

BANCO DE TUMORES

Imperativo na Medicina

LINA CARVALHO, M^ª TERESA BERNARDO, MARIANA TAVARES, PATRÍCIA COTOVIO, PATRÍCIA MAÇÃO, CARLOS OLIVEIRA

Serviços de Anatomia Patológica e de Oncologia Médica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

Um Banco de Tumores (BT) é uma necessidade actual sentida pela Medicina Moderna para os avanços necessários no conhecimento da biopatologia de lesões pré-neoplásicas e tumores, tendo em vista o apuramento da intervenção médica e terapêutica adequadas e atempadas.

Pode ser uma unidade independente mas, de forma correcta, pertence a uma rede Nacional ou Internacional, reconhecida por legislação e protocolos vigentes onde a ética médica e o consentimento informado dos doentes são seguidos escrupulosamente através da legislação de cada País. O diagnóstico é o primeiro objectivo antes da recolha de produtos para o BT.

Cada BT necessita de um espaço físico dimensionado às exigências e possibilidades económicas de cada instituição médica e capacidades funcionais dos Serviços de Anatomia Patológica, dependendo de Técnicos de Anatomia Patológica e de Patologistas experientes para manuseamento correcto dos exemplares e do equipamento, tendo subjacentes as regras de ética exigidas.

Existem já várias redes com experiência e em funcionamento activo em Espanha, na Croácia, no Reino Unido, Holanda, Alemanha, EUA e em Portugal dão-se os primeiros passos para seguir a Europa.

SUMMARY

HUMAN TUMOUR BANKS Imperative in Medicine

A Tumour Bank is a consequence of the Modern Medicine to follow the knowledge of biopathology of pre-neoplastic and neoplastic diseases in order to define diagnostic criteria and accurate therapy.

It can be an independent unit but it should depend on a real or virtual net in the Country or in connection between different States. The informed agreement of the patient and law are integrally followed according with each Country legislation and medical ethics is never overtaken for the accomplishment of diagnosis in the Departments of Pathology.

A Tumour Bank works in the Department of Pathology, depends on trained Technicians and Pathologists and requires specific equipment for the different types of recollecting, after dealing with confidentiality and law determinations.

There are already some Tumour Bank Nets in Europe (Spain, Croatia, Holland, UK, Germany) and Portugal is starting now its way.

INTRODUÇÃO

Um Banco de Tumores (BT) é uma organização local, nacional ou internacional, onde os técnicos e patologistas responsáveis recolhem, catalogam, armazenam e disponibilizam amostras de tecidos, células tumorais e líquidos biológicos para utilização na investigação fundamental e de translação do cancro, depois de cumpridos os protocolos habituais de diagnóstico. Os médicos responsáveis pelos BT, assim como os técnicos, conhecem as regras de colheita, a aplicar de forma rigorosa, sabendo que o contributo de produtos para o BT resulta de excesso eventual dos mesmos, depois de satisfeitos os requisitos para o diagnóstico; são aplicadas as leis elaboradas para esta finalidade, com todas as ressalvas permitidas.

Neste trabalho, os Patologistas desempenham um papel fundamental, dado que são estes profissionais que fazem a recolha e catalogação do material, mantendo a vitalidade do BT, como investigadores e facilitadores da Medicina Moderna, dentro da rede onde se integram¹.

A recolha é então efectuada em peças operatórias, biopsias e/ou líquidos aspirados ou sangue, enviados para os Serviços de Anatomia Patológica. Também se pode armazenar RNA ou DNA extraído das amostras de tecido fresco ou de sangue.

A catalogação consiste na informatização dos dados clínicos mínimos e indispensáveis para registo da doença e do material biológico respectivo, mantendo o anonimato do dador (confidencialidade) e tendo o prévio consentimento informado do doente por escrito (ou de quem o representa legalmente).

O armazenamento dos produtos pode ser feito por criopreservação (-80°C e a -180°C), em blocos de parafina, lâminas histológicas ou citológicas, e em ou outras formas de preservação dos líquidos biológicos, para garantir a sua fiabilidade no tempo.

Todo o material está disponível para os investigadores do BT, da Instituição e rede ou redes em que se integra e os dados resultantes das investigações efectuadas, devem estar disponíveis, em rede virtual, na Europa e para outros Continentes, para se entender e aplicar a utilidade da Medicina Translacional e da Patologia Molecular no tratamento e avanço nos conhecimentos científicos.

