

Curso Corto sobre “Registros Hospitalarios de Tumores”
(Jueves, 26 de mayo, Sala Victoria, 8.30 h.)

Moderador: A. Matilla

1. Análisis comparativo de los datos proporcionados por los RHTs en España.
V. Folgueras, A. Castaño, I. Ramírez.

2. Supervivencia en relación con los parámetros clínico-patológicos recogidos por los RHTs:

2.1 Carcinoma de mama
L. Vicioso, I. Ramírez

2.2 Carcinoma colo-rectal.
J. D. Toledo

2.3 Melanoma cutáneo.
J. L. Rodríguez-Peralto

3. RHTs y banco de tumores en la investigación oncológica:
Aplicación de las matrices (“arrays”) tisulares.
M. Álvarez, E. Gallego

4. Objetivos, configuración y proyectos para estudios cooperativos multicéntricos de la Red Nacional de RHTs.
A. Matilla, M. Álvarez, A. Fernández.

1. Análisis comparativo de los datos proporcionados por los

RHTs en España

M^a Victoria Folgueras¹, Angel Castaño² e Inmaculada Ramírez³

Hospital Central de Asturias (Oviedo)¹, “Severo Ochoa” (Leganés)² y Clínico Universitario “Virgen de la Victoria” (Málaga)³

Con el fin de normalizar los Sistemas de Trabajo en los Registros Hospitalarios de tumores (RHTs), la Red Nacional de RHTs está elaborando un “Manual de Procedimientos”, que sirva de base a todos Registros. Se desarrolla sustentándose principalmente en normas internacionales, pero también toma parte de la experiencia adquirida a lo largo de los años por nuestros Registros.

Aceptando que no puede existir un “Manual de Procedimientos” totalmente estandarizado, ya que los RHTs -a diferencia de los Registros de Población- deben adaptarse también a las características de los centros: tipo de hospital (comarcal, general, de referencia), número de tumores/año, existencia o no de Servicios oncológicos específicos, grado de informatización, etc.. No obstante, consideramos que deben existir unas normas generales comunes.

¿Con qué fin se persigue esto?: 1º) para lograr y mantener un alto nivel de calidad en los registros; 2º) para unificar criterios para poder comparar datos y realizar estudios cooperativos entre hospitales, y 3º) para proporcionar homogeneidad a los datos que presentan los Registros de Población de España (como puede ser la publicación de la OMS “Cáncer en los V Continentes”), ya que muchos de estos Registros toman sus datos de los RHT, en aquellos centros que están implantados.

Un RHT debe recoger, de forma continuada y sistemática, todos los tumores malignos diagnosticados y/o tratados en cualquiera de los servicios que componen el Centro. Con el fin de normalizar los criterios de inclusión de los tumores, se debe realizar de acuerdo con normas establecidas y aceptadas universalmente, por lo que, los Registros de Tumores deben seguir las normas de la OMS señaladas en el Sistema de Codificación CIEO.

Se considera caso registrable cualquier paciente con un tumor clasificable con la “Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O)”. Se registran de forma *obligatoria* todos aquellos tumores cuyo código de comportamiento (5º dígito) sea mayor o igual a 2 según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O), que contacte con el hospital para el diagnóstico y/o tratamiento de su enfermedad, aunque éste sea parcial. Dicho código corresponde a las siguientes situaciones: /2: carcinoma "in situ", intraepitelial, no infiltrante, no invasor. /3: maligno, sitio primario. La excepción a esta regla lo constituyen los los tumores basocelulares y epidermoides de la piel y los carcinomas in situ de cérvix uterino, dado que muchos

hospitales consideran que el registro de estos casos es muy caro y costoso (en términos de tiempo) y han optado por incorporarlo en un fichero aparte.

Opcionalmente se registrarán los tumores benignos del Sistema Nervioso Central y aquellos cuyo código de comportamiento (5º dígito) igual a /1: incierto, si es benigno o maligno; malignidad limítrofe (borderline); bajo potencial de malignidad; malignidad potencial incierta, siempre y cuando esto quede perfectamente especificado y explicado. No obstante, cada registro acordará la posibilidad de incluir o no tumores de comportamiento incierto, lesiones benignas o precancerosas. En la definición de caso se utiliza el término pacientes; sin embargo, la unidad de estudio es el tumor. Por lo tanto, aquel paciente que padezca varios tumores diferentes (tumores primarios múltiples), será registrado tantas veces como tumores tenga, según las directrices de la IARC.

Todos aceptamos que existen unos ítems (campos) mínimos *-de obligado cumplimiento-* y, por ello, se especifican en el Manual de Procedimiento de la RN- RHT, definiendo además la forma de recogerlos: Son los siguientes:

a) Ítems mínimos esenciales

- Identificación del centro.
- Identificación personal: apellidos y nombre; sexo y fecha de nacimiento.
- Identificación del tumor: fecha de diagnóstico, base más válida para el diagnóstico, localización tumoral e histología.

b) Ítems mínimos recomendables

- Extensión del tumor (loco-regional: LRD).
- Tratamiento
- Datos de seguimiento: fecha de último contacto, estado del paciente en revisiones anuales y fecha de fallecimiento

c) Otros ítems: demoras (de consulta, diagnóstico y tratamiento); clase de caso (según la relación paciente/hospital); lateralidad; tumores múltiples; confirmación histológica; grado de diferenciación y perfil pato-biológico; tipificación internacional de estadios; localización de las metástasis; secuencia del tratamiento aplicado; razones de no-aplicación de tratamiento; recidivas-intervalo libre de enfermedad, etc..

Paralelamente a este proceso, decidimos recoger la realidad de los Registros Hospitalarios en una serie de principios elementales, ya que esto es esencial para planificar un adecuado funcionamiento y conocer si se puede o no aplicar la metodología recomendada, siendo éste el estudio que ahora presentamos.

Basándonos en una lista proporcionada por la RN-RHTs, tanto de registros ya funcionando o como emergentes, se envió a 41 de ellos una pequeña encuesta para conocer las características mínimas de su implantación. Nos interesa mucho conocer la situación de los registros emergentes, pues consideramos importante que se inicien con sistemas de trabajo normalizados. En una primera vuelta respondieron 21 registros y hubo un correo devuelto por error en la dirección. De los veintiún centros, seis aún no comenzaron a recoger casos, por lo que sus respuestas no se van a incluir en este resumen preliminar. En este momento únicamente presentaremos datos globales, sin correlacionarlos con el tipo de

centro, número de tumores/ año u otros parámetros. Quedan éstos y otros datos pormenorizados reservados para el análisis final que se expondrán en la presentación.

De la *encuesta* remitida extraemos las siguientes preguntas:

Dependencia administrativa del RHT

Número de personas a tiempo:

Total

Parcial

Fuentes utilizadas para identificación de casos:

Anatomía Patológica/Patología

Hematología

Servicios Oncológicos

Unidad de Codificación Hospitalaria

Otros (especificar)

Se recogen los datos en la historia clínica:

Si

No

Casos recogidos por historia clínica:

Todos

La mayor parte

Algunos

Topografías recogidas:

Todas

Todas (excluyendo piel no-melanoma)

Algunas topografías (especificar)

Sistema usado de codificación topográfica

Sistema usado de codificación morfológica

Tipos de tumores recogidos:

Infiltrantes

"In situ"

Lesión intraepitelial cervical

Otros (especificar)

Se realiza supervivencia: Si/No

Activa

Pasiva

Se elabora informe anual:

Si

No

Manual de procedimiento escrito:

Si

No

La Comunidad Autónoma tiene RHTs coordinados:

Si

No

La Comunidad Autónoma tiene Registro de Población

Si
No

Dependencia administrativa del Registro

De un servicio específico: 6
Área inter-departamental: 9

Número de personas trabajando a tiempo

Sólo total: 3
Total y parcial: 6
Sólo parcial: 4
Tiempo no definido: 2

Fuentes de identificación de casos utilizadas

Anatomía Patológica: 15
Hematología: 12
Serv. Oncológicos: 9
U. Codificación: 8
Otros: 9

Se recogen los datos de la historia clínica

Si: 12
No: 1
Sin respuesta: 2

Casos recogidos por historia clínica

Todos: 5
La mayor parte: 5
Algunos: 4
Sin respuesta: 1

Topografías recogidas

Todas: 8
Todas excepto piel no melanoma: 6
Sin respuesta: 1

Sistemas de codificación topográfico y morfológico utilizados

CIEO: 8
CIE9: 4
SNOMED: 2
Sin respuesta: 1

Tipo de tumores recogidos

Infiltrantes: 14
"In situ": 13
Lesión intraepitelial cervical: 6
Otras: 4
Sin respuesta: 1

Se realiza supervivencia

No: 5
Si: 9
Activa: 3
Pasiva: 6
Sin respuesta: 1

Se elabora informe anual

Si: 14

No: 1

Manual de procedimiento escrito

Si: 8

No: 5

Sin respuesta: 2

La Comunidad Autónoma tiene THTs coordinados

Si: 3

No: 10

Sin respuesta: 2

La Comunidad Autónoma tiene Registro de Población

Si: 5

No: 5

Provincial: 2

Sin respuesta: 3

Bibliografía general

Maclennan R. Muir C. Steinitz R. Winkler A. Cancer registration and its techniques. IARC. Scientific Publication N° 21. Lyon, 1978.

