ANEXO

I. Consentimiento de información al paciente

DOCUMENTO DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

DONANTE: _____

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS PARA LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA OBTENIDAS EN EL CURSO DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS, TERAPÉUTICOS O DIAGNÓSTICOS.

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	Oncología Molecular
INVESTIGADOR PRINCIPAL	Dr. Carlos Camps
CENTRO	Servicio de Oncología Médica (SOM) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV) y Laboratorio de Oncología Molecular de la Fundación para la Investigación del Hospital General Universitario de Valencia (FIHGUV)
EQUIPO INVESTIGADOR	Facultativos del SOM, personal de la Unidad de Investigación Clínica del SOM, y del laboratorio de Oncología Molecular, miembros de los servicios quirúrgicos involucrados (Cirugía Torácica, Cirugía General), facultativos del servicio de Anatomía Patológica.

1. DESCRIPCIÓN GENERAL: La línea de investigación de "**Oncología Molecular**" centra sus esfuerzos en la comprensión de la patogénesis de los eventos genéticos y moleculares implicados en el origen y la progresión del cáncer. Uno de los aspectos de mayor interés en esta línea de investigación es la búsqueda de biomarcadores que puedan ser usados en la clínica y ayuden a la individualización del tratamiento del cáncer.
PROPÓSITO DE LA LINEA DE INVESTIGACIÓN: Analizar en diferentes tipos de muestras, factores que puedan ser importantes en el diagnóstico, pronóstico y en la respuesta del cáncer a los tratamientos empleados, así como en la aparición de efectos tóxicos asociados a dichos tratamientos. Si bien la constitución genética de los seres humanos es muy similar, existen pequeñas diferencias entre las personas que, en algunos casos podrían asociarse con el desarrollo o evolución de diferentes enfermedades. Por otra parte, los tumores también presentan diferencias a nivel genético que necesitan seguir siendo estudiadas. Por lo tanto, para poder llevar a cabo esta línea de investigación, es necesario disponer de muestras biológicas para poder realizar estos estudios genéticos. También es necesario recoger datos sobre su historial médico para obtener información que pudiera tener relevancia para nuestros estudios.

2. IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO: Durante la intervención quirúrgica o la prueba diagnóstica a la que va a ser sometido en las instalaciones del CHGUV se tomarán muestras de sus tejidos y/o sangre. El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente una parte de la muestra biológica sobrante de la intervención o prueba a una colección de muestras que se usará con fines de investigación biomédica, sin que esto suponga ningún riesgo añadido para su salud ni comprometa el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad.
También es posible que le recojamos muestras biológicas que no requieran un procedimiento invasivo, como orina heces, saliva etc. o que el procedimiento de obtención sea mínimamente invasivo como una extracción de sangre
Las muestras que done se almacenarán en una colección de muestras que corresponden a una Línea de Investigación sobre Oncología Molecular, que se encuentra en las instalaciones de la FIHGUV y que cumple con los requerimientos establecidos en la normativa vigente.
Sus muestras solo podrán ser utilizadas en proyectos de investigación avalados científicamente y que hayan sido evaluados y aprobados por el CEIC, en los que participen miembros del equipo investigador que forma parte de esta línea de investigación.

3. OBJETIVO: El Centro Sanitario en el que usted está siendo atendido/tratado, dispone de investigadores que desean recoger y almacenar sus muestras biológicas para poder realizar proyectos de investigación biomédica en el área de la Oncología. Los resultados de dichos proyectos de investigación pueden derivar en el descubrimiento de nuevos métodos para el mejor diagnóstico, pronóstico y tratamientos.

4. BENEFICIOS ESPERADOS: Por su participación no percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas. Sin embargo, si las intervenciones que se pudieran realizar tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro a pacientes que tienen la misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.
Las muestras de los tejidos y/o sangre no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales.
La donación de muestras no impedirá que usted o su familia puedan hacer uso de ellas siempre que estén disponibles, cuando por razones de salud puedan ser necesarias.

5. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU REALIZACIÓN: Sólo si usted lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información con la que contamos relacionada con su enfermedad.
Es posible, que los estudios realizados sobres sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de los datos obtenidos en la investigación. A estos efectos se entenderá que no desea recibir tal información salvo que manifieste lo contrario, utilizando para ello el formulario que y se adjunta al presente documento.

6. CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN Y DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO. La decisión de donar muestras biológicas es totalmente voluntaria, pudiendo negarse a donarlas e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.
Si decidiera revocar el consentimiento que ahora presta, la parte de las muestras que no se hayan utilizado en la investigación, será destruida o anonimizada. Tales efectos, no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se han llevado a cabo una vez haya revocado su consentimiento.

7. RIESGOS. El procedimiento que se le propone no supone ningún riesgo añadido para su salud ni compromete el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, puesto que se trata de muestras sobrantes de la intervención, muestras invasivas obtenidas durante los procedimientos de diagnóstico, o muestras de sangre extra que se han obtenido para ser utilizadas en investigación. En este último caso, la extracción de sangre, apenas tiene efectos secundarios, lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en la zona de punción que desaparecen transcurridos 1 o 2 días. En el caso de las muestras que requieren procedimientos más complejos o invasivos, estos sólo se realizarán si forman parte del procedimiento habitual que debe realizarse para su correcto diagnóstico o tratamiento de su enfermedad.

8. PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD. Sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos de la que es responsable el Investigador del Proyecto, que debe estar inscripta en un registro nacional dependiente del Instituto de Salud Carlos III y que debe cumplir con todos los requisitos legales. Sólo el INVESTIGADOR RESPONSABLE podrá relacionar estos datos con usted, siendo responsable de custodiar el documento de consentimiento y de garantizar el cumplimiento de su voluntad en relación al uso de la muestra biológica que usted cede para investigación. La información será procesada durante el análisis de los datos obtenidos y aparecerá en los informes y/o memorias de los proyectos derivados de la Línea de Investigación, aunque en ningún caso será posible identificarle, asegurando en todo momento el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.
La cesión de muestras así como de la información contenida en las bases de datos vinculadas a las mismas, solo se realizará si forman parte de la línea de investigación en la cual participan miembros del equipo investigador, realizándose un procedimiento de codificación previo, que consiste en desligar la información que le identifica sustituyéndola por un código.
Asimismo, el titular de los datos personales podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, incluir alguna restricción sobre el uso de sus muestras, y ejercer los derechos de revocación del consentimiento (en este último caso, conforme al formulario que figura en el apartado 11) en los términos previstos en la normativa aplicable, dirigiendo al titular del centro el escrito correspondiente firmado por Ud. y copia de un documento acreditativo de su identidad.

9. DESTINO DE LAS MUESTRAS TRAS FINALIZACION DE LA LÍNEA DE INVESTIGACION. En el supuesto de finalización de la línea de investigación, es posible que existan muestras sobrantes. En relación a las mismas, se le ofrecen las siguientes opciones: a) la destrucción de la muestra sobrante, b) su utilización en otros proyectos de investigación biomédica, para lo cual, se le ofrece la opción de donar la muestra excedente al Biobanco del CHGUV (en el siguiente apartado le explicamos de manera resumida en que consiste un biobanco y cuáles son sus objetivos). En este caso, deberá marcar esta opción en el consentimiento incluido en este documento. En dicho consentimiento usted podrá escoger si desea que esta donación se haga codificada de forma que usted pueda conocer si lo desea los resultados de las investigaciones que se lleven a cabo, o anonimizada, si usted prefiere que nunca nadie pueda recobrar la relación entre sus muestras y su persona.

10. BIOBANCO. DEFINICIÓN Y OBJETIVOS. El Biobanco del CHGUV es un establecimiento público, sin ánimo de lucro, que acoge una colección organizada de muestras biológicas. Estas muestras almacenadas en el biobanco, tienen por finalidad ser utilizadas en proyectos de investigación biomédica que hayan sido aprobados por los comités ético y científico a los que esté adscrito el biobanco. Los resultados de las investigaciones realizadas con estas muestras pueden derivar en el descubrimiento de nuevos métodos para el mejor diagnóstico de las enfermedades o en nuevas formas de tratamientos de las mismas. Sus muestras seguirán almacenadas en el biobanco hasta el fin de las existencias si no existe una revocación del presente consentimiento.

11. DECLARACIONES Y FIRMAS.

Declaración del donante:

D./Dña _____, de ____ años de edad, con domicilio en _____,DNI _____ y nº de SIP _____

D./Dña _____, de ____ años de edad, con domicilio en _____, DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del paciente _____, con DNI _____ y nº de SIP _____

DECLARO

Que he sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

- Sobre las ventajas e inconvenientes del procedimiento
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.
- Que mis muestras y datos personales serán tratados de acuerdo a la legislación vigente.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales y muestras que permanezcan almacenadas. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo
- Que en cualquier momento, yo, mi representante legal, o tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007, de 3 de Julio, puedo solicitar información sobre los datos que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas

CONSIENTO

- Que el CHGUV y la FIHGUV, a través de los miembros del equipo investigador de la Línea de Investigación: "Oncología Molecular", utilicen mis datos y las muestras, incluyendo la información sobre mi salud, para investigaciones biomédicas dentro del marco de la línea de investigación antes mencionada, manteniendo siempre la confidencialidad de mis datos.
- Libre y voluntariamente en la donación voluntaria de: (márquese con una cruz lo que proceda)
  - ☐ Mis tejidos excedentes
  - ☐ Muestra de heces, orina o saliva
  - ☐ Muestra de sangre
  - ☐ Muestras obtenidas en procedimientos que sean necesario para el diagnóstico)
- Yo, mi representante legal o tutor, accedo (márquese sí o no) a que los miembros del equipo investigador puedan contactarme en el futuro en el caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos.
  - ☐ Si
  - ☐ No
- Que en el supuesto de finalización de la línea de investigación, mis muestras sean (márquese con una cruz lo que proceda)
  - ☐ destruidas
  - ☐ cedidas al Biobanco del CHGUV y anonimizadas
  - ☐ cedidas al Biobanco del CHGUV codificada, junto a los datos clínicos asociados.

