

**MEMORIA ANUAL 2010
PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL USP SAN JAIME
TORREVIEJA**

MEMORIA DE LA PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA AÑO 2010

ÍNDICE

1- INTRODUCCIÓN.....	3
2- RESEÑA HISTÓRICA.....	6
3- ACTIVIDADES.....	13
4- CARCINOMA COLO-RECTAL.....	39
5- DIFUSIÓN EXTRAMURAL.....	53
6- FUNDACIÓN TEDECA. ACTIVIDADES DEL AÑO 2010.....	55
DESCRIPCION DETALLADA DE LOS PROYECTOS PENDIENTES DE FINANCIACION.....	61
7- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	69
ORGANIZACIÓN Y GESTIÓN.....	69
PERSONAL DE LA PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA.....	69
ACTIVIDAD ASISTENCIAL DEL AÑO 2010.....	72
8- CONCLUSIONES.....	80
9- GRÁFICAS Y TABLAS.....	83
ONCOLOGÍA MÉDICA.....	83
REGISTRO DE TUMORES.....	84
FARMACIA.....	90
UNIDAD PSICO-ONCOLOGÍA.....	91
LABORATORIO FARMACOCINÉTICA (UFP).....	92
RADIOTERAPIA.....	95
RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA.....	98
CIRUGÍA.....	100
INMUNOLOGÍA.....	103
MEDICINA NUCLEAR.....	105
ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	108
10- SEMINARIOS Y SESIONES CIENTÍFICAS.....	114
11- PUBLICACIONES.....	117
12- COMUNICACIONES A CONGRESOS, CURSOS Y SIMPOSIOS.....	119
13- PONENCIAS INVITADAS Y MESAS REDONDAS DIRIGIDAS.....	121
14- ASISTENCIA A CONGRESOS, CURSOS Y SIMPOSIOS.....	122
15- NOMBRAMIENTOS, DISTINCIONES, ESTANCIAS Y OTRAS ACTIVIDADES.....	123

1. INTRODUCCIÓN

En Septiembre 2010 se han cumplido 10 años desde la creación de la Plataforma de Oncología en el Hospital USP San Jaime: Comenzó en Septiembre del año 2000 un programa asistencial para el diagnóstico y tratamiento del cáncer basado en la interdisciplinariedad y el lugar central del enfermo.

La contribución de la Plataforma de Oncología fue aportar una organización horizontal, flexible y abierta, con especialistas en todas las áreas y contenidos, actuando de forma integrada y desarrollando trabajo en equipo. La estructura interdisciplinaria, definida apriorísticamente en el nuevo modelo, ofrece al enfermo la asistencia adaptada a las necesidades y preferencias, de acuerdo con las características del tumor. Combina los conocimientos y habilidades de una forma nueva para aplicar en cada caso la medicina personalizada.

Los profesionales de la Plataforma de Oncología incluyen las siguientes especialidades: Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Psico-Oncología, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, Genética Molecular, Inmunología, Radiofísica y Farmacoterapia, Registro de Tumores, Secretaría, Unidades de Enfermería, Hospitalización oncológica compleja y Hospital de Día.

La actividad de la Plataforma se origina espontáneamente por medio de la interacción de todos los miembros y se concentra especialmente en las reuniones y sesiones conjuntas, que incluyen:

1. Sesión de Presentación y discusión de casos clínicos, a cadencia semanal.
2. Sesión Científica, con discusión de avances y resultados, valorando las aportaciones de la literatura, a cadencia semanal.
3. Sesiones Estratégicas, para valorar tanto las necesidades como los proyectos interdisciplinarios, a cadencia trimestral.
4. Sesiones de Dirección de la Plataforma de Oncología, para organizar y coordinar la interdisciplinariedad, a cadencia cuatrimestral.

La Plataforma de Oncología dispone además de una Comisión Evaluadora Externa para revisar los desarrollos realizados.

Por otra parte, la Plataforma de Oncología está integrada en el Hospital USP San Jaime que gestiona las especialidades y la asistencia siguiendo los cauces y organigramas habituales de un Hospital General y analiza separadamente los resultados de las Unidades, Servicios y Departamentos de Especialidades. De esta manera la gestión de la Plataforma de Oncología colabora con la Dirección del Hospital USP San Jaime, que impulsa y aumenta la coherencia de la Plataforma de Oncología.

Las Memorias Anuales, elaboradas a partir del año 2001, dan cuenta detallada de la construcción del proyecto y los resultados obtenidos en el que hacer diario de la Plataforma de Oncología. Copias de las Memorias Anuales están disponibles en www.plataformadeoncología.com

En las Memorias Anuales se refiere pormenorizadamente el desarrollo conceptual de la Plataforma de Oncología, que se ha perfilado y consolidado gradualmente, y contiene además el análisis de los resultados asistenciales, las actividades científicas y los objetivos en cada período. Es de anotar el enriquecimiento de la Plataforma a través de la participación de sus miembros, de forma que ha adquirido una remarcable capacidad de generar nuevas ideas y proyectos.

A lo largo de estos años han ocurrido cambios importantes en el entorno hospitalario y socio-sanitario, y el Hospital USP San Jaime ha tenido que adaptarse, aprovechar los medios disponibles y desarrollar nuevas actividades. Durante estas incidencias ha prevalecido la calidad del proyecto y la Plataforma de Oncología ha demostrado ser una organización capaz de afrontar cambios y resolver cuestiones complejas.

A comienzos del año 2009 cambió la cúpula de USP Hospitales, pasando a ser dirigido por D. John de Zulueta, Presidente del Consejo de Administración y D. Francisco de Álvaro, Director Ejecutivo de USP Hospitales, ambos con residencia en Madrid.

El Dr. A. Brugarolas se entrevistó con D. John de Zulueta el 14 Abril 2010 para exponer el proyecto asistencial basado en una valoración continua de los conocimientos y de una correspondiente inversión en equipos y tecnologías, las deficiencias en la dotación inicialmente prevista que a su vez había sido comprometida anteriormente por los equipos directivos anteriores a su llegada y otras prioridades de la Plataforma de Oncología para la apertura de una Red asistencial basada en la Plataforma de Oncología dirigida a centros del grupo USP Hospitales, y a otros ajenos a la misma, preferiblemente en Madrid. D. John de Zulueta tomó apereamiento y delegó las gestiones en D. Francisco de Álvaro Director Ejecutivo de USP Hospitales. La entrevista de seguimiento con D. Francisco de Álvaro tuvo lugar el 22.Septiembre 2010, con una valoración más detallada de los equipos y tecnologías pendientes.

Durante el año 2010 se han escrito dos artículos destacables. El primero ha sido *"The Oncology Platform, a new Cancer Care Unit Organization"* M Sureda, J Rebollo, I Azinovic, A Crespo, J Farré, R González-Manzano, P Bretcha, F García-Cases, FJ Fernández-Morejón, R Cañón, B Valenzuela, B Vázquez, EM Martínez-Navarro, CA Dussán, FJ Pena, C Redal, M Duarte, N Javaloyes and A Brugarolas, que se encuentra pendiente de aceptación para publicación. Este artículo elabora el concepto de la Plataforma de Oncología, exponiendo la gestión, la organización y el funcionamiento de la misma.

Por otra parte a comienzos del 2010 se inició la evaluación crítica de los resultados obtenidos partiendo del concepto que la validez del modelo se tiene que confirmar en las tasas de curación y supervivencia. De otra forma, si la organización interdisciplinar aporta un beneficio, éste no ha de quedarse solamente en la gestión del conocimiento o la facilidad de aplicar procedimientos complejos, sino que debe mejorar los resultados finales del diagnóstico y tratamiento del cáncer. Por este motivo se ha comenzado a hacer la valoración de

los resultados obtenidos en los cuatro tumores más frecuentes: colorrectal, pulmón, mama y próstata.

El primer tumor analizado durante el año 2010 ha sido el carcinoma colorrectal y se incluyen los datos en la presente Memoria anual. Tal como se ha demostrado en este trabajo, en el cáncer colorrectal el modelo aportado por la Plataforma de Oncología es capaz de mejorar los resultados del diagnóstico y tratamiento del cáncer de colon y recto, tanto en la tasa de curación como en la supervivencia.

El primer proyecto de la Fundación TEDECA *“Estudio de microarrays de expresión de ARN en cáncer de mama con receptores hormonales negativos”* ha sido finalizado en el 2010 y se ha validado la técnica en el Laboratorio de Genética Molecular. Seguidamente en Julio 2010 se ha iniciado la determinación de microarrays de expresión en tumores resistentes a la quimioterapia. El segundo proyecto activo de la Fundación TEDECA *“Cirugía laparoscópica mínimamente invasiva con el Robot Da Vinci”*, se ha desarrollado satisfactoriamente durante el año 2010. La actividad de la Fundación se refleja en la pagina informativa www.fundaciontedeca.org

Como en las Memorias precedentes se ha desglosado la actividad mantenida durante el año 2010 en los diferentes dominios de la Plataforma de Oncología y se efectúa el análisis de los resultados obtenidos, se da el listado de Proyectos y Desarrollos recientes y el listado de Equipamientos y Desarrollos pendientes.

Siguiendo las Memorias Anuales precedentes también se han incluido los cuadros mostrando la evolución anual de las prestaciones asistenciales en Oncología Médica, Radioterapia, sesiones de Quimioterapia, Medicina Nuclear diagnóstica y terapéutica, Laboratorios de Patología, Genética Molecular e Inmunología, Registro de tumores, Laboratorio de Farmacocinética, Cirugía Oncológica y Radiología Intervencionista. Se han listado también los Seminarios, Sesiones Científicas, Publicaciones y Comunicaciones en Congresos.

La Plataforma de Oncología durante el año 2010 ha mantenido un elevado nivel asistencial, investigador y docente, contribuyendo eficazmente al desarrollo de un programa de calidad en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer en Hospital USP San Jaime.

Al recabar los datos finales de esta Memoria Anual del año 2010 se agradece el esfuerzo y colaboración del equipo directivo de Hospital USP San Jaime, liderado por D. Roberto Ferrándiz, Gerente, y constituido por Dra. Dña. Ana González Ros, Directora Médica, Dña. Victoria Verdú, Directora Financiera, Dña. Ana Pereira, Directora de Enfermería, D. Francisco Balboa, Director de Recursos Humanos, D. Daniel Aparicio de Santiago, Director de Marketing y Comunicación USP-Levante y Dña. Ana Martín, Directora de Comunicación. La información corporativa del Hospital USP San Jaime puede verse en www.hsanjaime.com y en www.usphospitales.com

2. RESEÑA HISTÓRICA

Estos diez años han sido abundantes en iniciativas, logros y resultados. De manera simplificada se enumeran a continuación los hitos más significativos de cada año:

2000:

En Septiembre se crea la Plataforma de Oncología y comienza la actividad clínica con la consulta de oncología médica con el Dr. A Brugarolas.

2001:

Entre Enero y Septiembre se contratan los Dres. J Farré, P Bretcha, J Forteza, JF Fernández Morejón, I Azinovic, FJ García Cases, B Vázquez y A Crespo, iniciándose las labores de Cirugía, Anatomía Patológica, Radioterapia, Radiofísica y Protección Radiológica, Inmunología y Medicina Nuclear, con los mismos especialistas hoy en día.

En Marzo 2001 se celebró la inauguración de la Plataforma de Oncología mediante una Jornada Científica.

Durante este primer año se revisaron y pusieron al día los primeros algoritmos terapéuticos del cáncer y se pusieron en marcha la mayor parte de los procedimientos singulares interdisciplinarios actuales.

En el mes de Septiembre se habían finalizado las obras de la segunda planta de hospitalización del Hospital San Jaime para ubicar la Plataforma de Oncología incluyendo consulta, laboratorios, despachos, Hospital de Día, sala de reuniones y salas de hospitalización de la Plataforma de Oncología.

2002:

Se construyó el edificio de oncología, unido al edificio principal del Hospital a nivel de calle y a nivel de 1 planta mediante un pasadizo cubierto. La planta -1 fue construida de acuerdo con las necesidades de Radioterapia.

La planta Baja fue equipada para albergar Medicina Nuclear, Farmacia y Laboratorio de Farmacocinética.

La Planta 1 fue concebida para ubicar las consultas y laboratorios de la Plataforma de Oncología.

La Planta 2 fue diseñada para ubicar los Laboratorios y la sede de la Fundación TEDECA.

Las necesidades de espacio del Hospital han modificado la utilización de espacios en la Planta 1, que se encuentra en situación de reserva, y en la Planta 2 donde se ha ubicado provisionalmente Rehabilitación al trasladarse desde su

localización inicial por la necesidad de construir una UCI de acuerdo con las necesidades del centro.

La Comisión Interna de Calidad valoró el desarrollo de los procedimientos de Medicina Nuclear, Quimioterapia ambulatoria en Hospital de Día, y Laboratorios de Inmunología y Anatomía Patológica.

En el mes de Mayo se inició la Sesión Científica semanal los viernes, que ha continuado hasta la actualidad.

Se pusieron en marcha Medicina Nuclear realizando estudios PET con técnica de gammacámara de coincidencia, se desarrollaron las grandes cirugías oncológicas incluyendo exenteración pélvica, hepatectomía metastática y rescate de metástasis peritoneales con técnica HIPEC.

Se incorporó el Dr. M Sureda con responsabilidad en el área de Hospitalización.

2003:

Comenzó la actividad de Radioterapia con el acelerador CLINAC 2100 de Varian, incorporando las técnicas de IMRT, Acculoc y Fusión de Imágenes. Se adquirió un nuevo TAC helicoidal de alta resolución pasando el existente a planificación de Radioterapia,

Se puso en marcha la Biología Molecular con la Dra. Elena Martínez Navarro.

En el mes de Junio la Comisión Evaluadora Externa hizo la primera asesoría sobre las áreas existentes, siendo Presidente el Excmo. Prof. Dr. JM Segovia de Arana, y vocales el Prof. Dr. P Parrilla, catedrático de cirugía de Murcia, el Prof. Dr. A Carracedo, especialista en Genética Molecular y catedrático de Medicina Forense de Santiago de Compostela, Prof. Dr. M Hidalgo, Directos de Oncología Médica de Johns Hopkins University de Maryland, y el Prof. Dr. F Calvo, Catedrático y Director del Departamento de Oncología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid.