Parkin D.M. Wagner G. Muir C. The role of the Registry in Cancer Control. IARC. Scientific Publication N° 66. Lyon, 1985.

Jensen O.M. Parkin D.M. Maclennan R. Muir C.S. Skeet O.M. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC. Scientific Publication N° 95. Lyon, 1991.

Peris R. Abad I. Medina A. Melchor I. Abad F. Iniesta I. Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana: Manual para Registros e Cáncer de Hospital N° 1. Consellería de Sanitat i Consum. Manual N° 14. Valencia, 1992.

The Systematized nomenclature of human and veterinary Medicine. SNOMED International. College of American Pathologists. 1995.

ICD-9-CM. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión. Modificación Clínica. INSALUD, 1999.

Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Organización Mundial de la Salud. Organización Panamericana de la Salud, 2003.

2. Supervivencia en relación con los parámetros clínico-

patológicos recogidos por los RHTs:

2.1 Supervivencia en el cáncer de mama

Luis Vicioso e Inmaculada Ramírez

*Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Victoria”/Dpto. de Anatomía Patológica.
Universidad de Málaga*

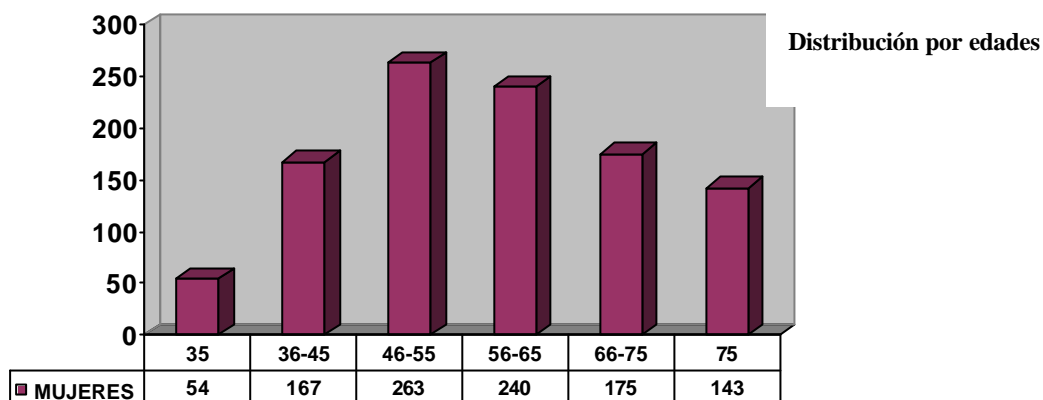
El cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en nuestro planeta después del cáncer de pulmón, considerando ambos sexos, y la más frecuente en las mujeres, con más de un millón de casos por año (2002). En Estados Unidos se espera que este año se diagnostiquen más de 210.000 nuevos casos, calculándose que 1 de cada 8 mujeres padecerá la enfermedad a lo largo de su vida. En Europa la tasa es algo menor, estimándose que desarrollará cáncer de mama una de cada 20 mujeres. Las tasas de incidencia de esta neoplasia se están incrementando en la mayoría de los países, con una tasa anual de cerca del 0,5% (supone casi 1,5 millones de casos en 2010).

La alta incidencia de esta patología y su relativamente buen pronóstico colocan al cáncer de mama como la neoplasia de mayor prevalencia en el mundo, con una estimación de 4,4 millones de mujeres vivas con diagnóstico de cáncer de mama en los últimos 5 años.

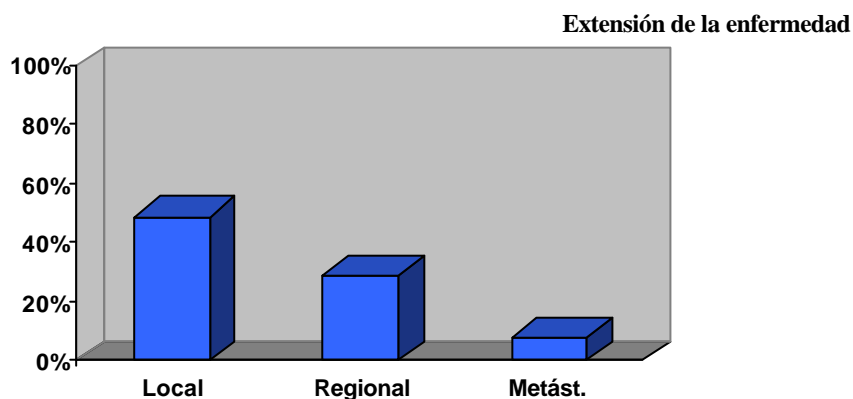
En España, el cáncer de mama constituye, además, la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina, con una tasa de mortalidad cercana al 18%. La mujer española tiene una probabilidad de desarrollar un cáncer de mama de aproximadamente el 5% antes de los 75 años, estimándose que se diagnostican entre 17.000 y 20.000 nuevos casos anuales.

Esta situación epidemiológica exige un control estadístico en el que juegan un papel esencial los RHTs.

En el Registro Hospitalario de Tumores del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria se contabilizaron 1052 casos de cáncer de mama entre 1993 y 1999 de un total de 10.616 casos de cáncer. En la distribución por edades el pico máximo se encontró entre los 46-55 años, edades entre las que se diagnostica el 25% de los casos. El 21% de las mujeres tenían menos de 45 años y el 30% más de 65 años.



El 52% de las pacientes presentaban extensión de la enfermedad sólo local, sin afectación ganglionar, por un 41% con ganglios axilares positivos y un 7% con metástasis a distancia.

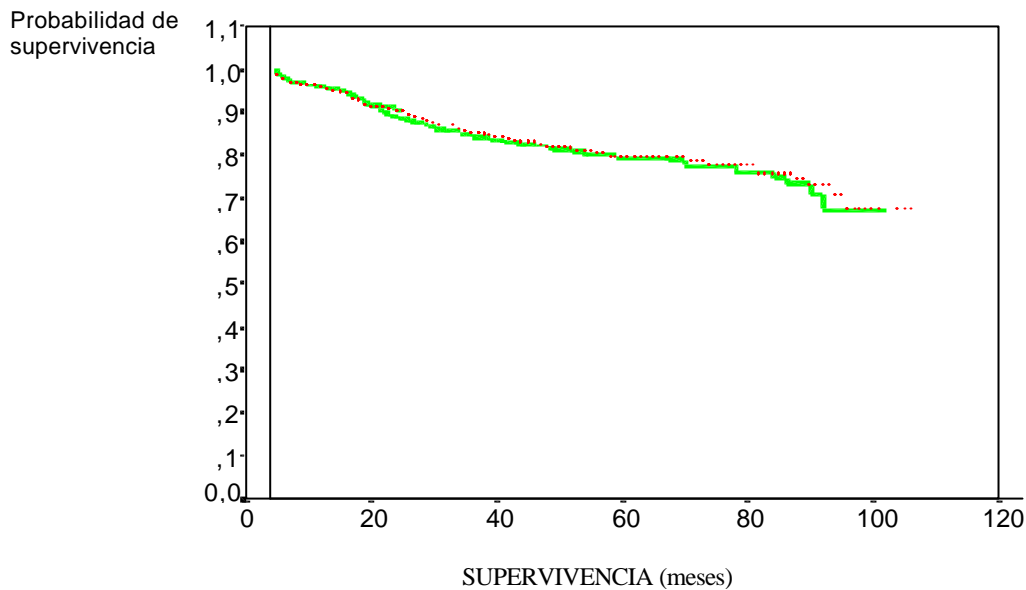


La distribución por estadios demostró una mayoría de cánceres diagnosticados en estadio II, seguidos del estadio I y, con menor incidencia los estadios III y IV.

