

Título: Estudio prospectivo de las características de los pacientes con tumores cerebrales intra-axiales y su manejo terapéutico, en instituciones españolas.

Código promotor: GEINO 010

Código AEMPS: GEI-QUI-2010-01

Versión Fecha: 3.0 de 27 de Diciembre de 2011

Investigador Coordinador: Dr. Miguel Gil Gil, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet, Barcelona

Promotor: Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO)

CONFIDENCIAL

La información contenida en este documento es propiedad de GEINO y, por tanto, se le facilita de forma confidencial para que lo revise usted, su equipo investigador, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades competentes. Esta información no será revelada a otras personas sin la previa autorización por escrito de GEINO, excepto en la medida en que sea necesario para obtener el consentimiento informado de las personas que van a ser incluidas en el estudio

1 RESUMEN

1.1 Identificación del Promotor y dirección

GEINO

C/ Conde de Aranda, nº 20, 5º derecha

C. P. 28001 Madrid

1.2 Título del estudio

Estudio prospectivo de las características de los pacientes con tumores cerebrales intra-axiales y su manejo terapéutico, en instituciones españolas.

1.3 Código del protocolo

Código promotor: GEINO 010

Código AEMPS: GEI-QUI-2010-01

1.4 Investigador coordinador

Dr. Miguel Gil Gil, Instituto Catalán de Oncología, Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet, Barcelona.

1.5 Tipo de Centros donde se prevé realizar el estudio

El estudio se llevará a cabo en los Servicios de Oncología de centros pertenecientes al territorio español y miembros del GEINO.

1.6 CEIC que lo evalúa

CEIC del Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet, Barcelona.

1.7 Objetivo principal

El objetivo principal de este estudio es hacer una descripción de las características clínicas, anatomopatológicas, moleculares y manejo terapéutico de los tumores cerebrales intra-axiales en pacientes atendidos en distintas instituciones sanitarias españolas.

1.8 Diseño

Estudio postautorización de seguimiento prospectivo, observacional, multicéntrico llevado a cabo en hospitales del territorio español.

Los datos clínicos sobre la evolución y manejo terapéutico de los tumores cerebrales intra-axiales de los pacientes, se recogerán en el cuaderno de recogida de datos (CRD) del Anexo 1.

1.9 Enfermedad o trastorno en estudio

Tumor cerebral intra-axial.

1.10 Población en estudio y número total de sujetos

Pacientes diagnosticados con un tumor cerebral intra-axial, hayan o no recibido tratamiento para su enfermedad a partir de Enero 2010. Se prevé incluir aproximadamente 384 pacientes.

1.11 Calendario estimativo

Presentación del estudio al CEIC: Julio 2010

Presentación CCAA: Marzo de 2011.

Periodo de inclusión: Mayo/Junio de 2011 – Mayo/Junio 2013.

Fin del periodo de seguimiento: Noviembre/Diciembre de 2013.

Cierre de la base de datos: 2 meses.

Análisis estadístico: 2 meses.

1.12 Fuente de financiación

Roche Farma S.A. asume la financiación del estudio de acuerdo con las directrices del presente protocolo. Esta financiación incluye la totalidad de los materiales de investigación, el coste de los procesos de registro y control ante el Comité y autoridades sanitarias, el diseño, mantenimiento y gestión de la base de datos, los honorarios de los profesionales involucrados en la recogida y análisis de datos, y el coste del análisis estadístico de la información y los informes que se generen.

Roche Farma S.A. garantiza la no interferencia en los procesos de selección de los casos, análisis de la información y/o presentación de resultados, o cualquier otro proceso que pueda incidir en los resultados del estudio. La financiación será en todo caso independiente de los resultados del estudio.

ÍNDICE

1 RESUMEN	2
1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROMOTOR Y DIRECCIÓN	2
1.2 TÍTULO DEL ESTUDIO	2
1.3 CÓDIGO DEL PROTOCOLO	2
1.4 INVESTIGADOR COORDINADOR	2
1.5 TIPO DE CENTROS DONDE SE PREVÉ REALIZAR EL ESTUDIO	2
1.6 CEIC QUE LO EVALÚA	2
1.7 OBJETIVO PRINCIPAL	2
1.8 DISEÑO 2	
1.9 ENFERMEDAD O TRASTORNO EN ESTUDIO	2
1.10 POBLACIÓN EN ESTUDIO Y NÚMERO TOTAL DE SUJETOS	2
1.11 CALENDARIO ESTIMATIVO	2
1.12 FUENTE DE FINANCIACIÓN	3
2 INFORMACION GENERAL	6
2.1 IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	6
2.1.1 <i>Código</i>	6
2.1.2 <i>Título</i>	6
2.1.3 <i>Tipo de estudio</i>	6
2.2 DATOS SOBRE EL PROMOTOR	6
2.3 DURACIÓN PREVISTA	6
3 JUSTIFICACIÓN	7
3.1 ANTECEDENTES	7
3.1.1 <i>Los tumores cerebrales</i>	7
3.1.2 <i>Factores asociados al desarrollo de un tumor cerebral</i>	14
3.1.3 <i>Clasificación anatomopatológica, diagnóstico y manejo terapéutico de los tumores cerebrales</i>	14
3.2 JUSTIFICACIÓN	15
3.3 BIBLIOGRAFÍA	16
4 OBJETIVO PRINCIPAL	17
5 FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO	17
6 DISEÑO DEL ESTUDIO	17
6.1 TIPO DE ESTUDIO	17
6.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN	17
6.2.1 <i>Criterios de inclusión</i>	17
6.2.2 <i>Criterios de exclusión</i>	17
6.3 CRITERIOS DE RETIRADA	18
6.4 PERÍODO DE OBSERVACIÓN	18
6.5 DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO Y EXPOSICIÓN	18
6.6 SELECCIÓN DEL GRUPO CONTROL	18
6.7 DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA	18
7 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA	18
8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
8.1 INTRODUCCIÓN	19
8.2 ASPECTOS FINALES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
8.2.1 <i>Objetivo principal</i>	20
8.2.2 <i>Objetivo secundario</i>	20
8.3 ASPECTOS GENERALES DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
9 ASPECTOS ÉTICOS	21

9.1	CONSIDERACIONES GENERALES.....	21
9.2	EVALUACIÓN BENEFICIO-RIESGO	21
9.3	HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO.....	21
9.4	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS.....	21
9.5	INTERFERENCIA CON LOS HÁBITOS DE PRESCRIPCIÓN DEL MÉDICO.....	22
10	MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS	22
11	PLANES DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	22
12	CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	22
12.1	PLAN DE TRABAJO	22
12.2	USO DE MEDIOS ELECTRÓNICOS	23
12.3	INFORMES DE SEGUIMIENTO Y FINAL	23
12.4	CONDICIONES DE PUBLICACIÓN.....	23
ANEXO 1.	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	24
ANEXO 2.	CONFORMIDAD DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA.....	25
ANEXO 3.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	26
ANEXO 4.	FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	27

2 INFORMACION GENERAL

2.1 Identificación del estudio

2.1.1 Código

Código promotor: GEINO 010

Código AEMPS: GEI-QUI-2010-01

2.1.2 Título

Estudio prospectivo de las características de los pacientes con tumores cerebrales intra-axiales y su manejo terapéutico en instituciones españolas.

