



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

Banco de Tumores. Importancia y
Organización

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE
ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA**

PRESENTA

Mónica Montes Guadarrama



México, D.F.

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado

Presidente Dr. Homero Hernández Montes

Vocal Dra. Marta Menjivar Iraheta

Secretario Dra. Ma. Carmen Méndez Herrera

1er. Suplente M en C. Ma. Elena Ibarra Rubio

2° Suplente M en C José Ignacio Paramo Ramírez

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio de Biología Molecular, Torre de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Asesor: Dra. Ma. Carmen Méndez Herrera

Sustentante: Mónica Montes Guadarrama

Este trabajo se realizo con el apoyo financiero de:

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), proyecto número: 60346

Y

La Dirección General de Asuntos de Personal Académico-Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (DGAPA-PAPIIT), proyecto número: IN206810

Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México** por permitirme estudiar en sus aulas, por hacer realidad uno de mis más grandes sueños, porque no pude haber elegido estudiar en otro lugar y porque siempre quise tener sangre azul y piel dorada, gracias UNAM!!!

A la **Facultad de Química** por todas las experiencias que viví, por todo lo que aprendí y por que cuenta con excelentes profesores.

A la **Dra. Ma. Del Carmen Méndez Herrera** del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por su apoyo en la realización de esta tesis, por sus enseñanzas, por su motivación y por todo el tiempo que me dedico.

A la **Dra. Flavia Morales** del Instituto Nacional de Cancerología, por su asesoría, revisión y sus valiosos comentarios que contribuyeron a la realización de este trabajo.

Al **Dr. Enrique Pedernera Astegiano** Jefe del Departamento de Embriología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por sus asesorías y comentarios de este documento.

Agradecimientos Técnicos

A la **Dra. Jeannette Günther** por su apoyo, asesoría y revisión de este documento.

A la **Técnico Académica Verónica Rodríguez Mata** del Departamento de Biología Celular y Tisular de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por la revisión, apoyo y asesoría del tema: condiciones de almacenamiento y los protocolos de recolección, procesamiento y almacenamiento de la muestra biológica.

A la **Médico Georgina Rodríguez Gutiérrez** por su apoyo y comentarios de este trabajo.

A la **MVZ Silvia Reyes Maya** por su asesoría, revisión y comentarios de los protocolos que se anexan en este trabajo.

A la **QFB Carmen G. Mondragón Huerta**, por la revisión y comentarios de los protocolos de recolección, procesamiento y almacenamiento de la muestra biológica.

A la **Técnico Académica María José Gómora Herrera** por la revisión y los comentarios de los métodos de almacenamiento de la muestra biológica.

Dedicatoria

A **Dios** por darme la oportunidad de vivir, por mantener unida a mi familia y por permitir que mis padres, mi hermano y orejas sigan con vida.

A mi mamá....

..... Hemos reído y llorado juntas, hemos suspirado de alegría y de emoción. Me enseñaste que las lágrimas de vez en cuando son buenas y que con ellas aprendemos a purificar nuestra alma y espíritu....Hoy no tengo las palabras adecuadas para expresarte que se siente terminar una carrera... Pero debo decirte, que tú me hiciste creer en aquello que creía perdido o creía que no era para mí...y si no fuera por TODO tu esfuerzo, tu apoyo incondicional y tu eterna motivación yo no habría logrado llegar hasta aquí. Ahora que lo pienso decirte Gracias no es suficiente.... Y no creo que me alcance la vida para demostrarte cuanto significa tenerte como mi mamá.

Te quiero mucho, nunca lo olvides!!!

*Que podré decirte
en el corto tiempo
en que se vive una ilusión.
Que podré dejarte
tan pegado al alma
que se quede ahí en tu corazón.
Yo no pretendo enseñarte,
lo que es el mundo
me falta también.
Pero vale la pena,
disfrutar cada día,
porque me has regalado
el privilegio de amarte.*

*Di lo que sientas,
has lo que piensas,
da lo que tengas
y no te arrepientas.
Y si no llega
lo que esperabas,
no te conformes,
jamás te detengas.
Pero sobre todas las cosas,
nunca te olvides
de Dios.
Serás del tamaño
de tus pensamientos,
no te permitas fracasar.
Lo más importante
son los sentimientos
y lo que no puedes confiar.
Y cuando llegue el momento,
en que tu sola quisieras volar,
aunque no estemos juntos,
estarán los recuerdos,
que con sólo tenerlos,
volverás a vivirlos.*

... Una noche de Agosto del año 2004.... Mientras todos duermen, yo estoy despierta pensando... "mañana es mi primer día en la Universidad" ¿Cómo será? ¿Me agradaará? ¿Y mis materias? ¿Y los profesores? ¿Conoceré a nuevas personas?..... De pronto suena mi despertador, me levanto y me doy prisa para alistarme, no quiero llegar tarde el primer día de clases. En casa todos están emocionados e impacientes porque yo vuelva y les cuente como me fue...

Mientras... Tú me llevas a la Facultad y ya que estamos ahí me preguntas:

¿Quieres que te acompañe?.....

Y yo te contesto: Nooo, como crees.... Ningún papá lleva al salón de clases a su hija en la universidad, tú te ríes y me dices: con cuidado, que te vaya bien, nos vemos al rato..... Cinco años después te cuento.... Por fin termine mi carrera y es lo mejor que me ha pasado en la vida, todas las materias me encantaron y los profesores son maravillosos y las personas "nuevas" que ahí conoces serán tus mejores amigos el resto de tu vida... Gracias por tu apoyo, por todas las veces que me llevaste a la uni porque sin ti nunca habría llegado temprano a mis clases... jejeje... **gracias Papa** por todo lo que me has dado!

A **mi hermano** porque con esta tesis quiero decirte:
Comienza tus proyectos con decisión, seguro de que lograras tus metas y aunque habrá inconvenientes y contratiempos, no pierdas la confianza de que conseguirás todo lo que te propones.

Recuerda que:

"Los sueños se hacen realidad si luchas por ellos.... Sino solo se quedan en eso puros y simples sueños....."

Nunca lo olvides.... Y échale muchas ganas!

A mi **preciosus "Orejas"** por tu gran amistad, por todo el cariño que me has dado, por tu eterna compañía y por seguir con vida a pesar de todas las adversidades. Te adoro mi preciosus, bonitote!!!!

A ti porque aunque saliera tarde de la fac me esperabas para llevarme a mi casa, por soportar mi mal humor a causa del exceso de trabajo, por estar conmigo en las buenas y en las malas.... Mmm aunque creo que más malas que buenas, jajaja!!!!

....Recuerdas cuando me esguince el tobillo y me pusieron yeso? Fue muy comico nop? Pues hoy te comento que sin ti yo no habría pasado ninguna materia ese semestre porque en el "B" no hay elevador y tu

tenías que subirme y bajarme cargando a mis clases por todo el edificio.

De verdad muchas gracias **Javier** por todo, por hacerme reír, por tu amistad y por todo tu cariño!!!!

A mis mejores amigos **Caro, Sebas, Stepha , Gabs, Lala e Isaac** ... por su amistad incondicional, por las constantes alegrías y por los momentos más increíbles de la uni.... Los adoro!

A mis amigos de la prepa, **Erika, Angeles, Eloy y Caracolis** porque iniciamos la uni juntos y logramos terminar nuestra carrera, porque a pesar de todas las adversidades nos mantenemos unidos y porque siempre hemos luchado por nuestros más grandes sueños. Ah! Les recuerdo todavía tenemos que ir a Italia eh!!! No lo olviden!

A **Jeannette, Silvia, Mari, Carmen y Diana** por sus consejos, apoyo incondicional pero sobre todo por su gran amistad

A mis amigos de meta (**Jovani, Gabo Rafa y Joshi**) porque siempre estuvieron ahí mientras escribía esta tesis, además quiero agradecerles su apoyo en mis nuevos proyectos.

Índice General

Índice de Figuras.....	5
Índice de Tablas.....	6
Abreviaturas.....	7
Páginas electrónicas.....	10
Resumen.....	11
1. Introducción.....	12
1.1 Objetivos.....	12
1.2 Planteamiento del Problema.....	12
1.3 Justificación.....	13
2. Metodología.....	14
3. Antecedentes.....	15
3.1 Cáncer como problema de salud mundial.....	15
3.1.1 Situación previa, actual y prospectiva del índice de mortalidad por cáncer en el mundo.....	17
3.1.2 Situación actual del cáncer en México.....	22
3.1.3 Situación actual del cáncer en Estados Unidos.....	25
3.1.4 Estrategias de prevención de la OMS.....	25
3.1.5 Estadísticas de supervivencia.....	29
3.1.6 Impacto económico y social del cáncer.....	32
3.1.7 Importancia de la investigación en cáncer.....	33
3.2 Biobancos.....	35
3.3 Tipos de Biobancos.....	37
3.3.1 Bancos de uso clínico y terapéutico.....	37
3.3.1.1 Banco de cordón umbilical.....	40
3.3.1.2 Banco de células progenitoras de cordón umbilical.....	41
3.3.1.4 Banco de tejido ovárico.....	41
3.3.2 Banco destinado a la investigación científica.....	41
3.4 Banco de Tumores- definición.....	43

3.5 Lineamientos para el establecimiento de un Banco de Tumores.....	45
3.5.1 Infraestructura, equipo y personal.....	45
3.5.2 Seguridad.....	46
3.5.2.1 Riesgo Biológico.....	46
3.5.2.2 Protección de la información.....	47
3.5.3 Procedimientos de operación estándar.....	47
3.5.4 Control de Calidad.....	48
3.5.5 Identificación de la muestra.....	50
3.5.6 Condiciones de almacenamiento de las muestras.....	51
3.5.6.1 Congelación.....	51
3.5.6.2 Inclusión en parafina.....	53
3.5.7 Consideraciones éticas.....	56
3.5.7.1 Comité de Ética.....	56
3.5.7.2 Consentimiento Informado.....	57
3.6 Banco de Tumores en el mundo.....	64
3.6.1 Banco de Tumores en Europa.....	64
3.6.1.1 España (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas)	64
3.6.1.2 Banco Europeo de Tejidos Humanos Tumoraes Congelados (TuBaFrost).....	66
3.6.2 Banco de Tumores de Latinoamérica.....	70
3.6.2.1 Brasil.....	70
3.6.2.2 Chile.....	73
3.6.3 Banco de Tumores en Norteamérica.....	75
3.6.3.1 Estados Unidos (Red Cooperativa de Tejidos Humanos).....	75
3.6.3.2 Canadá.....	82

3.6.3.2.1 Red Canadiense de Banco de Tumores.....	82
3.6.3.2.2 Agencia de Banco de Tejidos Tumoraes de la Columbia Británica.....	84
3.6.3.2.3 Investigación del Cáncer de Ovario (OvCaRe).....	86
3.7 Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC).....	87
4. Discusión.....	89
5. Conclusiones.....	94
6. Bibliografía	95
Anexos.....	103
1. Red de Bancos de Tumores de España.....	103
1.1 Solicitud del Tejido.....	103
1.2 Protocolos.. ..	107
1.2.1 Traslado del tejido desde los quirófanos hasta el Servicio de Anatomía Patológica.....	107
1.2.2 Primer examen de la biopsia o pieza quirúrgica.....	107
1.2.3 Tejido no neoplásico.....	108
1.2.4 Fijación y procesamiento.....	108
1.2.5 Congelación.....	109
1.2.6 Conservación del tejido fijado.....	110
1.2.7 Conservación del tejido congelado.....	111
1.3 Publicaciones.....	111
2. Banco Europeo de Tejidos Humanos Tumoraes Congelados (TuBaFrost).....	113
2.1 Publicaciones.....	113
3. Banco de Tumores de Brasil.....	114
3.1 Personal.....	114
3.2 Publicaciones.....	115

4. Banco de Tumores de Chile.....	116
4.1 Solicitud del tejido.....	116
4.2 Protocolos.....	118
4.2.1 Obtención de las muestras.....	118
4.2.2 Manejo de muestras.....	119
4.2.3 Recolección y procesamiento de la muestra.....	121
5. Red Cooperativa de Tejidos Humanos.....	123
5.1 Compliance Policy Requirement for Data Use Agreement.....	124
5.2 CHTN Application.....	123
5.3 CHTN Processing fees.....	123
5.4 Protocolo de recolección de muestras.....	123
5.5 Publicaciones.....	124
6. Red Canadiense de Banco de Tumores.....	126
6.1 Protocolos.....	126
6.2 Publicaciones.....	126
7. Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC).....	128
7.1 Protocolos.....	128
7.1.1 Collection of solid tissues.....	128
7.1.2 Processing of solid tissues specimens.....	129
7.1.2.1 Snap Freezing of Tissue.....	130
7.1.1.2 Formalin Fixation.....	134

Índice de Figuras

Figura 1. Número de defunciones por cáncer.....	16
Figura 2. Distribución de las defunciones por cáncer a nivel mundial.....	18
Figura 3. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en América del Norte.....	18
Figura 4. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en América del Sur.....	19
Figura 5. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en África.....	19
Figura 6. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en Asia Sudoriental.....	20
Figura 7. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la región del Mediterráneo.	20
Figura 8. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la región del Pacífico Occidental.	21
Figura 9. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la unión Europea.	21
Figura 10. Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en Europa.	22
Figura 11. Porcentaje de defunciones por tumores malignos por sexo según el año de ocurrencia, 1998-2007.	23
Figura 12. Distribución porcentual de las defunciones por tumores malignos para cada sexo 2006-2007.	24
Figura 13. Diez tipos de cáncer, estimación de los nuevos casos y defunciones por sexo en Estados Unidos, 2009.	25
Figura 14. Defunciones por consumo de tabaco 1950-2050.....	29
Figura 15. Porcentajes de la tasa de supervivencia de cinco años para los tres tipos de cáncer (leucemia, esófago y mama).....	30

Figura 16. Tasa de supervivencia relativa por cáncer en hombres y mujeres.....	31
Figura 17. Índice de supervivencia relativa por tipo de cáncer en ambos sexos.....	31
Figura 18. Consentimiento Informado, ejemplos.....	61
Figura 19. Países miembros de la red virtual TuBaFrost.....	67
Figura 20. Esquema del procesamiento de la muestra biológica.....	68
Figura 21. Microscopía virtual.....	69
Figura 22. Mapa de los EU que indica las divisiones de la CHTN.....	77
Figura 23. Procedimientos de Operación Estándar.....	85

Índice de Tablas

Tabla 1. OMS (2001).....	27
Tabla 2a. El control del cáncer en América.....	28
Tabla 2b. El control del cáncer en la región del Pacífico.....	28
Tabla 3. Estándares básicos de congelación y su aplicación en materiales biológicos.....	52
Tabla 4. Diferentes tipos de congelación y usos.....	55
Tabla 5. Congelación vs inclusión en parafina. Ventajas y desventajas.....	55

Abreviaturas

abn	Australasian Biospecimen
AC	Antonio Candido
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido Ribonucleico
AATB	American Association of Tissue Banks
ALABAT	Asociación Latinoamericana de Bancos de Tejidos
AAHRPP	Association for the Accreditation of Human Research Protection
AP	Anatomía y Patología
APASTB	Asia Pacific Association of Tissue Banking
BACECU	Banco Altruista de Células progenitoras de Cordón Umbilical
BNT	Banco de Tumores y DNA
BRCs	Biological Resource Center
BC	British Columbia
BCCA-TTR	British Columbia Cancer Agency Tumour Tissue Repository
CAPCA	Canadian Association of Provincial Cancer Agencies
CBCF	Canadian Breast Cancer Foundation
CEPID	Centro de Excelência em pesquisa inovação e difusão
CNIO	Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
CIHR	Canadian Institutes of Health Research
CTG	Clinical Trials Group
CE	Comité de Ética
CI	Consentimiento Informado
CC	Control de Calidad
CONPREV	Coordenação de Prevenção e Vigilância
CHTN	Cooperative Human Tissue Network
CTRNet	Canadian Tumour Repository Network

DONORMO	Donadores No Relacionados de Médula Ósea
DMSO	Dimetil sulfoxido
EATB	European Association of Tissue Banks
EU	Estados Unidos
EURORDIS	Europe Rare Disease
EG	etilenglicol
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESO	Epitelio Superficial del Ovario
FRA	Falla Renal Aguda
FAPESP	Fundación de Apoyo a la Investigación de Estado de São Paulo
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FRSQ	Fonds de la Recherche en Santé du Québec
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
INCA	Instituto Nacional del Cáncer
IRB	Institutional Review Board
IARC	International Agency for Research on Cancer
LIB	Ley de Investigación Biomédica
MTB	Manitoba Tumour Bank
NIH	National Institutes of Health
NCI	National Cancer Institute
NCIC CTG	National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group
OMS	Organización Mundial de la Salud
OIEA	Organismo Internacional de Energía Atómica
OIPCBC	Office of the Information and Privacy Commissioner for British Columbia
OECI	Organisation of European Cancer Institutes
OCT	Óptimal Cutting Temperature
OCRN	Ontario Cancer Research Network Tumour Bank

OvCaRe	Ovarian Cancer Research
PEMEX	Petróleos Mexicanos
PVP	polivinil pirrolidona
PEG	polietilenglicano
RBT	Red de Bancos de Tumores
RRCancer	Le Réseau de Recherche Sur le Cancer
SOP	Standar Operating Procedure
TMA	Tissue Microarray
TuBaFrost	The European Human Tumor Frozen Tissue Bank
UANL	Universidad Autónoma de Nuevo León
UNAM	Universidad Nacional Autónoma de México
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UNESCO	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humano
VHC	Virus de la Hepatitis C

Páginas electrónicas

The European Human Frozen Tissue Bank	www.tubafrost.org
Banco de Tumores del CNIO	http://www.cnio.es/es/programas/progTumor01.asp
Cooperative Human Tissue Network	www.chtn.nci.nih.gov
Canadian Tumour Repository Network	http://www.ctrnet.ca/
Alberta Tumour Bank	http://wwwaBancodeTumoresumorbk.com/?contact
Ontario Cancer Research Network Tumour Bank	http://www.ontariotumourbank.ca
Le Réseau de Recherche sur le cancer	http://www.rrcancer.ca
British Columbia Cancer Agency Tumour Tissue Repository	http://www.bccancer.bc.ca/RES/TTR
Ovaria Cancer Research	http://ovcare.ca/
Banco de Tumores del Hospital AC Camargo de Brasil	http://www.accamargo.org.br/es/index.php?page=488
Banco de Tumores del Instituto Nacional del Cáncer de Brasil	http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1094
Banco de Tumores de Chile	www.bancodetumores.cl

Resumen

El cáncer es un problema internacional de salud pública, en el año 2007 representó el 13% de las defunciones mundiales y para el mismo año el 13.4% en México. El desarrollo de la investigación en cáncer es fundamental para enfrentar el impacto económico y social vinculado a esta enfermedad. El progreso de la Medicina depende de la innovación, desarrollo y comprensión de los resultados de la investigación traducidos a la práctica clínica, por lo que la obtención, recolección, procesamiento, almacenamiento y acceso a muestras biológicas tumorales de alta calidad y disponibles para investigación básico-clínica hace indispensable la creación un Bancos de Tumores en México.

Este trabajo recopila información del establecimiento y la organización de seis Bancos de Tumores, de Europa, Norteamérica y América Latina que a nuestro juicio se consideran los más representativos por su financiamiento y la accesibilidad de sus protocolos, lineamientos éticos y legales para su operación, también hace referencia al documento emitido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IARC (International Agency for Research on Cancer) "COMMON MINIMUM TECHNICAL STANDARDS AND PROTOCOLS FOR BIOLOGICAL RESOURCE CENTRES DEDICATED TO CANCER RESEARCH" el cual propone y recomienda las características mínimas necesarias para el desarrollo y la creación de los Centro de Recursos Biológicos (BRCs) a nivel internacional, con el fin de homogenizar los protocolos y armonizar las normas de cada país de acuerdo a su marco cultural, económico y social. La creación de un Banco de Tumores será un incentivo en nuestro país para desarrollar investigación oncológica y promover la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico, permitiendo que los pacientes se vean beneficiados con la aplicación de estrategias moleculares que se emplean en el estudio del cáncer, así como el desarrollo de fármacos a

través de la identificación de blancos terapéuticos para conseguir terapias personalizadas que beneficiaran a la sociedad.

1. Introducción

1.1. Objetivos

- Recopilar información bibliográfica actual sobre los Bancos de Tumores y su papel como Biobancos con fines de Investigación.
- Reunir la información relevante acerca de los Bancos de Tumores que actualmente están en funcionamiento en la Comunidad Europea.
- Seleccionar la información significativa de los Bancos de Tumores que están en funcionamiento en América Latina.
- Resaltar los aspectos éticos sobre el uso de muestras biológicas humanas seguidos por los Bancos de Tumores.
- Mostrar ejemplos de las publicaciones internacionales de investigación original realizadas con material biológico obtenido a través de los Bancos de Tumores.

1.2. Planteamiento del Problema

El cáncer es una enfermedad que ocasiona la muerte de millones de personas a nivel mundial, en nuestro país ocupa el tercer lugar como causa de muerte. La gravedad de este problema hace necesaria la cooperación mundial para impulsar el progreso de la investigación biomédica y el avance en la medicina traslacional. La comunidad científica internacional se ha organizado para facilitar el acceso a muestras biológicas humanas normales y tumorales correctamente identificadas, almacenadas y procesadas con protocolos estanda-

rizados que permitan la comparación de los resultados para su uso en la investigación oncológica a través del desarrollo de Bancos de Tumores. Sin embargo, en México, hasta donde hemos investigado

aún no se cuenta con un Banco de Tumores para su uso en investigación nacional y que a su vez este a disposición de la comunidad científica internacional, la causa puede ser la falta de información y de apoyo financiero. Lo que impide que nuestro país participe en protocolos de investigación con grupos colaborativos internacionales que ya cuentan con Bancos de Tumores establecidos de acuerdo a lineamientos estandarizados.

1.3. Justificación

Con el fin de incentivar la investigación oncológica en México, este trabajo proporciona la información relevante de los Bancos de Tumores a nivel mundial, así como su importancia en la investigación básica y clínica. Facilita el acceso a los lineamientos requeridos para el establecimiento de un Banco de Tumores poniendo a disposición los protocolos de procesamiento y almacenamiento de las muestras biológicas así como los tipos de Consentimiento Informado utilizado en estas instituciones.

La creación de un Banco de Tumores en México podría proporcionar muestras biológicas para el desarrollo de proyectos que promuevan la investigación nacional en cáncer e impulsen el desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico y blancos terapéuticos que mejoren la calidad de vida de los pacientes afectados con algún padecimiento oncológico. Esto será per se un gran avance para poder obtener y compartir muestras biológicas con otros grupos de investigación a nivel nacional

y/o internacional favoreciendo el avance de la investigación en cáncer y trascendiendo de forma positiva en la lucha contra esta enfermedad.

2. Metodología

Con objeto de presentar un panorama amplio sobre la importancia y la organización de los Banco de Tumores, primero se realizó la revisión bibliográfica de las generalidades del cáncer como problema de salud mundial en las páginas electrónicas de la Organización Mundial de la Salud y otras fuentes relacionadas, posteriormente se consultó en la base de datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía la prevalencia e importancia del cáncer en México.

A continuación se revisaron artículos científicos y se utilizaron buscadores de mayor uso común como Google, Google Academic y Yahoo para consultar información acerca de los Bancos de Tumores y su papel como Biobancos con fines de investigación, después se realizó la búsqueda de los Biobancos de tipo clínico y terapéutico en nuestro país y se adjuntó una breve descripción de ellos, posteriormente se consultaron artículos relacionados con la operación de los Bancos de Tumores, publicados en revistas científicas del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) y se seleccionaron los artículos que utilizaron muestras biológicas de los Bancos de Tumores reportados en la base de datos PubMed. Se procedió a recopilar, seleccionar y jerarquizar la información de los Bancos de Tumores, para finalmente reportar las cuestiones más relevante de la organización y funcionamiento de algunos Bancos de Tumores de Europa, como el del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de España y la red virtual TuBaFrost; de Norteamérica, la Red Cooperativa de Tejidos Humanos de Estados Unidos y los Bancos de Tumores de Canadá y de Latinoamérica, los Bancos de Tumores de Brasil y Chile, estos Bancos de

Tumores se seleccionaron porque son de los más representativos y permiten un fácil acceso a sus protocolos de obtención, procesamiento y almacenamiento del tejido biológico, los cuales se adjuntan a esta

revisión; además se describen los lineamientos éticos y legales incluyendo el Consentimiento Informado, Comité de Ética y la situación actual de cada uno de ellos, finalmente se consultó y adjuntó un documento que sugiere las normas comunes a nivel internacional para el establecimiento de los Biobancos con fines de investigación en cáncer, publicado por la IARC y la OMS.

3. Antecedentes

3.1. Cáncer como problema de salud mundial

El cáncer es un problema mundial de salud pública y una de las principales causas de mortalidad; afecta a personas de ambos sexos, de todas las edades y condiciones económicas y sociales. Según la OMS en el año 2007 ocasionó alrededor del 13% de defunciones mundiales (7,9 millones de muertes). Con base en las estadísticas actuales se sabe que en los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, los principales factores de riesgo son el consumo de tabaco, de alcohol y la obesidad. Se prevé que a nivel mundial la mortalidad por cáncer aumentará en un 45% (de 7,9 millones a 12 millones de defunciones) entre el año 2007 y 2030(Fig.1). En el año 2007 el 72% de todas las muertes por cáncer aproximadamente se produjeron en países en vías de desarrollo como los de América del Sur en donde esta enfermedad figura entre las tres principales causas de muerte. La baja ingesta de frutas y verduras, el cigarro, el alcohol, las infecciones virales (hepatitis B, C, Virus del Papiloma Humano) y la falta de actividad física son los factores de riesgo más importantes [1].

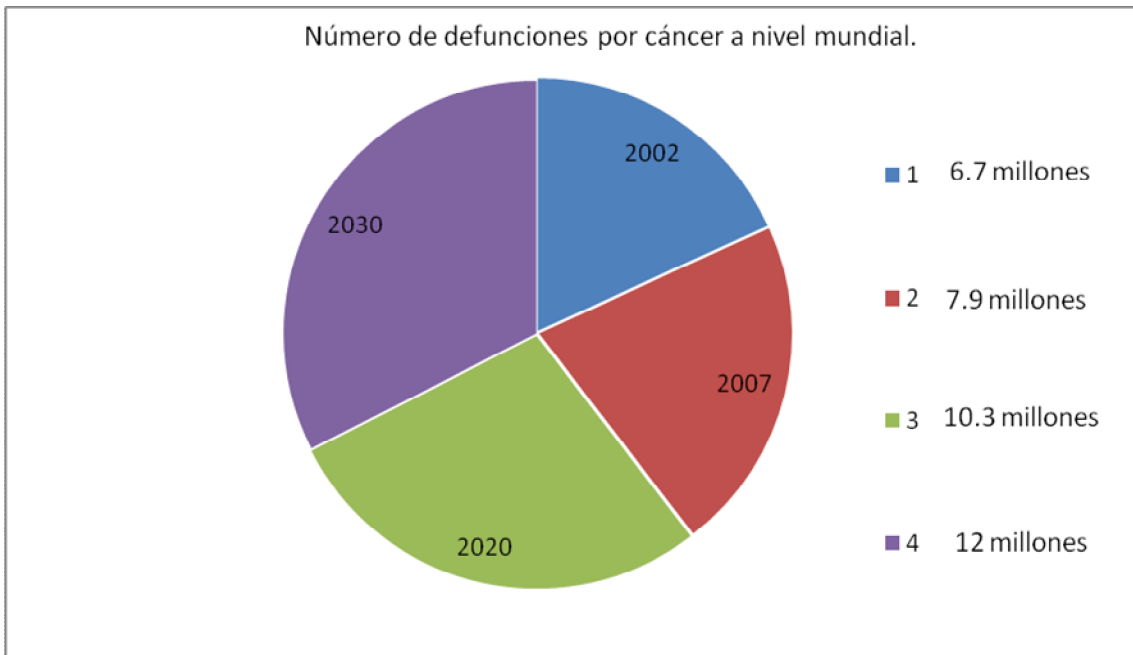


Figura. 1 Se prevé que a nivel mundial la mortalidad por cáncer aumentará en un 45% (de 7.9 millones a 12 millones de defunciones) entre el año 2007 y 2030

El cáncer es una enfermedad multifactorial que ocurre cuando una célula pierde su capacidad de auto-organizarse a causa de mutaciones genéticas; las células cancerosas crecen y se dispersan rápidamente afectando cualquier parte del cuerpo y evitando sus mecanismos de regulación celular, el crecimiento celular descontrolado suele invadir los tejidos circundantes y puede hacer metástasis en áreas distantes [2,3,4,5]. El proceso se produce en múltiples etapas que implican la transformación de una célula normal en una tumoral e involucra la progresión de una lesión pre-cancerosa en un tumor maligno; estas modificaciones son resultado de la interacción entre los factores genéticos y agentes exteriores conocidos como carcinógenos que pueden ser físicos (luz ultravioleta y la radiación ionizante), químicos (asbesto, humo del tabaco, las aflatoxinas y arsénico) y biológicos (infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos). La incidencia del cáncer aumenta con la edad debido a la acumulación de

riesgos que se combinan con la disminución de la eficacia de los mecanismos de reparación celular [1].

Los tipos más frecuentes de cáncer a nivel mundial por número de defunciones son:

En los hombres - pulmón, estómago, hígado, colon y recto, esófago y próstata

En las mujeres - mama, pulmón, estómago, colorrectal y de cuello uterino [1].

3.1.1. Situación anterior, actual y prospectiva del índice de mortalidad por cáncer en el mundo

La tasa de mortalidad por cáncer es el número de muertes por cáncer que se producen en una población específica durante un año. La mortalidad generalmente se expresa como el número de muertes por cáncer por cada 100.000 habitantes [6].