Se incorporó el Dr. J Rebollo con responsabilidad en el área de Hospital de Día.

2004:

Se inició el Registro de Tumores.

Se hicieron los primeros pasos para instaurar una red asistencial en el Hospital de Levante de Benidorm.

Se comenzó la radioterapia intraoperatoria tras la adquisición del MOBETRON, un acelerador lineal miniatura ubicado en el quirófano, y las técnicas de Radiocirugía tras la adquisición del equipo BRAINLAB.

En el Laboratorio se pusieron en marcha técnicas de secuenciación de EGFR y kras así como determinaciones de ELISPOT para la valoración de los tratamientos con células TIL, LAK y dendríticas.

Se instaló el arco de Angiografía Digital para tratamientos intraarteriales.

Se obtuvo la acreditación para realizar las técnicas de perfusión de la extremidad con TNF, la administración de terapia fotodinámica con Foscan y las SIR-spheres.

2005:

Quedó redactado el libro: *“Plataforma de Oncología: Concepto original y plan de desarrollo de un centro de cáncer en el Hospital San Jaime de Torrevieja”*.

Se creó la Unidad Interdisciplinaria del Cáncer de Mama.

En Mayo 2005 se contrató a jornada completa al Dr. FJ García Cases para Protección Radiológica.

Se creó la www.plataformadeOncología.com .

Se incorporaron técnicas de análisis de citoquinas solubles y de cultivo de células dendríticas estimuladas con antígenos tumorales.

Se iniciaron tratamientos con dosis altas intravenosas directas de Interleukina-2, y el programa RADPLAT intraarterial con dosis altas de Cisplatino e irradiación.

Se contrató al Dr. O Balboa para Radiología Intervencionista.

Se amplió la red asistencial al Hospital USP San Carlos de Murcia.

Se incorporó como capellán Don José Luis Arnal.

2006:

Se hizo el análisis de consolidación del proyecto en primera fase de implantación sin esperar a obtener todos los equipos pactados por la Dirección del Hospital San Jaime con la Plataforma de Oncología, Se definieron por este motivo los objetivos del llamado programa en BASE CERO para los dominios de registros y datos, soporte e investigación con la Fundación TEDECA así como la creación de un amplio programa de difusión y expansión de la actividad asistencial.

Se realizó la Primera Jornada Internacional de Cáncer de Mama en colaboración con los facultativos del Instituto Europeo de Oncología de Milán.

Se contrató al Dr. V Muñoz Madero para colaborar en técnicas de oncoplastia y electroquimioterapia.

Se amplió la supervisión de Protección radiológica al Hospital USP San Carlos de Murcia.

En Marzo se contrató al equipo de farmacéuticos del Laboratorio de Farmacocinética para la Farmacoterapia Oncológica Personalizada, liderados por el Dr. JJ Pérez Ruixó, quienes comenzaron enseguida la puesta en marcha de los programas de farmacocinética.

En Mayo 2006 se contrató a Doña. Concepción Brufau para el Registro de Tumores.

La Fundación Mutua Madrileña concedió financiación para un proyecto del Laboratorio de Inmunología.

En Junio la Comisión Evaluadora Externa hizo la segunda Asesoría de la Plataforma de Oncología evaluando los proyectos singulares incluyendo 1) HIPEC; 2) Percusión de la extremidad con TNF alfa; 3) Radioterapia Intraoperatoria; 4) Terapia Fotodinámica con Fosfán; 5) Radioterapia Metabólica; 6) Vacunas con células dendríticas; 7) Dosis altas de IL2; y 8) Unidad de Cáncer de Mama. El Prof. Dr. M Hidalgo cesó en la Comisión Evaluadora Externa y se incorporó el Prof. Dr. MA Sanz, catedrático de Hematología del Hospital la Fe de Valencia.

Se puso en marcha el PET-TAC y tuvo lugar la Jornada Internacional de PET.

Se adquirió el secuenciador de ADN, y se contrató al Dr. R. González Manzano para Genética Molecular y Consejo Genético.

Se adquirió un equipo de alta gama de RMN y se iniciaron los estudios de RMN mamaria.

Se creó el Patronato de la Fundación TEDECA, presidido por D. A Asensio Mosbah, y formado por los vocales Doña Susana García Cereceda, D. Gabriel Masfurroll Lacambra en su calidad de Presidente de USP Hospitales y Dr. A Brugarolas como Director de la Plataforma de Oncología. El Patronato solicitó la creación de la Comisión Ejecutiva de Investigación formada por los responsables de las diferentes áreas de la Plataforma de Oncología para confeccionar y supervisar la realización de los diferentes proyectos.

2007:

La Fundación TEDECA obtuvo el registro de marca con el logotipo incluyendo la Plataforma de Oncología y abrió la www.fundaciontedeca.org.

Se publicó el libro de la Fundación TEDECA definiendo los estatutos y los planes de investigación en las 8 áreas definidas como prioritarias, cambiando la domiciliación de la Fundación a Hospital USP San Jaime y consiguiendo la aprobación de los Estatutos en la Comunidad Valenciana.

Los proyectos aprobados por el Patronato de la Fundación TEDECA incluyeron el estudio de Microarrays de expresión de ARN en Cáncer de mama erbB2+, y Cirugía laparoscópica mediante el Robot Da Vinci, Espectrometría de masas para la determinación sérica de los derivados de platino en el tratamiento del cáncer y desarrollo de nueva técnica farmacocinética para medir los niveles séricos de los anticuerpos monoclonales trastuzumab y bevacizumab.

Se hizo un intento de ampliación en red con el Hospital USP de Marbella que no prosperó.

Un evento destacable fue la realización del primer procedimiento en España de perfusión aislada del hígado metastático con la ayuda y colaboración del Dr. Alexander del Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, Maryland.

Se puso en marcha el área de Psicooncología con el proyecto Zahorí (Dignity Therapy), bajo la responsabilidad de Doña Nuria Javaloyes.

En el mes de Septiembre se contrató al Dr. C Dussán en la Unidad de Mama, después de la 2ª Jornada Internacional de Cáncer de Mama.

Se puso en marcha la Braquiterapia.

También se iniciaron las técnicas de Medicina Nuclear ROLL, SNOLL para el cáncer de mama.

Se adoptaron los protocolos de inmunoterapia con IL2, Cisretinoico e IFN alfa de F Recchia, para enfermedad mínima residual después de visitar y realizar sesiones conjuntas con el mismo.

Se adquirió un ultracongelador y otros equipos de biología molecular incluyendo centrífuga, termocicladores y PCR cuantitativa, ampliando la dotación del Laboratorio de Genética Molecular.

En 2007 se comenzó la actualización de los algoritmos terapéuticos del diagnóstico y tratamiento del cáncer revisando y actualizando los correspondientes a cáncer de mama, colorrectal, pulmón, próstata, vejiga urinaria y linfomas.

2008:

Prosiguieron las sesiones de actualización de los algoritmos terapéuticos del cáncer incluyendo cáncer de páncreas, ovario, cabeza y cuello, sistema nervioso central, sarcomas óseos y de partes blandas y tumores pediátricos.

Se adquirió un equipo de Planificación de Radioterapia.

Se actualizó la revisión bibliográfica y los avances de Oncohematología en www.plataformadeoncología.com.

La radioterapia amplió sus técnicas con implantes fiduciales y programas de radioterapia hipofraccionada.

En Septiembre se incorporó establemente a jornada completa Doña Nuria Javaloyes en Psicooncología.

En el mes de Septiembre se tuvo la correspondiente 3ª Jornada de Cáncer de Mama conjuntamente con el IEO de Milán.

Durante el año se realizaron de forma habitual los estudios de farmacocinética con taxanos, platinos, antraciclinas, gemcitabina, irinotecan y fluorouracilo. El estudio de los derivados de platino, aprobado por la Fundación TEDECA fue encomendado a los Laboratorios AINIA de Valencia, iniciando una colaboración en diferentes proyectos.

Se hicieron visitas a varios hospitales de Madrid para abrir un proyecto de RED de la Plataforma de Oncología que no prosperó adecuadamente.

Se finalizó satisfactoriamente el proyecto de Microarrays de cáncer de mama, disponiendo su aplicación a la selección de quimioterapia basada en la firma genética (RNA de expresión) del cáncer.

El Laboratorio amplió técnicas de determinación de fenotipos de receptores FcγIIa y FcγIIIa, HLA y TGFβ.

2009:

Se completaron los algoritmos pendientes incluyendo tumores germinales, cáncer de esófago, estómago, cérvix, endometrio y tumores neuroendocrinos.

Se efectuó un análisis DAFO para el área de investigación y para impulsar el dominio de Investigación, Registros y Datos se creó la Comisión de Investigación.

Se iniciaron los trámites para solicitar autorización del autotransplante de médula ósea a la Generalitat Valenciana.

Se realizó la Jornada de presentación de la Unidad de Farmacoterapia Personalizada en Julio.

El Dr. Roger Jelliffe, de California, pionero de la farmacocinética médica acudió a una Sesión Extraordinaria para impartir docencia y valorar la Unidad.

En Mayo se adquirió el Robot Da Vinci para cirugía tumoral abdominal, digestiva, urológica y ginecológica, y los responsables completaron los cursos de acreditación y practicas con el nuevo equipo.

Se acudió con un proyecto de investigación a la convocatoria publica de IMPIVA con la colaboración de AINIA y la Fundación Príncipe Felipe de Valencia, que fue

concedida, pudiendo segregar dicho proyecto de los que figuraban pendientes de financiación por la Fundación TEDECA.

En Noviembre tuvo lugar la presentación de la Plataforma de Oncología en el programa radiofónico de Onda Cero de Bartolomé Beltrán, con la asistencia de Dres Sureda, Bretcha, Farré, Azinovic Crespo y Javaloyes, con un posterior seguimiento en otra entrevista en directo en el programa En Buenas Manos del Dr. Bartolomé Beltrán.

En Diciembre se iniciaron las sesiones conjuntas con D JR Unzúe para difundir y expansionar los programas singulares de la Plataforma de Oncología en el 2010.

Los programas singulares incluyen los siguientes: 1) Peritonectomía y quimioterapia con hipertermia intracavitaria abdominal (HIPEC, Operación de Sugarbaker), responsables Dres. D. Josep Farré y D. Pere Bretcha; 2) Perfusión aislada de la extremidad con TNF alfa, Melfalán e hipertermia, responsables Dres. D. Josep Farré, D. Pere Bretcha y D. Manuel Sureda; 3) Radioterapia intraoperatoria, responsables Dres. D. Ignacio Azinovic y Doña. Rosa Cañón; 4) Terapia fotodinámica con Foscán de los tumores cerebrales, responsables Dres. D. Ignacio Azinovic y D. Manuel Sureda; 5) Tratamientos radiometabólicos del cáncer (Radioquimioembolización intrahepática con I¹³¹-Lipiodol y adriamicina liposómica, Tratamiento radiometabólico de las metástasis óseas con Samario¹⁵³-Lexidronam, e Inmunoradioterapia en linfomas con Y⁹⁰-anti CD20), responsables Dres. Doña. Aurora Crespo y D. Francisco José Pena; 6) Vacuna antitumoral con células dendríticas incubadas con tumor, responsable Dra. Doña. Begoña Vázquez; 7) Quimio-Bioterapia del melanoma con dosis altas de Interleukina-2, responsables Dres. D. Joseba Rebollo y D. Manuel Sureda; 8) Protocolo interdisciplinario del cáncer de mama, responsable Dr. D. Carlos Dusan; 9) Farmacoterapia Personalizada, responsable Dra. Doña. Belén Valenzuela; 10) Genética Molecular del cáncer, responsables Dr. D. Ramón González Manzano y Doña. María Elena Martínez; y 11) Cirugía Robótica del cáncer con el Robot Da Vinci, responsables Dres. D. Pere Bretcha y D. Josep Farré.

3. ACTIVIDADES

Aspectos generales

Durante el año 2009 se constituyó la Comisión de Investigación formada por A Brugarolas, I Azinovic, C Dussán (secretario) y B Valenzuela.

Las primeras acciones fueron seleccionar, designar y proponer la revisión de resultados y publicaciones a los facultativos de la Plataforma de Oncología sobre los datos disponibles en diferentes áreas, convocar reuniones periódicas de seguimiento con cada uno y establecer un calendario de compromisos. Se enumeraron hasta 25 propuestas de revisión en distintos tumores y/o tratamientos.

También se elaboró la normativa de asistencia a cursos y congresos basadas en el interés para las líneas de la Plataforma de Oncología, la aceptación de comunicación aceptada oral o escrita, la publicación, las comunicaciones presentadas y haber publicado anteriormente otras comunicaciones. La Comisión de Investigación después de valorar las solicitudes hace las recomendaciones oportunas. La Dirección del USP San Jaime ha secundado esta iniciativa.

A petición de la Comisión de Investigación se realizó un curso de metodología de investigación, dictado por el Dr. Juan José Pérez Ruixó en sesiones semanales.

Otra actividad de dicha Comisión ha sido revisar las convocatorias públicas y privadas de investigación para elaborar el calendario de oportunidades y los requisitos necesarios para concurrir a las mismas. Se ha consultado la posibilidad de concurrir con proyectos de la Fundación TEDECA en convocatorias públicas que no aceptan solicitudes provenientes de centros privados. Se ha concurrido a proyectos de financiación a dichas instituciones públicas y privadas.

La Comisión de Investigación se ha reunido durante el año 2010 trimestralmente.

En 2010 se hicieron los primeros contactos para conseguir un traductor de estilo en los manuscritos en inglés.

Tras las primeras gestiones se echó en falta la autorización de la Fundación TEDECA en el Registro de la Comunidad Europea. Se advirtió la conveniencia de disponer del Alta en el Registro de Operadores Intracomunitarios, por lo que tras la oportuna diligencia se ha obtenido con fecha 13.01.2011 el alta en el Registro de Operadores Intracomunitarios (NIF: G31656481; REF: **2011ROI 6564002C**).

Durante el 2010 a petición de la Comisión de Investigación se suscribió la Web of Knowledge (WOK) de la FECYT, para disponer de bases de datos de referencias bibliográficas a través de la Fundación TEDECA.

