

# **La Red Nacional de Bancos de Tumores: una herramienta básica en la oncología del siglo XXI**

Morente MM

Director de la Unidad de Banco de Tumores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).  
mmorente@cnio.es

Piris MA

Director del Programa de Patología Molecular del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

## **Resumen**

Las actuales técnicas de Patología Molecular permiten un diagnóstico más preciso de los pacientes oncológicos a partir de las características patogénicas del tumor, así como una mejor correlación entre el comportamiento clínico y la respuesta a diversos tratamientos. Los Bancos de Tumores Hospitalarios representan una pieza clave en la obtención de muestras tisulares idóneas para el estudio molecular, de forma que una correcta política de captación, manipulación y almacenamiento de tejidos normales y tumorales debería ser considerado una rutina en la asistencia oncológica cotidiana. Uno de los objetivos prioritarios del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) es la promoción de Bancos de Tumores en los hospitales españoles y el establecimiento de una Red Cooperativa y Coordinada de Bancos de Tumores hospitalarios de excelencia. El presente trabajo pretende dar a conocer el diseño, las características principales y el desarrollo de esta red.

*Palabras Clave:* Cáncer. Patología Molecular. Bancos de Tumores.

## **National Tumour Bank Network: a basic tool for oncology in the 21st century**

### **Abstract**

Current techniques in Molecular Pathology allow a more accurate diagnosis of cancer patients based on pathogenic characteristics of tumours, and a more accurate correlation between clinical behaviour and response to various treatments. Hospital Tumour Banks represent master key to obtain high quality tissue samples for molecular studies. A good policy of biorepositories, collection, frozen and storage of neoplastic and normal tissues must be considered routine in hospital oncological assistance. One of the goals of the Spanish National Cancer Centre (CNIO) is to promote Tumours Banks in Spanish Hospitals and to establish a cooperative and coordinated network of high-quality Hospital Tumours Banks. Focus

of present issue is to present design, characteristics, development and early results of this network.

**Key words:** Cancer. Molecular Pathology. Tumour Banks.

## Introducción

Cualquier actividad biomédica está íntimamente relacionada al desarrollo tecnológico y al concepto de enfermedad, por lo que al intentar perfilar la asistencia oncológica en el siglo naciente parece necesario detenerse a contemplar la oferta tecnológica y conceptual actualmente disponible.

Los puntos de partida de este análisis no pueden ser otros que:

- el actual conocimiento del fenómeno cáncer
- el desarrollo de las técnicas de biología molecular
- las aplicaciones de estas técnicas y conocimientos a la realidad clínica asistencial y de investigación.

El objeto del presente artículo no es el desarrollar este análisis sino el presentar una panorámica necesaria para comprender más fácilmente la importancia de los bancos de tumores en la práctica oncológica. Basta, por tanto, señalar algunos de los hechos que permiten encuadrar la actual situación:

- El fenómeno cáncer constituye la segunda causa de muerte en nuestro medio.
- En torno al 50% de los pacientes oncológicos fallecen antes de cinco años, mientras que una cierta proporción de los que se curan son hipertratados y/o lo son mediante terapias poco selectivas y no personalizadas.
- El cáncer es una enfermedad compleja de origen genético y ocasional-

mente hereditaria, cuyo conocimiento se ha visto transformado en los últimos años mediante la aplicación de técnicas de Biología Molecular y el conocimiento del genoma humano.

- Estas mismas técnicas posibilitan un diagnóstico más preciso, permitiendo una reclasificación de las entidades, el estudio de nuevos factores pronósticos biológicos y el desarrollo de pautas terapéuticas individualizadas, más eficaces y globalmente menos agresivas.

