

知情同意书

尊敬的患者：

我们邀请您参加首都医科大学附属北京天坛医院人才引进科研项目批准开展的“脑胶质瘤患者接受鞘内化疗的疗效及临床预后相关性研究”课题研究。本研究将在北京天坛医院开展，估计将有172名受试者自愿参加。本研究已经得到首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会的审查和批准。

1. 为什么要开展本项研究？

胶质母细胞瘤（GBM）是最常见的原发恶性脑肿瘤，其进展快、病程短是恶性程度最高的脑肿瘤。目前GBM，尤其是复发/进展GBM的治疗仍然是肿瘤学界的难题。针对原发的胶质母细胞瘤，Stupp方案是目前国际通行的标准治疗方案，但是临床治疗效果仍然不佳，胶质母细胞瘤复发率仍旧很高，目前急需一种有效的治疗方式来改善胶质瘤脑脊液播散患者的生存现状。鞘内化疗常用于防治中枢神经性白血病（CNS）和肺癌脑转移，可使化疗药物透过脑脊液屏障并随脑脊液循环自然到达蛛网膜下腔各脑池中，弥散于整个脑室系统，直接靶向脑膜转移病灶或脑脊液肿瘤细胞，短期反复给药，可使药物维持一定的有效浓度，是一种较好的给药途径。我们前期的小样本临床研究发现胶质瘤患者接受鞘内注射化疗后生存时间延长，同时我们开展的体内、外实验室研究也发现相关化疗药环磷酰胺和甲氨蝶呤能够抑制胶质瘤细胞的生长，鞘内化疗治疗胶质瘤有非常可观的疗效，因此我们拟设计随机对照的临床研究，对此治疗方案进行深入探讨，进一步确定该治疗模式的临床价值和具体作用机制，以期提高胶质瘤患者的临床治疗水平，为制定脑胶质瘤相关治疗指南做临床准备。

2. 多少人将参加这项研究？

大约172人将参与在1个不同的医疗机构开展的本项研究，北京天坛医院计划邀请172人会参与本研究。

3. 这项研究会持续多久？

本临床研究的研究周期主要分为3个阶段：筛选期（2-4周）、治疗期（24周）及生存随访期（每4周）。随访期进行每4周（±7天）一次电话访视，随访期限为1年，收集受试者后续抗肿瘤治疗和生存信息，直至研究结束或达到任何一条退出标准结束试验为止。

您可以在任何时间选择退出研究而不会丧失您本应获得的任何利益。然而，如果在研究途中您决定退出本研究，我们鼓励您先和您的医生商议。考虑到您的安全性问题，有可能在退出后，会进行一次相关检查。

4. 本研究包括哪些内容？

本试验为鞘内化疗联合全身基础化疗治疗胶质瘤的前瞻性随机对照临床研究，用以评估鞘内化疗治疗胶质瘤的有效性和安全性（鞘内注射药物主要为甲氨蝶呤）。

治疗方案：试验组：86例患者 鞘内注射 MTX 联合 VP-16+CBP，每28天为一个周期，连续治疗6个周期，直至复查脑脊液正常。

对照组:86 例患者 VP-16+DDP

卡铂联合依托泊苷基础方案:卡铂80-100mg/m²,分3天给药,剂量依耐受性而定,依托泊苷100mg/m²/d,连续给药3天,每28天为一个周期。

鞘内注射 MTX 方案: 10mg/次,每周2次,直至脑脊液细胞学及生化指标达到正常。然后每4~6周鞘内注射1次,直到全身化疗结束。

体表面积计算公式: $S=0.0061 \times \text{身高} + 0.0124 \times \text{体重} - 0.0099$ 。(S代表体表面积,单位 m²; H代表身高,单位 cm; W代表体重,单位: kg)

如果您同意参加本研究,请您签署这份知情同意书。您将接受以下检查和程序以进一步确认您是否适合参加本研究:

- 体格检查和病史查询;
- 重要体征(如呼吸、体温、心搏等);
- 血液常规检测;
- 尿液常规检测;
- 用于记录心电生理活动的心电图;
- 妊娠检查:如果您是有生育能力的女性,需抽血以检查您是否怀孕。

