

國防醫學院三軍總醫院人體試驗

基因研究受試者同意書



我們邀請您參加本人體試驗，此份同意書提供您本研究相關資訊，研究計畫主持人或研究人員將為您詳細說明並回答任何問題，請您經過慎重考慮後方予簽名。您須簽署同意書後才能參與本試驗/研究。

計畫名稱：國人大腸直腸癌 DNA 甲基化生物標記的確認及應用

執行單位：三軍總醫院/大腸直腸外科 電話：[redacted]

委託單位/藥廠：無

計畫主持人：[redacted] 職稱：助理教授 電話：[redacted]

計畫共同主持人：[redacted] 職稱：科主任 電話：[redacted]

計畫共同主持人：[redacted] 職稱：主治醫師 電話：[redacted]
機：[redacted]

計畫共同主持人：[redacted] 職稱：住院醫師 電話：[redacted]
分機：[redacted]

※二十四小時緊急聯絡人：[redacted] 電話：[redacted]



一、計畫簡述

本研究主要目的在評估國人大腸直腸癌 DNA 甲基化生物標記的確認及應用，以作為爾後早期診斷大腸直腸癌之參考依據，更具體而言是：(1)分析比較大腸直腸癌病人組織檢體及其配對正常組織檢體 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因，DNA CpG islands 甲基化狀態的差異。(2)以「可歸因的風險(attributable risk)」來評估國人大腸直腸癌 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因，DNA 甲基化可歸因於環境因子的風險，提供進一步實施介入計劃的參考數據。(3)利用 ROC 曲線來評估 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因 DNA 甲基化狀態，預測國人大腸直腸癌臨床分期及病理分級的情形。

此外近年來研究發現 Daxx 蛋白質的表現量與髓臟神經內分泌腫瘤病患的存活率成負相關(Science 331:1199, 2011)，也因此美國約翰霍普金斯大學已將檢測腫瘤中 Daxx 基因申請專利應用 (Science 333:425, 2011)；加上本實驗室細胞實驗的結果發現 Daxx 蛋白質在大腸直腸癌細胞中會促進促癌基因 PIK3CA 的表現，因此本計劃擬探討 Daxx 及其作用基因 PIK3CA 等 mRNA 表現量於大腸直腸癌中的關連性。

預定參與試驗人數：本計畫將每年招募 30~100 名大腸直腸癌研究個案，三年合計招募 90~300 名研究個案。

整個研究期間共 35 個月。

研究經費由國科會提供

其它參與研究機構：中研院生醫所。

二、研究目的

本研究主要目的在評估：

- 1.分析比較大腸直腸癌病人組織檢體及其配對正常組織檢體 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因，DNA CpG islands 甲基化狀態的差異。
- 2.以「可歸因的風險(attributable risk)」來評估國人大腸直腸癌 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因，DNA 甲基化可歸因於環境因子的風險，提供進一步實施介入計劃的參考數據。
- 3.利用 ROC 曲線來評估 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因 DNA 甲基化狀態，預測國人大腸直腸癌臨床分期及病理分級的情形。
- 4.分析比較大腸直腸癌病人組織檢體及其配對正常組織檢體中 Daxx 及其作用基因 PIK3CA 等 mRNA 表現量的關連性。

