

知情同意书

尊敬的_____先生/女士：

我们将邀请您参加“铁死亡基因风险评分模型在 HER2 阳性型乳腺癌免疫微环境和患者免疫治疗及预后评估中的应用”的临床研究。

在您同意参加本研究之前，请您仔细阅读这份知情同意书，它将提供给您本研究的背景、目的、方法、试验过程中给您带来的益处和可能的风险或不变，以及您相关权益保护等内容。本知情同意书的内容能帮助您决定是否参与本研究。如果您有任何疑问可以向研究者咨询，您也可以与您的家人朋友一起讨论是否参与本项研究。本研究的研究方案和知情同意书已通过山西省人民医院医学伦理委员会的批准。

一、为什么要开展本研究？

研究背景：

乳腺癌（breast cancer）是世界范围内最常见的女性恶性肿瘤，也是导致女性癌症患者死亡的主要原因之一。据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的 2020 年全球癌症负担数据，2020 年全球新发癌症病例 1929 万例中，乳腺癌新发病例高达 226 万例¹，而近年来乳腺癌在我国的发病率及死亡率均呈逐年上升趋势，且发病年龄越来越年轻化，严重危害我国妇女健康。人表皮生长因子受体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, Her2)阳性乳腺癌是众多乳腺癌亚型之一，因其侵袭性强、无瘤生存率高、总生存率低而受到广泛关注。据报道约 20 - 30%的浸润性乳腺癌中可见 HER2 过表达³。

一般来说, 乳腺癌细胞过表达 HER2 受体或其基因拷贝数高的患者的总生存率会降低, 并且可能对各种化疗和激素药物有不同的反应。

铁死亡是由 Dixon 等人发现的铁依赖性细胞死亡, 是一种不同于细胞凋亡和细胞坏死的方式, 它依赖铁离子及活性氧诱导脂质过氧化损伤引起的调节性细胞死亡方式。铁依赖性活性氧 (ROS) 增加、细胞膜增厚和线粒体体积减少是铁死亡的生物学特征。研究表明, 铁死亡参与了包括肿瘤在内的人类多种疾病的发生、发展过程, 并与其治疗密切相关。诱导肿瘤细胞发生铁死亡可以有效抑制肿瘤的演进。肿瘤细胞中铁死亡敏感性的准确机制尚不确定, 但已经知道不同的癌症类型对铁死亡具有不同程度的敏感性。先前的一项研究表明, 一些铁死亡相关基因有可能成为乳腺癌的有希望的治疗靶点, 如 ACSL4、GPX4、SLC7A11 和 SLC3A10。因此, 确定乳腺癌患者铁死亡与乳腺癌预后之间的关系非常重要。

关于铁凋亡相关基因特征作为预后标志物的研究正在兴起。Liu 等人报道, 19 个神经胶质瘤铁凋亡相关基因的预后特征显示出作为神经胶质瘤患者 OS 生物标志物的潜力。Kwon 等人构建了一个核受体通路 (NRM) 模型, 使用 erastin 确定患者进行治疗干预, 该模型已被广泛接受为一种新的铁死亡相关抗肿瘤疗法。Haifeng Li 等人通过构建一个 10 个铁死亡相关基因特征模型, 能够预测乳腺癌患者的预后, 但因不同分子亚型乳腺癌患者的预后和治疗方案会有所不同, 本研究拟针对 HER2 阳性乳腺癌患者开发一种基于铁死亡相关基因特征的预后模型, 并研究该模型不同风险组之间肿瘤微环境免疫的差异。

研究目的：

在 TCGA 队列中建立铁死亡相关基因预测模型，并在 METABRIC 队列中进行验证。根据中位风险评分将患者分为高危组和低危组，在此基础上，探讨肿瘤突变负荷与免疫浸润的关系，以及 SNPs 与 HER2 阳性乳腺癌预后的关系。通过临床样本收集与 qRT-PCR 鉴定相关基因表达情况，通过生存分析比较不同基因表达水平患者的生存情况，并分析影响 HER2 阳性乳腺癌患者生存情况的危险因素，进一步验证相关基因是否可以成为预测乳腺癌的指标，为乳腺癌患者预后的预测及治疗方案的制定提供有价值的依据。

