

Título: Estudio epidemiológico observacional descriptivo sobre los Cánceres de Origen Desconocido

Acrónimo: RECOD - Re gistro E spañol de Cáncer de Origen Desconocido

Promotor: Grupo Español de Investigación en cáncer de Origen desconocido (GECOD)

Investigador coordinador :

Dra Isaura Fernández Pérez- Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo- Grupo de investigación de Oncología Traslacional, del Instituto de Investigación Galicia Sur (IISGS).Vigo

Contacto: isaura.fernandez.perez@sergas.es

Investigadores Colaboradores:

Dra. Lara Iglesias Docampo. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Dr Ferrán Losa Gaspá - Hospital de Sant Joan Despí- Moisés Broggi (ICO - L'Hospitalet.

Dr Antonio Casado Herráez- Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Dra. Gemma Soler González. Hospital Durán i Reynals (ICO - L'Hospitalet). Barcelona.

Dra Carmen Beato Zambrano – Hospital Universitario de Jerez de la frontera.Cádiz

Dr. Federico Longo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Dr. Roberto Antonio Pazo Cid- Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Dra. Alejandra Jiménez Ortiz- Hospital Universitari I Politecnic La Fe. Valencia.

Dra. Olatz Etxaniz Ulazia- Hospital Germans Trias i Pujol (ICO – Badalona.

DURACIÓN DEL PROYECTO : 10 AÑOS

ÍNDICE

1. Resumen	pág. 3
2. Diseño	pág. 4
3. Antecedentes y estado actual del tema	pág. 6
4. Justificación y objetivos	pág. 9
5. Duración	pág. 11
6. Metodología	pág. 12
7. Plan de difusión	pág.17
8. Estado de financiación del proyecto	pág.21
9. Desglose gastos	pág. 22
10. Variables a recoger	pág. 23
11. Bibliografía	pág. 26

1. RESUMEN:

El cáncer de origen desconocido (COD) es una entidad que representa un 3-5% de todos los tumores diagnosticados y se trata del décimo tipo de tumor con mayor frecuencia en países desarrollados.

En España al igual que en otros países, existe una gran variabilidad en cuanto a la metodología diagnóstica y al manejo terapéutico de los pacientes diagnosticados de COD, pues no existen estudios de registro, y además las opciones terapéuticas son escasas. A pesar de que se conoce su heterogeneidad el tratamiento es igual independiente del tipo histológico y de la biología molecular de cada subtipo que compone el COD.

Desde GECOD nos propusimos realizar un registro para conocer la verdadera incidencia de COD en nuestro país, la variabilidad terapéutica, el uso de plataformas diagnósticas y el pronóstico de los subtipos tumorales que componen esta entidad.

2.DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio multicéntrico, no post-autorización de tipo epidemiológico observacional, de seguimiento de una cohorte ambispectiva de pacientes, para el funcionamiento y uso de un registro de tumores: CÁNCER DE ORIGEN DESCONOCIDO (COD) con fines de investigación biomédica.

El registro será de ámbito nacional y participarán los centros con facultativos miembros del grupo español GECOD. La identificación, de los pacientes, mediante una disociación reversible (codificación), es necesaria para poder realizar dicho seguimiento y además resulta imprescindible para evitar la duplicación de la información.

Aunque se recoge información sobre medicamentos en fase de comercialización y utilizados según las condiciones autorizadas en su ficha técnica, o bien en condiciones normales de uso, éstos no constituyen el factor de exposición fundamental investigado.

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que estará determinada por la práctica clínica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir uno u otro tratamiento estará claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

La recogida de datos se llevará a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes desde el diagnóstico de un COD hasta el éxitus o fin del seguimiento por cualquier causa.

GECOD funcionará con una base común y centralizada de recogida de datos para todos los centros asociados, con la que se pretende agilizar el acceso y la utilización a todos los notificadores, en condiciones de seguridad, respetando los principios de protección

de datos y confidencialidad amparados por la Ley.

El método seguido como norma general consistirá en solicitar el consentimiento informado específico a los pacientes cuyos datos se pretende recoger, o a sus tutores legales, lo cual legitima ética y legalmente el estudio. En estos casos se incluyen datos como la fecha de nacimiento del paciente, así como su género. De este modo no se recoge información sensible no justificada por los fines previstos del estudio, respetando en todo momento la Ley de Protección de datos Personales y garantía de los derechos digitales (Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018).