Los hechos resumidos en esta perspectiva global están condicionando una transformación en la Patología Oncológica solo comparable con la acontecida en los principios del siglo XX con la aplicación masiva de las técnicas microscópicas al estudio de los tejidos patológicos

En los últimos años hemos sido testigos de la transformación radical de algunas especialidades clínicas en virtud del desarrollo tecnológico, pudiéndose citar como ejemplo los cambios sufridos por el Diagnóstico por Imagen. Como es lógico, el sistema sanitario público y la iniciativa privada han sido sensibles a este cambio asumiendo un gran costo en renovación de equipamientos, formación de sus profesionales, redimensionamiento de plantillas y asunción de unas prácticas más resolutivas aunque ciertamente más caras.

En esta misma dinámica se enmarca el momento actual de la asistencia oncológica y las técnicas de Patología Molecular, de forma que, sin ningún lugar a

dudas, estamos en el principio de una nueva era en la Oncopatología que deberá tener una respuesta adecuada por los sistemas de gestión sanitaria en la misma medida que lo ha tenido en otras especialidades.

La apertura a este nuevo momento de la práctica oncopatológica es, por otro lado, un fenómeno urgente especialmente por dos razones:

1. No es ciencia ficción sino una realidad suficientemente contrastada
2. El desarrollo tecnológico y sus aplicaciones prácticas se desarrollan con tal velocidad que no es aconsejable la improvisación, sino el comenzar a dar pasos significativos.

Especialmente importante es el asumir que hoy día existen un buen número de estudios moleculares en procesos oncológicos que son absolutamente imprescindibles para el correcto estudio de ciertas neoplasias, y que la mayoría de estas determinaciones pueden ser asumidas desde el nivel hospitalario.

En el momento actual existe tal grado de consenso entre los principales especialistas de todo el mundo que situaría fuera de la buena praxis la asistencia del enfermo oncológico de un creciente número de neoplasias basado únicamente en métodos convencionales histopatológicos, citológicos y/o analíticos sin el concurso de un estudio molecular: procesos linfoproliferativos, leucemias agudas, sarcomas de la infancia, enfermedad mínima residual, cáncer familiar, etc.

Esta dinámica está creando de forma muy rápida e imparable un nuevo panorama en el trabajo cotidiano oncológico, tanto en el nivel asistencial como de investigación, que debe crear una reacción en toda la estructura sanitaria para adaptarse a los requere-

mientos de la nueva *lex artis* tanto técnicamente como en la manera de entender el estudio y tratamiento del enfermo oncológico.

En el presente artículo presentamos una herramienta de la máxima importancia en este desarrollo del diagnóstico y tratamiento oncológico del siglo XXI como son los denominados Bancos de Tumores y más concretamente la denominada Red Nacional de Bancos de Tumores coordinada y promovida desde el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO).

### **Función de los bancos de tumores**

No es infrecuente que la correcta aplicabilidad del desarrollo tecnológico dependa de una manera radical de maniobras o métodos básicos que pueden pasar inicialmente inadvertidos. Este es el caso de las técnicas de biología molecular aplicadas a la práctica clínica.

En el momento actual disponemos de un conjunto de mecanismos de estudio molecular que nos permiten un conocimiento hasta ahora impensable de las dinámicas celulares implicadas en el fenómeno cáncer. Este conocimiento nos permite a su vez completar el diagnóstico clínico e histopatológico convencional con estudios moleculares que aportan una dimensión nueva de la práctica oncopatológica basadas en la genómica y la proteómica<sup>1</sup>.

No es este el lugar apropiado para describir estas técnicas que van desde la inmunohistoquímica hasta los microarrays de expresión génica pasando por las técnicas de citogenética, secuenciación, etc. Es sin embargo relevante detenerse en dos de sus características fundamentales e interrelacionadas: su alta sensibilidad y su dependencia de un tratamiento idóneo del tejido.

La alta sensibilidad de estas técnicas y su repercusión clínica directa hacen necesaria la utilización de protocolos de tratamiento de las muestras tisulares que posibiliten su estudio molecular con el mayor grado de fiabilidad. El conjunto de maniobras tendentes a garantizar este resultado conforman el concepto actual de Banco de Tumores (BT)<sup>2</sup>.

