



Título: Estudio EPIdemiológico observacional descriptivo sobre las Neoplasias Infrecuentes de Mama (EPI-NIM).

Coordinadores

Dr. **Ramón de las Peñas Bataller** - Consorcio Hospital Provincial de Castello

Dra. **María Vidal Losada** - Hospital Clinic de Barcelona

Dra. **Mariana López Flores** – Complejo Asistencial Universitario de León

Dra. **Natalia Ramírez Merino** – Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid.

Promotor:

Grupo SOLTI (SOLTI) y Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes

(GETHI).

CONFIDENCIAL

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

HOJA DE FIRMAS DE PROTOCOLO

Versión: 2.0 del 21 de octubre de 2020

He leído este protocolo y estoy de acuerdo en llevarlo a cabo, de acuerdo con las Guías de la Buena Práctica clínica y los principios establecidos en la declaración de Helsinki.

Coordinadores:

Firma
Dr. Ramón de las Peñas Bataller

Firma
Dra. Maria Vidal Losada

Firma
Dra. Mariana López Flores

Firma
Dra. Natalia Ramírez Merino

Contenido

- 1. SINOPSIS4**
- 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS7**
 - 2.1. Antecedentes8**
 - 2.2 Justificación10**
 - 2.3 Objetivos.11**
 - 2.3.1. Objetivo principal.11**
 - 2.3.2. Objetivos secundarios.11**
 - 2.4 Alcances del estudio12**

2.5 Duración prevista de la recogida de datos	12
3. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	12
3.1 Tecnología	13
3.2 Tipo de estudio	13
3.3 Fecha de referencia	14
4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.	14
4.1. Número de pacientes.	14
4.2. Criterios de inclusión.	15
5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA.	15
5.1 Consentimiento Informado.	15
5.2. Registro del paciente en el CRDe del estudio.	16
5.2.1. Datos a registrar.	17
5.2.2 Seguimiento.	17
5.2.3 Donación de muestras con fines de investigación biomédica.	17
5.3. Calendario de evaluaciones.	18
6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.	18
7. RETIRADA DE PACIENTES.	18
8. ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN.	19
8.1. Promotores del estudio	19
8.1.1 Secretarías Técnicas	21
8.1.2 Coordinadores del estudio	21
8.1.3 Comité Científico	21
8.1.4 Proveedor de servicios CRDe	23
8.1.5 Notificadores	23
8.1.6 Centros informantes	24
8.1.7 Monitor	24
9. POLÍTICA DE CALIDAD	24
10. ASPECTOS ÉTICOS	24
10.1. Normativa aplicable	25
10.2. Confidencialidad	25
10.3 Consentimiento informado.	27
10.3.1. Estipulaciones generales	27
10.3.2. Proceso del consentimiento informado	28
10.3.3. Circunstancias en las que no se recogerá CI del paciente.	29
11. COMPROMISO DE PUBLICACIÓN	30
12. FINANCIACIÓN	30
13. BIBLIOGRAFÍA	31
14. ANEXOS	33
ANEXO 1: Vigilancia de Tumores Raros en Europa: RARECARE	33
ANEXO 2. Lista de variables a recoger durante el estudio Datos Generales	34

ANEXO 3. Formulario para documentar la imposibilidad de obtener el CI.41

1. SINOPSIS

TÍTULO DEL ESTUDIO	Estudio epidemiológico observacional descriptivo sobre las neoplasias infrecuentes de mama.
CÓDIGO DEL PROTOCOLO	
PROMOTOR	Grupo SOLTI y Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI).
VERSIÓN	2.0 del 21 de octubre de 2020
INVESTIGADORES COORDINADORES	Dr. Ramón de las Peñas Bataller, Dra. Maria Vidal Losada, Dra. Mariana López Flores y Dra. Natalia Ramírez Merino
TRATAMIENTO	Ninguno
TIPO DE ESTUDIO	Estudio epidemiológico descriptivo, 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 neoplasias infrecuentes de mama con fines de investigación biomédica.
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	<p>El cáncer de mama es la segunda neoplasia diagnosticada más frecuentemente en el mundo, tras el cáncer de pulmón (excluyendo los tumores cutáneos no melanomas) (1). En el año 2019 se ha estimado una incidencia de 32.536 casos de cáncer de mama en España (2). Existen métodos diagnósticos que permiten su identificación de forma precoz y que se incluyen en los programas de cribado en la gran mayoría de los países, como son la exploración mamaria, la mamografía y la resonancia magnética nuclear (RMN) en el caso de mujeres con mutaciones genéticas que confieren mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama (3). Esto permite que la mayor parte de los casos se diagnostiquen en estadios precoces de la enfermedad. Sin embargo, no existen datos clínicos ni radiológicos que permitan distinguir el tipo histológico tumoral, o si se trata de un tumor primario de mama o una metástasis de un tumor extramamario (4), por lo que el diagnóstico definitivo debe realizarse a través de la confirmación histológica por medio de una biopsia de la lesión sospechosa.</p> <p>Histológicamente, las neoplasias de mama pueden ser carcinomas <i>in situ</i> (no invasivas) y carcinomas infiltrantes, que a su vez pueden ser ductales o lobulillares, según la estructura anatómica que afecte. El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente, siendo responsable del 70-80% de los casos, seguido en frecuencia por el carcinoma lobulillar infiltrante, que se presenta en el 8% de los casos; otro 7% serán tumores mixtos (ducto-lobulillares) (5). Existen otros subtipos histológicos menos frecuentes que representan en conjunto menos del 5% de los tumores de mama.</p>

	<p>Por otra parte, en la mayor parte de las lesiones sospechosas de malignidad identificadas en la mama en estudios de imagen, el estudio histológico revela que derivan de tejido mamario. Sin embargo, dicho órgano también puede ser el asiento de lesiones metastásicas cuyo origen proviene de otros tejidos. Al excluir las lesiones metastásicas de la mama contralateral y las derivadas de tumores hematológicos, las series reportan una incidencia de 2% de metástasis de tumores con origen extramamario (6,7).</p> <p>Aunque globalmente los tumores de mama presentan una incidencia elevada, ciertos subtipos histológico con características histologías distintas de los subtipos ductales y lobulillares, así como las metástasis de orígenes primarios extramamarios se pueden enmarcar en la definición de tumores raros- con una incidencia inferior a 6 casos/100.000 habitantes y año- (8).</p> <p>Como en el resto de tumores raros, una de las características de los tumores infrecuentes de mama es que, por su propia baja incidencia, la información de la que se dispone sobre sus manifestaciones clínicas, técnicas de diagnóstico de imagen, pronóstico y tratamientos recibidos provienen, en general, de la publicación de casos aislados o de pequeñas series de casos, por lo que las recomendaciones sobre su manejo terapéutico se han establecido en función de la extrapolación de esas experiencias limitadas, o bien del manejo estándar de los tumores ductales y lobulillares.</p> <p>El estudio EPI-NIM se plantea 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.</p>
OBJETIVOS	<p>OBJETIVO PRIMARIO:</p> <ul style="list-style-type: none">• Conocer el perfil epidemiológico y clínico de las neoplasias infrecuentes de mama en la población que consulta en los diferentes centros de atención hospitalaria especializada en España. Esto permitiría elaborar un “mapa epidemiológico” nacional de las neoplasias infrecuentes de mama. <p>OBJETIVOS SECUNDARIOS:</p> <ul style="list-style-type: none">• Elaboración de una red de expertos de neoplasias infrecuentes de mama a nivel nacional.• Creación y desarrollo de guías de consenso en este tipo de neoplasias.• Posibilidad futura de elaborar proyectos de investigación básica con las muestras tumorales de los participantes en el registro.

