

# Estado actual y nuevas dimensiones de los registros hospitalarios de tumores

Alfredo Matilla<sup>1</sup>, M<sup>a</sup> Victoria Folgueras<sup>2</sup>, José Angel Muniesa<sup>3</sup>, M<sup>a</sup> Araceli Martínez<sup>4</sup>, Martina Álvarez<sup>5</sup> y Andrés González Navarro<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria" (Málaga), <sup>2</sup>Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo), <sup>3</sup>Hospital General "Obispo Polanco" (Teruel), <sup>4</sup>Fundación Imabis-AECC. Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria"(Málaga), <sup>5</sup>Unidad Apoyo Investigación Oncopatológica (UAIO). Universidad Málaga-AECC (Málaga), <sup>6</sup>Oficina Regional de Coordinación Oncológica. Servicio Madrileño de Salud (Madrid)

## 1. INTRODUCCIÓN

Tal y como se concluía en la edición anterior (2009) del Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España, los Registros Hospitalarios de Tumores (RHTs) se consideran actualmente como instrumentos muy valiosos para el control del cáncer. Son los únicos capaces de proporcionar información detallada y continua sobre cada caso de cáncer y, por ello, son imprescindibles para la evaluación de los procesos de diagnóstico y tratamiento oncológico. El seguimiento de los casos que proporcionamos permite el análisis de la supervivencia, constituyéndose así en una herramienta ideal para garantizar la calidad asistencial y supone una infraestructura básica para la investigación en oncología.

Los patólogos hemos estado implicados en el desarrollo histórico de los registros, tanto hospitalarios como poblacionales, y es importante no delegar nuestro compromiso e intervención –independientemente del ámbito en el que se desarrollen–, para de esta forma asegurar su calidad. Además, la contribución cuali-cuantitativa de los servicios de anatomía patológica en los RHTs es la más relevante. No sorprende, pues, la iniciativa de la SEAP (en el año 2001) de crear un club abierto de tumores y constituir, por primera vez en España, una red nacional (RN) de RHTs, que difícilmente podría articular en solitario el sistema nacional de salud, con el cual, no obstante, es necesario establecer una alianza compartida para el desarrollo de este tema, con la colaboración de otras instituciones (universidades, fundaciones, asociaciones...), sociedades científicas relacionadas y empresas privadas.

La RN-RHTs ya dispone de un manual de procedimientos consensuado, una aplicación informática específica y la configuración funcional correspondiente (con servidor en la sede de la SEAP), para progresar, con garantías, en la realización de trabajos cooperativos o coordinados, en red propia de la SEAP (abierto a otras especialidades oncológicas), con la deseable participación –en la medida de sus circunstancias– de todos los patólogos españoles en las tareas de información, control de calidad y gestión de la actividad asistencial de los pacientes con cáncer, así como en el desarrollo de pro-

yectos de investigación oncológica, especialmente de tipo traslacional (como, por ejemplo, estudios de correlación entre supervivencia y factores pronósticos cronoinmensibles, utilizando “arrays”/matrices de tejidos).

## 2. REFLEXIONES ACTUALES SOBRE LOS RHTs: DESDE LA RED NACIONAL HACIA UN CLUB ABIERTO MULTIDISCIPLINAR

Los comentarios del capítulo previo referido sobre los RHT se sustentaba básicamente en la línea de configuración de una red nacional de RHTs, que estuviera sustentada –como protagonistas principales– por los patólogos (SEAP), pero, dos años después hemos comprobado que la respuesta ha sido muy escasa/aislada, en cuanto al desarrollo de proyectos coordinados o cooperativos, lo cual implica un cambio de actuación y objetivos diferentes para propiciar el desarrollo de los RHTs en España.

El compromiso de los patólogos con los RHTs debe seguir vigente, por lo que nuestra actividad debe desarrollarse primordialmente fomentando una participación más numerosa y multidisciplinar, a través de un club de la SEAP, abierto a otras especialidades. Por consiguiente, las estrategias futuras y líneas de actuación deben orientarse principalmente hacia lo siguiente:

- a) Acciones publicitarias (artículos en revistas científicas, actualización de la página web, etc.) y contactos directos para **incrementar el número de miembros del club abierto y multidisciplinar de RHTs**, formado por patólogos y miembros de otras sociedades científicas.
- b) Auspiciar y tutelar la **creación de RHTs** en España.
- c) Elaboración de **guías de orientación metodológica**, para la facilitar procedimientos rigurosos y homogéneos en los diferentes RHTs.
- d) Analizar continuamente el progreso metodológico y, en su caso, sugerir la **implementación de nuevos ítems (datos)** en los RHTs.
- e) Apoyo a la realización de **cursos** –acreditados oficialmente (por universidades y sistema sanitario)– **de enseñanza continuada** sobre RHTs (con estructura y desarrollo uniforme por toda España).
- f) Continuar manteniendo la **plataforma digital** para establecer proyectos de **grupos coordinados / cooperativos** de **indicadores de calidad asistencial** (demoras asistenciales, comparación de la efectividad de tratamientos, etc.), aspectos y modalidades específicas (tendencias temporales, neoplasias primarias múltiples...) **e investigación** (estudio de factores patobiológicos y clínicos con significación pronóstica) respecto a la supervivencia.
- g) Editar una **revista on-line** sobre patología geográfica del cáncer en España, a través de la datos y actividad de los RHTs.
- h) **Otras utilidades** de los RHTs: herramientas complementarias con los Biobancos, etc.

## 3. IMPLANTACIÓN DE LOS RHT EN ESPAÑA. MAPA GEOGRÁFICO

Hasta el momento actual los RHTs integrantes de la Red Nacional de la SEAP son, por comunidades autónomas, los siguientes:

### –Andalucía:

- Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Victoria” (Málaga).
- Hospital Universitario “Puerta del Mar” (Cádiz).
- Hospital Universitario “Virgen Macarena” (Sevilla).

**–Aragón:**

- Hospital de Barbastro (Huesca).
- Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” (Zaragoza).
- Hospital “Obispo Polanco” (Teruel).

**–Asturias:**

- Hospital Central de Asturias (Oviedo).
- Hospital Comarcal de Jarrío (Asturias).

**–Baleares:**

- Hospital “Virgen Monte Toro” (Maó-Menorca).

**–Canarias:**

- Hospital Universitario de Canarias (Tenerife).
- Hospital “Virgen de la Candelaria” (Tenerife).

**–Castilla-La Mancha:**

- Hospital “Virgen de la Salud” (Toledo).

**–Cataluña:**

- Hospital del Mar (Barcelona).

**–C. Valenciana:**

- Instituto Valenciano de Oncología (Valencia).

**–Castilla y León:**

- Hospital “Virgen Blanca” (León).
- Hospital “Del Río Hortega” (Valladolid).
- Hospital General “SACYL” (Soria).
- Hospital “Ntra. Sra. de Sonsoles” (Ávila).

**–Extremadura:**

- Hospital “San Pedro de Alcántara” (Cáceres).

**–Galicia:**

- Complejo Hospitalario (Ourense).

**–C. de Madrid:**

- Hospital General Universitario “Gregorio Marañón” (Madrid).
- Hospital “Severo Ochoa” (Leganés).
- Hospital Universitario “12 de Octubre” (Madrid).
- Hospital Universitario “Príncipe de Asturias” (Alcalá de Henares).

#### **4. FUTUROS CAMBIOS METODOLÓGICOS EN LOS RHTs**

A los aspectos organizativos fundamentales e imprescindibles de los RHTs, se unen nuevos retos motivados por el desarrollo del conocimiento científico y tecnológico. Entre ellos se debe resaltar la implantación de la historia clínica electrónica, que siendo una valiosa herramienta, puede ser un elemento limitador, al definir modelos de datos y arquetipos que no cuentan para nada con las necesidades de los registros de tumores. Por lo tanto, los responsables de los registros de tumores deben estar muy pendientes del desarrollo de las nuevas tecnologías de la información y participar activamente en ellas, teniendo en cuenta que SNOMED CT es la terminología clínica de referencia seleccionada para la Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud (HCDSNS), lo que supone un primer paso hacia la interoperabilidad semántica de la HCDSNS y un amplio desarrollo de la termi-

nología clínica, entendida como un conjunto de términos estructurados y normalizados que se instrumentalizan para el registro de los datos clínicos de los tumores, de forma que permitan su uso como medio de intercambio de esa información clínica.

Por otro lado, con el correr del tiempo, estamos penetrando en la medicina probabilística, en la que el paciente juega un papel principal en la toma de las decisiones terapéuticas que le afectan, para lo cual debe estar informado de los resultados terapéuticos particulares, del ámbito estrictamente local en el que se desenvuelve su proceso terapéutico.

Estamos ante las clasificaciones predictivas: en resultados, efectos secundarios y supervivencia, y vemos cómo, en ocasiones, las clasificaciones actuales precisan de nuevas agrupaciones, basadas en la existencia de dianas moleculares, en las alteraciones genéticas tumorales asociadas con peores pronósticos, en los *microarrays* (matrices) moleculares (ácidos nucleicos), en la introducción de fármacos biológicos etc., que condicionan –de modo determinante– la propuesta terapéutica y, en ocasiones, el propio objetivo vital del paciente.

Estos aspectos son un claro desafío para un sistema que todavía no entiende totalmente la importancia de los RHTs, aunque sean escritos “a mano y con lápiz”. Por esto, no debemos olvidar que, como casi todo en oncología, los RHTs constituyen una tarea multidisciplinar, que desemboca en un Sistema Específico de Información, donde sobran protagonismos y es necesario mucho tiempo de trabajo sacrificado, callado, preciso y desagradecido.

En definitiva, los futuros cambios metodológicos en los RHTs se podrían concretar, en un futuro inmediato, en la **inclusión de: marcadores tumorales** (sanguíneos, inmunocitoquímicos y moleculares), **secuencias de los tratamientos** (adyuvancia y neoadyuvancia) **con índices de respuesta, lesiones precursoras relacionadas o asociadas** y la **utilización más generalizada de la aplicación informática actual** de la RN-RHTs (RetePath®).

## 5. RHTs E INDICADORES DE CALIDAD ASISTENCIAL

Gracias a los RHT es posible evaluar el impacto del cáncer utilizando una serie de indicadores clásicos, como la mortalidad, supervivencia, prevalencia y años potenciales de vida perdidos. Otros indicadores implicados en la calidad asistencial serían el conocimiento de la historia natural de los tumores, los métodos diagnósticos, estadios de extensión y tratamientos, recidivas y metástasis, así como los intervalos de tiempo entre los distintos eventos (demoras). Tras la implantación por parte de los diferentes Servicios de Salud de estrategias de prevención secundaria y procesos asistenciales integrados, los RHTs se han convertido en una herramienta fundamental, rápida y exhaustiva para la obtención de datos de una forma y periodicidad sistemáticas, seguimiento y posterior evaluación.

En el año 1984, un grupo de profesionales fundó la Sociedad Española de Calidad Asistencial. Se trataba de incorporar a nuestro sistema sanitario el concepto de calidad asistencial con el fin de dar respuesta a algo tan aparentemente simple como explicar por qué no hacemos lo que hay que hacer; por qué, frente a la evidencia de algunas investigaciones clínicas o de gestión, sus conclusiones no se llevan a la práctica o tardan mucho tiempo en ser incorporadas a la rutina de la asistencia; y por qué se investiga poco sobre los resultados de la asistencia que, por otra parte, es la actividad principal de la mayoría de los profesionales y la necesidad primera de nuestros pacientes.

Había que definir la calidad asistencial, dotarse de instrumentos de análisis y medida de los resultados, había que incorporar el concepto de mejora continua. Se dio respuesta con la formación de expertos en calidad asistencial, de tal forma que hoy en día, contamos con un buen número de profesionales formados para ayudar a las diferentes especialidades en la utilización de la metodología de calidad asistencial.

El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud aprobó *“La Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud”*, que recoge una serie de objetivos y propuestas para avanzar en una acción coordinada en la reducción de la morbilidad y mortalidad producida por el cáncer y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes y familiares. En los diferentes Planes de Salud (del 2001 al 2011), y en especial en los Planes Integrales contra el Cáncer, se enunciaron un conjunto de actuaciones de prevención primaria y secundaria (basadas en los programas de cribados poblacionales, diagnóstico precoz y atención temprana y mejora de la calidad de la atención sanitaria), orientadas a la disminución de la morbilidad y mortalidad por cáncer, que han sido reevaluados y planificados por las diferentes comunidades autónomas para años sucesivos.

