
**PROTOCOLO FASE II DE TRATAMIENTO CON TOPOTECAN E
IRRADIACIÓN HOLOCRAREAL EN METÁSTASIS CEREBRALES**

Promotor: Grupo Español de Neurooncología Médica (GENOM)

Código de Protocolo: GENOM-04M1/05

Tipo de Documento: Protocolo de Ensayo Clínico

Número EUDRACT: 2005-002499-14

Fase: II

Versión: 1.0

Fecha Versión: 06/05/2005

CONFIDENCIAL: La información y los datos incluidos en este protocolo contienen secretos comerciales e información privilegiada o confidencial que es propiedad del promotor. Ninguna persona está autorizada a hacer pública esta información sin el permiso por escrito del promotor. Estas limitaciones se aplicarán, igualmente, a toda la información considerada como privilegiada o confidencial que se le facilite en el futuro. Este material podrá ser divulgado y utilizado por su equipo y colaboradores, según sea necesario para la realización del estudio clínico.

1. RESUMEN

0. Tipo de solicitud: Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica registrada en España para evaluar nuevas posologías, nuevas asociaciones terapéuticas o, de modo general, condiciones de uso distintas a las autorizadas.
1. Identificación del promotor: GENOM: Grupo Español de Neurooncología Médica
2. Título del ensayo clínico: Protocolo fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales.
3. Código del protocolo: GENOM-04M1/05
4. Coordinador e investigador principal del estudio: Dra. Carmen Balañá-GENOM
Dra. Rosa Ballester-GENO
5. Centros en los que se prevé realizar el ensayo: Centros incluidos en GENOM/ GENO
1. Hº Universitari Germans Trias i Pujol; Dra. Carmen Balañá.
 2. Hº General Universitario de Valencia; Dr. Alfonso Berrocal.
 3. Hº Universitario La Fe; Dr. Ángel Segura.
 4. Hº Univeristari del Mar; Dr. Xavier Fabregat.
 5. Hº Universitario Virgen de las Nieves; Dr. Joaquín Belón.
 6. Hº Vall d'Hebrón; Dr. Joan Carulla.
 7. Hº Miguel Servet; Dra. Ana Herrero
6. Comités Éticos de Investigación Clínica de Referencia: CEIC del Hospital Universitari Germans Trias I Pujol
7. Nombre y cualificación de los responsables de la monitorización del ensayo: Jaime A. Ballester Álvaro
Experior, S.L.
C/ 1º de Mayo, 31, 32
46130 Massamagrell (Valencia)
Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91
8. Fármaco experimental: Topotecan: administración en 20 minutos a pasar como máximo 2 horas antes de cada sesión de radioterapia (10 sesiones de quimioterapia).
9. Fase del ensayo clínico: Fase II

10. Objetivo principal y secundario Objetivo principal
- Tasa de respuesta radiológica a los 30 días después de finalizar la irradiación.
- Objetivo secundarios
- Tiempo hasta la progresión (deterioro neurológico).
 - Evaluar la tolerancia de la administración conjunta de topotecan diario en los pacientes que reciben irradiación holocraneal en el tratamiento de las metástasis cerebrales.
 - Evaluar la supervivencia.
11. Diseño: Estudio piloto, fase II, multicéntrico, prospectivo, abierto y de una sola rama.
12. Enfermedad objeto de estudio: Los pacientes deben presentar metástasis cerebrales, diagnosticadas por RMN, no subsidiarias de tratamiento quirúrgico o radiocirugía.
13. Variable principal de valoración: Tasa de respuesta objetiva.
14. Población en estudio: Pacientes adultos con metástasis cerebrales.
15. Duración del tratamiento: El tratamiento tendrá una duración de 2 semanas (10 sesiones), excepto en caso de progresión o toxicidad inaceptable.
- En caso de progresión de la enfermedad, durante o después de acabar el tratamiento, se valorará de forma individual la terapéutica a realizar en función de cada centro.
- En el caso de efectos tóxicos inaceptables o si el paciente retirase su consentimiento, se finalizará el tratamiento. Una vez finalizado el estudio se realizarán seguimientos periódicos al paciente donde se recogerán, entre otros datos, la fecha de progresión y éxitus.
16. Calendario y fecha prevista de finalización: Fecha prevista de comienzo del reclutamiento: *Septiembre 2005*
Fecha prevista de final del reclutamiento: *Septiembre 2006*
Fecha prevista de final del estudio: *Marzo 2007*
- Se prevé un periodo de inclusión de pacientes de 12 meses, un periodo de tratamiento de 2 semanas y un seguimiento de 1 año.

2. INDICE

1. RESUMEN	1
2. INDICE	3
3. INFORMACIÓN GENERAL	5
3.1 CÓDIGO DEL PROTOCOLO.....	5
3.2 TÍTULO	5
3.3 TIPO DE ENSAYO CLÍNICO	5
3.4 DESCRIPCIÓN DE LOS PRODUCTOS DEL ESTUDIO	5
3.5 DATOS DEL PROMOTOR.....	5
3.6 DIRECTOR TÉCNICO RESPONSABLE DE LA PREPARACIÓN Y CONTROL DE LAS MUESTRAS.....	5
3.7 IDENTIFICACIÓN DEL MONITOR.....	5
3.8 DATOS DE LOS INVESTIGADORES DEL ENSAYO.....	5
3.9 CENTROS DONDE SE REALIZARÁ EL ENSAYO.....	5
3.10 DURACIÓN PREVISTA DEL ENSAYO	6
4. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	6
4.1. JUSTIFICACIÓN.....	6
4.2. OBJETIVOS.....	9
5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO	9
5.1. FASE DE DESARROLLO	9
5.2. TIPO DE CONTROL Y DISEÑO	9
5.3. ENMASCARAMIENTO.....	9
5.4. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	10
6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS	10
6.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
6.1.1 <i>Criterios de inclusión</i>	10
6.1.2 <i>Criterios de exclusión</i>	10
6.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	11
6.3 NÚMERO PREVISTO DE SUJETOS Y JUSTIFICACIÓN DEL MISMO	11
6.4. CRITERIOS DE RETIRADA Y ANÁLISIS PREVISTO DE LAS RETIRADAS.....	11
6.5. DURACIÓN APROXIMADA DEL PERIODO DE RECLUTAMIENTO EN FUNCIÓN DEL NÚMERO DE PACIENTES	11
7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO	12
7.1 MODIFICACIONES DE DOSIS	12
7.2 TRATAMIENTOS CONCOMITANTES	13
8. DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA	13
8.1. VARIABLE PRINCIPAL DE EVALUACIÓN Y VARIABLES SECUNDARIAS	13
8.1.1. <i>Variable principal</i>	13
8.1.2. <i>Variables secundarias</i>	13
8.2. DESARROLLO DEL ENSAYO	13
8.2.1. <i>Procedimientos previos al tratamiento</i>	13
8.2.2. <i>Pruebas durante el tratamiento</i>	14
8.2.3. <i>Pruebas después del tratamiento</i>	14
8.2.4. <i>Seguimiento</i>	14
8.2.5. <i>Evaluación de la respuesta</i>	15
8.2.6. <i>Evaluación de la toxicidad</i>	15
8.3. DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES	15
9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	15
9.1. DEFINICIONES	15
9.2. MÉTODO, FRECUENCIA Y PLAZOS PARA LA DETECCIÓN DE UN AA Y DE UN AAG	16
9.3. DOCUMENTACIÓN DE UN AA Y DE UN AAG.....	16
9.4 EVALUACIÓN DE UN AA Y DE UN AAG	16
9.4.1 <i>Evaluación de la intensidad</i>	16

9.4.2 Evaluación de la causalidad	16
9.5 SEGUIMIENTO DE UN AA Y DE UN AAG	16
9.6 NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS A LAS AUTORIDADES SANITARIAS.....	17
9.6.1 Notificación expeditiva de casos individuales a la AEMPS.....	17
9.6.2 Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas	17
9.6.3 Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica	18
9.6.4 Informes periódicos de seguridad.....	18
10. ASPECTOS ÉTICOS	18
10.1 CONSIDERACIONES GENERALES	18
10.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE.....	18
10.3 ACCESO A LOS DATOS	19
10.4 SEGURO DE RESPONSABILIDAD	19
11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS.....	19
11.1 MONITORIZACIÓN, AUDITORÍA E INSPECCIÓN	19
11.2. IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES.....	19
11.3. REGISTRO DE LOS DATOS.....	19
11.4. CONSERVACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DEL ESTUDIO.....	19
11.5. MODIFICACIÓN DEL PROTOCOLO	19
11.6. USO DE LA INFORMACIÓN Y PUBLICACIÓN	20
11.7. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA	20
11.8. MEDICACIÓN	20
12. ANALISIS ESTADISTICO	21
12.1 TAMAÑO MUESTRAL	21
12.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
13. BIBLIOGRAFIA	22
ANEXO I. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	25
ANEXO II. MANUAL DEL INVESTIGADOR.....	26
ANEXO III: PROCEDIMIENTOS NORMALIZADOS DE TRABAJO.....	27
APÉNDICE 2 : HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	28
APÉNDICE 3: CRITERIOS RECIST PARA LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA.....	34
APÉNDICE 4: CRITERIOS DE MCDONALD PARA LA VALORACIÓN GLOBAL DE LA RESPUESTA..	40
APÉNDICE 5: CRITERIOS DE TOXICIDAD COMÚN PARA ESTUDIOS INTERNACIONALES.....	41
APÉNDICE 6: ÍNDICE DEL ESTADO FUNCIONAL	49
APÉNDICE 7: ÍNDICE DE BARTHEL.....	50
APÉNDICE 8: ESCALA DE FUNCIÓN NEUROLÓGICA.....	52
APÉNDICE 9: CRITERIOS DE TOXICIDAD EORTC/RTOG (RADIOTERAPIA)	53
APÉNDICE 10: FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	61

3. INFORMACIÓN GENERAL

3.1 Código del protocolo

GENOM-04M1/05

3.2 Título

Protocolo fase II de tratamiento con topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales.

3.3 Tipo de ensayo clínico

Ensayo clínico con un principio activo de una especialidad farmacéutica registrada en España para evaluar nuevas posologías, nuevas asociaciones terapéuticas o, de modo general, condiciones de uso distintas a las autorizadas

3.4 Descripción de los productos del estudio

Topotecan clorhidrato (Hycamtin) 1 mg polvo concentrado para solución para perfusión.

Cada vial de 1 mg contiene 1 mg de clorhidrato de topotecan, con un exceso de llenado del 10 %.
Excipientes: Ácido tartárico (E334), Manitol (E421), Ácido clorhídrico (E507), hidróxido de sodio

Irradiación concomitante: Energía: acelerador lineal con fotones de ≤ 6 MV o Cobalto 60.

Dosis total: 30 Gy.

Fraccionamiento diario: 3 Gy (dosificación en isocentro según ICRU).

3.5 Datos del promotor

GENOM: Grupo Español de Neurooncología Médica.

3.6 Director técnico responsable de la preparación y control de las muestras.

El Director Técnico de la empresa fabricante del producto del Ensayo figura en la ficha técnica.

3.7 Identificación del monitor

Jaime A. Ballester Álvaro

Experior, S.L.

C/ 1º de mayo, 31, 32

46130 Massamagrell (Valencia)

Tel: 96.145.21.90; Fax: 96.145.21.91

3.8 Datos de los investigadores del ensayo

La Dra. Carmen Balañá y la Dra. Rosa Ballester, serán las coordinadoras del estudio y firmarán el informe clínico definitivo de este estudio, indicando su acuerdo con los análisis, resultados y conclusiones del informe.

En este ensayo clínico participarán como investigadores, médicos especialistas en oncología y/o radioterapia. Los centros participantes se enumerarán en la portada que acompaña al protocolo.

3.9 Centros donde se realizará el ensayo

Los centros de trabajo de los investigadores están listados en la página 1 de este protocolo.

3.10 Duración prevista del ensayo

El reclutamiento comenzará una vez se hayan obtenido las aprobaciones oportunas, y tendrá una duración de 12 meses.

La duración del tratamiento es de 2 semanas y el seguimiento máximo de los pacientes de 1 año.

4. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

4.1. Justificación

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA

Las topoisomerasas son enzimas que controlan y modifican la topología del DNA. Su misión principal es reducir el enrollamiento y desenrollamiento del DNA produciendo cortes en el DNA al instaurar un enlace covalente en el fosfodiéster principal. Con ello permiten el paso de una de las cadenas del DNA y posteriormente religan al DNA previamente cortado. Con ello el DNA permanece bien empaquetado y accesible a los procesos necesarios para la función celular como transcripción, replicación y reparación.

Se descubrieron a principios de los años 70. En los mamíferos se han identificados dos tipos de enzimas (tipos Top I y Top II) con propiedades diferentes. Los agentes que interactúan con las topoisomerasas producen la muerte celular por mecanismos desconocidos. Los agentes que interactúan con la Top I, una proteína monomérica codificada por un gen localizado en el cromosoma 20, inhiben la síntesis del DNA, detienen la célula en G2 y producen la muerte celular por apoptosis. Algunos agentes inhiben a ambas topoisomerasas (1). Los análogos de las camptotecinas, inhibidores de la topoisomerasa I son los que analizaremos a continuación por sus posibilidades de utilización en neurooncología.

Las camptotecinas inhiben la reparación de la lesión del DNA convirtiéndola en lesiones no letales del DNA en irreparables y definitivas. También se les han atribuido propiedades radiosensibilizantes por lo que pueden contribuir a la mejora de los resultados en los tumores cerebrales cuyo principal tratamiento post-quirúrgico es la irradiación local (2).

La actividad antitumoral de la 20(S)-camptotecina un alcaloide de la planta *Camptotheca acuminata* se reconoció hace más de 20 años pero el primer producto la 10-hydroxycamptotecina, se abandonó por toxicidad impredecible tras estudios llevados a cabo principalmente en China. Las dos camptotecinas aprobadas para uso clínico, Topotecan e Irinotecan tienen una estructura pentacíclica con una lactona en el anillo E. Dicha lactona es esencial para su citotoxicidad pues cierra el anillo que abierto no tiene actividad.

En la clínica neurooncológica se han investigado la 9-aminocamptotecina, Topotecan e Irinotecan. La primera no ha mostrado ninguna utilidad. Los dos últimos se han estudiado con diferentes pautas y dosificaciones persistiendo la controversia en cuanto a la mejor forma de administración.

Topotecan

Topotecan es un derivado hidrosoluble y semisintético de la camptotecina que ha mostrado un amplio espectro de actividad en la investigación preclínica. A pesar de tratarse de un fármaco hidrosoluble y la menos lipofílica de todas las camptotecinas atraviesa la barrera hematoencefálica y pueden detectarse niveles significativos en líquido cefalorraquídeo (LCR) tras la administración endovenosa. Probablemente penetra en LCR debido a su bajo peso molecular y a su escasa unión a proteínas (3-4).

Topotecan ha mostrado actividad en líneas celulares del Glioblastoma Multiforme del adulto y en tumores cerebrales infantiles injertados en experimentación animal (5-6). Además se han demostrado sus propiedades radiosensibilizantes. Por todo ello parece un fármaco ideal para el tratamiento de los tumores cerebrales (7).