En cuanto al tratamiento aplicado, la mayor parte de los casos fue tratado con cirugía sólo (18,5%), con cirugía más quimioterapia (13,2%) o con cirugía más quimioterapia más tratamiento hormonal (12,8%).

En el año 2002 se concluyó el seguimiento de todas las pacientes, obteniéndose una probabilidad de supervivencia global (SG) a los 5 años del 67% para el conjunto de los cánceres de mama.

Curva de supervivencia global



Cuando se analizó sólo la enfermedad local, la SG fue del 84%, del 73% en la enfermedad regional y 35% cuando existía enfermedad metastásica. Por estadios, correspondió una SG de 85% para el estadio I, 81% para el estadio II, 50% para el estadio III y 38% para el estadio IV.

Un estudio estadístico del cáncer de mama en nuestro país, que por su relevancia no puede dejar de ser mencionado, es el realizado por el GEICAM (Grupo de Investigación en Cáncer de Mama), denominado proyecto “El Álamo”. Se trata de un estudio en el que, además de recoger los datos demográficos, de diagnóstico, clasificación de la enfermedad y su evolución, incluye pormenorizadamente el tratamiento administrado ya que pretende, además de estudiar las características demográficas y clínicas, reflejar las tendencias terapéuticas oncológicas y su impacto en la evolución de los pacientes.

Este proyecto ha analizado hasta el momento dos periodos, 1990-1993 y 1994-1997 (referidos como El Álamo y El Álamo II, respectivamente). En el primer periodo participaron 32 hospitales de 19 provincias, con un total de 4551 pacientes y en el segundo, 43 hospitales de 23 provincias con 10849 pacientes incluidos en el estudio (aproximadamente un 20% de los casos diagnosticados en España en dicho periodo).

Los datos más relevantes de dichos estudios atañen a la distribución por edades del cáncer de mama: un tercio de las pacientes tienen menos de 50 años y casi la quinta parte más de 70 años, cifras que deben tenerse en cuenta a la hora de planificar las campañas de despistaje de cáncer de mama. La incidencia por edades de nuestro RHT es muy similar a la recogida en El Álamo I, y difiere de la del Álamo II que sitúa el pico de incidencia máxima entre 66 y 75 años (23,4%)

Los datos de extensión de la enfermedad son superponibles a los recogidos en nuestro RHT. En comparación con el primer periodo, El Álamo II detecta una aparente

mejora en el estadio al diagnóstico ya que el 54,4% vs. el 48% fueron pacientes sin afectación de ganglios axilares. Igualmente descendió el número de pacientes con tumores localmente avanzados (estadios IIIa y IIIb).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con ganglios negativos fue de 88,6% a los 5 años y 82% a los 7 años, mientras que con ganglios positivos fue de 73% y de 62% respectivamente (también con cierta mejora respecto al periodo anterior en ambos casos).

En cuanto a la supervivencia global del conjunto de las mujeres fue de 81% a los 5 años y de 78% a los 7 años, similares a los de nuestro RHT y que nos sitúa dentro del rango de los países desarrollados.

Consideramos que se precisa un mayor control estadístico de una enfermedad con tan alta prevalencia en nuestro país, para lo que la participación y buen funcionamiento de la red de RHTs puede representar una herramienta de valor inestimable.

Bibliografía general

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005 Mar-Apr;55(2):74-108.

Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.

Grupo de Investigación en Cáncer de Mama: Proyecto El Álamo

Grupo de Investigación en Cáncer de Mama: Proyecto El Álamo II

2.2 Supervivencia en el cáncer colo-rectal

Juan Domingo Toledo

Profesor Emérito de la Universidad del País Vasco (UPV-EHU)

Estrategias de estudio

Lo que voy a exponer son criterios adquiridos con mi experiencia con el grupo de Trabajo del Instituto Oncológico de Guipúzcoa, (Dras. María Jesús Mitxelena e Isabel Pericás), en el Registro Hospitalario de Basurto (1997-2003), y con el del Hospital Central de Asturias (Dra. María Victoria Folgueras), No presento datos de ningún otro centro ni de la bibliografía.

Esta múltiple colaboración me ha dado la ocasión de conocer paralelamente los dos temas de estadificación en la extensión de los tumores, a la que luego me referiré.

Independientemente de los criterios de trabajo del Club de Registros de Tumores de la SEAP, desarrollados hasta ahora, creo que esta triple experiencia me permite cierta “flexibilidad de adaptación y colaboración en el futuro”. Lo que expongo aquí son criterios personales de distintas estrategias estadísticas que he utilizado en distintos estudios.

Nuestra manera de abordar el estudio de un tumor es, en primer lugar, su situación dentro de la base de datos de un Registro. Para ello solemos tomar unos datos globales del Registro: año de comienzo, cifras anuales de registro de hombres y mujeres, y suma total de casos. Adicionalmente tenemos que fijar en cada momento el último año en que están completas las listas de presentación de casos, y el número de años que han transcurrido desde esta fecha, para fijar la última, a partir de la cual podemos establecer una supervivencia de 5 años.

Es importante el *histograma de edad al diagnóstico y sexo*: Hay casos precoces de presentación, entre los 25 y los 40 años, pocos pero llamativos, muy sugerentes de corresponder a *síndromes familiares eventualmente multiorgánicos*, mientras que los carcinomas que pudiéramos llamar “ambientales, o de causa desconocida” aumentan el número a partir de esta edad, para alcanzar la *máxima frecuencia en el decenio de los 65 a 74 años*, y siguen presentándose en el decenio de los noventa años.

El *carcinoma colo-rectal* tiene, en los datos de los registros mencionados, una proporción numérica a favor de los hombres de 2/3 del total, y 1/3 para las mujeres. Sin embargo, *en los casos de edad avanzada, por encima de los 85 años predominan las mujeres*, pero es porque a esas edades han sobrevivido muchas más mujeres que hombres.

Al estudiar las localizaciones presentes en un Registro Hospitalario es importante una visión de conjunto de la situación del tipo de cáncer que estudiamos, en sus cifras totales de presentación, *su situación ordinal dentro de las frecuencias cuantitativas de presentación de todos los cánceres*: lo que en realidad quiere esto decir es saber si está

entre los 5 o los 10 primeros en frecuencia, pues eso tiene una importancia al escoger el objeto de estudio: Vamos a dar unos Ejemplos:

Tabla 1. Frecuencias de presentación de tumores en el Hospital de Basurto.

| <i>Año1995</i> | <i>nº de casos</i> | <i>Porcentaje.</i> | <i>Año2000</i> | <i>nº de casos</i> | <i>Porcentaje.</i> |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1. Recto-Colon | 210 | 15,80% | 1.Mama | 204 | 15,54% |
| 2. Pulmón | 135 | 10,16% | 2.Recto-Colon | 196 | 14,53% |
| 3. Mama | 123 | 9,26% | 3.Pulmón | 105 | 8,00% |
| 4. Vejiga | 102 | 7,67% | 4.Laringe | 95 | 7,24% |
| 5. Estómago | 81 | 6,09% | 5.Próstata | 90 | 6,85% |
| Resto de los casos | 678 | 51,02% | Resto de los Casos | 623 | 47,45% |
| <i>TOTAL</i> | <i>1329</i> | <i>100,00%</i> | <i>TOTAL</i> | <i>1313</i> | <i>100,00%</i> |

Es decir, los 5 primeros casos por frecuencia del año 1995 suman un 49 % del total, mientras que el resto de todos los demás casos suman un 51 %. Si en vez de ello tomáramos los 10 casos de mayor frecuencia, su suma sería de 994 casos y su porcentaje de un 74,75 %, mientras que el resto desde el undécimo lugar hasta el final sólo sumarían el 25,25 %.

El puesto nº 10, los linfomas serían 49 casos, con un 4 % del total. Es decir, que mientras los cinco primeros tumores sumarían 684 casos, los cinco siguientes sumarían la mitad, con 323 casos. A partir del undécimo, con 49 casos, sólo podríamos obtener supervivencias globales, pues la subdivisión en quinquenios no nos daría datos significativos para éstos.

Si comparamos estas cifras con las del año 2000, está claro que en estas no podremos tener supervivencias comparativas del quinquenio, y este año fue el último del que dispusimos datos. Vemos que ha cambiado el orden de presentación de frecuencias, pero las proporciones siguen parecidas.

Tabla 2.