La especial repercusión de las enfermedades neoplásicas en la morbilidad y mortalidad de todas las sociedades desarrolladas, y la posibilidad de desarrollar sistemas de prevención con cierta eficacia, justifica la necesidad de desarrollar sistemas de información específicos para la investigación epidemiológica, planificación y evaluación de los servicios sanitarios de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. Cualquier programa de control debe contemplar la existencia de un sistema de información que sea capaz de obtener datos de forma y periodicidad sistemáticas sobre distintos aspectos de esta enfermedad, como su impacto (incidencia, mortalidad, supervivencia, prevalencia...), prevención primaria (prevalencia de factores de riesgo) y prevención secundaria o detección precoz (utilización de pruebas de cribado, indicadores diversos sobre los programas de cribado...). También ha de abarcar datos en cuanto a la atención al enfermo –diagnóstico y tratamiento– (volumen asistencial, recursos sanitarios y su utilización, calidad de vida de los pacientes con cáncer, supervivencia según estadio en el momento del diagnóstico...).

Este sistema global de información, está constituido por múltiples sistemas que se dedican a obtener cada uno de ellos parte de los datos del conjunto y que, desde el punto de vista del sistema global, constituyen las fuentes de información.

Los registros de cáncer son parte esencial de cualquier programa racional de control de cáncer. Los registros de cáncer de base poblacional (RCBP) tienen como función principal recoger información sobre todos los tumores malignos de una población, definida con la finalidad de determinar la incidencia de cáncer de esta población y proporcionar el marco para evaluar y controlar el impacto del cáncer en la comunidad. Se incluyen los indicadores que tienen como denominador la población que vive en la zona de influencia de los hospitales (base poblacional).

Una de las principales fuentes de información de los registros de cáncer de base poblacional son los RHTs. Los objetivos de un RHT difieren de los de un registro poblacional. Por lo general, el RHT debe servir para evaluar de forma objetiva las necesidades, los programas de cáncer y la calidad asistencial de los pacientes oncológicos de un centro sanitario.

Con el desarrollo de los Planes Integrales contra el Cáncer, aquellas comunidades autónomas que carecían o carecen de RHTs, abogan por su creación en cada área de salud, no sólo como principal fuente de información de los Registros de Base Poblacional, sino como herramienta de planificación sobre el área de influencia del hospital. Por ello, es preciso potenciar los registros de cáncer, donde se genera la información, que es en los hospitales. Así, el RHT constituye la base del sistema de información de todo proceso oncológico, que se inicia con el primer síntoma y finaliza con el último seguimiento (fecha y estado último control). La monitorización y homogeneización de los casos incidentes, los intervalos diagnóstico y tratamiento, el tipo de tratamiento aplicado, el estadio de extensión en el momento del diagnóstico, las vías de ingreso al hospital y la supervivencia son algunos de los indicadores que nos aportan información de calidad y modelos de la atención al paciente oncológico que se desarrolla en la mayoría de los hospitales en España.

En algunos centros existen registros de cáncer en los que los casos incluidos son los originados por los pacientes asistidos en un servicio concreto (oncología médica, oncología radioterápica y/o hematología). Estos registros no reflejan la asistencia oncológica del centro sanitario sino la del servicio. Por tanto, cuando se muestran las estadísticas de los registros de cáncer deberían acompañarse de forma clara de qué tipo de registros se trata (registros de servicio versus RHT del centro) y qué casos incluyen.

Los Planes Directores de Oncología utilizarán, por lo tanto, como indicadores sintéticos básicos de seguimiento y evaluación de la calidad asistencial, los que se presentan a continuación:

Para conocer la *incidencia* de cáncer es necesaria la existencia de un registro de cáncer de población en ese ámbito. El registro de cáncer se ha definido clásicamente como “la entidad encargada de recoger, almacenar, analizar e interpretar los datos sobre las personas con cáncer”. En estos registros se recoge información de todos los casos nuevos diagnosticados de cáncer, residentes en su área de cobertura, durante un período de tiempo definido. Durante los últimos años ha habido diferentes iniciativas para establecer registros de cáncer de población, abarcando ámbitos provinciales o autonómicos, cuyos datos todavía no han sido incluidos en las publicaciones internacionales de referencia.

En ausencia de un registro de cáncer poblacional, se pueden realizar estimaciones de la incidencia y de la supervivencia de poblaciones concretas a partir de los datos de mortalidad de las áreas geográficas en las que hay estadísticas de suficiente calidad, como los que aportan los RHTs, y extrapolarlas a áreas que puedan ser semejantes.

La *mortalidad* es el número de defunciones en una población y en un tiempo determinado, habitualmente en un periodo de un año. La mortalidad por cáncer es el indicador más consistente y universal que podemos utilizar. Como información complementaria, resulta de interés analizar la mortalidad ponderada por la edad en la que ésta sobreviene o mortalidad antes de los 70 años (Años Potenciales de Vida Perdidos-APVP).

Hay un dato que es común a los registros de los hospitales y a los de población y es la fecha de defunción, muerte o éxitus. La importancia de esta fecha viene dada porque con ella se puede calcular la supervivencia. La tasa de supervivencia en los registros de población va a poder establecer el pronóstico de la enfermedad en la comunidad en donde está asentado el registro y, como han demostrado diferentes estudios, es de sumo interés cuando se comparan diferentes poblaciones, tumores, casos de diferentes grupos de edad, etc.

La recogida de la fecha de defunción se puede hacer de manera activa o pasiva.

- Activa: buscando esta fecha en registros especiales (registros civiles/padrones de los municipios), bases de datos con otros fines, por medio de los profesionales que tratan o siguen a los pacientes, y
- Pasiva: cruzando ficheros o bases de mortalidad oficiales, de áreas concretas, con los casos del registro de cáncer. También se entiende como un modo pasivo de recoger este dato cuando se encuentra durante la revisión de las historias clínicas.

Otro dato importante, que se puede recoger a la vez que la fecha de defunción, es la causa de fallecimiento, ya que no siempre la causa es el cáncer. A medida que aumenta la edad de la población y mejoran los tratamientos, los tumores no son la única causa de muerte en los pacientes diagnosticados de cáncer.

Según las tendencias de mortalidad observadas en la década anterior, el número total de muertes por cáncer estimado será de 18.000 por año, lo que supone un incremento del 24.5%.

Algunos estudios realizados permiten afirmar que los Boletines Estadísticos de Defunción (BED) son una fuente de información válida, estimándose que éstos subestimarían la mortalidad real por cáncer en un 5%, y preferentemente en los grupos de mayor edad, en las mujeres y en las muertes domiciliarias.

La Encuesta de *Morbilidad Hospitalaria* es una información que elabora el Instituto Nacional de Estadística (INE) desde 1977 y que permite, entre otras cosas, conocer la morbilidad atendida en los hospitales en función del diagnóstico principal, la edad y el sexo de los enfermos y su distribución geográfica.

El diagnóstico principal se define como la “afección que motivó el ingreso en el hospital, según criterio del servicio clínico o facultativo que atendió al enfermo, aunque durante su estancia hayan aparecido complicaciones importantes e incluso otras afecciones independientes”, de acuerdo con la definición contenida en la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 6 de septiembre de 1984, por la que se establece la obligatoriedad de realizar un informe de alta hospitalaria del paciente.

El INE recoge la información siempre que sea posible a partir de los ficheros del Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBD) y, cuando el hospital no dispone de esta información, a partir del Libro de Registro de Enfermos. El ámbito de la encuesta es nacional, comprendiendo a todos los hospitales, tanto públicos como privados, así como a los hospitales militares. Al tratarse de una información elaborada a partir de una muestra, a pesar del gran tamaño de ésta, hay que tener en cuenta el error de muestreo.

La *supervivencia* es el indicador más sensible de los avances asistenciales, de aquí que la supervivencia se haya convertido en un aspecto esencial para controlar la efectividad de la asistencia, que sintetiza los avances terapéuticos y las condiciones del acceso de los enfermos a los servicios sanitarios, al diagnóstico y a la terapéutica adecuada.

La supervivencia de cáncer se define como el porcentaje de casos que sobreviven un tiempo determinado desde el momento del diagnóstico de la enfermedad, bien como supervivencia observada (tiene en cuenta todas las defunciones, independientemente de su causa) o como supervivencia relativa (teniendo en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por otras causas diferentes al cáncer).

El estudio Eurocare incluye los datos de 23 países europeos que cuentan con registro de tumores que cubre cada uno de ellos a un porcentaje variable de población. En España el registro cubre aproximadamente un 16% de la población.

Con el simple diagnóstico anatomopatológico, así como con el dato de la supervivencia o fallecimiento de los pacientes de un determinado tipo de tumor, podemos obtener el primer resultado, que es *la curva de supervivencia global* de un tipo concreto de tumor maligno.

Otros índices relacionados con la calidad y la supervivencia, son los estudios de la supervivencia según estadio en el momento del diagnóstico, el porcentaje de recidivas y metástasis y la mortalidad quirúrgica a los 30 días o dentro del mismo ingreso hospitalario.

La *prevalencia* se refiere al número de pacientes que padecen cáncer en un momento concreto. La prevalencia total se refiere al número estimado de personas en España que tienen o han tenido cáncer actualmente. En la actualidad, la SEOM calcula que la prevalencia total de cáncer en España es de más de 1.500.000 personas. Entre los pacientes diagnosticados en los últimos cinco años, el tumor más prevalente de forma global es el de mama, seguido del colorrectal. Esta estimación se ha realizado a partir del cálculo de la prevalencia total del cáncer en EEUU, que ha realizado el Instituto Nacional del Cáncer.

Los objetivos diseñados y promovidos por los planes de salud, se han dirigido a problemas específicos, con necesidades asistenciales constatadas, de enorme repercusión global sobre la salud colectiva, estableciendo áreas de intervención de cuidados individuales, priorizadas por procesos de mayor prevalencia como el cáncer y otras enfermedades. Se entiende por proceso un conjunto de actuaciones, decisiones, actividades y tareas que se encadenan de forma secuencial y ordenada para conseguir un resultado que satisfaga plenamente los requerimientos de los pacientes a los que va dirigido. Estos planes de actuación están enfocados a la mejora de las estructuras y procesos asistenciales que los organismos gestores de los servicios sanitarios deben ir desarrollando en función de su nivel de planificación y de la existencia o no de indicadores de seguimiento. Su valoración incluye dos aspectos fundamentales: establecer el nivel de calidad que se espera y controlar el nivel que se obtiene.

Los hospitales, mediante los RHTs, son capaces de medir y evaluar los *indicadores de seguimiento de los procesos asistenciales*, así como el nivel de calidad de una Unidad Funcional o de un Servicio, con una correcta utilización de los recursos sanitarios, menor gasto y máxima satisfacción tanto del paciente como del profesional de la Sanidad.

Los *intervalos de tiempo entre los distintos eventos*, esto es, las *demoras o retrasos en el diagnóstico y tratamiento* del tumor, uno de los indicadores de la calidad asistencial más importante para el análisis de las estrategias de prevención secundaria y el análisis de la gestión de procesos asistenciales integrados, pues afectan directamente a la persona enferma, a su entorno, al médico y resto del personal implicado son recogidos en los RHT.

Para entender lo que es la demora, en primer lugar, saber que entre los datos imprescindibles a recoger en un RHTs destacan en el estudio del tumor, la fecha de primer síntoma, la fecha de primera consulta, la fecha de primer diagnóstico de sospecha de tumor y la fecha de diagnóstico de certeza del tumor:

- *Fecha de primer síntoma*: se pone aquella en que el paciente refiere las primeras alteraciones (síntomas) subjetivas u objetivas relacionadas con el tumor.
- *Fecha de diagnóstico de presunción*, aquella en la que el clínico sospecha la existencia de un tumor.
- *Fecha de Diagnóstico*, aquella en que existe un diagnóstico anatomopatológico o que a partir de ella (con otro método diagnóstico) se confirme el diagnóstico de sospecha y se adopte una actitud terapéutica.