<p>DISEÑO DEL ESTUDIO</p>	<p>Estudio epidemiológico descriptivo, 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 neoplasias infrecuentes de mama con fines de investigación biomédica.</p> <p>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.</p> <p>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 dissociada 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.</p> <p>La recogida de datos se llevará a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes desde el diagnóstico de una neoplasia de mama hasta el éxitus o fin del seguimiento por cualquier causa.</p>															
<p>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes mayores de 18 años de edad. 2. Firma del consentimiento informado en los casos que aplique (ver sección 10.3). 3. En el caso de pacientes femeninas, se permite la inclusión de pacientes pre y postmenopáusicas. 4. Pacientes con neoplasias infrecuentes de mama que se encuentren dentro de alguno de los siguientes supuestos, siguiendo Vigilancia de Cánceres Raros en Europa, RARECARE, que incluye los casos reportados en los registros de tumores de 70 poblaciones europeas, entre 1995 y 2002, y las tasas de incidencias correspondientes (Anexo 1): <ol style="list-style-type: none"> a) Mujeres con tumores primarios de mama epiteliales raros; histología no ductal y no lobulillar. b) Mujeres con tumores primarios de mama no epiteliales (ej: linfoma, sarcoma, phyllodes...) c) Todo tumor de mama en el varón. d) Metástasis en mama de tumores primarios extramamarios. 5. Accesibilidad a sus principales datos clínicos demográficos y de características y tratamientos para el cáncer de mama, y con seguimiento posible para poder cumplir los objetivos del estudio. 															
<p>PROCEDIMIENTOS</p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Previo a la inclusión</td> <td>Inclusión</td> <td>Seguimiento (hasta muerte, progresión o retirada del estudio)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>Cada 6 meses</td> </tr> <tr> <td>Consentimiento informado^a</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		Previo a la inclusión	Inclusión	Seguimiento (hasta muerte, progresión o retirada del estudio)				Cada 6 meses	Consentimiento informado ^a	X					
	Previo a la inclusión	Inclusión	Seguimiento (hasta muerte, progresión o retirada del estudio)													
			Cada 6 meses													
Consentimiento informado ^a	X															

	<table border="1"> <tr> <td>Elegibilidad (criterios de inclusión)</td> <td>X</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Datos demográficos</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Historia clínica</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diagnóstico, antecedentes de CM y tratamiento previo</td> <td></td> <td>X</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Registro de datos y muestras biológicas en CRDe</td> <td></td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Seguimiento clínico para la determinación del estado de enfermedad</td> <td></td> <td></td> <td>X</td> </tr> </table>	Elegibilidad (criterios de inclusión)	X			Datos demográficos		X		Historia clínica		X		Diagnóstico, antecedentes de CM y tratamiento previo		X		Registro de datos y muestras biológicas en CRDe		X	X	Seguimiento clínico para la determinación del estado de enfermedad			X
Elegibilidad (criterios de inclusión)	X																								
Datos demográficos		X																							
Historia clínica		X																							
Diagnóstico, antecedentes de CM y tratamiento previo		X																							
Registro de datos y muestras biológicas en CRDe		X	X																						
Seguimiento clínico para la determinación del estado de enfermedad			X																						
	<p>^a En el caso de pacientes con seguimiento retrospectivo o pacientes fallecidos, cuando se haya empleado una cantidad de tiempo, gastos o trabajo proporcionados sin obtener una respuesta negativa por su parte no será necesaria la firma de un consentimiento informado (CI) (ver sección 10.3.3). Sin embargo, deberá rellenarse el formulario del Anexo 3 por parte del investigador responsable para así documentar la imposibilidad de obtener la firma de CI.</p>																								
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS QUE LO EVALÚA	<p>Comité Ético de Investigación con medicamentos del Consorcio Hospital Provincial de Castellón.</p> <p>Adicionalmente, los aspectos locales del protocolo deberán ser evaluados por los CEImS 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 salvaguardando en todo momento el anonimato en la explotación de la información contenida.</p>																								
CENTROS	<p>Los centros informantes serán aquellos centros que dispongan de un miembro de SOLTI y/o GETHI en los servicios implicados y que hayan conseguido las autorizaciones pertinentes para poder registrar los datos. SOLTI y GETHI como Promotores del estudio, se reservan el derecho de seleccionar y gestionar los centros participantes.</p>																								
CALENDARIO	<p>Fecha de clasificación por la AEMPS: 25 de noviembre de 2020</p> <p>Estudio Observacional No Posautorización.</p> <p>Fecha de aprobación por el CEIm del Consorcio Hospital Provincial de Castellón: Enero de 2021.</p> <p>Fecha estimada de inicio: Primer trimestre de 2021</p>																								

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Antecedentes

El cáncer de mama es uno de los tumores con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial, sin embargo, presenta una baja mortalidad. En España, el informe Cifras sobre el cáncer 2019 publicado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), que contiene las estimaciones de incidencia del cáncer elaboradas por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), los datos más actualizados proporcionados por los registros de cáncer en España y datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) sobre mortalidad por cáncer en España, se ha estimado una incidencia de 32.536 casos de cáncer de mama para el año 2019, siendo la tercera neoplasia diagnosticada tras las de colon y recto y los tumores de próstata. Así mismo, la prevalencia de cáncer de mama estimada en el año 2018 fue de 129.928 casos, correspondiendo al 16,8% de todos los tumores. Por lo que respecta a su mortalidad, en el año 2017 se indicaron 6.573 muertes debidas al cáncer (2).

En la actualidad, el cribado por medio de distintos métodos de imagen permite diagnosticar gran parte de los casos en estadios tempranos. Sin embargo, hasta un 15% de las mujeres con cáncer de mama va a presentar en el momento del diagnóstico un nódulo que no fue detectado en estudios mamográficos, y en otro 30% el nódulo se va a identificar en el intervalo entre dos estudios mamográficos (cáncer de intervalo) (12).

Histológicamente, las neoplasias de mama pueden ser carcinomas *in situ* (no invasivas) y carcinomas infiltrantes, que a su vez pueden ser ductales o lobulillares, según la estructura anatómica que afecte. El carcinoma ductal infiltrante es el tipo histológico más frecuente, siendo responsable del 70-80% de los casos, seguido en frecuencia por el carcinoma lobulillar infiltrante, que se presenta en el 8% de los casos; otro 7% serán tumores mixtos (ducto-lobulillares) (5).

Existen otros subtipos histológicos menos frecuentes que representan en conjunto menos del 5% de los tumores de mama. Por otra parte, en la mayor parte de las lesiones sospechosas de malignidad identificadas en la mama en estudios de imagen, el estudio histológico revela que derivan de tejido mamario. Sin embargo, dicho órgano también puede ser el asiento de lesiones metastásicas cuyo origen proviene de otros tejidos. Al excluir las lesiones metastásicas de la mama contralateral y las derivadas de tumores hematológicos, las series reportan una incidencia de 2% de metástasis de tumores con origen extramamario (6,7). Ambas estirpes tumorales se pueden enmarcar en la definición de tumor infrecuente por presentar una incidencia menor de 6 casos/100.000 hab-año o prevalencia de menos de 50 casos/100.000 hab.

El estándar de tratamiento en el cáncer de mama incluye la cirugía del tumor, la quimioterapia asociada o no a anticuerpos monoclonales, la hormonoterapia y finalmente la radioterapia. En la decisión de tratamiento intervienen múltiples factores clínicos y patológicos, a estos últimos se ha sumado en las últimas décadas el estudio a través de plataformas genéticas. Sin embargo, la histología tumoral no parece jugar un papel relevante en los ensayos clínicos.