Un BT no es por tanto un mero archivo de muestras, sino un conjunto de maniobras protocolizadas que permiten la correcta captación, manipulación, almacenamiento y explotación de muestras tisulares con el objetivo global de permitir su correcto estudio molecular<sup>3,4</sup>. Uno de los aspectos más cruciales en esta metodología es la rápida manipulación del tejido desde el momento mismo en que sea extirpado, de forma que **toda biopsia o pieza quirúrgica oncológica debería ser tratada como si fuese subsidiaria de un estudio intraoperatorio**.

Desde la perspectiva de la Patología Oncológica del siglo XXI la recolección y congelación de tejido neoplásico y no neoplásico debe ser considerado una rutina en los servicios de Anatomía Patológica y su traslado inmediato desde las áreas quirúrgicas ha de estar garantizado por la organización hospitalaria, de forma que estas maniobras y la metodología general de manipulación del tejido debería ser un elemento de primera importancia en cualquier proceso de acreditación de un servicio de Patología y constituir uno de los estándares de acreditación y valoración de la calidad de cualquier centro hospitalario.

Pero para que un BT sea realmente eficaz ha de estar en función de objetivos de explotación de excelencia científica, tanto aplicados a los pacientes concretos cuando esto sea posible, como a proyectos de investigación del

propio hospital, cooperativos con otras instituciones o en el seno de ensayos clínicos.

Esta dimensión trascendente al propio hospital precisa un proceso de estandarización de protocolos de trabajo de manera que fuese posible la intercomunicación de muestras tisulares entre distintas instituciones minimizando el riesgo derivado del origen multihospitalario de las series y asegurando que estos protocolos son acordes a los requerimientos éticos de este tipo de maniobras.

### La Red Nacional de Bancos de Tumores (RNBT)

El Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) ha querido ser sensible desde los primeros momentos de su trabajo operativo a las razones anteriormente expuestas. Por ello, y mediante la Unidad de Banco de Tumores encuadrada dentro del Programa de Patología Molecular, ha asumido como uno de sus objetivos prioritarios la promoción de Bancos de Tumores de calidad en los hospitales españoles y la creación de una Red Nacional Cooperativa donde están invitados a participar libremente cuantos hospitales lo deseen, puedan acreditar una dinámica de Banco de Tumores de calidad y se comprometan a



**Fig. 1: Logotipo de la Red Nacional de Bancos de Tumores del CNIO**

protocolos de trabajo homogéneos para toda la red (Fig. 1).

Esta Red de carácter nacional posibilitaría el acceso a tejido humano neoplásico por parte de cualquier grupo de investigadores y eliminaría el sesgo del origen multihospitalario de las muestras en estudios cooperativos y ensayos clínicos de carácter multicéntrico, encuadrándose en la vocación de servicio público que caracteriza al CNIO y a su carácter de Centro Nacional.

El diseño básico de la Red responde en sus aspectos fundamentales al de la *Cooperative Human Tissue Network* promovida por el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos de Norteamérica<sup>5,6</sup>, si bien la realidad sanitaria española es claramente diferente a aquella. Según este esquema de trabajo los hospitales e instituciones asociadas:

- Mantienen sus propios bancos de tumores, usando libremente sus fondos.
- Se comprometen al uso y desarrollo de protocolos homogéneos de manipulación y conservación de tejidos.
- Integran una serie de elementos informativos de cada caso en una base central de datos, con total garantía de confidencialidad referida al paciente.
- Ponen a disposición de toda la Red sus fondos tisulares.
- Tienen acceso prioritario a los fondos de la red y a diversas actividades del CNIO.
- La vinculación con la Red se establece libremente mediante un convenio específico entre el Centro y el CNIO.

- Se establece la existencia de una comisión de seguimiento de cada uno de los convenios.