En Diciembre 2010 se efectuó una reunión de Laboratorios de la Plataforma de Oncología para valorar y potenciar las diferentes áreas.

En la Jornada Científica de celebración de los 10 años de la inauguración del Hospital San Jaime, el 23 Julio 2010, el Dr. Rubén Moreno Palanques, Director del Instituto Príncipe Felipe de Valencia pronunció una conferencia sobre *"Investigación en Medicina Regenerativa"*.

Por otra parte la Plataforma de Oncología celebró en Diciembre 2010 una comida con la asistencia de todo el personal sanitario y administrativo en el restaurante "Charloa" de Benejúzar, amenizado por las anécdotas sucedidas en el momento de la incorporación de médicos, auxiliares, enfermeras y otro personal técnico o administrativo. Se presentó un libro de fotografías de diferentes eventos realizados en este periodo de 10 años.

Previamente a la preparación de la reunión de la Comisión Evaluadora Externa, en Septiembre 2010, se nombró al Prof. Dr. Jerónimo Forteza Coordinador y Vocal de dicha Comisión. Las áreas previstas para la evaluación de la Comisión Evaluadora Externa han sido las Unidades de reciente implementación en la Plataforma de Oncología, que no habían sido evaluadas por la Comisión Externa anteriormente: Unidad de Farmacoterapia Personalizada, la Unidad de Psicooncología, y el Laboratorio de Genética Molecular, por un parte y por la otra los resultados obtenidos en el cáncer colorrectal en los 10 años de existencia de la Plataforma de Oncología. Los respectivos documentos de cada una de las áreas revisadas en el orden del día fueron remitidos entre Septiembre y Diciembre 2010 al Presidente, Coordinador y Vocales de la Comisión Evaluadora Externa.

Se aprobó por la Comisión Científica la invitación como Vocal para la siguiente reunión de la Comisión Evaluadora Externa del Dr. James Brugarolas, oncólogo médico de Southwstern University, Dallas.

A finales de 2010 se han vuelto a plantear las actividades dirigidas a aumentar la visibilidad de la Plataforma de Oncología, con difusión en medios de comunicación y diversos foros de presentación de los programas más sobresalientes.

En www.plataformadeoncología.com y www.fundaciontedeca.org puede accederse a las reuniones, sesiones bibliográficas, convocatorias, noticias, publicaciones, proyectos en curso, información y contactos. Como se ha dicho anteriormente, se dispone de una intranet donde los profesionales comparten información de carácter restringido, bases de datos, protocolos y proyectos.

La Dra. Doña. Aurora Crespo, ha promovido y coordinado la actividad de los miembros de la Plataforma que han colaborado en el inicio o mantenimiento de ambas páginas.

Por otra parte, durante el año 2010 han continuado las actividades de desarrollo y consolidación de los proyectos establecidos anteriormente y se han generado nuevos proyectos en todas las áreas integradas de la Plataforma de Oncología, como se describe también ordenadamente a continuación.

Además de las jornadas científicas mencionadas, han continuado durante el año 2010 las sesiones científicas semanales de los viernes a las 8.30 h, y las sesiones clínicas interdisciplinarias de los jueves a las 16.00 h.

Oncología Médica, Unidad Hospitalización y Hospital de Día.

En Marzo de 2009 se constituyó la Unidad de Autotrasplante de Médula Ósea, integrada por el Dr. D. Manuel Sureda, como Director de la Unidad y el Dr. D. Joseba Rebollo de Oncología Médica, el Dr. D. Pedro Fernández de Hematología y la Dra. Doña. Begoña Vázquez de Inmunología, con las respectivas áreas de responsabilidad clínica, aféresis y banco de sangre y control y caracterización de los progenitores, estableciendo los contactos y asesoramientos pertinentes con el Centro de Transfusión y Banco de Sangre de Alicante y el Departamento de Coordinación de Trasplantes de la Consellería de Sanitat.

El programa de **Autotrasplante de Medula Ósea** está dirigido a tumores de alto riesgo que presentan una buena respuesta a la quimioterapia convencional, y consiste en la consolidación con dosis altas de quimioterapia seguida de soporte autólogo de progenitores hematopoyéticos extraídos mediante aféresis durante la recuperación hematológica después de la quimioterapia. Esta técnica incrementa la tasa de curación en Linfomas de Hodgkin y Linfomas No-Hodgkin, Mieloma Múltiple, tumores germinales, sarcomas pediátricos (Ewing, PNET, Neuroblastoma) y algunos tumores cerebrales (meduloblastoma, ependimoblastoma).

Para llevar a cabo esta nueva solicitud se han tenido entrevistas y consultas con el Prof. Dr. D. Miguel Ángel Sanz, Jefe de Departamento de Hematología del Hospital La Fe y vocal de la Comisión Evaluadora Externa, con el Coordinador de Trasplantes de la Consejería de Sanidad Dr. D. Manuel de la Concepción, y con el Consejero de Sanidad de la Generalitat Valenciana, Dr. D. Manuel Cervera Taulet.

La Memoria final fue presentada en el primer trimestre del año 2010. Se obtuvo la aprobación para el autotrasplante de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre periférica el 28 de Abril de 2010 (Resolución 21957/4943).

Durante el año 2010 no se ha podido iniciar el programa debido a la ausencia del Dr. Pedro Fernández de Hematología, que ha trasladado sus servicios al Hospital del Vinalopó.

En verano de 2010 se han iniciado los programas de aféresis de gran volumen para inmunoterapia del cáncer de próstata metastático con células dendríticas incubadas con Fosfatasa acida prostática y GM-CSF, después de obtener permiso de uso compasivo de dicho procedimiento por parte del Ministerio de Sanidad.

En Julio 2010 se ha iniciado el estudio de microarrays de expresión de ARN en biopsias tumorales en pacientes con tumores sólidos resistentes a quimioterapia convencional. La puesta en marcha de esta técnica ha sido posible gracias a la

Fundación TEDECA, que ha validado el procedimiento en el estudio sobre microarrays en cáncer de mama con receptores hormonales negativos, finalizado en el año 2009, transfiriendo los equipos para su utilización clínica.

El Dr. González Manzano ha preparado un algoritmo que recoge el perfil genético de expresión ARN para los fármacos de la quimioterapia convencional y los nuevos medicamentos dirigidos a dianas terapéuticas.

Para poner en marcha los estudios de Microarrays se ha desarrollado el procedimiento de la **Biopsia Terapéutica**. El responsable es el Dr. Joseba Rebollo, quien ha efectuado en el mes de Julio una estancia en el Hospital Cruces de Bilbao para familiarizarse con las técnicas de imagen y las sondas ecográficas. Es necesario coordinar cuidadosamente los procedimientos de obtención de muestra, recepción en el laboratorio de Genética Molecular y valoración en Anatomía Patológica mediante biopsia por congelación para confirmar que la muestra tumoral es correcta. La biopsia de microarrays debe ser congelada en un período máximo de 10 minutos desde su extracción.

Desde finales del 2010 se ha comenzado la prestación de consulta de oncología médica para enfermos de compañías aseguradoras no concertadas con dicha especialidad, sin cargo financiero, denominada preconsulta, para informar sobre la recomendación terapéutica adecuada después del tratamiento del tumor primario (generalmente cáncer de mama y cáncer colorrectal). Se ha abierto esta actividad a petición de los servicios de cirugía y radioterapia, como complemento a la actividad realizada en los mismos.

Se ha remitido a la Fundación Mutua Madrileña la memoria final del proyecto de investigación "Activación de linfocitos citotóxicos antitumorales mediante fusión de células dendríticas y células tumorales autólogas", patrocinado por dicha entidad. En la memoria se da cuenta de los resultados obtenidos y de la aplicación dentro de la actividad de la Plataforma de los resultados y de la tecnología implementada a raíz del proyecto.

Durante el año 2010 se ha avanzado en la administración de quimioterapia con dosis guiadas por farmacocinética y se han ampliado las determinaciones para incluir los medicamentos dirigidos a dianas específicas para cada tumor.

Se ha obtenido financiación para desarrollar nuevos métodos analíticos de anticuerpos monoclonales en colaboración con AINIA y el Instituto Príncipe Felipe de Valencia.

Dominio de Banco de Datos:

El Dominio de Banco de Datos ha progresado también de forma importante con la actualización del Registro de Tumores, habiendo completado el registro de pacientes nuevos procedentes de la Consulta de Oncología de la Plataforma desde el comienzo de la actividad en Septiembre del año 2000 hasta Diciembre de 2010, y se ha iniciado el seguimiento y actualización del Registro.

Por otra parte se ha comenzado a incorporar en el Registro a los pacientes referidos a Radioterapia, desde el comienzo de su actividad en el año 2003.

Inmunología:

Durante el 2010 se puso en marcha el protocolo de tratamiento inmunoterápico del cáncer de próstata metastático con células dendríticas incubadas con fosfatasa acida prostática en presencia de GM-CSF. Se realizaron los primeros tres tratamientos a los cuatro primeros pacientes.

Se concluyó la parte experimental del proyecto subvencionado por la Fundación Mutua Madrileña utilizando la fusión celular entre células tumorales y células dendríticas.

Se iniciaron conversaciones con diferentes casas comerciales para mejorar el actual citómetro de flujo de tres colores y sustituirlo por uno de cuatro, que permitirá un mejor estudio de las poblaciones linfocitarias tanto en las patologías hematológicas como en pacientes con tratamientos inmunoterápicos.

Medicina Nuclear:

En cuanto la actividad asistencial de Medicina Nuclear se ha continuado con la tendencia al alza en el número total de procedimientos a pesar de haber alcanzado el techo de actividad en las pruebas gammagráficas, con una ocupación de la gammacámara existente del 100%. Este incremento obedece fundamentalmente a un aumento significativo en el número de tratamientos de terapia metabólica, resultado de la colaboración con la Sanidad Pública, y al aumento de estudios de PET-CT.

Se ha implantado un protocolo dosimétrico, integrable en la práctica clínica habitual, para el tratamiento radiometabólico del hipertiroidismo con ¹³¹Yodo, iniciándose un estudio comparativo de validación del mismo frente las técnicas de dosificación más convencionales.

Se ha llegado a un acuerdo de colaboración con la empresa IBA Molecular para la gestión de la unidad de Radiofarmacia. Este acuerdo permitirá trabajar con monodosis optimizando el programa de garantía de calidad del radiofármaco, y abre la posibilidad de acuerdos de venta y suministro a otros centros de nuestro entorno desde nuestra unidad. Además, con la incorporación de un Radiofarmacéutico, se potencia el desarrollo de la unidad para la implementación del uso de nuevos radiofármacos PET.

Radioterapia:

Durante el año 2010 se ha iniciado un proyecto cooperativo en Europa sobre Radioterapia Intraoperatoria en Cáncer de Mama, después de una primera Reunión en Salzburgo para poner en marcha el protocolo unificado en los centros que colaboran y disponen de esta técnica, habiendo sido seleccionado el Hospital USP San Jaime.

La actividad de radioterapia se ha centrado en la aplicación de técnicas de irradiación complejas, incluyendo Radioterapia Intraoperatoria, Irradiación con Intensidad Modulada, Braquiterapia, Radiocirugía y Radioterapia estereotáctica fraccionada, siguiendo las tendencias de los últimos años, de forma que constituyen en el año 2010 los procedimientos habituales de la asistencia.

El proyecto de braquiterapia prostática ha ido consolidándose, adquiriendo gradualmente la experiencia de esta modalidad. La braquiterapia prostática se realiza con planificación en tiempo real bajo control ecográfico, que permite emplear las imágenes ecográficas para realizar el implante prostático y la planificación posterior en un mismo tiempo, ahorrando al paciente molestias innecesarias de transporte y planificación. El Hospital USP San Jaime es pionero en esta técnica, ya que es el segundo centro en España en implementar esta novedosa y particular técnica.

Durante el año 2010 se han mejorado los sistemas de cálculo de dosis, manejo de la información, delimitación de volúmenes de tratamiento, programas de fusión con TAC, RM y/o PET y se han actualizado los algoritmos de cálculo de la IMRT.

Radiofísica y Protección Radiológica (PR):

En el presente año se han incorporado al servicio de PR dos radiofísicos a tiempo completo para potenciar la parcela de Oncología Radioterápica, Manuel Herranz que se incorporó en Abril y Francisco Javier de Luis en Diciembre.

Durante el año 2010 se ha elaborado el proyecto de implantación de un TAC en las instalaciones de USP-Hospital San Carlos. Además, se ha procedido a su legalización e inscripción en la Consejería de Industria y a la revisión del Programa de Garantía de Calidad de Radiodiagnóstico para su registro en la Consejería de Sanidad.

Con motivo de la adquisición de la Clínica Virgen del Socorro de Torre Vieja por USP San Jaime se ha revisado su instalación de radiodiagnóstico y procedido a su declaración y legalización.

En nuestro hospital se ha procedido a la retirada y baja de los equipos de radiodiagnóstico Intraoral Orix-70 y del Mamógrafo Mamodiagnost 4000 y a la adquisición, aceptación, verificación, alta y registro del Mamógrafo Digital Senographe Essential y del Arco Quirúrgico OEC Fluorostar 7900.

De acuerdo con la nueva reglamentación en radiodiagnóstico se ha elaborado los Programas de PR de la Clínica Virgen del Socorro de Torre Vieja, del USP-Hospital San Carlos de Murcia y del Hospital USP San Jaime.

Actualmente el servicio de PR gestiona el Programa de Garantía de Calidad y realiza los controles pertinentes del equipamiento de todas las instalaciones de radiodiagnóstico de los hospitales antes mencionados, así como de los servicios de Medicina Nuclear y Radioterapia del Hospital USP San Jaime.

En radioterapia, se ha actualizado y puesto en marcha la nueva red de tratamiento y planificación ARIA y ECLIPSE versión 8.6.

Se ha colaborado con Medicina Nuclear en el desarrollo de modelos dosimétricos en terapia metabólica con $^{131}\text{Yodo}$.