En el año 2008 a nivel mundial, se estimó que había 12.4 millones de casos de cáncer de los cuales 6,672,000 fueron en hombres y 5,779,000 en mujeres. Para ese mismo año se reportaron 7.6 millones de defunciones (4,293,000 hombres y 3,300,000 mujeres) (Fig. 2) [1].

Distribución de las defunciones por cáncer a nivel mundial.

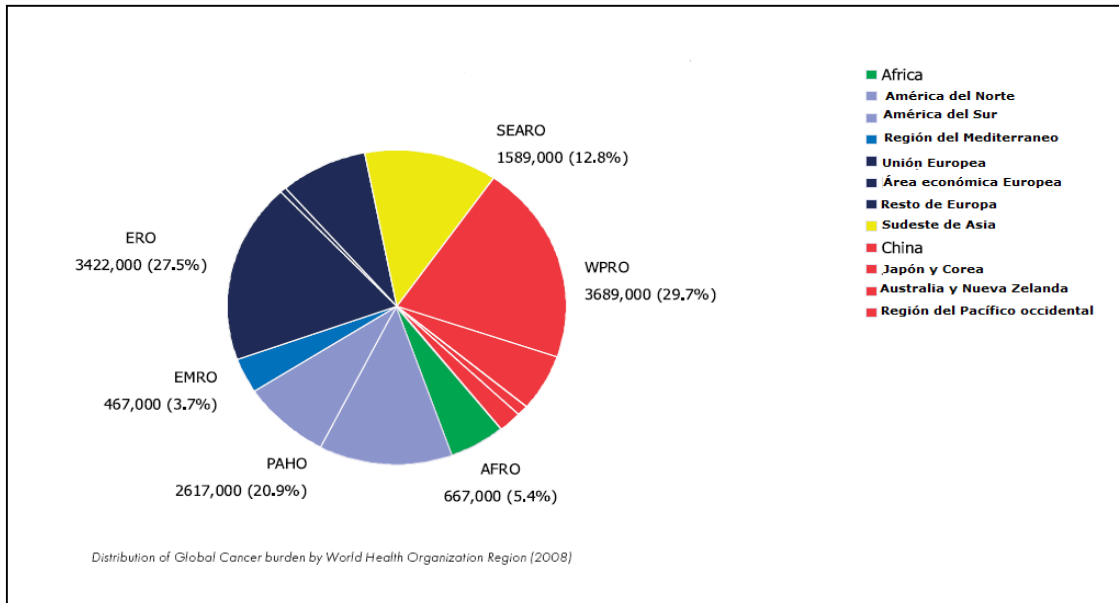


Figura. 2 Distribución de las defunciones por cáncer en el mundo, siendo la región Europea la que presenta un mayor índice de mortalidad (27.5%).

En América del Norte (Estados Unidos y Canadá) durante el año 2008 se estimaron 1,606,000 personas con cáncer (849,000 hombres y 757,000 mujeres) y 669,000 decesos por esta enfermedad (349,000 hombres y 320,000 mujeres) (Fig. 3) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en América del Norte (2008).

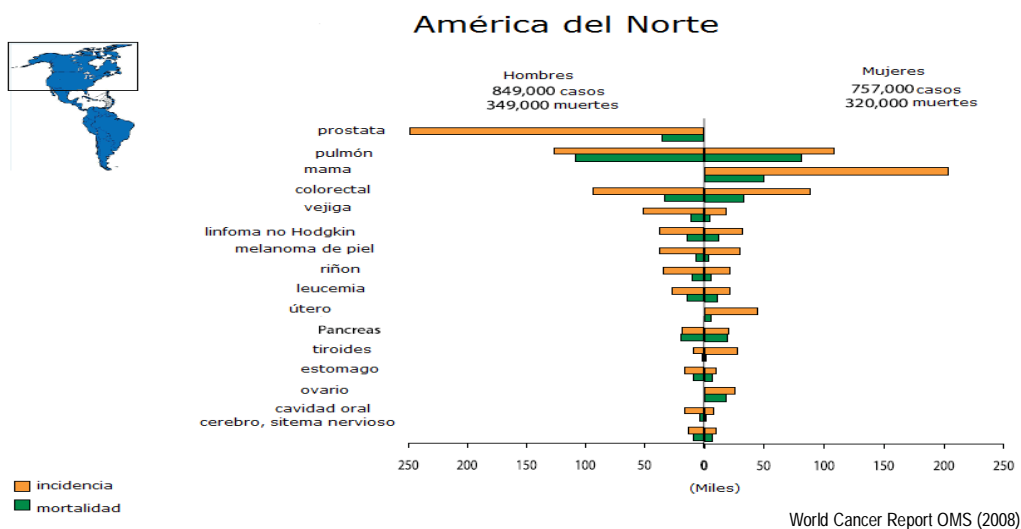


Figura 3 El tipo de cáncer con mayor incidencia durante el 2008, fue el de próstata en hombres y el de mama en mujeres.

En el año 2008 en la región Centro, Sur y Caribe de América se presentaron 1,011,000 casos de cáncer (489,000 en hombres y 522,000 en mujeres) y un total de 589,000 defunciones (302,000 hombres y 287,000 mujeres) (Fig. 4) [7].

Incidenia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en América del Sur (2008).

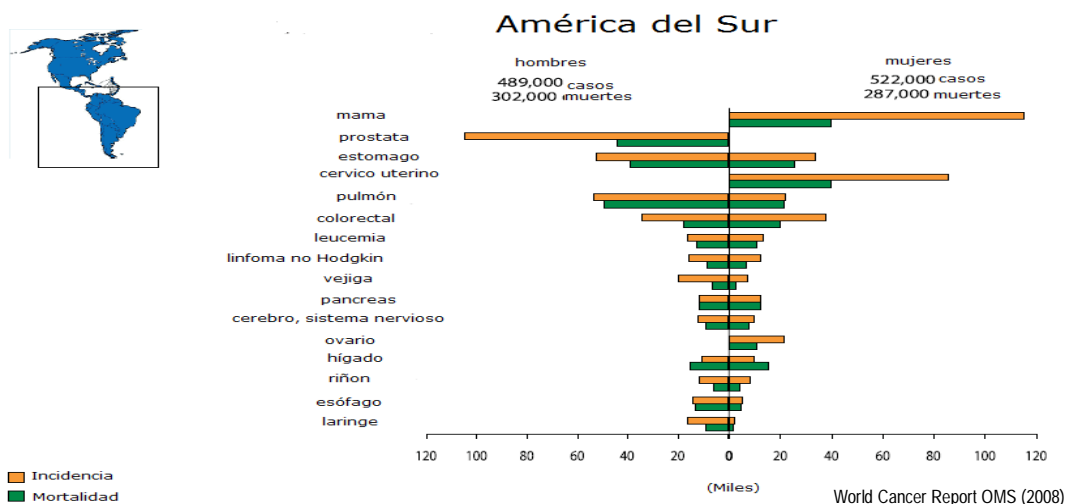


Figura 4 El tipo de cáncer que tiene mayor incidencia en la región de America del Sur fue el de próstata en hombres y el de mama en mujeres.

En África en el año 2008 se estimó una incidencia de 667,000 casos de cáncer (314,000 hombres y 353,000 mujeres) y 518,000 muertes (252,000 hombres y 266,000 mujeres) (Fig.5) [7].

Incidenia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en África.

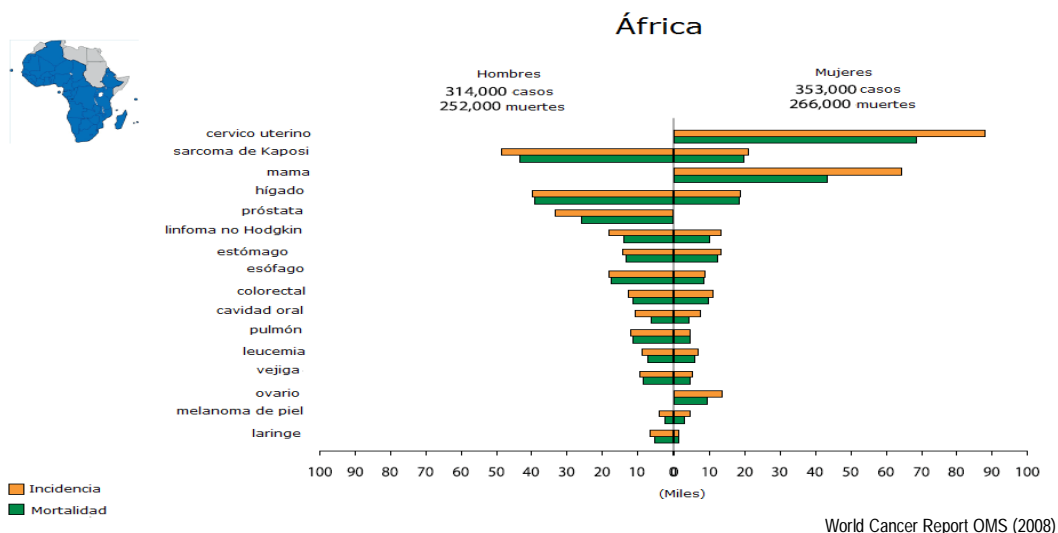


Figura 5 El tipo de cáncer que con mayor incidencia en la región de África fue el sarcoma de Kaposi en hombres y el cervico uterino en mujeres.

En Asia sudoriental se presentaron 1,589,000 casos de cáncer (758,000 hombres y 831,000 mujeres) y 1,072,000 defunciones (aproximadamente 557,000 hombres y 515,000 mujeres) (Fig. 6) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en Asia Sudoriental.

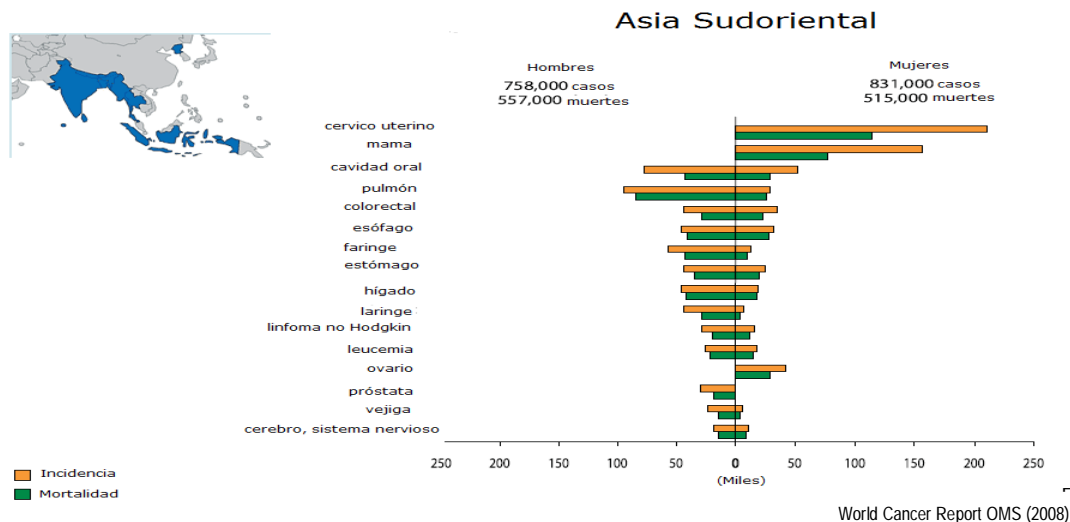


Figura 6 En la región de Asia Sudoriental, se reportaron los tipos de cáncer con mayor incidencia, en hombres el de pulmón y en mujeres el cervico uterino.

En el Mediterráneo oriental se estimaron 467,000 pacientes con cáncer (228,000 hombres y 239,000 mujeres), el número de defunciones aproximadamente fue de 323,000 de las cuales 228,000 eran hombres y 153,000 mujeres (Fig.7) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la región del Mediterráneo.

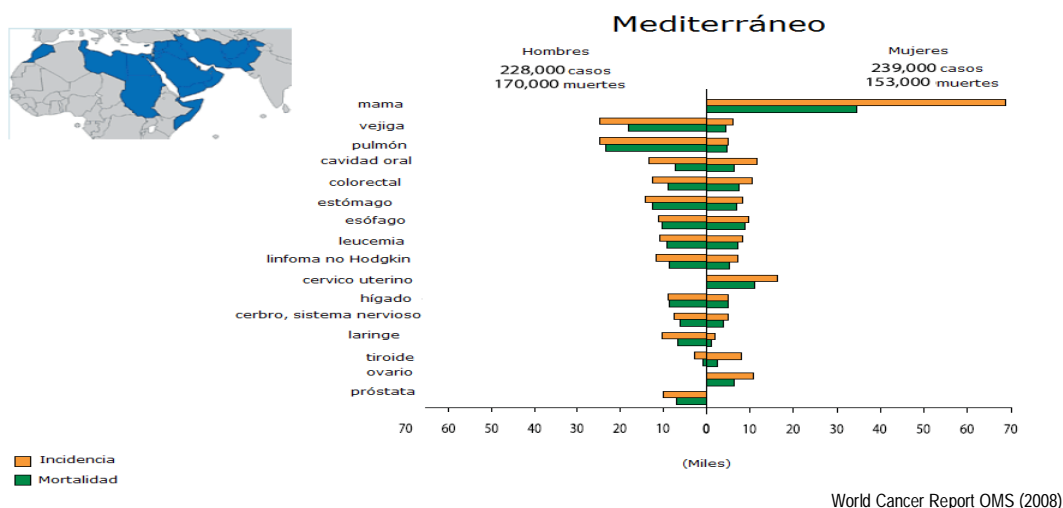


Figura 7 El tipo de cáncer que tiene mayor incidencia en la región del Mediterraneo fue el de vejiga y pulmón en hombres y el de mama en mujeres.

En el Pacífico Occidental la incidencia fue de 3,689,000 casos (2,213,000 hombres y 1,476,000 mujeres), el número de defunciones de 2,575,000 muertes (1,629,000 hombres y 946,000 mujeres) (Fig. 8) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la región del Pacífico Occidental.

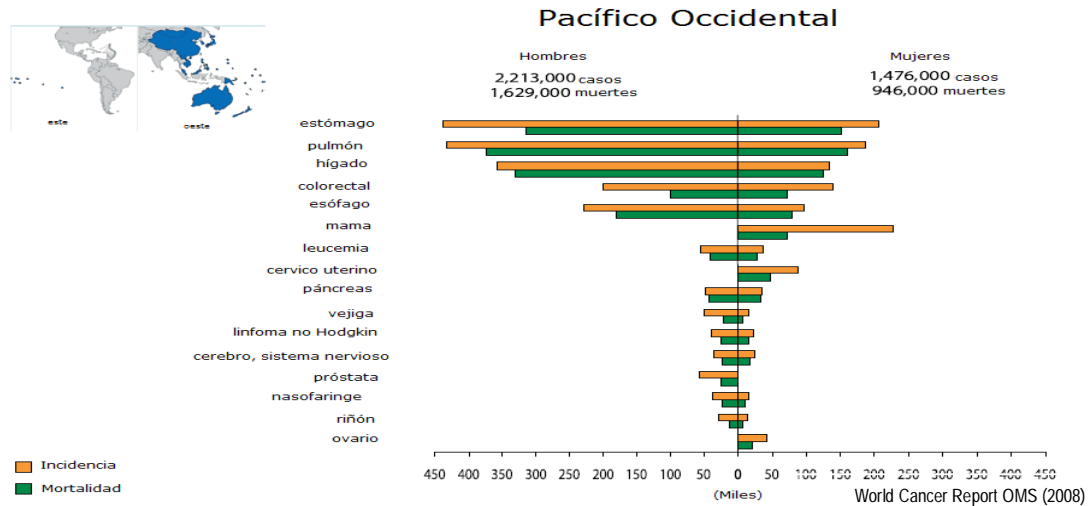


Figura 8 El tipo de cáncer que tiene mayor incidencia en la región del Pacífico Occidental fue el de estómago en hombres y el de mama en mujeres.

En la unión Europea la incidencia por cáncer fue de 3,422,000 casos, de esos 1,821,000 eran hombres y 1,601,000 mujeres y 1,847,000 muertes de los cuales 1,034,000 aproximadamente eran hombres y 813,000 mujeres (Fig. 9) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en la unión Europea.

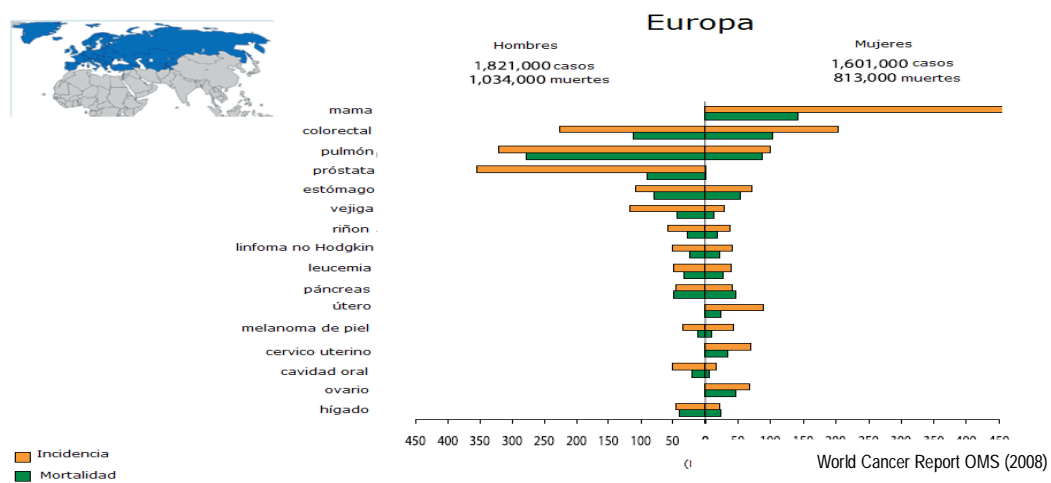
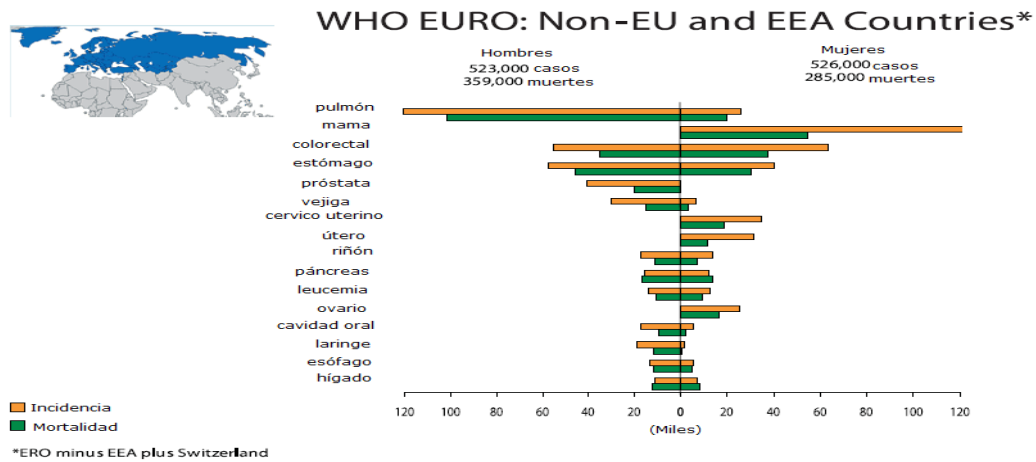


Figura 9 El tipo de cáncer que tiene mayor incidencia en la región del Mediterraneo fue el de vejiga y pulmón en hombres y el de mama en mujeres.

En Europa la incidencia por cáncer fue de 1,049,000 caso de los cuales 523,000 eran hombres y 526,000 mujeres, el numero de defunciones fue de 664, 000 (359,000 hombres y 258,000 mujeres) (Fig. 10) [7].

Incidencia y mortalidad del cáncer en ambos sexos en Europa.



World Cancer Report OMS (2008)

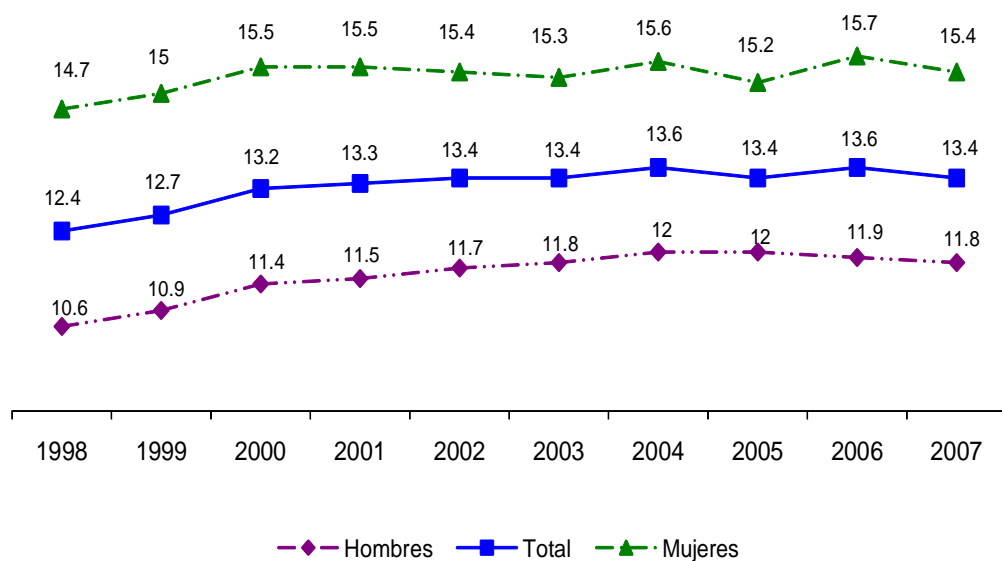
Fig. 10 OMS: zona euro, sin los Estado de la Unión Europea (Austria, Bélgica, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Países Bajos, Polonia, Eslovaquia, Portugal, Eslovenia, España, Suecia y Reino Unido) y los miembros del Espacio Económico Europeo (Islandia y Noruega) y Suiza.

3.1.2. Situación actual del cáncer en México

En México de acuerdo a los datos reportados por el INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía), el cáncer ocupa el tercer lugar entre las principales causas de muerte del país con 68,815 (13.4%) defunciones por año, después de las enfermedades del sistema circulatorio, endocrinas, nutricionales y metabólicas.

De acuerdo a las estadísticas de 1998 a 2007 (Fig.11) se ha determinado que la mortalidad por cáncer ha ido incrementando, siendo las mujeres las que representan los porcentajes más altos del periodo [8].

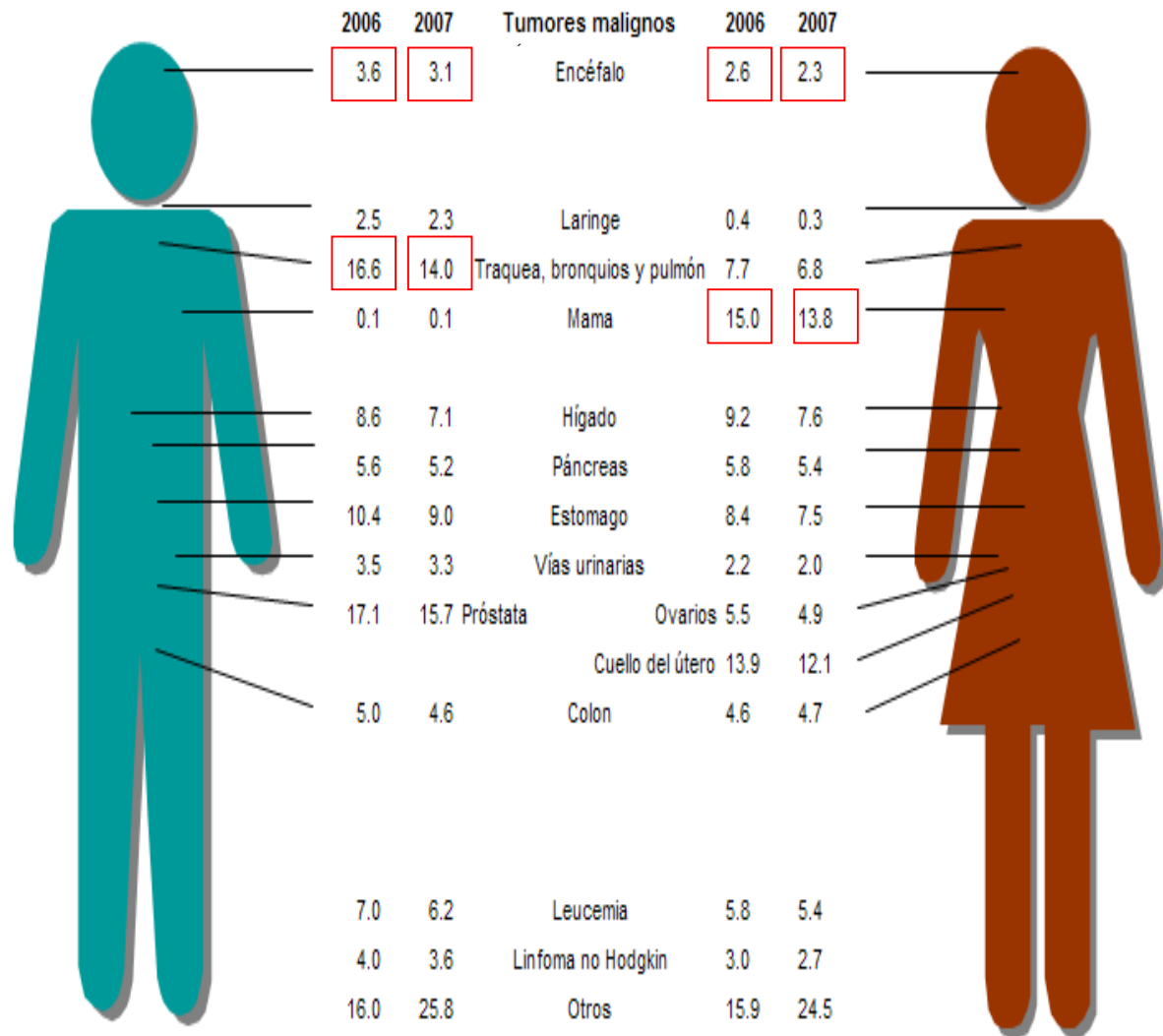
Figura. 11 **Porcentaje de defunciones por tumores malignos por sexo según año de ocurrencia, 1998-2007**



Nota: El porcentaje está en relación con el total de defunciones registradas en cada año, en general y por sexo.
 Fuente: **INEGI**. Estadísticas Vitales, 1998-2007. Bases de datos.

En el año 2007 representó la cuarta causa de muerte en los hombres con 33,509 (11.8%) defunciones y en las mujeres la tercera causa de muerte con 35,303 (15.4%) fallecimientos. En ese año los principales tipos de cáncer que causaron defunciones fueron el cáncer de mama (13.8%), del cuello uterino (12.1%) e hígado (7.6%) en las mujeres; en los hombres el cáncer de próstata (15.7%), tráquea, bronquios y pulmón (14%) y estómago (9%) (Fig.12) [8].

Distribución porcentual de las defunciones por tumores malignos para cada sexo
2006-2007



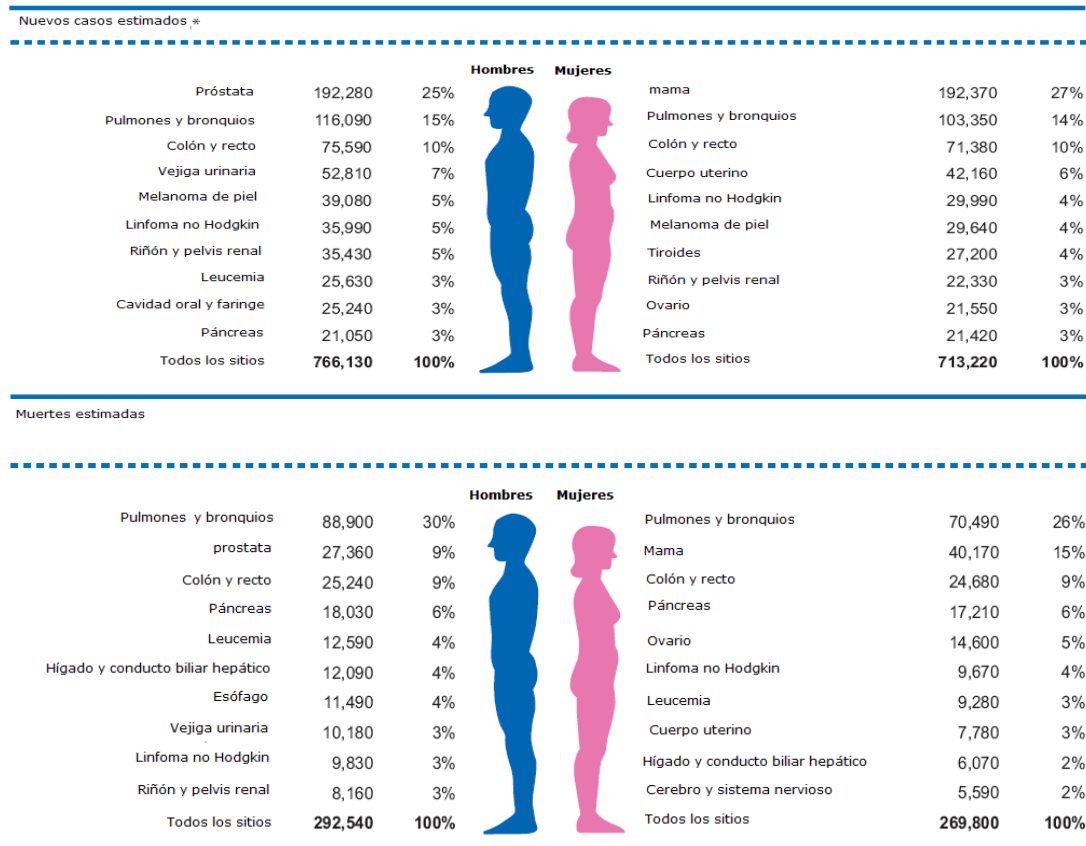
Fuente: INEGI. Estadísticas Vitales. Defunciones 2006 y 2007. Base de datos.