Frecuencias de Presentación

| <i>1</i> | <i>2</i> | <i>3</i> | <i>4</i> | <i>5</i> |
|--------------------------|--------------------|---------------|----------------|------------------|
| <i>1995: Recto-Colon</i> | <i>Pulmón</i> | <i>Mama</i> | <i>Vejiga</i> | <i>Estómago</i> |
| <i>2000: Mama</i> | <i>Recto-Colon</i> | <i>Pulmón</i> | <i>Laringe</i> | <i>Próstata.</i> |

Vemos pues que ha cambiado la secuencia de frecuencias, pero en el puesto 5 estamos con un 6,85% de las frecuencia totales y un 47,45 % de las frecuencias de la sexta al final. Viene a ser muy parecido en cifras y proporciones respecto al año 1995.

Lo mismo pasaría si contáramos las relaciones de las 10 primeras frecuencias, que nos darían un 75% frente a un 25% del resto.

En cambio vemos que ha cambiado el orden de las frecuencias de los órganos en el año 2000. No podemos detenernos en análisis de los porqués, pero es un hecho que se repite de nuevo en los casos del Hospital Central e Asturias y del Oncológico de San Sebastián.

En cada uno de ellos hay una diferencia:

-En la serie del Hospital Central de Asturias el pulmón está en primer lugar siempre, y el resto de los casos se distribuye de la misma manera.

-En el Instituto Oncológico de Guipúzcoa predomina siempre la mama, la próstata es una constante en el tercer o cuarto puesto según los años. Ello se debe a que es un Hospital Monográfico de Cáncer, formalmente privado, concertado con Osakidetza y con otros Seguros Privados o de empresa, sin ánimo de lucro, y de libre elección dentro de la provincia, y accesible a las provincias limítrofes. Esto hace que haya “organotropismos selectivos” en determinados órganos, pero las proporciones suelen ser parecidas.

La conclusión es que todos los registros muestran cambios en sus distintos años, pero cada hospital tiene una frecuencia de presentación de órganos y una variación según los años que le son características.

Entrando en el *órgano* que me corresponde tratar me gusta darle la *denominación de recto-colon*, y no la inversa, porque considero este órgano como una unidad anatómica, histológica, fisiológica, y oncológica. Creo que esto será fácilmente comprensible sin más explicaciones. El órgano, con el sustantivo recto-colon, al dejar la *n* al final me parece más eufónico que colon-recto, y el título carcinoma colo-rectal es correcto para la enfermedad, pero no para el órgano.

El término recto-colon debe comprender ciego, marco cólico, colon-sigmoides y recto, pero no el anillo anal, evitando los carcinomas cloacogénicos que, aunque pocos, son de otra naturaleza. A mi entender, la sub-base de datos debe comprender como localización el conjunto de zonas mencionadas, y *la búsqueda del diagnóstico debe ser específica de “adenocarcinoma”* evitando linfomas y otros tumores mesenquimatosos malignos.

La separación entre recto y colon tiene la indeterminación de donde va a parar al final el sigmoides. Por otra parte, en pruebas previas realizadas en un trabajo anterior, no hallamos diferencias significativas entre la supervivencia de recto y colon. Es una prueba que siempre se puede repetir, y siempre con una precisión constante en la diferencia topográfica, y con un gran número de casos.

Algún radioterapeuta y algún oncólogo de mi entorno fundamentaban esta separación de colon y recto en función de diferencias en algunos protocolos terapéuticos, sobre todo en las técnicas quirúrgicas y de radiación. A mi entender, en la difusión de un

procedimiento estadístico nuevo, es mejor tener series grandes que nos permitan subdividir Estadios, que multiplicar innecesariamente el número de órganos, atomizando las series y sub-series estadísticas, sin saber si tienen razón de ser.

Este tema viene de la mano cuando tratamos de los Estadios.

Desconozco todavía habrá sido abordado por el grupo de trabajos el tema de las dos distintas estadificaciones tumorales, la de la UICC con cuatro Estadios, y la del TNM simple, con tres: su código sería común para todos los Tumores: T+,N0,M0-T+N+M0-yTNM+. Cada una de ellas tiene ventajas e inconvenientes, pero pienso que la de la UICC es la que va a tener más demanda en el mercado clínico-científico.

Con todo ello, existen ya Registros que van por cada uno de los sistemas, y yo he trabajado en recto-colon con los dos. Mi punto de vista ante el problema sería seguir por el momento trabajando con el sistema inicialmente adoptado –hablo específicamente de recto-colon, pero el problema es general- hasta que haya suficiente experiencia práctica sobre ambos, incluyendo tests comparativos, para decidirse por un sistema, teniendo en cuenta que todo cambio es costoso para el que lo tiene que hacer.

Tabla 3. Hospital de Basurto, Quinquenio 1995-1999. 1.069 casos registrados.

| Cifras Completas: | | | Casos Invasivos | | |
|---------------------|-------------|----------------|--------------------|------|---------|
| Estadio in situ | 4 | 0,37% | Estadio Localizado | 471 | 45,87% |
| Estadio Localizado. | 471 | 44,06% | Estadio Regional | 306 | 29,79% |
| Estadio Regional | 306 | 28,63% | Estadio Diseminado | 250 | 24,34% |
| Estadio Diseminado | 250 | 23,39% | TOTAL | 1027 | 100,00% |
| Sin Estadificar | 38 | 3,55% | | | |
| TOTAL | 1069 | 100,00% | | | |

Las tablas que anteceden tienen cada una un sentido distinto y complementario. La de las cifras completas de todos los registros contienen un grupo muy escaso de 4 casos, que si fueran más frecuentes, pudieran ser considerados como parte de un diagnóstico precoz, pero que a este nivel de cifras más parecen incidentales.

Los casos sin estadificar son pocos, lo cual va a favor de la calidad del trabajo del registro, y en ese sentido hay que tener en cuenta que la estadificación es más fácil y segura en este sistema que en el de 4 Estadios de la UICC.

Se han hecho *curvas de supervivencia* de Kaplan Meier y su resumen es el siguiente:

Tabla 4. Datos de supervivencia

| | | |
|---|------------------|-------------------------|
| Supervivencia del conjunto total: | 45% de los casos | a los 60 meses (5 años) |
| Supervivencia de Localizados: | 67% “ | “ |
| Supervivencia de Regionales: | 40% “ | “ |
| Supervivencia de Diseminados: | 8% “ | “ |
| Diferencia estadística entre Locales y Regionales | | p<0,0001 |
| “ “ “ Regionales y diseminados | | p<0,0001 |

Aunque un 44% de tumores localizados sea una buena cifra en Recto-Colon, y un 29% de Regionales sea aceptable, 250 diseminados son muchos.

La supervivencia de un 67% de Localizados a los 5 años empieza a anunciar un 55% a los 10 años, que para el Recto-Colon no está mal, pero el resto de las cifras del total y de los otros Estadios no es buena, y es que el Adenocarcinoma de Recto-Colon, después del Carcinoma de Pulmón es el más agresivo de los tumores de entre los 5 más frecuentes.

Vamos a comparar ahora estas cifras con las obtenidas en los 2 quinquenios que habíamos seleccionado del Registro del Instituto Oncológico

Tabla 5.

| | <i>Quinquenio 90-94</i> | | <i>Quinquenio 95-99</i> | | <i>Decenio 90-99</i> | |
|--------------|-------------------------|---------------|-------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| Estadio I | 11 casos | 7,6% | 15 casos | 5,1% | 26 casos | 5,9% |
| Estadio II | 50 “ | 34,7% | 90 “ | 30,4% | 140 “ | 31,8% |
| Estadio III | 48 “ | 33,3% | 120 “ | 40,5% | 168 “ | 38,2% |
| Estadio IV | 35 “ | 24,4% | 71 “ | 24,0% | 106 “ | 24,1% |
| TOTAL | 144 “ | 100,0% | 296 “ | 100,0% | 440 “ | 100,0% |

Tabla 6. Supervivencia Global

| <i>Quinquenio 90-94</i> | | <i>Quinquenio 95-99</i> | | <i>Decenio 90-99</i> | |
|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------------|----------------|
| <i>5 años</i> | <i>10 años</i> | <i>5 años</i> | <i>10 años</i> | <i>5 años</i> | <i>10 años</i> |
| 32% | 20% | 24% | --- | 24% | |

De la comparación de las cifras del Hospital de Basurto y del Instituto Oncológico hay una diferencia notable en dos puntos relacionados entre sí:

-En Basurto hay muchos más casos en general y en el Estadio Localizado, que corresponde al Estadio I+Estadio II de la UICC. Su supervivencia global es mejor

