

Pediatría práctica

Banco de tumores pediátricos: un desafío

Pediatric tumor banks: a challenge

María T. García de Dávila*

INTRODUCCIÓN

En el comienzo del siglo XXI, los acercamientos multidisciplinarios aplicados a la investigación básica y clínica han aportado una gran información sobre las bases moleculares y genéticas del cáncer y conocimientos oncoterapéuticos recientes han creado un estimulante clima de estudio para médicos e investigadores cuyos destinatarios son los niños con cáncer.

Las clasificaciones histomorfológicas de los tumores han sido históricamente la base de las estrategias terapéuticas. La conjunción de la histología, la inmunohistoquímica y los estudios genético-moleculares juega un papel esencial en el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico de los tumores en general y, en especial, en los pediátricos.

La mayoría de los trabajos en patología molecular de los tumores han sido llevados a cabo *in vitro* y en modelos animales. Otro sustrato de tejido humano, siempre utilizado, son los bloques de tejidos, incluidos en parafina, que constituyen el banco de tejidos más antiguo de la Patología en el mundo.

Las muestras almacenadas en los Servicios de Patología están siendo revalorizadas, tras su uso diagnóstico inicial, como fuente de información pronóstica y predictiva; es decir, que tanto los tejidos incluidos en parafina, como muy especialmente los congelados, pueden ser requeridos para realizar nuevos estudios con una importante repercusión en el tratamiento de la patología tumoral y en beneficio de los pacientes afectados.

La necesidad de evaluar biomarcadores putativos que permitan identificar pacientes portadores

de tumores con un alto riesgo de progresión o predecir una respuesta a un régimen específico constituye hoy un desafío.

Esta perspectiva promueve la investigación traslacional con la incorporación de tecnología emergente y con el objeto de trasladar la información generada en las ciencias básicas a la medicina asistencial.

¿Qué son los biobancos?

Un biobanco es un establecimiento público o privado sin fines de lucro que guarda una colección de muestras biológicas concebidas con fines diagnósticos o de investigación biomédica.

Se trata de un archivo de muestras humanas conservadas en óptimas condiciones e identificadas con datos diagnósticos para poder ser usadas en proyectos de investigación que permitan avanzar hacia un mejor conocimiento del cáncer.

Los bancos de tumores recogen el excedente de tejido que de modo rutinario se obtiene en cualquier procedimiento quirúrgico necesario para el diagnóstico y estadificación de la enfermedad neoplásica.

Los bancos de tumores y sus procedimientos se localizan en general en los Servicios de Patología, tanto de instituciones públicas como privadas.

Los objetivos prioritarios de un banco de tumores son: 1) el diagnóstico, 2) el pronóstico y 3) la investigación.

El interés por la creación de bancos de tumores se ha incrementado en los últimos años, fundamentalmente por las expectativas creadas por el conocimiento completo del genoma humano y la posibilidad de utilizar muestras humanas en la investigación biomédica.

La constitución de bancos específicos con muestras vinculadas a diagnósticos clínicos es la pieza clave que asegura la disponibilidad de tejido a los investigadores.

¿Qué son las muestras biológicas?

Es cualquier material biológico de origen humano susceptible de conservación y que puede albergar información característica de una persona.

En los bancos de tumores las muestras biológi-

* Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires.

Correspondencia:
María T. García de Dávila
gdedavila@yahoo.com.ar

Recibido: 30-4-08
Aceptado: 2-5-08

cas son el excedente de tejido que no compromete el diagnóstico ni el pronóstico.

La disponibilidad de muestras de pacientes con cáncer contribuye de manera significativa al éxito del desarrollo de las investigaciones sobre las enfermedades neoplásicas.

Las muestras deben reunir las siguientes condiciones:

Donación: cedidas o donadas de modo altruista se basan en el principio de solidaridad y evitan la consideración de la persona como fuente de tejidos u órganos.