三、研究對象之條件

本研究收案是在三軍總醫院大腸直腸科進行大腸直腸癌病人的收案，預計選取符合條件者 90-300 名，在徵得研究對象簽署同意書後，建立臨床世代，並無特殊排除條件。

四、受試者參加本研究所需配合的檢驗與步驟

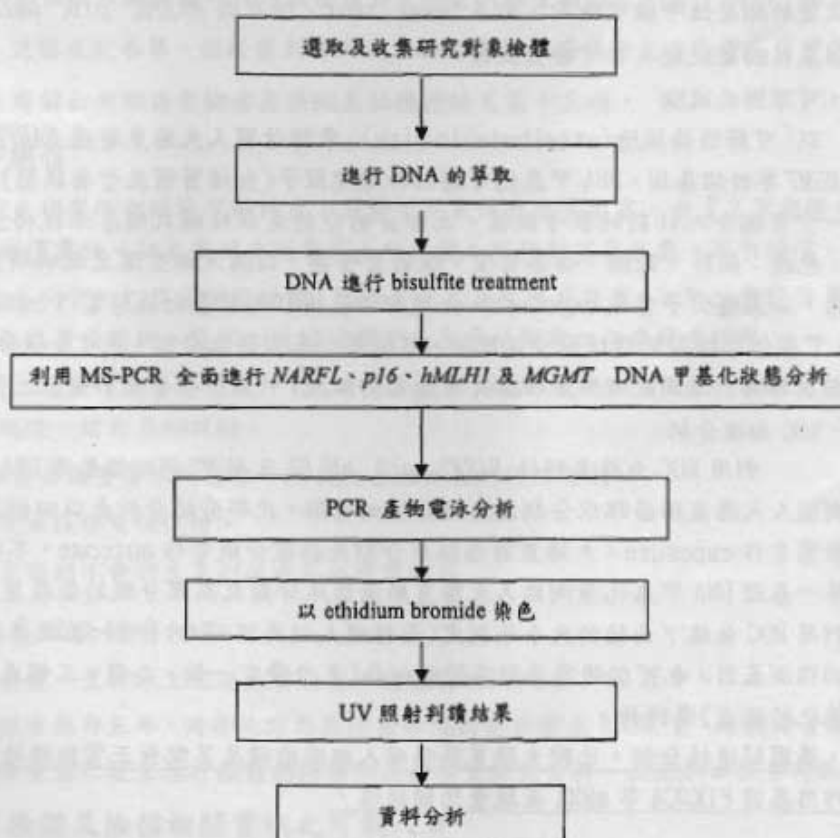
試驗設計



本研究計畫採自我對照研究(self-control study)及橫斷性研究(cross-sectional study)設計來進行分析。所謂自我對照研究,是指收集一群大腸直腸癌病人組織檢體及其配對正常組織檢體,進行 DNA 甲基化狀態之分析、比較,由於檢體是取自相同病人,但不同部位,因而稱為自我對照研究。另外,本研究在研究對象的收案、問卷的訪視、實驗的結果(包括血液生化值、血漿葉酸、組織 DNA 甲基化)都是在病人住院期間,同時收集生物檢體,同時獲得實驗結果,這種同一時期,同時獲得 exposure 與 outcome,並探討 exposure 與 outcome 之間關連性的問題,我們稱為橫斷性研究。

方法

本研究計畫 DNA 甲基化狀態是利用甲基-特定聚合酶連鎖反應的實驗方法來進行(methylation-specific PCR, MS-PCR),可區分出甲基化的有或無(methylated or unmethylated),共計需完成 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個候選基因的分析,有關 DNA 甲基化狀態實驗步驟流程圖詳下圖所示。



DNA 甲基化狀態實驗步驟流程圖

另外萃取標本信使核糖核酸,接著進行反轉錄反應為去氧核糖核酸;以去氧核糖核酸當樣本,利用 Daxx 及其作用基因專一引子進行即時聚合酶連鎖反應實驗。



(四) 評估及統計方法

評估

除了自研究個案所收集各類生物檢體,可獲得基因研究等實驗數據外,另一方面,所有研究對象皆由受過嚴謹訪視員訓練的訪視者,進行問卷資料收集。結構式問卷內容包括:人口學基本資料(出生年月日、教育程度、籍貫)、個人醫療史及家族癌症史資料,生活習慣資料(抽菸、飲酒、喝茶習慣、運動習慣)、體位資料(目前身高、體重)等。

統計方法

本研究將所有收集的資料及實驗結果,利用 SPSS 17.0 版套裝軟體進行建檔與分析,方法如下:

一、DNA 甲基化的頻率

以次數、百分比直接針對大腸直腸癌病人組織檢體及糞便檢體 DNA 之 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因啟動子是否有甲基化之情形作一描述;針對研究目的一,比較大腸直腸癌組織檢體及其配對正常組織檢體 DNA CpG islands 甲基化狀態的差異,將利用改變的顯著性考驗來檢定,即 McNemar test。除可將 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因獨立比較,亦可合併比較。