-La explicación hay que buscarla en el primer punto: Basurto es un Hospital General con una gran Unidad de Cirugía de Digestivo y llegan casos territoriales. El Instituto Oncológico es un Hospital Monográfico al que no llegan tantos casos, pero es un centro sin

distrito propio, y los que lo hacen son menos localizados y más diseminados, peores, y por lo tanto su supervivencia no puede ser la misma

De todos modos hemos hecho una búsqueda más, la de los casos del 2003. Los resultados son los siguientes y Vds. mismos pueden interpretarlos:

TABLA 7. *Estadios del adenocarcinoma colo-rectal del I. Oncológico, 2003*

| | | |
|-------------|----|---------|
| Estadio I | 15 | 15,15 % |
| Estadio II | 29 | 29,29% |
| Estadio III | 35 | 35,36% |
| Estadio IV | 20 | 20,20% |

Hemos procurado exponer con claridad y sencillez datos comparados de primera mano de tres hospitales distintos cuyos Registros nos son conocidos, y por ello, y por el tiempo de exposición y el espacio de texto que nos ha sido concedido hemos renunciado a una discusión mas amplia, restringiéndonos a las interpretaciones que nos dictaba nuestra experiencia en el tema. Esperamos haber cumplido nuestro propósito.

Referencias

Toledo JD, Madurga B, Latorre YM. Estudio de un quinquenio del Registro de tumores del Hospital de Basurto. Poster Reunión SEAP.

Toledo JD, Mitxelena MJ, Pericás I. Estudio de supervivencia del cáncer colo-rectal en el Registro de tumores del Instituto Oncológico de Guipúzcoa.

2.3 Supervivencia en el melanoma

José Luis Rodríguez-Peralto

Hospital Universitario "12 de Octubre". Madrid.

El melanoma primario cutáneo es uno de los tumores más malignos del ser humano, con otra característica especial como es la ausencia de tratamiento hasta ahora, especialmente en los melanomas de mayor grosor. Además, es una percepción de la mayoría de los patólogos que el número total de melanomas que se diagnostican al año se está incrementando de forma exponencial. Sin embargo, cuando uno analiza las estadísticas de centros de registros de tumores, en general percibe que aunque efectivamente está aumentando la incidencia del melanoma, el número de muertes debido al tumor se mantiene estancado. Los motivos pueden ser duales: Por un lado, porque la población está más concienciada y por tanto se detectan en estadios más tempranos, con lo que los tumores son más finos y el pronóstico mejor y por otro lado, porque quizá los diagnósticos se está haciendo cada vez con criterios histopatológicos más sutiles. De cualquier forma, es un hecho incontestable que los melanomas están aumentando, en general en su incidencia, sin llevar paralelo un aumento de muertes secundario al tumor.

Todos estos hechos, hacen que sea fundamental entender perfectamente la biología de este tumor, para comprender mejor su comportamiento y esto sólo se puede llevar a cabo, si los hospitales poseen buenos registros tumorales, especialmente enfocados en la evolución de los mismos. En el melanoma, para que un registro tenga sentido, ha de tener como mínimo 5 años de antigüedad y debería recoger una serie de parámetros mínimos, e imprescindibles para el conocimiento del melanoma, como son:

- Filiación del paciente (sexo, edad, tipo de piel)
- Localización de las lesiones
- Lugar de residencia (zona soleada o no y nº de horas de sol)
- Tamaño de las lesiones
- Evolución de las mismas
- Tipo de melanoma
- Nivel de Clark
- Espesor de Breslow
- Ulceración
- Fase de crecimiento tumoral
- Estatus ganglionar o metastásico
- Evolución global.

El conocimiento mínimo de todos estos parámetros nos puede permitir conocer algo más de la evolución del melanoma, prever como van a evolucionar las lesiones y lo que es más importante tratar de detectar algún parámetro propio de nuestro medio que pueda ser de utilidad en la evolución desarrollo y detección del melanoma.

Bibliografía general

De Vries E, Van de Poll-Franse LV, Louwman WJ, de Gruijl FR, Goebergh JW. Predictions of skin cancer incidence in the Netherlands up to 2015. *Br J Dermatol* 2005; 152: 481-488.

Puntoni R, Ceppi M, Casella C, Ugolini D, Gennaro V, Puntoni M, Vercelli M, Merlo DF. Increased incidence of cutaneous malignant melanoma among longshoremer in Genova, Italy: the role of sunlight and occupational exposure. *Occup Environ Med* 2005; 62: 270-271.

Thompson JF, Scolyer RA, Kefford RF. Cutaneous melanoma. *Lancet* 2005; 365: 678-701.

Levi F, Te VC, Randimbison L, Vecchia CL. Trends in incidence of various morphologies of malignant melanoma in Vaud and Neuchatel, Switzerland. *Melanoma Res* 2005; 15: 73-75.

Dancey A, Ryatt S, Courthold J, Roberts J. Views of UK melanoma patients on routine follow-up care. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 245-250.

Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L, Fine J, Krickler A, Eberle C, Barnhill R. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 195-199.

Weiner R, Anderson C, Edison K, Greer E. Melanoma reporting in Missouri. *Mo Med* 2004; 101: 598-601.

McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanoma in the US. *Cancer* 2005; 103: 1000-1007.

Ardanz E, Moreno C, Pérez de Rada Aristegui ME, Ezponda C, Navaridas N. Incidence of cancer in Navarre. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 373-380.

Zaloudik J, Geryk E, Vyzula R, Dusek L. Trends in cancer incidence in the Czech Republic. *Vintr Lek* 2001; 47: 516-518

3. RHTs y banco de tumores en la investigación oncológica: Aplicación de las matrices (“arrays”) tisulares

Martina Álvarez y Elena Gallego

Unidad de Apoyo a la Investigación Oncopatológica aecc-UMA. Dpto. de Anatomía Patológica. Universidad de Málaga

Los *Registros de Tumores*, en cualquiera de sus formas, son una herramienta imprescindible en la investigación oncológica. Son innumerables los estudios basados en datos recogidos por los registros, y que sólo podrían haberse obtenido en su contexto: por ejemplo, relacionar de manera directa determinados tumores con sus factores causales, establecer frecuencias y tendencias en algunos cánceres, indicar tendencias futuras (aumento del cáncer de mama y de los cánceres colo-rectales, descenso del cáncer de laringe y de estómago...). Todos ellos son conocimientos cuyo origen está en la epidemiología oncológica básica, y en su principal herramienta: los Registros de Tumores (Matilla et al., 2003).

La evaluación de la información generada de un RHT puede establecerse en función: del número de tumores registrados; distribución de incidencias/frecuencias por edad, sexo, topografía y morfología microscópica; índices de confirmación cito-histológica; demoras de consulta, de diagnóstico y de tratamiento; distribución de determinados tipos topográficos por su estadificación específica en el momento del diagnóstico; y secuencias de tratamientos administrados.

Además del estudio descriptivo de los casos recogidos y la evolución de determinados parámetros de interés a lo largo del tiempo, los RHTs permiten generar análisis de supervivencia. La supervivencia es el indicador más sensible a los avances asistenciales, ya que sintetiza las condiciones del acceso de los enfermos a los servicios sanitarios, las mejoras en las técnicas de diagnóstico y la aplicación de tratamientos adecuados (Pakilit et al., 2001; Sankila et al., 2003).

Como "*Bancos de Tumores*", en sentido literal, podrían considerarse a todos los archivos de material parafinado, de los servicios de Anatomía Patológica que, normalmente, son de un gran valor y están perfectamente organizados. Estos archivos han sido la base para el desarrollo de la mayoría de las técnicas que, hoy en día, se utilizan de manera rutinaria (técnicas histoquímicas, inmunohistoquímica, hibridación in situ, reacción en cadena de la polimerasa, etc...) (Morente y Piris, 2002).

El desarrollo tecnológico de las últimas décadas ha permitido que los estudios de genómica y proteómica contribuyan de forma relevante a la clasificación, diagnóstico y tratamiento de múltiples neoplasias humanas. Esta contribución se ha producido merced al progresivo desarrollo de investigación molecular en tejidos humanos, relacionando manifestaciones clínicas, pronóstico y respuesta al tratamiento con el substrato molecular.