Figura 12 En México los tipos de cáncer con mayor índice de mortalidad en el año 2007 fueron el de mama en mujeres y el de próstata en hombres.

3.1.3. Situación actual del cáncer en Estados Unidos

En EU se estimó que durante el año 2009 el número de nuevos casos por cáncer sería de 1,479,350 casos y el número de defunciones de 562,340 muertes (Fig. 13) [9].

Diez tipos de cáncer, estimación de los nuevos casos y defunciones por sexo, en Estados Unidos, 2009



*sin considerar el cáncer de piel de células basales y escamosas

Fuente: Jemal et al, 2009

3.1.4. Estrategias de prevención de la OMS

En el año 2007 la OMS organizó el Plan de Acción contra el Cáncer, para ayudar a los estados miembros a establecer programas nacionales

de lucha contra esta enfermedad, mediante el cual se pretenden llevar a cabo objetivos como la prevención y control del cáncer en donde se busca eliminar o disminuir la exposición a los factores que predisponen a esta enfermedad mediante programas para reducción del consumo de alcohol y tabaco, la promoción de una alimentación saludable y un estilo de vida activo; la orientación para la detección precoz, diagnóstico y tratamiento en la cual se intenta aumentar el conocimiento de la población de los signos y síntomas del cáncer (bultos, llagas, sangrados etc.), la realización temprana de pruebas de tamiz adecuadas para un diagnóstico acertado vinculado con un tratamiento eficaz, *cuidados paliativos* para procurar el alivio del dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes, *establecimiento* a nivel mundial, regional y nacional *de redes asociadas en el control del cáncer*. La generación de conocimientos nuevos y la difusión de los ya existentes para facilitar la aplicación de métodos de control del cáncer [10,11].

Se pretende que los países adopten medidas prioritarias para el tratamiento del cáncer según los recursos disponibles, por ejemplo para los países en vías de desarrollo se deben organizar servicios de diagnóstico y tratamiento para asignar prioridad a los tumores que comúnmente se detectan en una etapa temprana, o los que tienen un potencial alto de curación. Los países que tienen una gran capacidad de recursos deben reforzar el desarrollo de centros integrales de tratamiento y de atención paliativa del cáncer, que participen activamente en la capacitación y la investigación clínica y que puedan actuar como centros de referencia dentro del país y a nivel internacional [10].

En el año 2001 la OMS efectuó una encuesta en 167 países para evaluar su capacidad de control y prevención del cáncer (Tabla 1); los resultados mostraron que aproximadamente la mitad de los países cuentan con un plan de control del cáncer, dos terceras partes disponen

de programas para la prevención nacional y la mitad han desarrollado tratamientos para el cáncer [10].

Tabla 1. OMS (2001) Evaluación de la capacidad nacional para el control de las enfermedades no trasmisibles.

			Disponibilidad de pautas nacionales		Atención primaria de salud (medicamentos antineoplásicos)	
Región	No. De países que respondieron (%)	Países con políticas o planes de control del cáncer	Prevención	Tratamiento	Asequibilidad	Disponibilidad
África	39 (85%)	15%	29%	43%	22%	11%
América	33(95%)	50%	83%	48%	57%	30%
Mediterráneo Oriental	17 (77%)	56%	60%	33%	77%	36%
Europa	41 (80%)	62%	84%	59%	91%	90%
Asia Sudoriental	10 (100%)	78%	43%	43%	43%	17%
Pacífico Occidental	27 (100%)	64%	65%	47%	74%	64%
Total	167 (87%)	48%	67%	48%	60%	46%

Fuente: The report of a global survey. Ginebra, OMS.

Varios países han establecido programas integrales de prevención, detección temprana, tratamiento y cuidados paliativos como los del continente Americano que abordan más la prevención, detección temprana diagnóstico y tratamiento, sin embargo, en América Latina los servicios de cuidados paliativos apenas comienzan. En el Pacífico Occidental las actividades que más se realizan son el tamizaje para la detección de cáncer cervicouterino, control de tabaquismo etc. (Tabla. 2a y 2b) [10].

Tabla. 2a. El control del cáncer en América*

País	Principales elementos de la estrategia
Cuba	Política de tamizaje para detectar el cáncer de mama; programa de control del cáncer cervicouterino
Ecuador	Programa de control del cáncer cervicouterino; política de tamizaje para detectar el cáncer de mama
Perú	Programa de control del cáncer cervicouterino
Venezuela	Plan de control del cáncer cervicouterino
México	Programas de control del cáncer de mama y cervicouterino
Brasil	Programa integral de control del cáncer
Panamá	Programa de tamizaje para detectar el cáncer de mama
Costa Rica	Programa nacional de control del cáncer cervicouterino
Colombia	Estrategias para establecer sistemas de información, promover la educación, la coordinación intersectorial, la investigación y la legislación
Chile	Prevención, programas de control del cáncer cervicouterino y de mama, asistencia a tumores curables y cuidados paliativos
Barbados	Plan de control del cáncer cervicouterino
Canadá	Estrategia Canadiense de Control del Cáncer; Iniciativa Canadiense para el Control del Cáncer de Mama
Estados Unidos	Objetivos del control: cáncer de pulmón, de mama, cervicouterino, colorrectal, de la cavidad bucal, de próstata y de piel

*Países con políticas o estrategias nacionales de control parcial o integral del cáncer enumerados en orden ascendente según su gasto per capita en salud.

Tabla 2b. El control del cáncer en la Región del Pacífico Occidental*

País	Principales elementos de la estrategia
Mongolia	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino; programa de control del tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Camboya	Programa de control del tabaquismo
China	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; pautas para el tratamiento del cáncer
Nive	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo
Filipinas	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Samoa	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino; programa de control del tabaquismo
Malasia	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer
Fiji	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino; pautas para el tratamiento del cáncer y disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Singapur	Programa de control del tabaquismo, pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Rep de Corea	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Nueva Zelanda	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso
Australia	Tamizaje para detectar cáncer cervicouterino y de mama; programa de control de tabaquismo; pautas para el tratamiento del cáncer; disponibilidad de morfina para aliviar el dolor canceroso

Fuente: The report of a global survey. Ginebra, OMS.

* Países con una política multisectorial para las actividades de control del cáncer, enumerados en orden ascendente según su gasto per capita en salud.

Si se adoptan las medidas de *prevención* de manera adecuada se podrían salvar alrededor de 2 millones de vidas de aquí al 2020 y 6.5 millones para el 2040, por ejemplo si se consigue reducir el consumo del tabaco se podría evitar que mueran entre 170 y 180 millones de personas antes del 2050 como consecuencia de las enfermedades asociadas al cigarro entre ellas el cáncer (Fig. 14) [10,11].

Defunciones por consumo de tabaco 1950-2050

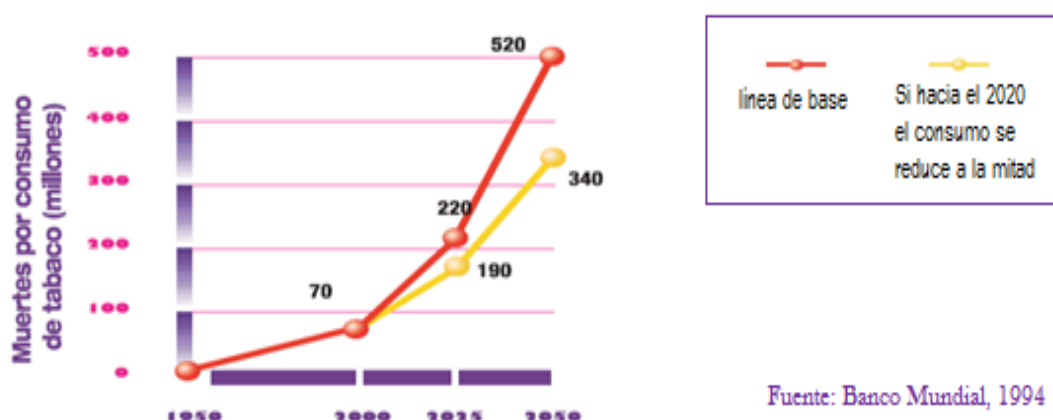


Figura 14 Se prevé que para el año 2050 el número de defunciones por tabaco disminuya si se consigue reducir el consumo del mismo

3.1.5. Estadísticas de supervivencia

La supervivencia es la proporción de pacientes vivos en algún momento posterior al diagnóstico del cáncer, la supervivencia relativa es la estimación del porcentaje de pacientes que se espera que sobrevivan a los efectos del cáncer mientras que la supervivencia observada es el porcentaje real de pacientes que continúan con vida después del diagnóstico del cáncer [12].

En los países desarrollados la tasa de sobrevivida en 5 años es de un 50 a 60% (Fig. 15). Existen tratamientos eficaces para diversos tipos de cáncer, como se mencionó anteriormente, la detección precoz

combinada a un tratamiento óptimo aumenta la tasa de curación en el cáncer de mama, cuello uterino, de cavidad bucal y de colon, sin embargo, en el cáncer de esófago la eficacia del tratamiento es limitada. En los sistemas de salud pública el éxito del tratamiento del cáncer potencialmente curable depende de los recursos disponibles [13].

Porcentajes de la tasa de sobrevivida de 5 años para los 3 tipos de cáncer (Leucemia, Esófago y mama).

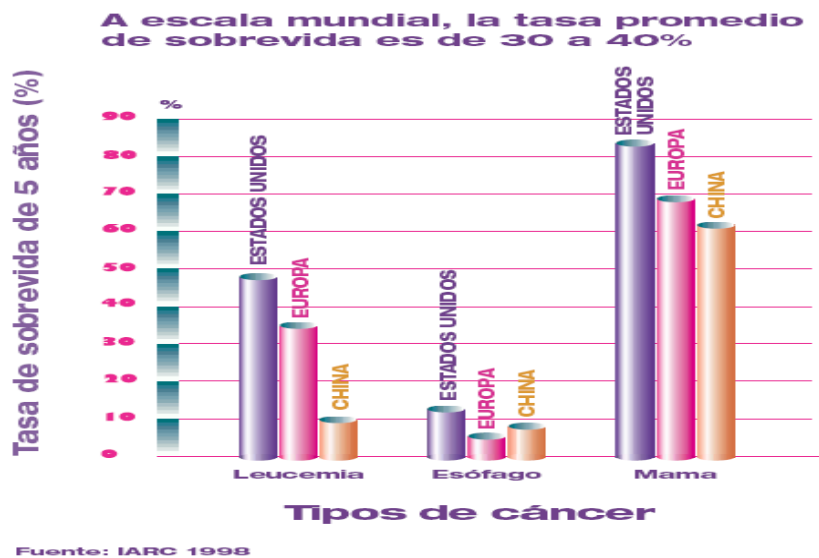
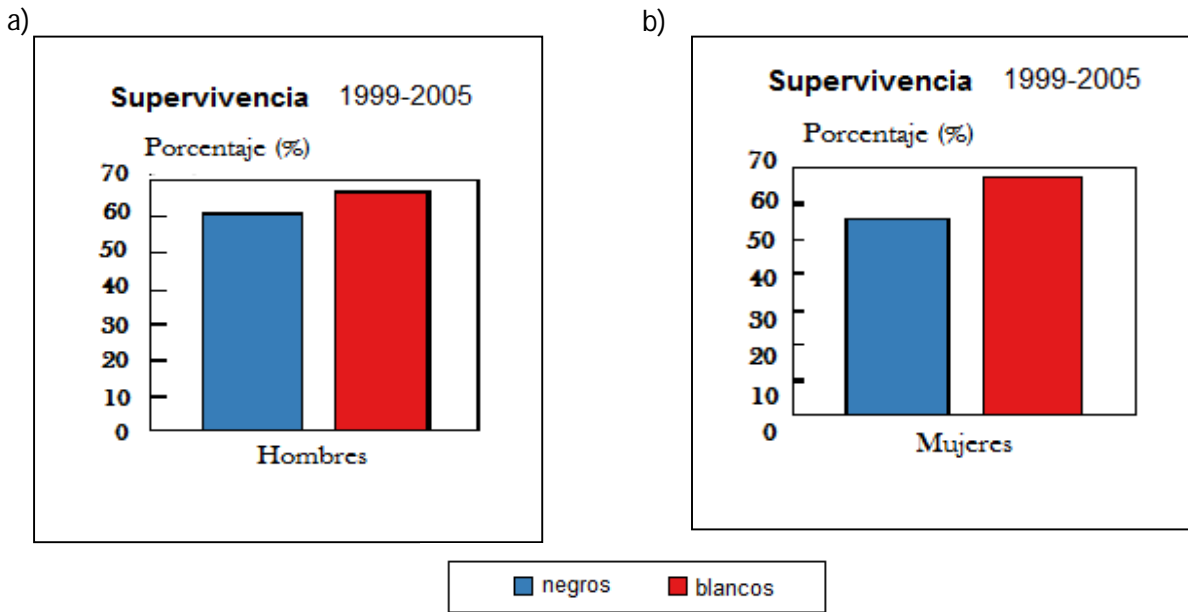


Figura 15 Comparación de la tasa de sobrevivida por cáncer en EU, Europa v China.

Tasa de Supervivencia relativa por cáncer en Estados Unidos (Fig. 16a y 16b, 17) de acuerdo a la Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) de 17 zonas (San Francisco, Connecticut, Detroit, Hawaii, Iowa, Nuevo México, Seattle, Utah, Atlanta, San José-Monterrey, Los Ángeles, Alaska, pueblo de Georgia, California, con excepción de SF / SJM / LA, Kentucky, Louisiana, y Nueva Jersey). California, con excepción de SF / SJM / LA, Kentucky, Louisiana, y Nueva Jersey contribuyen con los casos para diagnóstico del periodo 2000-2006. Las 13 áreas restantes contribuyen a casos del periodo 1999-2005 [14].

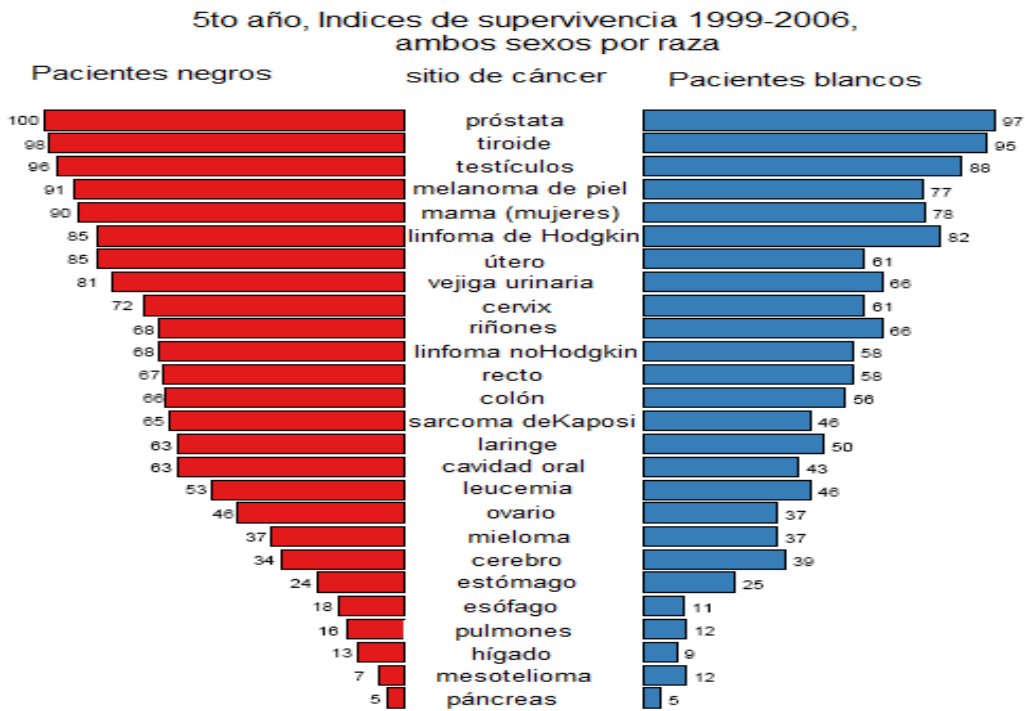
Tasa de supervivencia relativa por cáncer en hombres y mujeres.



[Cancer Statics Review 1975-2006, National Cancer Institute]

Figura 16 Gráficas de supervivencia por cáncer en EU para el periodo 1999-2005 en hombres y mujeres

Índices de supervivencia relativa por tipo de cáncer en ambos sexos.



[Cancer Statics Review 1975-2006, National Cancer Institute]

Figura 17 En EU el cáncer de próstata representó el mayor porcentaje de supervivencia tanto para pacientes de raza negra como los de raza blanca durante el periodo 1999-2006.

Tasa de supervivencia en México

En México se evaluó la supervivencia a 432 mujeres con cáncer de mama admitidas de 1990 a 1999 en el Hospital General de México, la supervivencia a cinco años fue de 58.9% [15].

3.1.6. Impacto económico y social del cáncer

La carga económica que genera el cáncer a nivel personal, familiar, laboral y gubernamental se hace evidente en los elevados costos sanitarios, como los servicios de salud, hospitales y medicamentos. Para la familia y el paciente implica una pérdida sustancial de ingresos, así como la reducción de la calidad de vida productiva [16]. El impacto de la enfermedad implica un análisis de costo económico que incluye el valor de los bienes y servicios, tiempo y otros recursos consumidos en la prestación de una intervención o servicio relacionadas con ella, los costos directos se calculan en relación con los servicios y atención prestada a los pacientes como el consumo de profesionales, familiares, costo de la prueba, exámenes adicionales, servicios de seguimiento, hospitalización, tratamiento, transporte, alojamiento y alimentación, mientras que los costos indirectos son el resultado de los salarios no percibidos durante el tiempo que una persona pasa sin desempeñar una actividad productiva, a causa de la enfermedad o por la muerte prematura[10].

En EU Los Institutos Nacionales de la Salud (NHI) estiman que el costo total del cáncer en 2002 fue de 171.6 mil millones de dólares, de los cuales 60.9 mil millones de dólares representaron costos médicos directos (el total de los gastos médicos); 15.5 mil millones en costos médicos indirectos (el costo por productividad perdida debida a las enfermedades); y 95.2 mil millones en costos de mortalidad indirecta [17].

En Corea del Sur se estimó un costo económico por cáncer de 12.460 mil millones de dólares durante el año 2005, los cuales correspondieron a 6.230 millones de dólares por costos de mortalidad, 2.7 mil millones de dólares por morbilidad, 2.670 mil millones de dólares por atención médica, 890 mil millones de dólares por falta de atención medica y 87 mil millones de dólares por cuidados [18].

Aproximadamente el 10% de los 58 mil millones de dólares anuales destinados al gasto sanitario público en España están destinados al cáncer, además la enfermedad consume el 15% de todo el gasto farmacéutico hospitalario del país [19].

El costo de atención promedio por año de las pacientes con cáncer de mama en México se estimó en 9 mil dólares durante el año 2002, la etapa I tuvo un costo de 6 mil dólares, la etapa II de 8 mil dólares, la etapa III de 13 mil dólares y la etapa IV de 16 mil dólares, por lo que se puede observar que entre más tardía es la etapa de detección los costos económicos aumentan [20]. En nuestro país se considera del 5 al 6% del presupuesto del sector salud para el cáncer de próstata, el costo anual del tratamiento es de 158 mil dólares, el gasto promedio por paciente de mil quinientos dólares y el gasto hospitalario promedio es de 2 mil dólares, por lo tanto el cáncer en nuestro país y en el mundo se convierte en una enfermedad perjudicial económicamente [21].

3.1.7. Importancia de la investigación en cáncer

Es necesario impulsar el desarrollo de la investigación del cáncer en cada país para que cada nación pueda enfrentar de forma eficiente el impacto económico y social vinculado con esta enfermedad. Para realizar un adecuado control del cáncer es preciso identificar y evaluar los medios para reducir la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, de manera que se mejore la calidad de vida de los pacientes y familiares

con algún padecimiento oncológico. La investigación básica en cáncer es una herramienta necesaria para la identificación de las causas de la enfermedad, aumenta los conocimientos de los mecanismos biológicos en los que se basa esta patología, de manera que contribuye a la elaboración de estrategias adecuadas para el tratamiento y control del cáncer [10].

La necesidad de aumentar la investigación médica mediante el uso de muestras biológicas de alta calidad, en excelentes condiciones y fácilmente disponibles hace indispensable la creación de los *Biobancos*. La recolección y el análisis de especímenes biológicos son básicos para el establecimiento del diagnóstico en patología y es un medio que permite que los pacientes se vean beneficiados con las aplicaciones moleculares que se emplean en el estudio del cáncer, ya que los investigadores pueden llevar a cabo la caracterización molecular de muestras biológicas de manera precisa [7, 22]. Se han identificado moléculas que han sido utilizadas como indicadores biológicos, estos biomarcadores han sido básicos para mejorar la comprensión de la enfermedad y con ellos han aumentado los métodos de detección, diagnóstico, respuesta tratamiento y evolución de la enfermedad.

El progreso de la Medicina depende de la innovación, desarrollo y comprensión de los resultados de la investigación traducidos a la práctica clínica, por lo que el uso de muestras biológicas para la investigación inducirá la búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico, la revaloración así como el desarrollo de fármacos, a través de la identificación de blancos terapéuticos para conseguir terapias personalizadas beneficiando a la población [3].

3.2. *Biobancos. Definición*

En la literatura se encuentran diferentes definiciones de Biobanco de las cuales presentare cinco que a mi juicio considero más representativas:

1. La ley sueca lo define como “El material biológico de uno o varios seres humanos recolectados y almacenados de forma indefinida durante un periodo de tiempo inespecífico y cuyo origen puede remontarse al individuo o individuos de quienes proviene” [23].
2. En España, la Ley de Investigación Biomédica (LIB) en su artículo 3º define al Biobanco como “Una institución sin ánimo de lucro pública o privada que maneja un repositorio de muestras biológicas y su información clínica, cuyas muestras están organizadas como una unidad técnica con criterios de calidad, orden y destino del material, para propósitos asistenciales o de investigación” [24,25].

Liaño y Torres del Biobanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal-CIFRA de Madrid, lo definen como un establecimiento que acoge muestras biológicas asociadas con información clínica, que son recogidas, procesadas, almacenadas y gestionadas, con criterios de excelencia, para ponerlas, sin ánimo de lucro, al servicio de la sociedad con objeto de promover la investigación biomédica [26].

3. El Consejo de Ética Nacional de la República Federal de Alemania y el Comité Consultivo Nacional de Ética francés define a los Biobanco como “Instituciones privadas o públicas destinadas al almacenamiento a largo plazo de sustancias corporales humanas y de datos personales e información de los donantes de estas sustancias” [23].
4. En el Reino Unido la asociación GeneWatch lo define como un establecimiento que contienen muestras de sangre o de células de un gran número de personas, y destaca que la información genética de cada muestra está vinculada a la historia médica de la persona y los datos del estilo de vida [27].

5. El sitio web BioBankCentral, formada por la asociación Feinstein Kean Healthcare, con sede en Cambridge, Massachusetts, menciona que es un lugar que recoge, almacena, procesa y distribuye materiales biológicos (como tejidos o sangre) y los datos asociados (información clínica relativa a los donantes). También puede incluir los tejidos de otros animales, cultivos de células y bacterias, e incluso muestras ambientales [28].

Como se mencionó anteriormente las definiciones utilizadas en la literatura presentan algunas variaciones, por ejemplo la ley sueca no hace mención a la información relacionada con la muestra biológica, ni indica si el establecimiento es público o privado, mientras que la definición de España no menciona el periodo por el cual la muestra debe estar almacenada, sin embargo, la mayoría hacen alusión a la posibilidad de conectar la muestra biológica con los datos del paciente. De estas definiciones se desprende que un Biobanco es un conjunto de muestras biológicas sistematizadas acogidas, sin ánimo de lucro, en un establecimiento público o privado, con fines terapéuticos, clínicos o de investigación, el cual permite garantizar la calidad de las muestras por medio de estándares establecidos en el proceso de obtención, procesamiento y almacenamiento del material biológico y ofrece la posibilidad de enlazar la investigación biomédica con las aplicaciones clínicas al tener acceso a la información clínica de los donantes previamente anonimizada.

Si consideramos que de acuerdo a la Declaración Internacional sobre los datos genéticos de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO) una muestra biológica "Es cualquier sustancia biológica (por ejemplo, sangre, piel, células óseas o plasma sanguíneo) que albergue ácidos nucleicos y contenga la dotación genética característica de una persona" [29], mientras que la LIB la define como "cualquier material biológico de origen humano susceptible

de conservación y que pueda albergar información sobre la dotación genética característica de una persona" [24].

Existen diferentes tipos de Biobancos, los Bancos de uso clínico y terapéutico y los Bancos con fines de investigación, de los cuales se hablara a continuación.

3.3. Tipos de Biobancos

3.3.1. Bancos de uso clínico y terapéutico

Tienen la finalidad de almacenar muestras biológicas como sangre, médula ósea, cordón umbilical, tejidos y hueso para su uso posterior en el cuidado de la salud. Algunos ejemplos de Biobanco terapéuticos son los *Bancos de Tejidos* los cuales proveen córneas, hueso, tendones, cartílago, amnios, piel y otros tejidos de alta calidad biológica, a todos los centros que cuenten con pacientes que requieran de la aplicación terapéutica sin distinción alguna [30]. Además, se encargan de la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de tejidos biológicos estériles para su uso clínico; en lesiones en la piel ocasionadas por quemaduras, heridas, úlceras crónicas, ligamentos colaterales de rodilla, entre otros [31].

La conservación de ejemplares biológicos no es una actividad reciente, los biólogos, médicos y patólogos almacenan muestras biológicas para diversos usos médicos y científicos. En el siglo XIX los tejidos u órganos eran conservados en frascos de vidrio con formol o alcohol. Se conocen referencias de injertos de piel antes del desarrollo de los bancos de tejidos en el norte de la India en el año 500 A.C. En Londres se realizaron los primeros aloinjertos dentales por John Hunter durante el siglo XIII, en Italia, durante el siglo XVI se realizaron auto injertos cutáneos; en Moscú se documento el primer injerto de hueso por Job

van Meekeren en el siglo XVII. En América Latina en 1926 en Cuba el Dr. Alejandro Inclan Costay utilizó tejido óseo; en Uruguay en 1946 se realizó un implante de córneas y se creó el primer banco de tejidos y córneas. Sin embargo, estos primeros avances no contaban con la estructura específica y la estandarización de procedimientos de recolección, procesamiento, etiquetado y almacenamiento que actualmente se proponen para los Bancos de Tejidos. En EU en 1949, Checoslovaquia en 1952, Reino Unido (United Kingdom, UK) en 1953 y Alemania en 1956 se inició el desarrollo de las actividades de un Banco de Tejidos [32].

El primer banco de hueso fue el de EU fundado en 1949 en el Hospital Naval en Bethesda, Maryland, ésta fue la primera institución encargada del procesamiento y distribución de aloinjertos óseos [33]. En el año de 1976 se creó la Asociación Americana de Banco de Tejidos (American Association of Tissue Banks; AATB) la cual tiene como misión facilitar la prestación de tejidos de alta calidad suficientes para solventar las necesidades del país. Esta asociación publica las normas necesarias para que los Bancos de Tejidos cumplan con el desempeño técnico y ético adecuado, además lleva a cabo un programa de acreditación para la obtención, procesamiento, almacenamiento y distribución de los tejidos. La asociación recibe ingresos de las cuotas de afiliación, tasas de acreditación y los ingresos de las reuniones que realiza para el intercambio de información científica. Durante el año 2002 fueron reconocidos 72 bancos de tejidos por la AATB de los cuales 61 procesan músculo esquelético [33,34]. En la región Asia Pacífico, se implementó a partir de 1985 un programa de desarrollo para Bancos de Tejidos bajo los auspicios y el apoyo de la Organización Internacional de Energía Atómica (OIEA) que se concretó en la formación de expertos y suministro de equipamiento para los Bancos de Tejidos de 15 países Tailandia, Singapur, Japón, Filipinas, China, Australia, Malasia,

Indonesia, Vietnam, Corea, Hong Kong, India, Pakistán, Sri Lanka, Bangladesh y Myanma [35]. En Valencia, España, desde el año de 1988 se puso en funcionamiento el Banco de Tejidos y Células; los tejidos con los que dispone son músculo esquelético, hueso, cartílago, tendón y *fascia lata* (tejido fibroso debajo de la piel que une estructuras entre sí del músculo del muslo y la región glútea) [36]; tejido cardíaco vascular (conductos valvulados y vasos sanguíneos); tejido ocular como, córnea y limbo (borde de la córnea, donde se une con la esclerótica y esclera)[36] y suspensiones celulares criopreservadas: precursores hematopoyéticos (médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical) [37]. A partir del año 2000 se creó la Asociación Latinoamericana de Banco de Tejidos (ALABAT) con el apoyo de la OIEA [38], esta asociación tiene el propósito de mejorar el sistema de gestión de los Bancos de Tejidos y estandarizar los principios normativos adaptándolos a la región. América Latina ha logrado un notable desarrollo en distintos Bancos de tejidos, realizando actividades de obtención de diferentes insumos biológicos (córneas, piel, amnios, tendones, tejido cardiovascular, etc.) con utilidad clínica y terapéutica. Está integrada por países como Colombia, Argentina, Brasil, Chile, Cuba, México, Perú, Uruguay y Venezuela.

En México el Banco de Huesos y Tejidos del Servicio de Traumatología y Ortopedia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en Monterrey N.L, inició sus operaciones el 26 de septiembre del año 2000, ha distribuido 9700 injertos hasta el año 2005, es importante mencionar que este banco recibe apoyo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", la Fundación Jesús M. Montemayor, el Gobierno del Estado de Nuevo León, entre otros [34].