Este artigo tem como objectivos clarificar os conceitos básicos sobre Banco de Tumores, sua organização e qualidade, referir algumas redes nacionais de BT e assim, contribuir para que Portugal não fique fora desta caminhada europeia, para a qual dispõe já de legislação adequada (Lei nº12/2005 de 26 de Janeiro) que permite uma sugestão de funcionamento do Banco de Tumores Nacional.

OBJECTIVOS DO BANCO DE TUMORES

O Banco de Tumores disponibiliza amostras de tecidos e produtos preservados na melhor qualidade possível actualmente. Tem como objectivo principal, facilitar a investigação na área da patologia tumoral. O conceito é abrangente: Banco de Tumores ou Banco de Tecidos porque o conceito de Medicina Translacional baseia-se no conhecimento básico de normalidade para entender as doenças. Um banco de produtos biológicos também abranje tecidos normais para aquisição de conhecimentos correctos através da investigação da biopatologia das doenças. Esta investigação científica beneficia assim o dador e todos os que sofrem da mesma patologia, através do progresso global¹.

A investigação é feita no sentido de se proceder a uma melhor classificação tumoral e a um diagnóstico mais correcto, quando possível, facilitando ainda a descoberta de novas terapêuticas com fármacos novos ou mesmo outras aplicações para as que já se conhecem. A relação da classificação minuciosa dos tumores com os dados clínicos retro e prospectivos permite compreender os efeitos de certas exposições ambientais e, conseqüentemente, promover medidas preventivas e redefinir também entidades patológicas e grupos de prognóstico, sem esquecer a associação à resposta terapêutica.

A investigação translacional visa a aplicação prática das descobertas científicas. O BT permite uma maior proximidade entre investigadores e clínicos o que torna esta tarefa mais fácil. Por exemplo, quando um investigador descobre um marcador biológico na superfície de determinada célula tumoral, o clínico pode usar este conhecimento para o rastreio da patologia, para o diagnóstico precoce, para a utilização de terapêuticas mais adequadas, para a monitorização terapêutica e para definir prognósticos², que decorrem da aplicação das novas tecnologias, sempre em desenvolvimento.

A evolução tecnológica verificada nos últimos vinte anos e a sua aplicabilidade em Medicina, permitiu o entendimento actual da Medicina Translacional e a necessidade da criação dos Bancos de Tumores. A Patologia Molecular é a disciplina que utiliza as técnicas disponíveis (PCR, FISH, Microarrays ...) para conhecimento das doenças e respectivas implicações referidas no bem estar e terapêutica. Deve substituir a designação de Anatomia Patológica no futuro próximo.

O BT cria também postos de trabalho para Técnicos e Patologistas e forma investigadores, promovendo e incentivando a investigação científica de alta qualidade³, seguindo a objectividade de aplicação prática na clínica,

com benefício para os doentes, conhecimento mais profundo da biologia tumoral e progresso de um País.

ORGANIZAÇÃO DE UM BANCO DE TUMORES

Ética

Cada País define as regras éticas que entende necessárias para proteger os seus cidadãos. Em Portugal, a lei que regula a retenção de produtos biológicos e os princípios éticos a respeitar foi publicada em Janeiro de 2005.

De um modo geral, todos os BT respeitam os seguintes princípios orientadores:

- Proteger os interesses dos dadores de produtos e dos futuros pacientes²;
- Proporcionar aos pacientes informação completa e adequada acerca do projecto de investigação translacional: objectivos, armazenamento dos produtos excedentários depois da realização do diagnóstico, protecção de dados, aspectos voluntários e a não comercialização dos produtos²;
- Reger por princípios éticos restritos os ensaios clínicos e projectos de investigação que possam provocar uma mudança de tratamento ou orientação de pacientes⁴;
- Defender e garantir o equilíbrio entre os interesses da ciência e dos dadores¹;
- Cuidar do uso final da amostra na investigação biomédica (este cuidado compete às comissões de ética)⁴; o tecido ou produto deve ser usado com o único objectivo de responder a uma questão científica¹;
- Não permitir o uso comercial de tecidos humanos; na Europa, os dadores não têm incentivos financeiros e os BT não comercializam as amostras¹.

A EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) *tissue research policy* visa assegurar que os princípios éticos e científicos da EORTC sejam respeitados em todos os tipos de pesquisa; estes princípios não têm ainda uma regulação legislativa uniforme. A este nível, o trabalho mais urgente é o de uniformizar as regras e os critérios entre a Europa e os EUA^{2,4}.

A Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina do Conselho Europeu defende e estipula que:

- O Doente deve dar o seu *Consentimento Informado*;
- Os projectos de investigação devem ser aprovados por uma Comissão Ética ou Autoridade Estatal;
- O material biológico humano registado de forma a não permitir a identificação do paciente, deve ser sujeito a condições particulares de registo e disponibilidade;
- A transferência de material para outro País só deve ser possível se o País receptor tiver um regulamento com um nível de protecção semelhante ao País que envia².

O maior risco para o paciente e sua família é a perda de privacidade³. A *European Union Data Protection Directive* estabelece regulamentos relacionados com o uso e transferência de dados dos pacientes associados a amostras de tecidos. Garante ainda protecção aos pacientes no que se refere ao processo e movimento livre de dados pessoais².

O *Consentimento Informado* varia de País para País, desde a identificação directa, até à identificação indirecta e completamente anónima¹. O Intergroup Specimen Banking Committee (1999) definiu três níveis de *Consentimento*: investigação oncológica, investigação médica geral, contacto futuro com o paciente para *follow-up*⁵.

Sendo os BT da responsabilidade dos Patologistas, o Patologista responsável promove e desempenha um papel activo entre os Patologistas com maior experiência em investigação científica (em cooperação com cientistas de outros grupos) e disponibiliza o material acessível para pesquisa. Os Patologistas das Instituições de origem da amostra devem estar mais activamente envolvidos no processo de distribuição do material para projectos de investigação translacional específicos e participar nesses projectos².

A EORTC define que os Patologistas locais façam o diagnóstico das doenças que são incluídas nos ensaios clínicos da EORTC; os Patologistas revisores devem ter acesso ao diagnóstico feito por um Patologista experiente numa doença específica, afim de assegurar o nível de fiabilidade².

O Patologista ou Director do Laboratório de Anatomia Patológica é responsável pelo armazenamento e integridade das amostras, de forma a manter a confidencialidade do paciente e a assegurar o futuro acesso a material diagnóstico adequado, para necessidades diagnósticas e legais³.

Informática

O acesso actual à informatização computadorizada facilita e facilita uma boa organização institucional e em rede. Um Banco de Tumores moderno coordena uma rede de colecções de amostras de tumores congeladas e não só, bem documentadas e padronizadas, para investigação. Estas amostras são armazenadas nos maiores Centros de Oncologia e Universidades da Europa. A informação destes centros pode ser introduzida num BT virtual da EORTC, ao qual se pode aceder via Internet, com regras para acesso e uso de tecidos, num Código Europeu de Conduta que abrange os vários regulamentos legais e éticos dos diversos Países Europeus².

Esta informatização computadorizada possibilita também o registo do paciente, a localização da amostra, a catalo-

gação do tecido, o certificado de qualidade e a viabilidade e disponibilidade da amostra.

A informatização permite igualmente organizar e apresentar a informação registada, definir a capacidade da base de dados e do BT, ajudar no cumprimento do *Consentimento Informado Institucional* para criar inventários no BT e responder aos pedidos dos investigadores, garantindo a disponibilidade das amostras com segurança e preservando o respeito pelos pacientes, cumprindo-se os princípios éticos definidos⁵.

Os registos que o sistema informático assegura devem ser:

- Acessíveis por um período de tempo longo;
- Mantidos num formato padrão;
- Divulgados a outros BT, se necessário;
- Colhidos de recursos (centros) colaboradores e combinados⁵.

Os dados devem ser comuns para instituições médicas que fornecem amostras para o BT, comissões científicas de revisão, investigadores receptores de amostras e responsáveis pelos resultados e centros estatísticos⁵.

Criação de Infra-Estruturas

Na criação e desenvolvimento de infra-estruturas deve ter-se em conta o espaço físico, os técnicos e patologistas preparados, o equipamento e suplementos. As instituições que preservam tecidos humanos prospectivamente ou que desenvolvem um BT devem ser directamente su-

pervisionadas por um Patologista de Diagnóstico. A este compete assegurar que todos os diagnósticos realizados tenham relatórios e técnicas complementares adequadas, que as amostras não estão comprometidas sem diagnóstico e que nada impediu que o mesmo fosse correctamente definido. Os Patologistas devem estar envolvidos nos exames de controlo de qualidade dos tecidos³.

A catalogação de tecido congelado, de blocos de parafina, de lâminas histológicas e citológicas, de plasma e/ou DNA e, eventualmente, de outras formas de produtos, próprias do BT, varia de Banco para Banco conforme o fluxo de material recolhido e guardado.