No se contempla, por tanto, la existencia de un Banco Central de Tumores, sino una red cooperativa y coordinada de Bancos de Tumores promovida y avalada por el CNIO que a su vez asume las funciones de:

- Promoción de los Bancos Hospitalarios
- Elaboración de Protocolos
- Formación del personal directamente implicado
- Asesoramiento científico
- Coordinación de la Red
- Mantenimiento de la base central de datos
- Elaboración y realización de controles de calidad en toda la red
- Explotación de la Red

Este trabajo en red precisa del establecimiento de unos protocolos de trabajo que sean homogéneos e idóneos para los fines para los que son elaborados, pero que al tiempo sean simples para poder asegurar su cumplimiento. De igual manera los métodos de conservación del tejido han de ser idóneos, pero a la vez simples y, especialmente, seguros. Los protocolos de trabajo aprobados por la RNBT están disponibles en la página web del CNIO ([www.cnio.es](http://www.cnio.es)).

### Valoración de costes

Según este diseño el establecimiento de un Banco de Tumores de calidad acreditable supone un costo aproxima-

do de equipamiento de 25.000 euros y un gasto de fungible variable entre 1.000 y 2.000 euros/año. Junto a esto resulta imprescindible, especialmente en hospitales complejos, el concurso a jornada completa de un técnico y la dedicación parcial de un patólogo.

El equipamiento básico necesario para la puesta en marcha de un Banco de Tumores se resume en:

- Arcón congelador de -80°C, dotado de las siguientes medidas de seguridad:
- Módulo de alarma remota conectada a la central de alarmas o mantenimiento del Hospital.
- Módulo de alarma telefónica.
- Control gráfico de temperatura.
- Ordenador personal para mantenimiento de la base de datos. Por razones de seguridad, este ordenador no debe estar conectado a la red informática del Hospital.
- Servidor informático con sistema de comunicaciones para conexión con la oficina central de la red.
- Línea telefónica convencional directa para alarma telefónica. Esta línea puede ser compartida para otras funciones ya que por ella no "viajarán" datos referentes al BT.
- Línea telefónica RDSI de uso exclusivo para los datos del BT. Si bien la instalación y mantenimiento de esta línea depende de cada hospital, las comunicaciones se realizarán siempre desde el servidor central.

Junto a esto puede ser aconsejable algún sistema de congelación rápida tipo "Histobath" o similar. El resto de equipamiento necesario es el común

de cualquier laboratorio de Anatomía Patológica.

### Aspectos éticos y de seguridad de los datos

Todo tejido neoplásico asumido en el RNBT procederá de la actividad asistencial de los hospitales asociados y en especial de biopsias, piezas quirúrgicas y muestras necróticas, debiendo respetarse de forma absoluta los procedimientos que garanticen una correcta actuación ética y que se resuman en los siguientes fundamentos:

- En ningún caso podrá verse comprometido el correcto diagnóstico de una muestra por motivo de la recogida de material para el BT<sup>7</sup>.
- La base central de datos no podrá contener información que pudiese permitir identificar directa o indirectamente a los pacientes, siendo responsabilidad de cada hospital asociado el mantener las claves de tal anonimato<sup>8</sup>.
- Los hospitales asociados deberán presentar a sus correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica los protocolos de actuación de la RNBT para su estudio y aprobación.

Según el presente diseño la identidad de los pacientes queda siempre en el ámbito hospitalario, toda vez que los datos remitidos a la base de datos central no incluyen ninguna referencia que permitiese identificar directa o indirectamente al paciente. Por otra parte no se realiza ninguna maniobra especial o sobreañadida sobre el paciente ya que los tejidos aportados a la Red de Bancos constituyen **excedentes tisulares** de los necesarios mecanismos diagnósticos derivados de la práctica clínica habitual<sup>9</sup>.

Este diseño de identificación de muestras asegura que en la base central de datos los casos son anónimos, mientras que en cada uno de los Hospitales de la Red de Bancos el caso permanece identificado, siendo esta la categoría habitual que corresponde al medio hospitalario<sup>9</sup>.