Dominio de Soporte y Psicooncología:

La presencia de psicólogos en el mundo de la Oncología se ha ido acrecentando desde la década de los años 70 en EE.UU. y en los últimos años en Europa y en España. Este nuevo enfoque surge de la necesidad imperiosa de dar apoyo psicoemocional a todas las personas afectadas por la enfermedad. Hasta la llegada de psicólogos formados para desarrollar esta labor específica, médicos, personal de enfermería, personal no facultativo y voluntarios se encargaban y de hecho todavía se encargan, de cubrir en la medida de sus posibilidades las necesidades de los pacientes. J.C Holland describe las dos grandes dimensiones psicológicas en las que debe incidir la Psicooncología: Una es atender a la respuesta emocional de pacientes, familiares y de todas las personas encargadas del cuidado del paciente a lo largo del proceso de enfermedad. Otra detectar e intervenir en aquellos factores psicológicos, de comportamiento, y aspectos sociales que puedan influir en la mortalidad (supervivencia) y morbilidad (calidad de vida) de los pacientes con cáncer. La intervención en los diferentes aspectos sociales, éticos, espirituales y psicológicos está siendo explorada sistemática y activamente en distintos hospitales del mundo en los últimos años. La psicoterapia y un amplio espectro de intervenciones psicoterapéuticas, psicosociales, comportamentales y psicoeducacionales han demostrado ser efectivas para cubrir las necesidades de los pacientes. Es importante destacar la trascendencia del entorno del paciente: familia, equipo y sociedad.

Hoy en día hay dos propuestas para establecer la relación entre la Oncología y la Psicología: Uno es el modelo de interconsulta y el otro es el modelo adoptado por la Plataforma de Oncología. En España prevalece el modelo de interconsulta. En este modelo, el oncólogo en función de unos criterios establecidos decide la necesidad de interconsulta. La Psicooncología se define como una unidad acoplada de apoyo a la que se recurre en caso de necesidad en situaciones concretas.

Por otro lado, en el modelo adoptado por la Plataforma, el psicooncólogo se incorpora dentro del equipo. Es un modelo integrado. Se logra un equipo interdisciplinar de atención al paciente. La actividad del psicooncólogo está inmersa en la Plataforma al igual que otras especialidades. De esta forma hay una convivencia espontánea y diaria con los pacientes, allegados y equipo terapéutico. Del mismo modo que no hay separación en un paciente entre los aspectos clínico-biológicos y psicoemocionales, tampoco existe separación en la ubicación de los profesionales. La persona afecta permanece de forma constante bajo la tutela del equipo durante todas las fases del proceso evolutivo del cáncer. El psicólogo participa e interviene desde el primer contacto en todas las fases y actividades de la Plataforma, con apoyo en todos los momentos claves: cuando escucha su diagnóstico, al recibir los tratamientos en Hospital de Día, durante los

ingresos que pueda tener en su evolución, y finalizando en el momento del alta médica, revisiones, posibles recidivas o en la fase terminal. El trabajo se realiza de forma preventiva y/o a demanda, está al alcance de todos y en todo momento. La atención del psicooncólogo se dirige a todas las personas afectadas por el cáncer: pacientes, familiares y trabajadores sanitarios. El resultado es un psicólogo integrado dentro de la Plataforma.

1. Inicio y puesta en marcha de la Unidad de Psicooncología:

Tras un largo proceso de selección y evaluación de opciones y profesionales, en Julio de 2008 se produjo la incorporación de Dña. Nuria Javaloyes Bernácer, psicooncóloga, a la Plataforma de Oncología del Hospital USP San Jaime. Dicha incorporación constituye un elemento fundamental del Dominio de Soporte, ya definido desde los primeros esbozos del proyecto de la Plataforma. Inicialmente se le asignó una dedicación de 10 horas semanales. Esta dedicación a tiempo parcial se mantuvo durante 18 meses hasta la incorporación a tiempo completo que se produjo en Febrero de 2010. En el tiempo transcurrido se ha ido integrando progresivamente en la actividad asistencial, de modo similar al seguido por el resto de facultativos integrantes de la Plataforma. Completada su ubicación en el Hospital y el conocimiento del funcionamiento de los diferentes dominios de la Plataforma, participa activamente junto con los oncólogos de la Plataforma en el pase de visita diario en la planta de oncología, asiste y participa en las sesiones clínicas semanales de planteamiento multidisciplinar de casos, así como a las sesiones clínicas semanales de formación multidisciplinar. Durante este tiempo también se han ido consiguiendo los objetivos propuestos durante el proceso de incorporación que son:

2. Atención psicooncológica integral a enfermos de cáncer y sus familiares:

En todas las etapas de la enfermedad, desde el diagnóstico hasta el soporte en los problemas asociados al paciente de cáncer ya curado o el duelo si fuera necesario.

3. Planificación y puesta en marcha del PROYECTO ZAHORÍ:

En 2007, Chochinov et al. publicaron los primeros resultados de la *Dignity therapy*, intervención psicooncológica diseñada para su aplicación en enfermos de cáncer en situación terminal. Iba dirigida a ayudar al paciente en la búsqueda de sentido y puesta de relieve de aquellos aspectos de su vida más significativos para él, por los que le gustaría ser recordado, así como de los mensajes y disposiciones de los que quisiera hacer partícipes a sus allegados, principalmente familia y amigos, en el proceso final de su vida o tras su muerte. Los resultados, recogidos en la literatura especializada, fueron altamente satisfactorios.

Tras la evaluación interna efectuada en la Plataforma se vio que era importante ampliar el horizonte de la intervención descrita, abriéndola a todos los pacientes diagnosticados de cáncer que voluntariamente quisieran recibir dicha ayuda. La base del cambio de orientación fue la percepción generalizada del impacto psicológico que el diagnóstico de cáncer, aún el habitualmente curable, produce en la vida de las personas. El Proyecto Zahorí pretende así facilitar al paciente la búsqueda de sentido y significado al proceso oncológico que está viviendo. Aborda temas de pasado, presente y futuro, como logros conseguidos más

importantes en la vida, idea de trascendencia, planes futuros recientes para él mismo y su familia, etc.

La intervención consiste básicamente en una entrevista grabada en soporte de audio, a partir de la cual se elabora un documento que recoge lo esencial de la misma. Luego se revisa con el paciente para garantizar la adecuación de lo escrito a lo expuesto y se corrige si es preciso. Para finalizar se le entrega al paciente el documento escrito del que se custodia una copia con las instrucciones que él considere pertinentes.

4. Primera valoración psicooncológica a paciente que inicia tratamiento ambulatorio en Hospital de Día:

Debido a la dinámica de funcionamiento de las primeras consultas en la Plataforma, la mayoría de los pacientes tienen su primer contacto con la Plataforma en Hospital de Día donde inician el tratamiento con quimioterapia de forma ambulatoria. Por ello, se vio la necesidad de realizar un primer contacto de la psicooncóloga con los pacientes en ese momento inicial. En algunos casos el primer contacto es sólo presentación y saludo de bienvenida y en otros casos según se estime necesario, en el primer momento ya se inicia la primera valoración psicooncológica. Este primer contacto permite diferenciar entre los pacientes que se beneficiarán de terapia y/o seguimiento psicooncológico de los que no requieren dicha intervención. En la actualidad se está realizando el primer contacto con todos los pacientes que inician por primera vez con la Plataforma el tratamiento en Hospital de Día.

5. Atención al duelo a familiares:

Otra de las funciones de la psicooncóloga en la Plataforma de Oncología es planificar y poner en marcha un *protocolo de atención al duelo* que incluye, tanto aspectos de prevención del duelo complicado, atención al familiar en los momentos de agonía y/o muerte inminente, carta de condolencias de los profesionales que le han atendido en el proceso oncológico (ya se realizaba en todos los casos antes de la incorporación de la psicooncóloga), llamada telefónica después de unos 15 días del fallecimiento, seguimiento emocional, ofrecimiento de acompañamiento emocional y/o intervención psicoterapéutica según el caso. Este programa de atención al duelo está en marcha desde Marzo de 2010.

6. Evaluación de la calidad de vida de los pacientes en tratamiento:

Los profesionales que componen la Plataforma de Oncología entienden que la evaluación y la mejora de la calidad de vida es un área muy importante dentro de la atención que se ofrece a las personas con cáncer. Por ello desde la Unidad de Psicooncología nos planteamos un estudio que tenga como objetivo evaluar la calidad de vida de los pacientes atendidos en la plataforma. Con esta finalidad estamos desarrollando un programa de evaluación utilizando el cuestionario general EORTC QLQ-C30. Este cuestionario consta de 30 ítems, recoge las áreas comunes a los diferentes tipos de cáncer y tratamientos y se complementa con módulos para cada tumor o tratamiento, y mide aspectos más específicos de las áreas incluidas en el cuestionario general. Este sistema permite comparar los resultados de diferentes series y a la vez da respuesta a las preguntas concretas que puede plantear cada estudio. El citado cuestionario está traducido y validado

para su uso en nuestro país con pacientes con cáncer de mama, pulmón, próstata y cabeza y cuello.

7. Presencia en el proceso de comunicación de la información para posteriormente prevenir y/o paliar los efectos que de ello se deriven:

Durante las sesiones de Plataforma se ha visto la necesidad de la implicación de la psicooncóloga en determinadas entrevistas con pacientes, especialmente en las que se produce una valoración interdisciplinar con la consiguiente discusión entre los diferentes especialistas de diversos aspectos del caso clínico, como diagnóstico, procedimientos, pronóstico, etc. La presencia en estas sesiones ayuda posteriormente a la prevención, detección precoz y soporte cuando es necesario por las complicaciones emocionales que surgen.

Desde la incorporación a tiempo completo de la psicooncóloga, participa junto con los oncólogos de la Plataforma en dichas entrevistas, por ejemplo en las sesiones de comunicación de malas noticias, cambios de tratamiento, etc.

8. Participación activa en las sesiones de formación de la Plataforma:

Establecimiento de sesiones periódicas de formación en atención emocional para enfermeras y auxiliares. A petición del personal asistencial, se ha impartido una sesión de formación al equipo de enfermería y auxiliares de la Planta de Oncología y Hospital de Día, con el título: *Taller de comunicación y atención emocional*. El objetivo es establecer periódicamente sesiones de formación en habilidades de comunicación y atención emocional, para conseguir un reciclaje continuado del personal de enfermería en estos temas.

Publicaciones para dar a conocer la actividad específica de la Plataforma en revistas profesionales de alto impacto nacional e internacional y en Congresos especializados de psicooncología.

9. Perspectivas hacia el futuro:

El objetivo prioritario de la atención sanitaria en el medio hospitalario es promover el máximo bienestar posible para el paciente y la familia, sin olvidarnos del equipo asistencial. Para ello es necesaria la existencia de profesionales que trabajen como grupo coordinado. Dentro del grupo es fundamental la figura del psicólogo especializado en Oncología. Un enfermo al cual no se valora el ámbito espiritual, emocional, su sufrimiento y su concepción del mundo puede considerarse un paciente mal tratado, aunque le proporcionemos los mejores y más modernos procedimientos diagnósticos y terapéuticos. La integración del profesional de la salud mental en el equipo médico supone un requisito imprescindible para alcanzar los objetivos planificados. A diferencia del modelo de interconsulta al psicooncólogo más extendido en nuestro país, que propone una intervención esporádica, aislada y descontextualizada del resto de acercamiento terapéutico, el modelo adoptado por la Plataforma de Oncología, supone una intervención continuada y unitaria.

La Plataforma de Oncología permite la integración del psicooncólogo en el grupo terapéutico que trabaja como equipo médico. La experiencia demuestra que la

integración del psicólogo en el equipo es necesaria, útil y beneficiosa para el paciente y su familia, para el grupo terapéutico y para la sociedad.

Plataforma Quirúrgica:

A comienzos del 2010 se han realizado gestiones con D. Roberto Ferrándiz, Director Gerente de Hospital USP San Jaime para incrementar la aplicación de cirugía robótica mediante la reducción de los costes de los procedimientos, consiguiendo de PALEX S.A. una demora transitoria de los copagos pactados anteriormente.

Durante el año 2010 se ha impulsado la utilización del Robot Da Vinci en la cirugía del cáncer digestivo. Se ha realizado la primera pancreatometomía corporocaudal del páncreas, sin resección de bazo, y otras novedosas intervenciones incluyendo resección de gran quiste hepático, suprarrenalectomía derecha y pancreatometomía cefálica, además de otras operaciones sobre estómago, colon y recto. Se han realizado un total de 26 procedimientos de cirugía abdominal. También se ha incrementado la utilización del Da Vinci en Urología y se han iniciado los procedimientos para poder comenzar en Ginecología y Otorrinolaringología.

Área de la Mama:

El viernes 24 de Septiembre de 2010, se realizó la **V Sesión Interdisciplinaria de Actualización en Cáncer de Mama** conjuntamente con el Instituto Europeo de Oncología de Milán (Italia). En esta ocasión la jornada se centró preferentemente en los avances técnicos en diagnóstico y tratamiento del Cáncer de mama recurrente y metastático.

El panel de conferenciantes nacionales e Internacionales estuvo formado por la Dra. Silvia Dellapascua (Oncóloga Asistente de la Unidad de Investigación en Senología Medica del IEO), el Dr. Carlos Alberto Dussán, el Dr. Jose Farré Alegre, el Dr. Pere Gascón Vilaplana (Director de cursos presenciales del Master de Patología Mamaria de la Universidad de Barcelona), el Dr. Giovanni Ivaldi (Vicedirector del Departamento de Radioterapia. IEO), la Dra. Nuria Javaloyes, el Dr. Franco Nolé (Director de la Unidad de Investigación en Senología Médica. IEO), el Dr. Joseba Rebollo Liceaga, el Dr. Miguel Urioste Azcorra. (Investigador. Grupo de Genética Humana. Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas – CNIO) y la Dra. Ana Rita Vento. (Cirujana Vicedirectora de la División de Senología IEO). Las ponencias; discutieron aspectos de actualidad relacionados con la Biología Molecular de la enfermedad avanzada, las bases moleculares de las formas familiares y hereditarias de cáncer de mama, la Nueva Clasificación TNM (propuesta del IEO), Marcadores tumorales y otros Targets importantes en la Terapia, enfoque psicooncológico de la paciente con Metástasis, Conservación de la mama después de recurrencia local, papel de la Cirugía en el cáncer de mama estadio IV, Radioterapia en enfermedad avanzada, Líneas de tratamiento en enfermedad sistémica y Protocolo Multidisciplinario del Tratamiento de la Enfermedad Sistémica.