O processo de revisão, pelos Patologistas locais ou pelo Patologista administrador ou Patologista revisor, pode dar origem a um BT Virtual se houver imagens digitais representativas de tumores e dados clínicos relevantes que conciliem essa revisão.

A pesquisa translaccional implica, exige e supõe a organização de uma boa rede de BT inter-institucionais, onde os investigadores estão ligados ao BT virtual, ao BT administrador, e facilmente acedem ao BT Hospitalar ou Laboratório, onde está o material de investigação².

O funcionamento e esquematização de um BT está resumido no Quadro I.

A forma de recolha dos produtos é também uniforme em todos os BT.

Amostras pequenas (biopsias e pequenas cirurgias) são incluídas em um ou mais blocos de parafina. A inclu-

Quadro I – Funcionamento do Banco de Tumores

FUNCIONAMENTO DO BANCO DE TUMORES

1. Acção coordenada entre diferentes membros e Serviços do Hospital: Direcção, Cirurgia e Anatomia Patológica.
2. Esquemas de trabalho:
 - a. Transporte imediato dos tecidos para o serviço de Anatomia Patológica
 - b. Primeiro exame de biopsia ou peça cirúrgica e selecção do material neoplásico e não neoplásico
 - c. Fixação e processamento
 - d. Congelação a -80 °C (e -180°C)
 - e. Identificação de amostras (código de barras)
 - f. Conservação do tecido fixado
 - g. Conservação do tecido congelado
 - h. Métodos *não standard* dos produtos não congelados
 - i. Base de dados com registo selectivo dos casos do biodepósito
3. O BT baseia a sua avaliação em 3 tipos de protocolos:
 1. Protocolo de captação e processamento tecidular – no âmbito clínico e de forma simultânea com a prática diagnóstica. Os protocolos devem ser facilmente praticáveis (com o mínimo de qualidade) e homogéneos;
 2. Protocolo de armazenamento tecidular - identificação correcta e acessibilidade ao tecido, assim como segurança na manutenção do equipamento;
 3. Protocolo de exploração.

são em parafina requer fixação (formalina, etanol...) e desidratação do tecido. Deste modo, não é dispendioso armazenar e a expectativa virtual de vida é ilimitada. Os blocos de parafina estão armazenados nos Laboratórios de Anatomia Patológica.

As análises de imunohistoquímica e patologia molecular requerem por vezes tecido não fixado, fresco ou congelado. Deste modo, o processamento e armazenamento é feito de modo igual e os dados acessórios são introduzidos posteriormente na base de dados. A prática corrente consiste no pré-congelamento em isopentano, se possível, e no armazenamento em arcas congeladoras a -80°C . Para culturas de células e outros estudos de biologia molecular são necessárias arcas de criopreservação a -180°C , com alimentação constante e regulada de azoto líquido¹.

O transporte de amostras entre instituições deve ser feito por correio rápido, aéreo se necessário e em 24 horas, para o Centro do Banco de Tumores, usando termos de azoto líquido ou gelo seco, para amostras congeladas.

Na operação de transporte inicial do tecido ou amostra ao Laboratório de Anatomia Patológica, é absolutamente necessário que a entrega seja feita, pelo estafeta, na primeira meia hora após a sua exérese, independentemente do acto clínico utilizado, para a boa qualidade das amostras constituintes do BT⁵.

Banco de Tumores Virtual

Em 2002, como sumário da organização de um BT Virtual, a EORTC propôs uma livraria *on-line* de dezenas de milhões de amostras de tecidos tumorais dos Centros de Investigação e dos BT da Europa. A proposta visava que as amostras congeladas fossem armazenadas nos respectivos centros e se digitalizasse uma imagem representativa a ser introduzida na biblioteca virtual. Estes slides permitiriam a comparação física entre amostras.

Da Europa aderiram oito centros, entre estes, França, Holanda, Espanha, Áustria e Reino Unido. Alguns Países recusaram a proposta, argumentando que *os cientistas não se separam facilmente dos seus materiais* e que *sem material não se faz análise molecular baseada no genoma*⁶.

Este BT virtual possibilita aos Patologistas e Investidores:

- A obtenção da informação no local de trabalho e a revisão do diagnóstico, localização da doença, etc;
- A informação correcta sobre o material (tipo de tumor, fixação, coloração, etc.);
- A obtenção de imagens digitais;
- A facilitação da introdução de imagens digitais e di-

agnósticos nas bases de dados dos casos mantidos no BT².