2.1. Comité Ético de Investigación Clínica que lo evalúa

El estudio se someterá a la **evaluación del Comité de Ética de Investigación de Pontevedra, Vigo y Ourense.**

Adicionalmente, los aspectos locales del protocolo deberán ser evaluados por los CEICs de cada centro participante, y se solicitará autorización expresa a las Direcciones Médicas o Gerencias de cada centro, según sus procedimientos locales, para el acceso a la información contenida en las Historias Clínicas de los pacientes con fines de registro e investigación epidemiológica respetando en todo momento el anonimato en la explotación de la información contenida.

2.2. Centros donde se lleva a cabo el Registro

El registro de los casos será de ámbito nacional en la red de hospitales con algún miembro que pertenezca al grupo GECOD, y en los servicios de oncología médica que prestan atención sanitaria multidisciplinar a los pacientes diagnosticados de COD.

2.3 Casos candidatos para el registro:

Serían aquellos casos diagnosticados como “Cáncer de origen desconocido” , que engloba a aquellos tumores que se diagnostican en estadio metastásico y , en los cuales, tras un proceso diagnóstico correcto, no es posible llegar a dilucidar el origen del tumor primario.

De acuerdo con la definición de población del estudio y la definición de la enfermedad establecidos en esta memoria científica, los pacientes se seleccionan a partir de los casos diagnosticados, tratados o seguidos por los notificadores de GECOD en sus

Centros Sanitarios de trabajo.

Para evitar que un mismo caso sea registrado por dos o más notificadores, en los centros sanitarios con varios notificadores se nombra un coordinador que controla los casos incluidos en su centro y se instrumentan medidas de prevención en la herramienta controlando duplicidades en variables como (fecha de nacimiento, sexo, centro, diagnóstico).

Respecto a la inclusión de pacientes fallecidos se admitirá su inclusión siempre y cuando no conste oposición manifiesta en la historia clínica por parte del fallecido.

2.4. Número de pacientes y población diana.

Todos los pacientes con COD atendidos en los hospitales en los que trabajan los notificadores miembros de GECOD, son candidatos a ser incluidos en el estudio y seguidos en el tiempo, al tratarse de un estudio de registro y sin precedentes en nuestro medio es imposible estimar el número de pacientes a incluir.

3. Antecedentes y situación actual del tema:

La entidad de “Cáncer de origen desconocido” engloba a aquellos tumores que se diagnostican en estadio metastásico y , en los cuales, tras un proceso diagnóstico correcto, no es posible llegar a dilucidar el origen del tumor primario (1). Se debe a que las células tumorales, que se generan en un determinado órgano, metastatizan a otros órganos , llegando a desaparecer o enmascarar el lugar donde surgió la primera célula cancerosa . Este hecho da lugar a una situación difícil porque las decisiones terapéuticas en oncología se deciden en función del tipo tumoral y de las alteraciones moleculares presentes , pero también en función del origen primario del tumor.

Esta entidad representa un 3-5% de todos los tumores diagnosticados y se trata del décimo tipo de tumor con mayor frecuencia en países desarrollados. Se presenta por igual en hombres y mujeres y la edad mediana de diagnóstico son los 60 años.(2)

Las manifestaciones clínicas se deben generalmente a la afectación del órgano donde se han generado las metástasis, los síntomas más frecuentes son: astenia, anorexia y pérdida de peso, a los que se suman los síntomas de la afectación por las metástasis como dolor, tos o disnea.

Para concluir que estamos ante un carcinoma de origen desconocido, se debe realizar una adecuada **anamnesis y exploración clínica** detallada. La historia clínica debe incluir siempre hábitos tóxicos, historia quirúrgica, neoplasias previas e historia familiar. La exploración debe incluir cabeza y cuello, recto, testículos en el hombre y área ginecológica y mama en la mujer. Además de la historia clínica, se aconseja realizar la siguiente batería de pruebas diagnósticas:(3)

Análisis de sangre con pruebas de función hepática, renal, recuento de células sanguíneas, electrolitos como el calcio y parámetros con valor pronóstico.

Marcadores tumorales: son proteínas que producen las células tumorales en ocasiones y que circulan por la sangre. Existen algunos muy característicos de ciertos tumores y que nos pueden ayudar a conocer el origen. β HCG y α feto proteína en tumores de origen testicular, β 2 microglobulina en linfomas y mielomas, PSA en tumores de próstata, cromogranina en tumores neuroendocrinos, y otros menos específicos.

Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis: nos proporciona información sobre qué órganos están afectados por el tumor y puede sugerir el origen.(3)

Otras pruebas a considerar en determinadas ocasiones:

Gastroscopia y colonoscopia: Se deben realizar en presencia de síntomas digestivos o test de sangre oculta en heces positivo.