La jornada se ha convertido en una referencia local para actualizar y poner al día los conocimientos en esta especialidad.

Unidad de Genética Molecular

La genética molecular del cáncer permite la caracterización de los distintos tipos tumorales como base para un correcto diagnóstico y tratamiento. La Biología Molecular es complemento necesario de la Anatomía Patológica ya que permite distinguir tumores que morfológicamente son idénticos, pero que presentan características moleculares peculiares que los pueden encuadrar en grupos pronósticos definidos y/o hacerlos candidatos a tratamientos específicos.

La Genética Molecular permite también la caracterización molecular de genes que influyen en la disposición y metabolismo de algunos agentes antineoplásicos, así como la identificación de alteraciones genéticas que predisponen al cáncer.

El Laboratorio de Genética Molecular tiene como finalidad primordial el prestar soporte a la actividad clínica de la Plataforma de Oncología. Trata de cubrir todas las áreas de la oncología, como puede apreciarse en la lista de prestaciones actualizadas de este año 2010 que se muestra debajo.

El Laboratorio de Genética Molecular (también llamado Laboratorio de Patología y Genética Molecular) trabaja en relación estrecha con el departamento de Anatomía Patológica. También colabora con otros servicios de la Plataforma de Oncología como el de Farmacoterapia Personalizada mediante la determinación de polimorfismos relacionados con la farmacogenética de algunos agentes antineoplásicos.

Recientemente se ha puesto en marcha la aplicación clínica de una técnica genómica de "high-throughput", los microarrays de expresión, para tratar de determinar las dianas terapéuticas presentes en biopsias tumorales de pacientes oncológicos en estadios avanzados. La información proporcionada por esta técnica, complementada con otras técnicas, puede permitir la personalización de los tratamientos. La técnica también está disponible para otras aplicaciones.

Para su buen funcionamiento es necesaria la colaboración del Servicio de Cirugía Oncológica y también del de Radiología para la obtención de las biopsias de la manera más adecuada.

A estos estudios hay que añadir el haber completado la realización de 48 microarrays de expresión, correspondientes a 42 pacientes de cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos, que han servido de base para la puesta a punto de esta técnica.

Otras actividades menos habituales del Laboratorio incluyen la colaboración en trabajos de investigación con otros departamentos de la Plataforma de Oncología.

En definitiva las técnicas desarrolladas por el Laboratorio de Patología y Genética Molecular van dirigidas hacia la consecución de una ayuda diagnóstica así como

hacia la personalización de los tratamientos oncológicos. Cada vez resulta más patente que en oncología no es adecuado el algoritmo “one size fits all”.

Área de Laboratorios:

El Dr. F José Fernández Morejón asumió la dirección de Anatomía Patológica en Abril 2010. Posteriormente, en el año 2010 se ha consolidado el equipo profesional pendiente desde la marcha de la Dra. Doña Elena Evgenieva y posteriormente el cese del Dr. Jerónimo Forteza en Mayo y Junio de 2009 respectivamente. En Septiembre 2010 fue contratado el Dr. Severino Rey Nodar, para cumplir las necesidades asistenciales.

En Diciembre de 2010 tuvo lugar una Reunión de Laboratorios de la Plataforma de Oncología incluyendo Anatomía Patológica, Genética Molecular, Inmunología y Farmacocinética, con la finalidad de evaluar las necesidades y potenciar la interdisciplinariedad asistencial de los proyectos de farmacogenómica y genética molecular, con especial atención a la recogida y procesamiento de las muestras.

Se detalla a continuación el Acta de dicha Reunión, como documento base para desarrollar un servicio de alta calidad.

ACTA

El 12 Enero 2011 se ha mantenido una reunión para valorar la situación actual y confeccionar un programa dirigido a mantener y mejorar la calidad de los Laboratorios integrados en la Plataforma de Oncología.

La reunión ha consistido en la revisión del desarrollo de cada una de las áreas en sus tareas específicas y al mismo tiempo valorar la colaboración interdisciplinar en los diferentes procedimientos que lo requieren.

1. Anatomía Patológica: Necesidad de mantener e impulsar la calidad de la inmunohistoquímica. Se necesita renovar el contrato de control de calidad con la SEAP (unos 2.000 Euros anuales).
2. Se hará la puesta al día de reactivos de Inmunohistoquímica en plazo de un mes.
3. Se aumentará la presencia física de Patólogo en los procedimientos de quirófano y de diagnóstico (en radiología) por las necesidades de Microarrays. Los procedimientos de punción biopsia que se realicen por patólogos se asignaran a Anatomía Patológica.
4. El microscopio del Dr. Severino Rey está deteriorado y conviene su renovación. Se ha solicitado un presupuesto.
5. El procesador de tejidos de Anatomía Patológica y al criostato han dado señales de averías por desgaste debido al uso y van a necesitar en un plazo relativamente breve (tal vez en un año) su renovación.
6. Sala de autopsias. Pendiente desde hace 10 años.
7. Inmunología: El equipo de citofluorometría (actualmente obsoleto) está en depósito a cambio de reactivos pero hay un consumo bajo. Esto hace difícil renovar el equipo depositando uno más moderno. Es imprescindible mantener la calidad asistencial y se recomienda negociar con la empresa para cambiar el equipo y adecuar el justiprecio.
8. Las normativas de GMP de Laboratorio de Inmunología han sido exigidas por el Ministerio para la aprobación de algún programa de vacuna de cáncer (gp100 en melanoma). Se recomienda adecuar el flujo de aire acondicionado y separarlo del Laboratorio en el cuarto de cultivos. También debe llevarse al mismo cuarto el microscopio de fluorescencia. Debe disponerse de Protocolos escritos, que están en curso. Se recomienda una reunión con Dirección para ver los cambios necesarios.
9. También se ha valorado mejorar el lector de ELISA actualmente en uso por las determinaciones de citoquinas. El trasplante de médula incrementará las determinaciones

utilizando esta técnica y se están haciendo proyectos de medición de anticuerpos monoclonales por medio de esta técnica.

10. Genética Molecular: Conviene asegurar el óptimo almacenamiento de muestras (congeladas) para los controles de calidad de Microarrays.

11. Farmacocinética: Debe obtenerse el certificado de calidad de laboratorio, porque es un requisito para la expansión a otros centros y para solicitar subvenciones de investigación (varios proyectos en curso).

12. Todavía hay dificultades en la recogida y almacenamiento de las muestras de sangre de los enfermos en tratamiento fuera de las horas habituales, que no llegan en condiciones óptimas al Laboratorio. Se recomienda recordar desde Dirección (de Enfermería) a las enfermeras de la Unidad los criterios y normativas.

13. Personal ATL: Actualmente 2 ATL en Anatomía Patológica, una dedicada casi el 50% de la jornada a programa de lista espera de citología (se hacen 2 horas extras diarias). Conviene mejorar el control del ultracongelador dando la responsabilidad a una de las ATL, que tendrá que llevar registros y cambiar muestras almacenadas entre los contenedores porque la nevera de -80°C está saturada. Al mismo tiempo han aumentado las necesidades del Laboratorio de Genética (con las técnicas de Microarrays) e Inmunología (con las vacunas de aféresis-dendríticas), y además hay que cubrir mejor las ausencias por vacaciones de estos Laboratorios. Por este motivo se recomienda aumentar en una ATL compartida entre Anatomía Patológica y los otros Laboratorios.

Área de Farmacocinética (UFP, Unidad de Farmacoterapia Personalizada):

1. UFP: la respuesta a una necesidad asistencial.

El objetivo principal de los ensayos clínicos de nuevos antineoplásicos es identificar la pauta posológica óptima que proporcione la máxima eficacia antitumoral con una toxicidad mínima y manejable. Aunque la pauta posológica de los antineoplásicos frecuentemente se adapta a cada paciente en función de parámetros antropométricos, generalmente se observa una gran variabilidad en la respuesta clínica de los pacientes oncológicos tras la administración de los esquemas de quimioterapia. De hecho, aproximadamente el 30% de pacientes oncológicos tratados con pautas posológicas estándar están infradosificados, circunstancia que supone una de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico y que suele pasar inadvertida al confundirse con una buena tolerancia al tratamiento. Por el contrario, una excesiva exposición del organismo al fármaco puede originar toxicidad, con la consiguiente reducción de la intensidad o densidad de dosis que puede condicionar la obtención de resultados clínicos óptimos. Por tanto, la optimización farmacoterapéutica se plantea como una alternativa para incrementar la efectividad y minimizar la toxicidad de los esquemas de quimioterapia administrados a los pacientes oncológicos.

La monitorización de concentraciones plasmáticas de los antineoplásicos y/o los biomarcadores y la aplicación de criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos permite optimizar el tratamiento farmacológico, de forma que se adapta la dosificación de la quimioterapia a las necesidades individuales de cada paciente con el fin de maximizar la respuesta al tratamiento y minimizar la toxicidad derivada del mismo.

Numerosos estudios han demostrado que la monitorización farmacoterapéutica de los esquemas de quimioterapia contribuye a mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos oncológicos. Entre los ejemplos paradigmáticos destacan el caso del metotrexato, tenipósido y citarabina en leucemia linfoblástica aguda, carboplatino en cáncer de ovario, 5-fluorouracilo en cáncer colorrectal o inhibidores de tirosina

quinasas (TKIs) en leucemia mieloide crónica, cáncer de pulmón no microcítico y otros tumores sólidos.

La información obtenida en la monitorización farmacoterapéutica es especialmente útil en pacientes con respuestas anómalas o inusuales y no sólo cuando los resultados obtenidos son concordantes con la observación clínica, por ejemplo la ausencia de respuesta asociada a una baja concentración o síntomas de toxicidad y concentraciones elevadas. La investigación posterior para detectar las posibles causas puede aportar información sobre errores en la medicación, problemas de biodisponibilidad, incumplimiento, interacciones farmacológicas o la presencia de polimorfismos genéticos.

Ante las evidencias científicas del beneficio clínico que aporta la monitorización farmacoterapéutica de antineoplásicos al paciente oncológico, y el convencimiento que reducir la variabilidad farmacocinética y farmacodinámica de los tratamientos antineoplásicos redundaría en un beneficio clínico para el paciente, la Plataforma de Oncología del Hospital USP San Jaime crea en 2006 la Unidad de Farmacoterapia Personalizada (UFP). La visión de la Plataforma de Oncología es proporcionar al paciente el máximo beneficio clínico de su tratamiento integral. En este sentido, la Unidad de Farmacoterapia Personalizada se crea con la misión de proporcionar al paciente una farmacoterapia racional, segura y eficiente de forma integral y corresponsable con los demás profesionales sanitarios y, su objetivo es personalizar la farmacoterapia de los pacientes oncológicos para maximizar su respuesta al tratamiento, disminuir su riesgo de toxicidad y mejorar su calidad de vida.

Esta iniciativa ha sido merecedora de un Premio a las Mejores Ideas de la Sanidad 2010 concedido por Diario Médico.

La Unidad de Farmacoterapia Personalizada se ha estructurado en tres secciones operativas: Bioanálisis y Procesado de Muestras, Optimización Farmacoterapéutica y Análisis y Procesado de Datos. Estas tres unidades permiten dar la cobertura asistencial necesaria para personalizar la farmacoterapia de los pacientes oncológicos atendidos. Asimismo, se dispone de una sección de Calidad que garantiza la calidad de los procesos asistenciales llevados a cabo en la UFP y de un Comité Asesor Externo.

La función de la sección de Bioanálisis y Procesado de Muestras es la gestión integral de las determinaciones de fármacos y/o biomarcadores de respuesta (terapéutica o tóxica) en muestras biológicas de pacientes. Para ello son necesarios los siguientes procesos:

A. Desarrollo y validación de técnicas analíticas. La individualización posológica de los tratamientos antineoplásicos requiere la monitorización de las concentraciones de fármacos y/o biomarcadores de respuesta o toxicidad en muestras biológicas. Para ello, es necesario el desarrollo y la validación de técnicas analíticas para su determinación en muestras biológicas que sean exactas, precisas, reproducibles y fiables. En la UFP la priorización de las técnicas analíticas a desarrollar se basa en los siguientes criterios: número de

pacientes potencialmente beneficiarios de un ajuste posológico personalizado, existencia de técnicas analíticas descritas en la literatura, disponibilidad de recursos físicos para su puesta a punto y validación, así como la existencia de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos poblacionales previamente publicados en la literatura.

Las técnicas analíticas son validadas según los parámetros recogidos en las directrices reguladoras de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) en relación a linealidad, exactitud, precisión, límite de cuantificación, selectividad y recuperación. La selección del intervalo de concentraciones de la curva de calibrado se establece según el ámbito de concentraciones teóricas esperadas con las pautas posológicas utilizadas en la Plataforma de Oncología. Para cada técnica analítica se elabora su correspondiente Protocolo de Estudio de Validación e Informe de Resultados, redactados según los Procedimientos Normalizados de Trabajo y revisados según los estándares de calidad definidos en la UFP.

B. Protocolo de toma de muestras. La idoneidad de los tiempos de recogida de muestras es fundamental para garantizar la correcta interpretación de los resultados y realizar un ajuste posológico óptimo. Así, se establecen protocolos de toma de muestras, específicos para cada fármaco, en función de las características cinéticas del fármaco, del esquema de administración y de los límites de cuantificación de las técnicas analíticas desarrolladas, a la vez que se trata de minimizar el tiempo de permanencia del paciente en el hospital en la medida de lo posible. Sin embargo, para fármacos con una semivida biológica elevada, los tiempos de muestreo pueden prolongarse hasta varios días desde la administración. Para evitar que los pacientes ambulatorios tengan que volver al hospital los días siguientes a la administración de la quimioterapia, se ha diseñado un protocolo de envío de muestras biológicas que permite que el paciente pueda extraerse las muestras sanguíneas en su lugar de residencia y enviarlas al laboratorio de la UFP para su análisis, sin romper la cadena del frío. En dicho protocolo se detallan las instrucciones para la extracción y manipulación de las muestras, así como los tiempos de extracción y se incluye un teléfono de contacto para cualquier consulta.