As bases de dados de imagens macroscópicas originais e respectivas imagens microscópicas de amostras armazenadas num BT, podem incluir-se numa rede de BT de vários Centros Médicos. Estas imagens podem ser acompanhadas por dados anónimos (sexo, idade, exposições, local do tumor, estágio e diagnóstico histológico, clínica e resposta ao tratamento).

O BT virtual permite que os investigadores autorizados acedam ao BT sem manuseamento físico das amostras; também é possível seleccionar a melhor amostra para uma experiência particular, simplificando o planeamento de esforços.

Este documento prevê a criação do *TuBaFrost Project*: um BT Pan-Europeu¹.

QUALIDADE E APLICAÇÕES DAS AMOSTRAS DE UM BANCO DE TUMORES

Como já foi insistentemente referido, os produtos armazenados consistem em:

- Blocos de parafina;
- Amostras criopreservadas (não fixadas):
- Células;
- Tecidos;
- DNA;
- Plasma.
- Lâminas histológicas e citológicas^{3,7}.

A Criopreservação exige cuidados especiais já que da sua qualidade depende a longevidade dos tecidos e produtos nos BT. Requer amostras pequenas (máximo: $1 \times 1 \times 0,5$ cm ou $\pm 0,5$ g) e deve estar disponível equipamento básico:

1. Arcas congeladoras a -80°C ;
2. Isopentano e azoto líquido (-160°C);
3. Contentores de azoto líquido a -170° / -180°C ^{3,8}.

Os quadros que se seguem classificam as formas de congelação de produtos biológicos – Quadro II – e as vantagens e desvantagens dos métodos da criopreservação correcta e da inclusão em parafina – Quadro III.

REDES COOPERATIVAS DE BANCOS DE TUMORES

A rede de BT pode ser – como já referimos – de âmbito nacional e/ou internacional. A existência destas redes pressupõe: capacidade mínima organizativa; controlo de qualidade e protocolos iguais de actuação para trabalho homogéneo⁹.

Quadro II - Formas de congelação de produtos biológicos^{3,5,8}

Arcas de Azoto Líquido - 170° C	Arcas Congeladoras - 80° C	Isopentano em Azoto Líquido a - 160° C
<p>Permite:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudos morfológicos de alta qualidade; - Estudos de microscopia electrónica; - Realização de culturas de células; - Dificulta exame microscópico posterior ao descongelamento. - Contactar directamente com o tecido e origem congelação irregular. 	<ul style="list-style-type: none"> - Integridade razoável dos tecidos para tempo indefinido; - Maior exsicação das amostras; - Usadas no armazenamento geral dos BT; - Usadas no armazenamento de sangue ou soro por períodos de tempo pequenos e para utilização rápida. 	<p>Ideal</p> <ul style="list-style-type: none"> - Menos danos morfológicos para tecidos do que o azoto líquido isolado.

Quadro III - Comparação entre criopreservação correcta e inclusão em parafina^{1,5,8}

Criopreservação correcta	Inclusão em Parafina
<p>Vantagens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Permite estudos morfológicos de alta qualidade; - Permite análises moleculares e de imunohistoquímica e análises citogenéticas - Permite extracção de ácidos nucleicos (DNA e RNA). <p>Desvantagens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Semivida</i>: uma década ou mais; - Exsicação (é menor se em azoto líquido); - Método mais caro e mais difícil. 	<p>Vantagens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mais barato; - <i>Semivida</i> ilimitada; - Garante morfologia de alta qualidade para o estudo histológico; - Garante DNA e proteínas. <p>Desvantagens:</p> <ul style="list-style-type: none"> - O RNA extraído pode estar danificado <p>Nota:</p> <p>Fixação em etanol combina morfologia aceitável com boa qualidade de RNA.</p>

As vantagens de uma rede de BT são múltiplas: séries suficientemente amplas de casos; amostras incluídas em ensaios clínicos multicêntricos e multinacionais; amostras incluídas em estudos cooperativos inter-hospitalares; diminuição dos efeitos díspares da origem multicêntrica da amostra; favorecer cooperação entre centros; e implicação das Sociedades Científicas Nacionais e Internacionais⁹.

Na vizinha **Espanha**, o CNIO – Centro Nacional de Investigação Oncológica – desenvolveu um programa de patologia molecular nacional, promovendo e envolvendo a criação de Bancos de Tumores Hospitalares de elevada qualidade, dependentes de uma rede cooperativa com protocolos homogéneos, programa único de controlo de qualidade e coordenação centralizada no Banco de Tumores central, em Madrid⁹. Este comportamento permite o desenvolvimento de projectos científicos com qualidade indiscutível, aplicável a qualquer programa de investigação.