2.1.3 Tipo de estudio

Estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en centros del territorio español y miembros del GEINO.

2.2 Datos sobre el promotor

GEINO

C/ Conde de Aranda, nº 20, 5º derecha

C.P. 28001 Madrid

2.3 Duración prevista

Se presenta un calendario estimativo:

Cierre de la base de datos: 2 meses.

Análisis estadístico: 2 meses.

Presentación del estudio al CEIC: Julio 2010

Presentación CCAA: Marzo de 2011.

Periodo de inclusión: Mayo/Junio de 2011 – Mayo/Junio 2013.

Fin del periodo de seguimiento: Noviembre/Diciembre de 2013.

Cierre de la base de datos: 2 meses.

Análisis estadístico: 2 meses.

3 JUSTIFICACIÓN

3.1 Antecedentes

3.1.1 Los tumores cerebrales

Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres (mortalidad total hombres y mujeres 26.6%)¹.

Según datos recogidos por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, las cifras de los tumores en el encéfalo son:

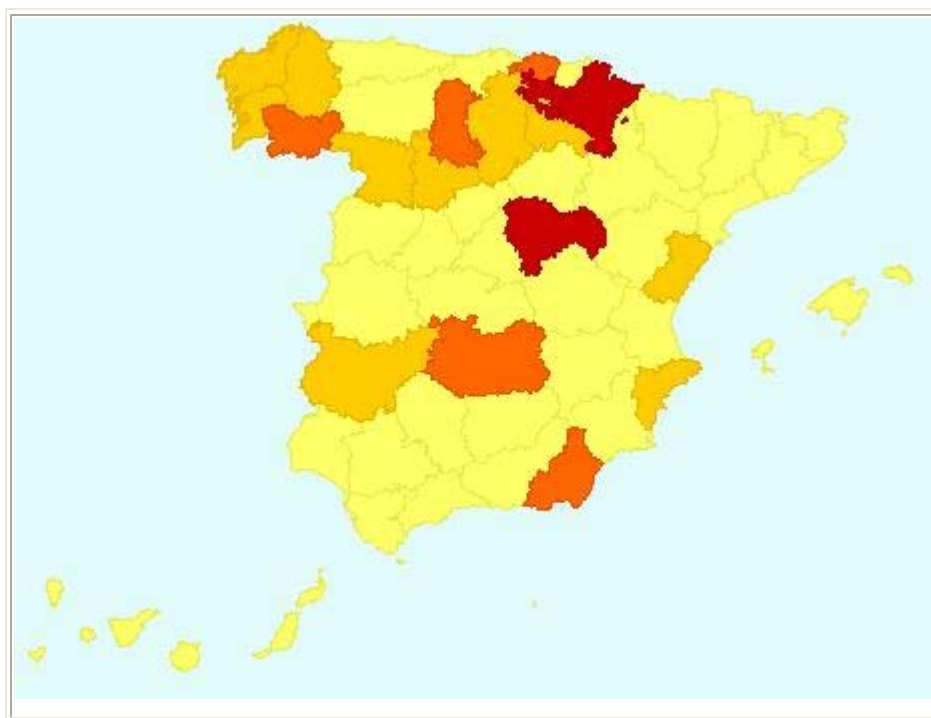
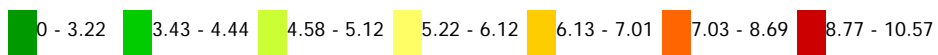
	Edad promedio defunción	Tasa ajustada x 100.000 habitantes (población estándar europea)	Tasa ajustada x 100.000 habitantes (población estándar mundial)	Nº defunciones
Hombres 2006	61.58	5.70	4.20	1387
Hombres 1996	59.40	5.64	4.26	1130
Mujeres 2006	64.67	3.72	2.73	1120
Mujeres 1996	62.15	3.53	2.67	849