En USP Hospital San Jaime, la toma de muestras es realizada por el personal de enfermería, previamente formado en la manipulación de las muestras, extracción a los tiempos establecidos, conceptos básicos de farmacocinética y los beneficios clínicos que la monitorización farmacocinética reporta al paciente. Para facilitar el trabajo y minimizar errores se ha diseñado, en colaboración con el equipo de enfermería, una hoja de recogida de muestras que incluye los datos del paciente, hora de inicio de la administración y tiempos reales de la toma de muestras. Esta hoja se envía junto con las muestras extraídas al laboratorio de la UFP.

C. Solicitud de monitorización y optimización de dosis. La solicitud de determinación de concentraciones plasmáticas de fármacos y optimización de dosis es realizada por el oncólogo clínico o bien por el responsable de la UFP cuando identifica pacientes potencialmente beneficiarios de un ajuste individualizado de dosis. Para ello, se ha diseñado una hoja de solicitud de

monitorización y optimización de dosis que incluye, además del tratamiento administrado, la información necesaria para que la interpretación de los resultados obtenidos en el bioanálisis sea correcta, como los datos clínicos, biométricos y bioquímicos del paciente y, en los casos necesarios, el genotipo de enzimas metabolizadores.

D. Gestión y determinación rutinaria de muestras. Las muestras plasmáticas son recepcionadas y validadas en el área de recepción de muestras por el técnico de laboratorio de la UFP. En este proceso se rechazan las muestras que llegan en mal estado (coaguladas o hemolizadas), con volumen insuficiente para su análisis o muestras recogidas en un tubo no apropiado o mal etiquetado. En el momento de la recepción se rellena el impreso de recepción de muestras y el registro informático destinado a tal fin. Asimismo, se comprueba que la hoja de recogida de muestras remitida por el personal de enfermería junto con las muestras está bien cumplimentado. En caso contrario, éste se devuelve al personal de enfermería para su correcta cumplimentación. Las muestras que no se analizan el mismo día de su recepción, son conservadas a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un máximo de 20 días.

El análisis rutinario de las muestras se realiza según los protocolos de determinación de muestras biológicas desarrollados para cada antineoplásico. Durante las determinaciones rutinarias se utilizan cuatro patrones de calibrado, de concentración conocida, preparados en la misma matriz biológica que las muestras a analizar. Estos patrones se utilizan para obtener la curva de calibrado que se considera válida si cumple los requerimientos establecidos por la FDA y EMEA. Como control de calidad de las determinaciones se incluye, en cada serie analítica, una muestra control de concentración conocida, intercalada aleatoriamente entre las muestras a analizar. A partir de la curva de calibrado, se interpolan los datos de concentración de las muestras plasmáticas de los pacientes.

La función de la sección de Optimización Farmacoterapéutica es la personalización del tratamiento antineoplásico en cada paciente, a partir de la información específica de cada paciente (concentración del fármaco en su matriz biológica y/o marcadores de respuesta farmacológica), del conocimiento de la acción farmacológica del esquema de quimioterapia en la población de pacientes subsidiarios de recibir este tratamiento y de la valoración multidisciplinar realizada junto con el equipo de oncología médica, que incluye la situación clínica del paciente, medicación concomitante y hábitos alimenticios para descartar interacciones medicamentosas así como otras patologías que presente el paciente.

Los procesos incluidos en la sección de Optimización Farmacoterapéutica son los siguientes:

A. Selección de la diana terapéutica de los tratamientos farmacológicos. Para optimizar los tratamientos en cada paciente es necesario definir dianas o ámbitos terapéuticos que proporcionen la máxima eficacia con una toxicidad mínima o manejable. Para ello, se revisa la literatura científica con objeto de seleccionar los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, área bajo la curva) o marcadores

subrogados de toxicidad (por ejemplo, neutropenia) que mejor correlacionen con la eficacia de cada antineoplásico.

B. Modelos farmacocinéticos poblacionales. La optimización de los tratamientos mediante análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) exige disponer de modelos farmacocinéticos poblacionales para cada antineoplásico que vaya a ser monitorizado. Tras revisar la literatura, se seleccionan los modelos farmacocinéticos establecidos con poblaciones representativas de los pacientes de USP Hospital San Jaime, tratados con los mismos esquemas de quimioterapia. Estos modelos se implementan en el programa informático NONMEM. Para comprobar la correcta implementación del modelo estructural de la literatura, se realizan simulaciones de distintos individuos con diferentes valores de superficie corporal, varios escenarios de dosificación y distintas covariables antropométricas, fisiológicas y/o biofarmacéuticas y se comprueba si las curvas de niveles plasmáticos de estos pacientes presentan un perfil similar a los obtenidos en las publicaciones de referencia.

C. Análisis farmacocinético/farmacodinámico individual. Teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas, así como la información clínica necesaria, por ejemplo el valor de creatinina en los tratamientos con platinos, y el modelo poblacional seleccionado de la literatura, se calculan, mediante estimación bayesiana, los parámetros farmacocinéticos individuales de cada paciente. Por otra parte, en función de la dosis administrada al paciente y de los parámetros farmacocinéticos poblacionales, se obtiene el intervalo de predicción de concentraciones plasmáticas correspondientes al 50 % de la población, de forma que un paciente que se comporte como la media de la población presentaría niveles plasmáticos dentro de dicho intervalo.

D. Optimización de tratamientos y algoritmos de actuación. En función de los resultados del bioanálisis y del análisis farmacocinético se determina si el paciente se encuentra en ámbito terapéutico, en cuyo caso se mantiene el esquema de dosificación y se monitorizan al menos los dos siguientes ciclos de quimioterapia para confirmar el mismo comportamiento cinético del fármaco. En aquellos pacientes que no están en ámbito terapéutico, se realizan simulaciones en distintos escenarios de dosificación, con los modelos farmacocinéticos de la literatura y los parámetros farmacocinéticos individuales del paciente. Estas simulaciones permiten predecir las concentraciones plasmáticas del paciente con cada dosis simulada, y en base a ello y a su situación clínica, decidir la dosis óptima. En el siguiente ciclo, tras la administración de la dosis establecida, se repite el proceso descrito para el primer ciclo y se evalúa si el paciente está en ámbito terapéutico. Asimismo, se comprueba si la predicción de las concentraciones plasmáticas realizada tras el primer ciclo coincide con las concentraciones plasmáticas experimentales. En caso necesario, se optimiza de nuevo la dosis para el siguiente ciclo. Ese proceso se repite durante tres/cuatro ciclos, hasta que el ajuste posológico realizado se considere predictivo del comportamiento farmacocinético del fármaco en los siguientes ciclos. A partir de este momento se dejan de monitorizar los niveles plasmáticos de forma rutinaria y se realiza el seguimiento farmacoterapéutico del paciente. La actuación farmacoterapéutica en cada caso es protocolizada a través de algoritmos de

dosificación que han sido desarrollados en la UFP y que aúnan información clínica, bioquímica, farmacocinética y, si procede, información genética.

E. Informe farmacoterapéutico. Los resultados de la optimización de tratamientos se reflejan en un informe farmacoterapéutico individualizado que incluye los resultados del bioanálisis, del análisis farmacocinético y la recomendación de la pauta posológica óptima (dosis, intervalo posológico y duración de la perfusión). Asimismo, se detallan las razones para continuar, modificar, retrasar o suspender el tratamiento y se indica la alternativa farmacoterapéutica y el plan de inicio del nuevo tratamiento. Los informes emitidos se incluyen en la historia clínica del paciente tanto en soporte informático como en papel.

F. Seguimiento farmacoterapéutico. El seguimiento farmacoterapéutico se realiza en colaboración con el equipo interdisciplinar de la Plataforma de Oncología. Desde la UFP se evalúa la idoneidad de las pautas de tratamiento instauradas a través de la revisión de las historias clínicas, entrevistas con el paciente tras la administración de la quimioterapia y revisión de las analíticas con el fin de comprobar que no se produce toxicidad derivada del tratamiento. Por otra parte, el equipo interdisciplinar de la Plataforma de Oncología realiza el seguimiento del paciente en términos de eficacia clínica mediante pruebas diagnósticas (resonancias, PET, etc) que permitan comprobar la remisión, estabilización o progresión de la enfermedad.

La función de la sección de Análisis y Procesado de Datos se centra, a nivel interno, en el desarrollo de modelos farmacocinéticos poblacionales para cada antineoplásico monitorizado, a partir de los datos generados en la sección de Bioanálisis y Procesado de muestras y la sección de Optimización Farmacoterapéutica para adecuar los parámetros PK/PD de la literatura a nuestra población de pacientes. A nivel externo, esta sección ofrece consultoría a la industria farmacocinética y/o biotecnológica en el desarrollo de nuevos fármacos y realiza el análisis de datos procedentes de distintos ensayos clínicos.

La sección de Calidad tiene como objetivo gestionar y garantizar la calidad de los procesos realizados en la UFP. Para ello, se ha implementado un sistema de gestión de la calidad y se han redactado los Procedimientos Normalizados de Trabajo que describen los procesos llevados a cabo por la UFP desde la recepción, validación y conservación de las muestras sanguíneas de los pacientes en condiciones adecuadas para su correcta manipulación hasta la generación del informe de resultados y el archivo de los registros obtenidos. La sección de Calidad garantiza la calidad y fiabilidad de los datos obtenidos en la sección de Bioanálisis y Procesado de Muestras y la correcta interpretación de los mismos por la sección de Optimización Farmacoterapéutica, en función de la situación clínica del paciente, medicación concomitante, etc. Desde la sección de Calidad se revisan los puntos críticos del trabajo diario del laboratorio y se asegura el cumplimiento de las normas de calidad en cada estudio, desde la revisión del correspondiente Protocolo hasta la redacción del Informe Final de resultados, de forma que todos los estudios que se realicen sigan los estándares de calidad de los laboratorios de bioanálisis.

La UFP cuenta con un Comité Asesor Externo formado por expertos de reconocido prestigio científico que asesoran, entre otros temas, en materias como

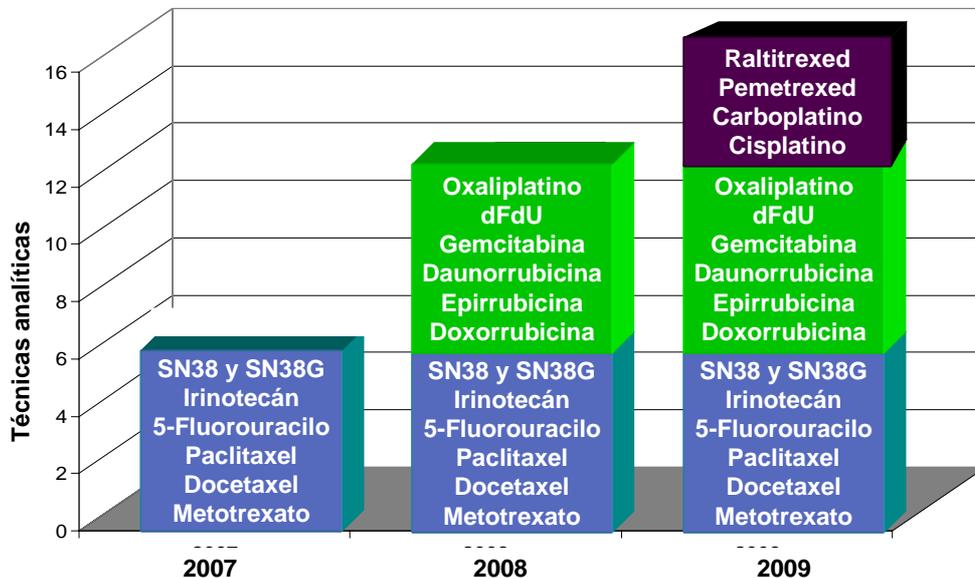
Garantía de Calidad y Modelización y Simulación Farmacocinética y Farmacodinámica.

La puesta en marcha de la UFP se inició con menos de dos equivalentes a jornada completa y en dos años se incrementó en un 50% en función del aumento de la demanda del servicio.

El personal de la UFP tiene formación específica y experiencia reconocida en el campo de la farmacoterapéutica, farmacocinética y farmacodinamia clínicas, análisis farmacocinético y farmacodinámico poblacional y en técnicas de modelización y simulación, así como en el manejo de equipos de laboratorio y en el desarrollo y validación de técnicas analíticas y análisis rutinario de muestras. La gestión de la calidad de las actividades desarrolladas en la UFP es realizada por personal con formación específica en Garantía de Calidad.

El espacio físico destinado a la UFP se ubicó en la planta baja del USP Hospital San Jaime, junto al Servicio de Farmacia y el Servicio de Medicina Nuclear, con un área total de 60 m². Se dividió en dos dependencias, una zona destinada a despacho y otra a laboratorio cuya estructura se muestra en la Figura 2. El despacho está dotado con ordenadores donde se han instalado los programas informáticos necesarios para las actividades de la UFP como Sigma Plot, NONMEM y S-plus. Los ordenadores están conectados en red al sistema informático del Hospital para disponer de acceso inmediato a las historias clínicas de los pacientes oncológicos. En el laboratorio, se ha diferenciado la zona destinada a la recepción de muestras biológicas y el laboratorio propiamente dicho, donde se ubican los equipos necesarios para la actividad rutinaria del mismo y que se enumeran a continuación: congelador -80 °C, frigorífico -4 °C, campana de flujo laminar, analizador TDX, centrífuga para tubos eppendorf, centrífuga para tubos de hasta 10 mL de volumen, pH-metro, agitador magnético, estufa de desecación, termodesinfectadora, balanza de precisión, sistema de purificación de agua Millipore Elix, bala de nitrógeno, baño termostatzado, agitador Vortex, equipo de extracción en fase sólida Vacuum Manifold, equipo de filtración y el equipo de cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detector ultravioleta y detector de fluorescencia.