Todas estas medidas podrían hacer innecesaria la consecución de un **consentimiento informado**, sin embargo, con el fin de preservar al máximo los aspectos éticos del proyecto, los Hospitales asociados deberán incluir en el documento de consentimiento informado quirúrgico un párrafo en el que se indique la aprobación del paciente para que el tejido excedente del uso para el correcto diagnóstico histopatológico, pueda ser utilizado en dinámicas de investigación, salvaguardando el **principio de confidencialidad**.

La aplicación informática que soporta la actividad y fondos de la Red de Bancos de Tumores ha sido elaborada entre el CNIO y Telefónica I+D, contando con el apoyo de la Fundación Telefónica. Esta aplicación está elaborada con especial desarrollo de los mecanismos de seguridad que regulan el acceso a la información<sup>10</sup> y que se resumen en los siguientes:

- Las bases de datos hospitalarias podrán recoger datos de filiación que supongan la identificación del paciente (nombre y apellidos, número de Historia Clínica, referencia del Departamento de Anatomía Patológica y facultativo responsable del caso). Sin embargo todos estos datos permanecerán cifrados, mediante una maniobra de encriptación criptográfica.
- Ninguno de los datos anteriormente referidos será enviado a la Base Central de Datos.

- Para permitir la correcta explotación de la base cada caso sufrirá un procedimiento de disociación por el que se generará un código de identificación que será el único utilizado en la Base Central y en las muestras distribuidas a investigadores.
- El trasvase de información se realizará mediante una red privada por conexión tipo RDSI.
- La Base Central de datos no contendrá campos que permitan la identificación de los pacientes. Mantendrá el máximo nivel de precaución recogido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Caracter Personal (15/1999), previamente recogidos en la derogada Ley Orgánica de Regulación del Tratamiento Automático de Datos (5/1992) entre los que destacan los siguientes: registro de todos los accesos, almacenamiento de los registros por dos años, informe mensual de la revisión de los registros, responsable(s) de seguridad, auditorías, un identificador para cada usuario, limitación de accesos fallidos, gestión de soportes magnéticos sistematizada, garantía de no-recuperación indebida, autorización previa y registro de todos los procesos de recuperación de datos.
- Todo acceso a las bases de datos, tanto Hospitalario como Central, se realizará mediante mecanismos de autenticación por username/password, estableciéndose diferentes niveles de operatividad para limitar la posibilidad de modificación de registros.

### **Fases de desarrollo de la Red Nacional de Bancos de Tumores**

El Programa de Patología Molecular del CNIO, del que depende la RNBT fue inaugurado en Febrero del 2000.

En estos dos años la Red, aún partiendo de cero ha logrado un importante grado de desarrollo, pudiéndose delimitar cuatro fases, con un importante componente de solapamiento entre sí:

### 1. Fase de diseño

La inexistencia de experiencias previas en España y, prácticamente en Europa, hizo necesario la profundización y conocimiento directo de diversas experiencias en los Estados Unidos, bien en forma de red cooperativa (la *Cooperative Human Tissue Network* del NCI) o de bancos hospitalarios de contrastada calidad (*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre*, NY). A partir de estas experiencias, de la documentación recogida en la literatura y de la información accesible en Internet se elaboraron unos primeros protocolos de trabajo que se sometieron al consenso de los bancos hospitalarios inicialmente comprometidos.

### 2. Núcleo inicial

El carácter innovador de la experiencia obligaba a la creación de un núcleo inicial de bancos hospitalarios en los que se pusiera en marcha el diseño de trabajo cooperativo, se perfeccionasen los protocolos y dinámicas de trabajo y pudiesen servir de grupo catalizador para una posterior extensión de

la red. La radicación del CNIO en el territorio de la Comunidad de Madrid hizo aconsejable iniciar este núcleo inicial en hospitales de la zona centro (Madrid y Toledo) con el apoyo de la Fundación Cajamadrid. Estas dos fases se desarrollaron fundamentalmente durante los años 2000 y primer semestre de 2001.