Existen 3 tipos de demora:

1. **Demora de consulta**: debida principalmente al paciente, que abarca desde el inicio del primer síntoma clínico, hasta que el paciente recurre por primera vez a un médico (ya sea privado, atención primaria o atención especializada).
2. **Demora de diagnóstico**: debida al médico, que abarca desde la primera visita al médico hasta la primera sospecha diagnóstica por parte de éste (“demora extrahospitalaria”) o de los profesionales que intervienen con posterioridad (“demora intrahospitalaria”, si es tras la primera visita a un centro hospitalario).
3. **Demora terapéutica**: es una demora institucional, que comprende desde el diagnóstico o sospecha de cáncer, hasta el inicio de su tratamiento.

El tiempo que transcurre entre las dos primeras fases constituye el “intervalo síntoma-diagnóstico”, es decir, el intervalo de tiempo entre el primer síntoma referido por el paciente y el diagnóstico de cáncer. Este intervalo está influenciado por múltiples factores, que dependen de la biología del tumor, la expresión clínica individual, factores socioculturales, psicológicos, sanitarios y económicos.



Este intervalo de tiempo es, pues, parte del proceso natural de la enfermedad y es de especial relevancia en la aplicación de programas de prevención secundaria y detección precoz, calidad asistencial y terapéutica. En muchos tumores el “intervalo síntoma-diagnóstico” va a ser el principal condicionante de la supervivencia y pronóstico del tumor.

### **Causas en la demora diagnóstica**

1. Debidas al paciente: desconocimiento de los síntomas y su relación con el tumor (historia natural de la enfermedad), desconocimiento de unas posibles técnicas para una detección precoz, desconocimiento del pronóstico de la enfermedad y de los posibles actos terapéuticos disponibles.

Este intervalo de tiempo puede ser importante y determinante a la hora de recibir un determinado tratamiento menos agresivo. Además, está reconocido que retrasos de dos o tres meses pueden influir en la supervivencia.

Actualmente, no se disponen de datos generales de estos intervalos de tiempo, pero por los datos parciales existentes, podemos ver, que en algunos casos, son periodos muy largos y se desconocen los motivos que impulsan a los pacientes a ir al médico o no. El hecho de tener registros hospitalarios y poblacionales con estadificaciones de los diferentes tipos de tumores nos podría ayudar a medir directamente este periodo y poder hacer comparaciones con otros países.

2. Debidas al médico: desconocimiento de la historia natural de la enfermedad y sus lesiones precancerosas, desconocimiento y/o dificultad para el acceso a técnicas diagnósticas y terapéuticas. También habría que tener presentes los síntomas más sospechosos de cáncer y asegurar que los hospitales no estén sobresaturados y puedan dar respuesta cuanto más rápido mejor a las dudas diagnósticas.

Es necesario que los médicos de cabecera contemplen la posibilidad de falsos negativos y estén atentos para ver si los síntomas persisten o desaparecen.

Se debe tener en cuenta que la calidad del diagnóstico viene condicionada, entre otros, por la buena cooperación entre los especialistas que participan en el proceso.

3. Debidas a factores organizativos: Un RHTs nos permite conocer estos tiempos de demora y tratar de actuar sobre aquellos factores que los puedan modificar favorablemente mediante una adecuada planificación sanitaria.

En este momento, la percepción que se tiene de los hospitales en relación con la capacidad de dar respuesta a la solicitud de exploraciones complementarias o consultas especializadas es de falta de recursos, de un porcentaje alto de falsos positivos y una demanda creciente de tratamiento de nuevos cánceres. Paralelamente, el aumento de oferta de nuevos tratamientos implica el crecimiento de la demanda de las exploraciones complementarias, hecho que contribuye a saturar los hospitales.

El análisis de los *porcentajes de recidivas*, las tasas de infecciones o de “supervivencias”, datos recogidos en los RHT, constituyen un fiel reflejo de una práctica clínica cada vez mejor, asentada en bases científicas y encaminada a la consecución de estándares preestablecidos que muestran la calidad de un servicio quirúrgico. Sin embargo, se han detectado grandes variaciones en la calidad de la asistencia entre países, comarcas, regiones y hospitales.

El prototipo de *prevención secundaria* son las actividades de detección precoz o cribado. El cribado permite detectar los cánceres en una fase temprana, incluso antes de que se hagan invasivos. De este modo, algunas lesiones pueden someterse a un tratamiento más efectivo y los pacientes pueden tener esperanzas de curación. El principal indicador de la eficacia del cribado es el descenso de la mortalidad específica por la enfermedad.

La recomendación es aplicar, con carácter poblacional, programas de cribado de cáncer de mama, cuello uterino y colorrectal en unas franjas de edades determinadas. La recogida y seguimiento de lesiones tempranas en los RHTs de los cánceres más prevalentes, nos permite evaluar de forma periódica la conveniencia o no *de modificar las franjas de edad*.

Actualmente existe una gran presión socio-sanitaria para la realización de mamografías de cribado en mujeres jóvenes, de modo que se están realizando muchas mamografías en mujeres asintomáticas fuera de los programas organizados y sin que pertenezcan a grupos de riesgo elevado. En la mayoría de los casos se desconoce el impacto de las mismas y si cumplen los estándares de calidad exigidos. En relación a la efectividad del cribado en mujeres menores de 50 años, continúa la controversia sobre su eficacia respecto a la obtención de una disminución significativa de la mortalidad en este grupo de edad.

Los *antecedentes familiares* no es una variable que se incluya en todos los RHTs. Es interesante incluirla con objeto de poder seleccionar casos para estudios posteriores y desarrollar programas de seguimiento para personas con riesgo elevado de padecer cáncer de mama y cáncer colorrectal, dado el reciente interés por los casos de cáncer hereditario y el planteamiento del consejo genético. El objetivo es ofrecer la información más rigurosa y actualizada posible sobre su pronóstico, los protocolos clínicos, así como las estrategias disponibles para la prevención primaria y detección precoz, exponiendo los planes terapéuticos más adecuados. Los pacientes reciben los datos más fidedignos acerca de la probabilidad de desarrollar una neoplasia, de transmitir a su descendencia una mayor predisposición al cáncer, identificación de los familiares asintomáticos con riesgo y exclusión del seguimiento clínico de aquellos cuyo riesgo es similar al poblacional.

El consejo genético en los síndromes de cáncer hereditario, calculados entre el 5% y 10% de todos los tumores, pretende la evaluación clínica individual del riesgo a padecer cáncer de cada miembro de una familia, de uno o diferentes tipos de cánceres, y/o individuos con diferentes tumores primarios.

Debido a que los genes causantes del cáncer familiar tienen una capacidad patogénica y modos de transmisión variables, la aparición de los distintos procesos en cada caso es diversa, aunque suelen hacerlo a edades tempranas, con multifocalidad de las lesiones o bilateralidad en caso de tumores de órganos pares, desarrollo de varios tumores primarios en el mismo paciente, con antecedentes familiares de la misma neoplasia mostrando una transmisión vertical de la enfermedad, junto a una alta incidencia de cáncer dentro de la familia. Cualquiera de estas situaciones debe alertar al clínico sobre la posibilidad de encontrarse ante un caso de cáncer hereditario y sobre la conveniencia de remitir a la familia para valoración especializada. Estas características pueden aplicarse a cualquier tipo de tumor.

Otro aspecto es la inclusión de los *marcadores tumorales* en el RHT. La base genética esencial en el cáncer hereditario o familiar es la existencia de una mutación (heredada, en la mayoría de los casos) en alguno de los genes causales, presente en todas las células del organismo de un individuo. Ello le confiere una alta predisposición a desarrollar una neoplasia, la cual puede ser transmitida a la prole al ser sus células germinales portadoras también de la mutación. Las técnicas de diagnóstico molecular permiten identificar gran número de alteraciones genéticas causales de los síndromes de cáncer hereditario; sin embargo, sólo un porcentaje de ellas explican los casos que se observan en la práctica clínica, pudiendo sólo en algunos intervenir de manera efectiva en el riesgo de los portadores de mutación para evitar que desarrollen la enfermedad y, en otros, las posibilidades que a medio plazo ofrecen la terapia génica o la farmacogenética.

En definitiva, la utilización de **los RHT es una herramienta imprescindible para el control de la calidad asistencial**, no sólo para el análisis de indicadores clásicos de calidad asistencial, sino como fuente de información rápida y barata en el análisis de estrategias de prevención secundaria y en la valoración de los procesos asistenciales integrados de los cánceres más prevalentes:

### INDICADORES CLÁSICOS

- **Mortalidad.**
- **Supervivencia.**
- **Prevalencia.**
- **Años potenciales de vida perdidos.**

### INDICADORES POTENCIALES

- Conocimiento de la **historia natural** de tumor: **lesiones precursoras.**
- **Métodos** diagnósticos, estadios de extensión y tratamientos.
- Intervalos de tiempo entre los distintos eventos (**demoras**).
- **Resultados:** recidivas, metástasis, supervivencia.
- Análisis de las **estrategias de prevención** secundaria.
- Análisis de la **gestión de procesos** asistenciales integrados.

## 6. CURSOS DE FORMACIÓN EN RHTs

Dentro del desarrollo de los planes del cáncer de las diferentes comunidades autónomas, se establece la necesidad de crear RHTs en cada uno de los centros pertenecientes al Sistema Público Nacional de Salud, siendo por ello necesario formar, de manera completa y homogénea, a todas aquellas personas que participarán en los mismos. Así pues, la realización de cursos de formación en RHT constituye una prioridad de actuación del Club Abierto Multidisciplinar de la SEAP.

Las directrices de estos cursos de formación en RHTs serán las siguientes:

Estarán **dirigidos** a coordinadores y responsables técnicos de la recogida y codificación de los RHTs y de las unidades de codificación, así como a otros miembros que participan en los RHTs: patólogos, oncólogos médicos y radioterapeutas, epidemiólogos, médicos de atención primaria y otros especialistas.

Tendrán objetivos, programas y desarrollo homogéneo, dentro del sistema sanitario (público y privado). Los **objetivos** serán los siguientes:

- Conocer la utilidad y finalidad de los RHTs.
- Explicar la metodología de trabajo de los mismos.
- Conocer los términos histológicos básicos y de la biología tumoral e identificar los más utilizados.
- Explotación de los datos.
- Conocer y utilizar los sistemas internacionales de codificación.
- Conocer la historia natural del cáncer: condicionamiento genético y lesiones precursoras, tipos de crecimiento neoplásico, evolución, pronóstico y causas de muerte.
- Explotación de los datos para la mejora del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con cáncer.

Los **contenidos** incluyen:

- Definición y metodología de trabajo en los RHTs.
- Nomenclatura y clasificación de los tumores.
- Patobiología de la célula neoplásica. Recogida de marcadores tumorales.

- Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología (CIEO-3).
- Clasificación del TNM y otros sistemas de estadificación y su relación con el pronóstico y comportamiento de los tumores.
- Explotación de datos clínicos y de gestión.
- Calidad y confidencialidad.
- Interrelación con el Registro de Cáncer de Población.
- Interrelación con otros registros (contactos y comparaciones entre diferentes RHTs).

En cuanto a la **metodología** será semipresencial, con:

- Desarrollo teórico-práctico.
- Exposición por parte de los docentes y ejercicios prácticos.
- Utilización de la aplicación informática actual y prácticas de explotación (a realizar posteriormente en Centro de Referencia).

Por último, la **acreditación** con “certificación oficial de la codificación” se hará, por la SEAP y, si es posible, también de Universidades y del Sistema Nacional de Salud.

## 7. ESTUDIO DE LAS TENDENCIAS TEMPORALES EN LOS RHT

Los RHT permiten una recogida continuada, a lo largo del tiempo, de los tumores malignos diagnosticados en nuestros servicios. Esto nos proporciona una información muy valiosa sobre los tumores: sexo, edad, topografía, tipos histológicos específicos, estadificación, etc. La fotografía de estos rasgos no es una imagen fija, sino que cambia a lo largo del tiempo, a veces marcando una inclinación, lo que denominamos tendencia temporal. Detectar estos cambios y sus posibles causas e implicaciones es una de las misiones de los RHT. El análisis de estas tendencias nos permite plantear diferentes hipótesis sobre cambios de hábitos, introducción de nuevas estrategias de cribado o de diagnóstico, en los tratamientos, etc., así como proponer variaciones en los programas sanitarios de prevención y diagnóstico precoz.