De forma prioritaria esta investigación se ha realizado sobre tejidos frescos, no fijados en formol, que tras su escisión han sufrido cortos periodos de isquemia y han sido preservados mediante congelación para su ulterior utilización. Surgen paralelamente, durante este mismo periodo de tiempo, los bancos de tejidos humanos, con algunas diferencias en su organización, pero con la finalidad común de brindar tejidos útiles para investigación (Tschulik y Zatloukal., 2001). Los Bancos de Tumores Hospitalarios representan, por tanto, una pieza clave en la obtención de muestras tisulares idóneas para el estudio molecular, de forma que una correcta captación, manipulación y almacenamiento de tejidos normales y tumorales es considerado como rutina en la asistencia oncológica cotidiana (Morente y Piris, 2002; Collins et al., 2003).

Así, el valor de las muestras biológicas humanas conservadas en condiciones óptimas, se incrementa cuando también se dispone de forma conjunta de tejidos sanos y de los datos clínicos-patológicos y de seguimiento del paciente con los que establecer relaciones (Alafuzoff y Winblad, 1993; Mckee Ac, 1999).

Uno de los retos de la investigación oncológica, ha sido y sigue siendo actualmente, el reunir al máximo número de pacientes de una misma patología neoplásica y poder establecer comparaciones con parámetros clínico-patológicos diversos: A partir de estas correlaciones, aquellas con significación estadística, nos permitirán extrapolar estos resultados al resto de la población y asentar esos datos como de relevancia pronóstica en una patología tan heterogénea en su forma de presentación, comportamiento biológico y evolución como es el cáncer(Algaba et al., 2004).

La instauración de las técnicas de estudio simultáneo, de pequeñas muestras de tejido de distintos pacientes en un sólo bloque, conocidos como tissue microarrays o micromatrices de tejidos (TMAs), ha supuesto un salto cualitativo en el estudio de elevado número de tumores para identificar, normalmente, tendencias en la expresión de patrones de proteínas y el poder relacionarlos, por ejemplo, con el seguimiento de los pacientes estudiados y trasladar estos datos de manera rápida y relativamente poco costosa (Perrone et al., 2000; van de Rijn y Gilks, 2004; Simon et al., 2004).

La idea original de seleccionar fragmentos tisulares de tamaño reducido surge en la década de los años 80 como consecuencia del desarrollo de las técnicas inmunohistoquímicas, que suponían una mejora en el diagnóstico histopatológico. El inconveniente de estas técnicas era su alto coste y que se realizaban mediante protocolos largos. Para aportar soluciones a esta problemática, en 1986, Hector Battifora ya propuso la realización de bloques a modo de “salchichas”, que permitía montar un gran número de tejidos normales o tumorales procesados conjuntamente pero sin un orden preestablecido (Battifora, 1986). En 1987, Wan et al., publicaron una modificación del método de Battifora, que solucionaba el problema de la distribución aleatoria de los tejidos. La denominaron “paraffin core method”. Esta técnica consistía en la preparación de cilindros de tejido parafinado proveniente de bloques histológicos y su montaje en un bloque de parafina. Este bloque era seccionado y se podían obtener preparaciones histológicas. Describieron la posibilidad de estudiar simultáneamente 120 casos, con el consiguiente ahorro de costes y de tiempo al realizar técnicas inmunohistoquímicas.

En 1990, de nuevo Hector Battifora et al. describieron la disposición de múltiples muestras tisulares en matrices. Con esta técnica ya se pudo comenzar a pensar en el “screening” masivo de muestras tisulares con la finalidad de analizar el posible valor pronóstico de nuevos marcadores. En 1998, Kononen et al., describieron la técnica automatizada y la denominaron “tissue microarrays”. Para ello, utilizaron un sencillo aparato denominado “tissue arrayer”. Esta técnica surge en un contexto en el que comenzaban a despuntar técnicas revolucionarias de análisis genómico, como los cDNA microarrays, mediante las cuáles se podían obtener enormes cantidades de datos. Es en este momento en el que se describe una técnica que consistía en pinchar con una aguja de pequeño diámetro un bloque de parafina y extraer un diminuto cilindro de tejido que se colocaba en otro bloque, denominado “receptor”, en el que se disponían matricialmente una gran cantidad de cilindros. Potencialmente, se podía pensar en disponer hasta 1000 cilindros de tejido en un mismo bloque. Además, esta técnica aportaba ventajas adicionales, como su utilización en otras técnicas como la inmunohistoquímica y la hibridación in situ. En 1999, se publicó el primer estudio que incluía cDNA y TMA microarrays. Se estudiaron 5184 genes con cDNA microarrays y por inmunohistoquímica en TMAs la expresión de vimentina en 532 carcinomas renales (Moch et al., 1999). Otro estudio interesante de esta época describe la construcción de TMAs utilizando múltiples tipos tumorales, con lo cuál se podía estudiar la expresión del producto de un gen de forma simultánea en distintos modelos tumorales (Schraml et al., 1999). Desde entonces, se han ido incrementando progresivamente los estudios realizados utilizando tissue microarrays. Con los TMA se pueden validar los resultados obtenidos con otras técnicas como los cDNA y oligonucleotido microarrays, así como de la hibridación genómica comparada (CGH) (Kim WH, 2001; Katsuma y Tsujimoto, 2001).

Según la composición de los TMA, se pueden definir diversos tipos (Bubendorf, 2001):

-*TMAs multitumor*. Están compuestos por distintos tipos tumorales. Se utilizan para cribar alteraciones moleculares de interés. El primer ejemplo de TMA multitumor contenía 397 muestras de 17 tipos tumorales diferentes (Schraml et al., 1999).

-*TMAs de progresión*. Se usan para el estudio de alteraciones moleculares en distintas etapas de un tumor en particular (ej: cáncer de mama, vejiga urinaria, riñón y próstata) (Bubendorf et al., 1999). Un ejemplo es el de un estudio de la progresión del cáncer de próstata que incluya tejido normal o hiperplásico, PIN, carcinoma incidental (pT1), carcinoma localizado (pT2), carcinoma con crecimiento extraprostático (pT3-pT4), metástasis y recidivas.

-*TMAs de pronóstico*. Constituidos por tumores de los que se poseen datos clínicos y seguimiento. Con la ayuda de estos arrays, nuevos parámetros pronósticos podrían ser identificados o se puede testar el valor de alteraciones moleculares para predecir la respuesta a la quimioterapia (Moch et al., 1999).

La principal ventaja de la utilización de esta técnica es la reducción significativa de tiempo y coste para su realización. Es posible efectuar un estudio de grandes series de pacientes en un tiempo escaso. Ello se halla motivado por una rápida velocidad en el procesamiento de las muestras, la posibilidad de análisis simultáneo y estandarizado de

múltiples muestras y la existencia de un área de tamaño suficiente para analizar. Los TMAs permiten analizar la expresión del marcador determinado, estudios clínico-patológicos en los que se valora la expresión de este marcador con otras variables como tipo histológico, grado, TNM. También se pueden realizar trabajos cuya finalidad sea la obtención de factores pronósticos, mediante estudios de supervivencia, aparición de recidivas, etc. Además, esta técnica también puede ser útil para el estudio de lesiones preneoplásicas (Kallioniemi et al., 2001; van de Rijn y Gilks, 2004).

Bibliografía

Alafuzoff I, Winblad B. How to run a brain bank: potentials and pitfalls in the use of human post-mortem brain material in research. *J Neural Transm Suppl* 1993; 39: 235-243.

Algaba F, Arce Y, Fernández S. ¿Qué son y qué se les puede pedir a los “tissue microarrays?”. En: Alcaraz A, Ribal MJ, Villavicencio H (eds). *Aplicabilidad de la Biología Molecular en la Urología*, 2004. Madrid. pp 168-176.

Battifora H. The multitumor (sausage) tissue block: Novel method for immunohistochemical antibody testing. *Lab Invest* 1986; 55:244-248.

Battifora H, Mehta P. The checkerboard tissue block: An improved multitissue control block. *Lab Invest* 1990;63:722-724.

Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughput fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999; 59: 803-806.

Bubendorf L. High-throughput microarray technologies: from genomics to clinics. *Eur Urol* 2001; 40: 231-238.

Collins SM, Mchugh K, Croitoru K, Howorth M. The establishment of a national tissue bank for inflammatory bowel disease research in Canada. *Can J Gastroenterol* 2003; 17: 107-109. Evaluation of clinical care by cancer registries. Ed.: Sankila R, Black R, Coebergh JW, Démaret E, Forman D, Gatta G, Parkin M. IARC Technical Publication N° 37. Lyon, 2003.

Kallioniemi, O. P., Wagner, U., Kononen, J., and Sauter, G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10, 657-662.