Como en el resto de tumores raros, una de las características de los tumores infrecuentes de mama es que, por su propia baja incidencia, la información de la que se dispone sobre sus manifestaciones clínicas, técnicas de diagnóstico de imagen, pronóstico y tratamientos recibidos provienen, en general, de la publicación de casos aislados o de pequeñas series de casos, por lo que las recomendaciones sobre su manejo terapéutico se han establecido en función de la extrapolación de esas experiencias limitadas, o bien del manejo estándar de los tumores ductales y lobulillares. En el caso de las metástasis de primarios extramamarios poco se conoce sobre su génesis y se tratan según la estirpe de origen.

En los últimos años, a los datos de la histopatología se ha sumado el análisis molecular como herramienta para apoyo en el diagnóstico, marcador predictor de respuesta o bien pronóstico. En ciertos fenotipos de tumores el estudio de biomarcadores ha permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas. Existen series que publican diferencias en cuanto a pronóstico de acuerdo con el subtipo histológico de cáncer de mama (9–11), no obstante, esto no impacta en el manejo actual.

De forma genérica, el manejo terapéutico de los tumores infrecuentes de mama se basa en las mismas directrices y arsenal terapéutico que en los tumores más relevantes –cirugía, radio/quimioterapia–, como se menciona previamente, en casos concretos ha sido posible encontrar opciones terapéuticas diana que han establecido el importante papel de la investigación básica y traslacional en este tipo de tumores.

Desde su fundación como grupo colaborativo en nuestro país GETHI especialmente ha estado implicado en el desarrollo de diferentes registros de pacientes, guías clínicas de consenso y protocolos de investigación en relación al manejo de pacientes con tumores clásicamente considerados como “raros” o infrecuentes, con incidencia menor de 6 casos/100.000 habs-año o prevalencia de menos de 50 casos/100.000 habs, y/o considerados con “huérfanos” en el sentido de que presenten una carencia clara de opciones terapéuticas aprobadas para su tratamiento. 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.

Recientemente GETHI ha establecido un acuerdo de colaboración con SOLTI grupo académico que promueve el desarrollo de programas científicos específicos de estudio y de investigación en el campo de la Oncología con una experiencia de más de 25 años y 77 estudios en cáncer de mama. Ambos grupos han decidido aunar esfuerzos para la generación de este registro de tumores infrecuentes de mama.

En el caso de los tumores infrecuentes de mama en nuestro país, a día de hoy, no existe ningún estudio multicéntrico, por lo que es considerado prioritario entre los objetivos del GETHI y SOLTI. Así ambos grupos proponen desde sus juntas directivas la creación de un estudio de ámbito nacional que permita registrar, mediante un cuaderno de recogida de datos “on-line”, los datos que permitan establecer el perfil del enfermos con tumores infrecuentes de mama, sus características fisiopatológicas y clínicas, así como las diferentes maniobras de tratamiento empleadas durante el manejo de estos enfermos, así como 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 de los grupos, puedan acceder a dicha base y aportar los datos de sus enfermos, previa obtención de un consentimiento informado elaborado al uso en los casos que así se requiera (ver **sección 10.3**).

2.2 Justificación

La incidencia de los tumores raros en nuestro medio es más importante de forma global que lo que representan los datos de forma individual: uno de cada 4 tumores diagnosticados está categorizado como tumor raro (incidencia inferior a 6 casos nuevos/100000 p/año).

En general las neoplasias de mama presentan una alta incidencia, a pesar de esto ciertos subtipos histologías descritos en los tumores primarios de mama, así como, las

metástasis de primarios extramamarios, se ajustan a la definición de tumor raro. Debido a su baja frecuencia los datos clinicopatológico, las diferencias en cuanto a respuesta a los tratamientos y el pronóstico provienen de series retrospectivas con un número muy limitado de casos, que únicamente permite generar hipótesis.

A través de la directiva 24/2011, la Comisión Europea instó a los Estados Miembros de la Unión Europea a desarrollar las Redes de Referencia destinadas a mejorar el cuidado y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades raras y, por extensión, a los pacientes con tumores raros. El primer objetivo de las Redes de Referencia es conectar a los profesionales más altamente cualificados y a los Centros Especializados de Referencia y así lograr una concentración de conocimientos en aquellas áreas en las que esos recursos son escasos. Para conocer la situación real de los tumores raros en cada país se recomienda conformar registros específicos de tumores infrecuentes.

Por lo tanto, ante la necesidad de establecer guías de consenso, nuevas perspectivas terapéuticas y líneas de investigación, se propone la creación y desarrollo de un estudio de alcance nacional de neoplasias infrecuentes localizadas en la mama, en el que se incluirán los tumores primarios de mama que presenten subtipos histológicos infrecuentes y las metástasis de tumores primarios extramamarios.

2.3 Objetivos.

2.3.1. Objetivo principal.

- Conocer el perfil epidemiológico y clínico de las neoplasias infrecuentes de mama en la población que consulta en los diferentes centros de atención hospitalaria especializada en España. Esto permitiría elaborar un “mapa epidemiológico” nacional de las neoplasias infrecuentes de mama.

2.3.2. Objetivos secundarios.

- Elaboración de una red de expertos de neoplasias infrecuentes de mama a nivel nacional.
- Creación y desarrollo de guías de consenso en este tipo de neoplasias.
- Posibilidad futura de elaborar proyectos de investigación básica con las muestras tumorales de los participantes en el registro.

2.4 Alcances del estudio

El presente estudio pretende ser la base para 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 SOLTI y GETHI, 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 las neoplasias infrecuentes de mama con el fin de optimizar el tratamiento y la evolución de los pacientes y la posibilidad de comparar variables con las de otras series o grupos.

La recuperación y el análisis de la información permite evaluar la actuación de los especialistas en su práctica clínica y la eficacia de las herramientas clínicas de diagnóstico y tratamiento, en cada momento y en las distintas neoplasias de mama.

Es una herramienta de gran valor para conocer y mejorar la calidad de la atención a los pacientes con esta patología, así como para apoyar las diferentes líneas de investigación existentes y el desarrollo de nuevas hipótesis.

2.5 Duración prevista de la recogida de datos

EPI-NIM es un estudio diseñado para la recogida de datos de pacientes con neoplasias infrecuentes de mama relativos a la epidemiología, las características patológicas, los estudios diagnósticos, el tratamiento y el seguimiento. El estudio tiene utilidad pública y vocación de proveer a la Comunidad Científica de la información que precise para llevar a cabo estudios epidemiológicos y observacionales académicos en patologías infrecuentes.

Por tanto, permanecerá activo mientras persista la voluntad y capacidad del promotor.

3. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo, multicéntrico, no post-autorización de tipo observacional, de seguimiento de una cohorte ambispectiva de pacientes, para el funcionamiento y uso de un registro de neoplasias infrecuentes de mama con fines de investigación biomédica (**Figura 1 y Anexo 1**).

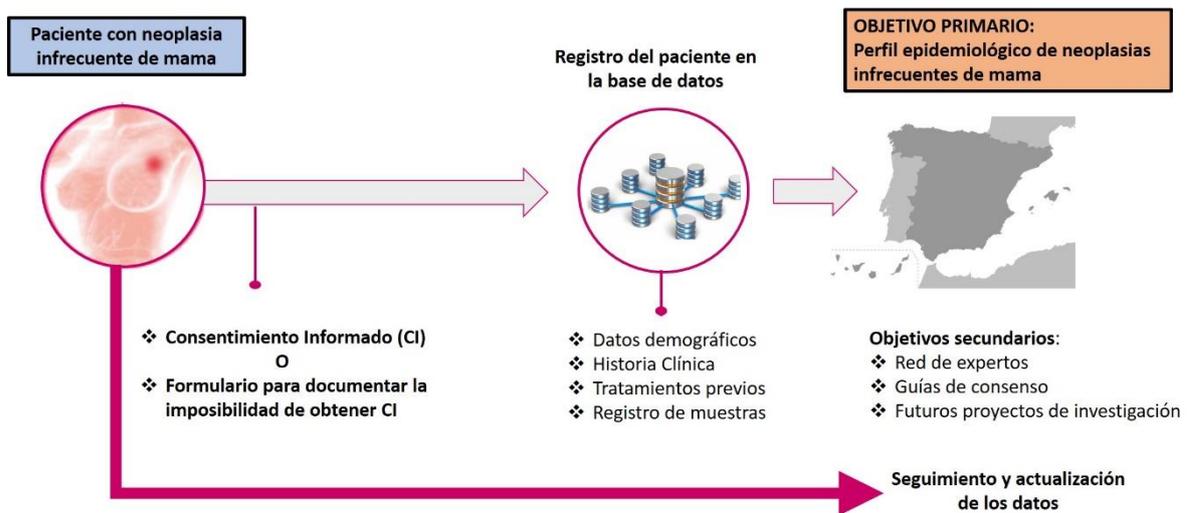


Figura 1. Diseño del estudio

3.1 Tecnología

EPI-NIM funciona 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 vigente.