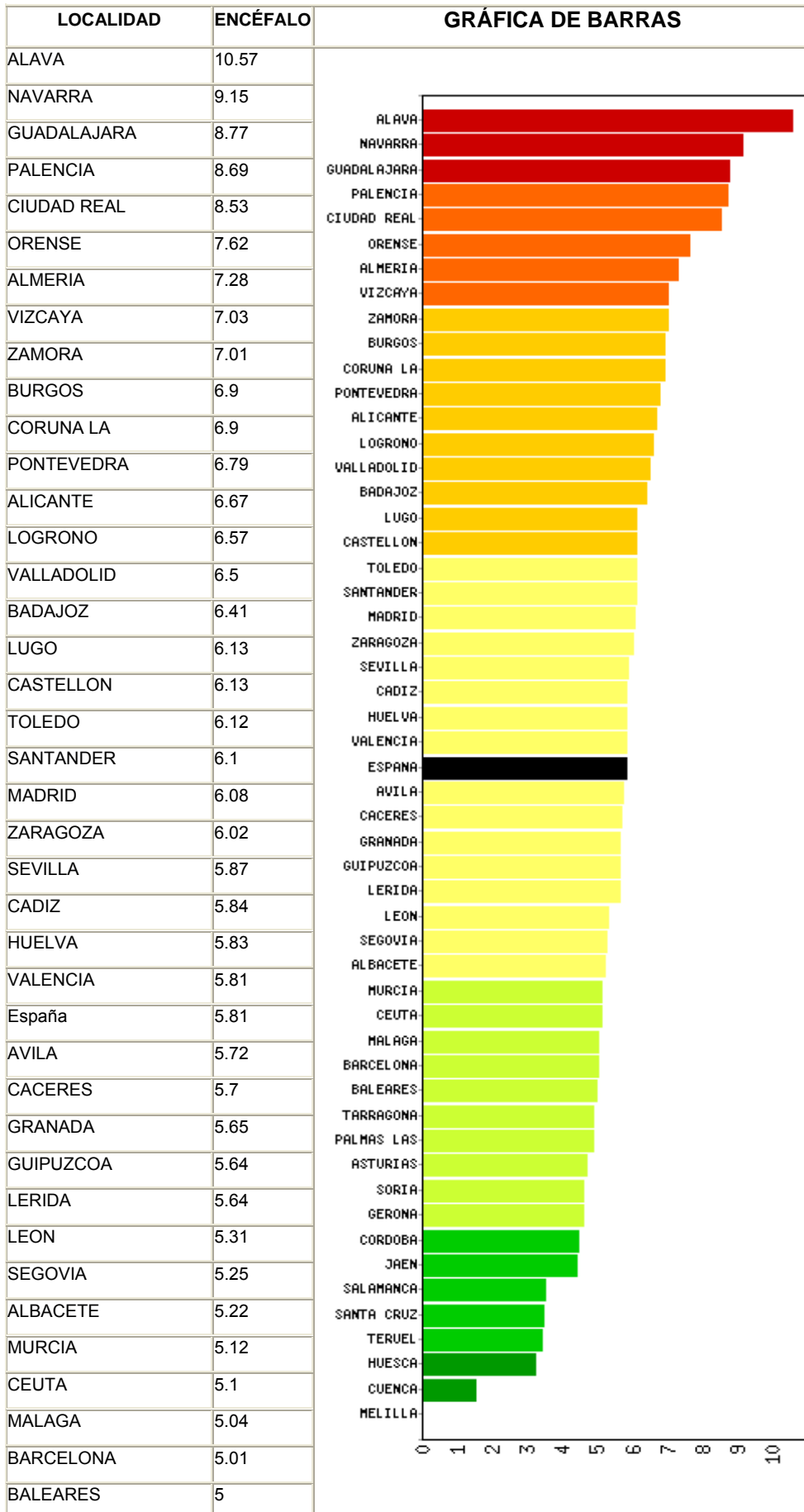
Esto muestra el ascenso de la incidencia de esta patología en los últimos años en España, tanto en hombres como en mujeres.

Respecto a las tasas de mortalidad por provincias españolas, debido a un tumor cerebral, podemos observar algunas diferencias en las distintas regiones^{2,3}, y puede ser debido a las diferentes técnicas de imagen y mayor o menor accesibilidad a la asistencia sanitaria:

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

CÁNCER DE ENCÉFALO
AÑO 2007 - SEXO MASCULINO
TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000



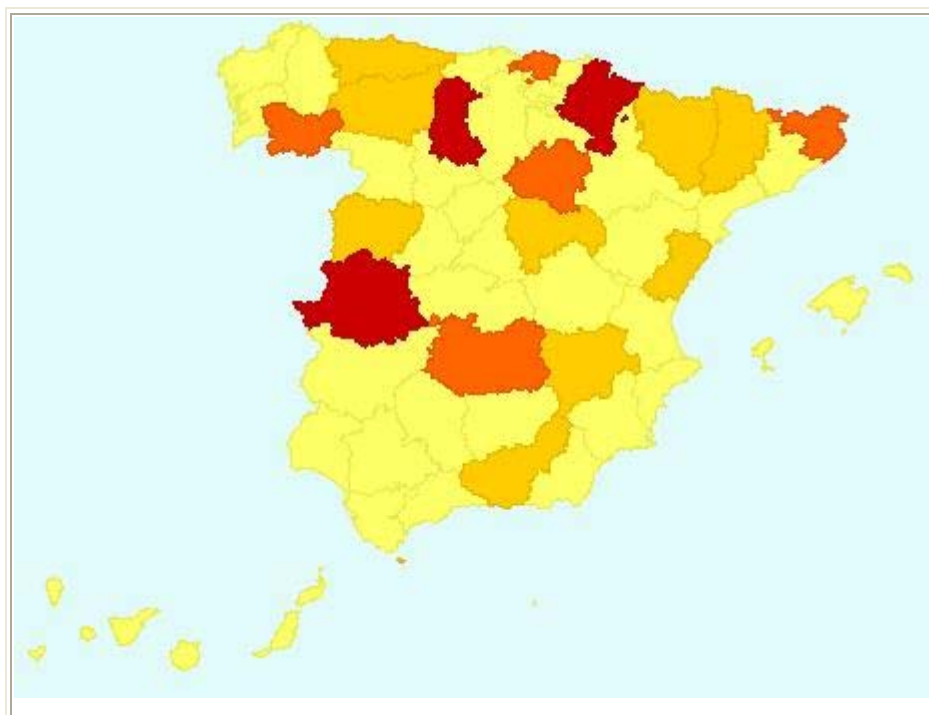
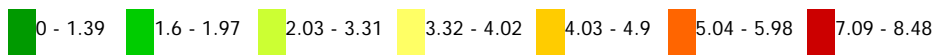