Katsuma, S., and Tsujimoto, G. Genome medicine promised by microarray technology. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1, 377-382.

Kim, W. H. Tissue array technology for translational research. From gene discovery to application. *Exp Mol Med* 2001; 33, 135-148

Kononen, J., Bubendorf, L., Kallioniemi, A., Barlund, M., Schraml, P., Leighton, S., Torhorst, J., Mihatsch, M. J., Sauter, G., and Kallioniemi, O. P. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998; 4, 844-847

M van de Rijn, C B Gilks. Applications of microarrays to histopathology. *Histopathology* 2004 44:2 p. 97.

Matilla A, Ramírez I, Alvarez M. Creación de una Red Nacional de RHT para estudios de supervivencia. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Madrid, 29-31 de mayo, 2003

Mckee Ac. Brain banking: basic science methods. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (Suppl 1): S39-S44.

Moch H, Schraml P, Bubendorf L, Mirlacher M, Kononen J, Gasser T, Mihatsch Mj, Kallioniemi Op, Sauter G.: High-throughput tissue micro-array analysis to evaluate genes uncovered by cDNA micro-array screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999; 154; 981-986.

Morente MM, Piris MA. La Red Nacional de Bancos de Tumores: una herramienta básica en la oncología del siglo XXI. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2002; 3 (1):27-37.

Pakilit AT, Kahn BA, Petersen L et al. Making effective use of tumor registries for cancer survivorship research. *Cancer* 2001; 92:1305-1314.

Perrone Ef, Theoharis C, Mucci Nr, Hayasaka S, Taylor Jm, Cooney Ka, Rubin Ma.: Tissue micro-array assessment of prostate cancer tumour proliferation in African American and white men. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 937-939

Schraml, P., Kononen, J., Bubendorf, L., Moch, H., Bissig, H., Nocito, A., Mihatsch, M. J., Kallioniemi, O. P., and Sauter, G. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. *Clin Cancer Res* 1999; 5, 1966-1975.

Simon R, Mirlacher M, Sauter G. Tissue microarrays in cancer diagnosis. *Biotechniques*. 2004 Jan;36(1):98-105.

Tschulik A, Zatloukal K. The increasing importance of tumor and tissue banks in the light of genomic and proteomic research. *Pathologie* 2001; 22:310-315.

Wan WH, Fortuna MB, Furmanski P. A rapid and efficient method for testing immunohistochemical reactivity of monoclonal antibodies against multiple tissue samples simultaneously. *J Immunol Methods* 1987; 103: 121-129

4. Objetivos, configuración y proyectos para estudios cooperativos multicéntricos de la Red Nacional de RHTs

Alfredo Matilla, Martina Álvarez y Antonio Fernández¹

Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Victoria”, Unidad de Apoyo a la Investigación Oncopatológica aecc-UMA, Dpto. de Anatomía Patológica, Universidad de Málaga y Vitro, S.A. ¹

En torno a los Registros Hospitalarios de Tumores (RHTs) es preciso contemplar diferentes aspectos, tanto generales (objetivos y funciones, condiciones/necesidades para su creación, control de calidad, confidencialidad...), como metodológicos (definiciones de caso registrable, de clase de caso y de la lista de ítems o campos; estudio de las fuentes de información y organización del RHT; sistemas de codificación y clasificación RHT; diseño informático; definición de los resultados del registro; estudios de supervivencia...).

Todo ello es esencial –aunque en diferente medida- para plantear y desarrollar estudios cooperativos en red, como pretendemos que sea la Red Nacional de RHTs, tutelada desde la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

Bases para la implantación y desarrollo del RHT

El patólogo debe tener el papel más relevante dentro del RHT (y así hay que reivindicarlo ante los autoridades y profesionales sanitarios), porque: 1º) Efectúa la clasificación decisiva de las neoplasias: tipo histológico/agresividad. 2º) Determina las características patobiológicas: grado cito-histológico/diferenciación, velocidad de crecimiento y otros aspectos (angiogénesis, cambios moleculares, citogenéticos...), y 3º) Contribuye significativamente al conocimiento de la historia natural de las neoplasias: identificación de lesiones precursoras, neoplasias primitivas múltiples, eficacia del tratamiento, etc..

Así, pues, por el grado de implicación y competencia (en sentido cualitativo), el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital debe llevar la iniciativa para la creación del RHT (p.e., remitiendo al Director Gerente un documento base: objetivos, utilidades, etc.), el cual se incorporará al sistema de información del hospital, coordinado desde el Servicio de Anatomía Patológica y bajo la tutela última, como garante, del Comité de Tumores del Hospital.

En cuanto a la infraestructura o recursos que se precisan, son básicamente: 1º) un espacio físico mínimo e independiente (a ser posible dentro del Servicio de Anatomía Patológica); 2º) un ordenador y aplicación informática, integrada dentro del Hospital

(con posibilidades de conectar, a su vez, con otros RHTs, para constituir grupos cooperativos) y 3º) personal: el coordinador/director del RHT (patólogo, con dedicación parcial), codificador/es: facultativo médico (preferentemente), con dedicación completa o parcial, dependiendo del número de casos del RHT (la IARC recomienda 1 persona/1.000 nuevos casos anuales, y otra persona si se realiza seguimiento y estudio de supervivencia) y, en ciertos momentos, el apoyo de un administrativo. El RHT debe contar con la colaboración de todos los servicios hospitalarios, especialmente los considerados como fuentes de información (Documentación Clínica, Oncología Médica, Hematología...).

Se precisa tener unas normas de funcionamiento homogéneas;. A tal efecto, el club abierto/grupo de RHTs de la SEAP, a través de la secretaría técnica de la Red Nacional (véase después), proporcionará los datos correspondientes del “Manual de procedimientos”(articulación del trabajo, definición de ítems/campos, clasificaciones empleadas, etc.) que deben utilizarse; también orientará sobre la ejecución del estudio estadístico de los resultados y la elaboración del informe anual del RHT.

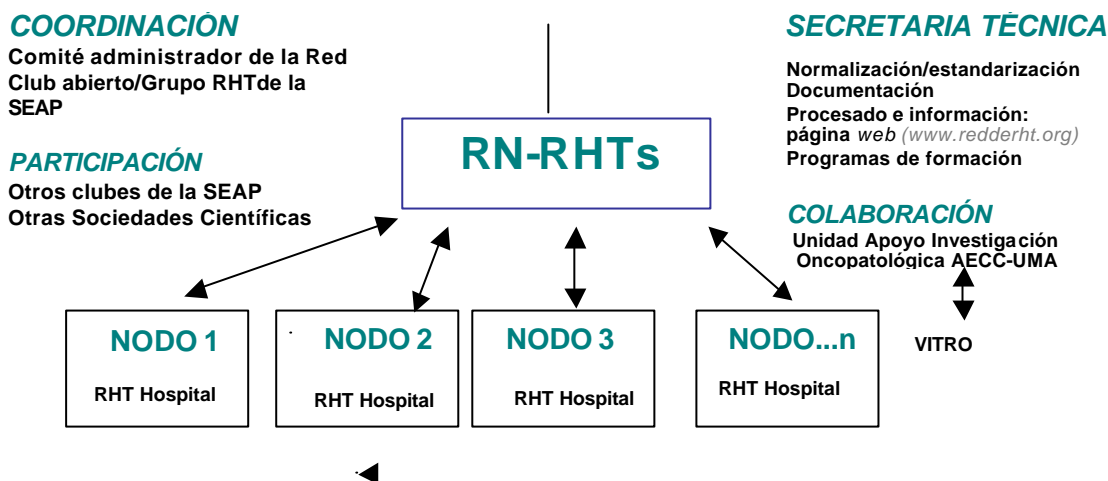
Constitución de la Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores (RN-HTs)

En el año 2001, la SEAP creó el Club de RHTs, que tiene un carácter “abierto” o de grupo multidisciplinar, por estar formado por patólogos, documentalistas, preventivistas, oncólogos médicos, radioterapeutas, ginecólogos, médicos generalistas, etc..