3.2 Tipo de estudio

EPI-NIM es un estudio observacional de carácter epidemiológico en el que los pacientes con neoplasias infrecuentes de mama atendidos en los hospitales con Clínicos miembros de SOLTI y GETHI, son incluidos y seguidos en el tiempo.

Los pacientes candidatos para participar en este estudio serán seleccionados por los responsables clínicos de los centros participantes, tras confirmar que cumplen todos los criterios de inclusión, y previa firma del consentimiento informado (CI) por escrito (salvo en los casos descritos en la **sección 10.3.3**). Estos serán registrados en un cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) con acceso restringido únicamente para los investigadores del estudio.

En el caso de que se incluyan pacientes fallecidos o con un seguimiento retrospectivo, de los cuales no se disponga de un consentimiento previo, cuando se hayan seguido y agotado procedimientos de esfuerzo razonable y siempre que no se haya obtenido una negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o una revocación del mismo, no será necesario la firma del mismo al entenderse que se trata de un procedimiento “impracticable o extremadamente costoso”, de acuerdo con las guías éticas de investigación epidemiológica (CIOMS) (para más detalle ver **sección 10.3.3**). No

obstante, en estos casos, será necesario que sea cumplimentado por parte del investigador responsable un formulario para documentar la imposibilidad de obtener el consentimiento informado (**Anexo 3**).

Además, en cumplimiento con el Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano, y la Disposición adicional 17 de la LOPD 3/2018, se adoptará un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal.

Una vez el paciente haya sido incluido en este estudio, se recogerán los datos detallados en el **Anexo 2** hasta la muerte, la retirada del consentimiento, la pérdida de seguimiento, o fin del estudio por decisión del promotor, lo que ocurra antes.

3.3 Fecha de referencia

Debido al corte temporal propuesto para la recogida de datos del estudio, no se ha establecido una fecha efectiva de comienzo que limite los casos recogidos a los que tengan una fecha de diagnóstico o de primera consulta posterior a la de referencia.

Por el contrario, se permite la recogida de casos de cualquier fecha, siempre que el investigador garantice la calidad, veracidad y rigor de los datos, así como que estos cuentan con los requerimientos mínimos para ser incluidos en el análisis estadístico de los datos.

4. POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Se define como “caso” cualquier paciente con un tumor infrecuente de mama diagnosticada, tratado o seguido en los diferentes centros sanitarios de trabajo de los profesionales notificadores autorizados por SOLTI y GETHI. En todo caso, la atención sanitaria se llevará a cabo siguiendo los criterios clínicos aplicables, en el contexto de la práctica clínica habitual, siempre independiente de la inclusión de pacientes en el estudio, y siguiendo el mejor criterio de los especialistas responsables de los pacientes.

4.1. Número de pacientes.

Por las características del estudio no se puede definir el número máximo o mínimo de pacientes incluidos dado que podrán incluirse todos los casos que cumplan los criterios de inclusión durante el tiempo que el estudio esté activo.

4.2. Criterios de inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años de edad.
2. Firma del consentimiento informado en los casos que aplique (ver **sección 10.3**).
3. En el caso de pacientes femeninas, se permite la inclusión de pacientes pre y postmenopáusicas.
4. Pacientes con neoplasias infrecuentes de mama que se encuentren dentro de alguno de los siguientes supuestos, siguiendo Vigilancia de Cánceres Raros en Europa, RARECARE, que incluye los casos reportados en los registros de tumores de 70 poblaciones europeas, entre 1995 y 2002, y las tasas de incidencias correspondientes (**Anexo 1**):
 - a) Mujeres con tumores primarios de mama epiteliales raros; histología no ductal y no lobulillar.
 - b) Mujeres con tumores primarios de mama no epiteliales (ej: linfoma, sarcoma, phyllodes...)
 - c) Todo tumor de mama en el varón.
 - d) Metástasis en mama de tumores primarios extramamarios.
5. Accesibilidad a sus principales datos clínicos demográficos y de características y tratamientos para el cáncer de mama, y con seguimiento posible para poder cumplir los objetivos del estudio.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO Y METODOLOGÍA.

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 SOLTI y GETHI en sus Centros Sanitarios de trabajo.

5.1 Consentimiento Informado.

Los pacientes candidatos a un seguimiento prospectivo firmarán un Consentimiento Informado (CI) específico del estudio, el cual abarcará:

- La participación informada en este estudio.
- La posibilidad de poner a disposición parte de la muestra del tumor para futuros proyectos de investigación, siempre y cuando quede en el centro una parte de la misma para ser utilizada con motivos asistenciales.
- La recogida retrospectiva/prospectiva de información sobre el tratamiento recibido y el estatus de la enfermedad.
- La disposición a ceder los datos clínicos y moleculares
- La disposición a ser contactado en el futuro, lo cual está sujeto al consentimiento del paciente.

Una vez el paciente acepte su participación en el estudio o, en el caso de pacientes con seguimiento retrospectivo o pacientes fallecidos, se hayan empleado una cantidad de tiempo, gastos o trabajo proporcionados sin obtener una respuesta negativa por su parte (ver **sección 10.3.3**), 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 este último caso, deberá rellenarse el formulario del **Anexo 3** para así documentar la imposibilidad de obtener la firma de CI, pudiéndose así disponer de parte de la muestra para este estudio o futuros proyectos de investigación si hay muestra excedente de diagnóstico, y siempre y cuando quede una parte en el centro para motivos asistenciales.

5.2. Registro del paciente en el CRDe del estudio.

El investigador principal (IP) del centro o la persona designada accederá al CRDe, registrará al paciente e introducirá los datos clínicos que tenga disponibles en ese momento para verificar si cumple con todos los criterios de elegibilidad del estudio.

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).

En las sucesivas visitas de seguimiento según la práctica clínica habitual de cada centro, se recogerán (aproximadamente cada 6 meses) 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 muchos los avances en el conocimiento de las neoplasias infrecuentes de mama 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.).

5.2.1. Datos a registrar.

Todos los datos de EPI-NIM 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 con Neoplasias infrecuentes de mama, entre la que se incluyen datos epidemiológicos y terapéuticos (incluyendo datos de intervenciones médicas y/o quirúrgicas). La lista de variables se presenta en el **Anexo 2**.

5.2.2 Seguimiento.

El investigador se ocupará del seguimiento y recopilará datos del paciente cada 6 meses. Estos datos se recogerán hasta la muerte o hasta la retirada del consentimiento o la pérdida de seguimiento, lo que ocurra antes.