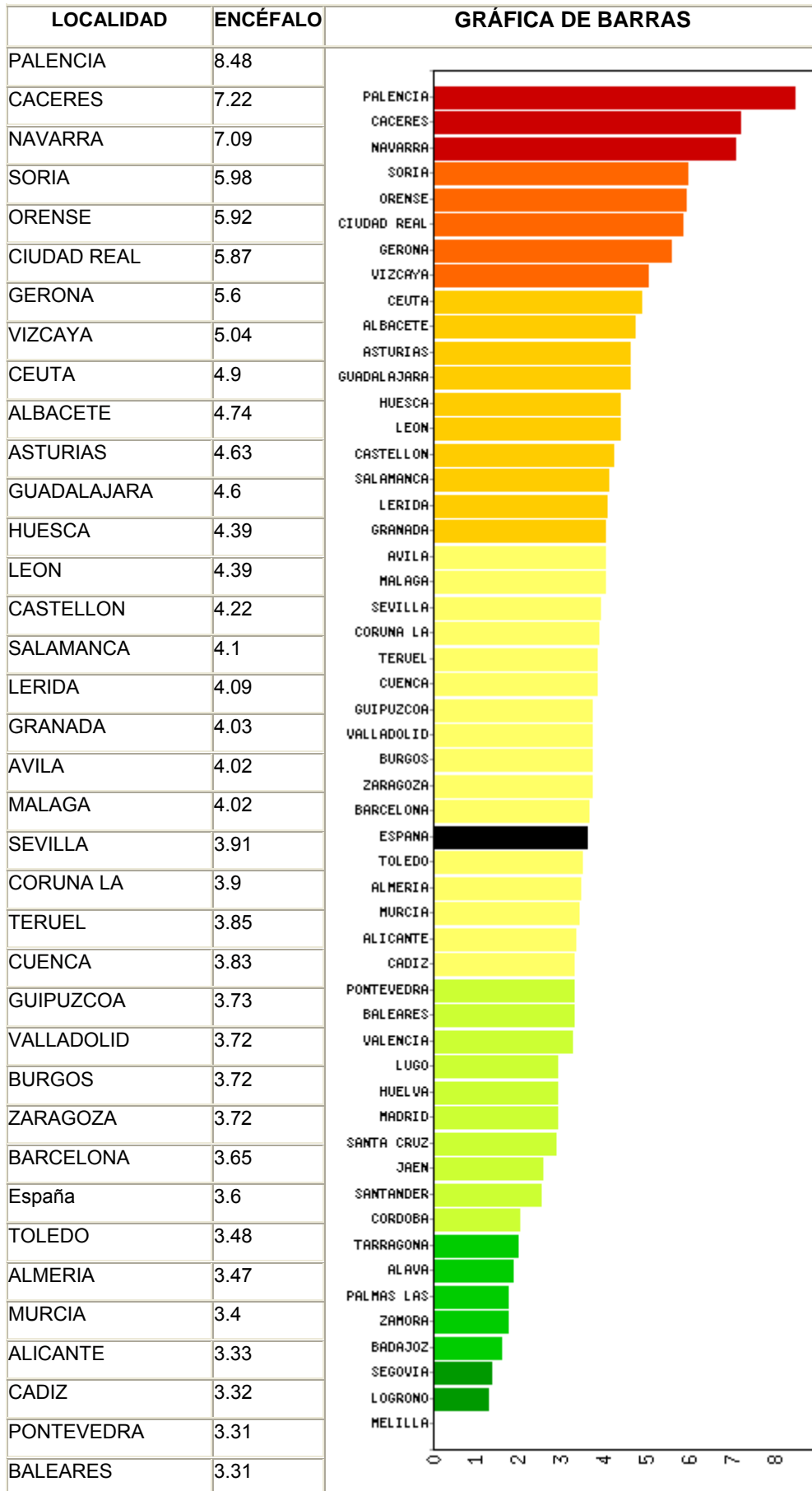
TARRAGONA	4.9
PALMAS LAS	4.89
ASTURIAS	4.72
SORIA	4.59
GERONA	4.58
CORDOBA	4.44
JAEN	4.41
SALAMANCA	3.53
SANTA CRUZ	3.49
TERUEL	3.43
HUESCA	3.22
CUENCA	1.54
MELILLA	0

MAPAS DE MORTALIDAD PROVINCIAL

CÁNCER DE ENCÉFALO
AÑO 2007 - SEXO FEMENINO

TASA AJUSTADA A LA POBLACIÓN EUROPEA/100,000





VALENCIA	3.28
LUGO	2.93
HUELVA	2.92
MADRID	2.9
SANTA CRUZ	2.89
JAEN	2.56
SANTANDER	2.54
CORDOBA	2.03
TARRAGONA	1.97
ALAVA	1.86
PALMAS LAS	1.76
ZAMORA	1.76
BADAJOS	1.6
SEGOVIA	1.39
LOGRONO	1.3
MELILLA	0

Dentro de los tumores que pueden afectar a la población, los tumores del sistema nervioso central (SNC), representan aproximadamente entre el 3 y el 5%, incluyendo tumores cerebrales primarios y metástasis de otros tumores primarios^{4,5}.

Los gliomas malignos son el tipo de tumor cerebral primario más frecuente, constituye la tercera parte de todos los casos diagnosticados, y representa alrededor del 80% todos los tumores malignos del cerebro y el sistema nervioso central (SNC)⁶.

Dentro de los gliomas, el glioblastoma multiforme (GBM) o astrocitoma grado IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el tumor cerebral más frecuente, constituye entre el 60-70% de los gliomas malignos y es el tumor cerebral maligno más agresivo.

La tasa de incidencia de gliomas en las distintas regiones europeas es de 2.2-6.5 casos x 100.000 habitantes en hombres y 1.9-5.4 por 100.000 habitantes en mujeres⁷. Datos similares a los EU^{8,9}.

El GBM aparece en su mayor parte en adultos (mediana de la edad en el momento del diagnóstico: 64 años) y se calcula que su incidencia es de 3.05/100.000 en los Estados Unidos y de menos de 2/100.000 en Europa. Con una supervivencia global al cabo de uno y cinco años del 29% y 3%, respectivamente, el pronóstico del GBM sigue siendo especialmente desfavorable^{6,10}. Otros tumores frecuentes son los oligodendrogiales (oligodendrogliomas y oligoastrocitomas) constituyen alrededor del 40%^{5,11}.

También se encuentra una relación entre el tipo de tumor y la edad del paciente, los astrocitomas pilocíticos y los tumores embrionarios/PNET/meduloblastoma, son más frecuentes en niños, y los meningiomas y glioblastomas en adultos⁴.

3.1.2 Factores asociados al desarrollo de un tumor cerebral

Algunos tumores presentan patrones específicos de mortalidad e incidencia en diferentes comunidades autónomas o provincias, cuyo origen desconocemos en gran medida, pero que podrían estar relacionados con factores ambientales – de tipo socio-sanitario¹, exposiciones a factores de riesgo relacionados con las condiciones de vida y calidad del entorno, como puede ser la dieta, tabaco, ocupación social, exposición a campos electromagnéticos, uso de teléfonos móviles, etc. Pero sólo los factores genéticos y síndromes hereditarios se han podido asociar con un mayor riesgo de desarrollar un tumor cerebral^{12,13}.

3.1.3 Clasificación anatomopatológica, diagnóstico y manejo terapéutico de los tumores cerebrales

En los tumores cerebrales, el estudio multidisciplinar es fundamental, ya que en función del diagnóstico de un tipo u otro de tumor, se realiza la elección del tratamiento. Se utiliza el esquema de clasificación de la OMS, sistema de gradación estándar (grado I-IV) para la clasificación de los tumores del sistema nervioso central en la oncología clínica⁴.

Además del sistema de grados, en los gliomas se aplican unos criterios histológicos para establecer el grado tumoral, que son: atipia nuclear, mitosis, proliferación microvascular y necrosis.