Fibrobroncoscopia:solo si se sospecha que el origen es el pulmón. Se hacen cuando hay afectación de los ganglios del mediastino o síntomas respiratorios.

Mamografía y/o Resonancia magnética de mamas: si se manifiesta como ganglios en axilas y/o se sospecha un tumor de mama.

Exploración del área de boca, nariz y garganta (ORL): en caso de carcinomas escamosos que se manifiestan afectación ganglionar ganglio en cuello. Se deben tomar biopsia de las zonas sospechosas.

Exploración ginecológica de cuello de útero y vulva (mujeres) o área genital en varones: en caso de ganglios en la región inguinal con células de carcinoma escamoso.

Examen ginecológico con ecografía, citología: sobre todo en adenocarcinomas que se manifiesten en peritoneo, membrana que recubre intestinos.

Ecografía testicular: en casos de masa mediastínica o retroperitoneal, de manera

característica en el varón joven.

Laparotomía exploradora: raramente se llega a esta intervención. Consiste en realizar una cirugía para explorar los órganos abdominales y tomar biopsias de los que resulten sospechosos.

Tomografía de emisión de positrones (PET): No está indicado de manera rutinaria en todos los casos de carcinoma de origen desconocido, pero puede colaborar a esclarecer el origen del tumor hasta en un 37% de los casos. Se debería realizar ante localizaciones o afectación en la que sea posible tratamiento radical.(4)

Biopsia del tejido tumoral: en todos los casos, a ser posible amplia para poder realizar las técnicas de IHQ recomendadas o incluso si procede realizar estudio molecular mediante perfiles génicos.(5) (6)

Mediante estos proyectos, especialmente con los registros, se pretende conocer fundamentalmente y como aproximación inicial, cuál es la magnitud real en nuestro entorno de este tipo de neoplasias.

En un segundo lugar, se trata de acumular experiencia en torno al manejo realizado de estos pacientes, para tras realizar un análisis crítico de lo observado, poder consensuar guías o recomendaciones útiles que puedan ser empleadas por los diferentes profesionales que se enfrentan día a día a estos casos, intentando así homogeneizar tratamientos y optimizar los resultados obtenidos en este contexto.

En el caso de los tumores de origen desconocido en nuestro país, a día de hoy, no existe ningún estudio multicéntrico que permita registrar los datos epidemiológicos y clínicos asociados a éstos, por lo que es considerado prioritario entre los objetivos del GECOD.

El estudio RECOD se plantea una como una recogida de datos epidemiológicos, de utilidad pública y con vocación de proveer a la Comunidad Científica de la información que precise para llevar a cabo estudios observacionales académicos en patologías infrecuentes.

4. Calendario

Fecha de solicitud de clasificación a la AEMPS: según el Real Decreto 957/2020, del 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano (Nota Informativa MUH (FV), 17/2020), los estudios observacionales

son precisan control ni clasificación por la AEMPS.

Fecha estimada de inicio: según aprobación de Comité de Ética, se prevé el inicio de inclusión de pacientes en junio de 2022.

6. justificación y objetivos

El diagnóstico de cáncer de origen desconocido constituye una entidad con un subgrupo con características específicas y es clasificado además como una entidad rara. No existen datos reales de efectos de los tratamientos en los tumores de baja incidencia, y los datos específicos publicados son escasos y con estudios de baja calidad, por lo que un estudio de estas características es considerado prioritario entre los objetivos del GECOD.

Se trata de un estudio de ámbito nacional que nos permita registrar, mediante un cuaderno de recogida de datos “on-line”, los datos que permitan establecer el perfil del enfermos con tumores diagnosticados como cáncer de origen desconocido, sus características fisiopatológicas y clínicas, así como las diferentes maniobras de tratamiento empleadas durante el manejo de estos enfermos, de los resultados obtenidos con las mismas y, por supuesto de sus toxicidades. De este modo, además de poder acumular experiencia en relación con la potencial utilidad de los tratamientos utilizados en este tipo de pacientes en nuestro entorno que posibilite generar como ya se ha dicho “guías de consenso”, se podrían orientar futuras líneas de investigación clínica de interés en enfermos con este tipo de tumores.

Para ello se desea crear una base de datos común para que aquellos profesionales que se den de alta como miembros del grupo, puedan acceder a dicha base y aportar los datos de sus enfermos, previa obtención de un consentimiento informado elaborado al uso.