D. Dña : _____ FIRMA: _____

En _____, a _____ de _____ de 20_____

DECLARACIÓN DEL PROFESIONAL DE SALUD:

He informado debidamente al donante:

Nombre facultativo: _____ DNI _____ Colegiado Nº_____

FIRMA : _____

En _____, a _____ de _____ de 20_____

12. REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO.

Yo, D./Dña _____, con DNI _____ revoco el consentimiento prestado en fecha _____ de _____ de 20_____ y no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada.

Fdo:_____

En _____, a _____de _____de 20_____

Yo, D./Dña _____, con DNI _____ como representante legal de D./ Dña _____, con DNI _____ revoco el consentimiento prestado en fecha _____ de _____ de 20____ y no deseo proseguir la donación voluntaria, que doy con esta fecha por finalizada.

Fdo:_____

En _____, a _____de _____de 20_____

SOLICITUD DE INFORMACION DE DATOS O RESULTADOS DERIVADOS DE LAS INVESTIGACIONES

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	Oncología Molecular

PACIENTE: _____

D./Dña _____, de ____ años de edad, con domicilio en _____,DNI _____ y nº de SIP _____

D./Dña _____, de ____ años de edad, con domicilio en _____, DNI _____ en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del paciente _____, con DNI _____ y nº de SIP _____

SOLICITO

Ser informado/a del resultado de las investigaciones realizadas con la/las muestra/s donada/s de manera voluntaria en fecha _____ de _____ de 20_____ si éstas afectan a mi salud o a la de mi representado.

Fdo.: _____

En _____, a _____ de _____ de 20_____

II. Mutaciones de *KRAS* y *NRAS* detectadas por el test OncoBEAM™ *RAS* CRC CE-IVD de Sysmex ®

Codón	Sustitución	Cambio aminoácido	COSMIC ID
KRAS			
KR2Cdn12	34G>A	G12S	COSM517
	34G>C	G12R	COSM518
	34G>T	G12C	COSM516
	35G>A	G12D	COSM521
	35G>C	G12A	COSM522
	35G>T	G12V	COSM520
KR2Cdn13	38G>A	G13D	COSM532
KR3Cdn59	175G>A	A59T	COSM546
KR3Cdn61	182A>T	Q61L	COSM553
	182A>G	Q61R	COSM552
	183A>C	Q61H	COSM554
	183A>T	Q61H	COSM555
KR4Cdn117	351A>C	K117N	COSM19940
	351A>T	K117N	COSM28519
KR4Cdn146	436G>A	A146T	COSM19404
	437C>T	A146V	COSM19900
NRAS			
NR2Cdn12	34G>A	G12S	COSM563
	34G>C	G12R	COSM561
	34G>T	G12C	COSM562
	35G>A	G12D	COSM564
	35G>C	G12A	COSM565
	35G>T	G12V	COSM566
NR2Cdn13	37G>C	G13R	COSM569
	38G>A	G13D	COSM573
	38G>T	G13V	COSM574
NR3Cdn59	175G>A	A59T	COSM578
NR3Cdn61	181C>A	Q61K	COSM580
	182A>G	Q61R	COSM584
	182A>T	Q61L	COSM583
	183A>C	Q61H	COSM586
	183A>T	Q61H	COSM585
NR4Cdn117	351G>C	K117N	
	351G>T	K117N	
NR4Cdn146	436G>A	A146T	COSM27174

III. Parámetros de análisis (APs) y *cutoffs* de la metodología BEAMing

A. Parámetros de análisis (APs)

Parámetro	Abreviatura	Definición
AP 1	SB#	Nº de *beads*
AP 2	SBpos	Posición de las *beads*
AP 3	IP1%	Porcentaje Gate 1 Plot 1
AP 4	EB#	Nº de *beads* extendidas
AP 5	EB%	Ratio de *beads* extendidas
AP 6	IP2%	Porcentaje Gate 1 Plot 2
AP 7	IIP2%	Porcentaje Gate 2 Plot 2
AP 8	IIIP2%	Porcentaje Gate 3 Plot 2
AP 9	EB%/IP2%	Ratio *beads* extendidas/Porcentaje Gate 1 Plot 2
AP 10	wtP3pos	Posición Plot 3 *Wildtype*
AP 11	wtP3CV	Covarianza Plot 3 *Wildtype*
AP 12	mtP3pos	Posición Plot 3 Mutante
AP 13	mtP3CV	Covarianza Plot 3 Mutante
AP 14	mtP3#	Número Plot 3 mutante
AP 15	Mut. Fraction	Fracción mutante

B. *Cutoffs* establecidos para cada codón

Codón	*Cutoff beads* mutadas	*Cutoff* FM (%)
KR2Cdn12	40	0,029
KR2Cdn13	48	0,035
KR3Cdn59	36	0,056
KR3Cdn61	32	0,048
KR4Cdn117	36	0,069
KR4Cdn146	54	0,087
NR2Cdn12	34	0,077
NR2Cdn13	30	0,068
NR3Cdn59	30	0,069
NR3Cdn61	20	0,052
NR4Cdn117	22	0,055
NR4Cdn146	24	0,048