En el diagnóstico ha habido grandes avances, obteniéndose un diagnóstico más preciso que facilita la elección posterior del tratamiento en función del tipo de tumor:

- Resonancia magnética (perfusión, difusión, espectroscopía...), técnica de imagen de elección hoy en día.
- Técnicas neuroquirúrgicas (biopsia estereotáxica, neuronavegación, mapeos...) ^{15,16}.
- Técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) y moleculares, que facilitan el grado tumoral y la tipificación del tumor.
- Marcadores moleculares: Análisis de la presencia de mutaciones por pérdida de heterocigocidad de 1p/19q en tumores cerebrales de estirpe glial, la mutación TP53 en astrocitoma difuso, la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y sus mutaciones, expresando la variante EGFRvIII y PTEN conservado, en astrocitomas grado III y GBM, metilación del promotor del gen O⁶-metilguanina-DNA metiltransferasa (MGMT) ¹⁷⁻²⁰.

Las opciones terapéuticas del paciente dependen de varios factores, como la localización y tamaño tumoral, estado general de salud y edad del paciente²¹.

Actualmente también se están incluyendo marcadores moleculares en el momento de la decisión del tratamiento del paciente aunque hasta ahora, en el caso del GBM, el tratamiento estándar en pacientes de nuevo diagnóstico, es el tratamiento combinado de irradiación local junto con temozolomida y administración posterior de temozolomida durante 6 ciclos²².

En el caso de los gliomas, la tasa de recurrencia es casi del 100% en áreas cercanas al tumor, y las opciones de tratamiento son limitadas con un pronóstico bastante pobre. Según datos históricos publicados, sólo el 10% de los pacientes con GBM recurrente, responden al tratamiento con quimioterapia y solo el 15% están vivos sin progresión de su enfermedad a los 6 meses²³⁻²⁸. En el tratamiento del GBM recurrente, se han publicado algunas novedades de estudios fase II con bevacizumab, donde se ha obtenido una mejoría en la eficacia del tratamiento^{29,30}, en tasa de respuesta (28.2% y 37.8%), en supervivencia libre de progresión a los 6 meses (42.6% y 50.3%) y en supervivencia global (9.2 meses y 8.7 meses)³¹.

3.2 Justificación

El objetivo de este estudio prospectivo es describir la situación actual de los tumores cerebrales intra-axiales en nuestro país, describir las características epidemiológicas de los principales tumores cerebrales intra-axiales diagnosticados y analizar y actualizar los principales datos, ya que los estudios epidemiológicos referentes a las neoplasias del SNC, muestran gran variabilidad en los datos.

Debido a esta variabilidad a nivel regional^{32, 33}, de diagnóstico y abordaje terapéutico, la finalidad de este estudio es obtener una visión de la situación de los tumores cerebrales intra-axiales a nivel nacional y poder conocer y analizar las causas de estas diferencias, para intentar lograr en un futuro, homogeneizar y optimizar el tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales intra-axiales en España. Para ello es necesario crear una base de datos a nivel nacional.

Este estudio sobre los tumores cerebrales intra-axiales contribuiría al esfuerzo de la comunidad biomédica por consensuar el diagnóstico y las terapias que son administradas a las personas que padecen un tumor cerebral en función de las características individuales de cada paciente, y obtener información actualizada sobre esta población nacional de pacientes.

3.3 Bibliografía

1. <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>. La situación del cáncer en España 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III.
2. http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp
3. <http://193.146.50.130/ariadna.php>
4. CBTRUS (2005-2006). Primary Brain Tumours in the United States Statistical Report 1998-2002.
5. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, Vecht C. Glioblastoma in adults. Crit Rev. Oncol Hematol. 2008;67:139-152.
6. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005.
7. Curado MP EB, Shin HR, Storm H et al. Cancer Incidence in Five Continents 2007. Vol IX.
8. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumours. Neurol Clin 2007; 25:867-890, VII.
9. Wrensch M, Min Y, Chew T et al. Epidemiology of primary brain tumours: current concepts and review of the literature. Neuro Oncol 2002; 278-299.
10. Central Brain Tumour Registry of the United States (2005),(CBTRUS; <http://www.cbtrus.org>)
11. CBTRUS (2005-2006). Primary Brain Tumours in the United States Statistical Report 1998-2002.
12. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R and Gronberg H. Genetic epidemiology of glioma. Br J Cancer 2001;84:429-34.
13. Ohgaki H. Epidemiology of brain tumors. Methods Mol Biol 2009;472:323-42.
14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (EDS) 2007. WHO Classification of tumours of the central nervous system. IARC, Lyon.
15. Inskip PD, Tarone RE, Hatch EE, Wilcosky TC, Shapiro WR, Selker RG et al. Cellular-telephone use and brain tumors. N Engl J Med 2001;344:79-86.
16. Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA and Ryken TC. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973 to 2001. Neurosurg Focus 2006;20:E1.
17. Van den Bent MJ, Kros JM. Predictive and Prognostic Markers in NeuroOncology. J Neuropathol Exp Neurol 2007; 66: 1074-1081.
18. Yip S, Iafate AJ, Louis DU. Molecular Diagnostic Testing in Malignant Gliomas: A Practical Update on Predictive Markers. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67: 1-15.
19. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR Kinase inhibitors. N Engl J Med 2005; 353: 2012-2024.
20. Riemenschneider MJ, Reifenberger G. Molecular Neuropathology of Gliomas. Int J Mol Sci 2009; 10:184-212.
21. Stupp R et al. Ann Oncol 2007; 18 (supplement 2): ii69-ii70.
22. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for GBM. N England J Med 2005; 352:087-996.
23. Wong et al. J Clin Oncol 1999; 17 (8): 2572-2578.
24. Ballman et al. Neuro Oncol 2007.
25. Lamborn et al. Neuro Oncol 2008.
26. Fine et al. ASCO 2008.
27. Friedman et al. J Clin Oncol 2009.
28. Cloughesy et al. Cancer 2003; 97: 2381-2386.
29. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. J Clin Oncol. 2007; 25:4722-9.
30. Gil-Gil, M. Martínez-García M, Reynes G, et al Combination of bevacizumab plus irinotecan in recurrent high grade gliomas: A retrospective study of efficacy and safety. Pro ASCO 2008.
31. Friedman HS, Prados MD, Wen PY et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. J Clin Oncol 2009; 27: 4733-4740.
32. M. Ruiz-Tovar et al. Brain cancer incidence in the provinces of Zaragoza and Navarre (Spain): effect of age, period and birth cohort. Journal of the Neurological Sciences 164 (1999) 93-99.
33. López-Abente, Pollán, Ardanaz et al. Geographical pattern of brain incidence in the Navarre and Basque Country regions of Spain. Occup Environ Med 2003; 60:504-508.