6.3 objetivo principal:

- El desarrollo de una base de datos a través de una página web con fines de investigación clínica y epidemiológica que sea accesible a miembros de GECOD, en función de los permisos inherentes al perfil de cada usuario, que garantice una recogida, explotación y análisis riguroso de los datos y de la información contenida, fomente la calidad de las publicaciones científicas, e incremente el conocimiento de los

COD con el fin de optimizar el tratamiento, la evolución de los pacientes y la posibilidad de comparar variables con las de otras series o grupos.

- Conocer el perfil epidemiológico y clínico de los cánceres de origen desconocido en la población que consulta en los diferentes centros de atención hospitalaria especializada en España.

7. Duración prevista de la recogida de datos y fechas referencia de recogida de datos

RECOD es un estudio diseñado para la recogida de datos de pacientes con COD relativos a la epidemiología, las características patológicas, los estudios diagnósticos, el tratamiento y el seguimiento.

Se estima un marco temporal de la recogida de datos, debido a la baja incidencia de este tipo de casos, de 10 años, ampliable en caso de necesidad a través de una nueva solicitud de modificación del proyecto al comité de ética correspondiente.

Debido al corte temporal propuesto para la recogida de datos del estudio, y dado que es estudio prospectivo – retrospectivo, se ha establecido una fecha efectiva que limite los casos recogidos a los que tengan una fecha de diagnóstico no anterior al año 2015.

8. Estructura y organización

Se trata de un estudio de ámbito nacional. Su estructura consta de promotor (el grupo GECOD), coordinadores nacionales (por parte de GECOD), un comité científico, una empresa tecnológica proveedora de servicios E-CRD y una amplia red de notificadores que son investigadores miembros de GECOD. También puede ser necesario la incorporación de un monitor.

Este estudio se gestiona basándose en el presente protocolo y en un manual de procedimiento, siguiendo las normas de Good Registry Practice de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) y las directrices éticas sobre la creación y uso de bases de datos con fines de investigación biomédica del Instituto de Salud Carlos III.

Respecto a la confidencialidad con el tratamiento de datos tanto los notificadores como la empresa proveedora de servicios deberán cumplir la normativa vigente sobre la Ley de protección de Datos (reglamento general de protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), siendo el promotor del estudio el responsable de establecer dichos

acuerdos.

11. Promotores del estudio

GECOD es un grupo cooperativo multidisciplinar ya consolidado que se creó con el fin de aunar y coordinar esfuerzos en el ámbito nacional con varios objetivos fundamentales entre los que destaca la investigación clínica y traslacional, la difusión de sus resultados en congresos y publicaciones científicas así como la realización de actividades formativas y de mejora de la calidad asistencial.

GECOD nace en junio de 2018 fruto de la inquietud y entusiasmo de un grupo de profesionales, poniéndose en marcha poco después el primer simposio nacional patrocinado por el grupo. Actualmente cuenta con un buen número de hospitales adscritos. GECOD está inscrito como Grupo Cooperativo dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) con sede en Madrid.

Los fines de esta asociación son:

1. Aglutinar y facilitar la labor investigadora de los oncólogos médicos y otros especialistas afines, con actividad profesional en España, y cuyo interés incluya los cancer de origen desconocido.
2. Promover y llevar a cabo actividades de investigación , en especial a través de ensayos clínicos multicéntricos. También podrán llevarse a cabo otros tipos de investigaciones, como estudios de factores pronósticos, estudios básicos, etc...
3. Presentar en congresos y publicar en revistas de ámbito nacional o internacional los resultados de las investigaciones.
4. Cooperar con otras entidades públicas o privadas, de ámbito nacional o internacional, con fines de investigación y formación, así como en actividades que persigan la mejora de la calidad científica y asistencial en el área de su competencia.
5. Promover el intercambio y perfeccionamiento de conocimientos entre sus socios.
6. Procurar asistencia a sus socios para el desarrollo de la actividad científica propia del Grupo.

12. Coordinadores del estudio y comité científico

Actuarán como coordinadores y administradores de la Base de Datos y Responsable del Control de Calidad los doctores :

Dr Ferrán Losa Gaspá - Hospital de Sant Joan Despí- Moisés Broggi (ICO - L'Hospitalet.

Dr Antonio Casado Herráez- Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Dra Isaura Fernández Pérez- Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo- Grupo de investigación de Oncología Traslacional, del Instituto de Investigación Galicia Sur (IISGS).Vigo

Dra. Lara Iglesias Docampo. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Dra. Gemma Soler González. Hospital Durán i Reynals (ICO - L'Hospitalet). Barcelona.