En los últimos años se han detectado *cambios de tendencia en cuanto a incidencia y mortalidad* de los cánceres, tanto de forma combinada como por localizaciones, diferencias o cambios epidemiológicos en cuanto a sexo, edad o raza, modificaciones en los tipos histológicos de los cánceres más frecuentes en algunas topografías o en sus perfiles biomoleculares. A modo de ejemplos, los últimos estudios realizados sobre largos periodos de tiempo demuestran una reducción global de la mortalidad por cáncer y una estabilización de la incidencia, aunque varían según la etnia/raza de los individuos y de la topografía del tumor (Edwards 2005)). Los tumores que han aumentado en los últimos años en Alemania son los tumores de intestino, mama, próstata y algunos linfomas, y han disminuido otros como los cánceres gástricos, de vesícula biliar en mujeres, así como de pulmón y laringe entre los hombres (Becker 2007). El adenocarcinoma de pulmón está incrementando su incidencia en muchos países, relacionándose este aumento con la exposición ambiental a los compuestos NOx (contaminación del aire por NO2 y cambios en los filtros de los cigarrillos) (Chen 2007). El cáncer de mama está experimentando una disminución en los registros de EEUU, desde el año 2002, coincidiendo con la supresión de la terapia hormonal sustitutiva post-menopáusica, especialmente entre mujeres blancas no hispanas, mayores de 50 años y con tumores RE positivos; sin embargo, esta tendencia no se ha registrado de igual forma entre otros grupos étnicos, con menores recursos socioeconómicos (Krieger 2005, Glass 2007). En este mismo sentido, en EEUU ha disminuido la incidencia del cáncer colo-

rectal (CCR) en los últimos años, debido a la difusión del cribado, pero con diferencias entre las distintas etnias (Cress 2006, Hao 2009). También podemos detectar cambios en la localización del tumor dentro de una misma topografía, como en Noruega, donde se ha estabilizado e incluso ha disminuido el cáncer de colon y ha aumentado ligeramente el cáncer de recto (Larsen 2010).

Disponemos de una herramienta especialmente útil para analizar las tendencias temporales, que es el *Programa de Regresión de Joinpoint*, un software libre y gratuito, producido por el NCI (National Cancer Institute de EEUU), accesible en la página Web (<http://srab.cancer.gov/joinpoint>) y que aplica un modelo de regresión de puntos de unión (joinpoint) con un método de permutaciones para la significación estadística en cada joinpoint (Kim 2000). Permite crear gráficos con el diagrama de dispersión y la pendiente de la tendencia, con los cambios de esta tendencia experimentados en el tiempo y además aportando el APC o porcentaje de cambio anual, así como el intervalo de confianza y el grado de significación estadística de estas tendencias.

Como hemos subrayado anteriormente, podemos detectar los cambios temporales y analizar las tendencias de diferentes aspectos de los tumores. En este sentido, ponemos como ejemplo lo que ha sucedido con el cáncer colorrectal en nuestro RHT entre los años 1994 y 2009. Durante este período de tiempo hemos registrado 994 neoplasias malignas del intestino grueso, 619 en el varón (62,3%) y 375 en la mujer (37,7%), con una relación hombre / mujer de 1,6:1. La edad media de los pacientes ha sido de 71,1 años (D.E. 11,7) con una mediana de 73 y moda de 71. Han representado el 11,8% de todos los tumores malignos (el 15,2% si excluimos las neoplasias cutáneas). Ha sido la causa más frecuente de mortalidad por cáncer considerando globalmente ambos sexos (12,9%).

En la tabla 1 podemos ver el resumen de los datos de incidencia de los cánceres colorrectales entre 1994 y 2009.

**Tabla 1: Frecuencia y tasas de incidencia del cáncer colorrectal por sexos.**

Sexo	Número	Tasas cruda*	Tasa ajustada <sup>†</sup>	IC (95%)
Hombre	619	91,9	37,0	32,8 - 41,2
Mujer	375	57,1	20,2	17,2 - 23,2
Global	994	74,5	28,6	26,1 - 31,1

\* Número de casos por 100.000 h.

<sup>†</sup> Tasa de incidencia corregida a la población mundial estandarizada (Doll).

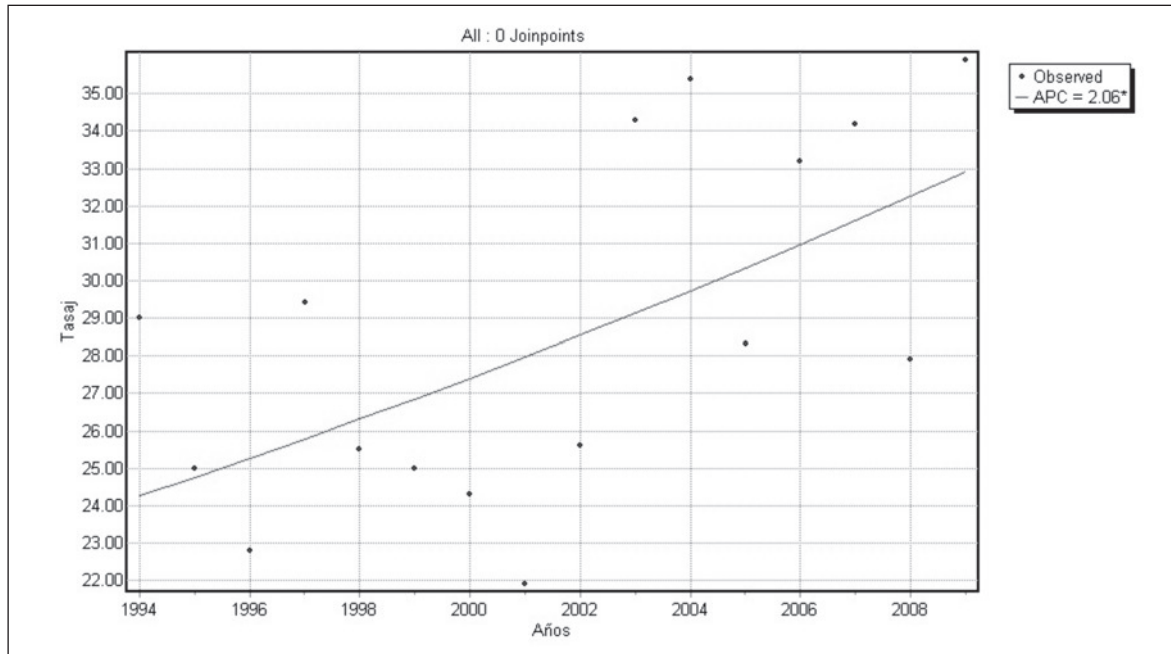
Estas tasas de incidencia cruda y ajustada se han obtenido como media de las tasas anuales, considerando globalmente ambos sexos (tabla 2).

**Tabla 2: Frecuencia y tasas de incidencia del cáncer colorrectal por años (1994-2009).**

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
Nº	56	51	49	60	54	53	54	47
T. cruda	66,4	60,6	58,2	71,1	64,1	63,5	64,7	56,4
T. ajustada	29,0	25,0	22,8	29,4	25,5	25,0	24,3	21,9
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
Nº	54	79	74	66	81	72	70	77
T. cruda	64,8	94,7	88,9	79,1	97,1	86,4	83,9	92,4
T. ajustada	25,6	34,3	25,4	28,3	33,2	34,2	27,9	35,9

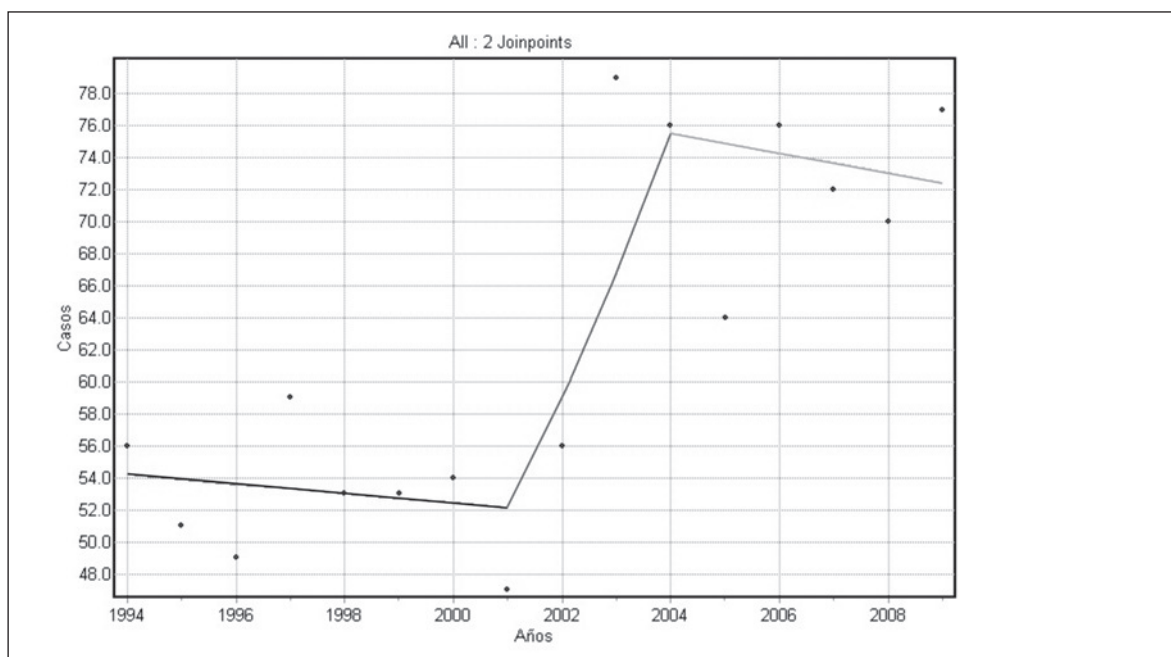
Cuando analizamos la evolución de las tasas ajustadas con el programa de regresión Joinpoint observamos que el cáncer colorrectal ha aumentado en nuestro sector sanitario entre 1994 y 2009 con un crecimiento medio anual (APC) del 2,06%, un intervalo de confianza del 95% de 0,5 - 3,7 y un valor de  $p=0,01$  y, por lo tanto, este incremento es estadísticamente significativo (fig. 1).

**Figura 1: Gráfico de dispersión y pendiente con las tasas de incidencia ajustadas.**



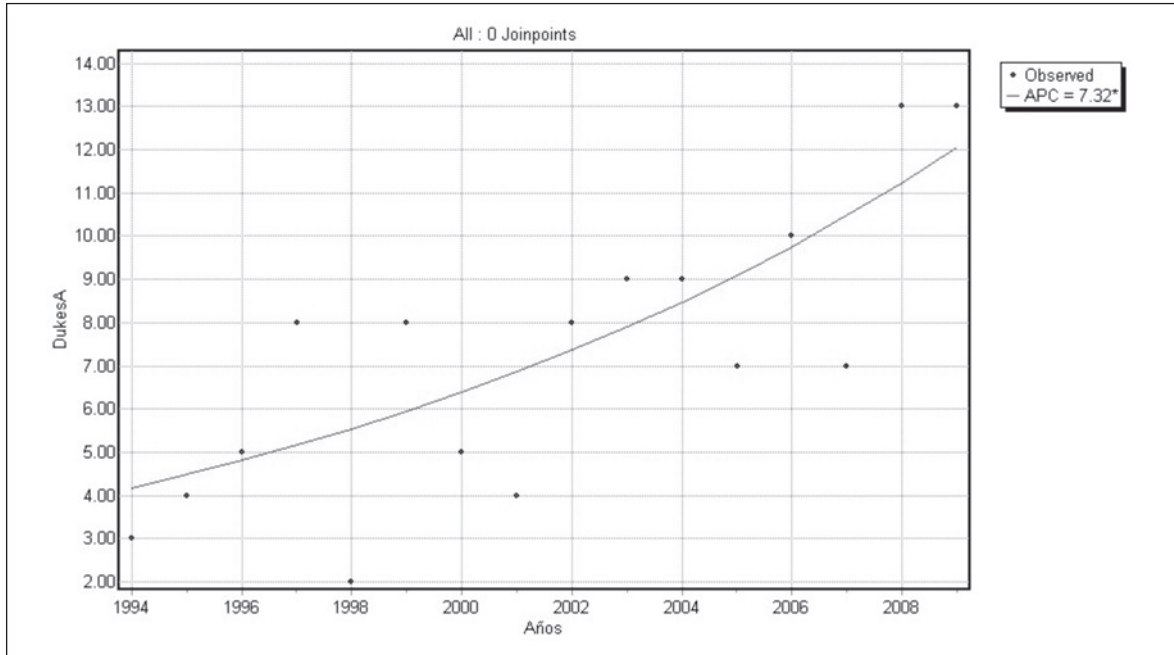
Si analizamos por períodos de tiempo, podemos observar gráficamente que hay un período entre 2001 y 2004 con un incremento importante y APC de 13,5, que coincide con la puesta en marcha de los “Programas de detección precoz del cáncer colorrectal en familiares” y la posibilidad de solicitar colonoscopias directamente desde Atención Primaria” (ver fig. 2).