5.2.3 Donación de muestras con fines de investigación biomédica.

El CRDe del estudio servirá al mismo tiempo como plataforma de gestión de la base de datos de las muestras tumorales que hay disponibles del paciente en el hospital de origen. En el CRDe quedará debidamente recogida la voluntad reflejada en el consentimiento informado (en el caso que aplique) del paciente en relación al posible uso de su muestra para futuros proyectos de investigación dirigidos a la identificación de biomarcadores de potencial interés diagnóstico, pronóstico y/o terapéutico, incluyendo la identificación de factores predictivos de eficacia y/o toxicidad de los tratamientos en neoplasias de infrecuentes de mama humanos.

5.3. Calendario de evaluaciones.

	Previo a la inclusión	Inclusión	Seguimiento (hasta muerte, progresión o retirada del estudio)
			Cada 6 meses
Consentimiento informado ^a	X		
Elegibilidad (criterios de inclusión)	X		
Datos demográficos		X	
Historia clínica		X	
Diagnóstico, antecedentes de CM y tratamiento previo		X	
Registro de datos y muestras biológicas en CRDe		X	X
Seguimiento clínico para la determinación del estado de enfermedad			X

^a En el caso de pacientes con seguimiento retrospectivo o pacientes fallecidos, cuando se haya empleado una cantidad de tiempo, gastos o trabajo proporcionados sin obtener una respuesta negativa por su parte no será necesaria la firma de un consentimiento informado (CI) (ver **sección 10.3.3**). Sin embargo, deberá rellenarse el formulario del Anexo 3 por parte del investigador responsable para así documentar la imposibilidad de obtener la firma de CI.

6. ANÁLISIS DE LOS DATOS.

El promotor del estudio, SOLTI y GETHI, 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.

Periódicamente -a juicio de los coordinadores- se hará un análisis estadístico de tipo descriptivo (Análisis estándar de variables cuantitativas y cualitativas) de los datos registrado en los pacientes incluidos, así como los estudios estadísticos necesarios que se requieran en el futuro a partir de los subanálisis que se promuevan (análisis de supervivencia global y por subgrupos, análisis de factores pronósticos etc.).

7. RETIRADA DE PACIENTES.

Un paciente podrá retirarse del estudio o dejar de ceder sus muestras de tejido en cualquier momento del estudio, por cualquier motivo y sin que ello perjudique su tratamiento médico futuro.

Si un paciente decide retirarse del estudio, se hará todo lo posible por completar y notificar las observaciones con la mayor meticulosidad posible. No se recogerán más datos después de la fecha de la retirada del estudio.

Tendrá que realizarse una evaluación final completa en el momento de retirada del paciente, en la que se explicará el motivo de la misma solo si el propio paciente facilita una explicación espontánea.

Si alguno de los pacientes del estudio se pierde durante el seguimiento, se intentará inicialmente establecer contacto a través de la enfermera de investigación del estudio y el investigador principal de cada centro.

Solo después de varios intentos infructuosos podrá considerarse que es un caso de “pérdida durante el seguimiento”.

8. ESTRUCTURA Y ORGANIZACIÓN.

EPI-NIM es un estudio de ámbito nacional. Su estructura consta de promotor, coordinadores nacionales (por parte de SOLTI y GETHI), un comité científico, una empresa tecnológica proveedora de servicios CRDe y una amplia red de notificadores que son Investigadores miembros de SOLTI y GETHI. 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.

8.1. Promotores del estudio

SOLTI es un grupo académico de investigación de referencia en Oncología que desarrolla ensayos clínicos de excelencia. Su misión es promover una investigación innovadora que mejore el bienestar y el pronóstico de los pacientes con cáncer de mama y otros tumores, teniendo como visión cambiar el paradigma de la investigación clínico – traslacional en cáncer desde el ámbito académico.

Para ello, desde hace 25 años ha centrado sus esfuerzos en desarrollar ensayos clínicos de carácter nacional e internacional y en incorporar investigación traslacional innovadora en todos los proyectos en los que participa. Actualmente, cuenta con más de 400 socios

investigadores, así como con más de 80 centros hospitalarios distribuidos en España, Portugal, Francia e Italia. La Asamblea General de Socios está formada por oncólogos y profesionales del ámbito de la salud involucrados en el desarrollo de ensayos clínicos que están asociados al grupo.

SOLTI interviene en todas las fases del desarrollo en investigación clínica, a través de una gran plataforma científica y gestión de todas las etapas de un ensayo clínico, desde la idea inicial para el desarrollo del concepto hasta su puesta en marcha, así como la gestión posterior del estudio y su correspondiente divulgación.

La Fundación SOLTI creada en 2016, tiene como objetivo contribuir al fomento del estudio, la investigación, la docencia y la difusión del conocimiento de esta enfermedad en la comunidad médica, los pacientes y la sociedad en general.

GETHI es un grupo cooperativo multidisciplinar de ámbito nacional que se creó en el año 2012, con varios objetivos fundamentales:

1. Crear una red de profesionales de ámbito nacional que permita que los profesionales de la Oncología Médica puedan encontrar la información sobre neoplasias infrecuentes que precisan de una forma cercana, sencilla y completa sin necesidad de acudir a registros extranjeros.
2. Servir de puente y apoyo en la colaboración con los diferentes grupos cooperativos que trabajan en el ámbito de neoplasias en las que existen variantes raras o infrecuentes, favoreciendo el mutuo enriquecimiento de las entidades en beneficio de los pacientes.
3. Cuantificar el impacto de los tumores raros en España gracias a registros de base poblacional que ofrezcan datos reales y de calidad sobre la incidencia en nuestro país.
4. Formar especialistas en tumores raros que puedan promover la investigación básica, traslacional y clínica en el futuro.
5. Elaborar guías de manejo y protocolos de práctica clínica que permitan ofrecer una mejor calidad asistencial a los pacientes.
6. Apoyar la investigación y el acceso a nuevos tratamientos como principal lobby formado por expertos en tumores raros de nuestro país.
7. Promover alianzas estratégicas con instituciones y sociedades científicas orientadas al estudio y concienciación sobre las enfermedades raras, con el fin de aunar esfuerzos en la lucha contra estas patologías.

8.1.1 Secretarías Técnicas

Contacto

SECRETARIA TÉCNICA SOLTI

Calle Balmes, 89

08008, Barcelona

Teléfono 0034 93 343 63 02

info@gruposolti.org

SECRETARÍA TÉCNICA GETHI

TACTICS MD

Passatge Batlló 15

08036 Barcelona

Teléfono: 0034 93 451 17 24

info@gethi.org

8.1.2 Coordinadores del estudio

Actuarán como coordinadores y administradores de la Base de Datos y Responsable del Control de Calidad los doctores Maria Vidal (por parte de SOLTI), y Ramón de las Peñas y (por parte de GETHI).

8.1.3 Comité Científico

Las funciones de Comité Científico las realizan las Juntas Directivas de SOLTI y GETHI.

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 SOLTI y GETHI 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.

Los miembros de la J.D. actual de SOLTI (Comité Científico) son:

Dr. Aleix Prat – Hospital Clinic de Barcelona

Dra. Eva Ciruelos Gil– Hospital 12 de Octubre

Dra. Meritxell Bellet – Hospital Vall d’Hebron

Dra. Mafalda Oliveira – Hospital Vall d’Hebron

Dra. Cristina Saura – Hospital Vall d’Hebron

Dr. Joaquin Gavilá – Instituto Valenciano de Oncología

Dra. Sònia Pernas – Institut Català d’Oncologia

Dra. Montserrat Muñoz – Hospital Clinic de Barcelona

Dra. María Vidal – Hospital Clinic de Barcelona

Dra. Ana Casas - Fundación Actitud Frente al Cáncer

Los miembros de la J.D. actual de GETHI (Comité Científico) son:

Dr. Ramón de las Peñas Bataller – Consorcio Hospital Provincial de Castellón.

Dr. Martín Lázaro Quintela – Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Dra. Nuria Rodríguez – Hospital Universitario La Paz.