Topotecan y gliomas cerebrales

El hecho de que se alcancen concentraciones medias de hasta 42 % (11-97%) en líquido cefalorraquídeo de niños tratados con infusión de 72 horas lo hace un buen candidato para los estudios en tumores centrales. Topotecan alcanza concentraciones adecuadas en el tejido tumoral cerebral de animales de experimentación cuando se administra en forma de bolus endovenoso sin que la administración concomitante de dexametasona influya en la captación de fármaco por el tejido (8). Al parecer las concentraciones alcanzadas en LCR aumentan al aumentar el tiempo de infusión del fármaco (9). Parece además que la toxicidad de Topotecan administrado en forma continua a bajas dosis es menor y en cambio aumenta su efectividad (10).

Existen diversos estudios en fase II en pacientes en recurrencia o progresión tras tratamiento primario (11-15). En ninguno de ellos se ha observado actividad aunque ha sido probado en pocos pacientes. Es curioso detallar que en el estudio de Friedman cuya publicación es posterior al reconocimiento de la importancia clínica de las interacciones de los fármacos con los anticomiciales, se detalla que 5 de las 6 únicas remisiones parciales observadas lo fueron en pacientes que presentaron toxicidad hematológica grado 3 mientras que los pacientes que no tuvieron toxicidad tampoco presentaron respuestas (13). El significado de dicha observación, y así lo mencionan los autores, es que probablemente no sea un fármaco a descartar definitivamente pero si nuevas formulaciones, especialmente la oral, permiten la administración continuada a bajas dosis que es más favorable para alcanzar más respuestas y menor toxicidad.

Topotecan como tratamiento radiosensibilizante

Tal y como se ha mencionado previamente se han reconocido las propiedades radiosensibilizantes de Topotecan con un perfil moderado de mielotoxicidad. Las dosis, pautas, métodos de administración y relación adecuada entre la administración de la quimioterapia y la irradiación, son probablemente factores importantes para las camptotecinas que ejercen su acción principalmente en la fase S de síntesis del DNA. Deben realizarse ensayos con diferentes pautas para conocer dichos factores. En dicho contexto se han diseñado estudios con diferentes pautas de administración concomitantes con irradiación local (17-23). El estudio fase I de combinación de irradiación y Topotecan en administración 5 días cada 21 días determinó que a dosis de 1.5mg/m²/d x 5 días podía administrarse la irradiación completa con una toxicidad tolerable y actualmente la combinación está en estudio en un ensayo fase II (22). Otros autores han explorado la dosificación en infusión continua durante la irradiación (semanas 1, 3 y 5) y recomiendan de 0.8 a 0.9mg/m² día en infusión de 5 días para iniciar los ensayos fase II (20). También se ha administrado Topotecan en infusión continua de 21 días a dosis de 0.4 a 0.6mg/m² /d junto a irradiación a 20 pacientes con metástasis cerebrales. La mielosupresión fue reversible y manejable y los autores recomiendan dosis de 0.4mg/m²/d junto a la irradiación (40Gy). La mediana de supervivencia fue de 5 meses (2-8 CI 95%) y en 13 pacientes evaluables para respuesta: 4 RC, 2 RP y 1 PE (21). La progresión sistémica afectó a casi el 50% de pacientes. Algunos resultados de estudios no aleatorizados son alentadores para continuar explorando la línea de la radiosensibilización. Sin embargo, la forma óptima de administración no está plenamente determinada y es probable que la formulación oral permita combinaciones más manejables y activas.

En glioblastoma multiforme se ha realizado un ensayo multicéntrico en que pacientes de múltiples centros recibían tratamiento con Topotecan 0.5mg EV 1 hora antes de cada una de las 30 sesiones programadas para alcanzar los 60Gy. Sesenta pacientes fueron tratados y 57 completaron el

tratamiento. La mediana de dosis de Topotecan administrado fue de 14.5mg. La toxicidad fue manejable: hematológica grado 3 sólo en 1 paciente (granulocitos y plaquetas). La anemia aunque leve fue frecuente (38p). La mediana de supervivencia fue de 15 meses y la supervivencia al año del 74% (20).

El estudio fue repetido recientemente diseñado como fase I: Topotecan se administraba de 30 a 60 minutos antes de la irradiación y se escaló la dosis del fármaco. La Dosis recomendada para un fase II futuro fue de $0.40\text{mg}/\text{m}^2 \times 33$ días: dosis total de $13.2\text{mg}/\text{m}^2$. (19)

Topotecan en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

Las mismas consideraciones sobre la penetración de la membrana hematoencefálica como premisa de utilidad en el tratamiento de los tumores cerebrales primarios son aplicables al tratamiento de las metástasis cerebrales. En dicho contexto es preciso también que el fármaco en estudio sea activo sobre la enfermedad primaria.

Datos clínicos y de laboratorio sugieren que sólo unos pocos agentes citotóxicos desarrollados recientemente son capaces de atravesar la membrana hematoencefálica y tener un papel en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebral. Este es el caso de Topotecan, que además de atravesar la membrana hematoencefálica, es efectivo a nivel terapéutico como profiláctico en pacientes con metástasis cerebral. (16)

Estudios recientes han demostrado la actividad antitumoral de Topotecan en metástasis cerebrales con un índice de respuesta del 33%-63% en pacientes con tumores sólidos. La respuesta antitumoral en el SNC se ha visto incrementada y tiene lugar de manera más rápida que la respuesta antitumoral sistémica del Topotecan, debido a la falta de exposición previa de las metástasis cerebrales a los agentes citotóxicos. (16). Asimismo, destacar el papel del Topotecan como radiosensibilizador, donde combinado con radioterapia es particularmente efectivo, tal y como se ha demostrado en la práctica habitual en el tratamiento de pacientes con metástasis cerebrales. (27,28)

Existen diversos resultados que confirman la actividad del Topotecan sobre las metástasis cerebrales de tumores sensibles. En el carcinoma microcítico de pulmón, enfermedad en la que es un fármaco activo, la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es de doble interés dado que el cerebro es la localización metastásica más frecuente. El 10% de pacientes tienen metástasis en el diagnóstico y 40% de ellos las presentaran a lo largo de su evolución. En éste tumor se ha reportado un 52% de remisiones objetivas y a pesar de que la radioterapia continua siendo el tratamiento estándar, la quimioterapia podría llegar a ser un arma terapéutica útil (24). En un metaanálisis de 255 pacientes con carcinoma pulmonar tratados con Topotecan, 42 de ellos presentaban metástasis cerebrales y 24 de ellos eran evaluables para toxicidad y respuesta. Doce de ellos respondieron (4 RC y 7 RP carcinomas microcíticos y 1 RP en carcinoma no microcítico) (25).

La actividad de Topotecan también se ha estudiado en las metástasis cerebrales del cáncer de mama en el que también se trata de una complicación frecuente (10-15% de casos aunque se dobla en las autopsias). En dicho contexto se ha reportado un estudio en que se administró Topotecan sin irradiación cerebral a 24 pacientes, 16 de las cuales pudieron ser evaluadas para respuesta (en muchas de ellas el cerebro no era la única localización). Se obtuvo una remisión completa, 5 parciales, 5 estabilizaciones y solo 5 pacientes progresaron al tratamiento. La mediana de supervivencia fue de 6.25 meses, y los autores recomiendan dosis de $1.25\text{mg}/\text{m}^2/\text{d}$ 5 días con posibilidad de aumentar la dosis en ciclos posteriores. No se menciona ninguna interacción con posibles anticomiciales que tomasen dichas pacientes (26).

En resumen, Topotecan reúne las condiciones para ser un fármaco apropiado para el tratamiento tanto de los tumores cerebrales primarios como de las metástasis de distintos tumores que le son sensibles. En los tumores cerebrales primarios no ha demostrado por ahora tener una actividad

importante en los ensayos clínicos. En metástasis cerebrales su capacidad de radiosensibilizar el tumor puede mejorar los resultados de la radioterapia. Dado el aumento de supervivencia de los pacientes con cáncer, el porcentaje de los mismos que presentan lesiones cerebrales ha aumentado y suelen diagnosticarse en neoplasias que antes, debido a la relativa ineficacia del tratamiento sistémico, fallecían por progresión local o metástasis no cerebrales, siendo la afectación del SNC un evento poco usual. La quimioterapia convencional tiene una efectividad relativa para el tratamiento de las lesiones cerebrales. La radioterapia es el tratamiento estándar de las metástasis múltiples. La cirugía se reserva para los casos de lesiones únicas asequibles a una cirugía sin consecuencias neurológicas. La radiocirugía se limita a lesiones hemisféricas de tamaño discreto y número limitado. La necesidad de mejorar el resultado del tratamiento de las metástasis cerebrales es reciente. Diversos fármacos con penetración de la barrera hematoencefálica como temozolomida que, además, tiene propiedades radiosensibilizadoras, están siendo evaluadas actualmente en ensayos clínicos para obtener dicha indicación. Topotecan reúne las condiciones para ser uno de dichos fármacos.

El objetivo del presente estudio es evaluar la respuesta radiológica a los 30 días de finalizar el tratamiento con topotecan a una dosis que se ha observado en ensayos previos fase I que puede ser la dosis adecuada (0.4 mg/m²/d) (21) junto con radioterapia a dosis convencionales, en una población de amplia incidencia en nuestra asistencia cotidiana, los pacientes con metástasis cerebrales. Ocasionalmente estos pacientes obtienen largas supervivencias superiores a 1 año con la combinación de todos los tratamientos disponibles (cirugía, radiocirugía, radioterapia holocraneal, quimioterapia sistémica) manteniendo una aceptable calidad de vida.

4.2. Objetivos

Objetivo principal

- Tasa de respuesta radiológica y clínica a los 30 días de finalizar la irradiación.

Objetivos secundarios

- Tiempo hasta progresión o empeoro neurológico.
- Evaluar la tolerancia de la administración conjunta de topotecan diario en los pacientes que reciben irradiación holocraneal en el tratamiento de las metástasis cerebrales.
- Evaluar la supervivencia global.

5. TIPO DE ENSAYO CLÍNICO Y DISEÑO

5.1. Fase de desarrollo

Estudio piloto, fase II.

5.2. Tipo de control y diseño

En el presente ensayo no hay grupo control.

Es un estudio piloto fase II, multicéntrico, prospectivo, abierto y de una sólo rama para evaluar la respuesta a los 30 días de finalizar el tratamiento con Topotecan y radioterapia concomitante, en pacientes con metástasis cerebrales.

5.3. Enmascaramiento

Es un estudio abierto en el que la identidad del tratamiento es conocida por el investigador, paciente y promotor, en todo momento.

5.4. Diseño del estudio

Los pacientes recibirán topotecan a dosis de 0.4 mg/m²/día en combinación con radioterapia a dosis de 3 Gy/día. La duración del tratamiento será de 2 semanas (10 sesiones de quimioterapia y radioterapia concomitante).

6. SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

6.1. Criterios de selección

Serán elegibles para su admisión en el estudio aquellos pacientes que cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

6.1.1 Criterios de inclusión

- Aceptación del paciente a participar en el estudio acreditada por la firma del consentimiento informado.
- Pacientes con metástasis cerebrales múltiples cuyo tumor primario sea mama, pulmón no microcítico, aparato digestivo (recto) y tumor de origen desconocido, histológicamente susceptible de recibir irradiación holocraneal.
- Edad ≥ 18 años y < 70 años.
- Estado funcional de Karnofsky $\geq 70\%$ (Apéndice 5).
- Índice de Barthel $\geq 50\%$ (Apéndice 6).
- Esperanza de vida superior a 2 meses.
- Función neurológica superior o igual a 3.
- Enfermedad medible de localización cerebral por RMN (No se acepta TAC).
- Adecuada reserva medular (Neutrófilos $\geq 2 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, hemoglobina ≥ 10 g/dl).
- No haber recibido tratamiento previo con irradiación para metástasis cerebrales.
- Creatinina y bilirrubina séricas $< 1,5$ veces el límite superior de normalidad del laboratorio que realice el análisis.
- SGOT, SGPT ≤ 3 veces el límite superior de normalidad del laboratorio que realice el análisis.
- Paciente no embarazada ni en período de lactancia y habiéndosele advertido de la necesidad de emplear un método anticonceptivo eficaz.
- Ausencia de infección conocida por VIH.
- La última dosis de cualquier tratamiento antitumoral (quimioterapia, radioterapia o terapia biológica) haya tenido lugar al menos 4 semanas antes.

6.1.2 Criterios de exclusión

- Déficits funcionales neurológicos que imposibiliten asentir al consentimiento informado o a cumplir con el esquema de tratamiento.
- Otras enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple.
- Infección aguda que precise antibióticos por vía intravenosa.
- Mujeres gestantes o en período de lactancia.
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo eficaz.
- Enfermedades concomitantes graves (a criterio del investigador) o cuya supervivencia estimada sea menor a la de su enfermedad neoplásica.
- Cualquier enfermedad, disfunción metabólica, hallazgo en la exploración física o dato analítico que sugiera una afección que contraindique el uso de la medicación del estudio

(Topotecan o radioterapia) que pueda afectar a la interpretación de los resultados o aumentar el riesgo de complicaciones del tratamiento para los pacientes.

- Metástasis cerebrales subsidiarias de radio-cirugía o resección quirúrgica.
- Pacientes que necesiten tratamiento quimioterápico para el control de las localizaciones tumorales extracraneales durante el periodo de tratamiento quimio-radioterápico del estudio, o durante los 30 días posteriores del tratamiento o hasta la evaluación del estudio.
- Se excluyen pacientes con hipernefroma, melanoma y sarcoma.
- Requerimiento de tratamiento anticonvulsivante con fármacos inductores (fenitoína, carbamacepina, benzodiacepina o ácido valproico). En caso de utilizarse en la fase de selección se podrá cambiar 7 días antes a iniciar la quimio-radioterapia.

6.2. Criterios diagnósticos

Se seleccionarán y se incluirán en el estudio pacientes con metástasis cerebrales diagnosticadas por RMN no subsidiarias de tratamiento quirúrgico o radiocirugía.

6.3 Número previsto de sujetos y justificación del mismo

El cálculo de muestra se realizará mediante el método de Simon en 2 etapas para estudios fase II y se basará en el objetivo principal del estudio, siendo este la tasa de respuestas radiológicas a los 30 días de finalizar la irradiación.

Supongamos que aceptamos la eficacia del tratamiento si conseguimos una tasa de respuesta de al menos el 25%, rechazando la eficacia del tratamiento cuando la tasa de respuesta sea inferior al 10%. En este caso, considerando un error alfa de 0.05 y una potencia del test del 80%, se incluirán 18 pacientes en la primera etapa; el estudio continuaría si se encontraran más de 2 respuestas objetivas. El número total de pacientes a incluir en el estudio sería de 43. Los resultados serán significativos si se encuentran al menos 7 respuestas objetivas.

Considerando un porcentaje de pérdidas del 10%, tendremos que incluir en el estudio un total de 48 pacientes.