### 3. Extensión de la Red

Partiendo de esta experiencia inicial comenzó a tomar forma la verdadera vocación nacional de la Red, con el inicio de contactos en cuantos hospitales españoles se interesaron por el proyecto y la presentación del mismo a las principales sociedades médicas implicadas en la asistencia e investigación oncológicas (SEAP, SEOM, AERO, AEHH, ASEICA, etc.), junto a algunos de sus grupos cooperativos más activos. Fruto de los contactos hospitalarios anteriormente citados fue la incorporación real de otros centros situados en Galicia, Asturias, País Vasco y Madrid, así como el inicio del proceso de integración en otros hospitales de Andalucía, Canarias, Castilla y León, Madrid, Galicia y Portugal.

También en este apartado cabe citar el nacimiento de un Consorcio de colaboración entre la RNBT y otros bancos

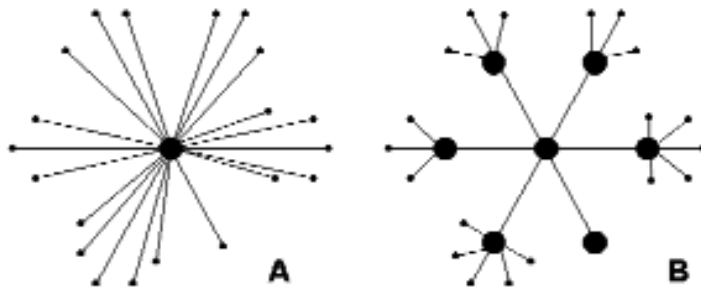


Fig. 2: Diseño preliminar en estrella (A) y final en dendriforme (B) de la Red Nacional de Bancos de Tumores



españoles preexistentes y/o con orientaciones diferentes como son el Centro de Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca, el Hospital Clínico de Barcelona y la Clínica Universitaria de Navarra, entre otros.

#### 4. De la "Red" a la "Red de Redes"

Si bien lo comentado hasta ahora corresponde a un diseño de red "en estrella", la complejidad de la estructura sanitaria española y el modelo autonómico del Estado hace aconsejable avanzar paulatinamente hacia un modelo diferente en forma de dendrúmero o "red de redes" (Fig. 2) de forma que aquellas autonomías o grupos hospitalarios que lo consideren oportuno puedan desarrollar sus propias redes de bancos de tumores que, a su vez, pueden estar comprometidas en el proyecto cooperativo de ámbito nacional, y en su caso supranacional.

La opción por desarrollar un diseño de ámbito nacional responde a un amplio conjunto de razones que pueden resumirse en las siguientes:

- Por la contrastada calidad de todo el Sistema Nacional de Salud.
- Porque las principales sociedades científicas implicadas en la asistencia e investigación oncológica poseen carácter nacional.
- Porque muchos ensayos clínicos se desarrollan a nivel nacional.
- Porque, de hecho, existe una continua colaboración entre grupos con intereses científicos comunes, independientemente de donde residan.
- Porque es necesario crear una conciencia nacional a favor de la investigación.
- Porque la sumación de esfuerzos y recursos siempre es positiva

- Porque el CNIO, como Centro Nacional que es, entiende su actividad como un servicio público de ámbito nacional.

#### Estado actual de la red

En el momento de escribir estas páginas la Red agrupa a 12 hospitales, con una cobertura poblacional superior a 4 millones de personas. Estos centros son:

- Comunidad de Madrid:
  - Hospital 12 de Octubre
  - Hospital Clínico de San Carlos
  - Hospital Gregorio Marañón
  - Hospital La Paz
  - Hospital Puerta de Hierro
  - Hospital Ramón y Cajal
  - Fundación Hospital de Alcorcón
  - Hospital de Móstoles
- Comunidad de Castilla La Mancha:
  - Hospital Virgen de la Salud (TO)
- Galicia:
  - Hospital Xeral Cíes de Vigo
- País Vasco:
  - Instituto Oncológico de San Sebastián
- Asturias:
  - Hospital Central de Asturias / Instituto Oncológico Universitario del Principado de Asturias (IOUPA)

Junto a estos, se encuentran en fase de montaje otros centros entre los que cabe citar: Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Hospital Clínico de Santiago, Complejo Hospitalario Dr. Negrín, Complejo Hospitalario de León, Hospital La Princesa de Madrid y Hospital Virgen de las Nieves de Granada.