**Figura 2: Estudio de la tendencia del cáncer colorrectal con dos “joinpoint”.**

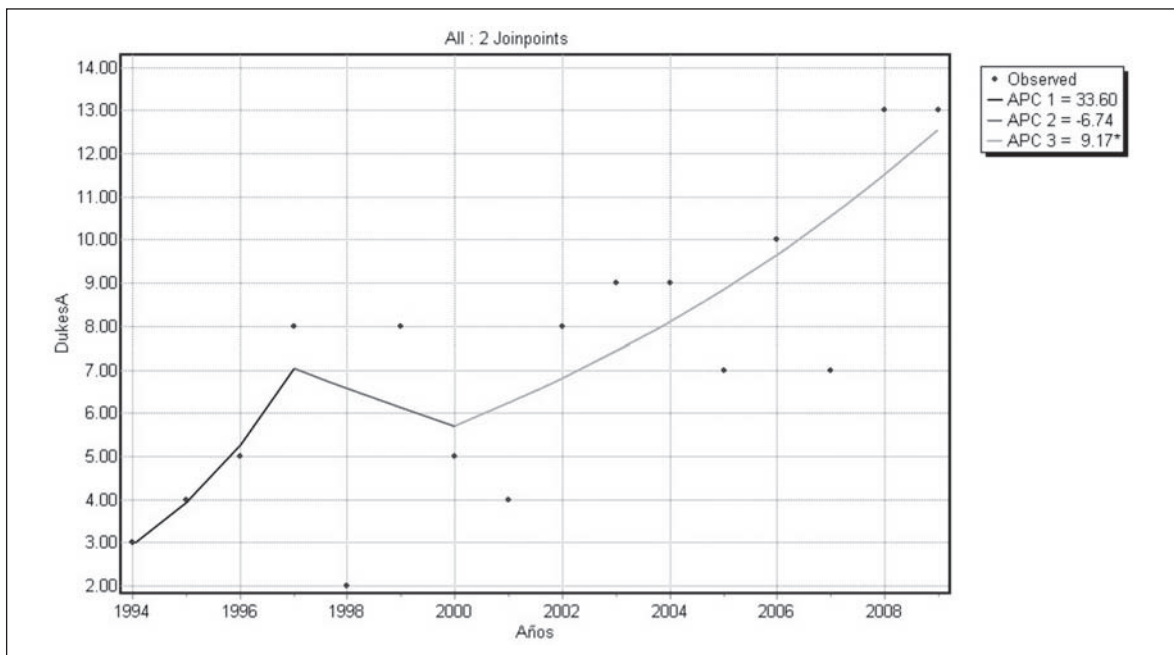


Hemos analizado también cómo ha evolucionado el estadiaje de los tumores en este tiempo, obteniendo un incremento significativo de los pacientes diagnosticados en estadio A (APC de 7,32) (fig. 3), especialmente y también de forma estadísticamente significativa, desde el año 2001 con el inicio de estos programas de diagnóstico precoz basados en el screening colonoscópico (fig. 4).

**Figura 3: Gráfico de dispersión y curva de tendencia de los cánceres colorrectales diagnosticados en estadio A de Dukes entre 1994-2009.**



**Figura 4: Estudio de la tendencia de los cáncer colorrectales diagnosticados en estadio A de Dukes con dos puntos de unión (joinpoint).**



En resumen, el estudio de las tendencias tiene un gran interés para detectar los cambios temporales en los cánceres, que están relacionados frecuentemente con variaciones en aspectos de la prevención, métodos de diagnóstico, cambios de hábitos, etc., permitiéndonos además plantear hipótesis de estudio. Con este fin, disponemos de un programa gratuito y fácil de utilizar, el Programa de Regresión de Joinpoint.

## 8. CÁNCERES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Los Registros de Tumores surgieron como consecuencia del creciente interés despertado por la patología tumoral cuya prevalencia se ha visto incrementada progresivamente en el último siglo. Uno de los hechos singulares del paciente que padece un tumor, es la mayor susceptibilidad que parece demostrada a desarrollar una segunda y sucesivas neoplasias.

El estudio de *las* neoplasias múltiples cada vez adquiere *mayor importancia*, debido al aumento en su incidencia y a un mejor conocimiento de su etiología, siendo los RHTs el lugar idóneo para identificar y recoger adecuadamente estas patologías, que cada vez se ven más ligadas a factores genéticos, ambientales, inmunológicos, dietéticos, profesionales o terapéuticos.

Su *incremento* se debe, por tanto, a diversos factores: a) por una mejor identificación y recogida de los tumores, lo que permite discriminar entre nuevos tumores y metástasis de uno previo; b) por una mayor longevidad de la población general; c) porque los tratamientos del cáncer y sobre todo el diagnóstico más precoz nos proporcionan un elevado número de pacientes con largas supervivencias, que antes no las alcanzaban y, por ello, con una mayor susceptibilidad a padecer sucesivas neoplasias y d) también el propio poder oncogénico de las terapias antitumorales así como el incremento de carcinógenos ambientales, colaboran en la aparición de sucesivas neoplasias en un paciente.

Un capítulo muy especial es la demostrada asociación de algunas neoplasias múltiples a *alteraciones genéticas-hereditarias*. Su identificación en un registro de tumores permitiría realizar un análisis genético, tanto suyo como de sus de sus familiares.

Aunque es incuestionable su interés, aún es una patología poco estudiada y, en muchas ocasiones, con criterios poco definidos y cambiantes a lo largo del tiempo, ya que son analizados desde diferentes prismas, como factores epidemiológicos, etiológicos o clínico-terapéuticos.

Son, por tanto, los registros de tumores y, en particular, aquellos de base hospitalaria (RHTs) los que pueden ofrecer un análisis pormenorizado y objetivo de los factores y características asociadas a esta patología, así como los que pueden ayudar a definir las bases para su correcta identificación, permitiendo de esta forma su análisis y comparación al estudiarlos.

En el año 1976, se realizó un simposio internacional, propiciado por la OMS, que dibujó el abanico de lo conocido hasta entonces en neoplasias múltiples y puso en marcha diversas acciones encaminadas a definir criterios comunes, como fue el cuestionario remitido a los registros colaboradores en el volumen IV de "Cancer incidence in Five Continents" (1982).

Actualmente existen criterios cada vez mejor definidos para la identificación de un segundo o sucesivos tumores en un paciente: en Europa se siguen los criterios de la IARC (*The International Agency for Research on Cancer*) y en Estados Unidos los de la SEER (*Surveillance, Epidemiology and End Results*).

La IARC tiene como **criterios generales** los siguientes:

1. El reconocimiento de la existencia de dos o más cánceres primarios no depende del tiempo de presentación.



2. Un cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario y no es una extensión, recurrencia, o metástasis.
3. Solamente deberá reconocerse como un tumor cuando surge de un órgano o par de órganos o un tejido.

Los tumores multifocales (esto es, masas que aparentemente no están en continuidad con otros cánceres primarios originados en la misma localización o tejido, por ejemplo vejiga) se consideran como un cáncer único.

4. La regla 3 no se aplica en dos circunstancias:
  - 4.1 Cánceres sistémicos o multicéntricos que potencialmente afecten a órganos diferentes, serán contabilizados como tumor único; son: el sarcoma de Kaposi y los tumores del sistema hematopoyético.
  - 4.2 Neoplasias de diferente morfología serán consideradas como tumores múltiples (aunque sean diagnosticadas simultáneamente en la misma localización).

Existen unas tablas de asociaciones topográficas y morfológicas para seguir estos criterios. (Criterios recomendados por la CIE-O 3ª edición, modificación IARC, Lyon, 2004, Internal Report N° 2004/02)

El *índice de neoplasias múltiples* oscila en los diferentes estudios entre el 2% y el 11%, situándose en una frecuencia media del 5-6%. Este amplio rango de frecuencias de tumores múltiples entre los diversos autores se debe, a múltiples factores, como pueden ser: la antigüedad del registro de tumores, la cuantificación las neoplasias múltiples según se realice en función del número de tumores totales o en función del número total de pacientes (se considera ésta la pauta más adecuada), los criterios utilizados para definir las neoplasias múltiples, la inclusión o no de tumores cutáneos no melanomas...

Estas variaciones nos demuestran que es imprescindible seguir reglas comunes para poder ser comparables los datos de los registros. Nosotros consideramos que los criterios de la IARC para definir neoplasias múltiples son normas adecuadas y que deberían ser seguidos por los diversos registros de cáncer, aunque admitimos que alguna de estas pautas podrían entrar en contradicción con algunos principios clínico-terapéuticos y pronósticos.

Los estudios existentes revelan resultados similares. Existe una mayor tendencia en varones a padecer neoplasias múltiples frente a pacientes con una sola neoplasia. También se asocian probablemente a una mayor susceptibilidad genética, ya que las segundas neoplasias se relacionan con mayor frecuencia a cáncer en parientes de primer grado.

En cuanto a las *asociaciones tumorales*, suelen relacionarse con tumores de larga supervivencia (laringe, piel, digestivo), así como aquellos relacionados con factores hormonales (mama, aparato genital, tiroides), factores tóxicos asociados que inciden en varios órganos (tabaco y alcohol, vejiga-pulmón).

Se observa también un incremento de riesgo de padecer sucesivas neoplasias tras la aparición de la segunda, acortándose tanto el intervalo entre ellas como la supervivencia.

En conclusión, podemos observar cómo **los RHTs son una herramienta útil para la detección de neoplasias múltiples**. Estos grupos de pacientes pueden ser seleccionados posteriormente para estudios de factores de riesgo asociados a diversas neoplasias. Por otro lado, aquellos pacientes con tumores múltiples descritos como asociados a alteraciones genéticas hereditarias, deberían ser estudiados, para identificar estas alteraciones tanto en su genoma como en el de sus familiares.

## 9. RHTs E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL: CORRELACIÓN ENTRE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES PATOBIOLÓGICOS

La implicación y aportación de los RHTs constituye un hecho actualmente incuestionable y relevante, porque además de participar en la planificación, en la evaluación de servicios y en la asistencia de pacientes con cáncer, también contribuyen significativamente en la investigación oncológica (Austin et al. 1985, Das A., 2009, de Angelis et al., 2009). En aquellos centros hospitalarios donde el RHT está funcionalmente establecido, como una unidad más, los investigadores disponen de un potente sistema de recogida de la información, donde con aplicaciones informáticas más o menos automatizadas se intenta, según unos criterios estrictos y homogéneos, registrar pacientes con cáncer e integrar el máximo número de parámetros de interés clínico-patológico, revisando exhaustivamente la historia clínica (Folgueras et al., 2006). Esta metodología de trabajo hace, que *cuanto más antigüedad tenga el RHT, mayor sea el valor de la información que almacena, especialmente, cuando se trata de la valoración de factores pronósticos* en las diferentes neoplasias y *sobre todo a la hora de establecer relaciones con la supervivencia* específica o general, los tiempos libres de enfermedad, etc... (Matilla et al., 2007).

Desde que se completó el proyecto genoma humano, uno de los principales retos ha sido acortar las distancias entre los descubrimientos realizados en investigación básica y la utilización de los mismos en la práctica clínica, generando una nueva disciplina que conocemos hoy como *investigación o medicina traslacional*. Implementar la investigación traslacional, en todos sus niveles, supone entenderla como algo multidisciplinario, en donde todos debemos estar involucrados, trabajar a la par y en constante comunicación, donde unos profesionales deben formular preguntas e hipótesis relevantes apoyándose en los conocimientos clínico-patológicos y otros diseñar etapas clínicas para probar de forma segura hipótesis básicas (Dietel et. al, 2006; Collins et al., 2003).