Dr. Jesús García-Donas – Centro Oncológico Clara Campal.

Dr. Enrique Grande – Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Dr. Juan Virizuela – Hospital Virgen Macarena Sevilla.

Dra. Carmen Beato– Hospital Virgen del Rocío Sevilla.

Dr. Federico Longo – Hospital Universitario Ramón y Cajal

Dra. Alicia Hurtado - Hospital de Alcorcón Madrid

Dra Natalia Ramírez Merino – Hospital Universitario Infanta Elena. Madrid.

8.1.4 Proveedor de servicios CRDe

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 están encargados a una empresa tecnológica proveedora de servicios CRDe .

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.

8.1.5 Notificadores

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 SOLTI y GETHI para acceder a EPI-NIM para registrar nuevos casos.

Todos los notificadores de EPI-NIM deben ser miembros de SOLTI y de GETHI. Los requisitos, funciones y obligaciones de los miembros de ambos grupos 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.

8.1.6 Centros informantes

EPI-NIM 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 SOLTI y/o GETHI en los servicios implicados y que hayan conseguido las autorizaciones pertinentes para poder registrar los datos. SOLTI y GETHI como Promotores del estudio, se reservan el derecho de seleccionar y gestionar los centros participantes.

8.1.7 Monitor

Si fuera necesario y en caso que sea factible operativamente se podrá incorporar la figura del monitor, que con la autorización de SOLTI y de GETHI 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.

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.

9. POLÍTICA DE CALIDAD

SOLTI y GETHI, como promotores del estudio EPI-NIM, 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.

10. ASPECTOS ÉTICOS

10.1. Normativa aplicable

El investigador se asegurará de que este estudio se realiza de conformidad con los principios de la “Declaración de Helsinki” o con las leyes y reglamentos del país en el que se realice la investigación, los que garanticen la mayor protección al individuo. El estudio debe ajustarse plenamente a los principios reflejados en las “Directrices de buena práctica clínica” Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH-E6) - Directriz tripartita (enero de 1997) o a las leyes locales si ofrecen mayor protección al paciente.

Este estudio se rige y respeta la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes según lo estipulado en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

Este estudio se ha diseñado y se regirá de acuerdo con la Ley 14/2007, del 3 de julio sobre Investigación Biomédica.

Siguiendo las directrices del Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, por el que se regulan los estudios observacionales con medicamentos de uso humano el protocolo del estudio será evaluado por el CEIm del Consorcio Hospital Provincial de Castellón.

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, se ha solicitado y reconocido por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) su clasificación dentro de la categoría de No-EPA.

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

10.2. Confidencialidad

De conformidad con lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, SOLTI y GETHI garantizan la adopción de las medidas necesarias para asegurar el tratamiento confidencial de los datos de carácter personal.

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.

Antes de ser incluidos en el estudio, los pacientes recibirán toda la información sobre este estudio y firmarán el consentimiento informado (cuando este aplique según lo detallado en la **sección 10.3**).

Únicamente los notificadores conocerán la identificación completa de sus pacientes.

En la base de datos central se recogerán el 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. En los casos excepcionales en los que tras un esfuerzo razonable no se consiga el consentimiento del paciente, ni tampoco su negativa o revocación (ver **sección 10.3.3**), los datos personales registrados serán exclusivamente el sexo y la edad en el momento del diagnóstico.

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.

En las explotaciones de datos por los investigadores autorizados por el Comité Científico y en las cesiones de datos internacionales a los Registros Internacionales, 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 Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales . Se emplea este tipo de

codificación dado que permite garantizar la confidencialidad de los pacientes a la vez que respetar el ejercicio de sus derechos de acceso, revocación, consulta y oposición.

La cesión de datos a los Registros Internacionales ha sido prevista, informada y autorizada por los pacientes antes de proceder a la cesión en el documento modificado de Consentimiento Informado. En todos los casos se realiza 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 con medicamentos 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 hará 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 contendrán 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.

10.3 Consentimiento informado.

10.3.1. Estipulaciones generales

El consentimiento informado es un proceso que se inicia antes de que una persona acceda a participar en un estudio y continúa durante toda la participación del sujeto. Al obtener y documentar el consentimiento informado, el investigador debe cumplir los requisitos legales de aplicación y respetar las normas de BPC y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Generalmente, los posibles participantes se identifican durante la consulta y los casos se debaten en las reuniones del equipo multidisciplinario o de otros organismos competentes, si procede. El investigador facilitará a los posibles participantes información por escrito relativa al estudio, incluidos los datos de contacto con el equipo de investigación para solicitar la información complementaria que se precise y concertar una cita en consultas externas de la forma habitual.

Al investigador se le hará entrega de las hojas de información al paciente (HIP) y los CI, aprobados por el CEIm, así como el formulario del **Anexo 3** para ser rellenado en los casos contemplados por la **sección 10.3.3**. Los pacientes recibirán la versión pertinente de la información y se les pedirá que la lean y la revisen. En la HIP y el CI se destacará que la participación es voluntaria y que el paciente puede retirarse del estudio en cualquier momento revocando su consentimiento informado sin que de ello derive ningún perjuicio. Se asegurará a los pacientes que sus derechos y su bienestar estarán protegidos, insistiendo en que la calidad de la atención médica no se verá perjudicada si declinan participar en este estudio. A todos los pacientes se les dará la oportunidad de formular preguntas y se les concederá tiempo suficiente para considerar su participación en el estudio antes de dar su consentimiento.

Los pacientes que no estén capacitados o en condiciones de otorgar su consentimiento legal no se incluirán en el estudio.

10.3.2. Proceso del consentimiento informado

Del proceso del consentimiento se encargará un miembro del equipo de investigación identificado en el registro de delegación de tareas y firmas del estudio. Los objetivos y las posibles molestias del estudio, así como las condiciones en que se realizará, serán explicados a los pacientes por personal con la experiencia adecuada. El consentimiento del paciente se obtendrá antes de iniciar cualquier procedimiento relacionado con el estudio.

Tanto el investigador que obtiene el consentimiento como el paciente deben firmar y fechar personalmente el formulario.

El original del documento de consentimiento firmado (o formulario para para documentar la imposibilidad de obtener CI) se conservará en la historia clínica del paciente y debe estar accesible con fines de monitorización, auditoría o inspección. Una copia se conservará en el archivo del centro

de investigación. Otra copia de los formularios firmados de consentimiento/asentimiento se le entregará al paciente.

Si se obtiene nueva información sobre la seguridad que da lugar a cambios relevantes en la evaluación de riesgos/beneficios, deberá revisarse el formulario de consentimiento y actualizarse en caso necesario. A todos los pacientes, incluidos los ya reclutados, deberá transmitírseles la información nueva, y se les entregará una copia del documento revisado para que den su consentimiento para continuar en el estudio.