Los estándares y manuales de procedimiento que sigue este Biobanco, tienen la finalidad de procurar, almacenar, procesar, distribuir y dar

seguimiento a los tejidos enviados a los distintos hospitales del país y están basados en los lineamientos internacionales propuestos por las Asociaciones: Americana (AATB), Europea (EATB), Asia-Pacífico (Asia Pacific Association of Surgical Tissue Banking, APASTB) y Latinoamericana (ALABAT) de Bancos de Tejidos [39].

El uso de membranas amnióticas en EUA se reportó en 1974, en Argentina en 1985 y en México en junio de 1994, el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (PEMEX), la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y el Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) trabajaron en conjunto para obtener membranas amnióticas radioesterilizadas para ser utilizadas como apósitos biológicos en quemaduras, con lo cual se estableció en el primer banco de tejidos que utiliza radiación ionizante como agente esterilizante con el apoyo del OIEA, quien donó el equipo básico y capacitó al personal [31, 40].

A continuación se mencionan algunos ejemplos de otros tipos de Biobancos de uso clínico y terapéutico

3.3.1.1. Banco de cordón umbilical

Son un tipo de Biobanco de uso terapéutico, estos bancos aparecieron por primera vez en la década de 1980, actualmente hay aproximadamente 107 bancos de cordón umbilical en el mundo. En México existen tres bancos públicos, CordMx el cual pertenece al Centro Nacional de Transfusión Sanguínea, el Banco de la Universidad del Hospital de Nuevo León y el Banco Central de Sangre del Hospital La Raza del Centro Médico Nacional que es parte del Instituto Mexicano del Seguro Social [41].

3.3.1.2. Banco de células progenitoras de cordón umbilical

La Fundación Comparte Vida A.C., es una Asociación Mexicana sin fines de lucro constituida el 23 de febrero de 1998, se encarga de impulsar el crecimiento del Registro de Donadores No Relacionados de Médula Ósea (DONORMO) y el Banco Altruista de Células Progenitoras de Cordón Umbilical (BACECU) esta asociación favorece las opciones terapéuticas para la leucemia y otras enfermedades de tipo hematológicas [42].

3.3.1.3. Banco de tejido ovárico

Los Bancos de tejido ovárico como el del Hospital Doctor Peset de Valencia, España, se encargan de extraer muestras de ovario de pacientes que serán sometidas a tratamiento de quimioterapia o radioterapia, los cuales ocasionan pérdida de la función ovárica. La finalidad del banco es conservar el tejido ovárico mediante técnicas de criopreservación, y reimplantarlo cuando el tratamiento haya finalizado y el cáncer haya sido remitido. De esta forma se puede conseguir que la paciente recupere su función hormonal y pueda tener un hijo propio de manera natural, sin necesidad de acudir a las técnicas de reproducción asistida [43,44].

En el siguiente apartado se hablara de los Biobancos con fines de investigación.

3.3.2. Banco destinado a la investigación científica

En el año 2007 se inicio la creación del Biobanco de Falla Renal Aguda (FRA) en Madrid, España, con la finalidad de aumentar la investigación

de esta patología, este almacena muestras de orina, suero, plasma y sangre de pacientes con FRA como fuente de material biológico para su uso en futuras investigaciones [45]. En países europeos existen redes cooperativas, las cuales tienen el propósito de mantener protocolos uniformes para el almacenamiento de muestras con alta calidad biológica y poder garantizar un trabajo homogéneo, tal es el caso de la red EuroBioBank la cual proporciona tejido, células y ADN a la comunidad científica para la investigación en enfermedades raras, actualmente esta compuesta por 15 miembros, 7 países europeos (Alemania, Eslovenia, España, Francia, Hungría, Italia y Malta), 11 universidades o biobancos privados, 2 empresas de biotecnología y servicios, 1 experto en dirección de biobancos y la EURORDIS (Organización Europea de Enfermedades Raras) [46]. Otro ejemplo es la red de Australasian Biospecimen (abn) la cual sin fines de lucro colabora en el desarrollo de normas técnicas, legales y administrativas necesarias en los biodepositos de Australia y Nueva Zelanda, facilitando a los biobancos en desarrollo los procedimientos normalizados de trabajo [47].

3.4. *Banco de Tumores- definición*

Los Bancos de Tumores forman parte de los Biobancos enfocados en la investigación del cáncer, tienen la función de promover el apoyo a la investigación básica y clínica, ya que brindan la posibilidad de utilizar muestras humanas que contribuyen a la búsqueda de métodos confiables para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. En los Bancos de Tumores las muestras biológicas almacenadas son el excedente de tejido y no compromete el diagnóstico del paciente con cáncer lo cual contribuye de manera significativa al éxito del desarrollo de las investigaciones sobre las enfermedades neoplásicas [48]. Sus objetivos son mantener una colección de muestras de tejido normal (siempre que sea posible) y tumoral obtenido en condiciones óptimas para ser utilizado en proyectos de investigación básica, el material debe tener una calidad que garantice al investigador que las muestras responderán a sus expectativas con el fin de tener resultados confiables en la investigación oncológica, las muestras incluidas en parafina y criopreservadas deben almacenarse a partir de protocolos estandarizados para facilitar la prestación de tejidos necesarios para los diversos grupos de investigación nacional e internacional que cumplan con los requisitos científicos y éticos para el uso de las muestras, sin ánimo de lucro [2, 25].

En la literatura se encuentran diferentes definiciones de Banco de Tumores de las cuales se presentan las que se consideran más representativas:

1. el Hospital Antonio Candido (AC) Camargo de Brasil, lo define como una organización compuesta por personas, equipos y procesos que se destina a coleccionar y almacenar muestras de tejidos humanos neoplásicos y no neoplásicos con la finalidad de utilizarlas en proyectos de

investigación y con el propósito de entender mejor los procesos que llevan a la aparición y evolución de los tumores en el ser humano [49].

2. España lo define como unidades altamente especializadas ubicadas en los servicios de patología que facilitan tejido normal y tumoral a investigadores y clínicos, conservado en óptimas condiciones de acuerdo a protocolos establecidos con el fin de garantizar los resultados en las investigaciones [54].
3. En Alemania, Herpel menciona que un Banco de Tumores esta encargado de la adquisición y caracterización de tejidos humano frescos congelados y embebidos en parafina de acuerdo a las normas de buenas prácticas científicas, además de la promoción interdisciplinarias de la investigación en cáncer [50].
4. En Portugal, un Banco de Tumores es una organización local, nacional o internacional donde técnicos y patólogos son responsables de la recolección, etiquetado y almacenamiento de las muestras de tejido, células tumorales y líquidos biológicos para ser utilizados en la investigación en cáncer, después de haberse realizado el diagnóstico del paciente [51].

Por lo que se concluye que un Banco de Tumores es una colección de muestras tisulares humanas tanto tumorales como normales (cuando sea posible), correctamente identificadas y de alta calidad biológica, las cuales han sido obtenidas, recolectadas, procesadas y almacenadas mediante estrictos controles de calidad, utilizando procedimientos protocolizados y un seguimiento ético-legal que garantice el respeto a los derechos de los donantes.

3.5. *Lineamientos para el establecimiento de un Banco de Tumores*

3.5.1. Infraestructura, equipo y personal

Un Banco de Tumores debe de contar con un sustento institucional, esta institución es responsable de la custodia del biobanco, debe otorgarle una estructura, organización y un reglamento interno que determine su funcionamiento y en el que se definan las responsabilidades, la política de la calidad y los objetivos. El Banco de Tumores debe de tener un espacio físico delimitado, las instalaciones y los equipos dependerán del tipo de material biológico que almacene, la forma de almacenamiento y procesamiento de las muestras a fin de garantizar la calidad y conservación de los ejemplares biológicos de acuerdo a los protocolos de recolección, tratamiento y almacenamiento de las muestras. En general debe de contar con instalaciones de energía eléctrica, ventilación, agua, residuos, sistemas de aire acondicionado que mantengan una temperatura adecuada para el mantenimiento de los congeladores [7], el equipo y las áreas de trabajo adecuadas para el procesamiento de las muestras y un sistema bioinformático que funcione como base de datos.

Es indispensable que los sistemas de almacenamiento cuenten con sistema de alarma con la finalidad de prever acontecimientos como los cortes de electricidad, desperfectos en los refrigeradores y congeladores, además, es necesario tener otros contenedores con espacio libre para casos de extrema emergencia.

El personal (anexo 3.1) del Banco de Tumores debe de estar integrado por el soporte administrativo el cual esta encargado del funcionamiento del banco, las solicitudes, envíos y la bases de datos; un patólogo responsable de la selección del tejido (tumoral y control) el informe

morfológico e histopatológico; técnicos de laboratorio (histología, Biología Molecular, inmunohistoquímica etc.) encargados del procesamiento, almacenamiento y el registro de las muestras. Todo el personal del BT debe de estar capacitado y calificado [7,52, 53, 54].

3.5.2. Seguridad

La seguridad debe de mantener las actividades del Banco de Tumores de manera funcional y confiable por lo que los Biobancos deben de brindar al personal que labora en el Banco de Tumores, las medidas de seguridad necesarias para evitar riesgos biológico-infecciosos o químicos que generen un peligro para la salud durante el trabajo del laboratorio, además se debe de proteger la información de los datos asociados a cada muestra biológica.

3.5.2.1. Riesgo Biológico

El Banco de Tumores recibe donaciones de tejidos tanto normales como patológicos, por lo que el manejo de las muestras deberá ser realizado por profesionales capacitados siguiendo las precauciones necesarias para evitar contaminaciones del o con el tejido de interés, por lo que se debe de hacer uso de guantes y cubrebocas a lo largo de todo el proceso, para evitar contaminar la muestra por el manipulador y minimizar el riesgo de infección del mismo, todas las muestras deben de considerarse infectocontagiosas y cada persona debe de responsabilizarse de su trabajo, además la eliminación de desechos debe de realizarse de forma segura.

Es obligatorio que el personal que trabaja en el Banco de Tumores sea vacunado (por ejemplo: hepatitis B) y es necesario que el personal encargado de la recolección y procesamiento de las muestras sepa que

esta expuesto a agentes como el VIH (virus de inmunodeficiencia adquirida), VHC (virus de la hepatitis C) etc. con la finalidad de que siga las precauciones pertinentes.

3.5.2.2. Protección de la información

La seguridad de los datos y la información asociada a la muestra biológica es uno de los principales compromisos que mantiene el Banco de Tumores con sus donantes por lo que es necesario contar con un mecanismo que regule el acceso a la información, cada caso debe de someterse a un proceso de disociación para generar un código de identificación, mediante el cual se identificara la muestra, además es necesario asegurarse que la información registrada de cada muestra corresponde a la misma [7, 53, 55].

3.5.3. Procedimientos de operación estándar (SOP)

Los Bancos de Tumores deben de desarrollar, documentar y actualizar de manera regular las reglas, protocolos y procedimientos de trabajo del laboratorio, estos protocolos deben de establecerse por escrito en un manual de procedimientos de operación estándar el cual estará disponible para todo el personal del Banco de Tumores, este manual debe incluir:

- Procedimiento para el manejo de la muestras incluyendo materiales, equipo y método.
- Procedimiento para el procesamiento de la muestra (ej. alícuotas, control de calidad, exámenes).
- Procedimiento para el envío y recepción de la muestra.
- Registro de Políticas de Manejo.

- Aseguramiento y control de calidad para los equipos, instrumentos, reactivos, etiquetado y el proceso de recolección y procesamiento de la muestra.
- Reglas y procedimientos para situaciones de emergencia y seguridad, incluyendo los informes de las lesiones del personal y la exposición a patógenos.
- Reglas y procedimientos para la investigación, documentación e informes de accidentes, errores, quejas y resultados adversos.
- Reglas, procedimientos y programas para la inspección, mantenimiento, reparación y calibración de equipos.
- Procedimientos para la eliminación de residuos peligrosos.
- Reglas y procedimientos que describan los programas de capacitación del personal del Banco de Tumores [52,56,57].

3.5.4. Control de Calidad

El Banco de Tumores debe de contar con un buen sistema de aseguramiento y control de calidad (CC) que integre actividades como la planeación, documentación, evaluación y mejora, con la finalidad de verificar las operaciones realizadas por el laboratorio, las cuales deben de estar sujetas a auditorias periódicas, en donde el periodo, alcance y resultado de las auditorias debe de documentarse [56].

El CC tiende a minimizar la existencia de disfunciones en los procesos administrativos y técnicos (extracción, procesamiento, almacenamiento, envío y utilización del tejido). El resultado de un adecuado control de calidad es la obtención de muestras biológicas en óptimas condiciones es decir con alta calidad estructural y funcional [58] para su uso en la investigación y el desarrollo de la clínica [54].

En el Banco de Tumores es necesario considerar los siguientes puntos:

- Control de Calidad de la muestra:

Tiempo de conservación del tejido: es necesario establecer un tiempo máximo a partir de la obtención quirúrgica de la muestra hasta el procesamiento de la misma, este tiempo varía dependiendo del objetivo con el cual se ha obtenido el tejido (procesamiento histológico, extracción de ácidos nucleicos etc.). Por ejemplo, si el propósito de la muestra es la extracción de ARN el tiempo máximo es de 30 minutos y toda muestra que haya tardado más de 2 horas a temperatura ambiente debe ser desechada [54].

Hipoxia tisular: en donde se involucra la rapidez en la obtención de la muestra, el periodo de fijación, el periodo de isquemia desde la oclusión de los pedículos vasculares hasta la extracción del órgano y los factores ambientales tales como la temperatura, pH, drogas utilizadas en el paciente y anestésicos [58].

Diagnóstico del tejido: es necesario que toda muestra almacenada en un BT tenga un diagnóstico definitivo, en algunas ocasiones no es posible de manera macroscópica identificar el tipo de tejido por lo que es recomendable realizar un estudio histopatológico.

Almacenamiento de la muestra: se debe de garantizar la idoneidad de la fijación o congelación del tejido, además de verificar de forma periódica la integridad y calidad de las muestras biológicas mediante extracción de ácidos nucleicos, estudios histológicos, mantenimiento de la antigenicidad de las muestras con estudios inmunohistoquímicos [26, 54].

- Control de Calidad de los equipos

Verificar periódicamente los sistemas de seguridad de los equipos de almacenamiento, con la finalidad de prevenir cortes de energía eléctrica, capacidad de respuesta de los sistemas de emergencia

de electricidad, mantenimiento de los sistemas de congelación y almacenamiento en frío, etc. [53].

- Control de Calidad de la información asociada a las muestras:
Es necesario realizar una adecuada identificación de las muestras biológicas usando códigos de barras o numéricos indelebles, además se deben introducir de forma correcta los datos en la base informática asegurándose de su correspondencia con cada muestra y la coincidencia del diagnóstico definitivo, sin olvidar mantener la confidencialidad de los donantes [26, 53].
- Control de códigos de acceso: es indispensable que el Banco de Tumores cuente con un mecanismo de seguridad que mantenga el acceso restringido a la información, por ejemplo: la base de datos del hospital puede contener la identificación del paciente, número de la ficha clínica, datos del servicio de patología, responsables del caso etc. pero los datos que son enviados a la base central del BT deben ser codificados [53, 59].

3.5.5. Identificación de la muestra

Los datos que debe contener cada muestra varían de acuerdo a las características de recolección y al tipo de cáncer, sin embargo como se ha mencionado anteriormente, el material almacenado en el Banco de Tumores no debe tener información que revele la identidad del paciente, por lo que cada muestra debe estar almacenada y etiquetada mediante un sistema de codificación y debe incluir una serie de datos básicos que a continuación se mencionan:

Lugar de residencia (región o país)

Grupo étnico

Edad y sexo

Número de registro del Banco de Tumores
Consentimiento Informado (CI)
Número de biopsia y tipo de tejido (normal o tumoral)
Diagnóstico histopatológico
Topografía del tumor y morfología
Grado tumoral
Antecedentes previos
Tiempo desde la extracción quirúrgica hasta la fijación o congelación
Tipo de muestra (tejido, plasma, ADN, ARN)
Tipo de soporte y medio de conservación (criotubo, RNA later (Quiagen),
criomolde, inclusión, laminillas etc)
Lugar de almacenamiento (congeladores, cajas, gavetas)
Antecedentes de tratamiento (radioterapia o quimioterapia, otros)
Riesgo del material (indicar si es tejido infeccioso)
Cantidad de tejido almacenado
[53, 56, 60]

3.5.6. Condiciones de almacenamiento de las muestras

Tienen como propósito conservar los tejidos, manteniendo la integridad de las células y por lo tanto del ARN y ADN. Existen diferentes técnicas de almacenamiento y estas se emplean dependiendo del tipo de muestra, la duración prevista de almacenamiento y las biomoléculas de interés [53, 56].

3.5.6.1. Congelación

Es el proceso mediante el cual se conservan células o tejidos por enfriamiento a temperaturas bajo cero (-80°C o -196°C), la ventaja de

esta técnica es que aproximadamente a -130°C las reacciones bioquímicas de importancia biológica se detienen, la tabla 3 presenta los estándares básicos de congelación y su aplicación en materiales biológicos. Esta técnica presenta algunas desventajas ya que puede causar daño a las células y tejidos por estrés térmico, deshidratación, aumento de la concentración de sal o formación de cristales a causa de variaciones en la velocidad de congelación y temperatura, presión, composición del recipiente etc.

Tabla 3. Estándares básicos de congelación y su aplicación en materiales biológicos.

Temperatura	Método de Criopreservación	Relevancia biológica
$0^{\circ}\text{C}-4^{\circ}\text{C}$	Frigorífico	Ninguna
-0.5°C a -27°C	Congelador	Ninguna
-27°C a -40°C	Congelador	Limite de movilidad de las proteínas/ estabilidad del DNA
-40°C a -80°C	Congelador/ nitrógeno Líquido	RNA estable
-80°C a -130°C	Nitrógeno líquido	Sin actividad metabólica, recomendado para el Almacenamiento de sangre y orina.
-130°C a -150°C	Nitrógeno líquido	Recomendado para el almacenamiento de tejidos
-150°C a -196°C		Posibles micro fracturas Recomendable para el almacenamiento de células vivas

Los daños que produce el frío a la muestra biológica son de dos tipos, daño por enfriamiento en donde no es necesario que haya congelación, ya que el frío como tal provoca desregulación sobre las enzimas celulares, afecta la estructura de las membranas celulares alterando su bicapa fosfolípida y por lo tanto genera agujeros. Y daños por cambio de estado los cuales se producen por la transición de fase del material biológico que se congela por ejemplo si la congelación es lenta y la descongelación es rápida se produce un medio hipotónico que origina la entrada de agua a la célula lo que provoca que se hinche y se rompa, si

la congelación es rápida y la descongelación es lenta puede aumentar el tamaño de los cristales que se generaron durante la congelación y romper las estructuras celulares.

Existen diferentes agentes crioprotectores los cuales son sustancias hidrosolubles y no tóxicas que tienen la función de prevenir el daño del tejido por congelación. Los crioprotectores se pueden clasificar en crioprotectores penetrantes que son sustancias solubles en agua, permeables a través de la membrana celular y que se utilizan en concentraciones muy elevadas, tienen la ventaja de proteger al material biológico de las velocidades de congelación lentas ya que reducen la deshidratación celular y disminuyen la cantidad de hielo formado, algunos ejemplos son el DMSO, metanol, etanol, glicerol 1,2-propanodiol etc. Los crioprotectores no penetrantes, que se utilizan en concentraciones reducidas, protegen de las velocidades de reacción rápidas, los más comunes son PVP (polivinil pirrolidona), EG (etilenglicol), PEG (polietilenglicano), dextrosa, sacarosa, glucosa, lactosa etc. [53, 56]

El medio ideal para la congelación rápida es con isopentano a una temperatura de -160°C , posteriormente este recipiente se introduce en nitrógeno líquido, se debe evitar el contacto directo de la muestra con el nitrógeno líquido para evitar el daño a los tejidos.

3.5.6.2. Inclusión en parafina

La inclusión es un método mediante el cual se hace penetrar una sustancia hidrofóbica a un tejido, con la finalidad de mantener la posición original de los elementos que lo integran.

Existen diferentes medios de inclusión, entre ellos se encuentra la celoidina, la cera esterificada etc. sin embargo, el medio que se utiliza de manera más frecuente es la parafina, la cual es una mezcla de

hidrocarburos saturados, que actualmente se combina en diferentes proporciones con polímeros plásticos de peso molecular regulado, con el fin de mejorar las condiciones de corte en micrótomo y mantener bajos puntos de fusión [61, 62]. El procesamiento en parafina nos permite observar las muestras de tejido previamente fijadas utilizando un microscopio óptico, mediante el empleo de sustancias o mezclas de sustancias químicas que impidan que el tejido sufra autólisis y por lo tanto conserve su estructura lo más parecida posible a las condiciones en las que se encontraba en el organismo vivo. Es un método alternativo para la conservación de los tejidos a un costo menor que la técnica de congelación y requiere de instalaciones menos costosas de almacenamiento y permite apreciar la morfología de los cortes histológicos previamente teñidos (la tinción que se utiliza de rutina es hematoxilina y eosina).

El proceso de congelación requiere cuidados especiales, para garantizar la calidad de los tejidos, el Banco de Tumores debe de tener disponible el equipo básico para realizar esta operación como: congeladores a -80°C , isopentano y nitrógeno líquido (-160°C) y contenedores de nitrógeno líquido a $-170^{\circ}\text{C}/-180^{\circ}\text{C}$, en la tabla 4 se muestran las diferentes formas de congelación de los productos biológicos, posteriormente en la tabla 5 se muestran las ventajas y las desventajas del método de inclusión en parafina y el de congelación.

Tabla 4. Tipos de congelación y usos.

Tipos de congelación	Usos
Congeladores -80°C	<ul style="list-style-type: none"> - Conserva la integridad del tejido por tiempo indefinido. - Mejora la deshidratación de las muestras - Se utiliza para el almacenamiento de sangre y suero por periodos cortos y para uso rápido.
Isopentano en nitrógeno líquido a -160°C	<ul style="list-style-type: none"> - Disminuye el daño morfológico al tejido en comparación con el nitrógeno líquido
Nitrógeno líquido a -170°C	<ul style="list-style-type: none"> - Permite estudios morfológicos de alta calidad. - Estudios de microscopia electrónica. - Realización de cultivo celular. - Dificulta el examen microscópico después de la descongelación. - El contacto directo con el tejido puede originar congelación irregular.

(Carvalho, 2007)

Tabla 5. Congelación vs inclusión en parafina. Ventajas y desventajas.

Técnica de procesamiento	Ventajas	Desventajas
Inclusión en parafina	<ul style="list-style-type: none"> - Económico. - Periodo de vida ilimitado. - Garantiza la morfología de alta calidad para estudios histológicos. - Obtención ADN y proteínas 	<ul style="list-style-type: none"> - El ARN extraído puede estar dañado. <p>Nota: la fijación con etanol combina una morfología aceptable con una calidad aceptable de ARN.</p>
Congelación	<ul style="list-style-type: none"> - Permite estudios morfológicos de alta calidad. - Permite análisis moleculares, de inmunohistoquímica y citogenéticos. - Permite extracción de ácidos nucleicos (ADN y ARN) 	<ul style="list-style-type: none"> - Periodo de vida corto: una década aproximadamente. - Método de alto costo y difícil de realizar.

(Carvalho, 2007)

3.5.7. Consideraciones Éticas

3.5.7.1. Comité de Ética

Este Comité esta integrado por profesionales de la salud como enfermeras, médicos, psicólogos e investigadores biomédicos reconocidos por su trayectoria, calidad moral e interés y preocupación por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los pacientes [63, 64]. El CE debe garantizar el cumplimiento de los principios éticos aplicables a la investigación biomédica de los proyectos que incorporen muestras de origen humano con la finalidad de mantener el equilibrio entre los intereses de la ciencia y los donantes, tiene como objetivos: *garantizar la protección de los datos personales de los donantes* mediante la anonimización de las muestras, basándose en dos principios éticos fundamentales, la autonomía mediante la cual el paciente debe decidir el destino final de sus muestras y la privacidad que es la protección de la información del paciente con la finalidad de evitar discriminación, daños físicos, psicológicos, sociales y morales que pudieran derivarse del mal uso de la información resultante. *Proporcionar a los pacientes información completa y adecuada* acerca del almacenamiento de sus muestras en el Banco de Tumores y sus posibles usos futuros en proyectos de investigación para la obtención del consentimiento informado (el cual se revisará posteriormente), previamente revisado por el CE como elemento imprescindible para la investigación, [28, 53, 65]. *Estudiar, revisar y aprobar los protocolos* de obtención, procesamiento y almacenamiento de la muestras de manera que solo se recolecten los excedentes de tejido posterior al establecimiento del diagnóstico del paciente y cuidando el uso final de

la muestra en los proyectos de investigación biomédica [51, 54, 66]. Tomar la decisión de cuales solicitudes de los proyectos de investigación serán aceptadas dependiendo del merito científico, el apoyo financiero y la evaluación positiva del CE [23]. Evitar el uso comercial de tejidos humanos garantizando la gratuidad de las muestras y la igualdad de oportunidades en el acceso a las mismas y brindar protección a aquellas personas que por alguna causa presenten dificultad para otorgar el CI como niños, ancianos, discapacitados o personas con trastornos psiquiátricos cuya capacidad para tomar decisiones ha sido alterada [23, 53, 65, 67].

Todos los Biobancos cuentan con un CE, por ejemplo el CE del Banco de Tumores de Chile esta formado por el Servicio de Salud Araucanía Sur y el *Banco de Tumores Antonio Cândido Camargo* de Brasil cuenta con el CE en Investigación de la Fundación Antônio Prudente.

3.5.7.2. Consentimiento Informado

En base al Código de Nuremberg y a la Declaración de Helsinki la protección de la autonomía a través de la obtención del consentimiento informado muestra el respeto por el individuo [68].

El CI es un acuerdo por escrito mediante el cual un paciente mentalmente competente o en su caso representante legal, permite a los individuos ejercer su derecho de decidir si su cuerpo o partes de su cuerpo e información pueden ser usados para la investigación, este documento debe garantizar la protección y el respeto a la intimidad e integridad del paciente [23,54,68,69], mediante tres condiciones fundamentales: información, comprensión y libertad de elección, con lo que se busca asegurar que toda persona que participe como donador lo haga de forma autónoma, con pleno conocimiento y entendimiento de la

información sobre el uso de su muestra biológica. La Información debe ser suficiente, detallada y comprensible en un lenguaje sencillo y con la finalidad de que el individuo sea capaz de tomar la decisión de donar su muestras de manera libre sin presión o coerción e incluso retirarse cuando lo requiera [70]. El CI se otorga de manera libre, voluntaria, expresa, específica y documentada y contiene información completa y adaptada, mediante la cual se informa al paciente o su representante legal acerca de las muestras que se desean almacenar y los datos que se desean registrar, esta información deberá suministrarse individualmente, y se adapta a la capacidad de comprensión del sujeto y a sus características culturales. El donador debe ser informado que las muestras almacenadas en el Banco de Tumores son el excedente de tejido del utilizado para el diagnóstico, que conservara sus derechos sobre las muestras y sus datos, y que no obtendrá ganancias de ello [23,54]. Se le garantizara la confidencialidad en el manejo de sus muestras, y se le hará saber que los proyectos en los que intervengan sus muestras serán evaluados y aprobados por un Comité de Ética [23].

En la actualidad no se cuenta con la normativa unificada para los Biobancos con fines de investigación, como son los Bancos de Tumores y en general el CI que se utiliza para este tipo de Biobancos es el utilizado en procedimientos de diagnóstico o tratamiento [71]. Los reglamentos internacionales que regulan el uso de material biológico e información almacenada para la investigación presentan diferentes modelos de CI.

El Consentimiento libre es aquel que permite el uso de muestras biológicas e información relacionada con la investigación e investigaciones futuras de cualquier tipo y en cualquier momento; *Consentimiento parcialmente restringido* admite el uso de información y muestras biológicas en investigaciones específicas y el futuras investigaciones directa o indirectamente asociadas a ellas; el

Consentimiento múltiple requiere de diferentes opciones para explicar la información de manera detallada y el *Consentimiento informado específico* permite el uso de muestras biológicas e información relacionada solo para investigación y prohíbe cualquier estudio futuro que no este específicamente determinado en el consentimiento original. A nivel internacional cada país presenta requisitos heterogéneos para el CI, por ejemplo, Canadá, Alemania, Noruega y Países Bajos permiten el almacenamiento de muestras biológicas sin el CI si estas son no identificables, en Islandia, la Comisión Nacional de Bioética se encarga de decidir si es necesario solicitar a los donantes un nuevo CI para volver a utilizar sus muestras, en Estonia y el Reino Unido, no es necesario solicitar un nuevo CI para volver a utilizar las muestras en otra investigación ya que se les solicita a los donantes que brinden un consentimiento amplio para futuras investigaciones, en el caso de EU la información es voluntaria es decir el CI cuenta con diversas opciones de almacenamiento de los materiales biológicos, desde la total negativa para el uso de la muestra, hasta una serie de permisos limitados (permiso de uso de codificación de los materiales, uso de materiales para cualquier estudio de investigación en el futuro etc.), Alemania, Islandia, el Reino Unido, Suiza, Estonia, Japón y Letonia, recomiendan modelos de consentimiento en sentido amplio. Otros países, como Dinamarca, Países Bajos, España y Noruega, recomiendan que el consentimiento sea informado y expreso, pero no aclaran, el tipo de consentimiento que debe usarse para los Biobancos [71].