Los estudios de biología molecular han mostrado la complejidad de vías de control de la proliferación, diferenciación de las células, así como las profundas alteraciones de estas vías de control celular en los cánceres. En este momento, se está intentando encontrar marcadores moleculares que refinen nuestra actual forma de predecir la evolución de los pacientes. Además, se intenta que estos marcadores biomoleculares, en el contexto de la enfermedad particular, sean útiles también en el diseño de las terapias y, a veces incluso, como una herramienta para elegir el tratamiento más conveniente para un paciente en particular por medio de la medicina personalizada (Gurwitz et al., 2006; Abrahams et al., 2010).

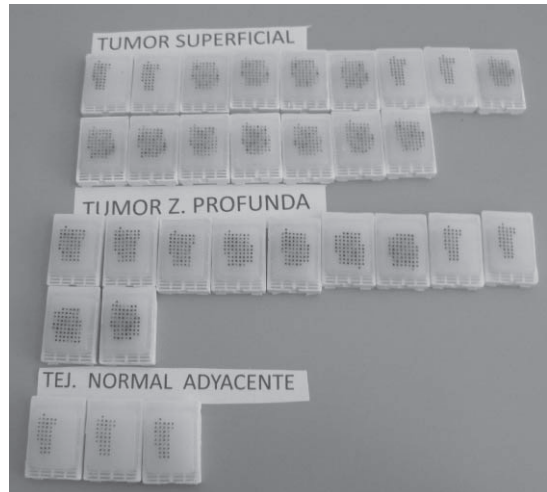
Debido a la complejidad e interrelación de las vías del control celular, una de las primeras dificultades es la de reconocer qué vía puede ser la más útil, ya que estudiarlas todas a la vez es hoy por hoy imposible (por costo económico y de tiempo). La instauración, en patología oncológica, de las técnicas de estudio simultáneo a partir de pequeñas muestras de tejido de distintos pacientes en un sólo bloque (*tissue microarrays* o micromatrices de tejidos: TMAs), ha supuesto un salto cualitativo en el estudio eficiente de elevado número de tumores. Suelen ser muy útiles para identificar, tendencias en la inmunoexpresión de patrones de proteínas, o reconocimiento de secuencias concretas de ácidos nucleicos (ADN/ARN) mediante técnicas hibridación fluorescentes y/o cromogénicas (Costa et al., 2008), las cuales a su vez se pueden relacionar, por ejemplo, con el seguimiento de los pacientes estudiados y trasladar estos datos de manera rápida y relativamente poco costosa (Horvath et al., 2001). En consecuencia, los TMAs permiten *valorar la expresión del marcador determinado*, estudios clínico-patológicos en los que se valora la expresión de este marcador con otras variables, como tipo histológico, grado, TNM...; también se pueden realizar trabajos cuya finalidad sea la obtención de factores pronósticos, mediante estudios de supervivencia, aparición de recidivas, etc. (Dhir R et a., 2008).

Por lo tanto, *tomando como base los RHT*, una de las actividades más rentables, en la investigación actual consiste en reunir el máximo número de pacientes de una misma patología neoplásica y poder establecer *comparaciones con parámetros clinicopatológicos y patobiológicos* diversos, cuyas conclusiones –con significación estadística– nos permitirán extrapolar los resultados al resto de la población, y asentar esos datos como de *relevancia pronóstica y/o predictiva*, en una patología tan heterogénea en su forma de presentación, comportamiento biológico y evolución como es el cáncer (Brennan et al., 2007; Signoretti et al., 2008; Simpson et al., 2010).

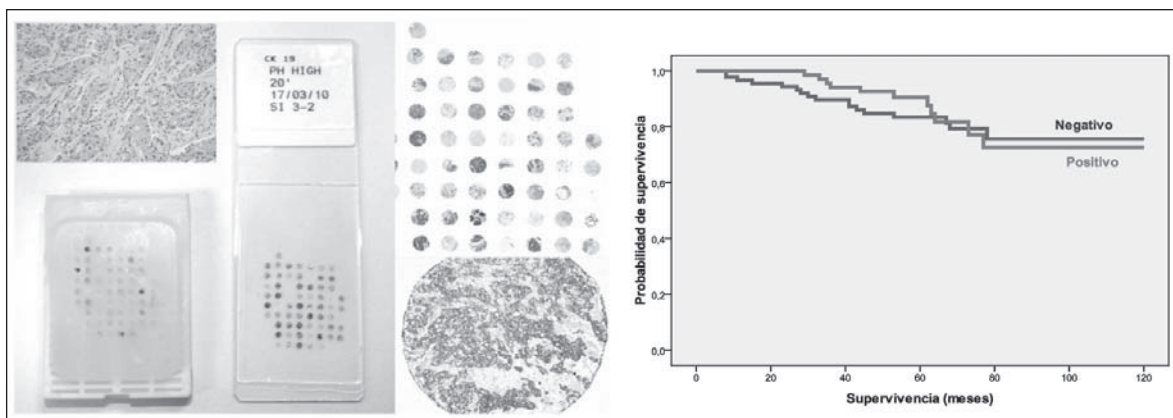
Siguiendo este modelo tenemos experiencia en tres tipos de trabajos en los que la información generada por el RHT es de gran utilidad:

- Un estudio *multicéntrico*, en el que participan *distintos hospitales de Andalucía*. Se han revisado e incluido en el estudio 500 pacientes, diagnosticados de *carcinoma colorrectal* entre los años 1994 y 1998, con *supervivencia global mínima de 10 años* (utilizando la metodología estandarizada por la Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores/RN-RHTs).

Se han efectuado matrices de tejidos de zonas tumorales fenotípicamente diferentes del tumor (superficiales y profundas), así como de la zona de transición con la mucosa normal para valorar marcadores inmunohistoquímicos que nos permitan separar grupos de tumores con comportamiento y evolución diferente en base a la inmunoexpresión de proteínas implicadas en los sistemas de reparación, proliferación y apoptosis celular.



- Un estudio *multidisciplinar* entre *dos Servicios Hospitalarios* (Anatomía Patológica y Oncología Médica) del Hospital Universitario “Virgen de la Victoria” de Málaga. Se han reclutado más de 1000 casos de pacientes con *cáncer de mama*, a partir de los cuáles se han efectuado matrices tisulares. Se tienen perfectamente recogidos, además de los datos histopatológicos básicos, los de seguimiento y los tratamientos aplicados. Este trabajo permitirá establecer subtipos de carcinoma de mama en base a factores involucrados en la angiogénesis, así como otros factores secretados por el tumor y su relación con la supervivencia.
- En las *matrices de tejidos de neoplasias de mama y colon*, utilizados en los dos proyectos anteriores, en *colaboración con el Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular* de la Facultad de Cien-



cias de la UMA con dedicación preferente a la *investigación básica*. Hemos diseñado un estudio de la *expresión diferencial de los anticuerpos anti-glutaminasa isoenzima específicos* (aislada, obtenida y purificada por los propios investigadores del Dpto. de Bioquímica) o *los cambios en sus patrones de expresión en tumores humanos*, para observar si estas pudieran llegar a ser de utilidad en la práctica clínica. En particular, *en relación con la agresividad* de los tumores más frecuentes, pero también, como medio de ayuda para una mejor clasificación de los mismos.

Modelos como éste aportan ventajas claras como son: el establecimiento de líneas de investigación estratégicas en función de las prioridades socio-sanitarias; optimización de los recursos humanos mediante la colaboración de múltiples disciplinas científicas, así como de los recursos económicos y materiales destinados a la investigación; propuesta de proyectos de investigación con una perspectiva clara de las necesidades que tiene la rutina clínica diaria.

## 10. ADDEMDUM SOBRE ASPECTOS GENERALES DE LOS RHTS

Un RTH es el proceso de recogida continuada y sistemática de datos sobre la ocurrencia y las características de las neoplasias consideradas como notificables, que son diagnosticadas y tratadas en un hospital. Para ello debe controlar todos los tipos de cáncer que son diagnosticados y tratados en la institución. En ocasiones, esta definición es fácil de escribir, pero muy complicada de desarrollar, máxime cuando atravesamos periodos de crisis económica, donde el promover cambios que significan gastos y dedicaciones intensivas, suelen encontrar escaso eco entre algunos directivos apremiados por el corto plazo.

Los RHTs constituyen una herramienta imprescindible en el control del cáncer, constituyéndose en unidades de información de la máxima calidad, permitiendo con ella definir los criterios de la excelencia asistencial. Su utilización no sólo nos permite conocer el alcance de la enfermedad sino también facilitan la evaluación de las demandas y contribuyen a la normalización de la asistencia oncológica. Por otro lado, son fundamentales en la puesta en marcha de los programas de diagnóstico precoz, pues permiten su evaluación permanente en el corto y largo plazo.

La existencia de RHTs relacionados con un registro central, permite definir criterios comunes que faciliten la comparabilidad de los datos y el desarrollo de estudios comunes.

En resumen, son una unidad de servicios a disposición del clínico, del investigador y de las administraciones sanitarias, en todo lo referente a la información de la enfermedad oncológica. El RHT es una parte fundamental de la estrategia de control del cáncer en un centro sanitario. Su objetivo principal es la mejora de la asistencia oncológica.

Por ello, deben contribuir a la mejora en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con cáncer, a través de la consecución de los siguientes objetivos:

- A. Conocer la magnitud del cáncer en el centro, y para ello debe:
  - a. Registrar información sobre la incidencia de los casos de cáncer en los hospitales, siendo capaz de determinar la frecuencia relativa del cáncer, según diferentes grupos de edad, sexo, localización tumoral y tipo histológico.
  - b. Conocer la supervivencia de los pacientes oncológicos.
  - c. Determinar las tendencias temporales de la mortalidad y de la supervivencia del cáncer de los casos diagnosticados y/o tratados en su centro.
- B. Contribución a la asistencia correcta al paciente facilitando información para:
  - a. Planificación y evaluación de los servicios asistenciales.

- b. Realización de estudios específicos para evaluar el funcionamiento de los servicios (aplicación de las oncoguías, derivación de pacientes, análisis de cobertura asistencial).
- c. Realización y colaboración en estudios de investigación.
- d. Ayudar a la planificación y la gestión sanitarias de la actividad oncológica del centro.

Por ello, es muy aconsejable que todos los RHTs utilicen la misma estructura de recogida de datos, mediante el uso de manuales de procedimientos del registro centralizados y normalizados. En este mismo sentido, todos los registros deben utilizar una aplicación informática lo más común posible (como la elaborada a través del Club Abierto Multidisciplinar de la SEAP: RetePath®), aunque esto puede ser sustituido por un vocabulario normalizado, que permitirá la representación del contenido de los documentos clínicos para su interpretación automática e inequívoca entre sistemas distintos de forma precisa y en diferentes idiomas.

Desde el punto de vista organizativo, los RHTs son una unidad técnica dependiente orgánicamente de la Dirección Médica y funcionará como órgano consultor de la Comisión de Cáncer del Hospital. Existirá un médico responsable (coordinador), que deberá tener una formación básica en Anatomía Patológica, Oncología Médica o Radioterápica, Documentación, Informática, etc. Recientemente, con la aparición de otros modelos organizativos asistenciales para abordar los diferentes procesos neoplásicos (como las llamadas Unidades de Gestión Clínica) el Comité central de Cáncer ha perdido su vigencia y su tarea se ha diversificado en diferentes Comités de Diagnóstico y Tratamiento, por lo que en algunos centros (como el Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Victoria" de Málaga) se ha constituido el Comité Multidisplinar del RHT, con dependencia directa de la Dirección Médica del Hospital.

El RHT deberá de contar con personal codificador propio, suficiente en número y entrenamiento para garantizar su funcionamiento. El codificador debe tener conocimientos en documentación, pero en cualquier caso precisa una formación específica en codificación de la enfermedad oncológica. La formación en codificación oncológica debe ser responsabilidad de un organismo centralizado. El número de codificadores está en dependencia directa del número de casos nuevos de cáncer por año. Por ejemplo, siguiendo las recomendaciones internacionales y la experiencia del Sistema de Intercambio de Datos en Cáncer de la Comunidad de Madrid, se deberá disponer de un codificador con dedicación completa para un volumen de 800 casos/nuevos.