二、可歸因的風險

以「可歸因的風險(attributable risk)」來評估國人大腸直腸癌 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因, DNA 甲基化可歸因於環境因子(生活習慣及營養狀態)的風險,提供進一步實施介入計劃的參考數據。此部分的分析是以結構式問卷來獲得生活習慣的資料,包括:抽菸、飲酒、喝茶習慣、運動習慣等,以病人血漿濃度反映研究對象之營養狀態。將上述因子當做 exposure,上述四個基因 DNA 甲基化狀態當作 outcome,來分析 DNA 甲基化可歸因於環境因子的風險,可以每一基因獨立分析,亦可合併分析(至少帶有一個、二個、三個或四個基因 DNA 甲基化的組成)。

三、ROC 曲線分析

利用 ROC 曲線來評估 *NARFL*, *p16*, *hMLH1* 及 *MGMT* 等四個基因 DNA 甲基化狀態,預測國人大腸直腸癌臨床分期及病理分級的情形,此部分的分析是以四個基因 DNA 甲基化狀態當作 exposure,大腸直腸癌臨床分期及病理分級當作 outcome,不僅可以獲得每一單一基因 DNA 甲基化預測國人大腸直腸癌臨床分期及病理分級的敏感度及特異度,亦可利用 ROC 曲線下面積的大小來判定(面積越大越具預測力),哪一基因才是國人最具潛力的預測基因,也可以使用基因不同的組合(至少帶有一個、二個、三個或四個基因 DNA 甲基化的組成)來評估。

四、基因關連性分析,比較大腸直腸癌病人組織檢體及其配對正常組織檢體中 *Daxx* 及其作用基因 *PIK3CA* 等 mRNA 表現量的關連性。

五、受試者可能因參加本研究而發生之生理、心理及社會方面等副作用

1. 生理方面

我們收集您的問卷資料及檢體,除了靜脈血液採集,如同生病時檢驗人員抽血的



狀況一樣，可能會有短時間的不適、癢等情形，糞便檢體為正常排泄物，並不會造成副作用；主治醫師診斷認為您有必要實施手術時，我們所收集您大腸直腸灌洗液及大腸直腸組織檢體，是主治醫師完成所有檢查所遺留下來的檢體，不再另行額外收集，因此並不會增加額外的副作用。

2. 心理方面

您參與本試驗所檢測基因的結果，僅供學術討論，亦不提供個人；另外，在電腦建檔的過程均以號碼取代受檢者的姓名，未來分析結果也是以團體分析，並不針對個人分析，因此個人的遺傳訊息當事人並不會得知，將不太可能會造成個人及人際關係的衝擊。

3. 社會方面

目前無法預測因基因資料外洩而造成對受檢者的社會權益之影響，例如：就學、就業、就醫或就養等。但計畫主持人及本研究團隊會確保避免受檢者基因資料的外洩。有關如何維護受檢者基因訊息的機密請見第十五項。

六、 損害補償

- 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因發生不良反應造成損害，由【三軍總醫院】負損害補償責任。但本受試者同意書上所記載之可預期不良反應，不予補償。
- 如依本研究所訂臨床試驗計畫，因而發生不良反應或損害，本院願意提供專業醫療照顧及醫療諮詢。您不必負擔治療不良反應或損害之必要醫療費用。
- 除前二項補償及醫療照顧外，本研究不提供其他形式之補償。若您不願意接受這樣的風險，請勿參加試驗。
- 您不會因為簽署本同意書，而喪失在法律上的任何權利。
- 本研究未投保責任保險。
- 本研究預期不會衍生專利權或其他商業利益。

七、 檢體處理及儲存地點

採取檢體後，置於冰上運送至實驗室，將保存於攝氏零下 80 度中。

所有檢體當保存五年，儲存地點為 []，由 [] 教授及 [] 來進行檢體的採集以及後續實驗的分析，並且加以保管存放。

八、 使用檢體及檢體相關資訊之可能人員

計畫主持人： [] 共同主持人： [] 研究人員： []