Dra Carmen Beato Zambrano – Hospital Universitario de jerez de la frontera. Cádiz

Dr. Federico Longo. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Dr. Roberto Antonio Pazo Cid- Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Dra. Alejandra Jiménez Ortiz- Hospital Universitari I Politecnic La Fe. Valencia

Dra. Olatz Etxaniz Ulazia- Hospital Germans Trias i Pujol (ICO - Badalona

Las funciones de Comité Científico la realizará la Junta Directiva de GECOD, que son los mismos coordinadores del registro.

Su función es la de dirigir la evolución del estudio, analizar las propuestas de explotación de la información, resolver las dificultades planteadas en la logística por el Coordinador y planear nuevas estrategias. Recibirá propuestas de investigadores de GECOD para posibles explotaciones de datos y publicaciones de resultados, seleccionando las oportunas con criterios de prioridad y calidad. Las publicaciones tendrán un responsable y los miembros necesarios para proponer el análisis de datos, su interpretación y preparación del manuscrito hasta su publicación.

El Comité Científico es responsable del fichero, decidiendo su creación, mantenimiento, aplicación, y también su finalidad, contenido y uso, es decir, tiene capacidad de decisión sobre la totalidad de los datos registrados en dicho fichero.

13. Proveedor de servicios E-CRD

El desarrollo tecnológico e informático y el mantenimiento de la página web del estudio, la estructura y el modelo de datos, la administración técnica, y el hosting de la base de datos serán encargados a una **empresa tecnológica proveedora de servicios E-CRD y E-CMI, y será financiado por el grupo GECOD.**

Esta empresa es responsable de las operaciones y procedimientos técnicos de carácter automatizado o no, que permitan el tratamiento, recogida, grabación, conservación, elaboración, modificación, bloqueo, filtración y cancelación, así como las cesiones de

datos que resulten de comunicaciones, consultas, interconexiones y transferencias.

Como mencionamos anteriormente se seguirá la normativa vigente respecto a la confidencialidad y protección de datos de carácter personal, siendo responsable el promotor del estudio de establecer dichos acuerdos.

14. Notificadores y centros informantes

La organización del trabajo de registro de los casos se fundamenta en la amplia red de notificadores distribuida por toda la geografía española.

Son los facultativos que tienen la autorización de GECOD para acceder a RECOD para registrar nuevos casos.

Todos los notificadores de RECOD deben ser miembros de GECOD . Los requisitos, funciones y obligaciones de los miembros del grupo se encuentran recogidas en sus estatutos, entre los que se incluyen la condición obligatoria de estar en posesión del título de Licenciado / Grado en Medicina y Cirugía.

Cuando haya más de un notificador por centro, los implicados decidirán por consenso el nombramiento de un coordinador con la finalidad de evitar introducir pacientes duplicados.

Los notificadores tienen la responsabilidad y compromiso de introducir información coherente, veraz y completa, además de mantener actualizada la información introducida, con revisión de los datos al menos una vez al año.

RECOD es un estudio central basado en una red de centros hospitalarios que informan de los casos. Los centros informantes serán aquellos centros que dispongan de un miembro de GECOD en los servicios implicados y que hayan conseguido las autorizaciones pertinentes para poder registrar los datos. GECOD como promotor del estudio, se reserva el derecho de seleccionar y gestionar los centros participantes.

15. Monitor

Si fuera necesario y en caso que sea factible operativamente se podrá incorporar la figura del monitor, que con la autorización de GECOD accederá a los datos de todos los casos del estudio, para realizar funciones de revisión, corrección y generación manual de alertas de calidad de los datos

En caso de que se incorpore esta figura el promotor será responsable de garantizar los acuerdos de confidencialidad según la normativa vigente.

El monitor tendría la responsabilidad de comprobar periódicamente que la información introducida por los notificadores es coherente y completa y de generar alertas en caso de inconsistencia de los datos.

16. DATOS A REGISTRAR

16.1. Datos a registrar

Todos los datos de RECOD se recogerán en un cuaderno de recogida de datos electrónico al que se accederá mediante un enlace a un sitio web que cumple con la normativa aplicable. La información se extraerá de los datos disponibles en la historia clínica de los pacientes , entre la que se incluyen datos epidemiológicos y terapéuticos (incluyendo datos de intervenciones médicas y/o quirúrgicas). Ver anexo 1 con las variables a incluir.

16.3. Recogida de información

Una vez el paciente acepte su participación en el estudio, o se hayan empleado una cantidad de tiempo, gastos o trabajo proporcionados sin obtener una respuesta negativa por su parte, se recogerá la información de la historia clínica con el fin de obtener los datos necesarios y cumplimentar los formularios electrónicos del estudio diseñados a tal efecto.