4 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio es hacer una descripción de las características clínicas, anatomopatológicas, moleculares y manejo terapéutico de los tumores cerebrales intra-axiales en pacientes atendidos en distintas instituciones sanitarias españolas.

5 FUENTE DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO

La información será obtenida, en todos los casos, de la historia clínica y/o de la entrevista a los pacientes que hayan otorgado su consentimiento para la utilización de sus datos. El estudio se realizará en los Servicios de Oncología de centros españoles, recogiendo las condiciones de actuación médica según la práctica clínica habitual.

Al ser un estudio observacional prospectivo no se realizará ninguna intervención en los pacientes, ya sea diagnóstica o de seguimiento, relacionada con el estudio.

6 DISEÑO DEL ESTUDIO

6.1 Tipo de estudio

Estudio prospectivo, multicéntrico llevado a cabo en hospitales del territorio español.

Los datos clínicos sobre la evolución y manejo terapéutico de los tumores cerebrales intra-axiales de los pacientes, se recogerán en el cuaderno de recogida de datos (CRD) del Anexo 1.

6.2 Definición de la población

Se incluirán los datos provenientes de pacientes con un tumor primitivo intra-axial del Sistema Nervioso Central.

Se detalla a continuación el listado de tumores que podrían incluirse en el estudio, aunque este listado no limita la posible inclusión de otros tumores cerebrales intra-axiales:

- | | |
|--|---------------------------------------|
| 1. Glioblastoma (Grado IV) | 11. Meduloblastoma |
| 2. Astrocitoma Anaplásico (Grado III) | 12. PNET |
| 3. Astrocitoma de bajo grado (Grado II) | 13. Pineocitoma de bajo grado |
| 4. Astrocitoma pilocítico y otros gliomas de Grado I | 14. Pineocitoma intermedio |
| 5. Oligodendroglioma Anaplásico (Grado III) | 15. Pinealoblastoma |
| 6. Oligoastrocitoma Anaplásico (Grado III) | 16. Tumor Rabdoide / Teratoma Atípico |
| 7. Oligodendroglioma (Grado II) | 17. Papiloma de plexos coroideos |
| 8. Oligoastrocitoma (Grado II) | 18. Carcinoma de plexos coroideos |
| 9. Ependimoma (Grado II) | 19. Tumor de células germinales |
| 10. Ependimoma Anaplásico (Grado III) | 20. Linfoma primitivo del SNC |
| | 21. Neurofibroma o Schwannoma |

6.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes mayores de edad (≥ 18 años) diagnosticados de un tumor cerebral intra-axial que hayan recibido o no tratamiento para su enfermedad.

Pacientes que hayan otorgado su consentimiento informado por escrito.

6.2.2 Criterios de exclusión

Pacientes que no satisfagan las condiciones para ser incluidos en el estudio, es decir, quedarán excluidos aquellos pacientes menores de 18 años y los que no tengan un tumor cerebral intra-axial.

6.3 Criterios de retirada

El paciente se considerará incluido en el estudio cuando, cumpliendo con los criterios de selección, dé su consentimiento y se registren los datos correspondientes en el cuaderno.

El participante podrá revocar en cualquier momento su consentimiento para formar parte del estudio, así como la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive para el responsable ni perjuicio alguno.

6.4 Período de observación

Se trata de un estudio en el que se procederá a la recogida de los datos en el CRD durante la evolución de la enfermedad del paciente, siendo el tiempo estimado de observación de 6 meses.

6.5 Descripción del tratamiento y exposición

Tratamiento para los distintos tumores cerebrales intra-axiales en condiciones de práctica clínica habitual y de acuerdo con la ficha técnica de cada producto.

No se establece ninguna restricción referente al uso de tratamientos concomitantes en este protocolo, para los pacientes incluidos en el estudio.

Los pacientes serán seguidos por los investigadores participantes según la práctica clínica habitual en cada centro participante, no habiéndose establecido en el protocolo una recogida de datos a intervalos de tiempo concretos con el fin de recoger información real de la actuación de los investigadores en este tipo de pacientes.

Puesto que el estudio es observacional, no se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

6.6 Selección del grupo control

Este estudio plantea el análisis de una única cohorte de pacientes, por lo que no existe grupo control.

6.7 Determinación del tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de la muestra, se basará en determinar una cantidad de pacientes que permita lograr el objetivo principal del estudio.

Objetivo principal del estudio: Hacer una descripción de las características clínicas anatomopatológicas, moleculares y manejo terapéutico de los tumores cerebrales intra-axiales en pacientes atendidos en distintas instituciones sanitarias españolas.

El cálculo del tamaño de la muestra se ha basado en el objetivo principal del estudio, siendo éste evaluar las diferentes características anatomopatológicas, moleculares y las distintas terapias administradas para los tumores cerebrales intra-axiales en pacientes atendidos en instituciones sanitarias españolas.

Con el fin de obtener una muestra representativa, con la que poder detectar un porcentaje del 40%, de pacientes con unas características comunes en cuanto a sus características anatomopatológicas, moleculares y las distintas terapias administradas para los tumores cerebrales intra-axiales con un nivel de confianza del 95% y error relativo del 5% (precisión de $\pm 5\%$; IC95%:(35%-45%) se necesitarían incluir un mínimo de 365 pacientes. Considerando un 5% de pérdidas deberíamos incluir un mínimo de 384 pacientes.

7 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDIDA

Para la consecución de los objetivos de este estudio, prospectivo, multicéntrico que se detallan en el apartado 4, se recogerán las variables que se detallan a continuación:

Datos demográficos:

- edad,
- sexo,
- ECOG,
- etnia.

Historia familiar del cáncer:

- familiares de primer grado,
- familiares de segundo grado,
- tipo de cáncer.

Antecedentes personales de cáncer:

- tumores previos,
- fecha de diagnóstico,
- tumores cerebrales previos,
- fecha de diagnóstico,
- comorbilidades asociadas.

Datos del tumor:

- tamaño del tumor,
- localización,
- grado tumoral,
- marcadores.

Diagnóstico:

- síntomas previos,
- fecha diagnóstico,
- fecha de la RMN,
- Karnofsky PS.