Los requisitos con los que debe cumplir un CI son:

- La *carta de información* (Fig. 18a-18b) la cual debe contener información específica acerca del almacenamiento de la muestra biológica y datos relacionados, información acerca de los propósitos de los estudios que se llevaran acabo, información acerca de los estudios que podrían realizarse en el futuro pero que

estarán asociados a la investigación original, información específica sobre las cuestiones de privacidad, información sobre la autorización de los donantes para utilizar las muestras y los datos anónimos para publicaciones científicas, propósitos de enseñanza, información específica de los derechos de los donantes para solicitar y obtener detalles sobre el estado del trabajo y los avances del estudio, información específica de los derechos de los donantes para retirar el CI y exigir la destrucción o el anonimato total de sus datos y muestras.

- El CI (Fig. 18c-18d) que debe incluir la institución que custodia el biobanco, responsable del biobanco, finalidad y objetivos del biobanco, consentimiento del donante para el almacenamiento de muestras biológicas y datos, el consentimiento para los estudios que se llevarán a cabo y futuras investigaciones, consentimiento para utilizar los resultados de estos estudios para publicaciones científicas, la posible cesión a otros investigadores, de las muestras y de los datos y, en su caso, las condiciones de la cesión, la declaración del donador donde ha sido informado específicamente sobre los derechos para retirar el CI en cualquier momento y la declaración de que ha sido informado de sus derechos para solicitar los resultados obtenidos del uso de sus muestras y datos relacionados [71, 23].

Algunos ejemplos de CI son: el modelo de CI parcialmente restringido para el almacenamiento de muestras biológicas y datos relacionados para la investigación, desarrollado por la IUBG (Italian Biobank User Group) (Fig. 18A -D) y el Consentimiento Informado del Banco de Tumores de Chile (Fig. 18E, F).

Fig.18 Consentimiento Informado del IUBG

Information letter

Dear Mr./Ms. [write name and surname]

If you agree, your samples collected during [diagnostic or therapeutic interventions; research study] will be kept at the Italian Biobank, a public biobank that provides services relating to the collection, storage, characterisation, use and distribution of biological specimens inside the university hospital "Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena".

Your samples will be used for the specific purposes of this study [describe the area, type and purposes of the specified study] and for all kinds of research that, directly or indirectly, relate to those purposes [describe in general the field and type of associated secondary uses].

As these studies will be performed using samples that have already been taken [during the course of your treatment, for biopsy evaluation, etc.], you will not be exposed to any physical risk associated with sample collection.

Your samples, and the data and information obtained about you, including the results of the research, will be treated confidentially and [specify coded, encrypted, kept under lock and key, etc.].

The results obtained on the basis of the research studies may contribute to the development of scientific publications or teaching material, as well as to the development of commercial products from which you will receive no financial benefit.

You are free to withdraw from the studies at any time and without giving a reason. If you withdraw, you can ask for your samples and data to be destroyed or made irreversibly anonymous.

A

Carta de información

Estimado Sr. / Sra. [escribir el nombre y apellidos]

Si está de acuerdo, sus muestras recogidas durante la [intervenciones diagnósticas o terapéuticas, estudios de investigación] se mantendrá en el biobanco italiano, un biobanco público que proporciona servicios de recolección, almacenamiento, caracterización, uso y distribución de muestras biológicas en el interior del Hospital Universitario "Fundación IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena".

Sus muestras se utilizarán para los fines específicos de este estudio [describir el área, el tipo y propósitos específicos del estudio] y para todo tipo de investigación que, directa o indirectamente, se refieren a los fines de [describir en general el campo y el tipo de usos secundarios asociados].

Estos estudios se llevarán a cabo utilizando muestras que se han tomado [durante el transcurso de su tratamiento, evaluación de la biopsia, etc], usted no estará expuesto a ninguna enfermedad física, ni riesgos asociados con la obtención de la muestra.

Sus muestras, y los datos y la información obtenida acerca de usted, incluyendo los resultados de la investigación, serán tratados confidencialmente [código específico, sistema de encriptado, bajo llave, etc.].

Los resultados obtenidos sobre de los estudios de investigación puede contribuir al desarrollo de publicaciones científicas, material didáctico, así como para el desarrollo comercial de productos de los que usted no recibirá ningún beneficio económico.

Usted es libre de retirarse de los estudios en cualquier momento y sin dar explicación alguna. Si usted se retira, puede pedir para sus muestras y datos sean destruidos o se vuelvan anónimos irreversiblemente.

B

Consent form

In the light of the information that I have received, and having had the opportunity to ask questions that have been answered, I agree to participate in these research studies and consent to the following:

- The samples collected during [specify] may be kept at the Italian Biobank of the Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena. YES NO
- The samples and associated data may be used for the specific purposes of this study [specify: area, type and purposes of the specified study] YES NO
- The samples and associated data may be used for all kinds of researches that, directly or indirectly, relate to the specific purposes of this study [describe in general field and type of associated secondary uses] YES NO
- The samples, data and study results may be used by researchers for scientific publications and for educational purposes YES NO
- The samples, data and study results may be used by researchers for the development of commercial products, without any financial benefit to myself YES NO

I declare:

- I have been informed of my right to withdraw my consent to the storage and/or use of samples and associated data at any time and without giving any reason YES NO
- I have been informed that I will be given information from the research team concerning the progress and general results of the research studies upon my explicit request. I have also been informed that they will not communicate any individual results to me. YES NO

Date _____ Time _____ The present consent form was collected by:

Name and surname of patient/donor _____ Name and surname of physician/researcher _____

Signature _____ Signature _____

C

Consentimiento Informado

Con la clara información que he recibido, y habiendo tenido la oportunidad de hacer preguntas que han sido contestadas, estoy de acuerdo en participar en estos estudios de investigación y brindar el consentimiento a lo siguiente:

- Las muestras recolectadas durante [especificar] podrá mantenerse a el biobanco de la Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena.....SI _____ NO _____
- Las muestras y los datos asociados se puede usar para los fines específicos de este estudio [especificar: área, tipo y propósitos específicos del estudio].....SI _____ NO _____
- Las muestras y los datos asociados se puede usar para todo tipo de investigaciones que, directa o indirectamente, se refieren a los fines específicos de este estudio, [describir en el campo en general y el tipo de usos secundarios asociados].....SI _____ NO _____
- Las muestras, datos y resultados del estudio pueden ser utilizados por los investigadores para publicaciones científicas o con fines educativos.....SI _____ NO _____
- Las muestras, datos y resultados del estudio pueden ser utilizados por los investigadores para el desarrollo de productos comerciales, sin ningún beneficio financiero a mi mismo.....SI _____ NO _____

Declaro:

- He sido informado de mi derecho a retirar mi consentimiento para el almacenamiento de y / o utilización de muestras y datos asociados en cualquier momento y sin dar razón alguna.....SI _____ NO _____
- He sido informado de que se me dará la información de la investigación acerca de la evolución y los resultados generales de los estudios de investigación a mi petición explícita. También he sido informado de que no se comunican los resultados individuales a mi.....SI _____ NO _____

Fecha _____ Hora _____ El presente consentimiento fue realizado por:

Nombre de paciente o donador _____ Nombre del medico o investigador _____

Firma _____ Firma _____

D

(Tomado de: Salvaterra et al, 2008).

Fig. 18 Consentimiento Informado del BT de Chile.



Banco de Tumores

CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO Y AUTORIZACIÓN PARA LA COLECCIÓN DE TEJIDOS, FLUIDOS CORPORALES, E INFORMACION CLINICA PARA EL BANCO DE TUMORES. (Evaluado y aprobado por el Comité de Ética del Servicio Araucanía Sur, con fecha 26 de agosto de 2004 y en formato resumen el 23 de septiembre de 2004).

Usted esta siendo invitado a participar en este estudio en el cual se intenta investigar algunos aspectos relacionados en el desarrollo y tratamiento de su enfermedad. Usted debe decidir si quiere o no participar en el estudio. Lea cuidadosamente el siguiente documento y consúltele a la persona que le administra el documento, si tiene alguna duda al respecto.

Una de las mayores metas del Banco de Tumores, del Hospital Hernán Henríquez Aravena de Temuco, de la Universidad de la Frontera y Clínica Alemana de Temuco, es aprender tanto como sea posible acerca del cáncer. Una de las maneras para aprender más sobre el cáncer es mediante el estudio de tejidos y fluidos corporales (como sangre y orina).

Después de los exámenes que su médico tratante le indique y que estos sean realizados, puede quedar tejido sobrante y/o los fluidos corporales. Normalmente estas muestras sobrantes, son eliminadas.

El Banco de Tumores le solicita su permiso para coleccionar y guardar éstas muestras sobrantes para futuros proyectos de investigación.

Además le solicita su autorización para guardar anónimamente la información de su enfermedad. Esta información se guardará en una base de datos segura y podrá usarse para futuros proyectos de investigación.

Toda información almacenada referente a su enfermedad, tejido o los fluidos corporales, para ser usados en investigaciones futuras, primero deberán tener la aprobación del Comité de Ética Institucional.

BENEFICIOS DE PARTICIPACIÓN: Con la información de su enfermedad, con el tejido y/o los fluidos corporales que usted done, estará colaborando con otras personas enfermas y con el futuro de la investigación, para que puedan llegar a nuevos tratamientos para el cáncer y/o otras enfermedades.

RIESGOS DE PARTICIPACIÓN: no existe ningún riesgo físico para usted, porque los procedimientos ya fueron realizados y sólo se utilizará el material residual. Para proteger su información todas las muestras y los datos se resguardarán en una base de datos segura y confidencial del Banco de Tumores.

Las muestras no se marcarán con su nombre. Tendrán un número o código y esa será la única identificación.

¿Qué pasará con mis muestras?

Sus muestras se almacenarán en un lugar seguro y se etiquetará sólo con el número o código de muestra. Después de unos años, su muestra se destruirá en forma natural. El Banco de Tumores se reserva el derecho de destruir su muestra por cualquier razón.

Firma del profesional que administra el Consentimiento Informado

E



CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN PARA EL ALMACENAMIENTO DE TEJIDOS Y/O LOS FLUIDOS CORPORALES Y DE LA INFORMACIÓN:

He leído y entiendo este formato de consentimiento. El formulario se ha explicado a mi entera satisfacción, todas mis preguntas han sido respondidas, entiendo y acepto sus partes, y lo certifico con mi firma.

Por favor seleccione uno:

Bajo las condiciones descritas en este formato de consentimiento:

- **SÍ** acepto que se coleccionen mi tejido y/o los fluidos corporales y puedan mantenerse en este Banco de Tumores y acepto que la información correspondiente pueda mantenerse en la base de datos.

NOMBRE:

RUT:

FIRMA:

FECHA:

Paciente o Representante Legal

- **NO** acepto que puedan coleccionar mi tejido y/o los fluidos corporales en este Banco de Tumores.

NOMBRE:

RUT:

FIRMA:

FECHA:

Paciente o Representante Legal

Firma del profesional que administra el Consentimiento Informado

F

3.6. *Banco de Tumores en el mundo*

3.6.1. Banco de Tumores en Europa

3.6.1.1. España (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas)

En países europeos como Holanda, España, Alemania y Reino Unido existen redes cooperativas de Bancos de Tumores. España cuenta con el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) creado en 1998 por el Instituto de Salud Carlos III, este centro promueve, administra y coordina la Red de Bancos de Tumores (RBT) con el apoyo de diversas fundaciones que fungen como patrocinadores y colaboradores como Hewlett Packard la cual donó todo el equipo informático para la oficina central de coordinación del Banco de Tumores, AVON, la Fundación Caja Madrid que financio parcialmente la RBT, entre otros [72].

El principal objetivo de la RBT del CNIO es la recolección de material neoplásico y no neoplásico de todo tipo de neoplasias malignas, tanto en forma de tejido fijado en formol e incluido en parafina como de muestras no fijadas y congeladas, mediante el desarrollo de Bancos de Tumores en los hospitales españoles utilizando protocolos homogéneos y de control de calidad de recolección, procesamiento y almacenamiento de muestras (anexo 1.2), tanto de tejido neoplásico como normal, para realizar estudios moleculares evitando los sesgos de los estudios multicéntricos [54].

Existen diversos hospitales que han colaborado con el CNIO para el desarrollo de la RBT. Actualmente colaboran en la RBT del CNIO 13 hospitales de las comunidades de España, los Bancos de Tumores se encuentran instalados en los Servicios de Anatomía Patológica de los hospitales, estos se conectan entre sí mediante una red informática, de esta forma, el tejido de cada centro queda en el hospital, lo que constituye una pieza clave en el desarrollo de actividades de

investigación, intrahospitalarias y docentes que promueven la investigación oncológica multihospitalaria y de cooperación entre investigadores básicos y clínicos [73].

La solicitud del tejido a la RBT para un proyecto de investigación deberá ser enviada a la oficina central de la RBT que se encuentra ubicada en Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, España y podrá ser realizada por cualquier grupo de investigación, el cual debe entregar un escrito con la explicación del proyecto (redacción en inglés o español), solicitud del tejido (anexo 1.1), justificación de la necesidad del tejido con protocolos requeridos y la fuente financiera del proyecto la cual debe estimar los costos del uso de la RBT (15 euros por la manipulación y el transporte de las muestras, el pago sugerido no es el costo del tejido, el cual es ajeno a actividades comerciales). El tejido remitido desde la RBT solo podrá ser utilizado para proyectos de investigación, el investigador principal del proyecto documentará que los tejidos y sus productos no pueden ser vendidos, usados, o distribuidos a terceros con fines comerciales. Los Centros asociados a la RBT tienen prioridad para la utilización de los servicios de la red, así como para la realización de dinámicas conjuntas de investigación, acceso a la tecnología del CNIO y a sus actividades científicas [74].

Cuando el proyecto haya sido aprobado, la oficina central de la RBT será la responsable de localizar en la base de datos el número de casos que reúnan las características solicitadas en el proyecto, en caso de que el tejido difiera de las características previas, se comunicara a los Hospitales Asociados los requisitos del nuevo proyecto para que se inicie la recolección de tejido con los criterios adecuados. En el caso de solicitudes de tejido en fresco se expedirá directamente de los hospitales [74].

Las publicaciones que utilicen material obtenido de la RBT del CNIO están obligadas a mencionar en el apartado de métodos o agradecimientos la colaboración de la Red de Banco de Tumores, algunos ejemplos de estas publicaciones se presentan en el anexo 1.3 [75,76].

3.6.1.2. Banco Europeo de Tejidos Humanos Tumoraes Congelados (The European Human Tumour Frozen Tissue Bank TuBaFrost)

En el año 2002 el departamento de patología de la universidad Erasmus MC y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) dieron inicio al proyecto TuBaFrost mediante la propuesta del desarrollo de una red virtual de BT, la cual consiste en una base de datos de Europa Central de OECI (Organisation of European Cancer Institutes)-TuBaFrost, los miembros fundadores de la red virtual (Fig. 19) son Erasmus MC, Países Bajos; Institut Gustav Roussy, Francia; National Translational Cancer Research Network; University Hospital Leuven, Bélgica; Dutch Cancer Institute, Países Bajos; Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas; Allgemeines Krankenhaus Wien, Austria; Valencia Institute of Oncology, España; Centro Di Riferimento Oncologico, Italia; European Organization for Research and Treatment of Cancer y MedLawConsult y las instituciones que la patrocinan The Fifth Framework programme y la OECI [77].

El propósito de la red es proporcionar accesibilidad a grandes cantidades de tejido tumoral congelado de alta calidad biológica y con un diagnóstico preciso, necesarias para la obtención de resultados estadísticamente significativos en la investigación oncológica, la red

permite la acumulación rápida de muestras de tejidos de obtención frecuente y de tejidos poco comunes [77].

Países miembros de la red virtual Tubafrost

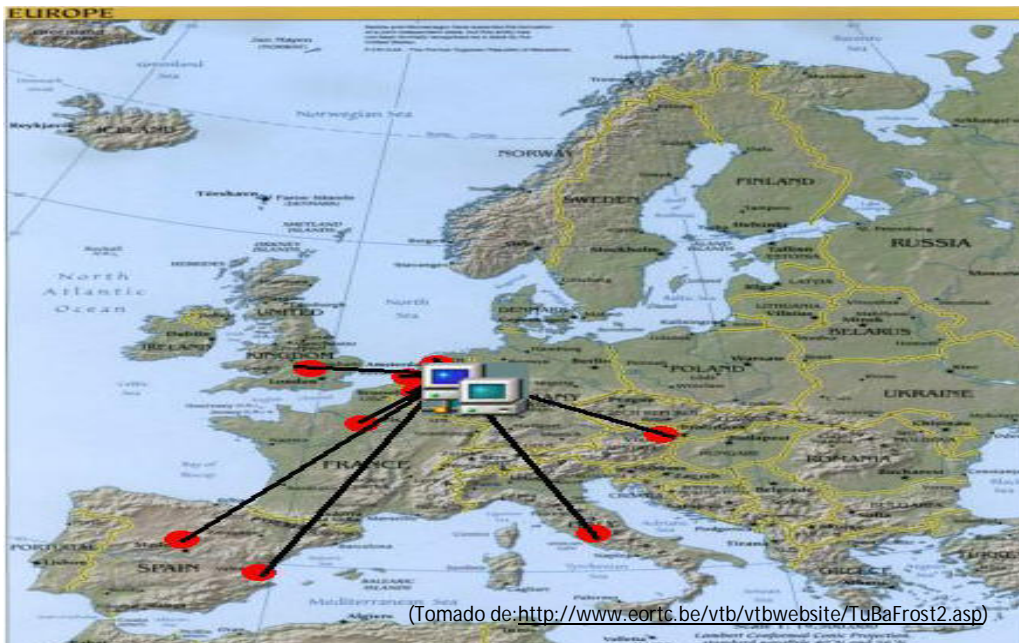
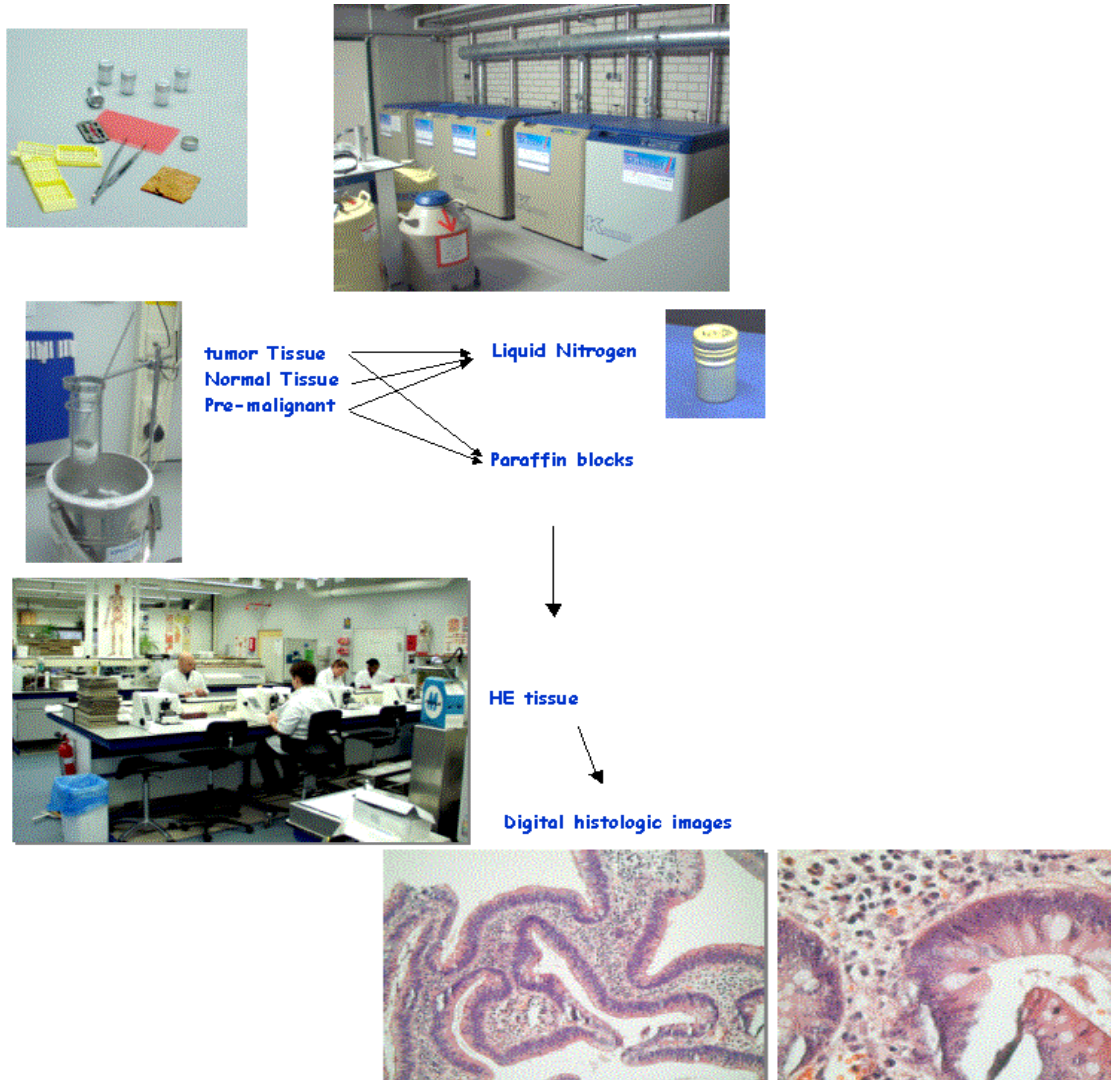


Figura 19 Miembros fundadores de la red virtual (Países Bajos, Francia, Bélgica, Austria, España, Italia, Alemania, Reino Unido; y la OECI).

Las muestras no están asignadas a una organización, se encuentran almacenadas en los centros de cáncer y universidades europeas donde se recolectaron, por lo tanto se puede tener acceso a ellas de manera local, es decir dentro de la institución en la que se encuentran, la cual tiene sus propias condiciones para la contribución de sus muestras o mediante la RBT, el beneficio de ser parte de la red, es que en ella se encuentran disponibles de manera global grandes cantidades de muestras bien documentadas pertenecientes a todos los institutos asociados a la misma, lo cual aumenta la posibilidad de encontrar el tejido adecuado a las necesidades de la investigación (Fig. 20) [77,78].

Para el aseguramiento de la calidad de los tejidos se han armonizado y normalizado los protocolos de recolección y almacenamiento de las muestras los cuales son utilizados en todos los centros asociados a la red [79].

Esquema del procesamiento de la muestras biológica, seguido por la red virtual TuBaFrost.

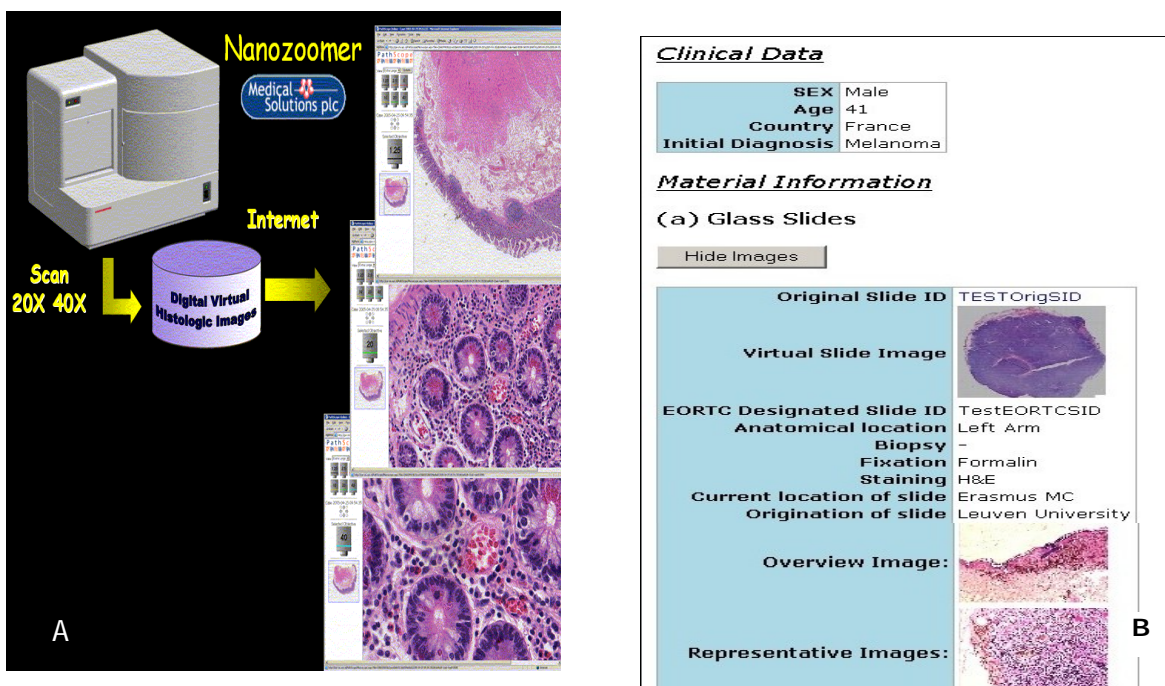


Tomado de: <http://www.eortc.be/vtb/vtbwebsite/TuBaFrost2.asp>

Figura 20 Diagrama que indica el procesamiento de la muestra hasta la obtención de imágenes histológicas digitales.

En la red virtual TuBaFrost, la búsqueda del tejido se realiza mediante un sistema de consulta en internet el cual cuenta con normas jurídicas y éticas de los países europeos para la utilización y el acceso a la información del tejido las cuales se basan en un código de conducta europeo para el intercambio de tejidos. El acceso a la base de datos del banco virtual esta restringido al público, sin embargo es libre para la comunidad científica europea [79]. La red virtual consiste en la adición de las imágenes histológicas de alta calidad vinculadas a los datos del paciente y la ubicación de la muestra, las imágenes digitales permite la comparación entre muestras y la adecuada selección para los proyectos de investigación (Fig. 21A y 21B) [51]. Mediante la microscopía virtual las imágenes histológicas pueden ser variadas en sus diferentes aumentos, ofreciendo los servicios de un microscopio real a través de un ordenador de internet. Algunos ejemplos de artículos publicados por la red virtual TuBaFrost se presentan en el anexo 2.1 [79].

Fig. 21 Microscopía virtual



(Tomado de : <http://www.eortc.be/vtb/vtbwebsite/TuBaFrost2.asp>)

Figura 21 Imágenes histológicas vinculadas a los datos clínicos del paciente.

3.6.2. Banco de Tumores de Latinoamérica

3.6.2.1. Brasil

Brasil cuenta con tres Bancos de Tumores, el primero es el *Banco de Tumores Antonio Cândido Camargo* que se localiza en São Paulo, Brasil, es el banco de almacenamiento de muestras tumorales más antiguo de ese país, se encuentra en operación desde el año de 1997 y actualmente cuenta con 19,031 muestras. Este banco fue creado inicialmente para cubrir la demanda de material biológico de alta calidad necesario para el desarrollo del proyecto del Genoma Humano del Cáncer iniciado en abril de 1999 por la FAPESP (Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de São Paulo), con este proyecto se identificaron aproximadamente un millón de secuencias de genes de los tumores más frecuentes en Brasil, lo cual condujo a la creación de otro proyecto llamado, Genoma Clínico del Cáncer, con la finalidad de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento del cáncer mediante el estudio de genes en los tumores. En la actualidad el Banco de Tumores colecta, procesa y almacena tejido tumoral necesario para los proyectos de investigación de posgrado en Oncología de la Fundación Antônio Prudente, la cual apoya económicamente al Hospital AC Camargo, con el objetivo de conocer y entender los procesos que causan el cáncer y ofrecer a los pacientes mejores métodos de diagnóstico y tratamientos más eficaces. Para llevar a cabo las actividades del Banco de Tumores es necesario que los pacientes autoricen la recolección y almacenamiento del excedente de su tejido tumoral después del establecimiento del diagnóstico, mediante la firma del Consentimiento Libre y Esclarecido (CI), en donde se explica de manera detallada la función, el objetivo y las obligaciones del Banco de Tumores del Hospital AC Camargo, el

Consentimiento también menciona que se mantendrá la confidencialidad de la identidad del paciente durante todo el proceso y que el material almacenado será utilizado solo con fines de investigación en proyectos que hayan sido aprobados por el CE en Investigación de la Fundación Antônio Prudente, el cual se asegurara del cumplimiento de los principios éticos existentes en la legislación brasileña (legislación específica que regula el funcionamiento de los Bancos de Tumores también llamados Bancos de Tejidos Tumoraes o Biorrepositórios), esta legislación obliga a garantizar al donante que la muestra colectada y almacenada en ningún momento permitirá la identificación del paciente que autorizó la donación. La donación de tejido al Banco de Tumores es con fines altruistas y en ningún momento el paciente recibirá algún pago por ello [49]. Los socios que forman parte del Banco de Tumores son FAPESP, CEPID (Centro de Excelência em pesquisa inovação e difusão) y Marble Arch Working Group on Human Especimen International Biobanking for Research [80, 81].