在整个研究过程中,我们将通过一系列检查和步骤来收集您与研究药物的反应和您的健康状况。

4.1 本研究通过临床试验评估鞘内化疗联合 VP-16+CBP 治疗胶质瘤的疗效、安全性及毒副作用,在此基础上确定个体化治疗方案,并指导患者随访、病程监测、毒副反应的处理,提高胶质瘤患者的个体化精准治疗水平。

4.2 常规检测后剩余的血液和脑脊液将用于科学研究。本研究计划在治疗前及治疗期间每4周采集患者静脉血和脑脊液,流式细胞仪检测不同亚群淋巴细胞的变化,并通过 ELISA 方法检测多种细胞因子,如 TNF、IFN- γ 、IL8、CCL22 等的变化,明确与预后及疗效相关的分子学指标。

4.3 常规检测后剩余的血液和脑脊液将用于科学研究。本研究计划在治疗前及治疗期间每4周采集脑脊液,检测脑脊液外泌体中蛋白质、mRNA、miRNA、cirRNA 和 DNA 片段等成分,明确与预后及疗效相关的细胞及分子学指标。

本研究的研究医生和患者都不会知道哪组患者接受的是哪种治疗。这样是为了更客观的评价结果。

由计算机对所有患者随机分组,您将有均等的机会被分到每个组。您和您的研究医生都不能选择您的治疗组别。在研究期间,您和您的研究医生也不会被告知您接受哪种治疗。

5. 如果参加研究,我接收哪些治疗?

如果您愿意参加本项研究,您的医生会对您的病史及既往和目前的治疗用药情况进行回顾。您的医生会告知您需停止服用哪些药物。您将有50%的可能性接受以下两种治疗方案,实验组为鞘内注射 MTX 联合 VP-16+CBP,每28天为一个周期,连续治疗6个周期,直至复查脑脊液正常;对照组为 VP-16+CBP 我们会在您接受治疗期间定期对您进行体格检查、生命体征、心电图、血常规、血生化、尿常规、KPS 功能状态评分、认知功能的评估、妊娠检查、头颅增加 MRI 检查,并会在治疗结束后每4周(±3天)内对您进行一次电话随访,收集受试者后续抗肿瘤治疗和生存信息。在上述检查中,认知功能的评估、妊娠

检查是研究性的检查（即，如果您不参加本研究，就不需要接受该检查）。

6. 我是否有其他的治疗选择？

参加本研究可能改善或不能改善您的健康状况。如果您不参加本研究，您可以选择如下治疗：包括手术治疗、放疗、化疗、生物靶向治疗、其他免疫调节剂等，您的研究医生将与您讨论其他可选择的治疗方案的利弊。

7. 研究选择哪些人参加？

如您经评估符合入选资格，您将会入组参与本次研究，入组标准包括年龄 18-65 岁，性别不限；经影像学和组织病理学确诊的胶质瘤脑脊液播散患者；脑脊液检查结果异常或脑脊液中检测到脱落的胶质瘤细胞；KPS 评分 ≥ 60 分；预计生存期 ≥ 3 个月；女性受试者必须为非哺乳期，且首次给药前 7 天内行血妊娠检查且结果为阴性，自愿参加本研究并签署知情同意书，能理解并遵守研究的各项要求。您是否可以参加研究，需要医生检查后最后决定。

8. 哪些人不宜参加研究？

如果您有以下情况中的其中 1 项，不属于本次研究范畴，近期接受过放疗、化疗、免疫细胞治疗、大手术者；不能接受 MRI 检查者；应用降压药物治疗后血压控制不佳者；III和IV级的心力衰竭者；有严重外伤或感染病、脑卒中史或短暂性脑缺血发作者；血化验结果及传染病筛查结果不符合入选要求者；有明确的神经疾病或精神病史、癫痫、失语或痴呆；有精神类药物滥用或吸毒史；入组前 5 年内患有其他恶性肿瘤；需要长期接受皮质激素或其他免疫抑制剂治疗者；怀孕或哺乳期女性。