6.4. Criterios de retirada y análisis previsto de las retiradas

Los pacientes serán excluidos ó abandonarán su participación en el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

- Toxicidades III y IV NCI-CTC
- Retirada del consentimiento informado por parte del paciente.
- Por cualquier circunstancia que a criterio del investigador justifique la interrupción del tratamiento en beneficio del paciente.
- Progresión de la enfermedad.
- Muerte intercurrente
- Pérdida de seguimiento.

Los pacientes que abandonen o sean excluidos del estudio por circunstancias no relacionadas directamente con los fármacos en estudio, ni relacionadas directa o indirectamente con la enfermedad especificada en el protocolo, serán considerados casos incompletos.

6.5. Duración aproximada del periodo de reclutamiento en función del número de pacientes

La duración aproximada del periodo de reclutamiento es de 12 meses.

7. DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

RADIOTERAPIA:

La administración de la radioterapia se hará concomitantemente con quimioterapia.

- Energía: acelerador lineal con fotones de ≤ 6 MV o Cobalto 60
- Dosis total: 30 Gy.
- Fraccionamiento diario: 3 Gy (dosificación en isocentro según ICRU)
- Número de sesiones: 10

Técnica de tratamiento: dos campos laterales paralelos y opuestos que engloben el sistema nervioso central, isocéntricos con fijación previa del paciente con mascarilla termoplástica.

QUIMIOTERAPIA RADIOSENSIBILIZANTE:

Topotecan: administración mediante infusión por vía intravenosa en 20 minutos, a pasar como máximo en las 2 horas previas a la radioterapia (por tanto 10 sesiones de quimioterapia).

La dosis a administrar de topotecan será de $0.4\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$.

7.1 Modificaciones de dosis

La neutropenia es el efecto tóxico más esperado del topotecan. Si en cualquier momento del tratamiento el paciente experimenta neutropenia grave, se llevará a cabo una reducción de dosis tal y como se detalla a continuación.

Si se produce toxicidad hematológica grado IV (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o plaquetas $< 25 \times 10^9/\text{L}$) durante más de 3 días o toxicidad no hematológica grado III ó IV relacionada con topotecan, la administración de topotecan será suspendida hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 1 . Una vez resuelta la toxicidad, topotecan se administrará a una dosis reducida en un 25% respecto la última dosis administrada.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	
<i>Neutrófilos</i>	<i>Modificación</i>
Neutrófilos $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$ ó $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ durante menos de 3 días	No requiere modificación de la dosis
Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ durante más de 3 días	Reducción del 25% de la dosis
Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ asociado a fiebre/infección	Reducción del 25% de la dosis
<i>Plaquetas</i>	<i>Modificación</i>
Plaquetas $< 25 \times 10^9/\text{L}$	Reducción del 25% de la dosis

Una vez se haya reducido la dosis de Topotecan, si reaparece la misma toxicidad asociada a la administración del mismo, se discontinuará definitivamente el tratamiento.

La radioterapia continuará a no ser que la toxicidad se atribuya a la radioterapia, en cuyo caso se suspenderá hasta que la toxicidad se resuelva.

7.2 Tratamientos concomitantes

Se permite la utilización de factores estimulantes de colonias sólo en caso de fiebre neutropénica, no como prevención de reducción de dosis.

Se aplicará el tratamiento antiemético habitual de cada hospital.

Está permitido el uso de corticoides a juicio del investigador. Se utilizarán corticoides a la menor dosis posible que permita al paciente tener una función neurológica satisfactoria y la mejor calidad de vida posible.

Las infecciones se deberán tratar con los antibióticos que estén clínicamente indicados. Si la infección implica la discontinuación del Topotecan durante más de dos semanas, el paciente deberá discontinuarse del estudio.

8. DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

8.1. Variable principal de evaluación y variables secundarias

8.1.1. Variable principal

- Tasa objetiva de respuesta a los 30 días de acabar la quimio-radioterapia.

8.1.2. Variables secundarias

- Tasa objetiva de respuesta a los 90 días.
- Tiempo hasta la progresión (deterioro neurológico).
- Toxicidad de la administración conjunta de topotecan diario y radioterapia.
- Supervivencia global.

8.2. Desarrollo del ensayo

8.2.1. Procedimientos previos al tratamiento.

- Se obtendrá el consentimiento informado por escrito antes de la realización de cualquier procedimiento específico del estudio.
 - Historia clínica completa del paciente.
 - Exploración física completa, incluyendo el estudio funcional neurológico (MRC, Apéndice 7), Índice de Karnofsky e Índice de Barthel. (Apéndices 5 y 6).
- Se evaluará la relación de los déficits neurológicos iniciales y las necesidades de dexametasona.
- Se mantendrá el tratamiento anticonvulsivante solo si es estrictamente necesario. En caso de ser necesario, deben utilizarse fármacos no inductores.
- En las dos semanas previas al inicio del tratamiento con Topotecan deben obtenerse los siguientes parámetros de laboratorio:
 - Hemograma completo que incluya un recuento total de leucocitos con fórmula leucocitaria, hemoglobina y recuento de plaquetas.
 - Bioquímica sérica que incluya urea, aclaramiento de creatinina, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa (AST) o SGOT, alanina aminotransferasa (ALT) o SGPT.

- RMN craneal que se tomará como exploración base en cuanto a exploración de respuesta. La respuesta deberá valorarse siempre con la misma exploración inicial (RMN).

El tratamiento debe iniciarse como máximo en las 3 semanas posteriores a la exploración radiológica basal.

8.2.2. Pruebas durante el tratamiento

Día 1*	Día 7* (Semana 1 tratamiento)	Día 14 (Semana 2 tratamiento)
Bioquímica	Bioquímica	Bioquímica
Hematología	Hematología	Hematología
	Toxicidad	Toxicidad
	Función neurológica	Función neurológica
	Dosis de dexametasona	Evaluación de la respuesta
	Medicación concomitante	
	Índice de Barthel	Dosis de dexametasona
		Medicación concomitante
	Índice de Barthel	

*Los controles se realizarán previo a la administración del tratamiento del día

La dosis de dexametasona durante el periodo de tratamiento se intentará mantener al nivel más bajo posible. Se intentará retirar totalmente la dexametasona para la evaluación a los 30 días.

Si el paciente precisa aumentar las dosis de dexametasona o empeora neurológicamente es recomendable repetir la radiología inicial para descartar progresión.

La evaluación de respuesta seguirá los criterios de RECIST (Apéndice 2) y McDonald (Apéndice 3) sobre las lesiones cerebrales visualizadas en RMN.

8.2.3. Pruebas después del tratamiento

A los 30 días de finalizar el tratamiento con irradiación holocraneal y Topotecan se practicará de nuevo RMN y las dosis de dexametasona deben mantenerse lo más bajas posible a fin de documentar la respuesta clínica al tratamiento completo.

Hasta la evaluación de respuesta a los 30 días no debe iniciarse ningún otro quimioterápico, salvo que la condición del paciente así lo requiera, a partir de este momento se administrará el tratamiento antitumoral más adecuado.

Se hará un nuevo control de respuesta mediante RMN en el día 90 desde el final del tratamiento del estudio.

8.2.4. Seguimiento.

Tras documentar la respuesta, se evaluará clínicamente al paciente cada mes para determinar el tiempo hasta el fallo neurológico (empeoramiento en la escala MRC de síntomas clínicos) y para progresión clínica (definida como aumento de necesidad de dosis de dexametasona, no explicable por fiebre u otro proceso concomitante, y/o empeoramiento radiológico).

Se repetirá RMN cada 3 meses a contar desde el control de 90 días del estudio, hasta documentar la progresión radiológica.

Se constatará el inicio de otra línea de quimioterapia sistémica en caso de enfermedad sistémica no controlada.

En caso de deterioro neurológico brusco que impida realizar una exploración radiológica se considerará progresión de enfermedad.

Se constatará la fecha de éxitus para determinar supervivencia.

8.2.5. Evaluación de la respuesta

Se seguirán los criterios de RECIST para la medición radiológica y los criterios de McDonald para la valoración global de respuesta. En la progresión por deterioro neurológico brusco es recomendable realizar una exploración radiológica. En caso de no poderse realizar se considerará progresión de enfermedad cerebral.

8.2.6. Evaluación de la toxicidad.

Se evaluará semanalmente durante el tratamiento y en cada uno de los controles de seguimiento posteriores, según los Criterios Comunes de Toxicidad (NCI-CTC) descritos en el Apéndice 4 y EORTC/RTOG (radioterapia) descritos en el Apéndice 8.

8.3. Definición de las poblaciones

Población de seguridad: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis de alguno de los fármacos en estudio.

Población por intención de tratar: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis de alguno de los fármacos en estudio.

Población por protocolo: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido 10 días de tratamiento (Topotecan + Radioterapia), cumplan los criterios de inclusión/exclusión y no hayan incurrido en violaciones importantes del protocolo durante el estudio.

9. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Es responsabilidad del investigador detectar y documentar cualquier acontecimiento que cumpla los criterios y definiciones de acontecimiento adverso (AA) o de acontecimiento adverso grave (AAG) según se establece en el presente protocolo. Durante la realización del estudio, se procederá a comprobar la existencia de acontecimientos adversos, sean graves o no, de acuerdo con la definición que de ellos se da en este apartado del protocolo.

9.1. Definiciones

Acontecimiento adverso (AA): cualquier incidencia perjudicial para la salud de un paciente o sujeto de ensayo clínico tratado con un medicamento, aunque no tenga necesariamente relación causal con dicho tratamiento.

Reacción Adversa (RA): toda reacción nociva y no intencionada a un medicamento en investigación, independientemente de la dosis administrada.

Acontecimiento adverso grave (AAG) o reacción adversa grave (RAG): cualquier AA o RA que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenaza la vida del sujeto, haga necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita.

A efectos de su notificación, se tratarán también como graves aquellos AA o sospechas de reacciones adversas que se consideren importantes desde el punto de vista médico, aunque no cumplan los criterios anteriores.

Reacción adversa inesperada: RA cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con la información referente al producto (por ejemplo, el manual del investigador en el caso de un medicamento en investigación no autorizado para su comercialización, o la ficha técnica del producto en el caso de un medicamento autorizado)

9.2. Método, frecuencia y plazos para la detección de un AA y de un AAG

Se recogerá información sobre cualquier AA y AAG que puedan presentar los pacientes durante el desarrollo del estudio. En cada consulta se preguntará sobre la aparición de AAs y AAGs durante el periodo de tratamiento del estudio.

9.3. Documentación de un AA y de un AAG

Cuando se produzca un AA /AAG, se revisará toda la documentación que pueda aportar información sobre dicho acontecimiento (es decir, la historia del paciente, analíticas, informes diagnósticos, etc.).

Se procurará establecer un diagnóstico, basándose en los signos, síntomas y/o en otra información clínica. Se intentará recoger el diagnóstico como AA/AAG y no los signos/síntomas por separado.

9.4 Evaluación de un AA y de un AAG

9.4.1 Evaluación de la intensidad

Basándose en el juicio clínico, se realizará una evaluación de la intensidad de cada AA o AAG que se produzca durante el estudio. La intensidad de cada AA/AAG se evaluará de acuerdo a las siguientes categorías:

Leve: Un acontecimiento que el paciente tolera fácilmente, causándole molestias mínimas que no le impiden la realización de sus actividades cotidianas.

Moderada: Un acontecimiento que produce suficientes molestias como para interferir en la realización de las actividades cotidianas.

Severo: Un acontecimiento que impide la realización de las actividades cotidianas.

No se debe confundir un acontecimiento adverso calificado de severo con un acontecimiento adverso grave. La severidad es una categoría que se emplea para calificar la intensidad de un acontecimiento, tanto un AA como un AAG pueden ser severos, mientras que, por otro lado, un acontecimiento adverso grave es aquel que cumple alguno de los criterios establecidos en el apartado 9.1."Definiciones".

9.4.2 Evaluación de la causalidad

Se establecerá, basándose en un juicio clínico, la relación de causalidad entre el producto en investigación y la aparición del AA/AAG. Para ello, se considerarán y estudiarán otras causas, como la historia natural de las enfermedades subyacentes, el tratamiento concomitante, otros factores de riesgo y la relación temporal del acontecimiento con el producto en investigación. Además, se consultará la ficha técnica de los productos.

9.5 Seguimiento de un AA y de un AAG

Todo AA/AAG registrado previamente y que figure como no resuelto, será revisado en visitas posteriores.

Se hará un seguimiento de todos los AAs/AAGs hasta que se resuelvan, se estabilicen, pueda explicarse la causa de los mismos o se pierda el seguimiento del paciente. Durante el seguimiento

de un acontecimiento adverso se efectuarán todas las pruebas adicionales que sean necesarias para determinar la naturaleza y causa del AA/AAG. Esto puede incluir la realización de analíticas, pruebas complementarias, exámenes anatomopatológicos o consultas a otros especialistas.

9.6 Notificación de acontecimientos adversos a las autoridades sanitarias

El investigador principal comunicará los acontecimientos adversos grave e inesperados al promotor por teléfono o fax en las 24 horas siguientes al conocimiento del acontecimiento adverso por el investigador, quien a su vez, informará a las autoridades sanitarias.

Las notificaciones se realizarán por fax y el investigador recogerá la información en el impreso correspondiente, apéndice 9, y será enviado a:

Experior, S.L.
Tel: 961.452.190
Fax: 961.452.191

El promotor tiene la obligación de evaluar de forma continua la seguridad de los medicamentos en investigación utilizando toda la información a su alcance. Asimismo, debe comunicar a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas donde se realice el ensayo y a los Comités Éticos de Investigación Clínica implicados, cualquier información importante que afecte a la seguridad del medicamento en investigación. Dicha comunicación se realizará según los criterios que se especifican a continuación.

9.6.1 Notificación expeditiva de casos individuales a la AEMPS

El promotor notificará a la AEMPS todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación.

El plazo máximo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que haya tenido conocimiento de las mismas. Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la AEM en el plazo máximo de 7 días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberá ser completada, en lo posible, en los 8 días siguientes.

Cuando este tipo de sospechas de reacciones adversas ocurra en un ensayo doble ciego, se deberá desvelar el código de tratamiento de ese paciente concreto a efectos de notificación. Siempre que sea posible, se mantendrá el carácter ciego para el investigador, y para las personas encargadas del análisis e interpretación de los resultados así como de la elaboración de las conclusiones del estudio.

Las sospechas de reacciones adversas atribuibles a placebo no estarán sujetas a este sistema de notificación individualizada.

Las notificaciones se realizarán preferiblemente utilizando el formato electrónico estándar europeo. Cuando esto no sea posible, se utilizará el formulario de notificación en papel para las notificaciones de sospechas de reacción adversa.

9.6.2 Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas

El promotor notificará a los órganos competentes de las CCAA en cuyo territorio se esté realizando el ensayo, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al producto de investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos territoriales. Este plazo máximo será

de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

El promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

9.6.3 Notificación expeditiva de casos individuales de sospecha de reacción adversa a los Comités Éticos de Investigación Clínica

El promotor notificará a los comités éticos implicados, de forma individual y en el plazo máximo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas asociadas al producto de investigación y que hayan ocurrido en pacientes seleccionados en sus respectivos ámbitos. Este plazo máximo será de 7 días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida.