Gratuidad: la donación y utilización de ellas será gratuita, cualesquiera sea su origen, descartando toda remuneración al donante o a su familia.

Anonimización: es el proceso que garantiza la confidencialidad de las muestras y datos de los pacientes cuando van a ser cedidos para su uso en la investigación.

El dato anónimo es un dato registrado sin un nexo con una persona identificada o identificable.

Confidencialidad: los sistemas de información y las instituciones deben garantizar la protección de la privacidad y autonomía del paciente.

Es decir que una muestra biológica, en este caso de tejido tumoral, debe ser:

- Anónima
- Gratuita
- No lucrativa
- Confidencial

Procedimiento de congelado de la muestra

La muestra debe ser rápidamente transferida a patología (menor a 20 minutos) o congelada *in situ* después de su extracción, a fin de minimizar el fenómeno hipóxico en la expresión génica.

El patólogo es quien decide si es posible fragmentar o dividir las muestras para congelar sin que esto afecte el correcto diagnóstico. Por cada fragmento que se congela, un fragmento similar debe ser fijado en formol.

Se la congela en criomoldes, identificables embebidos en medio criosolidificable (OCT-Compound, Tissue), a través de la inmersión en un medio altamente criogénico (isopentano bajo -50°C) que rápidamente congela. La inmersión en nitrógeno líquido es válida pero daña más al tejido y perturba el subsecuente examen microscópico, especialmente cuando se requieren técnicas de microdissección.

Estos bloques de tejido congelados no se emplearán en el diagnóstico excepto cuando sea abso-

lutamente necesario. Estas muestras se guardan en *freezers* a -75°C con equipos de seguridad que controlan los cambios de temperatura y están conectados a la red de emergencia eléctrica del hospital.

Identificación de las muestras

Cada muestra debe ser inmediatamente identificada según el protocolo de identificación, con clara referencia al tipo de tejido (normal / tumoral). La identificación puede ser mediante un doble sistema de código de barras y caracteres alfa numéricos por generación de rótulos para identificar los bloques.

¿Qué es el consentimiento informado en los bancos?

Consentimiento informado (CI): es la manifestación de la voluntad libre y consciente válidamente emitida por una persona capaz o su representante autorizado, precedida de la información adecuada.

Se trata de documento que permite expresar al paciente sus deseos ante actividades que atañen a su autonomía. El CI del sujeto fuente de la muestra puede ser un CI genérico o bien específico sobre el uso posterior o futuro de las muestras.

¿Qué se necesita ?

- Personal calificado para manipular las muestras bajo condiciones de bioseguridad (histotécnicos, biólogos, médicos, administrativos, etc.).
- Docencia en el terreno.
- Crióstatos.
- Freezer -80 °C.
- Histobath.
- Termos de transporte.
- Insumos especiales (criomoldes, OCT, etc.).
- Controles de calidad: del tejido congelado y de la información.
- Asignar partidas presupuestarias para el financiamiento y mantenimiento del Banco de Tumores.

¿Por qué un banco hospitalario de tumores pediátricos?

El Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" recibe 300-400 nuevos niños con cáncer por año, lo que significa un 25-30% de la totalidad del país. Por ello, fue un objetivo prioritario del hospital como institución pública, la implementación de un banco de tumores que operara como instrumento fundamental en la investigación del cáncer infantil.

El desarrollo del banco de tumores pediátri-

cos fue sustentado por los servicios de Patología, Oncología y el valioso entrenamiento de nuestro personal, en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid, a cargo del Dr. Manuel Morente, Director del Banco de Tumores.

Nuestro banco se inició con la disposición número 025 del 14 de febrero de 2005. Constituye el primer banco de tumores pediátricos en un hospital público del país y fue inaugurado el 11 de abril de 2007 durante el Simposio "Cómo poner en funcionamiento un banco de tumores hospitalarios?" en el Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

El banco de tumores sólidos congelados se instaló en el Servicio de Patología y constituye una pieza clave en el desarrollo de las actividades asistenciales diagnósticas; al mismo tiempo, supone una herramienta de promoción de la investigación oncológica multihospitalaria y de cooperación entre investigadores básicos y clínicos, es decir, un punto importante de encuentro entre las disciplinas biomédicas.