El RHT debe estar localizado en un local que cumpla las normas establecidas por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal.

El Hospital deberá facilitar al *registro de Tumores* todos los medios materiales y de accesibilidad, a los sistemas de información del propio Hospital; necesarios para su funcionamiento mediante una red segura y cumpliendo la normativa relativa a la protección de datos vigente en cada momento.

Los Servicios o Unidades de Gestión, clínicos o centrales, que sirvan de fuente de información deberán contribuir al desarrollo del Registro, con la aportación de sus bases de información, como parte de su actividad estándar. Esta fuera de toda duda que el Hospital deberá velar por la estabilidad de los recursos del RHT.

Como en toda actividad clínica, debe existir un sistema calidad y para ello se debe prever la realización de una auditoria de calidad de los datos cada año, emitiendo un informe del mismo. Asimismo, el RHT deberá emitir un informe anual de su actividad. Finalmente todas las personas que, por razón de sus funciones, conozcan información confidencial por medio del RHT estarán obligados al deber de guardar secreto profesional en los términos previstos por la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

### General sobre los RHTs

- American College of Surgeons. Standards of the Commission on Cancer. Volume II: Registry operations and data standards (ROADS). Chicago IL. 1998.
- Artazcoz L. y cols. La salud en todas las políticas, un reto para la salud pública en España. Informe SESPAS 2010. Gac. Sanit. 2010; 24 (Suppl 1): 1-6.
- Austin, D.F., Cancer registries: A tool in epidemiology. In Reviews in cancer epidemiology, Volume 2. Lilienfeld AM, ed. Elsevier. New York. 1985; pp. 119-140.
- Austin, D.F., Types of registries: Goals and objectives. In Central Cancer Registries. Design, Management and Use. Edited by H. Menck & C. Smart. Harwoodd academic publishers. Chur Switzerland. 1994; pp. 1-11.
- Aydiner, A.; Karadeniz, A.; Uygun, K., et al. Multiple primary neoplasms at a single institution. Differences between synchronous and metachronous neoplasms. Am J Clin Oncol 2000; 23: 364-370.
- Bouvier, A.M.; Dancourt, V., & Faivre, J., The role of cancer registries in the surveillance, epidemiologic research and disease prevention. Bull Cancer. 2003 Oct; 90 (10): 865-71.
- Bray, F., & Parkin, D.M., Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. Eur J Cancer. 2009 Mar; 45 (5): 747-55.
- Casamitjana Abella, M., Registro hospitalario de cáncer. Experiencia acumulada en el seguimiento del cáncer de mama. X Congreso Nacional de Informática Médica (INFORMED 2004). Barcelona, 16 al 18 de noviembre de 2004.
- Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª Edición. Organización Panamericana de la Salud. 2003 ISBN: 92-753-1586-8.
- Colina Ruiz Delgado, F., y Pilas Pérez, M., (edits). Comisión de Tumores del Hospital 12 de Octubre: Informe del quinquenio 1999-2003 del Registro Hospitalario de Tumores. Hospital Universitario 12 de Octubre. ISBN: 84-689-6709-2.
- Crocetti, E.; Arniani, S., & Buiatti, E., Synchronous and metachronous diagnosis of múltiple primary cancers. Tumori 1998; 84: 9-13.
- Das, A., Cancer registry databases: an overview of techniques of statistical analysis
- De Angelis, R.; Francisci, S.; Baili, P.; Marchesi, F.; Roazzi, P.; Belot, A.; Crocetti, E.; Pury, P.; Knijn, A.; Coleman, M., & Capocaccia, R., EURO CARE Working Group. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. Eur J Cancer. 2009 Apr; 45 (6): 909-30.
- Estándares de Informática Médica para Patología (Editorial) García Rojo M. REV ESP PATOL 2006; Vol 39, n.º 2: 67-68.
- Estellés Olmos, J.; Molada Pérez, R.; Iniesta Martínez, I.; Abad Pérez, I.; Peris Bonet, R.; Lluch Hernández, A., Registro de cáncer del Hospital Clínico Universitario de Valencia. VII Congreso Nacional de Documentación Médica. Pápeles Médicos 2001;10(2):5. Disponible en: [http://www.sedom.es/3\\_papeles/10\\_2/pm-10-2-008.pdf](http://www.sedom.es/3_papeles/10_2/pm-10-2-008.pdf)
- Estrategia y prioridades en cáncer en Cataluña Plan Director de Oncología: Objetivos 2010. Edita: Direcció General de Planificació i Avaluació.
- Folgueras, V.; Astudillo, A., y Zaplana, J., Registro de Tumores del Hospital Central de Asturias. Resumen del Año 1999. Oviedo, 2001. ISBN: 84-699-5457-1 ISSN: 1576-4702.
- Folgueras, V.; Astudillo, A., y Zaplana, J., Registro De Tumores del Hospital Central de Asturias. Resumen del Año 2001. Oviedo, 2006. ISSN: 1576-4702.
- Frank, T.S., Hereditary Cancer Syndromes. Arch Pathol Lab Med 2001; 125: 85-90. Frödin JE, Ericson J, Barlow L: Multiple primary malignant tumors in a National Cancer Registry. Acta Oncologica 1997; 36: 465-469.
- García de la Torre, J.P., Registro hospitalario de tumores: metodología y productos de información. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid. 2004. Disponible en: <http://www.ucm.es/BUCM/tesis/med/ucmt26612.pdf>
- García García, E.; Montesinos, M., y Martínez Castro, P., et al. Neoplasias primarias múltiples en 3.332 pacientes con cáncer ginecológico. Prog. Obst. Gin. 1997; 40: 559-566.

- Guinee, V.F., The international cancer patient data exchange system (ICPDES). *Health Rep.* 1993; 5 (1): 97-103.
- Hawkins, M.M., Multiple primary cancers in population-based cancer registries. *European Journal of Cancer* 1996; 32A: 1279-1280.
- Hilsenbeck, S.G., Quality control practices in centralized tumor registries in North America. *J Clin Epidemiol.* 1990; 43 (11): 1201-1212.
- Hilsenbeck, S.G., Quality Control. In *Central Cancer Registries. Design, Management and Use.* Edited by H. Menck and C. Smart. Chur, Switzerland Harwoodd academic publishers. 1994. pp. 131-177.
- IARC Globocan (<http://www-dep.iarc.fr/>)
- ICD-9-CM. Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª revisión. Modificación Clínica. INSALUD, 1999.
- II plan integral de oncología de Andalucía 2007-2012. Edita: Junta de Andalucía. -Consejería de Salud. Depósito Legal: SE-3.634-07.
- Índice del Plan de Salud de Navarra 2006-2012.
- Instituto de Salud Carlos III.
- Jensen O.M., Storm H H. (1991). Purposes and uses of cancer registration. In; Jensen O.M., Parkin M.D. Maclennan R, Muir C.S. and Skeet R.G., eds, *Cancer Registration. Principles and Methods* (IARC Scientific Publications n195) Lyon, 1991; pp. 7-21.
- Jensen, O.M.; Parkin, D.M.; Maclennan, R.; Muir, C.S., & Skeet, O.M. *Cancer Registration: Principles and Methods.* IARC. Scientific Publication N° 95. Lyon, 1991.
- Joint Commission Resources. Managing performance measurement data in health care. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Oakbrook Terrace. Illinois 2001.
- López-Abente, G.; Pollán, M.; Aragonés, N.; Pérez Gómez, B.; Hernández Barrera, V.; Lope, V., y Suárez, B., State of cancer in Spain: incidente. *An Sist Sanit Navar.* 2004 May-Aug; 27 (2): 165-73
- Mac Lennan, R.; Muir, C.; Steintizt, R., & Winkler, A., *Cancer Registrations and its techniques.* International Agency for Research on Cancer. IARC Scientifics Publication n° 21. Lyon. 1978.
- Matilla, A. et al. Red Nacional de Registros Hospitalarios de Tumores. En: *Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España.* SEAP (ISBN: 13:978-84-692-1562-3) pp. 161-182, 2009.
- Matilla, A., Papel relevante del patólogo en los registros hospitalarios de tumores (RHTs). *Rev Esp Patología* 2005; 38: 199-200.
- Matilla, A.; González, A.; Castaño, A.; Colina, F.; Ramírez, I.; Sáenz-Anquela, J.M.; Folgueras, M.V.; García Rojo, M., y Alvarez, M., *Manual de procedimientos en los RHTs.* SEAP, 2007 Publicación (ISBN 84-611-2332-8) de consenso del grupo integrante de la red nacional de RHTs de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.
- Menck, Q.; Garfinkel, H.R., & Dodd, G.D., Preliminary Report of the National Cancer Data Base. *Ca Cancer J Clin.* 1991; 41: 7-18.
- Meseguer, X.; Gálvez, J.; Clèries Soler, R.; Ribes, J.; Melià, A., y Bosch, F.X., Automatización de un registro hospitalario de tumores. *Gaceta sanitaria* 2005; 19(3): 221-228. Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/gsv19n3/original5.pdf>
- Muniesa Soriano, J.A., *El cáncer en el sector sanitario de Teruel.* Tesis doctoral Zaragoza, 2006.
- NAACCR ICD-O-3 Implementation Work Group. Guidelines for ICD-O-3 Implementation. North American Association of Central Cancer Registries. 2001. Libro Blanco 2009 de la Anatomía Patológica en España \_ 181 Red nacional de Registros Hospitalarios de Tumores.
- National Institutes of Health. National Cancer Institute. SEER Program: Self instructional Manual for Cancer Registrars. Book 1. US Department of Health and Human Services 1999. NIH publication n° 99-917 pp. 79-106.
- North American Association of Central Cancer Registries. Standards for Cancer Registries. Volume III. Standards for Completeness, Quality, Analysis and Management of Data. Edited by Registry Operations Committee. NAACCR. Springfield. Illinois. 09/2000.
- Parkin, D.M., & Bray, F., Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer.* 2009 Mar; 45 (5): 756-64.

- Parkin, D.M., (edits.): Registros de Cáncer. Principios y métodos. Lyon, Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC); 1995: 77-98.
- Parkin, D.M.; Chen, V.W.; Ferlay, J.; Galcerán, J.; Storm, H.H., y Whelan, S.L., Comparabilidad y control de calidad en los registros de cáncer. International Agency of Research on Cancer. International Association of Cancer Registries. Lyon. IARC. Informe técnico nº 19. 1995.
- Parkin, D.M.; Wagner, G., & Muir, C., The role of the Registry in cancer control. IARC. Scientific Publication Nº 66. Lyon, 1985.
- Partridge, E.E., The National Cancer Data Base: ten years of growth and commitment. (Guest editorial).CA Cancer J Clin 1998; 48(3): 131-132.
- Peris Bonet, R., Normas para la identificación de neoplasias múltiples. En: Peris Bonet, R., y Herranz Fernández, C. (edits.), Registro de Tumores de la comunidad valenciana: Registros de cáncer de hospital, 1992.Valencia, Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum; 1994: 193-196.
- Peris Bonet, R., Registro Nacional de Tumores Infantiles (RNTI). Oncologia 1987. IX: 39-42.
- Peris, R.; Abad, I.; Medina, A.; Melchor, I.; Abad, F., e Iniesta, I., Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana: Manual para Registros e Cáncer de Hospital Nº1. Consellería de Sanitat i Consum. Manual Nº 14. Valencia, 1992.
- Pheby, D.; Martínez, C.; Roumagnac, M. & Schoulen, L., Recommendations for coding Multiple Primaries. European Network of Cancer Registries. (En línea) 2000 (fecha de acceso 01/09/2002) disponible en <http://www-dep.iarc.fr/encr/workgr1B.htm>.
- Pilot Project Hospital Cancer Registry Data Transmission to the Central Cancer Registry Using Health Level Seven (HL7) Clinical Document Architecture (CDA). Clinical Data Work Group. NAACCR. December 2009
- Pilot Project of Hospital Cancer Registry Data Transmission to the Central Cancer Registry Using Health Level Seven (HL7) Clinical Document Architecture (CDA). North American Association of Central Cancer Registries. April 25, 2007.
- Plan Director de Oncología Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Depósito Legal: B-49163-2007.
- Plan Integral contra el Cáncer en Extremadura 2007-2011 (PICA). Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias. ISBN: 84-95872-82-X.
- Plan Oncológico de Castilla-La Mancha 2007-2011. Estrategias de Prevención y Atención al cáncer. Edita: Consejería de Sanidad. Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. Depósito Legal: TO-1104-2007.
- Plan Oncológico de Galicia 2002-2005. Edita: Xunta de Galicia. Consellería de Sanidad. Secretaría General. ISBN: 84-453-3313-5.
- Plan oncológico de la Comunitat Valenciana 2007-2010. Edita: Generalitat. Conselleria de Sanitat. ISBN: 978-84-482-4630-3.
- Red Temática de Investigación Cooperativa en Cáncer. ASEDAT. Disponible en: <http://www.rticcc.org/docs/a2004/PresentacionesMarzo31/P3JosepaRives.pdf>
- Registry Plus Central Registry Tools Systems and IT Personnel Requirements. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Division of Cancer Prevention and Control. National Program of Cancer Registries. Atlanta (GA). Junio 2010
- Remontet, L., & col. “Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000”. Rev Epidemiol Sante Publique 2003; 51: 3-30.
- Report on the Reporting Pathology Protocols for Colon and Rectum Cancers Project. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services (HHS), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (NCCDPHP); 2005.
- Ries, L.A.G.; Eisner, M.P.; Kosary, C.L.; Hankey, B.F.; Miller, B.A.; Clegg, L.; Mariotto, A.; Feuer, E.J., & Edwards, B.K., (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2002/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/), based on November 2004 SEER data submission, posted to the SEER web site 2005.
- Schoulen, L.; Botha, H., & Oaci, E., ENCR recommendations. Method of detection in relation to screening. European Network of Cancer Registries (ENCR). (en línea) 2001 (fecha de acceso 01/09/2002) disponible en <http://www-dep.iarc.fr/encr/workgr2.htm>