En las sucesivas visitas de seguimiento según la práctica clínica habitual de cada centro, se recogerán las variables relacionadas con las respuestas a los tratamientos recibidos y con el estado vital del paciente y seguimiento (nuevas neoplasias, cambio de tratamiento, causas del fallecimiento).

La normalización en la recogida de los datos, es imprescindible para el buen funcionamiento del estudio, ya que son muchos y diferentes los notificadores implicados y los avances en el conocimiento de los COD exigiendo su actualización de forma permanente. Esta normalización afecta tanto a la identificación y uso de las fuentes de información (exhaustividad), como al seguimiento de las instrucciones para la recopilación de los datos y la codificación de las variables (uniformidad), para que la información obtenida sea válida y fiable, permitiendo el análisis de resultados.

Para garantizar la homogeneidad en la recogida entre los diferentes notificadores, se ha creado un manual de operaciones del estudio (procedimientos, instrucciones para el uso adecuado de los índices, glosarios con definiciones precisas de cada variable,

manual de instrucciones de la base de datos, comentarios explicativos en la base electrónica, etc.).

17. Análisis de los datos

El promotor del estudio, GECOD, tiene los derechos de explotación de los datos obtenidos, acoge y custodia los mismos y actúa como Comité Científico para la aprobación de las propuestas de explotación de datos y publicación de resultados realizadas por los investigadores del Grupo.

18. Comunicación de los resultados

El grupo GECOD se adhieren al principio de liberación rápida de los datos a la comunidad científica, reconociendo dicha responsabilidad y la posibilidad de publicar análisis globales de forma periódica.

La información y los resultados que se obtengan serán presentados en congresos y revistas para garantizar su difusión. El orden de autoría se establecerá entre los investigadores y el Comité Científico, empleando como criterios la propuesta del estudio, coordinación del proyecto, análisis estadístico, elaboración del manuscrito y el número de casos aportados para el mismo.

19. POLÍTICA DE CALIDAD

GECOD , como promotor del estudio , y a través de su Junta Directiva en sus funciones de Comité Científico del estudio, manifiesta su compromiso con la Calidad del mismo a través del presente documento, y se compromete a mantenerlo, coordinarlo, explotarlo, difundirlo y a proporcionar los recursos necesarios para su cumplimiento.

19.1 Misión

La misión del estudio es realizar una recogida exhaustiva, rigurosa y completa de los datos de pacientes con COD para lograr una investigación epidemiológica y observacional que contribuya a mejorar el conocimiento de dichos tumores con el fin de optimizar el diagnóstico, el tratamiento y la evolución de los pacientes.

19.2 Visión

El estudio RECOD es un registro de utilidad pública y con vocación y compromiso de mantenerse como referente epidemiológico de los COD en España, para proveer a la Comunidad Científica de la información que precise para llevar a cabo estudios en un servicio constante a demanda.

19.3 Valores

Valores globales: se tenderá a maximizar la calidad de la información recogida, de modo que en todo momento se pueda garantizar que los datos registrados son válidos, coherentes y completos.

Valores del coordinador y promotor: trabajo orientado al objetivo, honestidad, responsabilidad, compromiso, brillantez, afán de superación, innovación y creatividad en las nuevas propuestas, capacidad de hacer equipo, formar a otros y de resolución de conflictos y toma de decisiones.

Valores del proveedor: trabajo orientado al objetivo, honestidad, responsabilidad, compromiso, brillantez, afán de superación, innovación, aprendizaje y creatividad en la ejecución de nuevas propuestas por parte del coordinador y/o promotor, desarrollo técnico continuo, flexibilidad adaptándose a los cambios y las adversidades. Valores del notificador: trabajo orientado al objetivo, honestidad, responsabilidad, compromiso, rigor, veracidad y constancia en la recogida de datos

20. Normativa aplicable

Los investigadores se atenderán estrictamente a lo dispuesto en este protocolo y a las normas de buena práctica clínica.

Siguiendo las directrices sobre estudios observacionales post-autorización (EPA) en pacientes, el protocolo del estudio será evaluado **por el Comité de Ética de Investigación de Pontevedra, Vigo, Ourense**

La revisión actual de la declaración de Helsinki es la base aceptada para la ética en investigación en seres humanos y debe ser escrupulosamente seguida y respetada por todas las personas implicadas en dicha investigación.