(您的檢體不會被未經授權的其他單位使用，即使有授權的單位也不可使用您的基因檢體檢測其他與本研究無關的基因。)



九、研究結束後檢體處理方法

- 依法由三軍總醫院 負責銷毀 簽名：_____ 日期：_____
- 同意以去連結之方式保存我的檢體(去連結：指於生物檢體、資料、資訊編碼後，使其與可供辨識參與者之個人資料、資訊，永久無法以任何方式連結、比對之作業。) 簽名：_____ 日期：2019.6.8
- 同意以非去連結之方式保存我的檢體，簽署此份同意書時，將請您同時簽署人體生物資料庫參與者同意書 簽名：_____ 日期：_____

十、研究預期效益

1. 本計畫是國內少數依據大腸直腸癌致癌分子機制，結合分子生物學實驗技術偵測 DNA 甲基化生物標記，應用部分流行病學知識與評估指標，評估可歸因風險，並運用生物統計學知識與模式，預測大腸直腸癌臨床分期及病理分級。本研究將延續國科會補助之研究計畫(NSC 98-2314-B-016 -001 -)所獲得的初步結果，進一步於國人大腸直腸癌病人逐一確認 DNA 甲基化生物標記的再現性。由於 DNA 甲基化是後天體細胞變異所造成，是可以改變的因子，因此本計畫研究成果不但有助於建立 DNA 甲基化生物標記與罹患大腸直腸癌之關連性，了解造成 DNA 甲基化的因素，對於日後國人大腸直腸癌的防治及預後評估皆有莫大的幫助。本計畫最後更希望能夠在病人鼻便 DNA 分析中，獲得 DNA 甲基化生物標記的再現性，以補強目前大腸直腸癌篩檢工具的缺點，改善國人實施大腸直腸癌篩檢的準確性、安全性、普遍性及增加順從性。
2. 本計畫為三年期的研究計畫，第一年是依據 DNA 甲基化晶片獲得的結果及國外文獻報告已知的大腸直腸癌 DNA 甲基化分子機制，驗證國人罹患大腸直腸癌也有可能是 DNA 甲基化分子機制的因素所造成，第二年是探討 DNA 甲基化可歸因於環境因子的風險，第三年是探討 DNA 甲基化預測大腸直腸癌臨床分期及病理分級的敏感度及特異度，由基礎分子生物學所發展之技術，運用到臨床醫學的疾病診斷，藉由生物統計學及流行病學的知識與應用，進而推展至公共衛生的篩檢防治上，是一項涵蓋基礎生物醫學研究、臨床醫學研究，以及公共衛生防治的「社會醫學」整合計畫。
3. Daxx 與其調控基因 PIK3CA 表現量成正相關。

十一、參與試驗之可獲得之幫助

說明受檢者參加試驗可能獲得之幫助；包括：

主動告知受檢者試驗結果，提供受檢者試驗結果之諮詢服務，

提供受檢者相關醫學資訊等。

十二、參與試驗之補助

受檢者沒有金額補助。

十三、受試者將負擔的費用



受檢者不需要額外付費。

十四、試驗可能衍生之其他權益

本研究預期不會衍生專利權或其他商業利益。

十五、維護有關受試者基因訊息的機密

一個研究的號碼將會取代您的姓名，您的基因樣本會以您的研究編號標示，因此樣本中不會出現您的姓名、姓名縮寫或住址，進行本研究的學者及科學家也不會知道您的身分。您的基因樣本保存在機密、安全的地方，並管制該樣本和所有相關的資料。