El segundo es el *Banco de Tumores y DNA (BNT)* del Instituto Nacional del Cáncer (INCA), se encuentra ubicado en Rio de Janeiro, fue creado por la Coordinación del Instituto Nacional del Cáncer, el financiamiento de FINEP y Swiss Bridge Foundation, cuenta con la colaboración de CONPREV (Coordenação de Prevenção e Vigilância), DIPAT (Divisão de Patologia), enfermeras y todos los servicios médicos y quirúrgicos del personal del INCA. El servicio del BNT se puso en marcha a partir del 2005, un año después de su funcionamiento con la finalidad de recolectar un número suficiente de muestras y contar con el equipo de bioinformática apto para resguardar la base de datos. El objetivo de este banco fue realizar la organización de una red brasileña que recolecte y almacene muestras de sangre, tejido normal y tumoral de los tumores más frecuentes de la población brasileña en base a su

frecuencia y morbilidad. Actualmente, la red cuenta con 20 centros (médicos y académicos, incluidos los hospitales del INCA) en cinco regiones geográficas del país. Los centros asociados se seleccionaron de acuerdo a su capacidad para reclutar pacientes y la disponibilidad del personal capacitado para el diagnóstico, muestreo y procesamiento de datos. La finalidad del BT es hacer uso de muestras destinadas a la investigación para definir el perfil genético de los tumores, este banco proporciona los recursos suficientes para la investigación ya que cuenta con el equipo necesario para realizar estudios de diagnóstico, pronóstico y tratamiento de las muestras. El personal del BNT (enfermeras, médicos, técnicos y bioinformática) de cada centro es capacitado por el equipo del INCA para garantizar que se sigan los protocolos de recolección, almacenamiento, identificación y transporte de muestras biológicas al INCA los cuales se encuentran estandarizados para garantizar la calidad del tejido para su uso en estudios de investigación, estos protocolos han sido evaluados y aprobados por el Comité de Ética. El BNT también cuenta con una unidad de bioinformática que es responsable de la organización de los registros de información de las muestras, el control de calidad, la disponibilidad de tejidos y el intercambio de información entre las unidades del INCA y las instituciones asociadas. Cabe señalar que, para que el material biológico sea almacenado en el BNT es necesario que el paciente firme un CI aprobado por el CE, previo a la recolección del tejido. La solicitud de las muestras se realiza enviando los proyectos de investigación al coordinador del Banco de Tumores para su revisión por un Comité Externo formado por médicos e investigadores "seniors" con la finalidad de garantizar el uso correcto de la información y las muestras. La solicitud deberá incluir el curriculum vitae del investigador principal, la fuente de financiamiento, la descripción y justificación del proyecto, la metodología, el tipo de material solicitado, las condiciones éticas y el

cumplimiento del uso del material. La aprobación de proyectos se realiza tomando en cuenta el merito científico, el apoyo financiero, la evaluación positiva del CE y la cantidad de material necesario disponible. Cuando el proyecto ha sido aprobado, las muestras, el anexo de los datos de los protocolos estandarizados y la capacitación para su uso en el laboratorio son enviadas al investigador sin la identificación del paciente. El BNT es el responsable de la selección de los tejidos para los proyectos de investigación y de los costos generados por el almacenamiento de las muestras, por lo que los investigadores de los proyectos que han sido aprobados deberán cubrir los gastos de liberación y envío del material [82].

El tercero es el *Banco de Tumores del Hospital de Câncer de Barretos* ubicado en São Paulo, cuenta con el apoyo de la FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) y fue desarrollado por la UNESP de São José do Rio Preto. Se creó para intensificar la investigación médica en cáncer y para promover la creación de un registro nacional de tumores [83].

Algunas publicaciones realizadas por los Bancos de Tumores de Brasil se muestran en el anexo 3.2

3.6.2.2. Chile

Durante el año 2004 en Chile se llevó a cabo la creación de un Banco de Tumores con el patrocinio del Departamento de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera, la Clínica Alemana de Temuco y la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, de la ciudad de Temuco, el Banco de Tumores está asociado al Servicio de Anatomía Patológica de la Clínica Alemana y al Departamento de Anatomía Patológica de la Universidad

de La Frontera, su finalidad es almacenar y conservar muestras biológicas humanas destinadas a investigación, operar sin fines de lucro dentro de un marco ético-legal en la obtención, recolección de muestras biológicas (anexo 4.2) y resguardo de la información clínica [53].

El Banco de Tumores de Chile aporta muestras de tejido a los equipos de investigación que este bajo supervisión de una institución de educación superior reconocida nacional o internacionalmente. Antes de realizar la solicitud de tejido el Banco de Tumores sugiere que el investigador conozca las condiciones generales con la finalidad de decidir si el tejido cumple con las condiciones necesarias para su investigación como la características (patología, histología y constitución requerida, etc.), control de calidad, valor, el cual no se refiere al tejido, sino al costo de los procesos de obtención, almacenamiento y envío de las muestras al centro de investigación que las solicita y propiedad intelectual de las muestras en la cual todas las investigaciones que se publiquen utilizando material procedente del Banco de Tumores deberán mencionarlo en el apartado de métodos o agradecimientos.

Para realizar la solicitud de tejido es necesario enviar al Director de Banco de Tumores el formulario de solicitud de tejido (anexo 4.1) este documento incluye los datos del investigador, objetivos y metas del proyecto, resumen del proyecto (redactado en inglés o español), afiliación institucional etc.

La evaluación de los proyectos esta a cargo del Comité Asesor del Banco de Tumores y se realiza de forma anónima para asegurar la viabilidad científica. En los casos en que el tejido no sea suficiente debido a la escasez de la muestra, se establece un orden de prioridad en los proyectos en donde aquellas instituciones que estén asociadas al Banco de Tumores o tengan algún convenio con este y cuenten con un informe favorable del CE serán consideradas primero, el resto de los proyectos deben contar con una evaluación favorable del CE. El Banco de

Tumores proporciona muestras para proyectos multinacionales, siempre y cuando el Comité Asesor verifique que se cumplan todas las normas que con lleva la solicitud del tejido, la disponibilidad de la muestra y se cuente con el financiamiento adecuado. Las muestras se entregaran cuando el Banco de Tumores haya aceptado el proyecto y se requerirá que el investigador principal redacte una carta en donde se compromete a aceptar los aspectos éticos, comerciales, funcionales y derechos de autor del Banco de Tumores, así como a realizar la devolución de los excedentes de tejido.

Este Banco de Tumores cuenta con 1,981 tipos de muestras (actualizado hasta el 30-08-2008), las cuales cuentan con información básica (sexo, la edad, localización de la lesión y diagnóstico clínico) con la finalidad de garantizar la confidencialidad del paciente. Además, se tiene información más específica en el registro del Banco de Tumores, la cual es posible suministrar al investigador si obtiene la aprobación del CE el cual se basa en las características necesarias para el estudio [53,58].

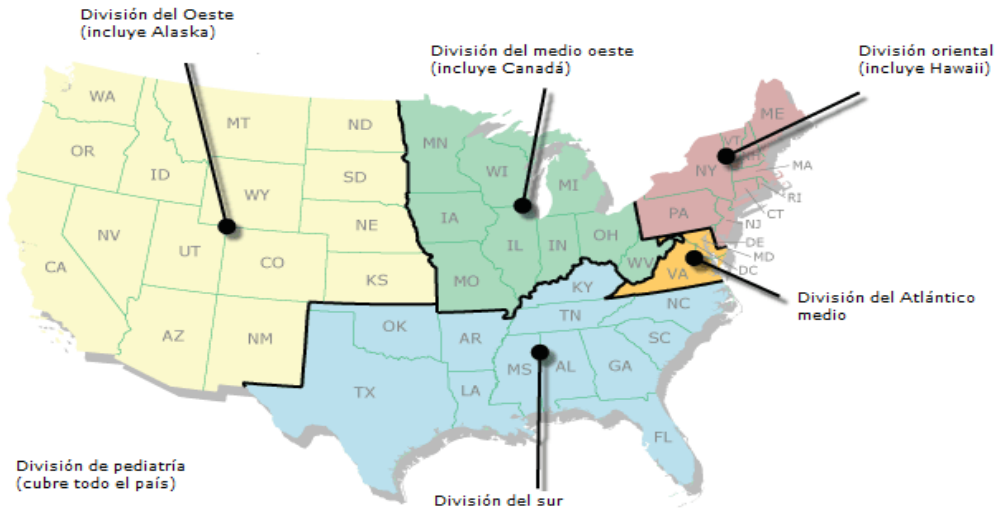
3.6.3. Banco de Tumores en Norteamérica

3.6.3.1. Estados Unidos

EU cuenta con la Red Cooperativa de Tejidos Humanos (Cooperative Human Tissue Network, CHTN) la cual ha proporcionando muestras biológicas a la comunidad científica durante más de 20 años. El propósito de la Red es estimular la cooperación para recaudar y distribuir material biológico humano y de esta forma facilitar la investigación y el desarrollo de áreas como la biología molecular, inmunología y la genética del cáncer. La CHTN se creó en el año de 1987 por el Programa de Diagnóstico de Cáncer del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI), con la finalidad de ofrecer a

los investigadores de universidades e industrias un mayor acceso a tejidos humanos con cáncer, para acelerar el avance de los descubrimientos en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. La CHTN está organizada en cinco divisiones de adultos y una división de pediatría. Cada división gestiona las solicitudes del investigador de una región geográfica diferente de los EU, con la excepción de la División de Pediatría, que sirve a todo el país (Fig. 22). La División Oriental es responsable de todos los estados limitados por las fronteras sur y oeste de Pennsylvania así como Delaware, incluyendo Hawaii. La División del Atlántico medio es responsable de Maryland, Virginia y el Distrito de Columbia. La División del Medio Oeste incluye la parte Virginia occidental y los estados al oeste de Pennsylvania, del norte a Minnesota y el sur a través de Missouri así como Canadá. La División Sur abarca Kentucky y todos los estados del sur y oeste de las Carolinas hasta Texas. La División del Oeste cubre todos los estados del norte de Oklahoma y el oeste de Texas [84].

Mapa de los EU que indica las divisiones de la CHTN



Tomado de: <http://www.chtn.nci.nih.gov/about.html>

Figura 22 Estados que pertenecen a cada una de las divisiones de la CHTN, la división de pediatría gestiona a todo el país.

Esta red, recibe un manejo prospectivo, ya que cada división trabaja de forma independiente con los investigadores para adaptar la recolección, procesamiento, almacenamiento temporal y distribución de tejidos con el fin de satisfacer sus necesidades exactas para apoyar su investigación de forma oportuna, es decir la CHTN proporciona tejidos humanos consistentes y de alta calidad basados en los requisitos específicos de cada investigador [84, 85].

Tipos de muestra, recolección, procesamiento y envío.

Las muestras de la CHTN no se limitan al cáncer, también incluyen muestras de enfermedades inflamatorias y enfermedades raras, estas muestras son útiles como los controles en el estudio del cáncer. La CHTN obtiene los tejidos de las resecciones quirúrgicas y autopsias de rutina; los tejidos normales (es decir, microscópicamente no afectados por la enfermedad) se obtienen de resecciones quirúrgicas y los más

comunes son músculo esquelético, piel, huesos, cartílago, tejido conectivo, mama, tejido adiposo, intestino delgado y grueso, arterias, venas, tiroides, pulmón, tejidos ginecológicos, riñones, testículos, glándulas salivales y mucosa oral. Algunos tejidos patológicos también se obtienen de las resecciones quirúrgicas, incluyendo tumores de cabeza y cuello y carcinomas de pulmón, tracto gastrointestinal, de mama, sistema génito-urinario, próstata, riñón y piel. Las muestras comunes se proporcionan a los investigadores de acuerdo a la división que les corresponda, sin embargo los tumores raros como los neuroendocrinos y sarcomas son proporcionados a través de la red con la cooperación de todas las divisiones. Los tumores pediátricos, tejidos afectados y normales están disponibles a nivel nacional. La CHTN también produce cortes con microarreglos tisulares (TMA), incluidos análisis de varios tipos de tejidos y diseños específicos de una enfermedad.

El protocolo detallado para la recolección de material biológico se desarrolla y se consulta con cada investigador, sin embargo, los aspectos iniciales de estos protocolos son generalmente similares (el protocolo habitual de recolección de muestras de resecciones quirúrgica puede consultarse en el anexo 5.4).

El procesamiento del material biológico varía de acuerdo al protocolo individual de cada investigador, las muestras pueden ser procesadas por congelación en nitrógeno líquido o en medios criogénicos como OCT (Óptimal Cutting Temperature) y almacenadas en nitrógeno líquido o a una temperatura de -80°C . El tejido fresco puede ser colocado en un medio de transferencia de elección o en solución salina, y enviarse en hielo húmedo a temperatura ambiente, también pueden ser proporcionadas muestras fijadas o procesadas en parafina, algunas divisiones ofrecen procesamiento histológico (muestras teñidas o sin teñir, embebidos en parafina o secciones congeladas). El método de

envío de las muestras varía con el tipo de tejido procesamiento, las muestras almacenadas a temperaturas muy bajas pueden ser enviadas por lotes en hielo seco, las muestras frescas son generalmente enviadas el día que se recogen en hielo húmedo o a temperatura ambiente [86].

Control de calidad

El CC de los tejidos se lleva a cabo por los investigadores principales de la CHTN (responsables de la adecuada caracterización histopatológica) que están activamente involucrados en la práctica de la patología anatómica. Todas las muestras están sujetas a un examen minucioso por patólogos. En la mayoría de los casos, el diagnóstico puede ser confirmado antes de que la muestra se entregue al investigador, sin embargo en los casos en donde las muestras frescas son necesitadas, los tejidos son enviados al investigador con un diagnóstico preliminar, y el investigador es informado acerca del diagnóstico final tan pronto como la información este disponible [86].

Requisitos para la solicitud del tejido

El acceso a la CHTN es provista a cualquier investigador que firme los acuerdos relativos a riesgo biológico y uso comercial (anexo 5.1 y 5.2), el investigador también debe proporcionar un resumen del proyecto para cada tejido que solicita, enviar una copia firmada del acuerdo de uso de datos, una copia de la revisión de su propuesta de investigación aprobada, realizada por su Institutional Review Board (IRB), en caso de no contar con una IRB local se puede hacer uso de los servicios de la Association for the Accreditation of Human Research Protection (AAHRPP). El investigador indicará en la hoja el tejido requerido, el tipo, la cantidad, describirá la preservación y las condiciones de envío. (ej. Fresco, congelado y los requerimiento de esterilización) y especificará los factores limitantes (ej. Edad, sexo, etc). La CHTN hace todo lo

posible para adaptar sus servicios a las necesidades de cada investigador y recomienda discutir la solicitud de cada investigador con el coordinador de la división apropiada ya que este puede proporcionar información adicional sobre la disponibilidad de los servicios, ayudará a refinar las peticiones, asegurará el acceso al número más grande de muestras convenientes y proporcionará información sobre el proceso de solicitud [87].

Cada solicitud de los tejidos es revisada por un patólogo de diagnóstico que, en caso necesario, ayuda a los investigadores con la selección de los tejidos adecuados para apoyar su investigación. Además, si un investigador no tiene un SOP preferido para la recopilación, el procesamiento o el almacenamiento de sus tejidos, el personal de la CHTN trabaja con él, para desarrollarlo dependiendo de sus necesidades y los lineamientos de SOP de la CHTN. Además la CHTN trabaja con jóvenes investigadores para proporcionar asesoramiento y asistencia para garantizar que los tejidos y el tratamiento solicitado, cumpla con sus objetivos de investigación. Si los proyectos de jóvenes investigadores no son financiados, la CHTN hace disposiciones para proporcionarles un número limitado de ejemplares en forma gratuita.

Aceptación de solicitudes

La solicitud del material biológico y los resúmenes de los proyectos de investigación tienen que ser aprobados por la CHTN, posteriormente los tejidos son provistos de acuerdo a las siguientes prioridades, primero se asignan a investigadores que cuenten con grandes revisiones, incluyendo investigadores de laboratorios federales y nacionales, como segunda prioridad se asignan a investigadores en desarrollo y nuevos investigadores e investigadores con desarrollo de nuevos proyectos en centros académicos o de instituciones de investigación remunerados y la

tercera prioridad es asignada a otros investigadores incluyendo los asociados con instituciones de investigación remunerada [87].

Los investigadores están obligados a reconocer a la CHTN en cualquier publicación que resulte del uso de sus muestras recibidas a través de la misma. Las palabras recomendadas para la sección de método o agradecimientos son como sigue: las muestras de tejidos fueron provistas por la CHTN la cual es fundada por el INC [88].

La identidad del paciente u otra información de identificación no puede ser provista a los investigadores, con la finalidad de garantizar la confidencialidad respecto a la información médica de los pacientes.

Pago por el procesamiento de muestras

Los investigadores pagan por el costo del procesamiento de las muestras recibidas de la CHTN. Cabe señalar que los cargos no son por el tejido, sino por los costos de recolección, manejo, preparación y envío de los especímenes de acuerdo con los requerimientos detallados de cada investigador (anexo 5.3).

Publicaciones y avances científicos realizados con las aportaciones de la CHTN.

La CHTN ha contribuido con avances científicos en investigaciones sobre cáncer y muchas otras disciplinas biomédicas desde su inicio en 1987. Durante los últimos 10 años, más de 1,500 publicaciones han resultado de estudios que utilizaron muestras de la CHTN, contribuyendo con descubrimientos del papel de las alteraciones genéticas en el inicio, progresión y metástasis del cáncer, además de estudios para mejorar la exactitud diagnóstica y la clasificación de los tumores. La CHTN ha proporcionado muestras necesarias para el desarrollo de tecnologías emergentes y la aplicación de éstas para estudiar problemas en la biología del cáncer y para desarrollar marcadores para el diagnóstico,

pronóstico y predicción de la respuesta al tratamiento [88]. En años recientes, la CHTN ha apoyado a un gran número de estudios oncogenómicos incluyendo:

-Caracterización de las lesiones epigenéticas como no aleatorizadas y como eventos de tipo tumor específico.

-Estudios de perfiles de expresión de genes y estudios para determinar la utilidad clínica de esos perfiles.

-Identificación de nuevos marcadores moleculares diagnósticos explotando una amplia variedad de herramientas de expresión genómica.

3.6.3.2. Canadá

3.6.3.2.1. Red Canadiense de Banco de Tumores

(Canadian Tumour Repository Network, CRTNet)

La CRTNet se creó durante el año 2004 con la finalidad de promover la investigación traslacional de Canadá, fue fundada por el Instituto para la Investigación del Cáncer (ICR), de los Institutos Canadienses de Investigación de la Salud (CIHR) y Canadian Association of Provincial Cancer Agencies (CAPCA). Esta organización opera sin fines de lucro con los principales Bancos de Tumores del país, aportando SOP (anexo 6.1) de acuerdo a las normas de Canadá. Proporciona a los investigadores muestras de tejidos humanos de alta calidad y cuenta con un portal electrónico de acceso a los tejidos y a la información clínica [89].

Los Bancos de Tumores que forman parte de la CRTNet son [90]:

- Canadian Breast Cancer Foundation (CBCF) Alberta Tumor Bank: Este Banco de Tumores proporciona una amplia colección de muestras de cáncer vinculados con la información clínica que permite a los investigadores responder preguntas sobre el

pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama y otros tipos de cáncer.

Web: <http://www.abtumorbank.com/?contact>

- Manitoba Tumour Bank (MTB): El Banco de Tumores de Manitoba ha estado en operación desde 1993 y es uno de los más antiguos de Canadá, es un recurso internacional con más de 5000 casos (principalmente cáncer de mama y leucemia linfocítica crónica). Ha apoyado más de 100 estudios de investigación de los cuales aproximadamente el 25% se han realizado en la Universidad de Manitoba, el 50% en otras partes de Canadá y 25% en los EU y Europa.

- NCIC Clinical Trials Group (NCIC CTG): Es un grupo de investigación que desarrolla, organiza y analiza estudios multicéntricos nacionales e internacionales enfocados en terapias del cáncer y cuidados paliativos. Cuenta con un Banco de Tumores ubicado en el departamento de Patología y Medicina Molecular de la Universidad de Queen's. El Banco de Tumores recolecta tejidos tanto de manera retrospectiva como prospectiva y dispone de una variedad de tejidos frescos, congelados, fijados con formalina, incluidos en parafina y fluidos biológicos como sangre, suero, plasma entre otros.

Web: <http://www.ctg.queensu.ca> correlativa bancariociencia tumor

- Ontario Cancer Research Network Tumour Bank (OCRN)
Este banco es una fuente de material de alta calidad que permite el desarrollo de herramientas de diagnóstico y descubrimiento de nuevos fármacos para el cáncer.

Web: <http://www.ontariotumourbank.ca>

- Québec: Le Réseau de Recherche sur le cancer (RRCancer) du Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) es una red que apoya la investigación del cáncer, mediante los bancos de tumores y servicios de apoyo a la investigación en genómica y proteómica.

Web: <http://www.rrcancer.ca>

- British Columbia (BC) Cancer Agency Tumour Tissue Repository (BCCA-TTR)

Se creó en el año 2003 con la finalidad de recolectar tejidos y sangre vinculados con la información clínica de los pacientes, con la obtención de un consentimiento informado y con protocolos estandarizados (Fig. 23). La BCCA-TTR esta financiada por donaciones de la Fundación del Cáncer BC y opera con el apoyo del Departamento de Patología y Cirugía de la Oficina de Salud de la Isla de Vancouver.

Web BCCA-TTR: <http://www.bccancer.bc.ca/RES/TTR>

3.6.3.2.2. Agencia de Bancos de Tejidos Tumoraes de la Columbia Británica (British Columbia Cancer Agency Tumor Tissue Repository, BCCA-TTR)

La BCCA-TTR cuenta con un manual de normas de privacidad (anexo 5.1) que garantiza el cumplimiento de los lineamientos éticos para el funcionamiento del Banco de Tumores con la finalidad de mantener la confidencialidad de la información de acuerdo a los principios de privacidad y seguridad [91]. Las fuentes bibliográficas que se emplearon para la realización de este documento [92] son:

- Tri Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans
- Canadian Standards Association's Model Code for Protection of Personal Information
- BC's Freedom of Information and Protection of Privacy Act
- Canadian Institute of Health Research – Best Practice Guidelines. (Office of the Information and Privacy Commissioner for British Columbia (OIPCBC),2003)

Procedimientos de Operación Estándar

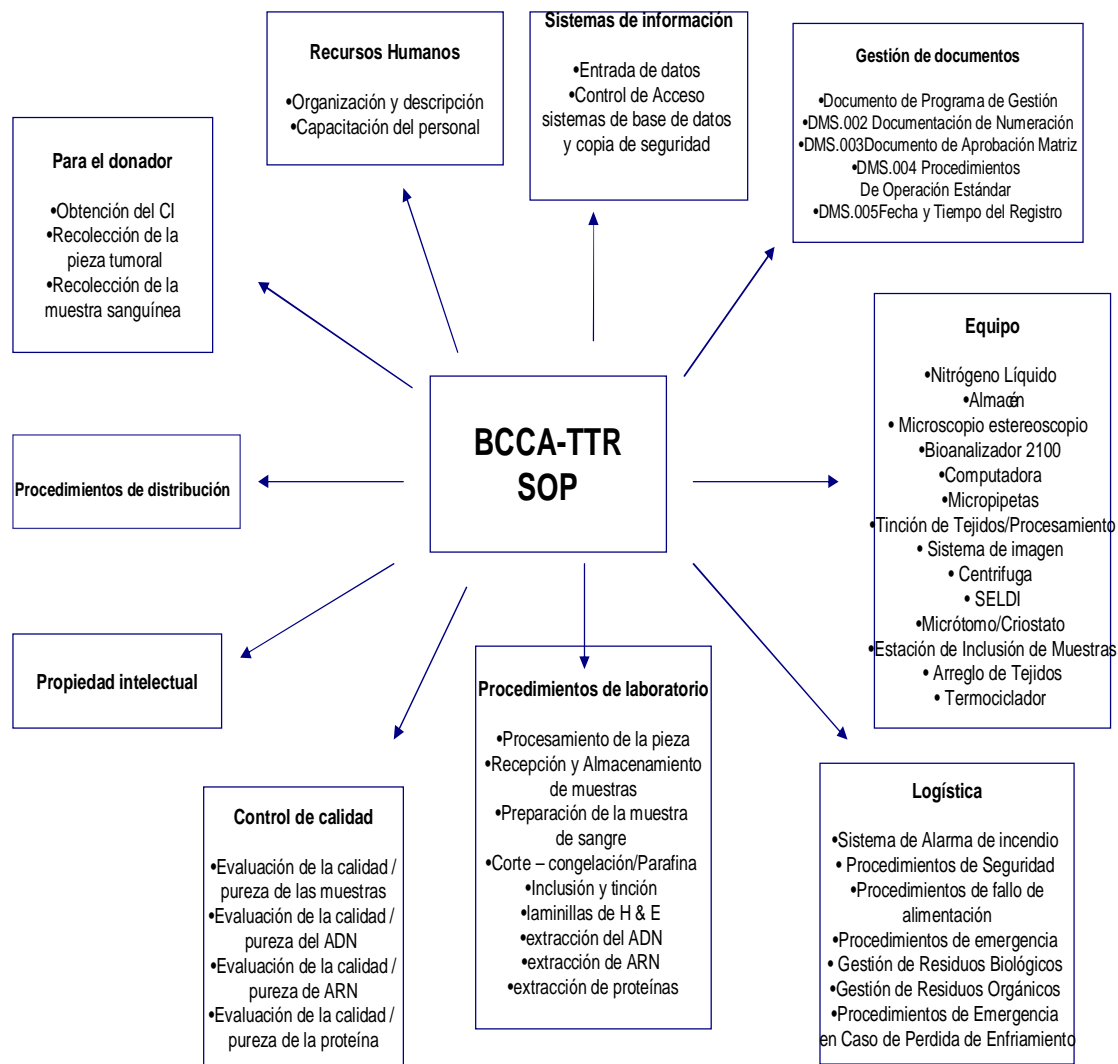


Figura 23 diagrama de la clasificación de los Procedimientos de Operación Estándar del Banco de Tumores de la British Columbia Agency.

3.6.2.3 Investigación del Cáncer de Ovario (Ovarian Cancer Research, OvCaRe)

La BCCA-TTR esta formada por un Biobanco central con sede en Vancouver y una extensa red de bancos afiliados como el banco de tejidos OvCaRe el cual esta ubicado en el Hospital General de Vancouver en el Departamento de Patología y en la Agencia del Cáncer de la Columbia Británica. Este banco proporciona material biológico para la investigación permitiendo a los científicos acceder a los tejidos de cáncer de ovario para estudios específicos de investigación como mutaciones genéticas, influencia hormonal, pruebas en el desarrollo de nuevos fármacos, etc. [93]. Contiene muestras de tumores de más de 1 100 pacientes, mismas que son recolectadas de pacientes que han brindado su consentimiento, y son obtenidas dentro de los 30 minutos después de la cirugía para ser almacenadas empleando diferentes métodos como congelación, inclusión en parafina, fijación con formalina y para cultivo celular; a partir del año 2007, el suero, plasma y la capa leucocitaria también han sido almacenados. Además del Banco de tejidos, OvCaRe cuenta con 5 unidades: 1) El Banco de suero ubicado en BCA que almacena más de 10,000 muestras a las cuales se les ha realizado la prueba del marcador tumoral CA-125, 2) La Unidad de microarreglos de tejido con cáncer de ovario que almacena 541 muestras ligadas a los datos clínicos recolectadas durante el periodo de 1984-2000, 3) El Banco de cultivo celular creado por la doctora Nelly Auersperg localizado en el Instituto para la Investigación del Niño y la Familia en donde los cultivos de células del epitelio superficial del ovario son utilizados para el estudio de los ovarios normales, la transformación de las células del epitelio superficial del ovario (ESO) y el monitoreo de la respuesta a tratamientos así mismo este laboratorio distribuye más

de cien muestras al año para el estudio de oncogenes, genes supresores de tumor y otros estudios para la biología y la patología del cáncer de ovario, 4) La unidad de Xenotransplantes en Cáncer de Ovario en la cual el Dr. Wang ha utilizado muestras de tejido fresco procedente del banco de tumores de ovario para establecer más de 22 líneas xenotransplantables, algunas de estas líneas están caracterizadas a nivel molecular y 5) la unidad de Generación de Anticuerpos Específicos supervisada por el Dr. Brad Nelson, con finalidad diagnóstica y terapéutica [94].

El Banco de Tumores de Ovario ha contribuido en 43 proyectos de investigación nacional e internacional [94], sus publicaciones más relevantes se presentan en el anexo 6.2

3.7. Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC)

Como se ha mencionado a lo largo de este documento, el cáncer es una enfermedad a nivel mundial que requiere del desarrollo de la investigación para comprender las causas de la enfermedad, elaborar planes de prevención y nuevos tratamientos. Sin embargo para comprender esta enfermedad es necesario comparar los patrones del cáncer en diferentes partes del mundo.

Los BRCs realizan actividades como la recolección, procesamiento, almacenamiento y utilización de las muestras biológicas que en la actualidad se han convertido en elementos indispensables para la investigación del cáncer, no obstante existen estudios que involucran casos raros de cáncer y se ven limitados por la dificultad que resulta reclutar un número suficiente de casos dentro de un único biobanco, por lo que la IARC y otras organizaciones a nivel mundial, desarrollaron en

Singapur durante abril del año 2006 un documento denominado "COMMON MINIMUM TECHNICAL STANDARDS AND PROTOCOLS FOR BIOLOGICAL RESOURCE CENTRES DEDICATED TO CANCER RESEARCH " con el objetivo de promover las normas comunes a nivel internacional para el desarrollo de biobancos, con la finalidad de desarrollar, estructurar, converger y armonizar los parámetros para el establecimiento de los BRCs en diferentes países considerando su marco cultural, social y económico, esto facilitará el intercambio de especímenes biológicos (procesados bajo las mismas directrices), disminuirá la dificultad de reclutar tumores extraños etc. lo que aumentará y mejorará la investigación en cáncer en todo el mundo.

El documento cuenta con toda la información necesaria para la creación de un BRC, da recomendaciones sobre los puntos críticos de trabajo y propone los protocolos para la recolección, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas, además proporciona las referencias y los enlaces a documentaciones y protocolos más extensos.

En el anexo 7.1 se proporcionan los protocolos de recolección, procesamiento y almacenamiento de tejidos tomados de la versión actual "COMMON MINIMUM TECHNICAL STANDARDS AND PROTOCOLS FOR BIOLOGICAL RESOURCE CENTRES DEDICATED TO CANCER RESEARCH", WorkGroup Report 2, Caboux E, Plymoth A and Hainaut P, Editors, IARC, 2007 [56,95].