Manejo terapéutico:

- tratamientos
 - quimioterapia, fecha, esquema y respuesta,
 - cirugía, fecha y tipo de cirugía,
 - radioterapia, fecha, tipo de radioterapia y dosis administrada,

Seguimiento:

- fecha de la progresión,
- lugar de la progresión,
- tratamiento a la recaída
 - fecha,
 - esquema,
 - respuesta.
- estado del paciente,
- fecha último contacto,
- fecha de exitus.

8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

8.1 Introducción

La propuesta de métodos de análisis estadístico que se muestra a continuación, constituye una síntesis de los métodos a emplear en este estudio para aplicarlos sobre los datos recogidos y dar respuesta al objetivo principal.

Se proporcionará el número total de pacientes incluidos en el estudio, detallándose la distribución de frecuencias de los pacientes evaluables y no evaluables y su distribución por centros.

Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo y en el caso de variables cualitativas se presentará la distribución de

frecuencias absolutas y porcentajes. En los casos en que fuera preciso, se calcularán los intervalos de confianza al 95%.

No se imputarán los datos en ausencia y se dejarán como perdidos. De resultar de interés algún subgrupo en particular de pacientes podrán realizarse los subanálisis para estos grupos en correspondencia con los análisis planteados en los puntos anteriores.

Para la realización del análisis se utilizará el software SPSS Versión 15.0 o posterior.

8.2 Aspectos finales del análisis estadístico.

Además de la descripción global de la muestra y los puntos descritos anteriormente, para lograr los objetivos finales del estudio se plantean específicamente las estrategias de análisis siguientes.

8.2.1 Objetivo principal

Para la descripción de las variables englobadas como objetivo principal se proporcionará el intervalo de confianza al 95%.

En relación con los datos demográficos se describirán las variables: edad, sexo, ECOG y etnia. La edad se describirá mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo. En el caso de sexo, ECOG y etnia se presentará la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

En relación con la historia familiar del cáncer, las variables (familiares de primer grado, familiares de segundo grado, tipo de cáncer) serán descritas mediante la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. Además, las variables familiares de primer y segundo grado se describirán mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo,

Las variables relacionadas con los antecedentes personales de cáncer, tumores previos, tumores cerebrales previos y comorbilidades asociadas se describirán mediante la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. El tiempo desde el diagnóstico de los tumores previos y desde el diagnóstico del tumor actual se describirán mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo.

En relación con la información del tumor, la localización y el grado tumoral, se describirán mediante la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que el tamaño tumoral se describirá mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo. Las variables relacionadas con el diagnóstico, los síntomas que llevaron al diagnóstico y el Karnofsky PS se describirán mediante la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

Respecto a los marcadores tumorales, se describirán mediante la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes.

En relación al manejo terapéutico de los pacientes, se presentará la distribución de frecuencias del primer tratamiento recibido por los pacientes tras el diagnóstico del tumor cerebral; Cirugía, quimioterapia neoadyuvante, radioterapia adyuvante o quimioterapia adyuvante.

Adicionalmente se proporcionará la descripción de las características de los tratamientos recibidos presentando la distribución de frecuencias del tipo de cirugía, esquema de tratamiento, tipo y ciclos administrados para la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante, y el tipo de radioterapia adyuvante. Se presentará la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo del tiempo en tratamiento y número de ciclos recibidos para los tratamientos quimioterápicos y del tiempo en tratamiento y dosis total de radioterapia.

Se proporcionará la distribución de frecuencias de los pacientes que progresan así como de los pacientes que presentan recaída de la enfermedad y la localización de la recaída. El tiempo desde que el paciente recibe el primer tratamiento tras el diagnóstico hasta que el paciente recae se describirá mediante la media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo.

Se proporcionará la distribución de frecuencias del número de tratamientos para la recaída recibidos indicando además el tipo de tratamiento administrado y tipo de quimioterapia, en caso de que el paciente reciba tratamiento quimioterápico.

8.2.2 Objetivo secundario

Se realizará un análisis de la supervivencia global, incluyendo los pacientes de los que se disponga de la fecha de fallecimiento o de información del curso de la enfermedad al menos 6 meses posteriores a la fecha del diagnóstico.

Para realizar este análisis se utilizará la fecha de diagnóstico y la fecha de exitus del paciente.

Definimos supervivencia global como el tiempo que transcurre en meses desde que el paciente es diagnosticado de un tumor cerebral intra-axial hasta que el paciente fallece. Si el paciente no hubiera fallecido se utilizará la fecha del último seguimiento recogido en el CRD. Se representará el gráfico de Kaplan-Meier, proporcionándose la mediana y el intervalo de confianza al 95%.

Por otro lado, se hará un análisis descriptivo de la respuesta obtenida tras el tratamiento administrado, tanto al diagnóstico como en las sucesivas recaídas.

En el caso de las variables analizadas como objetivo principal se realizarán análisis exploratorios por comunidad autónoma así como por tipo de tumor, para aquellas variables que el Comité Científico considere de interés.

8.3 Aspectos generales del análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos del estudio será realizado por personal del departamento de biometría de la compañía APICES SOLUCIONES, S.L.

9 ASPECTOS ÉTICOS

9.1 Consideraciones generales

El estudio se llevará a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS–, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008). Ésta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

9.2 Evaluación beneficio-riesgo

Puesto que se trata de un estudio observacional prospectivo, el presente estudio no tiene posibilidad de generar ningún riesgo sobre los pacientes estudiados al no suponer ningún cambio en el tratamiento ni en los procedimientos diagnósticos a los que se sometería al paciente en condiciones de seguimiento clínico habitual.

9.3 Hoja de información y formulario de consentimiento

A cada persona que se le proponga participar en el estudio, se le entregará un documento escrito denominado "Hoja de información al paciente", que contendrá la información relevante y necesaria para el paciente (Anexo 3).

El investigador responsable del estudio informará al paciente, contestará a sus dudas y preguntas, y de acuerdo con la normativa vigente, obtendrá el consentimiento del paciente.

El paciente participante en el estudio podrá revocar en cualquier momento su consentimiento para la utilización de sus datos en el análisis, sin justificar su decisión, y sin que por ello se derive para el responsable ni perjuicio alguno.

9.4 Confidencialidad de los datos

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos del estudio, sólo tendrán acceso a los mismos, el investigador y su equipo de colaboradores, el Comité Ético de Investigación Clínica y las autoridades sanitarias pertinentes.

Los datos del investigador y del estudio serán introducidos y tratados en un fichero propiedad de APICES SOLUCIONES, S.L., que se tratará conforme a lo que dispone la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio.

APICES SOLUCIONES, S.L. acepta que los datos finalmente registrados en la base de datos central serán propiedad de GEINO.