10.3.3. Circunstancias en las que no se recogerá CI del paciente.

Excepcionalmente, siguiendo normas de nuestro ordenamiento jurídico como la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, el RD 1716/2011, Disposición adicional 17 de la LOPD 3/2018, Real Decreto 957/2020, de 3 de noviembre, y Directrices Éticas sobre la Creación y Uso de Registros con fines de Investigación Biomédica del Comité de Ética del Instituto de Investigación de Enfermedades Raras, del Instituto de Salud Carlos III, aprobadas el 29 de noviembre de 2007, así como las guías de guías éticas de investigación epidemiológica CIOMS, en el caso de pacientes con seguimiento retrospectivo o pacientes fallecidos, cuando se hayan seguido y agotado procedimientos de esfuerzo razonable y siempre que no se haya obtenido una negativa a la firma del consentimiento informado por parte del paciente o una revocación del mismo, y teniendo en cuenta que:

- 1) Se trata de un estudio observacional con riesgo mínimo para el paciente.
- 2) No existe otro estudio de estas características en España (investigación de interés general).
- 3) La baja incidencia de ciertos subtipos histológicos de cáncer de mama y de las metástasis de tumores primarios extramamarios lleva a la necesidad de aproximarse a la exhaustividad de casos.
- 4) Se garantizará la confidencialidad de los datos de carácter personal

En estos casos, se prescindirá de la solicitud del consentimiento informado y los datos se manejarán de una forma codificada con lo dispuesto en la Disposición Adicional 17 de la LOPD 3/2018 que regula el tratamiento de los datos en salud (uso seudonimizado de los datos). Solo se accederá a los datos pertinentes para cumplir con los objetivos de la investigación y no se facilitará

información que afecte a la intimidad del fallecido ni a las anotaciones subjetivas de los profesionales, ni que perjudique a terceros. No se va a investigar sobre información que tenga repercusión clínica en los familiares. Esta investigación tiene interés general, y los datos disponibles se van a manejar de manera codificada, de manera que solo el médico del estudio va a conocer los datos identificativos del paciente.

Por tanto, cuando las circunstancias citadas previamente sucedan deberá rellenarse por parte del investigador el formulario del **Anexo 3** para así documentar la imposibilidad de obtener la firma de CI, pudiéndose así disponer de parte de la muestra para este estudio o futuros proyectos de investigación si hay muestra excedente de diagnóstico, y siempre y cuando quede una parte en el centro para motivos asistenciales.

11. 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 EPI-NIM y a los grupos SOLTI y GETHI.

Los grupos SOLTI y GETHI 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.

12. FINANCIACIÓN

SOLTI y GETHI asumen 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 Ético y autoridades sanitarias, el diseño, mantenimiento

y gestión de la base de datos, la eventual asesoría estadística en caso de que fuera necesaria, los costes de publicación y de los informes que se generen. Durante el curso del estudio se solicitarán diferentes fuentes de financiación pública o privada en función de las necesidades y del avance del estudio. La financiación será en todo caso independiente de los resultados del estudio.

SOLTI y GETHI, en su calidad de Comité Científico del EPI-NIM, garantizan la no interferencia en los procesos de selección de los casos, de análisis de la información, o en cualquier otro proceso que pueda incidir en los resultados de los estudios de presentación y explotación de los datos.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Today [Internet]. [cited 2020 May 16]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=population&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=20&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=5&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_ite
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2019. 2019.
3. Secretan BL, Ph D, Scocciati C, Ph D, Loomis D, Ph D. Special Report Breast-Cancer Screening — Viewpoint of the IARC Working Group. 2015;2353–8.
4. Pesce K, Chico MJ, Delgado JS, Sierra ACZ, Hadad C, Wernicke A. Metastases to the breast, an uncommon diagnosis: what do radiologists need to know? *Radiologia*. 2019 Jul 1;61(4):324–32.
5. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. *Br J Cancer*. 2005;93(9):1046–52.
6. Delair DF, Corben AD, Catalano JP, Vallejo CE, Brogi E, Tan LK. Non-mammary metastases to the breast and axilla: A study of 85 cases. *Mod Pathol*. 2013;26(3):343–9.
7. Georgiannos SN, Chinaleong J, Goode AW, Sheaff M. Secondary neoplasms of the breast: A survey of the 20th century. *Cancer*. 2001;92(9):2259–66.

8. Gatta G, Van Der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, et al. Rare cancers are not so rare: The rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer*. 2011;47(17):2493–511.
9. Louwman MWJ, Vriezen M, Van Beek MWPM, Tutein Nolthuis-Puylaert MCBJE, Van Der Sangen MJC, Roumen RM, et al. Uncommon breast tumors in perspective: Incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Int J Cancer*. 2007;121(1):127–35.
10. Yang Mu, Bao Wei, Zhang Xinmin, Kang Yibin, Haffty Bruce ZL. Short-term and long-term clinical outcomes of uncommon types of invasive breast cancers. *Histopathology*. 2017;71(6):874–86.
11. Vo T, Xing Y, Meric-Bernstam F, Mirza N, Vlastos G, Symmans WF, et al. Long-term outcomes in patients with mucinous, medullary, tubular, and invasive ductal carcinomas after lumpectomy. *Am J Surg*. 2007;194(4):527–31.
12. Esserman LJ, Shieh Y, Rutgers EJT, Knauer M, Retèl VP, Mook S, et al. Impact of mammographic screening on the detection of good and poor prognosis breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Dec;130(3):725–34.

14. ANEXOS

ANEXO 1: Vigilancia de Tumores Raros en Europa: RARECARE

TUMORES EPITELIALES DE MAMA	INCIDENCIA	PACIENTES
Mammary Paget's disease of breast	0,51	4.115
Special types of adenocarcinoma of breast	3,55	28.597
Tubular adenocarcinoma	1,40	11.297
Mucinous carcinoma	1,16	9.360
Medullary carcinoma, NOS	0,46	3.681
Papillary adenocarcinoma, NOS	0,28	2.261
Cribriform carcinoma	0,18	1.426
Apocrine adenocarcinoma	0,06	498
Secretory carcinoma	0,01	50
Glycogen-rich clear cell carcinoma	<0.01	16
Lipid-rich carcinoma	<0.01	7
Oncocytic carcinoma	<0.01	1
Metaplastic carcinoma of breast	0,06	490
Squamous carcinoma	0,04	291
Adenosquamous carcinoma	0,01	79
Adenocarcinoma with cartilaginous and osseous metaplasia	0,01	45
Adenocarcinoma with spindle cell metaplasia	<0.01	35
Salivary gland type tumours of breast	0,05	423
Mucoepidermoid carcinoma	<0.01	18
Adenoid cystic carcinoma	0,03	277
Myoepithelial carcinoma	<0.01	16
Acinic cell adenocarcinoma	0,01	112
Epithelial tumour of male breast	0,47	3.782

ANEXO 2. Lista de variables a recoger durante el estudio Datos Generales

Centro

Fecha de nacimiento

Sexo

Investigador principal

Fecha inclusión

Firma Consentimiento Informado

Diagnóstico

Código paciente

Criterios de inclusión

Dispone de confirmación histológica

Consentimiento informado firmado

Diagnóstico (marcar el grupo diagnóstico de inclusión)=

- Mujeres con tumores primarios de mama epiteliales raros; histología no ductal y no lobulillar.
- Mujeres con tumores primarios de mama no epiteliales (ej: linfoma, sarcoma, phyllodes...)
- Tumor de mama en el varón.
- Metástasis en mama de tumores primarios extramamarios.

Datos del Paciente

- Etnia:
 - Caucásico
 - Oriental
 - Negro
 - Desconocido
 - Otro (especificar)

- Índice de Karnofsky al diagnóstico
- Antecedentes familiares de neoplasia de mama:
 - N.o de familiares de primer grado (padres, hermanos,hijos) con tumores de mama
 - N.o de familiares de segundo grado (abuelos, tíos, nietos, sobrinos) con tumores de mama
 - Desconocido

Historia previa del cáncer

- Tumor previo: No/Sí/Fecha de diagnóstico
- ¿Otro tumor de mama de otra estirpe histológica? No/Sí/Tipo
- Comorbilidad asociada: No/Sí/Tipo/Puntuación de Charlson si disponible.

Diagnóstico

Diagnóstico clínico/ radiológico

- Síntoma que llevó al diagnóstico (puede seleccionar más de una):
 - Nódulo mamario
 - Retracción del pezón
 - Telorrea
 - Mastalgia
 - Signos inflamatorios (eritema, engrosamiento cutáneo)
 - Adenopatías axilares palpables aumentadas de tamaño
 - Otros, especificar.