4. Discusión

El cáncer es un problema de salud pública con una alta morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Genera una gran carga económica por los elevados costos de los servicios de salud y un alto impacto social al afectar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Los planes de control del cáncer han sido insuficientes para disminuir los problemas que desencadena esta enfermedad por lo que ha sido necesario desarrollar nuevas estrategias que permitan reducir el impacto causado por el cáncer. El avance de la biología molecular, los estudios en genómica, proteómica y el progreso de nuevos recursos científicos y tecnológicos han impulsado la necesidad de disponer de material biológico de alta calidad que permita realizar proyectos de investigación enfocados a la solución de este problema.

Lo anteriormente descrito se ha fomentado la creación de Bancos de Tumores que proporcionan muestras biológicas humanas recolectadas, procesadas y almacenadas bajo lineamientos protocolizados que cumplen normas éticas y legales con el fin de brindar fácil acceso a tejido tumoral de alta calidad y a la información clínica del paciente para el desarrollo de proyectos científicos que promuevan la identificación de las causas de la enfermedad y aumenten los conocimientos de los mecanismos biológicos por los que se genera esta patología, estos Biobancos son una herramienta importante e indispensable para el avance, beneficio y fortalecimiento de la medicina traslacional ya que crean un vínculo entre la investigación clínica y la investigación básica.

La formación de los Biobancos requiere de una actividad cooperativa en donde participen profesionistas de diversas áreas como médicos,

epidemiólogos, científicos, patólogos, cirujanos, responsables políticos, administradores, entre otros. La colaboración y la buena comunicación entre el cirujano y el patólogo repercute en el buen funcionamiento del Banco de Tumores ya que el cirujano es el responsable de obtener y enviar rápidamente la muestra al departamento de patología en donde el patólogo es el encargado de identificar, realizar el control morfológico y seleccionar la cantidad adecuada de tejido que será almacenada en el Biobanco. Además, es conveniente que tanto el patólogo como el cirujano se sientan integrados al equipo de investigación y conozcan que recibirán los beneficios y/o reconocimientos académicos que se generen con el uso de las muestras del Banco de Tumores, con el fin de motivarlos a participar y colaborar en el crecimiento del acervo de material biológico que se resguarda en el Biobanco.

Es importante garantizar a los investigadores que las muestras obtenidas del Banco de Tumores les permitirán realizar estudios de excelencia científica y responderán a sus expectativas. Para lograr lo anterior es necesario estandarizar los procesos de obtención, procesamiento y almacenamiento de muestras biológicas con el fin de asegurar la calidad de los tejidos lo cual proporcionará ventajas a los investigadores como: el ahorro de costos, el fácil acceso a un número representativo de muestras y el desarrollo de estudios epidemiológicos e investigación cooperativa y multidisciplinaria al tener la certeza de que las muestras están procesadas bajo las mismas condiciones y que por lo tanto se pueden comparar entre si.

El uso de tejidos humanos con fines de investigación requiere del cumplimiento de normas éticas y legales, las cuales varían de acuerdo al contexto cultural, legal y económico de cada país, pero que repercuten ampliamente en las actividades del Biobanco.

Es de suma importancia que todos los Bancos de Tumores cuenten con un CE ya que este organismo es el responsable de llevar a cabo el cumplimiento de todas las normas éticas que involucran el uso de muestras biológicas humanas con fines de investigación. El CE debe supervisar que las metas de la investigación no pasen por encima de la salud, seguridad, bienestar y derechos de los pacientes, para que se logre lo anterior es necesario considerar que el CE este formado por un equipo multidisciplinario (debe de estar integrado por profesionales de la salud que presenten reconocimientos por su trayectoria y calidad moral y personas que representen los intereses y preocupaciones de la comunidad) para asegurar una evaluación competente del CI, los protocolos y las solicitudes de los proyectos de investigación; libre de influencias políticas, institucionales y comerciales. Es indispensable el CI para la recolección de la muestra biológica ya que con él se garantiza la seguridad y confidencialidad de las muestras y la información de los pacientes. En la actualidad, aún no se cuenta con la normativa unificada para los Biobancos con fines de investigación y en general el CI que se utiliza para este tipo de establecimientos es el usado para procedimientos de diagnóstico o tratamiento. A nivel mundial el marco ético y jurídico para los biobancos con fines de investigación es escaso, confuso y fragmentado, esto probablemente se debe a las diferentes ideologías, creencias, códigos morales y tradiciones existentes. Sin embargo, algunos países de la Unión Europea, como Suecia cuentan con una ley para los biobancos, Islandia tiene una normativa específica para su banco de datos poblacionales pero aún no se cuenta con una legislación definida para los Bancos de Tumores por esta razón algunos países utilizan las leyes que regulan la donación de órganos o los estudios post mortem para el uso de tejidos para la investigación como es el caso de España. En Estados Unidos los procedimientos para la

investigación clínica se encuentran bien definidos y son aplicables a los Bancos de Tumores.

Existen Redes de Bancos de Tumores que fortalecen a los Bancos de Tumores ya establecidos, apoyan el desarrollo de nuevos biobancos y proporcionan protocolos estándar y normas ético-legales comunes para todos los bancos afiliados a la red, con la finalidad de facilitar el intercambio de información, brindar mayor accesibilidad a las muestras biológicas y favorecer el desarrollo de estudios moleculares evitando los sesgos en estudios multicéntricos. Los Bancos de Tumores de países como EU, Canadá, España, Brasil se han agrupado en redes, hasta consolidar la creación de Redes virtuales como la de TuBaFrost, la cual permite la comparación entre muestras y facilita la selección adecuada del tejido al incluir imágenes histológicas de alta calidad, haciendo uso de la tecnología computacional.

La infraestructura necesaria para el desarrollo y mantenimiento de los Bancos de Tumores representa inicialmente un alto costo financiero lo cual implica un obstáculo significativo en los países en desarrollo. En los Bancos de Tumores que se encuentran actualmente en funcionamiento las Instituciones de Investigación y Hospitales son los únicos encargados del desarrollo y el mantenimiento de Bancos de Tumores (infraestructura, gestión de datos y gastos, necesarios para su funcionamiento) por lo que es deseable el apoyo del sector público y privado (gobierno, organismos nacionales e internacionales) y la contribución financiera de los usuarios del Banco de Tumores (investigadores del sector público o privado) cubriendo los costos de recolección, almacenamiento, procesamiento y envío del material biológico (en ningún caso el material biológico debe de estar sujeto a algún tipo de venta), para la consolidación y funcionamiento de estas

organizaciones imprescindibles para el desarrollo de la investigación biomédica.

México aun no cuenta con un Banco de Tumores, las razones pueden ser múltiples como la falta de apoyo financiero, la deficiencia de infraestructura e instalaciones técnicas, la carencia de normas éticas y legales adecuadas que regulen y respalden estas organizaciones y la cooperación insuficiente del personal de salud ya que en algunos casos los cirujanos no sienten confianza para participar en la actividades del Biobanco dificultando la obtención del tejido. Por lo que sería conveniente dar a conocer a todo el personal de salud la importancia que tienen el manejo adecuado de la muestra biológica y su trascendencia en el beneficio a la sociedad, a la comunidad científica y a los pacientes y sus familiares ya que contribuirían en la búsqueda de nuevas herramientas para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Es indispensable generar un cambio en la mentalidad del personal de salud, de los investigadores y de los pacientes para ampliar su criterio y favorecer los avances de la investigación en medicina.

Con la presente revisión se busca aportar la información relevante sobre la importancia y la organización de los Bancos de Tumores, se reúnen los protocolos empleados por algunos Biobancos con fines de investigación internacionales que se consideran más importantes con la finalidad de brindar fácil acceso a dicha información la cual puede servir de guía para promover el desarrollo de un Banco de Tumores en México.

5. Conclusiones

- Los Bancos de Tumores permiten el acceso a muestras biológicas humanas de alta calidad vinculadas a la información clínica del paciente para la investigación promoviendo el desarrollo de nuevas técnicas para el diagnóstico y tratamiento del cáncer.
- Es necesario que los Bancos de Tumores cuente con protocolos para la recolección, procesamiento y almacenamiento de las muestras con el fin de garantizar su calidad.
- Los Bancos de Tumores deben estar regulados por un CE y un Comité Científico que garanticen el buen uso de las muestras biológicas humanas con fines de investigación.
- Todos los Bancos de Tumores debería de ubicarse en el contexto legal del país al que pertenece y cumplir con una legislación internacional para el intercambio de muestras.
- Las actividades del Banco requieren de la formación y cooperación de equipos multidisciplinarios así como la optimización de recursos humanos y financieros para avanzar en la investigación oncológica
- Los Bancos de Tumores deberían formar parte importante de las estrategias de salud para promover, apoyar e incentivar la investigación oncológica básica y clínica de nuestro país.
- Los Bancos de Tumores son una herramienta importante para el avance, beneficio y fortalecimiento de la medicina traslacional.

6. Bibliografía

1. World Health Organization [online]; [consultado 25-03-2009]
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html>
2. Olmos D, Ribelles N, Tumor banks for genomic and proteomic research, *Rev Oncol* 2004; 6: 381-90.
3. Andonegui M, Relevancia de la Investigación en Cáncer, *Cancerología* 1 2006 : 226-227
4. University of Virginia Health System [online]; [consultado 26-07-2009]
<http://www.healthsystem.virginia.edu/UVAHealth/hubcancer/overview.cfm>
5. National cancer Institute [online]; [consultado 26-07-2009]
<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es/explicacion-basica>
6. National Cancer Institute [online]; [consultado 30-09-2009]
<http://surveillance.cancer.gov/statistics/types/mortality.html>
7. World Cancer Report 2008 [on line]; [consultado 30-09-2009]
<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/>
8. INEGI [online]; [actualizado 04-02-09]; [consultado 29-09-2009]
<http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/contenidos/estadisticas/2009/cancer09.asp?s=inegi&c=2676&ep=8>
9. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M, Cancer Statistics 2009, *CA Cancer J Clin* 2009; 59: 225-249
10. Programas Nacionales de control del cáncer, OMS ,2004
[online]; [consultado 26-03-2009]
www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-NCCP.pdf
11. Strategies That Prevent, Cure and Care [consultado 29-09-09]
http://www.who.int/cancer/publicat/WHOCancerBrochure_2007_FINALweb.pdf
12. National Cancer Institute [online]; [consultado 30-09-2009]
(<http://surveillance.cancer.gov/statistics/types/survival.html>).

13. Acción Mundial Contra el Cáncer, OMS, 2005 [online]; [consultado 13-01-2010] www.who.int/cancer/media/AccionMundialCancerfull.pdf
14. National Cancer Institute SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Cancer Statistics Review 1975-2006 [consultado 30-09-09] http://seer.cancer.gov/csr/19752006/resultsmerged/topic_survival.pdf
15. Flores L, Salazar E, Duarte M, Torres G, Alonso P, Lazcano E, Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama, Salud Pública Mex 2008; 50: 119-125.
16. Sharma K, Mukhopadhyay A, Rath GK, Mohanti BK, Economic cost analysis in cancer management and its relevance today, Indian J Cancer 2009; 46: 184-189.
17. Chang S, Long S, Kutikova L, Bowman L, Finley D, Crown W, Bennett C, Estimating the cost of cancer: Results on the Basis of Claims Data Analyses for Cancer Patients Diagnosed With Seven Types of Cancer During 1999 to 2000, J. Clin. Oncol, 2004; 22: 3524-3530
18. Kim J, Hahm M, Park EC, Park JH, Park JH, Eun S, Gyeong S, Economic Burden of Cancer in South Korea for the Year 2005, J Prev Med Public Health 2009; 42: 190-198
19. Noticias [actualizado 20-06-2005]; [online]; [consultado 29-09-09] <http://terrannoticias.terra.es/sociedad/articulo/luchacancersuponegastosanitario361003.htm>
20. Knaul F, Ornelas H, Velázquez E, Dorantes J, Méndez O, Ávila L, El costo de atención Médica del cáncer mamario: el caso del Instituto Mexicano del Seguro Social, Salud pública de México, 2009; 51; 286-295
21. Márquez J, Rojas L, Ávila N, Pacheco C, Calderón F, El costo del cáncer de próstata. ¿Qué esperamos?, Rev Mex Urol, 2005; 65; 307-311

22. Auray C, Patenaude J, A Biobank management model applicable to biomedical research, BMC Medical Ethics 2006; 1-9
23. Cuestiones ético-jurídicas más relevantes en relación con los Biobancos [online]; [consultado 27-10-09] www.isciii.es/htdocs/centros/.../pdf/EUROBIOBANK-ESP.pdf -
24. Implicaciones jurídicas Biobancos [online]; [consultado 24-02-09] www.catedraderechoygenomahumano.es/.../Informe_final_completo.pdf -
25. Fernández P, Ferrer B, Campo E, Bancos de tumores: papel en la investigación biomédica del presente y el futuro, Cir Esp; 2004; 76:4-8
26. Liaño F, Torres AM, Biobancos: una nueva herramienta para la investigación clínica, Nefrología 2009; 29: 193-195
27. GeneWatch UK [online]; [consultado 27-08-2009] <http://www.genewatch.org/sub-507674>
28. Biobankcentral [online]; [consultado 20-09-2009] <http://www.biobankcentral.org/importance/what.php>
29. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura [online]; [consultado 20-09-2009] <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001361/136112so.pdf>
30. European Association of Tissue Banks [online]; [consultado 20-09-09] <http://www.eatb.org/>
31. Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares [online]; [consultado 23-03-2009] www.inin.mx/principal_miniportal.cfm?cve...
32. Asociación Latinoamericana de Bancos de Tejido [online]; [consultado 20-09-2009] http://www.alabat.org/index.php?option=com_content&view=article&id=51&Itemid=63
33. Galván R, Álvarez E, Briseño R, Banco de huesos y tejidos en México, Rev Mez Ortop, 2005; 7; 5-8

34. American Association of Tissue Banks [online]; [consultado 20-09-2009] www.aatb.org
35. Asia Pacific Association of Surgical Tissue Banking [online]; [consultado 20-09-09] <http://sunsite.nus.edu.sg/nuhtb/apastb.htm>
36. Diccionario Médico, 3a ed, España. Manuales Salvat, 1990, p239, 337
37. Mirabel V, Solves P, Larrea L, Roig R, Banco de tejidos y células. La experiencia de Valencia, España, Gac Méd Méx, 2007;2;69-75
38. Laboratorio de Procesamiento de Tejidos Biológicos Radioesterilizados [online]; [consultado 20-09-09] http://www.cchen.cl/27/2005/PDF/08Labo_Procesamiento.pdf
39. Banco de Huesos y Tejidos [online]; [consultado 20-09-09] <http://www.bancodehueso.org/>
40. Ramos L, Melchor J, Carrera J, Gutiérrez E, Marín M, Gómez C, Organización de un banco de tejidos en un servicio de cirugía plástica, Cir Plast, 2003;13: 81-88
41. Serrano M, Novello B, Valdez E, Ethical issues relating the banking of umbilical cord blood in Mexico, BMC Medical Ethics, 2009;10:1-8
42. DONORMO, [online]; [consultado 04-10-09] <http://www.fundacioncompartevida.org.mx/fundacion/index.htm>
43. Oktay K, Sonmezer M, Ovarian tissue banking for cancer patients, Human Reproductive, 2004; 19:477-480
44. Salud, Hospital Valenciano [online]; [consultado 08-10-09] http://www.iec.cat/recull/ficheros/2004/11_nov/82474.pdf
45. Creación del Biobanco de Fracaso Renal Agudo de la comunidad de Madrid www.cultek.com/.../MICRONIC_RAMON_y_CAJAL-Poster_SEN_2008_Biobanco.pdf
46. European network of DNA, Cell and Tissue banks for Rare Diseases (eurobiobank) [online]; [consultado 26-08-2009] http://www.eurobiobank.org/es/information/info_institut.htm

47. Australasian biospecimen network [online]; [consultado 26-08-2009] <http://www.abrn.net/>
48. García M, Banco de Tumores pediátricos: un desafío, Arch Argent Pediatr , 2008; 106: 351-360
49. Hospital AC Camargo de Brasil [online]; [consultado 30-08-2009] <http://www.accamargo.org.br/es/index.php?page =488>
50. Herpel E, Loleganova N, Schirmacher P, Gewebebank des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen, 2008; 29: 204-209
51. Carvalho L, Bernardo T, Tavares M, Cotovio P, Mação P, Oliveira C, Banco de Tumores. Imperativo na Medicina, Acta Med Port, 2007; 20: 325-333
52. Requisitos Mínimos Para o Estabelecimento de um Banco de Tumores [online]; [consultado 17-11-09] www.portaldasaude.pt/NR/.../requisitosparaobt_finalissima_09012008.pdf
53. Banco de Tumores de Chile [online]; [consultado 29-06-2009] www.bancodetumores.cl
54. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor01.asp>
55. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor02.asp>
56. Common Minimum Technical Standards and Protocols for Biological Resource Centres Dedicated to Cancer Research, OMS E IARC, 2007 [online]; [consultado 09-11-09] www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/.../Standards_ProtocolsBRC.pdf
57. Models for Tumor Bank Programs in Canada [online]; [consultado 27-10-09] <http://www.cihr-irsc.gc.ca/e/24198.html>
58. Roa I, Artigas C, Banco de tumores en Chile, su aporte a la investigación: resultados de un proyecto piloto, Rev Med Chile, 2008; 136: 733-740

59. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor04.asp>
60. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor03.asp>
61. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH, Laboratory Methods in Histotechnology, Washington D.C, American Registry of Pathology, 1994, pp 23-39
62. Martoja R y Martoja-Pierson M, Técnicas de histología animal, Toray-Masson, 1970, pp
63. Rosas J, Comité de Ética, responsabilidades y retos, Rev Esp Med Quirurgicas, 2004;9:4-5
64. Hospital Cruces [online]; [consultado] www.hospitalcruces.com/documentos/periodico/Diciembre_2008.pdf.
65. El Instituto Roche y el CNIO organizan una jornada sobre las implicaciones ético-legales y sociales del uso de los bancos de tumores [online]; [consultado 03-03-09] http://www.redaccionmedica.com/~redaccion/banco_tumores.doc
66. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor06.asp>
67. Casas J, Unidad de criopreservación de muestras biológicas, An. Sist. Sanit. Navar. 2004;27;77-86
68. Cambon A, Rial E, Knoppers B, Trends in ethical and legal frameworks for the use of human biobanks, Eur Respir J, 2007; 30:373-382
69. Linares J, Bosch C, Carballo L, Fernández J, El Consentimiento Informado, una necesidad de la Investigación Clínica en seres humanos, Rev Cubana Invest Biomed 2001;20:150-8
70. Guías Operacionales Para Comités de Ética que evalúan Investigación Biomédica [online]; [consultado 26-11-09] apps.who.int/tdr/publications/training...biomedical.../ethicssp.pdf –

71. Salvaterra E, Lecchi L, Giovanelli S, Butti B, Bardella M, Bertazzi P, Bosari S, Coggi G, Coviello D, Lalatta F, Moggio M, Nosotti M, Zanella A, Rebullà P, Banking together, *EMBO reports*, 2008; 9: 307-313
72. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/colaborar/comocolaborar.asp>
73. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor06.asp>
74. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor05.asp>
75. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/programas/progTumor07.asp>.
76. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas [online]; [consultado 24-09-2009] <http://www.cnio.es/es/publicaciones/avanzada.asp>
77. The European Human Tumor Frozen Tissue Bank [online]; [consultado 04-09-2009] www.tubafrost.org
78. Riegman P, Llombart A, OEIC Tubafrost tumor banking, *Tumori*, 2008; 94: 160-163
79. European Organisation Research and Treatment of Cancer [online]; [consultado 25-09-2009] <http://www.eortc.be/vtb/vtbwebsite/TuBaFrost2.asp>
80. Hospital AC Camargo [online]; [consultado 30-08-2009] <http://www.hcanc.org.br/es/index.php?page=484>
81. Hospital AC Camargo [online]; [consultado 30-08-2009] <http://www.accamargo.org.br/es/index.php?page=485>
82. Instituto Nacional del Cáncer [online]; [consultado 30-08-2009] http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1094
83. Hospital del Cancer de Barretos [online]; [consultado 30-08-2009] <http://www.hcancerbarretos.com.br/modules.php?name=News&file=article&sid=932>

84. Cooperative Human Tissue Network, National Cancer Institute [online]; [consultado 26-10-2009] www.chtn.nci.nih.gov/
85. Cooperative Human Tissue Network, National Cancer Institute [online]; [consultado 26-10-2009] www.chtn.nci.nih.gov/about.html
86. Cooperative Human Tissue Network, National Cancer Institute [online]; [consultado 26-10-2009] www.chtn.nci.nih.gov/bioespecimens.html
87. Cooperative Human Tissue Network, National Cancer Institute [online]; [consultado 26-10-2009] www.chtn.nci.nih.gov/access.html
88. Cooperative Human Tissue Network, National Cancer Institute [online]; [consultado 26-10-2009] www.chtn.nci.nih.gov/impact.html
89. Red Canadiense de Tejidos Humanos [online]; [consultado 11-01-2010] <http://www.ctrnet.ca/>
90. Red Canadiense de Tejidos Humanos [online]; [consultado 11-01-2010] <http://www.ctrnet.ca/charter>
91. British Columbia Cancer Agency [online]; [consultado 11-01-2010] <http://www.bccancer.bc.ca>
92. British Columbia Cancer Agency [online]; [consultado 11-01-2010] <http://www.bccrc.ca/ttr/ItmPrivacyConfidentiality.html>
93. Ovarian Cancer Canada [online]; [consultado 11-01-2010] <http://www.ovariancanada.org/About/Research-Programs.aspx>
94. OvCaRe [online]; [consultado 11-01-2010] <http://ovcare.ca/research/platforms.php>
95. Roles of Biological Resource Centres in Cancer Research [online]; [consultado 30-09-09] <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk2/standardsBRC-6.pdf>

Anexos

1. Red de Bancos de Tumores de España

1.1. Solicitud del Tejido

Para solicitar tejido de la Red de Bancos de Tumores deberán enviarse a la oficina central de la RBT un original y dos copias de los siguientes documentos:

- Impreso de solicitud debidamente cumplimentado
- Una memoria explicativa del proyecto, redactada en castellano o inglés, según formatos oficiales (Plan Nacional, FIS, etc.).
- Justificación detallada de la necesidad del tejido y protocolos requeridos.
- Documentación justificativa de la financiación del proyecto.

Los formularios y documentación correspondiente ha de ser enviada a:
Dr. Manuel M. Morente Banco de Tumores Programa de Patología Molecular.

Título del proyecto:

Investigador principal:

Nombre y apellidos:

Departamento / Unidad:

Institución:

Dirección postal:

Teléfono:

E.mail:

TEJIDO SOLICITADO

Tipo de neoplasia(s) requerida(s):

Localización anatómica:

Características de la neoplasia:
(Grado, estadio, etc.)

Tejido normal del mismo paciente: No Fijado Congelado

Validez de tejido previamente tratado por radio- y/o quimioterapia: Si No

Validez de tejido procedente de estudio necrópsico: Si No

Limitaciones de género y/o edad:

Nº total de casos requeridos:

Cantidad de tejido para cada muestra:

Bloque tejido congelado:

Bloque tejido fijado:

Cortes histológicos:

Cortes 10-15µ :

Otros: (Comentarios)

RECEPCION DE MUESTRAS

Nombre y apellidos:

Departamento / Unidad:

Institución:

Dirección postal:

Teléfono:

E-mail:

Fecha de inicio para la recepción de muestras:

Descripción detallada de los requerimientos de tejido:

Documentos a adjuntar (por triplicado):

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Memoria global del proyecto según formatos oficiales (Plan Nacional, FIS, etc.). |
| <input type="checkbox"/> | Justificación detallada de la necesidad del tejido y protocolos requeridos. |
| <input type="checkbox"/> | Documentación justificativa de la financiación del proyecto. |

Remitir a: Dr. Manuel M. Morente
Banco de Tumores
Programa de Patología Molecular
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Melchor Fernández Almagro, 3
28029 Madrid

En cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos de que los datos que se recojan en el presente formulario serán incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos cuya titularidad corresponde al Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), con la finalidad de gestionar los clientes de los servicios prestados por el Centro. A tales efectos, usted podrá ejercer sus derechos de oposición al tratamiento descrito, así como los derechos de acceso, cancelación y rectificación, reconocidos por la citada normativa en materia de protección de datos de carácter personal, mediante el envío de carta certificada a la siguiente dirección:

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas
Unidad de Banco de Tumores
c/ Melchor Fernández Almagro, 3
28029 MADRID – ESPAÑA

1.2. *Protocolos*

1.2.1. Traslado del tejido desde los quirófanos hasta el Servicio de anatomía Patológica

Las piezas quirúrgicas han de ser recogidas en el quirófano inmediatamente tras ser extirpadas, y transportadas sin fijar al Servicio de Anatomía Patológica. Este tránsito ha de llevarse a cabo con la máxima celeridad para minimizar la acción de los fenómenos hipóxicos sobre la expresión génica. Este protocolo se seguirá para cualquier biopsia o pieza quirúrgica cuyo posible diagnóstico implique a cualquier tipo de neoplasia maligna.

El mejor método de traslado de las piezas es sin incluir en ningún tipo de líquido, sino simplemente en un recipiente cerrado y con igual celeridad que si se tratase de una biopsia intraoperatoria.

1.2.2. Primer examen de la biopsia o pieza quirúrgica

Será el patólogo quien decidirá si es posible separar uno o más fragmentos para ser congelados sin que esta maniobra afecte al correcto diagnóstico anatomopatológico del proceso.

El material seleccionado para congelación deberá corresponder, en la medida de lo posible, a uno ó dos fragmentos de 1,5 x 1,5 x 0,4 cm. Deberán evitarse aquellas áreas con masivos fenómenos isquémicos y/o necróticos. Por cada fragmento congelado se seleccionará un fragmento de tejido de semejantes dimensiones, en continuidad con el material congelado. Este segundo fragmento será el seleccionado para fijación en formol, informará acerca de la cantidad de tumor presente en el bloque y servirá para estudios inmunohistoquímicos y moleculares adicionales. Todo este proceso ha de realizarse en las mejores condiciones de asepsia posibles.

1.2.3. Tejido no neoplásico

Siempre que sea posible, se seleccionará otro par de fragmentos, tanto para congelación como para fijación e inclusión en parafina, correspondiente a tejido no neoplásico, lo más celular posible.

Algunos estudios precisarán de la captación de mucosa bucal como fuente de tejido en fresco. En estos casos se deberá pasar un cepillo citológico o una torunda por la cara interna de la mejilla, después de haber procedido a enjuagar la cavidad bucal con un líquido antiséptico. Tras la toma, cortar el extremo de la torunda, introducir en un criotubo con agua destilada y dejar bien tapado durante 2-3 horas para que las células se disuelvan en el medio. Tras ese periodo desechar el extremo de torunda y centrifugar el criotubo con el agua destilada y el componente celular durante 10 minutos a 3.000 rpm. Desechar el máximo de agua destilada posible para aislar el pellet celular resultante. Tapar perfectamente el criotubo, congelar por inmersión en nitrógeno líquido o isopentano y almacenar como si fuese una muestra tisular convencional.

1.2.4. Fijación y procesamiento

El tejido, tanto normal como neoplásico, seleccionado para fijación e inclusión en parafina se distribuirá en fragmentos no superiores a 1,5 x 1 x 0,5 cm. Y se fijarán en formol tamponado al 10% durante un mínimo de 16 y un máximo de 48 horas, tras lo cual se incluirá en parafina según técnicas convencionales. Estos fragmentos especialmente seleccionados se incluirán en un cassette histológico de color característico, debidamente identificado.

1.2.5. Congelación

Muestras en congelación



Las muestras se congelarán debidamente identificadas en criomoldes de plástico (P.ej.: Crymold standard, 25x20x5 mm, Tissue-Tek 4557, Distribuidor Bayer S.A) embebidas en un medio criosolidificable (OCT-Compound, Tissue-Tek 4583, Distribuidor Bayer S.A) mediante inmersión en un medio altamente criogénico que permita la congelación rápida.

El medio ideal para congelación rápida es isopentano enfriado hasta su punto de congelación (-160°C). Para lograr esto se ha de incluir el recipiente que contiene el isopentano en otro conteniendo nitrógeno líquido. El punto de congelación corresponde aproximadamente con el momento en que comiencen a formarse gotas opacas en el isopentano. El proceso de enfriamiento del isopentano se facilita manteniéndolo dentro de un arcón congelador a -80°C.

La inmersión directa en isopentano enfriado a -80°C (mantenido en arcón congelador) o a temperaturas en torno a -50°C (Histobath®, y similares) son igualmente métodos válidos y de mayor sencillez.

La congelación mediante inmersión directa en nitrógeno líquido es un método válido, si bien es más lesivo para el tejido y dificulta el examen microscópico posterior, especialmente cuando se precise realizar técnicas de microdissección. El nitrógeno líquido se vaporiza al entrar en contacto con el tejido, provocando una congelación irregular. Por el contrario el isopentano permanece en estado líquido evitando estos

artefactos, y al ser altamente crioconductor permite una congelación especialmente rápida.

Ha de evitarse de forma absoluta la congelación lenta mediante inserción del tejido en frigorífico, arcón congelador o criostato, ya que dificulta mucho la realización de posteriores cortes de criostato de buena calidad por la formación de cristales de hielo.

1.2.6. Conservación del tejido fijado

Muestras incluidas en parafina



Los bloques de tejido fijado e incluido en parafina previamente seleccionados para su disponibilidad por el CNIO, conteniendo bien tejido neoplásico como no neoplásico, se identificarán convenientemente con el fin de no ser usados para diagnóstico, excepto que esto sea realmente necesario.

Se podrán conservar en archivadores específicamente dispuestos para este fin hasta que sean requeridos para algún proyecto concreto o bien en los archivadores propios del material diagnóstico del Hospital.

Los tejidos fijados se conservarán en los propios Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales concertados o colaboradores, excepto que algún Centro prefiera que sean mantenidos temporal o definitivamente en el CNIO.