Fue diseñado según el lineamiento de los biobancos mundiales y pretende: coleccionar todos los tumores pediátricos, estandarizar métodos tisulares de procuración y almacenado, codificar datos e información de los pacientes con muestras tumorales, instruir y entrenar al personal calificado de cada área en los procedimientos y en la utilización futura de muestras como recurso de la investigación biomédica.

La necesidad de disponer de tejido neoplásico humano es hoy un recurso importante en el desarrollo de técnicas moleculares con trascendencia diagnóstica y terapéutica.

El patólogo es el profesional responsable del tejido para su diagnóstico y el histotécnico del almacenado del tejido congelado.

En este período hemos almacenado más de 120 muestras tumorales.

En un futuro podrán ser cedidas a investigadores con el objeto de favorecer los avances futuros en el estudio del cáncer y aplicarlos al desarrollo de nuevas terapias.

Perspectivas futuras

Con nuestra experiencia y la adquirida en el CNIO a otros bancos de la Argentina hemos ayudado en la formación del recurso humano (a cargo de

la Histotécnica María Labraga); entre ellos, del Instituto de Oncología A. Roffo, del Hospital Evita Perón y del CEMIC, y hemos participado en los Cursos de Bancos Latinoamericanos en Perú y Chile.

Nuestro banco y otros nuevos podrán asociarse a una red nacional, latinoamericana o internacional (EORTC, UK, Tubafrost, RTICC, etc.) de biobancos con el objeto de intercambiar experiencias, comparar resultados y beneficiar a niños y adultos con estas investigaciones en tan difícil problemática.

La disponibilidad de estas muestras y los estudios futuros destinados a reconocer tumores resistentes a fármacos o estudiar nuevos factores o marcadores pronósticos en estas neoplasias, sin duda, mejorarán los conocimientos y las estrategias terapéuticas en el cáncer infantil.

La efectiva implementación de estos bancos no depende sólo de las instituciones públicas sino de la colaboración y compromiso de las organizaciones de la sociedad civil.

Por ello, nuestro especial agradecimiento a la Fundación J. P. Garrahan y al legado de la Dra. Elvira I. Ricci que nos ayudaron y alentaron en esta difícil tarea. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Von Versen R, Monig HJ, Salai M, Bettin D. Quality issues in tissue banking: quality management systems-a review. *Cell Tissue Bank* 2000; 1:181-92.
- Teodorovic I, Therasse P, Spatz A, et al. Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences. *Eur J Cancer* 2003; 39:2256-2263.
- Morente M. Tumour banks and oncological research. *Rev Oncol* 2003; 5(2):63-4.
- Oosterhuis JW, Coebergh JW, van Veen EB. Tumor bank: well guarded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:73-77.
- Morente M. Tissue banks: who decides what is ethical? *Eur J Cancer* 2004:40-5.
- Olmos D, Ribelles N. Tumor banks for genomic and proteomic research. *Rev Oncol* 2004; 6:381-90.
- Fernández PL, Ferrer B, Campos E. Bancos de tumores: papel en la investigación biomédica del presente y el futuro. *Cir Esp* 2004; 76(1):4-8.
- Qualman SJ, France M, Grizzle WE, et al. Establishing a tumour bank: banking, informatics and ethics. *Br J Cancer* 2004; 90(6):1115-9.
- Morente MM, Alonso S. Current challenges of tumour banking. *Hematol Oncol* 2005; 23:54-56.
- Morente M, De Alava E, Fernández PL. Tumour banking: the spanish design. *Pathobiology* 2007; 74:245-250.