9.6.4 Informes periódicos de seguridad

Adicionalmente a la notificación expeditiva, los promotores de ensayos clínicos prepararán un informe en el que se evalúe la seguridad del medicamento en investigación teniendo en cuenta toda la información disponible.

Dicho informe se presentará a la AEMPS, a los órganos competentes de las Comunidades Autónomas correspondientes y a los CEICs implicados, anualmente hasta el final del ensayo y siempre que lo soliciten las autoridades sanitarias o los CEICs.

Sin perjuicio de la periodicidad señalada para los informes de seguridad, el promotor preparará un informe de evaluación *ad hoc* siempre que exista un problema de seguridad relevante. Dicho informe se presentará sin tardanza a la AEMPS, a los órganos competentes de las CCAA y CEIC concernidos.

El informe de seguridad podrá ser una parte del informe anual y final correspondientes o bien ser preparado de forma independiente.

10. ASPECTOS ÉTICOS

10.1 Consideraciones generales

Este protocolo se llevará a cabo según la legislación vigente (Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero de 2004), con respeto a las normas de Buena Práctica Clínica CPMP/ICH/135/95 y a los principios enunciados en la Declaración de Helsinki (enmienda de World Medical Association General Assembly, Edinburgh, Octubre 2000).

10.2 Consentimiento informado del paciente

Antes de la evaluación de screening, el paciente será informado acerca de la naturaleza del fármaco del estudio y recibirá la información pertinente sobre el objetivo buscado, los posibles beneficios y las posibles experiencias adversas. Se explicará al paciente los procedimientos a los que será sometido y los riesgos posibles a los que podría verse expuesto.

A continuación, el paciente (o, en caso de pacientes incapacitados, su representante legal) deberá leer (o en su caso, informado de forma oral ante testigos) y firmar un documento de consentimiento informado que haya sido previamente aprobado. El paciente recibirá una copia del documento de consentimiento informado que ha firmado. El paciente podrá retirarse del estudio en el momento en

que lo desee sin que ello afecte a su tratamiento médico ulterior. La verificación de que el paciente ha otorgado su consentimiento informado por escrito se registrará en el CRD del paciente.

10.3 Acceso a los datos

Se guardarán las normas de seguridad y confidencialidad propias de este tipo de estudios. Los detalles permanecerán siempre confidenciales, y sólo serán compartidos siguiendo el cumplimiento de la ley.

El investigador será responsable de conservar la información adecuada acerca de cada paciente (por ejemplo, nombre, dirección, número de teléfono, número de seguridad social e identidad en el estudio) para que las autoridades sanitarias puedan tener acceso a dicha información si así fuera preciso. Estos registros deberán conservarse de manera confidencial durante el tiempo que marque la legislación local.

10.4 Seguro de responsabilidad

El promotor ha suscrito una póliza de seguro para cubrir las responsabilidades del investigador y las de las otras partes participantes en el estudio.

11. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

11.1 Monitorización, auditoría e inspección

El estudio será monitorizado mediante visitas regulares y llamadas telefónicas al investigador. Durante las visitas al centro, el monitor deberá revisar los registros originales de los pacientes, los registros de existencias de medicación y la conservación de los documentos. Además, el monitor deberá evaluar los procedimientos del estudio y discutir los eventuales problemas con el investigador. Durante el curso del estudio, se podrán llevar a cabo visitas de auditoría en los centros participantes. El investigador permitirá el acceso directo a los datos/documentos fuente para las tareas de monitorización, auditoría, revisión por el CEIC e inspección por las Autoridades Sanitarias.

11.2. Identificación de los pacientes.

El investigador deberá registrar a todos los pacientes seleccionados, antes del inicio del tratamiento.

11.3. Registro de los Datos

Los CRDs deberán completarse con MAYÚSCULAS LEGIBLES utilizando un bolígrafo negro.

Estos documentos deberán ser verificados frente a todos los registros originales por el Monitor Clínico antes de su recogida. La copia inferior será conservada por el investigador en sus archivos, mientras que las demás se devolverán. No se enviará por correo ningún CRD sin autorización específica. Los CRDs y todos los demás datos originales deberán encontrarse fácilmente disponibles para su revisión durante las visitas de monitorización programadas.

11.4. Conservación de la Documentación del Estudio

Las copias de toda la información pertinente serán conservadas por el investigador durante un periodo de como mínimo 15 años tras la finalización del estudio, según la legislación vigente.

11.5. Modificación del Protocolo

Cualquier modificación al protocolo, una vez autorizado por el CEIC y/o la AEMPS, debe documentarse por escrito, en forma de enmienda.

Las enmiendas estarán debidamente identificadas, por su número de orden cronológico, fechadas y firmadas por el promotor y el investigador.

Todas las enmiendas al protocolo se notificarán a los CEICs involucrados en el ensayo, y a la AEMPS. Si las modificaciones fueran relevantes es necesario además, la autorización de los CEICs involucrados en el ensayo, y de la AEM antes de su aplicación. De acuerdo con el RD223/04, son modificaciones relevantes todas las que supongan un aumento del riesgo para los sujetos participantes.

11.6. Uso de la Información y Publicación

Toda la información concerniente a los fármacos del estudio aportada por el promotor en relación a este estudio, y no publicada previamente, se considera información confidencial con derecho de propiedad por el promotor. Esta información comprende la información básica del producto, el protocolo clínico, los cuadernos de trabajo si procede, los CRDs, los métodos de valoración, la metodología técnica de los promotores y los datos científicos básicos. Esta información confidencial será únicamente propiedad del promotor, no deberá ser revelada a terceras partes sin consentimiento previo por escrito del promotor y no deberá utilizarse más que a los fines del estudio.

La información desarrollada durante la práctica de este estudio clínico se considera también confidencial y será utilizada por los promotores en relación al desarrollo del fármaco en estudio. Esta información podrá ser revelada en la medida que considere necesario el promotor.

Para permitir la utilización de la información derivada de este estudio y para asegurar el cumplimiento con las normas en vigor, el investigador está obligado a proporcionar al promotor todos los resultados de los exámenes y todos los datos desarrollados en este estudio. Excepto en lo requerido por las leyes, la información obtenida durante el estudio solamente podrá facilitarse a los médicos y a las autoridades sanitarias por el promotor.

Si los investigadores desearan publicar o presentar los resultados de este estudio, deberán facilitar una copia del trabajo o del abstract al promotor como mínimo 30 días antes de la fecha esperada de remisión al posible editor o de la fecha de la presentación planificada. La lista de autores se elaborará de acuerdo a la autoría del trabajo y tomando en consideración el número de pacientes elegibles y de pacientes evaluables por centro (es decir, firmará en primer lugar el trabajo el centro con mejores resultados de reclutamiento en cuanto a pacientes elegibles y evaluables incluidos). El estudio sólo se publicará una vez que se haya completado y el promotor haya efectuado el análisis final.

11.7. Comité Ético de Investigación Clínica

El protocolo y el documento de consentimiento informado serán revisados por un CEIC adecuadamente acreditado. La decisión del CEIC referente al desarrollo del estudio se le facilitará por escrito al promotor.

El promotor presentará los informes requeridos de progreso del estudio al CEIC y comunicará los eventuales AAG, los amenazantes para la vida o las muertes. A la terminación del estudio, el promotor deberá informar de ello al CEIC.

11.8. Medicación

Topotecan se suministrará por el promotor del estudio al Servicio de Farmacia Hospitalaria de los centros participantes debidamente identificado y etiquetado como medicación de ensayo clínico.

12. ANALISIS ESTADISTICO

12.1 Tamaño muestral

El cálculo de muestra se realizará mediante el método de Simon en 2 etapas para estudios fase II y se basará en el objetivo principal del estudio, siendo este la tasa de respuestas radiológicas a los 30 días de finalizar la irradiación.

Supongamos que aceptamos la eficacia del tratamiento si conseguimos una tasa de respuesta de al menos el 25%, rechazando la eficacia del tratamiento cuando la tasa de respuesta sea inferior al 10%. En este caso, considerando un error alfa de 0.05 y una potencia del test del 80%, se incluirán 18 pacientes en la primera etapa; el estudio continuaría si se encontraran más de 2 respuestas objetivas. El número total de pacientes a incluir en el estudio sería de 43. Los resultados serán significativos si se encuentran al menos 7 respuestas objetivas.

Considerando un porcentaje de pérdidas del 10%, tendremos que incluir en el estudio un total de 48 pacientes.

12.2 Análisis estadístico

Una vez tabulados los datos del estudio se practicará el control de calidad y el análisis estadístico.

DESCRIPCIÓN DE LOS PACIENTES

Se realizará un análisis descriptivo de las variables continuas, proporcionándose la media, mediana, desviación típica y rango, y en caso de variables discretas se presentara la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. En los casos en que fuera preciso, se calcularán los intervalos de confianza al 95%.

La descripción de los pacientes incluirá:

- 1) Desglose de los pacientes excluidos del análisis indicando el motivo de la exclusión.
- 2) Descripción general de los pacientes en estudio.

DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES

Población de seguridad: Se incluirán todos aquellos pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.

Población por intención de tratar: Se incluirán todos los pacientes que hayan recibido al menos una dosis del fármaco en estudio.

Población por protocolo: Se incluirán todos los pacientes que hayan recibido 10 días de tratamiento (Topotecan + Radioterapia), cumplan los criterios de inclusión/exclusión y no hayan incurrido en violaciones importantes del protocolo durante el estudio.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El análisis de eficacia se realizará para la población por intención de tratar, consistirá en:

- Se realizará el estudio de la tasa de respuestas radiológicas a los 30 días de finalizar la irradiación. Estas se describirán en forma de frecuencias y porcentajes. Se proporcionará el intervalo de confianza del 95% para la tasa de respuesta global (RC+RP). El análisis de la tasa de respuesta se realizará tanto para la población por intención de tratar como por protocolo.

- Se realizará un análisis tiempo hasta la progresión. Se representara el gráfico de Kaplan-Meier, proporcionándose la mediana y el intervalo de confianza al 95%. El análisis del tiempo hasta la progresión se realizará tanto para la población por intención de tratar como por protocolo.
- Se realizará un análisis de supervivencia global. Se representará el gráfico de Kaplan-Meier, proporcionándose la mediana y el intervalo de confianza al 95%.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

El análisis de la seguridad se realizará para la población de seguridad.

El perfil de seguridad se describirá utilizando la clasificación NCI-CTC (versión 3.0), indicando el grado según la relación con el tratamiento.

Se describirán todos los casos en los que se ha suspendido el tratamiento debido a un acontecimiento adverso y las muertes tóxicas.

El análisis estadístico del estudio será realizado con el sistema SAS o SPSS.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Stewart CF, Ratain MJ. Topoisomerase interactive agents. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA editors. Cancer. Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2001; 415-430.
2. Chen AY, Choy H, Rothenberg MJ DNA topoisomerasa I-targeting drugs as radiation sensitizers. Oncology (Huntingt) 1999; 13(10s5): 39-46.
3. Baker SD, Heideman RL, Crom WR, Kuttesch JF, Gajjar A, Stewart CF. Cerebrospinal fluid pharmacokinetics and penetration of continuous infusion Topotecan in children with central nervous system tumors. Cancer Chemother Pharmacol 1996; 37: 195-202.
4. Blaney SM, Takimoto C, Murry DJ, et al. Plasma cerebrospinal fluid pharmacokinetics of 9-aminocamptothecin (9-AC), Irinotecan (CPT-11), and SN-38 in non-human primates. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 41(6): 464-468.
5. Pollina J, Plunkett RJ, Ciesielski MJ et al. Intratumoral infusion of Topotecan prolongs survival in the nude rat intracranial U87 human glioma model. J Neurooncol 1998; 39(3): 217-25.
6. Lamond JP, Mehta MP, Boothman DA. The potential of topoisomerase I inhibitors in the treatment of CNS malignancies: report of a synergistic effect between Topotecan and radiation. J Neurooncol 1996, 30 (1): 1-6.
7. Friedman HS, Houghton PJ, Schold C, Keir S, Bigner DD. Activity of 9-dimethylaminomethyl-10-hydroxycamptothecin against pediatric and adult central nervous system tumor xenografts. Cancer Chemother Pharmacol 1994; 32: 171-174.
8. Straathof CS, van den Ben MJ, Loos WJ, Vecht CJ, Schellens JH. The accumulation of Topotecan in 9L glioma and in brain parenchyma with and without dexamethasone administration. J Neurooncol 1999; 42(2): 117-122.
9. Zamboni WC, Luftner DI, Egorin MJ et al. The effect of increasing Topotecan infusion from 30 minutes to 4 hours on the duration of exposure in cerebrospinal fluid. Ann Oncol 2001; 12 (1): 119-122.

10. Houghton PJ, Cheshire PJ, Hallman JD II et al. Efficacy of topoisomerase I inhibitors, Topotecan and Irinotecan administered at low dose levels in protracted schedules to mice bearing xenografts of human tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 36: 393-403.
11. Burch PA, Bernath AM, Cascino TL et al. A North Central Treatment Group phase II trial of Topotecan in relapsed gliomas. *Invest New Drugs* 2000; 18(3): 275-280.
12. Kadota RP, Stewart CF, Horn M et al. Topotecan for the treatment of recurrent or progressive central nervous system tumors- a pediatric oncology group phase II study. *J Neurooncol* 1999; 43(1): 43-47.
13. Friedman HS, Kerby T, Fields S et al. Topotecan treatment of adults with primary malignant glioma. The Brain Tumor Center at Duke. *Cancer* 1999; 85(5): 1160-1165.
14. Blaney SM, Phillips PC, Packer RJ et al. Phase II evaluation of Topotecan for pediatric central nervous system tumors. *Cancer* 1996; 78(3): 527-531.
15. Macdonald S, Cairncross G, Stewart D et al. Phase II study of Topotecan in patients with recurrent malignant glioma. National Clinical Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG). *Ann Oncol* 1996; 7(2): 205-207.
16. Wong Eric T, Berkenblit A. The role of Topotecan in the treatment of brain metastases. *The Oncologist* 2004;9:68-78.
17. Grabenbauer GG, Buchfelder M, Screll U, Fahlbusch R, Sauer R, Staab HJ. Topotecan as a 21-day continuous infusion with accelerated 3D-conformal radiation therapy for patients with glioblastoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1999; 33: 364-368.
18. Fisher BJ, Scott C, Macdoald DR, Coughlin C, Curran WJ. Phase I study of Topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9507. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1111-1117
19. Sanghavi SN, Needle MN, Krailo et al. A phase I study of topotecan as a radiosensitizer for brainstem glioma of childhood: first report of the Children's Cancer group-0952, *Neuro-oncol* 2003; 5: 8-13.
20. Lesimple T, Hassel MB, Gédouin D, Seigneuret E, Carsin B, Hamlat A, Riffaud L, Simon H, Malhaire JO, Guegan Y. Phase I study of Topotecan in combination with concurrent radiotherapy in adults with glioblastoma. *J Neurooncol* 2003 Nov; 65(2):141-8.
21. Grüschow K, Klautke G, Fietkau R et al. Phase I/II clinical trial of concurrent radiochemotherapy in combination with Topotecan for the treatment for brain metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38; 367-374.
22. Fisher BJ, Scott C, Macdonald DR, Coughlin C, Curran WJ. Phase I study of Topotecan plus cranial radiation for glioblastoma multiforme: results of radiation therapy oncology group trial 9507. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1111-1117.
23. Pallotta MG, Varela MS, Tramontano R et al. Promising survival with concomitant and adjuvant Topotecan for newly diagnosed glioblastoma and recurrent malignant glioma. *J Clin Oncol* 20; *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; abst 2063.
24. Grossi F, Scolaro T, Tixi L, Loprevite M, Ardizzoni A. The role of systemic chemotherapy in the treatment of brain metastases from small- cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37(1): 61-67.
25. Schutte W, Manegold C, von Pawell JV. Topotecan in the therapy of brain metastases in Lung Cancer. *Onkologie* 1998; 21 (2): 25-27.