二、本研究如何进行？

1.通过生物信息学与临床相结合的方法，通过从公共数据库对 HER2 阳性乳腺癌 mRNA 表达矩阵以及临床信息的获取，通过 R 语言等相关工具与算法，构建铁死亡相关基因 HER2 阳性乳腺癌风险评分模型，筛选出相关基因并构建风险评分，并评估风险评分与免疫细胞浸润、SNP、TMB、药物敏感性等方面的相关性。

2.选取经病理诊断证实为 HER2 阳性型乳腺浸润性癌且均具有完整的临床病理资料和存档的冰冻新鲜组织标本 12 例。

3.应用 qRT-PCR 检测 12 例 HER2 阳性型乳腺癌组织及 12 例癌旁组织中的目标基因表达水平

4.通过查阅病例收集患者临床病理资料（年龄、肿瘤大小、淋巴结状态、远处转移、组织学分级、Ki67 指数、分化程度、肿瘤分期、病理类型、淋巴血管浸润等），并对病人进行随访。

三、参加本研究需做什么？

术前细针穿刺活检诊断为乳腺癌的患者，知情同意下，术中会留取少量癌组织及癌旁组织用于后期 qRT-PCR 实验。具体样本留取流程为：术前细针穿刺活检诊断为乳腺癌的患者，术中进行癌灶切除或者全乳房切除后，在病理科协助下，收取少量癌及癌旁组织，并立即储存在病理科-80℃低温冰箱中。待术后出具病检及免疫组化结果，选取 HER2 阳性乳腺癌患者癌及癌旁的的样本 12 对，在山西医科大转化医学中心实施 qRT-PCR 实验测定相应目标基因的表达情况。

四、参加本研究有什么获益？

如果您同意参加本研究，您可能不会有直接受益。但本研究可能会进一步讨论铁死亡相关基因是否可以成为预测 HER2 阳性型乳腺癌的指标，为乳腺癌患者预后的预测及治疗方案的制定提供有价值的依据，为未来铁死亡相关基因的靶向治疗能否成为克服 HER2 阳性型乳腺癌耐药的新方向提供理论依据。

五、如果在参加研究期间受到损害怎么办？

本实验对受试者无特殊损害，选取经病理诊断证实为 HER2 阳性型乳腺浸润性癌且均具有完整的临床病理资料和术中新鲜组织。应用 qRT-PCR 检测 HER2 阳性型乳腺癌组织及癌旁组织中的表达水平，对患者进行随访，我们将在法律允许范围内尽一切努力保护您的个人信息，如果涉及到文章发表等，不会出现您的姓名、身份证等可能识别身份的信息。如确定信息泄露，会根据相关法律法规给予相应补偿。

六、个人信息如何保密？

您的信息将保留在医院，研究医生、研究主管部门、伦理委员会被允许查阅您的信息。我们将在法律允许范围内尽一切努力保护您的个人信息，如果涉及到文章发表等，不会出现您的姓名、身份证等可能识别身份的信息。

九、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研究，该决定不会影响您的治疗。

如果您决定退出本研究，请通知您的研究医生。为保障您的安全，您可能会被要求进行相关检查。

受试者声明：

我已详细阅读与本研究相关的介绍，并和研究医生进行了讨论，完全理解可能产生的风险和受益，并自愿参加本项研究。

我将收到一份签过字的知情同意书。

受试者签名：

联系电话：

日期： 年 月 日

研究者声明：我确认已向患者解释了本研究的详细情况，特别是参加本研究可能的风险和受益。

研究者签名：

联系电话：

日期： 年 月 日