- SEAP. Patología geográfica del cáncer en España. Ponencia Principal del VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (Tenerife, mayo, 1977). *Patología* 1981; 14 (3 extra): 1-308.
- SEER program. Code Manual. Third edition. National Cancer Institute. NIH. Bethesda, MD, 1998.
- SEER program. SEER extent of disease. Codes and coding instructions. Third edition. National Cancer Institute. NIH. Bethesda, MD, 1998.
- Sociedad de Oncología Médica (SEOM). [www.seom.org](http://www.seom.org)
- Surveillance epidemiology and end result program. Types of registries. (en línea) 2001 (fecha de acceso 23/08/2002). Disponible en: [http://training.seer.cancer.gov/module\\_cancer\\_registration/unit2\\_registry\\_types.html](http://training.seer.cancer.gov/module_cancer_registration/unit2_registry_types.html)
- Teppo, L.; Pukkala, E., & Saxén, E., Multiple Cancer, an epidemiologic exercise in Finland. *J. Natl. Cancer Inst.* 1985; 75: 207-217.
- Terdiman, J.P.; Gum, J.R. Jr., & Conrad, P.G., et al. Efficient detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene carriers by screening for tumor microsatellite instability before germline genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 120: 21-30.
- The Systematized nomenclature of human and veterinary medicine. SNOMED International. College of American Pathologists. 1995.
- Vicente Orta, J., y González Navarro, A., Registros de tumores en la Comunidad de Madrid. *Boletín Epidemiológico del Servicio Regional de Salud*. 1990, 1.11: 149-161.
- Wagner, G., “History of cancer registration” In: Jensen, O.M.; Parkin, D.M.; MacLennan, R.; Muir, C.S., & Skeet, R.G. (eds.), “Cancer Registration: Principles and Methods” Ed. IARC Scientific Publications, nº 95. Lyon 1995.
- Young, J.L. Jr.; Roffers, S.D.; Ries, L.A.G.; Fritz, A.G., & Hurlbut, A.A. (eds), SEER Summary Staging Manual-2000: Codes and Coding Instructions, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 01-4969, Bethesda, MD, 2001.
- Zubiri, A.; Cuchi, T., y Abadía, M.J., “Estadística 1997 y 1998”. Ed. Fundación Científica de la Asociación Española Contra el Cáncer. Madrid 2001.

#### **Tendencias temporales en los RHTs**

- Becker N., Altenburg H.P., Stegmaier C., Ziegler H. “Report on trends of incidence (1970-2002) of and mortality (1952-2002) from cancer in Germany”. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 23-35.
- Chen F., Cole P., Bina W.F. “Time Trend and Geographic Pattern of Lung Adenocarcinoma in the United States, 1973-2002”. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (12): 2724-9.
- Cress R.D., Morris C., Ellison G.L., Goodman M.T. “Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992-2001”. *Cancer* 2006; 107 (suppl 5): 1142-52.
- Edwards B.K., Brown M.L., Wingo P.A., Howe H.L., Ward E., Ries L.A.G., Schrag D., Jamison P.M., Jemal A., Cheng Wu X., Friedman C., Harlan L., Warren J., Anderson R.N., Pickle L.W. “Annual Report to the Nation on the Status of Cancer 1975-2002, Featuring Population-Based Trends in Cancer Treatment”. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1407-27.
- Glass A.G., Lacey L.V., Carreon J.D., Hoover R.N. “Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status”. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (15): 1152-61.
- Hao Y., Jemal A., Zhang X., Ward E.M. “Trends in colorectal cancer incidence rates by age, race/ethnicity, and access to medical care, 1995-2004 (United States)”. *Cancer Causes Control* 2009; 20 (10): 1855-63.
- Joinpoint Regression Program, versión 3.4.3: <http://srab.cancer.gov/joinpoint>.
- Kim H.J., Fay M.P., Feuer E.J., D.N. Midthune. “Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates”. *Stat Med* 2000; 19: 335-51.
- Krieger N., Chen J.T., Waterman P.D. “Decline in US breast cancer rates after the women’s health initiative: socioeconomic and racial/ethnic differentials”. *Am J Public Health* 2010; 100 (suppl1): 132-9.
- Larsen I.K., Bray F. “Trends in colorectal cancer incidence in Norway 1962-2006: an interpretation of temporal patterns by anatomic subsite”. *Int J Cancer* 2010; 126 (3): 721-32.

**Cánceres primarios múltiples**

- Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª Edición. Organización Panamericana de la Salud. ISBN 92 75 31586 8, 2003.
- Colina F., García de la Torre J.P. Curso Corto Registro Hospitalario de Tumores: Incidencia Observada de Malignidades Múltiples En el Registro de Tumores Del Hospital 12 De Octubre.
- Criterios recomendados por la CIE-O 3ª edición, modificación IARC, Lyon, 2004, Internal Report N° 2004/02. COLINA F., y cols. Registro de Tumores del Hospital 12 de Octubre. Informe del quinquenio 1998-2003. Madrid. 2006. ISBN: 84-689-6709-2.
- Estudio de características clínico-morfológicas asociadas a neoplasias múltiples. Valoración en un registro hospitalario de tumores. Folgueras Sánchez V. ISBN: 84-7468-623-7, 1-253;1992, Servicio de Publicaciones en la Universidad de Oviedo.
- Jensen O.M., Parkin D.M., Maclennan R., Muir C.S., Skeet O.M. Cancer Registration: Principles and Methods. IARC. Scientific Publication N° 95. Lyon, 1991.
- Lana A., Folgueras M.V., Díaz S., Del Valle M.O., Cueto A., López M.L. Análisis de la supervivencia en pacientes con cáncer múltiple. Asturias, 1975-2004. Rev Esp Salud Pública 82; 167-177, 2008.
- López M.L., Lana A., Díaz S., Folgueras M.V., Sánchez L., Comendador MA., Belyakova E., Rodríguez J.M., Cueto A. Multiple primary cancer: an increasing health problem. Strategies for prevention in cancer survivors. Eur J Cancer Care (Engl). 18 (6); 598-605, 2009.
- Maclennan R., Muir C., Steinitz R., Winkler A. Cancer Registration and its Techniques. IARC. Scientific Publication N° 21. Lyon, 1978.
- Sánchez L., Lana A., Hidalgo A., Rodríguez J.M., Folgueras M.V., Díaz S., Comendador M.A., Cueto A., López M.L. Risk factors for second primary tumours in breast cancer survivors. Eur J Cancer Prev 17(5); 406-413, 2008.

**Factores patobiológicos pronósticos y supervivencia**

- Abrahams J.P., Apweiler R., Balling R., Bertero M.G., Bujnicki J.M., Chayen N.E., Chène P., Corthals G.L., Dylg T., Förster F., Heck A.J., Henderson P.J., Herwig R., Jehenson P., Kokalj S.J., Laue E., Legrain P., Martens L., Migliorini C., Musacchio A., Podobnik M., Schertler G.F., Schreiber G., Sixma T.K., Smit A.B., Stuart D., Svergun D.I., Taussig M.J. "4D Biology for health and disease" workshop report. N Biotechnol. 2010 Oct 15
- Austin D.F. Cancer registries: A tool in epidemiology. In Reviews in cancer epidemiology, Volume 2. Lilienfeld AM, ed. Elsevier. New York. 1985; pp. 119-140.
- Brennan D.J., Kelly C., Rexhepaj E., Dervan P.A., Duffy M.J., Gallagher W.M. Contribution of DNA and tissue microarray technology to the identification and validation of biomarkers and personalised medicine in breast cancer. Cancer Genomics Proteomics. 2007 May-Jun; 4 (3): 121-34. Review.
- Collins F.S., Green E.D., Guttmacher A.E., *et al.* A vision for the future of genomics research. Nature 2003; 442: 835-47.
- Costa J.L., Meijer G., Ylstra B., Caldas C. Array comparative genomic hybridization copy number profiling: a new tool for translational research in solid malignancies. Semin Radiat Oncol. 2008 Apr; 18 (2): 98-104. Review.
- Das A. Cancer registry databases: an overview of techniques of statistical analysis and impact on cancer epidemiology. Methods Mol Biol. 2009; 471: 31-49.
- De Angelis R., Francisci S., Baili P., Marchesi F., Roazzi P., Belot A., Crocetti E., Pury P., Knijn A., Coleman M., Capocaccia R.; EUROCARE Working Group. The EUROCARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. Eur J Cancer. 2009 Apr; 45 (6): 909-30.
- Dhir R. Tissue microarrays: an overview. Methods Mol Biol. 2008; 441: 91-103.
- Dietel M., Sers C. Personalized medicine and development of targeted therapies: The upcoming challenge for diagnostic molecular pathology. A review. Virchows Arch. 2006 Jun; 448 (6): 744-55. Epub 2006 Apr 22. Review.
- Folgueras M.V., Astudillo A., Zaplana J. Registro De Tumores del Hospital Central de Asturias. Resumen del Año 2001. Oviedo, 2006. ISSN:1576-4702.

- Gurwitz D., Livshits G. Personalized Medicine Europe: Health, Genes and Society. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 376-80.
- Horvath L., Henshall S. The application of tissue microarrays to cancer research. *Pathology*. 2001 May; 33 (2): 125-9.
- Matilla A., González A., Castaño A., Colina F., Ramírez I., Sáenz-Anquela J.M., Folgueras M.V., García Rojo M., Álvarez M. Manual de procedimientos en los RHTs. SEAP, 2007 Publicación (ISBN 84-611-2332-8) de consenso del grupo integrante de la red nacional de RHTs de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.
- Signoretti S., Bratslavsky G., Waldman F.M., Reuter V.E., Haaga J., Merino M., Thomas G.V., Pins M.R., Libermann T., Gillespie J., Tomaszewski J.E., Compton CC, Hruszkewycz A, Linehan WM, Atkins MB. Tissue-based research in kidney cancer: current challenges and future directions. *Clin Cancer Res*. 2008 Jun 15; 14 (12): 3699-70.
- Simpson P.T., Vargas A.C., Al-Ejeh F., Khanna K.K., Chenevix-Trench G., Lakhani S.R. Application of molecular findings to the diagnosis and management of breast disease: recent advances and challenges. *Hum Pathol*. 2011 Feb; 42 (2): 153-65. Epub 2010 Nov 24.