En los tres años de funcionamiento de la UFP se han desarrollado y validado 16 técnicas analíticas para la determinación en muestras plasmáticas de antineoplásicos del grupo de los taxanos y antraciclina, entre otros (Figura 3). Debido a la falta de instrumental para realizar espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplado inductivamente, la determinación de las concentraciones de antineoplásicos derivados del platino se ha externalizado al centro tecnológico AINIA, quien también ha desarrollado y validado las técnicas analíticas para los fármacos citados de acuerdo a los procedimientos normalizados de trabajo de la UFP. Para cada técnica analítica se ha elaborado el correspondiente Protocolo de Estudio de Validación e Informe de Resultados y se ha desarrollado e implementado el protocolo para la extracción de muestras de sangre y la determinación rutinaria de cada fármaco en plasma. La evolución anual de la validación de las técnicas se muestra en la Figura 3. Todas ellas cumplen los requerimientos establecidos por las agencias reguladoras, FDA y EMEA, por tanto, las técnicas analíticas desarrolladas se consideran válidas para la determinación de antineoplásicos en plasma humano.



Evolución anual del desarrollo y validación de técnicas analíticas

La disponibilidad de estas técnicas ha hecho posible que se puedan monitorizar de forma rutinaria el 60% de los tratamientos antineoplásicos administrados en la Plataforma de Oncología.

La puesta en marcha de nuevas técnicas analíticas para la determinación en plasma de los fármacos antineoplásicos mencionados en el apartado anterior ha exigido desarrollar los modelos farmacocinéticos correspondientes para su individualización posológica. Así, tras la revisión de la bibliografía, se han seleccionado e implementado los modelos farmacocinéticos poblacionales de paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, irinotecan, doxorubicina, epirrubicina, daunorrubicina, gemcitabina, oxaliplatino, cisplatino, carboplatino, pemetrexed y raltitrexed en el programa informático NONMEM. Asimismo, se ha desarrollado un modelo de informe farmacoterapéutico que incluye la recomendación, orientativa, no vinculante, respecto a la pauta posológica óptima de los tratamientos farmacoterapéuticos basados en los fármacos mencionados.

La optimización de los tratamientos se inició en junio de 2007. Desde el inicio hasta diciembre de 2010 se ha realizado la caracterización farmacocinética en 351 pacientes en tratamiento con los antineoplásicos mencionados. Esto ha conllevado la elaboración de 1126 informes farmacoterapéuticos para la optimización de la pauta posológica. Además, en 540 ciclos de quimioterapia se ha recomendado no monitorizar las concentraciones plasmáticas de los fármacos mencionados pues en estos pacientes el ajuste posológico realizado en ciclos anteriores se consideró predictivo del comportamiento farmacocinético del fármaco en ciclos posteriores. En consecuencia, la UFP ha aportado su valor añadido a la atención del paciente en 1666 ciclos de quimioterapia, alcanzando una cobertura global del 82%.

Cabe destacar que la optimización de los tratamientos de quimioterapia es compleja puesto los esquemas de quimioterapia incluyen varios agentes. En la Unidad de Farmacoterapia Personalizada, se realiza la optimización conjunta de los diferentes agentes antineoplásicos de cada esquema de quimioterapia utilizados en una determinada patología. De esta forma, es posible identificar mejor la causa subyacente de la toxicidad iatrogénica si esta se produce y, por tanto, disminuir únicamente la dosis del agente responsable, o bien, seleccionar qué antineoplásico está infradosificado y requiere un aumento de dosis. Así, en actualidad, se realiza la optimización de los tratamientos indicados en pacientes con cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y gastrointestinales, cáncer de ovario, útero y cérvix, cáncer de páncreas, cáncer renal, linfomas y sarcomas.

La sección de Optimización Farmacoterapéutica ha elaborado distintos escritos de información al paciente así como documentos para dar a conocer la actividad de la UFP, tanto a pacientes como a familiares y a profesionales sanitarios, de tal forma que todos puedan comprender mejor el beneficio potencial de la personalización de sus tratamientos mediante la monitorización farmacoterapéutica.

Como resultado del trabajo realizado en esta sección se han realizado, a nivel interno, diversas recomendaciones farmacoterapéuticas que han permitido optimizar el tratamiento farmacoterapéutico y/o mejorar el manejo de la toxicidad iatrogénica en diferentes situaciones. Entre las recomendaciones realizadas destacan las siguientes:

- En el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico con el esquema de quimioterapia IPC (irinotecán 120 mg/m^2 + paclitaxel 80 mg/m^2 + cisplatino 40 mg/m^2) se ha evaluado la posibilidad de aumentar la dosis inicial de los fármacos citotóxicos sin provocar un aumento significativo de la principal toxicidad, la neutropenia. A través de la modelización y simulación farmacocinética y farmacodinámica se ha concluido que aumentar la dosis de irinotecan a 150 mg/m^2 no aumentaría significativamente la neutropenia y se podría aumentar la eficacia de este esquema de quimioterapia.

- Para el manejo de la diarrea en pacientes en tratamiento con irinotecan se ha recomendado la administración concomitante de neomicina vía oral. Este antibiótico reduce la exposición al metabolito activo de irinotecan, el SN-38, a nivel intestinal y, por tanto, reduciría la frecuencia y severidad de la diarrea a la vez que permitiría evitar reducciones de dosis de irinotecan asociadas a dicha toxicidad.

- La dosificación de oxaliplatino en HIPEC se realizaba en base a la superficie corporal (BSA). Los resultados del estudio farmacocinético y farmacodinámico realizado por la UFP sugieren que dosificar oxaliplatino en función del volumen de líquido de instilación garantizaría que la concentración de fármaco en la cavidad peritoneal fuese similar entre los distintos pacientes y permaneciese relativamente constante durante la duración de la HIPEC, sin alterar el perfil de toxicidad.

A nivel externo, se han establecido contratos de investigación para el análisis y procesado de datos procedentes de una empresa farmacéutica y de un Instituto de Investigación.

Se han desarrollado los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) dirigidos a garantizar la calidad e integridad de los datos obtenidos en el laboratorio de la UFP, según el Real Decreto 1369/2000, por el que se establecen los principios de buenas prácticas de laboratorio (BPL). Los PNT se han clasificado en 5 categorías en función del objetivo de los mismos; PNT Generales, PNT correspondientes a equipos, PNT de materiales y reactivos, PNT de métodos de ensayos y PNT pertenecientes a la Unidad de Garantía de Calidad.

A. PNTs Generales

- Elaboración de Procedimientos Normalizados de Trabajo
- Formación, Adiestramiento y Capacitación del Personal
- Generación y Mantenimiento de las Fichas Descriptivas de los puestos de trabajo
- Generación y Mantenimiento de los Currículum Vitae
- Distribución del Laboratorio de la Unidad de Farmacoterapia Personalizada

B. PNTs Equipos

- Generación y Mantenimiento de las Fichas de Equipos
- Etiquetado para Identificar los Estados de Calibración y Mantenimiento de Equipos
- Funcionamiento y Mantenimiento del Sistema de extracción en fase sólida
- Gestión de muestras en Nevera y Congelador
- Calibración y Mantenimiento de Pipetas
- Funcionamiento y Mantenimiento del Cromatógrafo HPLC-UV/Visible
- Uso, Calibración y Mantenimiento la Balanza
- Funcionamiento y Mantenimiento de la Centrífuga
- Funcionamiento y Mantenimiento de la Campana de Gases
- Uso y Mantenimiento de Neveras y Congeladores
- Funcionamiento y Mantenimiento de Sistema de Purificación de Agua MI-001
- Manejo, Calibración y Mantenimiento del pH-Metro GLP 21 (Crison)
- Funcionamiento y Mantenimiento Bala de Nitrógeno Comprimido (Alphagaz N2)
- Funcionamiento y Limpieza del Agitador Magnético Micromix 8L
- Funcionamiento y Limpieza del Vórtex Reax Top

C. PNTs Materiales y Reactivos

- Gestión de Productos de Ensayo y Referencia
- Gestión de Pedidos, Recepción, Etiquetado, Almacenamiento y Eliminación de Material y Reactivos
- Custodia de especímenes
- Etiquetado, Conservación y Validez de Disoluciones
- Limpieza de Instalaciones, Material Fungible y Aparatos
- Gestión de residuos

D. PNTs Métodos de ensayo

- Desarrollo y validación de técnicas analíticas
- Determinación de Fármacos en fluidos biológicos
- Recogida de Datos Primarios
- Gestión de Libretas de Recogida de Datos Primarios
- Filtración a vacío
- Adquisición y procesado de cromatogramas

E. PNTs Garantía de Calidad

- Organización y Funciones de la Unidad de Garantía de Calidad
- Elaboración de Informes de inspección
- Auditoría del Informe Final
- Auditoría del Protocolo de Estudio
- Realización de inspecciones

Asimismo, se ha revisado la documentación referente a la monitorización de los fármacos según los procedimientos normalizados de trabajo. Dicha documentación incluye los protocolos de validación e informes de resultados para cada antineoplásico monitorizado, protocolos de determinación en muestras biológicas para cada antineoplásico, hojas de solicitud de monitorización, registro de toma de muestras, control del circuito que siguen las muestras, registro de recepción, almacenamiento y conservación de muestras y registro de la valoración analítica de las muestras. Además se han diseñado los registros para la utilización de los distintos equipos del laboratorio de la UFP y el registro de entrada y salida de muestras y productos del congelador y de la nevera.

Para garantizar la trazabilidad de la información relativa a cada paciente monitorizado, se ha desarrollado un protocolo de archivo de documentación en soporte informático y en papel.

La sección de Calidad ha fijado los indicadores de actividad y calidad asistencial que se detallan a continuación:

A. Indicadores de la actividad asistencial: Se ha calculado el número de determinaciones de fármacos y de informes farmacoterapéuticos emitidos con periodicidad anual y la media de determinaciones e informes por día. En base a ello, se ha calculado la relación entre el número de ciclos monitorizados/pacientes, indicativo del nivel de seguimiento de los pacientes en el periodo de estudio.

Hay que tener en cuenta que en 2007 la monitorización de fármacos se inició en junio y por tanto los resultados corresponden a un periodo de 7 meses. Durante el año 2008 se valoraron 1681 muestras plasmáticas. Con la incorporación de pemetrexed, raltitrexed y los derivados de platino el número de muestras analizadas en 2009 fue de 2182, un 30% más respecto al año anterior. Ello supone que durante el año 2008 la media de determinaciones por día fue de 6.5 mientras que en 2009, la media se situó en 8.5 determinaciones por día.

Respecto a los informes farmacoterapéuticos emitidos, en 2009 se ha producido un incremento del 44% respecto a la actividad desarrollada en 2008. Con ello, la actividad de la UFP medida por el número promedio de informes farmacoterapéuticos por día es de 0.6 en 2007, 1.6 en 2008 y 2.3 en 2009.

El número de pacientes beneficiarios de un ajuste posológico se ha incrementado un 25% en el año 2009 respecto al año 2008. Así, la media de ciclos monitorizados por paciente ha sido de 2.6 en 2007, 3.0 en 2008 y de 3.5 en 2009.

B. Indicadores de calidad asistencial. En función de las recomendaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, se han definido los siguientes indicadores de calidad asistencial:

1. Validación de la calidad de las muestras recibidas: Este indicador se define como la relación entre el número de muestras de sangre rechazadas en el momento de su recepción y el número total de muestras procesadas. Los aspectos a considerar para el rechazo de las muestras son: volumen insuficiente,

tubo de recogida de muestra incorrecto o mal etiquetado y muestras extraídas por la misma vía de administración del fármaco. Con este indicador se evalúa por una parte, la idoneidad de las muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas y por otra parte, la adecuada formación del personal de enfermería. La periodicidad de cálculo de este indicador es trimestral.

En la tabla se muestran los resultados de la validación de las muestras de sangre recibidas en función de los criterios de rechazo establecidos. Como se observa, todas las muestras fueron extraídas por una vía adecuada (brazo contralateral a la administración) y depositadas en el tubo de recogida apropiado, correctamente etiquetado. En el año 2007 se recibieron en total 551 muestras de las que fueron rechazadas 15 (2.8%) por presentar un volumen insuficiente para la determinación analítica. En el año 2008 se recibieron en total 1694 muestras de las que fueron rechazadas 13 (0.8%) por presentar un volumen insuficiente para la determinación analítica. En el año 2009 de las 2209 muestras recibidas fueron rechazadas 23 muestras (0.9%) por volumen insuficiente y 4 muestras por hemólisis (0.2%).

Tabla 2. Cumplimiento de los criterios de validación de las muestras de sangre recibidas en la Unidad de Farmacoterapia Personalizada. (Periodo junio 2007 a diciembre 2009).

Criterio	2007	2008	2009
Tubo de recogida de muestra correcto	100 %	100 %	100%
Vía de extracción de muestra adecuada	100 %	100 %	100%
Volumen de muestra apropiado	97.2 %	99.2 %	99.1%
Muestra en buen estado (no hemolizada o coagulada)	100 %	100 %	99.8%

2. Cobertura de la optimización de los tratamientos en el paciente: Se define como la relación entre el número de pacientes monitorizados y el número total de pacientes potencialmente beneficiarios de un ajuste posológico. Este indicador aporta información sobre el grado de respuesta de la UFP a las necesidades estimadas de monitorización. La periodicidad para la evaluación de este indicador es anual.

Se ha realizado la caracterización farmacocinética de, al menos, un fármaco antineoplásico en 51 pacientes durante 2007, 133 pacientes durante 2008 y en 167 pacientes durante 2009, lo que indica una cobertura de 29%, 87% y de 89%, respectivamente. Cabe señalar que en la mayoría de los pacientes (37.5%) se optimizaron simultáneamente los esquemas de dosificación de dos agentes antineoplásicos.

En consecuencia, la UFP ha conseguido aportar su valor añadido a la atención del paciente en 1500 ciclos de quimioterapia de los 1736 ciclos de quimioterapia

potencialmente optimizables y alcanzar una cobertura del 86.4% en el periodo de tiempo estudiado.

3. Aceptación de las recomendaciones propuestas en el informe farmacoterapéutico: Se define como la relación entre el número de informes farmacoterapéuticos en los que la recomendación ha sido aceptada por el oncólogo clínico y el número total de informes farmacoterapéuticos emitidos. Este indicador aporta información sobre la implicación del oncólogo en la aceptación de estas recomendaciones y su aplicación en la práctica clínica. La evaluación del grado de adherencia a las recomendaciones posológicas se realiza con periodicidad anual.