關於您的基因檢測結果，研究人員會小心維護您所有基因研究結果的機密性。即使您或任何其他人士要求，您的樣本也不會進行任何與本研究無關的額外檢驗。

本研究參與為自願方式，研究的結果可促進對相關基因的了解。未來若有研究成果的發表，亦將在不涉及您身分的情況下發表。

您的醫生將會妥善保存這份簽字的同意書在一份安全的檔案中，並不會附在您的病歷記錄上，您的病歷記錄也不會包含任何基因研究的結果。

除了有關機構如人體試驗委員會及衛生署的人員可能會審閱這份同意書以及依法調查外，所有資料的審閱將在相關法令下機密性的進行，不會公開。

十六、試驗研究計畫之退出與中止

您可自由決定是否參加本基因研究計畫。研究過程中，您不需任何理由可隨時撤銷同意、退出研究計畫，且不會引起任何不愉快或影響日後的醫療照顧。此外，您已充份了解必要時，計畫主持人或臨床試驗委託者亦可能中止該研究之進行。

十七、試驗研究計畫退出與中止後，個人資料及檢體之處理方法

- 願意留存繼續提供三軍總醫院從事其他基因方面研究（屆時將再請您另簽一份同意書，且該份同意書和研究計畫必須先通過三軍總醫院人體試驗審議會的審查）
- 由三軍總醫院以醫療廢棄物銷毀
- 歸還給您（鑒於剩餘檢體可能為病灶組織，其保存及攜帶亦可能具有感染之危險性，建議如無特殊需求及保存設備，由三軍總醫院代為銷毀）



十八、其他與檢體採集或使用有關之重要事項

若原先檢體遺失或受損，將被要求提供第二份檢體或檢體之使用如超過原先所訂定之範圍，應再重新取得受試者之同意。

十九、簽章

(一) 受試者

經由計畫主持人說明，您需完全瞭解以上所有內容，並同意參加本研究，您將持有同意書副本，您也完全瞭解：

1. 研究過程中，如有新資訊的相關重大發現，都將即時提供給您。
2. 如果您因為參與本研究，而發生任何不適或疑問，您可隨時與內科部大腸直腸外科

3. 若您對參與研究的相關個人權益有疑慮，您可和三軍總醫院人體試驗審議會聯絡，
電話：02-8792-3311 分機 10552、專線：02-2793-6995、傳真：02-2793-6049、E-mail：
tsghirb@mail.ndmctsgh.edu.tw 或郵寄地址：11490 台北市內湖區成功路二段 325 號三
軍總醫院醫療大樓 5 樓 5113 室人體試驗審議會收。

受試者簽名

2019 年 6 月 3 日

身份證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

受試者為無行為能力(未滿七歲之未成年人者或受監護宣告之人)，由法定代理人為之；受監護宣告之人，由監護人擔任其法定代理人。

限制行為能力人(滿 7 歲以上未滿 20 歲之未成年人)，需受試者本人與其法定代理人共同簽署同意。

法定代理人簽名：

年 月 日

與受試者關係：

身份證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

(二) 解說同意書人(本計畫中擔任之職稱：_____)

本人已詳細說明本計畫中上述研究方法的性質與目的，及可能產生的危險與利



益，並已回答受試者之疑問。

解說同意書人簽名：

2019 年 6 月 3 日

(三) 輔助人或有同意權人

若您不是受試者或其法定代理人，但因事實需要，本同意書由您代簽，請註明原因代簽原因：

輔助人或有同意權人正楷姓名：

與受試者關係：

輔助人或有同意權人簽名：

年 月 日

身份證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

※受試者因精神障礙或其他心智缺陷，致其為意思表示或受意思表示或辨識其意思表示效果之能力顯有不足，而受法院之輔助宣告者，應得輔助人之同意。

※受試者雖非無行為能力或限制行為能力者，但因意識混亂或精神與智能障礙而無法進行有效溝通和判斷時，由有同意權之人為之，如配偶及同居之親屬。

(四) 見證人

見證人正楷姓名：

見證人簽名：

年 月 日

身份證字號：

聯絡電話：

通訊地址：

※受試者、法定代理人、輔助人或有同意權人皆無法閱讀時(例如外籍人士、年長者等)，需另具見證人在場參與所有有關受試者同意書之討論。並確定受試者、法定代理人、輔助人或有同意權之人之同意完全出於其自由意願後，應於受試者同意書簽名並載明日期。試驗/研究相關人員不得為見證人。

(五) 計畫主持人簽名：

2019 年 6 月 3 日