Al año siguiente, dentro de éste club abierto/grupo se constituyó la Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores (RN-RHTs) de la SEAP, compuesta por 23 os/RHTs, de 12 Comunidades Autónomas, de Hospitales de diferente titularidad (pública o privada) y nivel asistencial. La secretaría técnica de la misma reside en la Unidad de Apoyo a la Investigación Oncopatológica de la Asociación española contra el cáncer (aecc) y Universidad de Málaga (UMA), que está ubicada en el Dpto. de Anatomía Patológica (Facultad de Medicina. Universidad de Málaga), recibiendo la colaboración informática www.redderht.org) y logística de la empresa Vitro, S.A.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ANATOMÍA PATOLÓGICA
Club abierto/grupo de Registros de Tumores

RED NACIONAL DE REGISTROS HOSPITALARIOS DE TUMORES



Estudios cooperativos multicéntricos:

Supervivencia y otros

Estudios de supervivencia y otros proyectos cooperativos multicéntricos

La evaluación de la información generada por cada RHT puede establecerse en función: del número de tumores registrados; distribución de incidencias/frecuencias por edad, sexo, topografía y morfología microscópica; índices de confirmación cito-histológica; demoras de consulta, de diagnóstico y de tratamiento; distribución de determinados tipos topográficos por su estadificación específica en el momento del diagnóstico; secuencias de tratamientos administrados y seguimiento (supervivencia).

La *supervivencia* es el indicador más sensible a los avances asistenciales, de aquí, que la supervivencia se haya convertido en un indicador esencial de la efectividad de la asistencia, que sintetiza los avances terapéuticos y las condiciones del acceso de los enfermos a los servicios sanitarios, al diagnóstico y a la terapéutica adecuada. Además, los estudios de supervivencia -a partir de los datos del RHT- representan un aspecto esencial para la investigación clínica oncológica, pues sus objetivos son: a) estimar e interpretar las curvas de supervivencia; b) comparar las curvas de supervivencia, y c) valorar la relación de diversas variables explicativas con el tiempo de supervivencia.

Los *estudios cooperativos multicéntricos* en la Red Nacional deben establecerse, lógicamente, sobre la información generada por los RHTs, que es básicamente la siguiente: 1) distribución de incidencias/frecuencias por edad, sexo, topografía, por morfología. 2) índices de confirmación cito-histológica. 3) demoras de consulta, de

diagnóstico y de tratamiento. 4) distribución de determinados tipos topográficos por su estadificación específica en el momento del diagnóstico. 5) Secuencias de tratamientos administrados. 6) seguimiento (estudios de supervivencia)

En definitiva, los RHTs contribuyen a la planificación, evaluación de servicios y asistencia a pacientes con cáncer (volumen asistencial, grado de cobertura asistencial, soporte organizativo-administrativo, valoración nivel cultural y asistencial sanitario, evaluación de los resultados del tratamiento, así como a la investigación oncológica, especialmente en relación con la supervivencia. A modo de referencia, pueden configurarse grupos cooperativos multicéntricos sobre: demoras asistenciales, tumores múltiples, estudios sobre grupos específicos (ancianos, trasplantados, etc.), programas de cribado poblacional, análisis comparativo de los registros poblacionales y hospitalarios en una zona/distrito sanitario; estudios de supervivencia en diferentes localizaciones y estadios en relación con factores pronósticos pato-biológicos (grado, parámetros cinéticos, lesiones precursoras...), utilizando matrices ("arrays") de tejidos incluidos en parafina, etc..

En consecuencia, el campo de actuación es muy extenso y, además, posibilita que hospitales de diferente nivel y patólogos con distintas posibilidades de infraestructura puedan participar en *tareas de planificación y garantía de la actividad asistencial, así como en proyectos de investigación pato-biológica* clínica y trasnacional, e incluso básica, en conjunción con los bancos de tumores.

Requisitos de las aplicaciones informáticas para el registro hospitalario de tumores (RHT) y su utilización en redes (RRHT)

Existen en la actualidad múltiples aplicaciones informáticas, la mayoría de ellas desarrolladas por los propios hospitales y realizadas siguiendo los criterios particulares de los usuarios, que aún permitiendo la gestión individual de los RHT, no cubren en la mayoría de los casos los posibles requisitos legales, no disponen de utilidades para la importación y exportación de información que faciliten su funcionamiento y además no están suficientemente estandarizadas impidiendo la posible comparación de información entre hospitales así como la realización de estudios cooperativos.

Las prestaciones que las aplicaciones informáticas para el RHT deben considerar, además de los elementos fundamentales para la detección, registro, tipificación, seguimiento y explotación de la información de los tumores:

- La incorporación de los elementos requeridos para su adaptación a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).
- Sistemas de intercambio de información entre la propia aplicación y los sistemas informáticos departamentales y hospitalarios.
- Tratamiento de la información y exportación de resultados para su explotación en redes cooperativas.

La Agencia Española de Protección de Datos implicada cada día de forma mas intensa en la aplicación de la legislación vigente, y teniendo en cuenta que una aplicación

informática RHT estará clasificada con el nivel de máxima seguridad, deberían considerarse entre otros puntos los siguientes en la selección de una aplicación adecuada:

- Relación actualizada de usuarios con acceso al sistema y sus autorizaciones.
- Registro histórico de usuarios inactivos.
- Mecanismo de autenticación en el sistema mediante contraseñas personalizadas.
- Contraseña exigida de longitud mínima.
- Caducidad de las contraseñas según parámetro predefinido.
- Cambio obligado de contraseñas en el primer acceso al sistema.
- Opción de cambio de contraseña voluntario del usuario.
- Contraseñas no legibles en la aplicación.
- Impedir el uso repetitivo de contraseñas idénticas.
- Funciones predefinidas para grupos de usuarios, con restricción de accesos.
- Accesos restringidos a los módulos autorizados.
- Registro de intentos de acceso no autorizados al sistema.
- Restringir el intento reiterado de acceso no autorizado.
- Bloqueo de usuarios con múltiples accesos no autorizados al sistema.
- Registro de entrada y salida del sistema (usuario, ordenador, fecha, hora, tipo de acceso y permiso).
- Registro de acceso por usuario a módulos y registros.
- Registro de impresión de Informes.
- Registro de creación y última modificación de registros (usuario, fecha y hora).
- Posibilidad de volcado y conservación de registros.
- Cierre automático de la aplicación por tiempo de inactividad.

Los sistemas de intercambio de información entre aplicaciones departamentales (LIS) con el fin de poder recopilar de forma automática la información generada por los diferentes servicios hospitalarios relacionados de forma directa con el diagnóstico de los tumores o tratamientos oncológicos, es una utilidad básica que debe de ser incorporada a las aplicaciones de RHT no solo para simplificar la ardua tarea de los registradores de recopilar información, es además una herramienta básica para asegurar la calidad y evitar la pérdida de información.

La utilización de información procedente de múltiples RHT para la realización de estudios cooperativos, requiere la consideración de los siguientes puntos:

- *Sistemas de búsqueda* que permitan encontrar y exportar con facilidad la información requerida para el estudio.
- *Estandarización de la información* de salida que contenga los ítems requeridos y codificados de forma adecuada (relación de ítems mínimos y su codificación elaborados por el Club de Registro Hospitalario de la SEAP)
- *Estandarización del formato*. Una vez realizada la búsqueda, la información estandarizada deberá ser preparada para su envío a los responsables del estudio en un formato predefinido y único que permita su transporte, recogida y agrupación de la información procedente de diferentes RHT y su posterior tratamiento para la realización del estudio final.

Los puntos aquí resumidos no solo contribuyen a la simplificación de la valiosa labor de los RHT, permitirían además niveles de explotación técnico-científica de orden superior mediante su utilización en las Redes de Registros Hospitalarios de Tumores.

Referencias electrónicas:

| | |
|--|--|
| Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores | www.redderht.org |
| Agencia Española de Protección de Datos | www.agpd.es |
| Legislación LOPD Española | www.agpd.es/index.php?idSeccion=77 |
| Health Level Seven | www.hl7.org |

Bibliografía general

Maclennan R. Muir C. Steinitz R. Winkler A. Cancer registration and its techniques. IARC. Scientific Publication N° 21. Lyon, 1978.

Parkin D.M. Wagner G. Muir C. The role of the Registry in Cancer Control. IARC. Scientific Publication N° 66. Lyon, 1985.

Jensen O.M. Parkin D.M. Maclennan R. Muir C.S. Skeet O.M. Cancer registration: principles and methods. IARC. Scientific Publication N° 95. Lyon, 1991.

Jensen O.M. Parkin D.M. Maclennan R. Muir C.S y Skeet R.J..Registros de cáncer: principios y métodos. IARC.Publicaciónes Científicas N° 95.Lyon, 1995.

Matilla A, Ramírez I, Álvarez M. Red Nacional de RHTs para estudios de supervivencia. XXI Congreso Nacional de la SEAP. Madrid, 29-31 de mayo, 2003.