26. Oberhoff C, Kieback DG, Wurstlein R et al. Topotecan chemotherapy in patients with breast cancer and brain metastases: results of a pilot study. *Onkologie* 2001; 24 (3) 256-260.
27. Kim JH, Kim SH, Kolozsvary A et al. Potentiation of radiation response in human carcinoma cells in Vitro and murine fibrosarcoma in vivo by topotecan, and inhibitor of DNA topoisomerase I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22:515-518.
28. Mattern MR, Hofmann GA, McCabe FL et al. Synergistic cell killing by ionizing radiation and topoisomerase I inhibitor topotecan (SJ&F104864). *Cancer Res* 1991; 51: 5813-5816.

ANEXO I. Cuaderno de recogida de datos

Se adjunta.

ANEXO II. Manual del Investigador

Se adjunta.

Anexo III: Procedimientos Normalizados de Trabajo

 EXPERIOR <small>SITE MANAGEMENT ORGANIZATION</small>	LISTADO DE PNTs	Página 1 de 1
--	------------------------	---------------

Referencia	TÍTULO
QA001	PROCEDIMIENTO NORMALIZADO DE TRABAJO DE LOS PNTs
KM001	FORMACIÓN DEL PERSONAL DE EXPERIOR
QA002	PROGRAMA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
QA003	AUDITORIA DE ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
QA004	INFORME DE LA AUDITORÍA DEL ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD
QA005	ACCIONES CORRECTIVAS Y PREVENTIVAS EN EL CONTROL DE CALIDAD
BD001	ACUERDO CON PROMOTOR
KM002	CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS
CT001	PREPARACIÓN DEL PROTOCOLO DE UN ENSAYO
CT002	APROBACIÓN Y ENMIENDAS DEL PROTOCOLO
CT003	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS
CT004	MANUAL DEL INVESTIGADOR
CT005	DOCUMENTOS ESENCIALES DE UN ESTUDIO CLÍNICO
CT006	GESTIÓN DEL ARCHIVO
CT007	FÁRMACOS EN ESTUDIO
CT008	MATERIAL DEL ESTUDIO
CT009	ACTIVIDADES DE PRE-ESTUDIO
CT010	MONITORIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO
CT011	CIERRE DE UN ENSAYO CLÍNICO
CT012	COMITÉ ÉTICO
CT013	CONSENTIMIENTO INFORMADO
PV001	ACONTECIMIENTOS ADVERSOS
PV002	MANTENER EL CIEGO DEL ESTUDIO
CT014	DESVIACIONES/VIOLACIONES DEL PROTOCOLO Y CAMBIOS ADMINISTRATIVOS
CT015	INFORME CONTACTO TELEFÓNICO
BS001	GESTIÓN DE DATOS
BS002	SEGUIMIENTO DE CRD
BS003	INFORMES DEL ESTADO DEL ESTUDIO
BS004	EVALUACIÓN ESTADÍSTICA E INFORME
KM003	INFORME FINAL
CT016	COORDINACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO
KM004	TRADUCCIÓN

Apéndice 1 : Hoja de Información al Paciente y Consentimiento informado

Hoja de Información al Paciente y Consentimiento informado

Título del estudio: “Protocolo fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales”.

Código del estudio: GENOM-04M1/05

Introducción

Mediante esta documento se le invita a participar en un estudio clínico patrocinado por GENOM (Grupo Español de Neuro-Oncología Médica). Esta hoja de información le explica los aspectos esenciales del estudio para ayudarle a decidir si desea participar en el mismo. Por favor plantee al médico del estudio o a sus colaboradores cualquier pregunta o cuestión que no entienda y no firme el consentimiento informado a menos que esté satisfecho con las respuestas a sus preguntas y desee participar en este estudio.

Objetivo del estudio

El tratamiento estándar de las lesiones que Ud. presenta es la irradiación holocraneal. Ocasionalmente la quimioterapia puede también mejorar sus lesiones. El objetivo de nuestro estudio es valorar la seguridad, tolerancia, eficacia y respuesta de Topotecan como tratamiento radiosensibilizante en el tratamiento de las metástasis cerebrales.

En este estudio está previsto incluir 48 pacientes a lo largo de 1 año en 7 hospitales españoles.

Tratamiento

Si usted acepta participar en este estudio, en las 2 horas previas antes de cada una de las 10 sesiones de radioterapia que está previsto que se le administren recibirá el tratamiento con Topotecan.

Si usted acepta participar y firma el formulario del consentimiento informado, su médico del estudio determinará si usted cumple los requisitos para participar en el estudio, antes de iniciar su tratamiento. Para ello, se le realizará una evaluación médica completa, incluyendo preguntas sobre su salud, exploración física, muestra de sangre y resonancia magnética nuclear (RMN) para obtener imágenes radiológicas de su enfermedad. Si usted es una mujer en edad fértil, también se le hará un test de embarazo para confirmar que no está embarazada. Si los resultados de todas estas pruebas determinan que usted cumple los requisitos exigidos por el protocolo del estudio, se le administrará el tratamiento del estudio.

Durante el tratamiento, se le tomarán tres muestras de sangre, los días 1º, 7º y 14º. A los 30 y 90 días de la finalización del tratamiento, se le volverá a hacer una evaluación médica completa, exploración física, muestra de sangre y control de su enfermedad mediante RMN. Posteriormente, se le harán controles periódicos trimestrales con RMN.

Beneficios esperados

Se le ofrece la participación en este estudio de investigación con Topotecan ya que este fármaco podría actuar contra su enfermedad, aunque no se puede garantizar que obtenga un beneficio al participar en el estudio. En cualquier caso, con su participación puede ayudar a establecer la eficacia de un nuevo tratamiento del que podrían beneficiarse en el futuro otras pacientes con su misma enfermedad.

Incomodidades y riesgos derivados del estudio

La administración de Topotecan será por vía endovenosa una vez al día durante los 10 días que dure el tratamiento con radioterapia. Deberá someterse a un control sanguíneo semanal hasta normalizar sus cifras hematológicas.

Puede presentar un aumento de toxicidad secundario a dicho tratamiento. Puede presentar eventualmente fiebre y disminución de las cifras de leucocitos, plaquetas y anemia. Ello puede condicionar la necesidad de un ingreso para soporte hematológico y control de una posible infección.

Otros efectos secundarios descritos pueden ser náuseas, vómitos, y cansancio.

Como norma general le aconsejamos que por favor se ponga en contacto con su médico cuando note algún síntoma, puesto que el sabrá valorar mejor su importancia y qué es lo más conveniente para Vd.

Voluntariedad

Su participación en este estudio es completamente voluntaria y es libre de retirarse del mismo en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación sobre su motivo. Tanto si desde el principio decide no participar en el estudio, como si una vez en él decide retirarse del mismo, su decisión no le supondrá sin ningún perjuicio, penalización, ni pérdida de los beneficios y derechos que le corresponden y en todo momento recibirá el tratamiento que su médico considere más apropiado en cada caso según la práctica habitual.

Si usted desea abandonar su participación en el ensayo, por favor, notifíquese al médico del estudio. Asimismo, debe saber que usted podrá ser retirado del estudio si el investigador o el promotor consideran que es preferible para su salud o bienestar. En caso de dudas sobre el estudio o mis derechos, puedo contactar con el Dr.
en el teléfono:

Cualquier nueva información referente al producto en investigación que se descubra durante su participación, le será debidamente comunicada y se le dará la oportunidad de reconsiderar su participación en el estudio.

Este estudio se ha presentado y autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital y a las Autoridades Sanitarias españolas.

Compensación

Si como consecuencia de la participación en este estudio, usted presentase algún efecto indeseable derivado de la medicación administrada durante el mismo, el equipo investigador le dispensará los cuidados médicos oportunos. Si fuera necesario, durante el estudio y en su fase ambulatoria se le proporcionará asistencia médica inmediata en el Servicio de Urgencias del Hospital.

Ni los gastos asociados con la administración de las medicaciones del estudio, ni los análisis adicionales del laboratorio ni tampoco las visitas ambulatorias le serán cobrados. Usted no tendrá ningún gasto adicional a causa del estudio.

Confidencialidad

Vd. comprende y consiente:

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, será preciso que representantes de GENOM, y eventualmente de las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a su historia clínica, comprometiéndose a la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la Ley 41/2002.

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos bajo condiciones de seguridad por GENOM, o por una institución designada por ella, con el propósito de determinar los resultados del estudio. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de GENOM

designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

De acuerdo con la ley vigente, tiene Vd. derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

Otra información que usted debe conocer:

De acuerdo con la Legislación Española vigente, existe un seguro que proporciona cobertura frente a eventuales adversidades que pudieran producirse en los sujetos participantes en este estudio.

En el caso de que hubiera gastos extraordinarios ocasionados por el estudio (ej: taxis), sepa que le serán reembolsados, siempre que pueda justificarlos.

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras que esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Médico del estudio	
Dirección	
Teléfono	

Si usted así lo desea, su médico de cabecera será informado de su participación en este estudio, para lo cual se le entregará una carta informativa para que se la haga llegar.

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado.

Se le notificará cualquier nueva información acerca del tratamiento de estudio y que pueda afectar a su decisión de seguir en el mismo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO

Título del estudio: "Protocolo fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales".

Código del estudio: GENOM-04M1/05

Yo,

(nombre y apellidos)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 - He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 - He recibido suficiente información sobre el estudio.
 - He hablado con
- (nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

En,.....a..... de..... de.....

Firma del participante
Fecha:

Firma del Investigador
Fecha:

CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS

Título del estudio: "Protocolo fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales".

Código del estudio: GENOM-04M1/05

Yo, declaro bajo mi responsabilidad
(nombre y apellidos)

que:;
(nombre del participante en el ensayo)

- He recibido la hoja de información sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He sido informado por
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y ha prestado libremente su conformidad para participar en el estudio.

En, a de de

Firma del Testigo
Fecha:

Firma del Investigador
Fecha:

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: "Protocolo fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales".

Código del estudio: GENOM-04M1/05

Yo, en calidad de
(nombre y apellidos) (relación con el paciente)

de:;
(nombre del participante en el ensayo)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuesta satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con
(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a , toda
(nombre del participante en el ensayo)

la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que participe en este estudio.
(nombre del participante en el ensayo)

En, a de de

Firma del Testigo
Fecha:

Firma del Investigador
Fecha:

Apéndice 2: Criterios RECIST para la valoración de la respuesta

(J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-16)

1. INTRODUCCIÓN

En esta introducción se señalan las definiciones, asunciones y objetivos de los criterios de evaluación de la respuesta. Las normas que aparecen después tienen como objeto conducir a una comunicación más uniforme de los desenlaces terapéuticos en los ensayos clínicos. Téngase en cuenta que, aunque se discutan diferentes agentes en fase de investigación administrados en monoterapia, los principios son los mismos para las combinaciones de medicamentos, los agentes que no se encuentran en fase de investigación o las estrategias que no implican fármacos.

2. MENSURABILIDAD DE LAS LESIONES TUMORALES EN EL MOMENTO BASAL

2.1.- Definiciones

En el momento basal, las lesiones tumorales pueden clasificarse de la siguiente manera: mensurable (lesiones que pueden medirse adecuadamente en al menos una dimensión [anotar el diámetro mayor] como > 20 mm con técnicas convencionales o como > 10 mm con TAC helicoidal [véase la sección 2.2] o no mensurable (todas las demás lesiones, incluidas las lesiones pequeñas [diámetro mayor < 20 mm con técnicas convencionales o < 10 mm con TAC helicoidal] y lesiones realmente no mensurables).

No se recomienda el término “evaluable” en relación a la mensurabilidad, ya que no aporta ningún significado o exactitud adicional.

Todas las mediciones deberán anotarse según el sistema métrico, mediante el empleo de una regla o cursores. Todas las evaluaciones basales deberán efectuarse lo más cerca posible del comienzo del tratamiento y nunca más de 4 semanas antes de dicho momento.

Las lesiones consideradas como realmente no mensurables son las siguientes: lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural/pericárdico, enfermedad inflamatoria de mama, linfangitis cutis/pulmonis, masas abdominales que no se confirman y siguen mediante técnicas de diagnóstico por imagen, y lesiones quísticas.

2.2.- Especificaciones según los métodos de medición

Para identificar e informar cada lesión se deberá utilizar el mismo método de evaluación y la misma técnica en el momento basal y durante el seguimiento. Cuando se hayan utilizado métodos de diagnóstico por imagen y el examen clínico, para la evaluación del efecto antitumoral de un tratamiento se preferirán los primeros.

2.2.1. Examen clínico

Las lesiones detectadas clínicamente sólo se considerarán mensurables si son superficiales (por ejemplo, nódulos cutáneos y ganglios linfáticos palpables). En el caso de las lesiones cutáneas se recomienda su documentación mediante fotografías en color –en las que aparezca una regla que permita estimar el tamaño de las lesiones.

2.2.2. Radiografía de tórax.

Las lesiones evidentes en la radiografía de tórax se aceptan como lesiones mensurables cuando se encuentran claramente definidas y rodeadas por pulmón aireado. No obstante, se prefiere el TAC.

2.2.3. TAC y RM.

El TAC y la RM son los mejores y más reproducibles métodos hoy disponibles para la medición de las lesiones diana que se hayan elegido para la evaluación de la respuesta. Tanto el TAC convencional como la RM deben practicarse con cortes contiguos de 10 mm o menos de grosor. En cuanto al TAC helicoidal, debe practicarse con un algoritmo de reconstrucción con cortes contiguos de 5 mm; esta especificación es válida para tumores torácicos, de abdomen y pelvis, mientras que los tumores de cabeza y cuello y los de extremidades suelen requerir protocolos específicos.

2.2.4. Ecografía.

Cuando la variable principal del estudio sea la evaluación de la respuesta objetiva, no deberá utilizarse la ecografía para medir aquellas lesiones tumorales que clínicamente no sean fácilmente accesibles. En cambio, sí puede utilizarse como posible alternativa a las mediciones clínicas en el caso de ganglios linfáticos, lesiones subcutáneas y nódulos tiroideos superficiales palpables. La ecografía también podrá ser útil para confirmar la desaparición completa de lesiones superficiales evaluadas habitualmente mediante examen clínico.