No se llevará a cabo ninguna intervención con ningún fin, ni diagnóstico ni terapéutico ni de otra índole para este proyecto. Toda la información se recogerá a partir de los datos disponibles en la historia clínica del paciente. Por esta razón, los investigadores entienden que se trata de un estudio puramente observacional. No obstante, puesto que la información sobre fármacos y procedimientos terapéuticos constituyen variables

muy relevantes de estudio para los proyectos de análisis y explotación de datos, aunque se solicitó a la **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)** su clasificación dentro de la categoría de **No-EPA**, siguiendo la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios post-autorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, esta orden ha sido anulada en base al Real Decreto 957/2020, del 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano (Nota Informativa MUH (FV), 17/2020), por lo cual en la actualidad los estudios observacionales no precisan control por la AEMPS.

La participación en este estudio no interfiere con otros estudios o ensayos clínicos en los que los pacientes o los investigadores puedan participar.

22. Seguridad y Confidencialidad

De conformidad con lo establecido en la LOPD, los coordinadores del estudio, en este caso los miembros de la directiva de GECOD garantizan la adopción de las medidas necesarias para asegurar el tratamiento confidencial de los datos de carácter personal.

Antes de ser incluidos en el estudio, los pacientes recibirán toda la información sobre este estudio y firmarán el consentimiento informado, respetando en todo momento el carácter confidencial y la Protección de Datos según la Disposición adicional decimoséptima de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales en temas de salud.

Se ha elaborado una hoja de información para los pacientes (**anexo de HIP**).

Únicamente los notificadores conocerán la identificación completa de sus pacientes.

En la base de datos central se recogerán de manera codificada por centro los datos relativos al paciente, como su sexo y fecha de nacimiento, que servirán para garantizar la trazabilidad de la información en el centro. De este modo no se recoge información sensible no justificada por los fines previstos del estudio.

Para acceder a la aplicación es imprescindible identificarse mediante la combinación de un nombre de usuario y una contraseña. Cada notificador solo tiene acceso a los datos por él introducidos y estrictamente necesarios para cumplir con su función.

El Administrador de la Base de Datos, el Responsable de Tratamiento, y el Monitor (si aplica) tendrán acceso a la totalidad de los datos que no están vinculados a ninguna

persona física identificable.

Las explotaciones de datos deberán ser autorizados por el Comité Científico y siempre tras la aprobación de un Comité de Ética, y en caso de cesiones de datos para análisis conjunto a un Registro Internacional, si fuera el caso, los pacientes serán identificados mediante un código numérico asignado automáticamente por la aplicación informática de forma aleatoria en el momento de iniciar cada registro de caso, con la finalidad de respetar la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, según establece la normativa vigente de Protección de datos (reglamento general de Protección de datos y Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal).

La cesión de datos a un Registro Internacional deberá ser informada y autorizada por el Comité de Ética y por los pacientes incluídos antes de proceder a la cesión mediante un nuevo Consentimiento Informado. En todos los casos se realizaría una disociación previa a la cesión, comunicándose el sexo y la edad al diagnóstico como únicos datos que garanticen la trazabilidad de la información.

Los pacientes tienen la posibilidad de negarse a dar el consentimiento, así como a revocarlo una vez otorgado.

El acceso a la información personal de los sujetos participantes quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Esta comprobación se haría en presencia del investigador principal o colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso deberán contener información que pueda identificar directamente a los sujetos participantes, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio aquí descrito y garantizando la confidencialidad, como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en España y cumpliendo con los requisitos establecidos por la ley.

23. Compromiso de publicación

Es responsabilidad del Comité Científico la preparación periódica de manuscritos monográficos o globales de resumen de los datos registrados, para su publicación. Los datos globales serán utilizados en publicaciones en congresos y revistas médicas, en las que se hará referencia a RECOD y al grupo GECOD.

24. Financiación:

El grupo cooperativo GECOD no dispone de financiación específica para el estudio de acuerdo con las directrices del presente protocolo, se utilizarán los fondos del grupo GECOD para financiar los gastos relacionados con el registro electrónico a la empresa proveedora de servicios, pero los investigadores ni los coordinadores no obtendrán remuneración alguna por la inclusión de casos en el estudio.

Anexo 1.

VARIABLES A RECOGER ESTUDIO;

A. REGISTRO

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Disponer de confirmación histológica de COD
- Consentimiento informado
- Diagnóstico de COD según criterios clasificación de Fizazi (3)

2. REGISTRO CON

- Fecha de inclusión
- Datos demográficos: Fecha de nacimiento, sexo.