9.5 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

El proyecto aquí planteado no interfiere en ningún caso con los hábitos de tratamiento, ya que se limita a una recogida de datos de pacientes en los que el médico ya ha definido el tipo de tratamiento a utilizar para tratar al paciente.

10 MANEJO Y COMUNICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Debido al diseño EPA-SP del estudio, considerado de seguimiento prospectivo, las sospechas de reacciones adversas graves que se detecten durante el transcurso del mismo se notificarán al punto de contacto designado por el órgano competente en materia de farmacovigilancia de la comunidad autónoma donde ejerza su actividad el profesional sanitario que notifique el caso, en un plazo máximo de 15 días naturales desde que se tuvo conocimiento de sospecha de la reacción adversa. Teniendo en cuenta que el promotor es un grupo de profesionales podrá optar, para la notificación, por una de las siguientes opciones: 1) tarjeta amarilla al centro autonómico de farmacovigilancia correspondiente, indicando en observaciones el nombre y código del estudio del cuál proviene; o 2) utilizar la carga on-line a través del portal SINAEM de la AEMPS, siguiendo las instrucciones publicadas por la AEMPS (se recomienda esta segunda opción).

11 PLANES DE DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Toda la información relacionada con el estudio es considerada confidencial y propiedad del promotor hasta su publicación, no podrá ser revelada a otros sin previo consentimiento escrito del promotor y no podrá ser utilizada excepto para la realización de este estudio.

Sólo el promotor o sus representantes pueden hacer extensible a los médicos y a los organismos reglamentarios la información obtenida en este estudio, excepto si es requerido mediante una orden.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas científicas, y/o difundidos a través de comunicaciones a congresos.

Respecto a la política de autorías y publicación de resultados, se observarán las normas establecidas por el promotor.

- La publicación del estudio se realizará en revistas científicas y con mención de los Comités Éticos de Investigación Clínica correspondientes.
- El orden de autores en las publicaciones será el siguiente: como primer autor aparecerá el investigador coordinador del estudio, y como co-autores el resto de investigadores por orden de aparición según el número de pacientes reclutados, y teniendo en cuenta la limitación del número de autores establecido por la editorial de la revista a la que se envíe el manuscrito para su publicación.
- Cuando se haga público el desarrollo y resultados del estudio, en todo caso, se hará constar el origen de los fondos para su realización.
- Se mantendrá en todo momento el anonimato de los casos incluidos en el estudio.
- Los resultados o conclusiones de este estudio se comunicarán, de forma prioritaria, en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

12 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

12.1 Plan de trabajo

El estudio se desarrollará mediante la cumplimentación de un cuestionario que recoge toda la información disponible consignada en la historia clínica y la información facilitada por el paciente y el investigador.

En ningún caso la información recogida incluirá datos que permitan conocer la identidad del paciente. A cada paciente incluido en el estudio se le asignará un código de 5 dígitos. Los tres primeros corresponderán al código del investigador/centro, y los dos últimos se adjudicarán de forma correlativa a la entrada de los pacientes en el estudio, comenzando por 01.

La recogida de datos se realizará mediante un cuaderno de recogida de datos en formato electrónico. Los datos registrados serán analizados por personal del departamento de biometría de la compañía

APICES SOLUCIONES, S.L. Los datos se registrarán en el momento de la inclusión del paciente para conocer su situación basal y el seguimiento a los 6 meses.

12.2 Uso de medios electrónicos

Como se ha comentado anteriormente el estudio está implementado mediante la metodología denominada e-Clinical, basada en la recogida de datos en formato electrónico a través de una página Web.

Todos los datos recibidos por medio del uso de la metodología e-Clinical, se almacenan en los servidores central de APICES, los cuales están sometidos a los procedimientos de trabajo oportunos para cumplir con la norma FDA 21 CFR Part. 11 y por consiguiente garantizan la confidencialidad, seguridad y autenticidad de los mismos.

La adaptación de norma 21 CFR Part. 11 asegura que los datos recibidos por medio de transmisión electrónica son tan válidos como los originales recibidos en papel. Dicha norma marca las reglas para el uso de los datos electrónicos y define los requerimientos de todos los sistemas para la recogida, almacenamiento, mantenimiento y seguridad de los mismos.

A cada investigador se le hará entrega mediante documento cerrado un nombre de usuario y una contraseña compuesta de entre 4 y 6 dígitos. Estos códigos están considerados confidenciales e intransferibles y están sometidos a las mismas normas de confidencialidad que el resto de los documentos, incluido el propio protocolo.

La CRO y el promotor del estudio tendrán códigos de acceso exclusivamente para la lectura de los e-CRDs, también entregados mediante documento cerrado. En ningún momento podrán modificar la información registrada en ellos por el investigador.

Es responsabilidad de los investigadores mantener en secreto sus contraseñas y no revelarlas a terceras partes.

12.3 Informes de seguimiento y final

Tras el cierre del estudio se realizará el análisis estadístico y se presentará un informe con los datos descriptivos, que será revisado y aprobado por GEINO.

Una copia del mismo deberá hacerse llegar al Comité Ético de Investigación Clínica que haya autorizado la realización del mismo.

El promotor del estudio presentará los informes de seguimiento y final, en los plazos establecidos y comunicará, en caso de que se produjera, la interrupción del estudio y las razones de la misma, a la AEMPS y a las CCAA implicadas.

12.4 Condiciones de publicación

Mediante la firma del presente protocolo, el Investigador Principal acepta los términos de la política de publicaciones del estudio GEINO 010 y se compromete a respetarlos.

1. La publicación de este estudio prospectivo se realizará en revistas científicas y con mención del Comité Ético de Investigación Clínica al que se haya sometido el estudio para aprobación.
2. Cuando se haga público el desarrollo y el resultado del estudio, en todo caso se hará constar el origen de los fondos para su realización; en este caso Roche Farma S.A..
3. Se mantendrá en todo momento el anonimato de los casos incluidos en el estudio.
4. Los resultados o conclusiones de este estudio se comunicarán prioritariamente en publicaciones científicas antes de ser divulgados al público no sanitario.

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos

Se adjunta en documento aparte.

Anexo 2. Conformidad del Comité Ético de Investigación Clínica

Se adjuntará en documento aparte, una vez se obtenga la referida conformidad.

Anexo 3. Hoja de información al paciente

Se adjunta en documento aparte.

Anexo 4. Formulario de consentimiento informado

Se adjunta en documento aparte.