El trabajo de coordinación general de la Red se realiza desde una oficina central situada en la Unidad de Banco de

Tumores del CNIO compuesta por un médico patólogo, dos técnicos superior en documentación sanitaria, un técnico informático y un investigador asociado. Esta Unidad dispone de un Sistema de Calidad Certificado de acuerdo a la norma ISO 9001:2000 por el Servicio de Certificación de la Cámara de Comercio e Industria de Madrid (EC - 1.235.1101).

Durante el año 2001, el primero realmente operativo, la actuación del Banco ha hecho posible la realización de más de 25 proyectos científicos, de entre los cuales cabe destacar la participación en 10 estudios cooperativos multihospitalarios y 3 ensayos clínicos.

### Conclusiones

El desarrollo de las técnicas de biología molecular y el conocimiento del genoma humano, aplicados al estudio del cáncer está transformando de forma radical el conocimiento de los procesos oncológicos y está permitiendo, lo que es el objetivo final de la investigación biomédica, un abordaje diferente del enfermo oncológico tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Los Bancos de Tumores constituyen una herramienta imprescindible en este proceso, especialmente cuando se organizan en Redes Cooperativas.

El Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas mediante el Programa de Patología Molecular ha desarrollado un modelo de red cooperativa y coordinada de bancos de tumores hospitalarios en la que están invitados a participar cualquier centro cuyo Banco de Tumores reúna características de calidad que permitan su acreditación.

Esta red se basa en el respeto a la autonomía de cada Banco o grupo de Bancos y a la participación cooperativa

en una red nacional coordinada que permita el desarrollo de proyectos de investigación oncológica de excelencia especialmente en los campos de la oncogenómica y farmacogenómica.

### Citas bibliográficas

1. Emmert-Buck MR, Strausberg RL, Krizman DB, et al. Molecular Profiling of Clinical Tissue Specimen: Feasibility and applications. *Am J Pathol* 2000, 156: 1109-1115.
2. Grizzle W. Use of Human Tissue in Research. En Swardlow J.L. ed. Matching needs, Saving Lives: Building a Comprehensive Network for Transplantation and Biomedical Research. Washington DC. Annenberg Washington Program, 1989.
3. Grizzle WE, Aamodt RL, Clausen K, LiVolsi V, Pretlow TG and Qualman S. Providing human Tissue for Research, *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 1065-1076.
4. Naber SP. Continuing role of a Frozen-tissue Bank in Molecular Pathology. *Diagn Mol Pathol* 1996; 5: 253-259.
5. Clausen KP, Grizzle WE, LiVolsi V, Newton WA Jr. and Aamodt R. The Cooperative Human Tissue Network. *Cancer* 1989; 63: 1452-1455.
6. LiVolsi V, Clausen K, Grizzle W, Newton W, Pretlow TG and Aamodt R. The Cooperative Human Tissue Network - An Update. *Cancer* 1993; 71; 1391-1394.
7. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology (ADASP). Use of tissue blocks for research. *Human Pathol* 1996; 27: 519-520.
8. Merz JF, Sankar P, Taube SE, Livolsi V. Use of Human tissues in research:

Clarifying clinician and researcher roles and information flows. *J Invest Med* 1997, 45: 252-257.

9. Criado del Rio MT, Seoane J. Aspectos médico-legales de la historia clínica. Editorial Codex. Madrid, 1999.

10. Álvarez-Cienfuegos JM. La defensa de la intimidad de los ciudadanos y la tecnología informática. Editorial Aranzadi. Pamplona, 1999.