1.2.7. Conservación del tejido congelado

Los bloques de tejido congelado e incluido en criomoldes con OCT, previamente seleccionados para su disponibilidad por el CNIO, conteniendo tanto tejido neoplásico como no neoplásico, se identificarán convenientemente con el fin de no ser usados para diagnóstico, excepto que esto sea realmente necesario.

El tejido se almacenará a temperaturas inferiores a -75 °C en arcones con las necesarias medidas de seguridad para evitar su descongelación y/o su exposición a grandes diferencias de temperatura.

Los criomoldes debidamente identificados se archivarán en cajas especialmente diseñadas hasta que sean requeridos para algún proyecto concreto.

Los tejidos congelados se conservarán en los propios Servicios de Anatomía Patológica de los Hospitales concertados o colaboradores, excepto que algún Centro prefiera que sean mantenidos temporal o definitivamente en los locales del PPM del CNIO.

1.3. *Publicaciones*

Durante el periodo 1999-2010 se han publicado aproximadamente 1270 artículos utilizando muestras biológicas de la RBT del CNIO, a continuación se presentan algunos ejemplos:

- Sánchez B, Sánchez A, Montalbán C, et al, **A TaqMan low-density array to predict outcome in advanced Hodgkin's lymphoma using paraffin-embedded samples**, Clin Cancer Res, 2009, 15;15:1367-75. The Lymphoma Group and Tumour Bank Network, Department of Molecular Pathology, Spanish National Cancer Centre, Madrid, Spain.

- Alonso SR, Tracey L, Ortiz P, et al, **A high-throughput study in melanoma identifies epithelial-mesenchymal transition as a major determinant of metastasis**, *Cancer Res*, 2007, 1;67:3450-60.
Molecular Pathology Programme and Histology and Immunohistochemistry Unit, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain.
- Sánchez A, Montalbán C, de la Cueva P, et al, **Tumor microenvironment and mitotic checkpoint are key factors in the outcome of classic Hodgkin lymphoma**, *Blood*. 2006, 15;108:662-8.
Spanish Hodgkin Lymphoma Study Group.
The Tumor Bank Network and the Histology and Immunohistochemistry Unit, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid.
- Sarrió D, Rodríguez-Pinilla SM, Dotor A, Calero F, Hardisson D, Palacios J, **Abnormal ezrin localization is associated with clinicopathological features in invasive breast carcinomas**, *Breast Cancer Res Treat*. 2006;98:71-9.
Breast and Gynaecological Cancer Group, Molecular Pathology Programme, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, Spain.
- Sánchez-Beato M, Sánchez E, González-Carreró J, Morente M, et al, **Variability in the expression of polycomb proteins in different normal and tumoral tissues. A pilot study using tissue microarrays**, *Mod Pathol*. 2006;19:684-94.
Lymphoma Group, Molecular Pathology Programme, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, Spain. msbeato@cniio.es

2. The European Human Tumor Frozen Tissue Bank (TuBaFrost)

2.1. *Publicaciones*

Desde su creación la Red virtual TuBaFrost ha contribuido con diversas publicaciones utilizando muestras de tejido provenientes de esta red, algunos de estos artículos se presentan a continuación:

- Riegman PH, Bosch AL; OECI TuBaFrost Consortium. **OECI TuBaFrost tumor biobanking**, Tumori, 2008;94:160-3.
- Mager SR, Oomen MH, Morente MM, Ratcliffe C, Knox K, Kerr DJ, Pezzella F, Riegman PH. **Standard operating procedure for the collection of fresh frozen tissue samples**, Eur J Cancer. 2007;43:828-34.
- Isabelle M, Teodorovic I, Oosterhuis JW, et al, **Tubafrost Consortium. Virtual microscopy in virtual tumor banking**, Adv Exp Med Biol. 2006;587:75-86.
- Riegman PH, Oomen MH, Dinjens WN, et al, **TuBaFrost: European virtual tumor tissue banking**, Adv Exp Med Biol. 2006;587:65-74.
- Van Veen EB, Riegman PH, Dinjens WN, et al, **TuBaFrost 3: regulatory and ethical issues on the exchange of residual tissue for research across Europe**, Eur J Cancer, 2006;42(17):2914-23.
- Teodorovic I, Therasse P, Spatz A, Isabelle M, Oosterhuis W. **Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences**, Eur J Cancer, 2003;39(16):2256-63.

3. Banco de Tumores de Brasil

3.1. Personal

Director del BT: José Claudio Casali da Rocha

Coordinador del Laboratorio: Claudio Gustavo Stefanoff

Asistente de Investigación: Luciana de Castro Ulloa

Asistente de Investigación: Letícia Batista Moulin

Técnico para la recolección, procesamiento y almacenamiento de la muestra: Ricardo de Souza Moura, Paulo César de Oliveira Moraes, Giovani dos Santos Borges y Fernando José Martins Pereira

Analista de sistemas: Marcio Costa y Vagner de Souza

Coordinador de la Información: Antonio Augusto

Coordinadora de Enfermería: Maria Teresa dos Santos Guedes

Coordinación para la Prevención y Vigilancia (CONPREV): Ana Mendonça



3.2. Publicaciones

El Banco de Tumores del Hospital AC Camargo de Brasil ha realizado publicaciones con muestras obtenidas de dicho BT, algunas de ellas se muestran a continuación:

- Anacleto C, Leopoldino AM, Rossi B, et al, **Colorectal cancer "methylator phenotype": fact or artifact?**, Neoplasia. 2005; 7: 331-5
Departamento de Bioquímica e Imunologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 31270-910 Brazil.
- Parmigiani RB, Bettoni F, Vibranovski MD, et al, **Characterization of a cancer/testis (CT) antigen gene family capable of eliciting humoral response in cancer patients**, Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 28; 103:18066-71.
- Yoshimoto M, Cunha IW, Coudry RA, et al, **FISH analysis of 107 prostate cancers shows that PTEN genomic deletion is associated with poor clinical outcome**, Br J Cancer. 2007, 3; 97:678-85.

4. Banco de Tumores de Chile

4.1. Solicitud del tejido

	Banco de Tumores - Chile	
Formulario Solicitud de Tejido para Investigación		
Investigador Principal		
Nombres		
Apellidos		
RUT		
Institución		
Facultad		
Departamento/ Unidad		
País		
Ciudad		
Teléfono		
e-mail		
Dirección postal para envío de muestras		
Proyecto		
Título del Proyecto		
Resumen del Proyecto		
Objetivos		
Integrantes del Equipo de Investigación (nombre completo y correo electrónico)		
Institución Patrocinadora		



Formulario Solicitud de Tejido para Investigación

Tipo de Tejido Solicitado

Organo o Tejido	
Diagnóstico	
Tipo histológico	
Otros (estadios de la neoplasia, sexo, edad)	

Fecha en que necesita las muestras en su centro de investigación.

Mes:	Día:	Año:
------	------	------

Especificaciones Técnicas

Cada muestra solicitada se enviará con su correspondiente placa teñida con Hematoxilina-Eosina, de manera de presentar el tipo de tejido ofrecido.

Requerimiento del investigador	Tejido Neoplásico	Tejido Control - Normal
Cortes histológicos*		
Cortes congelados con OCT*		
Cortes congelados con RNA-later*		
Cortes congelados sin Crioprotector*		
ADN**		
ARN**		

*-Por favor especificar número y espesor de los cortes. Cantidad de tejido en mg.

**-Especificar número de muestras y concentración (ug/ul) yield.

Nombre y Firma Investigador

Fecha

Recepción

Fecha

Nota: Enviar el formulario con los antecedentes solicitados y requerimientos del investigador, adjuntando carta de solicitud al Director del Banco de Tumores, Dr. Iván Roa Esterio. e-mail:

iroa@bancodetumores.cl

<http://www.bancodetumores.cl>

4.2. *Protocolos*

La finalidad del Banco de Tumores (BT), es el almacenamiento y conservación de muestras biológicas humanas destinadas a investigación.

Por lo cual, tanto el procesamiento, la conservación de ellas, así como su diagnóstico son fundamentales. Durante el procesamiento de las muestras se debe adoptar las medidas de bioseguridad necesarias para el manejo y asegurar la calidad de este tipo de muestras biológicas.

4.2.1. Obtención de las muestras

La rapidez en la obtención de la muestra permitirá una mejor calidad de la misma, sobre todo cuando se pretende la extracción de ácidos nucleicos, en particular ARN. Por lo que es recomendable un inmediato traslado de los especímenes quirúrgicos a la Unidad de Anatomía Patológica, donde se realizará el procedimiento.

Las muestras de tejidos quirúrgicos que se almacenan deben cumplir con los siguientes requisitos:

1. Tener el consentimiento informado del paciente.
2. Que no interfiera ni con el diagnóstico histopatológico del caso, ni con su uso para determinar otros parámetros pronósticos. Por tanto, sólo podrá utilizarse el material excedente de los anteriores fines.
3. El procedimiento deberá ser realizado por una persona capacitada para asegurar la calidad del tejido y su utilidad futura.
4. Deberá regirse estrictamente por el protocolo de manejo y conservación de muestras.

En términos generales pueden ser utilizadas para un banco de tumores y estudios moleculares: tejidos (biopsias), citologías (por punción, aspiración, descamación, etc.), sangre, plasma, suero y material de

autopsia. Para cada uno de ellos se deben considerar una serie de elementos que alteran la integridad del ADN, ARN y proteínas.

Uno de los aspectos más importantes es la representatividad de la muestra por lo cual el rol del Patólogo en su selección es indispensable. Es recomendable decidir si se almacenarán indiscriminadamente todas las muestras recibidas de los servicios de Anatomía Patológica, o si habrá una selección basada en criterios de interés del propio servicio o de los grupos solicitantes.

Siempre que sea posible al obtener tejido patológico (Ej. tumoral) debería hacerse esfuerzo por obtener tejido control normal, que será imprescindible en muchos estudios moleculares. Cuando esto último no sea posible, se puede plantear la toma de muestras de sangre u otros como raspadas de mucosa bucal.

4.2.2. Manejo de muestras

Aunque no se pueda garantizar condiciones de esterilidad en la toma de muestras, deben tomarse las mayores precauciones en el procesamiento para evitar la contaminación del tejido de interés.

Precauciones generales:

1. Uso de guantes y mascarilla a lo largo de todo el proceso, para evitar contaminación tanto de la muestra como del manipulador. Todas las muestras deben ser consideradas potencialmente infecciosas.
2. Uso de bisturí desechables, tijeras y pinzas libres de ADN. Para eliminar cualquier partícula de ADN, el material no desechable deberá sumergirse en 3 soluciones de lavado (Sol. Cloro 0,5% X 15 mín, agua destilada y alcohol 96%).
3. Siempre que se trabaje con tejido tumoral y tejido control normal del mismo caso, se debe realizar primero la toma del tejido normal y en segundo lugar el tejido tumoral.

4. Todos los cortes de las muestras deben realizarse sobre una superficie limpia, libre de ADN, la que se puede cubrir con papel desechable. Es recomendable que esa superficie se mantenga sobre una base refrigerada.
5. Las muestras deben tomarse de las áreas mejor conservadas, evitando las zonas de necrosis, licuefacción, isquemia, etc.
6. Para una mejor identificación de las muestras, se puede trabajar con insertos de colores para los criotubos de almacenamiento.

Material y reactivos:

Estanque de Nitrógeno líquido

Congelador -80°C

Crio-guantes

Crio-tubos de 1,2-2ml

Gradilla

Bisturí

Pinzas y Tijeras

Placas petri

Cassette para inclusión

Marcador para bajas temperaturas

Alusaplast

Isopentano

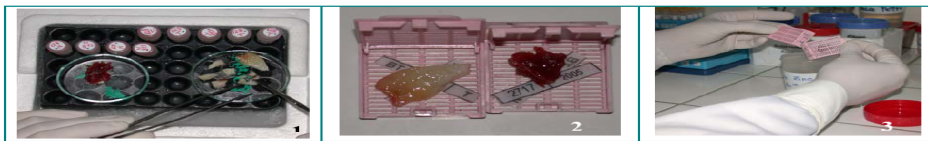
OCT (Optimal Cutting Temperature)

RNAlater (Qiagen)

Formalina tamponada

4.2.3. Recolección y procesamiento de la muestra

1. Marcar los criotubos que se van a utilizar, identificando "Tumor" y "Normal"
2. Obtener la muestra en placa petri y mantenerla sobre la base refrigerada.
3. Realizar rápidamente cortes del tejido control y tumoral (cortes de 10x5x1 mm) (Fig. 1). Idealmente realizar 6 cortes de tejido por caso: 2 para conservar con OCT, 1 con RNAlater y 2 sin aditivos. (Fig. 1).
4. El trozo de tejido que se conservará con RNAlater, debe cortarse en pequeños fragmentos aproximadamente de 1x1x1 mm. Mezclar para que todos los trocitos de tejido queden en contacto con la solución. Este tubo debe permanecer a temperatura ambiente, al menos 30 minutos antes de congelar (mencionar el protocolo de Qiagen).
5. Guardar un trozo de tejido en formalina tamponada para control histológico e inmunohistoquímico (Fig. 2 y 3). El periodo de fijación debe ser controlado (8-16hrs).



Dr. Iván Roa Esterio – TM. Carmen Gloria Artigas A.

6. Los criotubos con el tejido se sumergen en un frasco con Isopentano frío (Fig 4).
7. Este frasco con isopentano conteniendo las muestras, se introducen en el balón de Nitrógeno líquido por aproximadamente 3 minutos. En este proceso se debe utilizar guantes de seguridad y antiparras (Fig. 5).
8. Posteriormente se retira el frasco con isopentano de nitrógeno y se traspasan los tubos a un canister, manteniéndose congelados en

nitrógeno hasta su traslado a un congelador de -80°C o de -130°C (Fig. 6).

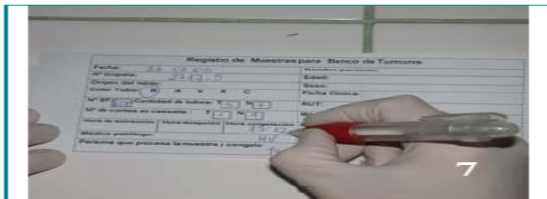
9. Adicionalmente, es recomendable tomar de cada muestra tumoral improntas sobre portaobjetos, que se fijan en alcohol o acetona y se pueden almacenar para su uso en estudios posteriores o teñir para control inmediato de calidad del tejido seleccionado.



10. Las inclusiones deben mantenerse almacenadas sin ser cortadas ni teñidas. Una copia representativa para el procesamiento de un nuevo caso.

11. Inmediatamente terminado el proceso, se deberá limpiar el área y los materiales utilizados y prepararlos para el procesamiento de un nuevo caso.

12. Completar los datos de la muestra en el formulario. Para cada caso se deberá registrar la hora de extracción de la muestra, la hora de recepción en el Laboratorio y la hora de congelación en Nitrógeno, así como la cantidad de tejido que fue posible almacenar (Fig. 7)



13. A ésta información se debe agregar los antecedentes del paciente, identificación de la muestra, consentimiento informado, resultado del examen histopatológico, entre otros; de manera de completar la Base de Datos Interna.

14. Es de suma importancia el correcto registro y almacenamiento de la información de los casos en todos los archivos, incluyendo el computacional.

5. Cooperative Human Tissue Network (CHTN)

5.1. *Compliance Policy Requirement for Data Use Agreement*

5.2. *CHTN Application*

5.3. *CHTN Processing fees*

Los documentos mencionados anteriormente, son archivos protegidos por derechos de autor, si desea obtener información acerca de ellos, consultar la página de internet de la Red Cooperativa de Tejidos Humanos:

<http://www.chtn.nci.nih.gov/forms.html>

5.4. *Protocolo de recolección de muestras*

1. Una lista de material biológico es requerida por los investigadores regionales y las peticiones que se han conectado a la red y actualizado continuamente.

2. Estas solicitudes de material biológico se corresponden con la resección quirúrgica de modo que cada caso proporciona máximos recursos de la muestra a distintos investigadores.

3. Cuando se identifica un modelo de investigación posible, la muestra se transfiere rápidamente de la sala de operaciones a un patólogo quirúrgico (o ayudante de anatomía patológica), que proporciona al personal de la CHTN los tejidos remanentes que no son necesarios para el diagnóstico.

4. Del mismo modo, las muestras de autopsia y las muestras de suero remanente / plasma no necesarias para el diagnóstico son transferidos por el personal de patología al personal de la CHTN.

5. Desde este punto, las muestras y líquidos de ambas resecciones quirúrgicas y autopsias se procesan de acuerdo a los protocolos de los investigadores individuales.

Los protocolos del procesamiento y almacenamiento de las muestras de la CHTN no se encuentran disponibles, ya que esta red proporciona un manejo prospectivo de tejidos malignos, benignos, enfermos y no afectados (normal adyacente). Esto significa la CHTN provee tejidos humanos consistentes y de alta calidad basados en los requisitos específicos de cada investigador.

5.5. Publicaciones

La CHTN ha contribuido desde su inicio (1987) a un amplio rango de avances científicos en investigaciones sobre cáncer y otras disciplinas biomédicas. Durante los últimos 10 años, más de 1500 publicaciones han resultado de estudios que utilizaron muestras de la CHTN, estas muestras han contribuido a descubrimientos del papel de las alteraciones genéticas en el inicio, progresión y metástasis del cáncer y estudios para mejorar la exactitud diagnóstica y la clasificación de los tumores.

A continuación se presentan algunas de las publicaciones realizadas con muestras biológicas de la CHTN:

- Clausen KP, Grizzle WE, LiVolsi V, Newton WA, Aamodt R, **The Cooperative Human Tissue Network**, *Cancer* 1989;63:1452-5.
- Merz JF, Sanker P, Taube SE, LiVolsi V. **Use of human tissues in research: clarifying clinician and researcher roles and information flows**, *J Invest Med* 1997;45:252-7.
- Grizzle WE, Fredenburgh J. **Avoiding biohazards in medical veterinary and research laboratories**, *Biotechnic & Histochem.* 2001;76:183-206.

- Grizzle WE, Aamodt R, Clausen K, LiVolsi V, Pretlow TG, Qualman S. **Providing human tissues for research: how to establish a program**, Arch Pathol Lab Med 1998; 122:1065-76.
- Grizzle WE, Sexton KC. **Development of a facility to supply human tissues to aid medical research**, Srivastava S, Henson DE, Gazadar, A, editors. Molecular Pathology of Early Cancer. Washington, DC: IOS Press; 1999. p371-83.
- Qualman SJ, France M, Grizzle WE, et al. **Establishing a tumor bank: banking, informatics and ethics**, Br J Cancer 2004; 90:1115-9.
- Jewell S, Srinivasan M, McCart LM, et al. **Analysis of the molecular quality of human tissue: an experience from the Cooperative Human Tissue Network**, Am J Clin Pathol 2002; 118:1-9.

6. Tumour Canadian Repository Network (CTRNet)

6.1. *Protocolos*

Los protocolos de la recolección, procesamiento y almacenamiento de las muestras biológicas de la CTRNet, se encuentran disponibles en la página de internet de la red:

<http://www.ctrnet.ca/operating-procedures>

6.2. *Publicaciones*

Algunos de los artículos publicados por la CTRNet se muestran a continuación:

- [Köbel M](#), [Kalloger SE](#), [Carrick J](#), et al, A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary, [Am J Surg Pathol](#). 2009; 33: 14-21.
Department of Pathology, Genetic Pathology Evaluation Centre of the Prostate Research Centre, Vancouver General Hospital and British Columbia Cancer Agency, Vancouver, BC.
- [Astanehe A](#), [Arenillas D](#), [Wasserman WW](#), [Leung PC](#), et al, Mechanisms underlying p53 regulation of PIK3CA transcription in ovarian surface epithelium and in ovarian cancer, [J Cell Sci](#). 2008 Mar 1; 121: 664-74.
Department of Obstetrics and Gynecology, University of British Columbia, Vancouver, Canada.
- [Guan Y](#), [Kuo WL](#), [Stilwell JL](#), et al, Amplification of PVT1 contributes to the pathophysiology of ovarian and breast cancer, [Clin Cancer Res](#), 2007; 13: 5745-55.
Life Sciences Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California 94720, USA.

- [Choi JH](#), [Choi KC](#), [Auersperg N](#), [Leung PC](#), Differential regulation of two forms of gonadotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid by gonadotropins in human immortalized ovarian surface epithelium and ovarian cancer cells, [Endocr Relat Cancer](#). 2006;13:641-51.
Department of Obstetrics and Gynecology, British Columbia Children's and Women's Hospital, Child and Family Research Institute, University of British Columbia, 2H-30, 4490 Oak St, Vancouver, British Columbia, Canada, V6H 3V5.
- [Ludwick C](#), [Gilks CB](#), [Miller D](#), [Yaziji H](#), [Clement PB](#), Aggressive behavior of stage I ovarian mucinous tumors lacking extensive infiltrative invasion: a report of four cases and review of the literature, [Int J Gynecol Pathol](#). 2005;24:205-17.
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Vancouver General Hospital and University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada.

7. Internacional Agency for Research on Cancer (IARC)

7.1. *Protocolos*

7.1.1. Collection of solid tissues

Solid tissues are collected by biopsy or during surgical procedures. Collection should be carefully planned with surgeons, clinical staff and pathologists. All materials and instruments should be prepared in advance. Detailed guidelines are presented in the Selected Protocols section.

1. The collection of samples for research should never compromise the diagnostic integrity of a specimen. Only tissue which is excess to diagnostic purposes can be collected for the resource.

2. All tissue should be treated as potentially infectious; the collection process should be carried out in the most aseptic conditions possible.

3. The intact surgical specimen or biopsy should be sent to pathology as soon as possible.

4. It is recommended that surgical specimens or biopsy be preserved within 1 hour of excision; however, tissue subject to a delay up to 2 hours should still be collected (Eiseman et al., 2003).

Detailed record of the timing of events from excision to fixation or freezing should be kept.

5. Each specimen receptacle must be clearly labelled. (*Figure 1*)



Figure 1

6. Transfer of specimens must be carried out as soon as possible in order to minimize the effect of hypoxia upon gene expression, degradation of RNA, proteins and other tissue components.
7. For transport from surgery to pathology, or to the repository, fresh specimens should be placed in a closed, sterile container on wet ice.
8. A pathologist should supervise the procurement of the tissue. The pathologist will examine the sample, and, allowing adequate tissue for diagnosis, will remove a portion of the tumour and adjacent normal tissue. If applicable, involved lymph nodes and metastasis will also be collected. Tissues must be sliced with sterile forceps and scalpel blades, and the staff must use sterile gloves.
9. Tissue bank staff must be present in pathology to freeze or fix the tissue as quickly as possible. Tissues must be snap frozen either directly or enclosed in a container immersed in the freezing medium (e.g. precooled isopentane). Liquid nitrogen is not recommended as a suitable freezing medium for direct snap freezing due to the potential formation of cryo-artefacts.
10. When dry ice/liquid nitrogen is not readily available, tissue collections into RNAlater may be a good alternative provided that this tissue is not required for diagnostic purpose, and permission is given by the pathologist.

7.1.2. Processing of solid tissues specimens

Careful and well-documented processing of tissue specimens is crucial to the overall usefulness of the repository as a resource for scientific research. This protocol for collecting and freezing tissue samples was developed within TuBaFrost, a European project aimed at producing a European virtual frozen tumour bank (TUBAFROST, 2003). We recommend using this protocol which contains choices and recommendations for preserving solid tissue.

7.1.2.1. Snap Freezing of Tissue

Safety

All procedures should be carried out in accordance with the local codes of practice. Working with liquid nitrogen and isopentane is hazardous— all procedures must comply with local safety rules specific to these chemicals. All tissue must be handled as if potentially infectious.

Collection of tissue

Ward

Consent must be obtained from patient before surgery (if applicable, according to the law in the collecting country)

Operating theatre

Deliver notification of tissue collection (and consent form if needed) to surgeon or flag up on operating list.

Surgeon

1. Complete pathology form (if possible in advance).
2. Perform operative procedure, record time of excision of specimen.
3. Place specimen in labelled sterile pot/bag and put on ice.

Operating theatre staff

Send fresh tissue specimen immediately to pathology department.

Histology Department

1. Notify pathologist and tissue bank research technician (if not already present).
2. Check paperwork and allocate pathology number to specimen as routine.

Pathologist

1. Macroscopically describe specimen as usual.
2. Using clean instruments and on a clean surface (sterile foil or clean dissection board), dissect the tissue specimen. Clean or change instruments between dissecting normal and tumour tissue.

3. Take representative parts of tissue for routine diagnosis (for fixation and embedding) as priority and decide if there is sufficient material available for the tissue bank.

4. Supply research technician with tissue sample(s) for cryostorage; representative parts of the lesion, normal tissue and pre-malignant conditions.

Technician

1. Prepare the tissue sample for snap-freezing on a clean surface and using clean instruments—change instruments between preparing normal and tumour tissue. The minimum size of tissue for snap freezing is approximately 0.5cm³, though the amount of tissue available will differ depending upon the sample site. Smaller fragments should still be snap-frozen and stored in the tissue bank. If there is sufficient material, freeze duplicate samples.

2. Pre-cool the freezing medium isopentane (2-methyl butane) to the moment when opaque drops begin to appear in the isopentane and the solution becomes misty; this will bring the isopentane towards its freezing point (-160°C), the optimal freezing point for the tissue.

Options:

A. LN2: suspend a vessel of isopentane in LN2

B. Dry ice: add dry ice (cardice) to the isopentane until a slush is formed, or by suspending a vessel of isopentane in dry ice.

3. Label cryovials, cryomolds or cryostraws with a barcode and/or sequential code (depending upon local laboratory practice). Use a waterproof pen able to withstand long-term storage at low temperatures.

The sequential code is the local inventory code and must not relate to the pathology number or other identifiers. If a barcode is used, readable recognition must also be included to make the sample identifier readable at institutions where there are no barcode readers.

4. Record the local sequential code, pathology number, date, lag time from excision to freezing, and the type of tissue (site and whether the sample is tumour/normal/premalignant) in the inventory book. If a barcode system is in use, this can be scanned into the Laboratory Information Management System and the above data recorded.

5. Freeze directly in isopentane. Do not remove the tissue from the isopentane until freezing is complete (only 5 seconds or less is needed depending on size) but ensure sample does not crack. Remove sample from isopentane and enclose in the labelled cryovial. Strive to snap freeze all tissue within 30 minutes of excision from patient. Tissue subject to a delay of up to 2 hours should still be collected and the delay noted within the local inventory database. Options for freezing:

A. Embed the tissue samples in optimal cutting temperature (OCT) compound and freeze in isopentane or freeze directly in isopentane. The isopentane used is either cooled by suspension in liquid nitrogen or through addition of dry ice. Do not remove the tissue from the isopentane until freezing is complete (5 seconds or less depending on size) but ensure sample does not crack. Remove sample from isopentane and enclose in the labelled cryovial.

B. Orientate the tissue on a piece of cork and an equally sized piece of Whatman paper soaked in physiologic salt solution. The isopentane used is either cooled by suspension in liquid nitrogen or through addition of dry ice. Do not remove the tissue from the isopentane until freezing is complete (5 seconds or less depending on size) but ensure sample does not crack. Remove sample from isopentane and enclose in the appropriate labelled storage vessel.

C. Embed samples in a cryosolidifiable medium in plastic cryomolds and immerse in the pre-cooled isopentane. The isopentane used is either cooled by suspension in liquid nitrogen or through addition of dry ice. Do

not remove the tissue from the isopentane until freezing is complete (5 seconds or less depending on size) but ensure sample does not crack.

D. If the cryostraw system is used introduce a carrot of tissue into the straw, thermically seal each extremity and place in liquid nitrogen.

Storage of tissue

Storage of tissue can be done according different protocols according the equipment available within the facility. Options for storage:

A. Transfer the snap-frozen sample from the isopentane to a pre-chilled storage container for transfer to either a locked -80°C freezer or liquid nitrogen storage facility in liquid or vapour phase. For storage longer than 5 years, liquid nitrogen is recommended.

B. Place cryostraws in a designated visotube within a goblet (removable liquid nitrogen storage elements) and place within the locked liquid nitrogen repository.

B1. Store duplicate samples in a different storage facility if this is available.

B2. Check the back-up system for the storage repository—either a back-up freezer running constantly or adequate supplies of liquid nitrogen.

B3. Record storage details in the inventory book and check earlier data that were entered. At a minimum the information recorded will include: inventory number (local sequential code), location, pathology number, type of tissue (site and also whether the sample is tumour/unaffected (normal)/pre-malignant), lag time between excision and freezing, and date.

B4. Transfer details to the computerized database system.

B5. Update the database when samples are moved or depleted.

1.1.1.1. Formalin Fixation

Formalin fixation is standard practice in most routine histopathology laboratories. The following guidelines address specific issues related to preservation of formalin-fixed specimens in BRCs.

1. Tissue specimens should not be bigger than 1.5 x 1 x 0.5cm.
2. Specimens will be fixed in fresh 10% neutral buffered formalin (NBF) Blue for a minimum of 4 and a maximum of 48 hours, after which time they will be embedded in paraffin following conventional techniques.
3. All reagents should be DNase- and RNase-free (e.g. prepared using DEPC water).
4. Fixation media such as Bouin's containing picric acid should be avoided, as this compound interferes with subsequent PCR analysis of extracted nucleic acids.
5. Alcohol fixation may be used as an alternative to formalin. For this, tissue is placed into 70% alcohol (diluted with DEPC water) for a minimum of 4 hours. Alternatives for formalin can be desirable to use as a routine fixative, due to the chemical hazards of formalin. The effect on long-term storage using these alternative fixatives on the desired macromolecules is not always known, however, and should be empirically established.

Para mayor información acerca de los protocolos de la IARC consultar la página de internet:

www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/.../Standards_ProtocolsBRC.pdf