Os BT estão localizados nos serviços de Anatomia Patológica dos Hospitais, que por sua vez estão ligados entre si por rede informática¹⁰. Pretendeu-se assim, não apenas um Banco Central de Tumores, mas a formação de

uma rede cooperativa e coordenada de Bancos Hospitalares¹¹. Cada amostra constitui uma peça chave no desenvolvimento da actividade intra-hospitalar e inter-institucional, de carácter assistencial, docente e de investigação, e uma ferramenta de promoção de investigação oncológica multi-hospitalar e de cooperação entre investigação básica e clínica⁹.

Os centros têm a máxima prioridade na utilização dos serviços da rede, assim como na investigação conjunta, no acesso a tecnologias, na actividade científica e na formação de investigadores e técnicos¹⁰.

Para garantir a privacidade dos dados, cada Hospital deve elaborar um sistema de codificação. Assim, a identidade do doente existe unicamente no próprio Hospital e não na base central de dados¹⁰.

1. Dados de Identificação do dador da amostra:
 - a. Hospital
 - b. Código local de acesso
 - c. Ano de nascimento
 - d. Género

2. Dados recolhidos no Serviço de Anatomia Patológica
 - a. Data do estudo morfológico
 - b. Hora de início da intervenção
 - c. Hora de ingresso no Serviço de Anatomia Patológica
 - d. Localização anatómica do processo neoplásico
 - e. Diagnóstico anatomo-patológico completo:
 1. Grau histológico
 2. Estadiamento
 3. Tumor primário ou recidiva
 4. Material disponível
 5. Estudo anatómico
3. Outros dados
 - a. Se o material está infectado com agentes de alta contagiosidade (HIV, HVC, HVB, EBV...)
 - b. Antecedentes de tratamento: quimioterapia ou radioterapia...¹⁰

O BT não fornece mais dados do que estes. Se houver necessidade de mais informação, devem ser solicitadas aos serviços clínicos do respectivo Hospital, seguindo as regras definidas em lei própria¹⁰.

As condições para que um Banco de Tumores Hospitalar se junte à rede de BT do CNIO são:

1. Ter actividade hospitalar e haver colaboração entre a Direcção Hospitalar e os Serviços de Oncologia Clínica e Anatomia Patológica;
2. Garantir seguimento dos protocolos elaborados;
3. Ter meios materiais para a correcta manipulação e conservação do tecido;
4. Ter um Técnico do BT responsável por todas as actividades do Banco;
5. Dedicção a tempo parcial de um médico especialista em Anatomia Patológica;
6. Adequação de infra-estruturas e locais adequados para estas funções;
7. Existência de protocolos na área cirúrgica;
8. Aceitar a actividade coordenadora da rede central, incluindo os controlos periódicos de qualidade¹⁰.

Na **Croácia**, existe o CHTB – Croatia Human Tumor Bank – baseado no United States Cooperative Human Tissue Network (CHTN). A sede está na Divisão de Medicina Molecular no Instituto Ruđer Boskiviae^{12,13}.

O BT da Croácia tem como finalidade: colher tecidos tumorais e normais, sendo a maior parte deles de cirurgias de rotina; preservar adequadamente as amostras; desenvolver investigação morfológica, bioquímica e citogenética; em última instância, criar uma rede de BT da

Europa Central e de Leste, como está expresso nos documentos respectivos^{12,13}.

Nos **EUA**, o CHTN, suportado pelo Instituto Nacional do Cancro, providencia investigação biomédica com acesso a tecidos humanos e é especializado na procura, preservação e distribuição dos tecidos. O material é colhido de actos cirúrgicos e autópsias. Pode haver colheita de fluidos corporais, resultantes por exemplo, de derrames pleurais e produtos de plasmaferese. Usa tecidos benignos e malignos, assim como tecidos de doenças específicas, como colite ulcerosa e outras situações de lesões pré-neoplásicas^{5,14}.