2.2.5. Endoscopia y laparoscopia.

La utilización de estas técnicas para la evaluación objetiva del tumor no se ha validado aún de manera completa o amplia. Su empleo en este contexto concreto exige un equipo sofisticado y un elevado nivel de experiencia, sólo disponibles en algunos centros. Por tanto, la utilización de estas técnicas para la respuesta objetiva del tumor deberá limitarse a fines de validación en centros especializados. Sin embargo, estas técnicas pueden ser útiles para confirmar una respuesta histopatológica completa cuando se obtienen muestras biópsicas.

2.2.6. Marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales no pueden utilizarse solos para la evaluación de la respuesta. No obstante, si los marcadores tumorales se encontraran inicialmente por encima del límite superior de la normalidad, deberán volver a límites normales para que un paciente pueda ser considerado en respuesta clínica completa cuando han desaparecido todas las lesiones tumorales. Se encuentran en curso de validación unos criterios adicionales específicos para el empleo estandarizado del antígeno específico de próstata y del CA (cáncer antígeno) 25 en apoyo de ensayos clínicos.

2.2.7. Citología e histología.

En raros casos (por ejemplo, después del tratamiento, para distinguir entre lesiones benignas residuales y lesiones malignas residuales en tipos tumorales como los tumores de células germinales) puede recurrirse a técnicas citológicas e histológicas para distinguir entre respuesta parcial y respuesta completa. Cuando el tumor mensurable cumple los criterios de respuesta o de enfermedad estable, en caso de derrame que aparezca o empeore durante el tratamiento se precisa la confirmación citológica de su naturaleza. En estas circunstancias, el estudio citológico del líquido extraído permitirá distinguir entre respuesta o enfermedad estable (un derrame puede ser un efecto secundario del tratamiento) y enfermedad progresiva (si se confirma la naturaleza neoplásica del líquido). Las nuevas técnicas para establecer mejor la respuesta objetiva del tumor se integrarán en

estos criterios cuando se hayan validado adecuadamente para su empleo en el contexto de la evaluación de la respuesta del tumor.

3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DEL TUMOR

3.1. EVALUACIÓN BASAL

3.1.1. Evaluación de la carga tumoral global y enfermedad mensurable.

Para la evaluación de la respuesta objetiva, es necesario estimar la carga tumoral global en el momento basal frente a la que comparar las determinaciones posteriores. En los protocolos cuya variable principal sea la respuesta objetiva del tumor sólo deberán incluirse pacientes con enfermedad mensurable en el momento basal. La enfermedad mensurable se define por la presencia de como mínimo una lesión mensurable. Si la enfermedad mensurable se limita a una lesión solitaria, deberá confirmarse su naturaleza neoplásica mediante citología/histología.

3.1.2. Documentación basal de las lesiones “diana” y “no diana”.

Todas las lesiones mensurables, hasta un máximo de 5 lesiones por órgano y 10 lesiones en total, representativas de todos los órganos afectados deberán identificarse como lesiones diana y registrarse y medirse en el momento basal. Las lesiones diana se elegirán en función de su tamaño (se elegirán las de diámetro mayor) y su adecuación para mediciones repetidas y exactas (mediante técnicas de imagen o clínicamente). Se obtendrá la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones diana, lo que se informará como la suma de los diámetros mayores en el momento basal. Dicha suma de los diámetros mayores en el momento basal se utilizará como referencia mediante la cual caracterizar la respuesta objetiva del tumor.

Todas las demás lesiones (o áreas de enfermedad) se identificarán como lesiones no diana y también se registrarán en el momento basal. Aunque no se precisa la medición de estas lesiones, a lo largo del seguimiento deberá señalarse la presencia o ausencia de cada una de ellas.

3.2. CRITERIOS DE RESPUESTA

3.2.1. Evaluación de las lesiones diana.

En esta sección se presentan las definiciones de los criterios utilizados para determinar la respuesta objetiva del tumor en las lesiones diana. Estos criterios se han adaptado a partir de los criterios originales del WHO Handbook, tomando en consideración solamente la medición del diámetro mayor de todas las lesiones diana:

Respuesta completa – desaparición de todas las lesiones diana.

Respuesta parcial – disminución de como mínimo el 30% en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros mayores en el momento basal.

Enfermedad progresiva – aumento de como mínimo el 20% en la suma del diámetro mayor de las lesiones diana, tomando como referencia el valor más pequeño de la suma de los diámetros mayores registrado desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas.

Enfermedad estable – ni una disminución suficiente para calificar el caso como respuesta parcial ni un aumento suficiente para calificarlo como enfermedad progresiva, tomando como referencia el valor más pequeño de la suma de los diámetros mayores registrado desde el inicio del tratamiento.

3.2.2. Evaluación de las lesiones no diana.

En esta sección se presentan las definiciones de los criterios utilizados para determinar la respuesta objetiva del tumor en las lesiones no diana:

Respuesta completa - desaparición de todas las lesiones no diana y normalización del nivel de marcadores tumorales.

Respuesta incompleta/enfermedad estable – persistencia de una o más lesión(es) no diana y/o mantenimiento del nivel de los marcadores tumorales por encima de límites normales.

Enfermedad progresiva – aparición de una o más lesiones nuevas y/o progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes.

3.2.3. Evaluación de la mejor respuesta global.

La mejor respuesta global es la mejor respuesta registrada desde el inicio del tratamiento hasta la progresión/recidiva de la enfermedad (tomando como referencia para la definición de enfermedad progresiva el valor más pequeño registrado desde el inicio del tratamiento). En general, la calificación de la mejor respuesta dependerá de la consecución de los criterios de medición y de confirmación. En la Tabla 1 se muestran las respuestas globales para todas las combinaciones posibles de respuestas del tumor en las lesiones diana y no diana, con y sin aparición de nuevas lesiones.

3.2.3. Confirmación de la respuesta.

El objetivo principal de la confirmación de la respuesta objetiva en los ensayos clínicos es evitar la hiperestimación de la tasa de respuesta observada. Este aspecto de la evaluación de la respuesta es particularmente importante en los ensayos no randomizados en los que la respuesta sea la variable principal. En este marco, para poder asignar un estado de respuesta parcial o de respuesta completa, los cambios en las mediciones del tumor deberán confirmarse mediante su repetición, a practicar no menos de 4 semanas después del momento en el que se cumplieron por primera vez los criterios de respuesta. También podrían ser adecuados unos intervalos mayores, determinados por el protocolo del estudio.

En el caso de la enfermedad estable, las mediciones deberán haber cumplido los criterios de enfermedad estable al menos una vez después de la entrada en el estudio tras un intervalo mínimo (por lo general, no menos de 6-8 semanas) que se encontrará definido en el protocolo del estudio.

Definición de la mejor respuesta de acuerdo a los criterios OMS o RECIST*

Mejor respuesta	Cambio en la suma de los productos según la OMS	Cambio en las sumas de los diámetros mayores según RECIST
RC	Desaparición; confirmada a las 4 semanas	Desaparición; confirmada a las 4 semanas
RP	Disminución del 50%; confirmada a las 4 semanas	Disminución del 30%; confirmada a las 4 semanas.
EE	No se cumplen los criterios de RP o PP	No se cumplen los criterios de RP o PP
PE	Aumento del 25%; no RC, RP o EE documentada antes del aumento de la enfermedad	Aumento del 20%; no RC, RP o EE documentada antes del aumento de la enfermedad

*OMS = Organización Mundial de la Salud; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RC = respuesta completa, RP = respuesta parcial, EE = enfermedad estable y EP = enfermedad progresiva

Respuestas globales para todas las combinaciones posibles de repuesta de tumor en las lesiones diana y no diana, con o sin aparición de nuevas lesiones

<i>Lesiones diana</i>	<i>Lesiones no diana</i>	<i>Nuevas lesiones</i>	<i>Respuesta global</i>
<i>RC</i>	<i>RC</i>	<i>No</i>	<i>RC</i>
<i>RC</i>	<i>Respuesta incompleta/EE</i>	<i>No</i>	<i>RP</i>
<i>RP</i>	<i>No EP</i>	<i>No</i>	<i>RP</i>
<i>EE</i>	<i>No EP</i>	<i>No</i>	<i>EE</i>
<i>EP</i>	<i>Cualquiera</i>	<i>Sí o no</i>	<i>EP</i>
<i>Cualquiera</i>	<i>EP</i>	<i>Sí o no</i>	<i>EP</i>
<i>Cualquiera</i>	<i>Cualquiera</i>	<i>Sí</i>	<i>EP</i>

*RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable; y EP = enfermedad progresiva. Para una mayor información, véase el texto.

Relaciones entre el cambio de diámetro, producto y volumen

	<i>Diámetro, 2r</i>	<i>Producto, (2r)²</i>	<i>Volumen, 4/3πr³</i>
<i>Respuesta</i>	<i>Disminución</i>	<i>Disminución</i>	<i>Disminución</i>
	30%	50%	65%
	50%	75%	87%
<i>Progresión de la enfermedad</i>	<i>Aumento</i>	<i>Aumento</i>	<i>Aumento</i>
	12%	25%	40%
	20%	44%	73%
	25%	56%	95%
	30%	69%	120%

Apéndice 3: Criterios de McDonald para la valoración global de la respuesta.

Respuesta Completa	Desaparición de la señal en RMN o TAC, estabilidad o mejoría clínica, sin precisar tratamiento corticoideo.
Respuesta Parcial	Reducción de la imagen en RMN o TAC en un 50 % clínicamente estable o mejor, con esteroides reducidos o estables.
Progresión	Crecimiento en un 25% del tumor en RMN o TAC, empeoramiento neurológico atribuible a progresión tumoral, esteroides estables o aumentados.
Enfermedad estable	Las demás situaciones.

Apéndice 4: Criterios de toxicidad común para estudios internacionales

Grado	0	1	2	3	4
ALERGIA					
HS LER Alergia	no	rash pasajero, fiebre < 38 °C, 100.4 °F	urticaria, fiebre=38 °C, 100.4 °F, broncospasmo leve	enfermedad del suero, broncospasmo, req. meds. parenterales	anafilaxia
La fiebre que se considere por <u>alergia a fármaco</u> deberá codificarse como ALLERGY (HS LER). La fiebre <u>no alérgica</u> (p.e., de procesos biológicos) deberá codificarse bajo FLU-LIKE SYMPTOMS (FL FEV). Si la fiebre se debe a <u>infección</u> , codificar solamente en INFECTION (IN FEC o IN NEU). Nota: Los protocolos que requieran una comunicación detallada de las reacciones de hipersensibilidad, incluirán un módulo de Reacción de hipersensibilidad.					
MÉDULA ÓSEA (UNIDADES SI)					
BL WBC Leucocitos (WBC)	≥4.0 10 ⁹ /L	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
BL PLT Plaquetas	DLN 10 ⁹ /L	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
BL HGB Hemoglobina (Hgb)	DLN g/L	100-normal	80-99	65-79	<65
BL GRA Granulocitos (neuts + bandas)	≥2.0 10 ⁹ /L	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
BL LYM Linfocitos	≥2.0 10 ⁹ /L	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
BL HEM Hemorragia por trombocitopenia (clínica)	no	ligera, no transfusión (incl. hematoma, petequias)	grande, transfusión 1-2 U. por episodio	grande, transfusión 3-4 U. por episodio	masiva, transfusión >4 unidades por episodio
BL OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amena. para la vida
SÍNTOMAS RELACIONADOS CON CÁNCER					
CA DEA Muerte por enfer. maligna dentro de 30 días del trata.* (grado=5)	-	-	-	-	-
CA PAI Dolor tumoral*	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlable
CA SEC Segunda neoplasia*	no	-	-	presente	-
CA OTH Otro	no	leve	moderado	severo	amenazante para la vida
CARDIOVASCULAR					
CD ART Arterial* (no miocárdico)	no	-	-	acontecimientos transitorios (p. e., ataque isquémico transitorio)	acontecimiento permanente (p. e., accidente cerebrovascular)
CD VEN Venoso	no	superficial (excl. reacción en área i.v. →codificar en SK LTO)	trombosis venosa profunda que no req. anticoagulación	trombosis venosa profunda que req. anticoagulación	embolismo pulmonar
CD DYS Disritmias	no	asintomática, pasajera, no req. tratamiento	recurrente o persistente, no req. tratamiento	req. tratamiento	req. monitorización, o hipotensión o taquicardia ventricular, o fibrilación
CD EDE Edema* (p.e. edema periférico)	no	1+ o acro solamente por la tarde	2+ o acro durante el día	3+	4+, anasarca generalizada
CD FUN Función	no	asintomática, disminución de fracción de eyección en reposo ≥10% pero <20% del valor basal	asintomática, disminución de fracción de eyección en reposo en >20% del valor basal	ICC leve, responde al tratamiento	ICC severa o refractaria
CD HBP Hipertensión	no o sin cambios	aumento pasajero asintomático en >20 mm Hg (D) o a >150/100 si previamente DLN. No req. tratat.	aumento recurrente o persistente en >20mm Hg (D) o a >150/100 si previamente DLN. No req. tratamiento	req. tratamiento	crisis hipertensiva
CD LBP Hipotensión	no o sin cambios	cambios que no req. tratamiento (incl. hipotensión ortostática pasajera)	req. fluidoterapia u otro tratamiento, pero no hospitalización	req. tratm. y hospit; se resuelve dentro de las 48 h de suspender el fármaco	req. tratm. y hospit, más de 48 hrs después de suspender el fármaco

