何单克隆抗体、抗血管生成靶向药物有严重过敏史。

(7) 根据 CT/MRI 检查，门静脉主干（Vp4）处有癌栓侵犯（超过管腔的 1/2）、下腔静脉癌栓或心脏受累。

(8) 原有严重的心、脑血管疾病史；随机前 12 月内出现纽约心脏病协会（NYHA）II 级以上的充血性心力衰竭、不稳定型心绞痛、心肌梗死或脑血管意外卒中或控制不良的心律失常。心脏彩超检查 LVEF（左室射血分数） $< 50\%$ 。校正的 QT 间期（QTc） $> 480\text{ms}$ （使用 Fridericia 方法计算，若 QTc 异常，可间隔 2 分钟连续检测 3 次，取其平均值）。药物难以控制的高血压（收缩压（BP） \geq

150 mmHg 和/或舒张压 \geq 100mmHg) (基于 \geq 2 次测量获得的 \geq 3 个 BP 读数的平均值)。既往曾经发生高血压危象或高血压脑病。

(9) 具有其他明显的出血倾向或重大凝血障碍证据: 在随机前 2 周内出现任何原因的临床显著的咯血或肿瘤出血; 在随机前 6 个月内发生过血栓形成或栓塞事件; 在随机前 2 周内使用出于治疗目的的抗凝治疗(低分子量肝素治疗除外); 需要接受抗血小板治疗。

(10) 在随机前 4 周内接受过中大型手术治疗, 但是不包括诊断性活检。

(11) 已有中枢神经系统转移: 如果怀疑时, 需要进行颅脑和/或脊髓 MRI 扫描加以排除。

(12) 患有严重的未愈合伤口、活动期溃疡以及未经治疗的骨折。

(13) 在随机前 30 天内接种过活疫苗。

(14) 存在免疫缺陷或在随机前 7 天内, 正在接受长期全身类固醇治疗(每日剂量超过 10 mg 泼尼松或其他等效的糖皮质激素), 或其他免疫抑制剂治疗。

(15) 在过去 2 年内, 患有需要全身性治疗的活动性自身免疫疾病(即免疫调节药物、皮质激素类药物或免疫抑制性药物); 但是替代治疗(如甲状腺素、胰岛素或因肾上腺或垂体功能不全而接受的生理性皮质类固醇替代治疗)将不被视作全身治疗, 允许使用。

(16) 曾患有明确的间质性肺病或非感染性肺炎的病史, 除非是局部放疗引起; 有活动性结核病史。

(17) 在筛选时需要使用全身性抗菌、抗真菌或抗病毒治疗的任何严重的急、慢性感染, 不包括病毒性肝炎。

(18) 已知有人类免疫缺陷病毒(HIV)感染病史。

(19) 既往接受过同种异体干细胞或实体器官移植。

(20) 不能吞咽药片、吸收不良综合症或任何影响胃肠吸收的状况。

(21) 已知对任何单克隆抗体、抗血管生成靶向药物有严重过敏史

三、如果参加研究将需要做什么?

3.1 在您入选研究前, 医生将询问、记录您的病史, 并进行检查。

您是合格的纳入者, 您可自愿参加研究, 签署知情同意书。

如您不愿参加研究, 我们将按您的意愿施治。

3.3 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带着 (一般为病历、个人治疗日记卡等) 来医院就诊(随访阶段, 医生可能通过电话、登门的方式了解您的情况)。您的随访非常重要, 因为医生将判断您接受的治疗是否真正起作用, 并及时指导您。

您必须按医生指导用药, 并请您及时、客观地填写您的服药记录。您在每次随访时都必须归还未用完的药物及其包装, 并将正在服用的其它药物带来, 包括您有其它合并疾病须继续服用的药物。

在研究期间您不能使用治疗 肝细胞癌 的其它药物。如您需要进行其它治疗, 请事先与您的医生取得联系。

四、参加研究可能的受益

参与本研究的患者将可免费获得

- 一定的交通补偿及营养补偿
- 相关的检查：体格检查、实验室相关检查（血尿常规、肝肾功能、糖化血红蛋白、血糖、血脂、心电图等）
- 经验丰富的医护人员进行定期观察和随访指导

五、参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便

告知参加研究可能的不良反应、风险和不适、不方便，并明确表明对其的处理方案

和可能的补偿方案。如果在研究期间您出现任何不适，或病情发生新的变化，或任何意外情况，不管是否与研究有关，均应及时通知您的医生，他/她将对作出判断并给与适当的医疗处理。

您在研究期间需要按时到医院随访，做一些检查，这些占用您的一些时间，也可能给您造成麻烦或带来不方便。

六、有关费用

告知患者诊断和治疗过程中哪些费用可免，哪些需要自己负担；告知患者出现不良反应时，研究者是否负担处理不良反应的费用和患者可能获得的赔偿。医生将尽全力预防和治疗由于本研究可能带来的伤害。

如果在临床试验中出现不良事件，医学专家委员会将会鉴定其是否与针刺或基础治疗药物有关。申办者将按照我国《药物临床试验质量管理规范》的规定对与试验相关的损害提供治疗的费用及相应的经济补偿。

对于您同时合并的其他疾病所需的治疗和检查，将不在免费的范围之内。

七、个人信息的保密

您的医疗记录（研究病历/CRF、化验单等）将完整地保存在您所就诊的医院。医生会将化验和其它检查结果记录在您的病历上。研究者、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。

按照医学研究伦理，除了个人隐私信息外，试验数据将可供公众查询和共享，查询 和共享将只限于基于网络的电子数据库，保证不会泄漏任何个人隐私信息。

八、怎样获得更多的信息？

您可以在任何时间提出有关本项研究的任何问题，并得到相应的解答。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。

九、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意愿。您可以拒绝参加此项研究，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，都不会影响对您的医疗或有其他方面利益的损失。

出于对您的最大利益考虑，医生或研究者可能会在研究过程中随时中止您继续参加本研究。

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试验药物的情况。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。

十、现在该做什么？

是否参加本项研究由您自己（和您的家人）决定。在您做出参加研究的决定前，请尽可能向你的医生询问有关问题。

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，他/她会为您安排一切有关研究的事务。请您保留这份资料。

同意声明

我已经阅读了上述有关本研究的介绍，而且有机会就此项研究与医生讨论并提出问题。我提出的所有问题都得到了满意的答复。

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。
- 我可以随时退出本研究，而不会受到歧视或报复，医疗待遇与权益不会受到影响。

我同样清楚，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，我若将我的病情变化告诉医生，完成相应的体格检查和理化检查，这将对整个研究十分有利。

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。

我将获得一份经过签名并注明日期的知情同意书副本。

最后，我决定同意参加本项研究，并保证尽量遵从医嘱。

患者签名：

2013 年 9 月 3 日

联系电话：

我确认已向患者解释了本试验的详细情况，包括其权力以及可能的受益和风险，并给其一份签署过的知情同意书副本。

医生签名：

2013 年 9 月 3 日

联系电话：