- Hallazgo en control radiológico: Si/No
 - Fecha de mamografía/ ecografía
 - Mama: Derecha/ Izquierda/ Bilateral sincrónico
 - Descripción radiológica (puede seleccionar más de una):
 - Nódulo
 - Microcalcificaciones
 - Espículas
 - Diámetros (mm)
 - Sospecha de afectación axilar: SI/NO

- Estadio clínico AJCC UICC 8 Edición (TNM) (si es aplicable)

Diagnóstico histológico

- Fecha diagnóstico histológico
 - Clasificación WHO 2019:
 - Grado histológico:
 - 1
 - 2
 - 3
 - No aplicable
 - Tipo histológico:
 - Comentarios: _____
 - Muestras almacenadas: Parafina: Sí/No
 - Tumor inicial: Sí/No
 - Tejido congelado: Sí/No
 - Marcadores (si aplicable):
 - Receptor de estrógenos: positivo/negativo (porcentaje)
 - Receptor de progesterona: positivo/negativo (porcentaje)
 - Receptor de andrógenos: positivo/negativo (porcentaje)
 - HER2: Inmunohistoquímica (nº cruces) SISH amplificado (SI/NO)
 - Ki 67: (porcentaje)
 - PDL1: (porcentaje)
 - TILS: (porcentaje)
 - Cadherina E: positivo/negativo
 - Citoqueratina 19: positivo/negativo
 - Mamoglobina: positivo/negativo
 - P53: positivo/negativo
 - Otros marcadores: _____
 - Subtipo molecular por inmunohisquímica:
 - Luminal A
 - Luminal B
 - HER2
 - Triple negativo
 - No aplicable
 - Determinación de subtipo molecular intrínseco por plataforma genética (no en neoplasias no ductales):
 - Luminal A
 - Luminal B
 - HER 2
 - Triple negativo
 - Basal
 - No aplicable
- Estadio patológico AJCC UICC 8 Edición (TNM) (si aplicable)

Tratamiento al Diagnóstico

- Intención del primer tratamiento: radical/paliativo
- ¿Ha participado en algún EECC?

QT Neoadyuvante: Sí/No

- Fecha inicio/Fecha fin
- Esquema tratamiento:
 - Antraciclinas
 - Taxanos
 - Taxanos y antraciclinas
 - Taxanos, antraciclinas y platinos
 - Taxanos, antraciclinas y antiHER2
 - Taxanos y ciclofosfamida
 - Taxanos y antiHER2
 - Taxanos y plátinos
 - Taxanos, plátinos y antiHER2
 - AntiHER2
 - Hormonoterapia neoadyuvante
 - inhibidores de ciclinas
 - inmunoterapia
 - otros
- N.o ciclos: _____
- Respuesta clínica:
 - Completa; Fecha
 - Respuesta Parcial; Fecha
 - Enfermedad Estable; Fecha
 - Progresión de la Enfermedad; Fecha

Cirugía: Sí/No

- Fecha cirugía
- Tipo de cirugía:
 - Biopsia esterotáxica
 - Cirugía conservadora + BSGC
 - Cirugía conservadora + Linfadenectomía axilar
 - Mastectomía simple + BSGC
 - Mastectomía simple + Linfadenectomía axilar
 - Mastectomía de aseo
 - Otra (especificar)

RT: Sí/No

- Fecha inicio
- Fecha fin
- Dosis total: _____ Gy
- Tipo RT:

QT Adyuvante: SI/NO

- Fecha inicio/Fecha fin
- Esquema tratamiento
- Esquema tratamiento:
 - Antraciclinas
 - Taxanos
 - Taxanos y antraciclinas
 - Taxanos, antraciclinas y platinos
 - Taxanos, antraciclinas y antiHER2
 - Taxanos y ciclofosfamida
 - Taxanos y antiHER2
 - Taxanos y plátinos
 - Taxanos, plátinos y antiHER2
 - AntiHER2
 - TDM1
 - Hormonoterapia adyuvante
 - Inhibidores de ciclinas
 - Otros

- N.o ciclos: _____

- Comentarios efectos adversos

Evolución del paciente

- Progresión de la enfermedad: No/Sí;
- Fecha Recaída: No/Sí.

- Recaída local: No/Sí
 - Fecha de recaída local:
 - Rescate quirúrgico de la recaída local: No/Sí
 - Fecha de rescate quirúrgico de la recaída local:
 - Tratamiento sistémico tras recaída local: No/si
 - Tipo de tratamiento sistémico tras recaída local: (Puede marcar más de uno)
 - Quimioterapia
 - Hormonoterapia
 - AntiHER2
 - Radioterapia

- Recaída a distancia: No/Si
 - Fecha de recaída a distancia:
 - Órgano afecto por la recaída: (puede elegir más de uno)
 - Sistema Nervioso Central
 - Pulmón
 - Huesos
 - Ganglios
 - Hígado
 - Suprarrenal

- Esófago
 - Estómago
 - Otros: (especificar)
- Se realizó biopsia de la recaída a distancia: No/ Sí
 - Datos histológicos de la recaída:
 - Marcadores (si aplicable):
 - Receptor de estrógenos: positivo/negativo (porcentaje)
 - Receptor de progesterona: positivo/negativo (porcentaje)
 - Receptor de andrógenos: positivo/negativo (porcentaje)
 - HER2: Inmunohistoquímica (positivo/negativo) SISH amplificado (SI/NO)
 - Ki 67: (porcentaje)
 - PDL1: (porcentaje)
 - TILS: (porcentaje)
 - Cadherina E: positivo/negativo
 - Citoqueratina 19: positivo/negativo
 - Mamoglobina: positivo/negativo
 - P53: positivo/negativo
 - Otros marcadores: _____
 - Subtipo molecular por inmunohistoquímica:
 - Luminal A
 - Luminal B
 - HER2
 - Triple negativo
 - No aplicable
 - Determinación de subtipo molecular intrínseco por plataforma genética:
 - Luminal A
 - Luminal B
 - HER 2
 - Triple negativo
 - Basal
 - No aplicable
 - Rescate quirúrgico de la recaída a distancia: No/Sí
 - Fecha de rescate quirúrgico de la recaída a distancia:
 - Tratamiento sistémico tras recaída local: No/si
 - Tipo de tratamiento sistémico tras recaída local:
 - Quimioterapia: No/ Sí
 - Número de líneas recibidas tras la recaída:
 - Hormonoterapia
 - Número de líneas recibidas tras la recaída:
 - AntiHER2
 - Radioterapia: No/Si
 - Respuesta al tratamiento sistémico tras la primera línea:
 - Completa; Fecha
 - Respuesta Parcial; Fecha
 - Enfermedad Estable; Fecha
 - Progresión de la Enfermedad; Fecha

Seguimiento y Exitus

- Fecha del último contacto:
- Estado del paciente:
 - Vivo sin evidencia de enfermedad
 - Vivo con evidencia de enfermedad
 - Exitus

- Fecha de éxitus
- Causa de éxitus:
 - Progresión de cáncer de neoplasia infrecuente de mama
 - Toxicidad (especificar)
 - Otro tumor (especificar)
 - Otras causas (especificar)
- Pérdida de seguimiento: No/Si

ANEXO 3. Formulario para documentar la imposibilidad de obtener el CI.

Promotor: SOLTI Y GETHI	Centro:
Cód. Protocolo: EPI-NIM	Investigador Principal:

Fecha y firma del Investigador Principal

Nombre y apellidos de paciente	
Código de paciente:	
CIRCUNSTANCIA:	<input type="checkbox"/> Fallecimiento <input type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento <input type="checkbox"/> Otros
DESCRIPCIÓN	
<p>Tras varios intentos para solicitar la firma de CI, hemos sido incapaces de establecer contacto con la paciente por:</p>	