3. CONSENTIMIENTO INFORMADO:

- Exitus previo a registro si/no
- Fecha éxitus si aplica
- Fecha de firma de Consentimiento informado

B. DATOS RELACIONADOS CON EL PACIENTE:

- Etnia
- Índice de Karfnoski
- Antecedentes familiares de cáncer si/no, Numero de familiares de primer grado afectos y de segundo grado afectos
- Historia previa de cáncer si/no , fecha de diagnóstico, tipo de tumor y localización
- Comorbilidad: Enfermedad cerebrovascular, patología cardiaca, Diabetes Mellitus, EPOC, HTA, insuficiencia renal, otros
- índice de Charlson

C. DIAGNÓSTICO DE COD

- Fecha de inicio de síntomas
- Fecha de inicio de estudios diagnósticos
- Fecha de diagnóstico histológico
- Pruebas realizadas: TC, RM, PET, colonoscopia, endoscopia digestiva alta, exploración ginecológica, mamografía, octreoscan, otras (señalar cuál)
- Marcadores tumorales si/no : CA125, PSA, AFP, bHCG, otros (señalar cual)
- Número de localizaciones metastásicas (número)

D. ANATOMIA PATOLÓGICA

1. Diagnóstico histológico:

adenocarcinoma bien, moderadamente, pobremente diferenciado.
Carcinoma/neoplasia indiferenciada
Carcinoma escamoso

Carcinoma neuroendocrino

Otros

2. INMUNOHISTOQUIMICA: + / - / NO DETERMINADO

ER

PR

CK7

CK20

Ck otros

CDX2

TTF1

NapsinA

Thyroglobulin

Calcitonin

OCT.-4

LCA

HMB45

Vimentin

Desmin

GCDFP15

Urothelin

WT1

HepPar1

Otro 1

Otro 2

Otro 3

Otro 4

Otro 5

3. SE REALIZÓ ALGUNA PLATAFORMA MOLECULAR:SI/NO, Señala cual

- Foundation One
- EPICUP
- EPICUP advance
- OncoDEEP
- Otras

4. Se orientó el diagnóstico por la plataforma molecular si/no

E. TRATAMIENTO

1. **Cirugía si /no**, fecha de la misma, tipo de intervención: diagnóstica, paliativa, curativa

2. **Radioterapia si/no fecha de inicio y fin**

Concomitancia con quimio si/no

3. **Tratamiento sistémico:**

Si/no

1º línea:

quimioterapia esquema y fecha de inicio y fin

Biológicos si/no , cuál y fecha de inicio y fin

Hormonoterapia si/no fecha de inicio y fin

Respuesta: progresión (fecha), respuesta parcial (fecha), respuesta completa (fecha)

2º línea;

Recibe tratamiento a la progresión si/no

quimioterapia esquema y fecha de inicio y fin

Biológicos si/no , cuál y fecha de inicio y fin

Hormonoterapia si/no fecha de inicio y fin

Respuesta: progresión (fecha), respuesta parcial (fecha), respuesta completa (fecha)

3º línea

Recibe tratamiento en 3º línea si /no

4. Recibió algún tratamiento diana específico si/no cual.

5. **Participó en algún ensayo clínico con fármacos si /no cual.**

6. **Fecha del ultimo contacto**

7. **Estado del paciente**

8. **Exitus si /o fecha**

Bibliografía

1. Vajdic CM, Perez-Concha O, Dobbins T, Ward RL, Schaffer AL, van Leeuwen MT, et al. Demographic, social and lifestyle risk factors for cancer registry-notified cancer of unknown primary site (CUP). *Cancer Epidemiol.* junio de 2019;60:156-61.
2. Losa F, Soler G, Casado A, Estival A, Fernández I, Giménez S, et al. SEOM clinical guideline on unknown primary cancer (2017). *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* enero de 2018;20(1):89-96.
3. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G, ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* septiembre de 2011;22 Suppl 6:vi64-68.
4. Ruhlmann V, Ruhlmann M, Bellendorf A, Grueneisen J, Sawicki LM, Grafe H, et al. Hybrid imaging for detection of carcinoma of unknown primary: A preliminary comparison trial of whole-body PET/MRI versus PET/CT. *Eur J Radiol.* noviembre de 2016;85(11):1941-7.
5. Kandukuri SR, Lin F, Gui L, Gong Y, Fan F, Chen L, et al. Application of Immunohistochemistry in Undifferentiated Neoplasms: A Practical Approach. *Arch Pathol Lab Med.* agosto de 2017;141(8):1014-32.
6. Matías-Guiu X, Fusté V, Iglesias L, Balañá C, Concha Á, de la Cruz-Merino L, et al. [2018 Consensus statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology on the diagnosis and treatment of cancer of unknown primary]. *Rev Espanola Patol Publicacion Of Soc Espanola Anat Patol Soc Espanola Citol.* marzo de 2019;52(1):33-44.