DLN = dentro de los límites de la normalidad

Grado	0	1	2	3	4
CD ISC Isquemia (miocárdica)	no	aplanamiento inespecífico de onda T	asintomática, cambios de ST & T sugestivos de isquemia	angina sin evidencia de infarto	infarto agudo de miocardio
CD PAI Dolor (torácico)*	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlable
CD PER Pericardio	no	derrame asintomático, no req. intervención	pericarditis (roce, dolor torácico, alteraciones ECG)	derrame sintomático; precisa punción	taponamiento, req. drenaje urgente; o pericarditis constr. req. cirugía
CD TAC Taquicardia sinusal*	no	leve	moderada	severa	amenaz. para la vida
CD OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
COAGULACIÓN					
CG FIB Fibrinógeno	DLN	0.99-0.75 x N	0.74-0.50 x N	0.49-0.25 x N	≤0.4 x N
CG PT Tiempo de protrombina	DLN	1.01-1.25 x N	1.26-1.50 x N	1.51-2.00 x N	>2.00 x N
CG PTT Tiempo parcial de tromboplastina	DLN	1.01-1.66 x N	1.67-2.33 x N	2.34-3.00 x N	>3.00 x N
CG OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
DENTICIÓN					
DE DEC Odontonecrosis*	no	leve	moderada	severa	-
DE PAI Odontalgia*	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor incontrolable
DE OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
ENDOCRINO					
EN AME Amenorrea	no	menstruación irregular	≥3 meses	-	-
EN CUS Cushingoide	normal	leve	pronunciado	-	-
EN FLA Sofocos	no	leve o <1/día	moderado & ≥1/día	frecuente & interfiere con función normal	-
EN GYN Ginecomastia	normal	leve	marcada o dolorosa	-	-
EN IMP Impotencia/libido	normal	disminución de función normal	-	ausencia de función	-
EN OTH Otro	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
SÍNTOMAS PSEUDOGRIPALES					
FL FEV Fiebre en ausencia de infección (inc. fiebre medicamentosa)	no	37.1-38.0°C 98.7-100.4°F	38.1-40.0°C 100.5-104.0°F	>40.0°C >104.0°F durante <24hrs	>40.0°C (104.0°F) durante >24hrs o fiebre acompañada de hipotensión
La fiebre que se considere por <u>alergia a fármaco</u> deberá codificarse como ALLERGY (HS LER). La fiebre <u>no alérgica</u> (p.e., de procesos biológicos) deberá codificarse bajo FLU-LIKE SYMPTOMS (FL FEV). Si la fiebre se debe a <u>infección</u> , codificar solamente en INFECTION (IN FEC o IN NEU).					
FL HAY Fiebre del heno* (incl. estornudos, obstrucción nasal, goteo post-nasal)	no	leve	moderada	severa	-
FL JOI Artralgia* (dolor articular)	no	leve	moderada	severa	-
FL LET Letargia* (astenia, malestar general)	no	leve, o disminución de 1 nivel en estado funcional	moderada, o disminución de 2 niveles en estado funcional	severo, o disminución de 3 niveles en estado funcional	-
FL MYA Mialgia* (dolor muscular)	no	leve	moderada	severa	-
FL RIG Escalofríos *(GR3, incl. cianosis)	no	leves o breves	pronunciados y/o prolongados	cianosis	-
FL SWE Sudoración* (diaforesis)	no	leve	moderada	severa	-
FL OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para vida

Grado	0	1	2	3	4
GASTROINTESTINAL					
GI ANO Anorexia*	no	leve	moderada	severa	deshidratación
GI APP Aumento de apetito*	no	leve	moderado	-	-
GI ASC Ascitis (no maligna)+	no	leve	moderada	severa	amenaz. para la vida
GI DIA Diarrea	no	aumento de 2-3 deposiciones/día o aumento ligero del contenido diarreico acuoso de bolsa de colostomía en compar. con pre-trat.	aumento de 4-6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas; o aumento moderado del contenido diarreico acuoso de bolsa de colostomía en compar. con pre-trat.	aumento de 7-9 deposiciones día, o incontinencia, malabsorción; o aumento severo del contenido diarreico acuoso de bolsa de colostomía en comp. con pre-trat.	aumento de ≥10 deposiciones/día o diarrea hemática macroscópica; o contenido de bolsa de colostomía macroscóp. hemático o contenido diarreico acuoso de bolsa de colostomía req. soporte parenteral; deshidratación
GIDP Esofagitis/disfagia/odinofagia* (incl reacción de recal)	no	disfagia u odinof. no req. trat. o úlceras no dolorosas en la esofagoscopia	disfagia u odinof. req. trat.	disfagia u odinof. de duración >14 días a pesar de trat.	disfagia u odinof. con 10% de pérdida de peso corporal, deshidratación, req hosp.
GI DRY Sequedad de boca, nariz*	no	leve	moderada	severa	-
GI FIS Fístula (intestinal, esofágica, rectal)*	no	-	-	req. intervención	req operación
GI GAS Flatulencia*	no	leve	moderada	severa	-
GI HEA Pirosis* (inc. dispepsia)	no	leve	moderada	severa	-
GI HEM Hemorragia gastrointestinal	no	leve, no transfusión	macroscópica, transfusión 1-2 unidades por episodio	macroscópica. transfusión 3-4 unidades por episodio	masiva, transfusión >4 unidades por episodio
La hemorragia consecuencia de trombocitopenia debe codificarse en BL HEM, no en GI					
GI NAU Náuseas	no	puede seguir ingesta razonable	ingesta muy reducida, pero puede comer	no ingesta significativa	-
GI OBS Obstrucción intestino delgado*	no	-	intermitente, no intervención	req. intervención	req. operación
GI PAI Dolor /calambres gastrointestinales (incl. dolor rectal)	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlado
GI PRO Proctitis (rectal)	no	prurito perianal, hemorroides	tenesmo o úlceras aliviadas con tratamiento, fisura anal	tenesmo o úlceras u otros síntomas no aliviados con tratamiento	necrosis mucosa con hemorragia u otra proctitis amez. para la vida
GI STO Estomatitis/oral	no	úlceras indoloras, eritema o molestias leves	eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer	eritema doloroso, edema o úlceras, y no puede comer	necrosis mucosa y/o req. soporte parenteral o enteral, deshidratación
GI TAS Alteración de gusto, olfato*	no	leve	moderada	severa	-
GI ULC Gastritis/úlceras*	no	antiácidos	req. trat. médico vigoroso o trat. no quirúrgico	no controlada por trat. médico; req cirugía por úlcera GI	perforación o hemorragia
GI VOM Vómitos	no	1 episodio en 24h	2-5 episodios en 24h	6-10 episodios en 24h	>10 episodios en 24h o req. apoyo parenteral, deshidratación
GI OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida

Grado	0	1	2	3	4
GENITOURINARIO					
GU BLA Alteraciones vesicales*	no	ligera atrofia epitelial, o telangiectasia menor	telangiectasia generalizada	telangiectasia generalizada severa (a menudo con petequias) o reduc. de capacidad vesical (<15ml)	necrosis, o vejiga contraída (capacidad <100ml), o fibrosis
GU CRE Creatinina	DLN	<1.5 x N	1.5-3.0 X N	3.1-6.0 x N	>6.0 x N
GU CYS Cistitis* (no bacteriana)	no	síntomas leves no req. intervención	síntomas aliviados completamente con trat.	síntomas no aliviados a pesar del trat.	severa (amenaz. para la vida)
La infección del tracto urinario debe codificarse bajo infección, no en GU					
GU FIS Fístula* (vaginal, vesicovaginal)	no	-	-	req. intervención	req. operación
GU FRE Polaquiuria*	no	aumento frec. de micción o nicturia del doble de lo habitual pre-trat.	aumento de frec. de micción o nicturia <1 h	aumento de frec. con micción imperiosa y nicturia ≥1 h	-
GU HEM Hematuria, hemorragia por vagina	neg	sólo micro	macro, no coágulos	macro + coágulos	req. transfusión
La hemorragia consecuencia de trombocitopenia debe codificarse en BL HEM, no en GU					
GU INC Incontinencia*	no	leve	moderada	severa	-
GU OBS Obstrucción ureteral*	no	unilateral, no cirugía	bilateral, no req. cirugía	bilateral, no completa, pero requiere stent, sonda de nefrostomía o cirugía	obstrucción bilateral completa
GU PAI Dolor genito-urinario* (p.e. disuria, dismenorrea, dispareunia)	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlado
GU PRT Proteinuria	sin cambios	1+ o <0.3g% o <3g/L	2-3+ o 0.3-1.0g% o 3-10g/L	4+ o >1.0g% o >10g/L	síndrome nefrótico
GU VAG Vaginitis* (± flujo vaginal) (no infecciosa)	no	leve, no req. trat.	moderada, aliviada con trat.	severa, no aliviada con trat.	amenaz. para la vida
GU OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
HEPÁTICO					
HP ALK Fos Alc o 5'nucleotidasa	DLN	≤2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.-20.0 x N	>20.0 x N
HP ALT Transaminasa SGPT (ALT)	DLN	≤2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.-20.0 x N	>20.0 x N
HP AST Transaminasa SGOT (AST)	DLN	≤2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.-20.0 x N	>20.0 x N
HP BIL Bilirrubina	DLN	-	<1.5 x N	1.5-3.0 x N	>3.0 x N
HP CLI Hígado (clínico)	sin cambios frente a basal	-	-	precoma	coma hepático
HP LDH LDH*	DLN	<2.5 x N	2.6-5.0 x N	5.1-20.0 x N	>20.0 x N
HP OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
La hepatitis vírica debe codificarse como infección y no como toxicidad hepática.					

Grado	0	1	2	3	4
HIPERSENSIBILIDAD					
HS ANG Angioedema*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS BRO Broncospasmo*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS CDP Opresión torácica*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS COU Tos*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS CYA Cianosis (cara, uñas)*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS DIA Diarrea*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS DIZ Mareo, sensación aturdimiento*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS EDE Tumefacción*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS FEV Fiebre medicamentosa*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS FLU Flushing*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS GIP Dolor abdominal*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS HBP Hipertensión*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS LBP Hipotensión*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS NAU Náuseas*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS PAI Dolor*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS PRU Prurito*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS RAS Rash*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS RIG Escalofríos, escalofríos violentos*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS SOB Disnea	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS SWE Sudoración, diaforesis*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS TAC Taquicardia*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS TRE Temblores, estremecimiento, temblor nervioso*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS URT Urticaria*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS VIS Trastornos visuales*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS VOM Vómitos*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
HS OTH Otros*	no	leve	moderado	severo	amenaz. vida
INFECCIÓN					
IN FEC Infección	no	leve, no trat. activo	moderada, infección localizada req. trat. activo	severa, infecc. sistémica req. trat. parenteral, especificar el área	sepsis amenaz. para la vida, especificar el área
IN NEU Neutropenia febril* Recuento absoluto gran, <1.0x10 ⁹ /L, fiebre, ≥38.5°C tratada con (o que debería haber sido trat.) antibióticos i.v.	no	-	-	presente	-
La fiebre que se considere por alergia a fármaco deberá codificarse como ALLERGY (HS LER). La fiebre no alérgica (p.e., de procesos biológicos) deberá codificarse bajo FLU-LIKE SYMPTOMS (FL FEV). Si la fiebre se debe a infección, codificar solamente en INFECTION (IN FEC o IN NEU).					

Grado	0	1	2	3	4
METABOLICO (UNIDADES SI)					
MT AMY Amilasa	DLN	<1.5 x N	1.5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	>5.1 x N
MT HCA Hipercalcemia	<2.64 mmol/L	2.64-2.88	2.89-3.12	3.13-3.37	≥3.37
MT LCA Hipocalcemia	>2.10 mmol/L	2.10-1.93	1.92-1.74	1.73-1.51	≤1.50
MT HGL Hiperglucemia	<6.44 mmol/L	6.44-8.90	8.91-13.8	13.9-27.8	>27.8 o cetoacidosis
MT LGL Hipoglucemia	>3.55 mmol/L	3.03-3.55	2.19-3.02	1.66-2.18	<1.66
MT LKA Hipopotasemia*	sin cambios o >3.5 mmol/L	3.1-3.5	2.6-3.0	2.1-2.5	≤2.0
MT LMA Hipomagnesemia	>0.70 mmol/L	0.70-0.58	0.57-0.38	0.37-0.30	≤0.29
MT LNA Hiponatremia*	sin cambios o >135 mmol/L	131-135	126-130	121-125	≤120
MT OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
NEUROLOGICO					
NE CER Cerebelosa	no	ligera incoordinación, disdiadococinesia	temblor intencional, dismetría, lenguaje cercenado, nistagmo	ataxia locomotriz	necrosis cerebelosa
NE CON Estreñimiento	no o sin cambios	leve	moderado	severo, obstipación	íleo >96h
NE COR Cortical, somnolencia (incl adormecimiento)	no	somnolencia leve	somnolencia moderada	somnolencia severa, confusión, desorientación, alucinaciones	coma, convulsiones, psicosis tóxica
NE DIZ Mareo* (incl aturdimiento)	no	leve	moderado	severo (incl desmayo)	-
NEEXT Movimientos extrapiramidales/ involuntarios*	no	agitación leve (incl intranquilidad)	agitación moderada	torticolis, crisis oculogíras, agitación severa	-
NE HED Cefalea	no	leve	moderada o severa pero transitoria	tenaz & severa	-
NE HER Alteración de la audición	no o sin cambios	asintomática, pérdida auditiva sólo en audiometría	tinnitus, pérdida auditiva que no req. prótesis o trat.	pérdida auditiva que altera la función pero corregible con prótesis o trat.	pérdida auditiva o sordera no corregible
NE INS Insomnio*	no	leve	moderado	severo	-
NE MOO Estado de ánimo	sin cambios	ansiedad o depresión leve	ansiedad o depresión moderada	ansiedad o depresión severa	ideas de suicidio
NE MOT Motor	no o sin cambios	debilidad subjetiva, sin hallazgos objetivos	debilidad objetiva leve sin alteración importante de la función	debilidad objetiva con alteración de la función	parálisis
NE PAI Dolor neurológico* (p.e. dolor de mandíbula)	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor incontrolable
NE PER Alteración de la personalidad*	no alteración	alteración, no disruptiva para paciente o familia	disruptiva para paciente o familia	lesiva para otros o para si mismo	psicosis
NE SEN Sensorial	no o sin cambios	parestesias leves, afectación de reflejos tendinosos profundos (incl. hormigueo)	afectación sensorial objetiva leve o moderada; parestesias moderadas	afectación sensorial o parestesias que interfieren con la función	-
NE VIS Visión	no o sin cambios	visión borrosa	-	pérdida sintomática subtotal de la visión	ceguera
NE OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida

Grado	0	1	2	3	4
OCULAR					
OC CAT Catarata*	no	leve	moderada	severa	-
OC C/JN Conjuntivitis/ Queratitis	no	eritema o quemosis que no req. corticoides o antibióticos	req. trat. con corticoides o antibióticos	úlceras corneal u opacificación visible	-
OC DRY Sequedad ocular	normal	leve	req. lágrima artificial	severa	req. enucleación
OC GLA Glaucoma	sin alteraciones	-	-	sí	-
OC PAI Dolor ocular*	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor incontrolable
OC TEA Lagrimeo (ojos acuosos)	no	leve	moderado	severo	-
OC OTH Otro	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
ÓSEO (HUESO)					
OS PAI Dolor óseo*	no	dolor, pero no req. trat.	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor incontrolable
OS OTH Otro* (p.e. necrosis avascular)	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
OTRO					
OT OTH Otro	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
Para aquellos efectos tóxicos carentes de código, pero que encajen en una categoría de toxicidad existente, utilizar "otro" en la categoría de toxicidad apropiada. Solamente deberán codificarse bajo OTHER OTHER (OT OTH) aquellos efectos tóxicos que no encajen en las categorías existentes.					
PULMONAR					
PU CMD Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)*	>90% del valor pretratamiento	disminución al 76-90% del pre-trat.	disminución al 51-75% del pre-trat.	disminución al 26-50% de pre-trat.	disminución a ≤25% de pre-trat.
PU COU Tos*	no	leve	moderada	severa	-
PU EDE Edema pulmonar*	no	-	tratamiento ambulatorio	hospitalización	req. intubación
PU EFF Derrame pleural * (no maligno)	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
PU FIB Fibrosis pulmonar*	normal	alteraciones radiológicas, no síntomas	-	alteraciones con síntomas	-
PU HEM Hemoptisis*	no	leve, no transfusión	grande, transfusión de 1- 2 unidades por episodio	grande, transfusión de 3- 4 unidades por episodio	masiva, transfusión >4 unidades por episodio
La hemorragia consecuencia de trombocitopenia deberá codificarse en BL HEM, y no en PU					
PU HIC Hipo	no	leve	moderado	severo	-
PU PAI Dolor pulmonar*	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlable
PUPNE Neumonitis* (no infecciosa)	normal	alteraciones radiológicas, síntomas que no req. corticoides	req. corticoides	req. oxígeno	req. ventilación asistida
PU SOB Disnea	no o sin cambios	asintomático, con anormalidad de pruebas función pulmonar	disnea de grandes esfuerzos	dispensa en la actividad normal, apnea sin cianosis	dispensa en reposo, apnea con cianosis
PU VOI Alteraciones de la voz * (incl. ronquera, pérdida de voz)	no	leve	moderado	severo	-
PU OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
La neumonía se considerará infección y no se clasificará como toxicidad pulmonar salvo que se considere que se debe a alteraciones pulmonares inducidas directamente por el tratamiento.					