Na **Holanda**, em Amsterdão, o Erasmus Medical Center Tissue Bank, funciona no departamento de Patologia do Hospital Universitário e é constituído por tecidos excedentários de ressecções cirúrgicas. Existe uma base de dados anónima com imagens histológicas. Este BT, a par de outros no mesmo País, como o Nijmegen Tissue Bank, tem já experiência suficiente para aconselhar que:

1. O Banco de Tecidos para investigação deve ser independente do armazenamento de tecidos do departamento de Anatomia Patológica onde está integrado, que por norma, pode já seguir comportamentos semelhantes devido a exigências de qualidade de prática laboratorial e diagnóstica;
2. Devem existir protocolos de armazenamento e transporte de tecidos independentes do funcionamento da rotina da Anatomia Patológica;
3. Podem e devem ser colhidos tecidos normais e malignos;
4. Variadas formas de armazenamento: parafina, criopreservação;
5. Na base de dados deve constar: origem, diagnóstico, local de armazenamento e identificação do paciente e respectivo código para garantir o anonimato;
6. O material pode ser emprestado a projectos de investigação avaliados por um comité constituído por um Patologista e três Clínicos do Centro Universitário Oncológico^{15,16}.

No **Reino Unido**, existe um BT virtual chamado NCTR – National Cancer Tissue Resource – que foi criado com a finalidade de aumentar a possibilidade de investigação em tratamento e novos testes de diagnóstico para o cancro^{17,19}.

A entidade máxima é o NCRI – National Cancer Research Institute –, que é responsável por uma rede nacional de pesquisa de Cancro (NTRAC – English National Translational Cancer Research Network)²⁰. O objectivo desta última é ser uma entidade reguladora, ou seja, coordena o

trabalho de pesquisa, assim como melhora a ligação entre os diferentes serviços de cancro. É constituída por uma rede de dez centros ligados entre si. Cada centro recolhe e armazena exemplos e partilha-os por computador na rede virtual. Existe um protocolo padronizado entre os centros para que os trabalhos de pesquisa sejam randomizados em cada centro¹⁷.

Em cada Hospital existe um BT localizado no Serviço de Anatomia Patológica, onde são armazenados os tecidos, após todos os procedimentos diagnósticos estarem finalizados. Além disso, é também colhido material de dadores cadáveres^{17,18}.

No Reino Unido, os tecidos podem ser distribuídos aos investigadores que trabalham em Universidades, Institutos Médicos e Indústria Farmacêutica^{17,18}.

Na **Alemanha**, existe o BT de Robert-Rossle-Klinik Berlin-Buchque: recolhe tecidos de peças cirúrgicas; tem uma base de dados que contém as características histopatológicas do tumor, como classificação TNM, e contém também documentação do paciente; dispõe ainda de um Laboratório onde se faz criopreservação, extracção de RNA e DNA, técnicas de hibridização *in situ* e imunohistoquímica²¹.

*Um BT é insubstituível pois cada tumor é diferente e peculiar*⁹.

BANCO DE TUMORES EM PORTUGAL

Do conteúdo exposto, conclui-se que:

1. Um **Banco de Tumores** não é um empreendimento difícil nem oneroso, uma vez que já vem na linha do comportamento profissional e ético dos Patologistas.
2. Um **Banco de Tumores** é um instrumento indispensável na prática da Medicina Moderna, virada para a investigação científica e interinstitucional.
3. A criação dos **Bancos de Tumores** nos Serviços de Anatomia Patológica, está ao serviço dos doentes como complemento de diagnóstico, profilaxia e tratamento, exigido pela ética profissional nos Países Europeus.

De Inglaterra, chegaram-nos sempre notícias relacionadas com questões de ética em Medicina, não só relativos à eutanásia, como também à manutenção de amostras humanas nos Serviços de Anatomia Patológica, que nos alertam para o cumprimento das Leis vigentes²². Desta forma, a experiência dos Países Europeus e a Lei Portuguesa nº12/2005 do Diário da República – I Série-A de 26 de Janeiro, obriga-nos a criação de uma rede do Banco de Tecidos e Tumores Nacional – Portuguese Human and

Tumour Tissue Bank – baseada em critérios de responsabilidade governamental, institucional e de ética, sem margens para irregularidades ou funcionamento anormal.

A criação da rede do Banco de Tecidos e Tumores Nacional tem que ser definida por Lei, abrangendo três centros, localizados em Lisboa, Coimbra e Porto, suficientes para a cobertura nacional de recolha de amostras e afectos aos Hospitais Universitários e Centros de Oncologia, sendo a Direcção Hospitalar de cada centro, responsável pelas condições técnicas e humanas exigidas por Lei.

Ao Serviço de Anatomia Patológica de cada uma das três instituições é exigido que se saiba colher, armazenar e registar as amostras, seguindo os critérios definidos pela Lei e pelas redes de BT mais experientes, nomeadamente a que está sob a regulação do CNIO em Espanha, que serve como exemplo de qualidade.