9. 参加研究有哪些风险？

鞘内化疗治疗胶质瘤并不一定都有明确的效果，因而您参与本临床研究期间，您的病情可能保持不变，也可能会有进展。另外，任何药物都有可能造成尚未预知的不良反应。如果产生了影响到您日常生活的任何不良反应，无论您认为是否和治疗有关，都有必要通知医生，同时也请务必详细告诉医生您是否进行了任何新的治疗或开始服用新的药物，包括非处方药（通过药店）和其它药物。如果您的病情发生进展，或出现许多不良反应，医生会终止此治疗。感谢您积极配合我们的研究并按照要求进行各项检查。

虽然抽血是常规操作，但抽血可能引起不适和针刺部位瘀斑。注射会产生轻微疼痛，轻微瘀伤及红肿。

CT/MRI 扫描：研究期间您会接受额外的非常规医疗部分的扫描检查。研究中额外的 CT 扫描意味着您可能会比平常更多地暴露于放射线下，这可能在未来会让您有更多的健康问题。扫描期间您可能会有不适，需要固定在扫描仪器的狭窄空间内。CT 扫描期间使用的任何造影剂也可能引起过敏反应。您的研究医生或进行扫描的放射科医生将在检查前与您更详细地讨论检查程序和任何潜在的风险。本项研究涉及鞘内注射，进行该项操作时穿刺部位可能会局部出血、感染、疼痛或其他不可预知的情况，要及时告知医护人员。

10. 参加研究有哪些好处？

您的研究医生将对您的健康状况和用药情况进行评估。您所提供的宝贵资讯将为日后患胶质瘤的人群提供帮助。您参加本研究将有可能使您的病情有更大的机会获得控制、缓解或稳定而受益；但也不能保证，您可能不会从本研究中直接获得更多的好处，您的参与并配合完成研究，将会对其他同样疾病患者的治疗和医学科学发展做出重大贡献，在此我们向您表示感谢。

11. 参加研究我需要支付有关费用吗？

治疗期间所用的化疗药物及所做的相关检查包括体格检查、生命体征、心电图、血常规、血生化、尿常规、KPS 功能状态评分、认知功能的评估、妊娠检查、头颅增加 MRI 等检查费用以及随访时的挂号费都由病人自己承担。

12. 如果我在参加研究期间受到损害会怎样？

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适当的治疗措施。申办者所在单位北京天坛医院将按国家有关规定承担治疗费用及对您给予相应的经济补偿。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。

13. 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。

14. 我必须参加研究吗？

参加本项研究是完全自愿的，您可以拒绝参加研究，或在研究过程中的任何时间退出本研究，不需要任何理由。该决定不会影响医生对您的治疗。如果您不参加本项研究，或中途退出研究，还有很多可替代的治疗药物，如替莫唑胺的密度治疗或者联合化疗 PCV 方案。如果您决定退出本研究，请提前与您的医生联系。为了保障您的安全，您可能被要求进行一些相关检查，这对保护您的健康是有利的。

15. 参加该研究将如何影响我的生活？

您可能会觉得这些访视和检查会带来不便，并且需要特殊的安排。此外，一些检查还会使您感到不舒服。如果您有关于研究中检查和步骤的任何疑问可以向研究医生咨询。

研究期间，您不允许使用其他抗肿瘤药。您的研究医生会告知您在研究期间哪些药物能服用，哪些药物不能服用。在服用任何新的处方药物前请咨询您的研究医生。

如果您于参加研究前服用了研究禁止的药物，您需停用药物 x x x 周后才能参加我们的研究。

如果您需要停用药物，为确保您的安全，您需咨询研究医生怎样停用药物。

如果您是有生育能力的妇女/男士，需要您在整个研究期间避孕。请咨询您的研究医生以确定采用何种避孕方式及使用时间。研究期间某些避孕方式是不被认可的。

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。

16. 相关咨询

如果您有与本研究相关的任何问题，请联系（研究者），固定电话及手机（号码）。

如果您有与自身权益相关的任何问题，或者您想反映参与本研究过程中的不满和忧虑，请联系北京天坛医院伦理委员会办公室，联系电话：010-59978555