Grado	0	1	2	3	4
PIEL					
SK ALO Alopecia	no hay caída	caída leve	pérdida importante o total del cabello	pérdida total del pelo corporal	-
SK CHA Alteraciones cutáneas* (p.e. fotosensibilidad)	no	alteraciones de pigmentación localizadas	alteraciones de pigmentación generalizadas o atrofia	fibrosis subcutis o ulceración no profunda localizada	ulceraciones o necrosis generalizadas
SK DES Descamación*	no	descamación seca	descamación húmeda	descamación húmeda confluyente	-
SK DRY Piel seca	no	leve	moderada	severa	-
SK FAC Flushing* (p.e. facial)	no	leve	moderada	severa	-
SK HEM Hematomas / hemorragia	no	leve, no transfusión	macroscópica, transfusión de 1-2 unidades por episodio	macroscópica, transfusión de 3-4 unidades por episodio	masiva, transfusión >4 unidades por episodio
La hemorragia consecuencia de trombocitopenia deberá codificarse en BL HEM, y no en SK.					
SK LTO Toxicidad local (reacción en el área i.v.)	no	dolor	dolor & tumefacción, con inflamación o flebitis	ulceración	indicada cirugía plástica
SK NAI Alteraciones ungueales*	no	leve	moderado	severo	-
SK PAI Dolor cutáneo* (incl dolor de cuero cabelludo)	no	dolor, pero no req. tratamiento	dolor controlado con no opiáceos	dolor controlado con opiáceos	dolor no controlable
SK RAS Rash/prurito* (no debido a alergia) (incl reacción de <i>recall</i>)	no o sin cambios	erupción maculosa o papulosa diseminada o eritema asintomático	erupción maculosa o papulosa diseminada o eritema con prurito u otros síntomas asociados	erupción maculosa, papulosa o vesicular generalizada, asintomática	dermatitis exfoliativa o dermatitis ulcerosa
SK OTH Otro*	no	leve	moderado	severo	amenaz. para la vida
PESO					
WT GAI Aumento de peso	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20.0%	-
WT LOS Pérdida de peso	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20.0%	-

Apéndice 5: Índice del estado funcional

Índice de Karnofsky para el estado funcional	
100	Normal, no hay dolencias ni indicios de enfermedad.
90	Capaz de desarrollar actividad normal; síntomas o signos menores de enfermedad.
80	Capaz de desarrollar actividad normal con dificultad; algunos síntomas de enfermedad.
70	Capaz de valerse por si mismo; no puede desarrollar actividad normal o trabajo activo.
60	Necesita ayuda ocasionalmente pero es capaz de cubrir la mayor parte de sus necesidades.
50	Necesita ayuda considerable y asistencia médica frecuente.
40	Incapacitado; necesita asistencia y cuidados especiales.
30	Gravemente incapacitado; es recomendable la hospitalización si bien la muerte no es inminente.
20	Muy grave; son necesarios la hospitalización y el tratamiento de soporte activo.
10	Moribundo, procesos agónicos en rápido progreso.
0	Muerto

Bibliografía: Karnofsky, Bruchenal. Evaluation of Chemoterapeutic Agents, 1949, pp. 199-205.
Schag, Heinrich, Ganny. *J Clinical Oncology*, 2:1 187-193, 1984.

Apéndice 6: Índice de Barthel

Item	Situación del paciente	Puntos
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	1
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0
Total:		

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Resultado y grado de dependencia	
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
>= 60	Leve
100	Independiente

Apéndice 7: Escala de función neurológica

MRC	
1	Sin déficit
2	Algún déficit pero funcionamiento adecuado y hábil para trabajar
3	Afectación funcional moderada, dificultad para moverse, disfasia moderada, paresia o afectación visual o de memoria
4	Afectación funcional importante
5	Falta de respuesta consciente

Apéndice 8: Criterios de toxicidad EORTC/RTOG (Radioterapia)

RTOG/EORTC acute and late radiation morbidity CRITERIA

ACUTE RADIATION MORBIDITY CRITERIA

The following acute toxicities are listed for reference only. The NCIC-CTG coding system should be used to describe radiation associated events that occur from day 1 through day 90 of chemoradiotherapy. Thereafter, the EORTC/RTOG Criteria for Late Effects are to be utilized.

If acute toxicities occur that are clearly related to radiation treatment, the NCIC-CTG code *OT-OTH* should be used in conjunction with the appropriate literal and grading system below and identified as an acute radiation toxicity (Example: code: *OT-OTH*; literal: *acute radiation toxicity, skin*; grade 2).

Grade	0	1	2	3	4
SKIN	No change over baseline	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/ dry desquamation / decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
MUCOUS MEMBRANE	No change over baseline	Injection/ may experience mild pain not requiring anal-gesic	Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinous discharge/ may experience moderate pain requiring anal-gesic	Confluent fibrinous mucositis/ may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage, or necrosis
EYE	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/ increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/ dry eyes requiring artificial tears/ iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/ objective decrease in visual acuity or in visual fields/ acute glaucoma/ panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)

Grade	0	1	2	3	4
EAR	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritus, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audio-gram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/serious otitis media/hypoacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation / symptomatic hypoacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
SALIVARY GLAND	No change over baseline	Mild mouth dryness/ slighty thickened saliva/ may have slighty altered taste such as metallic taste/ these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/ thick, sticky saliva/ markedly altered taste		Acute salivary gland necrosis

Grade	0	1	2	3	4
PHARYNX & ESOPHAGUS	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/ may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/ may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/ may require narcotic analgesics/ may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss (> 15% from pretreatment baseline) requiring N.G feeding tube, I.V fluids, or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula

Grade	0	1	2	3	4
LARYNX	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/ cough not requiring antitussive/ erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/ referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/ cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/ confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
UPPER G.I.	No change	Anorexia with $\leq 5\%$ weight loss from pretreatment baseline/ nausea not requiring antiemetics/ abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics	Anorexia with $\leq 15\%$ weight loss from pretreatment baseline/ nausea &/or vomiting requiring antiemetics/ abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with $> 15\%$ weight loss from pretreatment baseline or requiring N.G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring N.G tube or parenteral support/ abdominal pain, severe despite medication/ hematemesis or melena/ abdominal distention (flat plate radiograph demonstrated distended bowel loops)	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/ abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion

Grade	0	1	2	3	4
LOWER G.I INCLUDIN G PELVIS	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/ rectal discomfort not requing analgesics	Diarrhea requiring parasympholytic (eg. Lomotil)/ mucous discharge not necessitating sanitary pads/ rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support/ severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/ abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation GI bleeding requiring transfusion abdominal pain or tenemus requiring tube of compression or bowel diversion

Grade	0	1	2	3	4
LUNG	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/ dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/ clinical or radiologic evidence of acute pneumonitis/ intermittent O ₂ or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency / continuous oxygen or assisted ventilation
GENITO URINARY	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/ dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia which is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (eg. Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/ dsyuria, pelvis pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/ gross hematuria with/ without clot passage	Hematuria requiring transfusion/ acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration or necrosis

Grade	0	1	2	3	4
HEART	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiologic findings of congestive heart failure or pericardial disease/ no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, péricardial disease, arrhythmias not responsive to non surgical measures
CNS	No change	Fully functional status (i.e. able to work), with minor neurologic findings, not medication needed	Neurologic findings present sufficient to require home care/ nursing assistance may be required/ meds, including steroids/ anti-seizure agents may be required	Neurologic findings requiring hospitalization for initial management	Serious neurologic impairment which includes paralysis, coma, seizures > 3 per week despite medication/ hospitalization required
HEMATOLOGIC WBC (x 1000)	≥ 4.0	3.0- < 4.0	2.0- < 3.0	1.0- < 2.0	< 1.0
PLATELETS (x 1000)	> 100	75- < 100	50- < 75	25- < 50	< 25 or spontaneous bleeding
NEUTROPHILS (x 1000)	≥ 1.9	1.5- < 1.9	1.0- < 1.5	0.5- < 1.0	< 0.5 or sepsis
HEMOGLOBIN (GM %)	> 11	11-9.5	< 9.5-7.5	< 7.5-5.0	
HEMATOCRIT (%)	≥ 32	28- < 32	28	Packed cell transfusion required	

THE EORTC/RTOG CRITERIA FOR LATE EFFECTS

The EORTC/RTOG Criteria for Late Effects are to be used to score/ grade toxicity from radiation therapy for events that occur at least 90 days after the beginning of treatment.

The evaluator must attempt to discriminate between disease and treatment related signs and symptoms.

An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary.

All toxicities Grade 3, 4 or 5* must be verified by the Principal Investigator.

*ANY TOXICITY, WHICH CAUSED DEATH IS, GRADED 5.

LATE RADIATION MORBIDITY CRITERIA

Tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
LR-SKI Skin	None	Slight atrophy Pigmentation change Some hair loss	Patchy atrophy Moderate telangiectasia Total hair loss	Marked atrophy Gross telangiectasia	Ulceration Necrosis
LR-SBC Subcutaneous tissue	None	Slight induration (fibrosis) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic/ slight field contracture/less than 10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue/field contracture > 10% linear measurement	Necrosis
LR-MUC Mucous membrane	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia/little mucous	Marked atrophy with complete dryness/ severe telangiectasia	Ulceration
LR-SAL Salivary glands	None	Slight dryness of the mouth/good response on stimulation	Moderate dryness of the mouth/poor response on stimulation	Complete dryness of the mouth/no response on stimulation	Fibrosis
LR-SPI Spinal cord	None			Objective neurological findings at or below cord level treated	None: some quadriplegia
LR-BRA Brain	None	Mild headache/slight lethargy	Moderate headache/ great lethargy	Severe headache severe CNS dysfunction (partly loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis/ coma
LR-EYE Eye	None	Asymptomatic cataract	Symptomatic cataract	Severe keratosis	Panopthalmitis
		Minor corneal ulceration or keratosis	Moderate corneal ulceration/minor retinopathy or glaucoma	Severe retinopathy or detachment/severe glaucoma	Blindness
LR-LAR Larynx	None	Hoarseness/slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema/chondritis	Severe edema/severe chondritis	Necrosis
LR-LUN Lung	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) low grade fever/patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis/Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/continuous O ₂ /assisted ventilation
LR-HEA	None	Asymptomatic or	Moderate angina	Severe angina/	Tamponade/

Heart		mild symptoms/transient T wave inversion and ST changes/sinus tachycardia > 110 (at test)	on effort/mild pericarditis/ Normal heart size/ Persistent abnormality T wave and ST changes/ Low QRS	Pericardial effusion/ Constrictive pericarditis/ Moderate heart failure/ Cardiac enlargement ECG abnormalities	Severe heart failure Severe constrictive pericarditis
LR-ESO Esophagus	None	Mild fibrosis/Slight difficulty in swallowing solids/No pain on swallowing	Unable to take solid food normally/ Swallowing semi-solid food/Dilatation may be indicated	Severe fibrosis/able to swallow only liquids/May have pain on swallowing / dilatation required	Necrosis/perforation/ fistula
LR-INT Small/large intestine	None	Mild diarrhea/mild cramping/Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic/bowel movement > 5 times daily/ Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstructive or bleeding requiring surgery	Necrosis/perforation/ fistula
LR-LIV Liver	None	Mild lassitude/ nausea dyspepsia/ slightly abnormal liver function	Moderate symptoms/ some abnormal liver function tests/ Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency/ Liver function tests grossly abnormal/low albumin/edema or ascites	Necrosis/hepatic coma or encephalopathy
LR-KID Kidney	None	Transient albuminuria No hypertension/Mild impairment renal function/ Urea 25-35 mg% Creatinine 1.5-2.0 mg% Creat. clearance > 75%	Persistent moderate albuminuria (2+)/Mild hypertension/No related anemia/ Moderate impairment renal function/ Urea > 36-60 mg% Creatinine 2.5-4.0 mg% Creat. clearance (50-74%)	Severe albuminuria/ Severe hypertension/ Persistent anemia (< 100%) Severe renal failure/ Urea > 60 mg% Creatinine > 4.0 mg% Creat. clearance < 50%	Malignant hypertension/ Uremic coma/ Urea > 10%
LR-BLA Bladder	None	Slight epithelial atrophy/Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency/ Generalized telangiectasia/ Intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency & dysuria/Severe generalized telangiectasia (often with petechiae) Frequent hematuria	Necrosis/ Contracted bladder (capacity < 100 cc) Severe hemorrhagic cystitis

				Reduction in bladder capacity (< 150 cc)	
LR-BON Bone	None	Asymptomatic/No growth retardation Reduced bone density	Moderate pain or tenderness/ Growth retardation Irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness/ Complete arrest bone growth Dense bone sclerosis	Necrosis Spontaneous fracture
LR-JOI Joint	None	Mild joint stiffness Slight limitation of movement	Moderate stiffness/ Intermittent or moderate joint pain/ Moderate limitation of movement	Severe joint stiffness/ Pain with severe limitation of movement	Necrosis Complete fixation
LR-OTH Radiation- other, specify	None	Mild	Moderate	Severe	Life-Threatening or Disabling

Instructions :

1. Toxicity grade should reflect the most severe degree occurring during the evaluated period, not an average.
2. When two criteria are available for similar toxicities, the one resulting in the more severe grade should be used.
3. Toxicity grade = 5 if that toxicity caused the death of the patient.
4. Refer to detailed toxicity guidelines or to study chairman for toxicity not covered on this table.
5. The evaluator must attempt to discriminate between disease/treatment and related signs/symptoms.
6. An accurate baseline prior to commencement of therapy is necessary.

Apéndice 9: Formulario de notificación de acontecimientos adversos

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CÓDIGO DE PROTOCOLO (promotor)	Nº NOTIFICACIÓN (Promotor)
	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACIÓN

INFORMACIÓN SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAÍS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2ª. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN		
	DÍA	MES	AÑO					DÍA	MES	AÑO
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE		
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA REACCIÓN ADVERSA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN		

INFORMACIÓN DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN?		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS?		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN?		
<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

INFORMACIÓN SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL INVESTIGADOR	
24c. CÓDIGO DE LABORATORIO (Nº AEM)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TÉCNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELÉFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	