Também é da responsabilidade dos Patologistas encarregados pela manutenção e funcionalidade de cada um dos três centros do Banco de Tecidos e Tumores:

- Procedimentos rigorosamente iguais nos três Centros, sendo único o Manual de Procedimentos
- Insistir e reforçar as condutas a seguir por cada Serviço ou Departamento do Hospital responsável pelo Centro do Banco de Tumores, mediadas pela Direcção Hospitalar para que sejam cumpridas as regras definidas.
- Exigir o cumprimento dos valores éticos relativos a cada paciente registado no Centro do Banco de Tecidos e Tumores, baseados num Consentimento Informado sucinto e abrangente.

A concretização da rede do Portuguese Human Tissue and Tumour Bank pode ser alcançada sob responsabilidade governamental e jurídica adequadas e essenciais para cumprimento das Leis, de forma uniforme, e Portugal fica integrado na Investigação Translacional Europeia em Medicina.

BIBLIOGRAFIA

1. OOSTERHUIS JW, COEBERGH JW, VAN VEEN EB: Tumour banks: well-guarded treasures in the interest of patients. *Nat Rev Cancer* 2003;3(1):73-77
2. TEODOROVIC I, THERASSE P, SPATZ A, ISABELLE M, OOSTERHUIS W: Human tissue research: EORTC recommendations on its practical consequences. *Eur J Cancer* 2003;39(16):2256-63
3. GRIZZLE WE, AAMODT R, CLAUSEN K, LIVOLSI V, PRETLOW TG, QUALMAN S: Providing human tissues for research: how to establish a program. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122(12):1065-76
4. MORENTE M: Tissue banks: who decides what is ethical? *Eur J*

Cancer 2004;40:1-5

5. QUALMANN SJ, FRANCE M, GRIZZLE WE: Establishing a tumour bank: banking, informatics and ethics. *Brit J Cancer* 2004; 90(6): 1115-19
6. ADAM D: Online Tumour Bank aims to offer ready route to tissues. *Nature Publishing Group London* 2002;416: 464
7. FLORELL SR, COFFIN CM, HOLDEN JA: Preservation of ARN for functional genomic studies: a multidisciplinary tumor bank protocol. *Mod Pathol* 2001;14(2):116-128
8. Garau XS: Banque de tumeurs cryo-préservées dans le Laboratoire d'Anatomie Pathologique. *Ann Pathol* 1995;15(4):233-234
9. www.cnio.es
10. MORENTE M: The Spanish National Tumor Bank Network, Abstract-session in 2002 CNIO Meeting-Tumor Banks in Europe. 12-13 December 2002
11. CUENCA I, ALONSO S, CORBACHO C et al: Spanish National Tumor Network: Design of a cooperative tumor biorepository, Abstract-session in 2002 CNIO Meeting-Tumor Banks in Europe, 12-13 December, 2002
12. SPAVENTI R, PEUR L, PAVELIC K, PAVELIC ZP, SPAVENTI S, STAMBROOK PJ: Human. Tumor Bank in Croatia: a possible model for a small bank as part of the future European Tumor Bank Network. *Eur J Cancer* 1994;30(3):419-423
13. www.nzos.hr/svibor/3/01/178/proj_e.htm
14. www.cntn.ims.nci.nih.gov/
15. VAN DER LAAK J, HAGEMAN S, RUITER D: Experience with The Nijmegen Tissue Bank, Abstract-session in 2002 CNIO Meeting-Tumor Banks in Europe, 12-13 December 2002
16. www.nki.nl/
17. WHYTE B: National Tumor Bank set up in United Kingdom. *J National Cancer Institute* 2003;95(10):706-711
18. www.fcc.edu/research/facilities/xbf.html
19. KERR C: UK launch "virtual" tumour bank to improve treatment research. *Lancet Oncol* 2003;4:223-243
20. RATCLIFFE C, O'TOOLE L, KERR D, KNOX K: A strategic framework for establishing a National Cancer Tissue Resource for cancer biology and treatment development in UK, Abstract-session in 2002 CNIO Meeting-Tumor Banks in Europe 12-13 December 2002
21. KEMMER W, SCHLAG PM, ROSSLE-KLINIK ROBERT: The Tumor Bank of the Robert-Rossle-Klinik-Berlin-Buch, a powerful tool for clinical research, Abstract-session in 2002 CNIO Meeting-Tumor Banks in Europe 12-13 December 2002
22. UNDERWOOD J: The impact on histopathology practice of new human tissue legislation in the UK. *Histopathol* 2006;49:221-228