El grado de aceptación de las recomendaciones farmacoterapéuticas por el equipo de oncología médica es, en global, superior al 86% (IC 95%: 83.9 a 88.5%). Desglosado en función del tipo de recomendación realizada, mantenimiento de dosis, aumentos y disminuciones el grado de aceptación ha sido de un 90%, 75% y 76% respectivamente. Es importante resaltar fármacos como 5-fluorouracilo e irinotecan con recomendaciones de aumentos de dosis entre un 10-30% respecto a la dosis estándar o incluso casos aislados de aumentos superiores al 60%, con una aceptación por el oncólogo próxima al 80%. Queda patente que la decisión de aumentar la dosis estándar basada en el análisis farmacocinético individual es aceptada por el oncólogo en la mayoría de los casos. Hay que señalar que la incidencia de toxicidad grado III y grado IV en estos casos fue inferior al 5%.

En el ámbito de la investigación, la UFP ha conseguido financiación (38.964 euros) procedente de IMPIVA para el desarrollo de técnicas analíticas para la determinación de anticuerpos monoclonales en muestras sanguíneas. Se han publicado 12 trabajos en revistas de elevado impacto y se han presentado 3 comunicaciones y 2 ponencias tanto en congresos nacionales como internacionales. Se han dirigido dos trabajos de investigación para la obtención del Diploma de Estudios Avanzados y se están dirigiendo dos Tesis Doctorales cuya defensa está prevista para 2011. Asimismo, diversas revistas científicas han solicitado la participación del personal de la UFP como revisores para evaluar la publicación de artículos de investigación y como miembros del comité editorial. Por último, se ha establecido un convenio de colaboración en materia de investigación con la Universidad Miguel Hernández (UMH), que permite recibir a profesores de la UMH en calidad de investigadores invitados y realizar diversos proyectos de investigación y publicaciones de forma conjunta.

En el ámbito docente, la UFP ha participado, entre otras, en “XXVI Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica” organizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca y el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Salamanca y en el “Máster en Investigación Clínica” organizado por MPG en colaboración con la universidad Camilo José Cela.

4. CARCINOMA COLO-RECTAL (CCR)

Entre Septiembre 2010 y Marzo 2010 de acuerdo con los datos del Registro de Tumores de la Plataforma de Oncología han sido tratados 365 pacientes con CCR, de los cuales 36 han sido referidos para cirugía exclusivamente, 82 para radioterapia exclusivamente y 247 han recibido el tratamiento completo interdisciplinar (67,6%). Se han evaluado los resultados de los 247 pacientes tratados por la Plataforma de Oncología.

La revisión de cáncer colorrectal se describe en el artículo *“Cancer colo-rectal: Resultados del abordaje interdisciplinario de la Plataforma de Oncología del Hospital USP San Jaime de Torre Vieja”* J. Rebollo, B. Valenzuela, P. Bretcha, I. Azinovic, J. Farré, A. Crespo, M. Sureda, R. González-Manzano, F. García-Cases, FJ. Fernández Morejón, CA. Dussán, R. Cañón, B. Vázquez, EM. Martínez-Navarro, FJ. Pena, C. Redal, M. Duarte, N. Javaloyes y A. Brugarolas, pendiente de publicación en revista internacional de referencia.

El seguimiento medio de toda la serie presentada es de 81 meses, y solamente 8,6% tienen un seguimiento inferior a los 2 años.

Los resultados han sido evaluados en tres series: carcinoma colorrectal (CCR) localizado (68 enfermos), carcinoma colorrectal metastático después de un intervalo libre de enfermedad después del tratamiento local inicial (66 enfermos) y finalmente carcinoma colorrectal metastático de comienzo (82 enfermos).

El análisis demográfico demuestra diferencias estadísticamente significativas en las tres series. La edad media es de 69 años, 64 años y 58 años, respectivamente. El lugar de residencia del paciente está a menos de 150 Km. en 86,6% en CCR localizado, 69,2% en CCR metastático de intervalo y 53,7% en CCR metastático sincrónico. La tasa de patología médica concomitante ha sido elevada en las tres series, especialmente la de CCR localizado (42,6%). Se ha encontrado una elevada tasa de segundos tumores primarios no relacionados en las tres series de CCR (13,4%) además de los segundos tumores primitivos de colon y recto (3,2%).

Estos datos indican una selección adversa de los enfermos, es decir, que han sido referidos a la Plataforma de Oncología pacientes con factores de mal pronóstico en todas las series. Las diferencias demográficas han sido estadísticamente significativas.

CCR localizado:

Predomina el cáncer de recto (36,7%) y la localización del tumor rectal ha sido inferior a los 6 cm del margen anal en 7 pacientes (20%). Excluyendo los enfermos con cáncer de recto, la incidencia de estadio III (metástasis ganglionares) ha sido elevada en la muestra de pacientes de esta serie (39,7%).

La resección quirúrgica inicial demuestra la distribución esperable, con la excepción del reducido número de resecciones abdominoperineales (operación de Miles) (10,3%) en relación al número de resecciones anteriores de recto (51,4%). La extensión de la enfermedad en pacientes con doble tumor primario de colon y recto ha conducido a efectuar 2 colectomías subtotales.

Los procedimientos quirúrgicos en CCR localizado han incluido, intervención quirúrgica urgente por abdomen agudo séptico (perforación tumoral, absceso en Douglas o fístula tumoral) (7,3%), resección laparoscópica (8,9%), resección visceral múltiple por T4 (4,4%) y radioterapia intraoperatoria del lecho tumoral (10-12 Gy mediante haz de electrones de 9-12 MeV) en 2 pacientes. Se ha administrado quimio-radioterapia preoperatoria a 17 pacientes, es decir al 68% de los pacientes con cáncer de recto, en función de los resultados de los estudios de imagen preoperatorios.

En CCR localizado no se ha administrado quimioterapia postoperatoria por diferentes motivos a 21 pacientes (30,9%) de los cuales 5 (23,8%) han presentado recaída o metástasis. Dos enfermos de estos enfermos han sido tratados con intención curativa mediante cirugía de rescate pélvica uno y mediante resección de metástasis pulmonar única el otro. Los demás han fallecido por metástasis de CCR.

Los factores asociados a la omisión de la quimioterapia complementaria han sido la presencia de estadio II y la localización de tumor primario de colon, no de recto. Por el contrario han sido tratados con quimioterapia complementaria 47 enfermos (69,1%), incluyendo la mayor parte de enfermos con cáncer de recto (95,6%), el 76,5% de los pacientes con Estadio III N1, y el 81,8% de los pacientes con Estadio III N2. La distribución de pautas de quimioterapia ha sido 5 Fluorouracilo o análogos (UFT en pacientes de bajo riesgo y/o edad avanzada) en 44,6%, FOLFOX o similares en 27,6%, y cuádruple terapia incluyendo 5 Fluorouracilo, Acido Folínico, Oxaliplatino e Irinotecan en pacientes de alto riesgo 27,6%. La mortalidad atribuible al tratamiento ha sido 4,2% (2 pacientes), por muerte postoperatoria y parada cardiorrespiratoria.

La supervivencia media es superior a los 52 meses. Hay 50 enfermos (73,5%) censados vivos sin enfermedad, de los cuales 31 han superado los 5 años desde el diagnóstico, y un enfermo censado vivo con enfermedad (1,5%). Ha habido 5 éxitos debidos a CCR (7,4%) y 4 éxitos ocasionados por un segundo tumor maligno (5,9%). Hay 6 enfermos perdidos al seguimiento (8,8%).

La curva de supervivencia está reflejada en la Figura 1. No es posible, por el carácter limitado de la serie, desglosar los pacientes por estadios I, II y III, pero los resultados demuestran una curva acumulativa asimilable a estadios más precoces de la enfermedad.

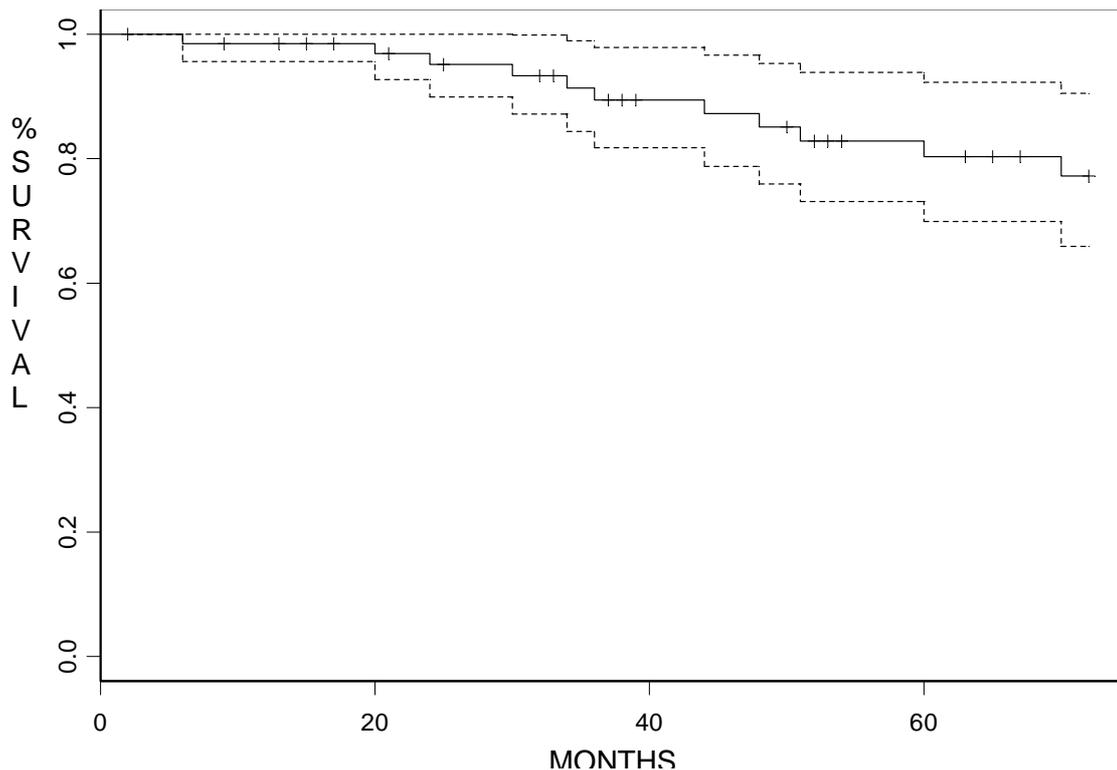


Figura 1. Supervivencia actuarial de CCR estadio localizado.

CCR metastático con intervalo:

En esta serie se han evaluado 66 pacientes, 7 de los cuales provienen de la serie de CCR localizado que han presentado recaída o metástasis. El resto de enfermos, 59 pacientes (89,4%) han sido tratados por la Plataforma de Oncología una vez se ha diagnosticado la recidiva o metástasis.

La recaída tumoral ha sido de órgano o compartimiento único en 68,1% de los pacientes, predominando el abdomen (peritoneo y vísceras huecas) (34,8%) seguido de metástasis hepáticas exclusivas (19,7%) y en tercer lugar metástasis pulmonares exclusivas (13,6%). La mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas (53,8%) o pulmonares (77,7%) presentaban criterios de inoperabilidad. Por otra parte se han detectado metástasis viscerales múltiples en 31,8% de los pacientes.

El tratamiento ofrecido por la Plataforma de Oncología en situación de recidiva ha sido habitualmente quimioterapia de inducción y en caso de obtenerse una respuesta favorable efectuar la consolidación de las metástasis en los casos que se consideraron factibles.

La quimioterapia de inducción ha consistido en las pautas con los agentes habituales (FOLFOX, FOLFIRI y similares) (90,9%), aunque en pacientes tratados con intención de consolidar la respuesta se ha utilizado en primera línea la combinación de tres agentes, tipo FOLFOXIRI (39,4%), cuando no se había demostrado resistencia a dicha combinación, o la combinación basada en

Irinotecan, Mitomicina C y Raltitrexed (CMT) (24,2%), en caso contrario, para inducción de respuesta (Tabla 10).

También se han administrado combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales (42,4%), aunque las indicaciones terapéuticas para estos agentes han ido surgiendo durante los últimos años del período analizado. La utilización de Bevacizumab se ha omitido en aquellos pacientes en los que se preveía una operación quirúrgica de rescate de la enfermedad residual después de obtener respuesta a la quimioterapia, por lo que en muchos casos ha sido una opción utilizada frente a enfermedad avanzada resistente a varias líneas de quimioterapia. Se ha comprobado en esta serie que la utilización de anticuerpos monoclonales no ha sido la habitual en fases más precoces de la enfermedad.

En estos pacientes se han efectuado estudios de Biología Molecular incluyendo determinación del estado de k-ras, polimorfismos de UGT1A1*, y otros estudios cuyos resultados precisan un análisis más detallado del que se ha realizado en esta revisión.

Se han administrado 202 líneas de tratamiento entre los 66 pacientes, es decir un promedio de 3,1 líneas de quimioterapia por paciente. Además, se ha administrado quimioterapia intraarterial hepática en 8 pacientes (12,1%) e inmunoterapia en 14 pacientes (21,2%). Los pacientes que han recibido inmunoterapia de mantenimiento habían recibido una citorreducción tumoral óptima manteniendo la situación de alto riesgo, exhibiendo respuesta tumoral sin haberse realizado un tratamiento curativo de consolidación (erradicación completa de las lesiones residuales) y se han tratado con dosis bajas de Interleukina 2 y ácido cis-retinoico, siguiendo la pauta de Recchia (69).

El rescate metastático después de obtener una remisión tumoral ha contemplado la realización de cirugía pélvica de la enfermedad residual (22,7%), la resección hepática asociada a radiofrecuencia según la localización y tamaño tumoral (30,3%), la extirpación de metástasis pulmonares (21,2%) y la peritonectomía con quimioterapia e hipertermia de la cavidad peritoneal (HIPEC) (34,8%), además de otros procedimientos menos frecuentes (cirugía de urgencia por abdomen agudo o absceso, otras cirugías paliativas, derivación biliar o ERCP, y nefrostomía percutánea. Se ha administrado radioterapia (39,4%), asociada ocasionalmente a Radioterapia Intraoperatoria del lecho tumoral (6%).

El número total de procedimientos locorreccionales (cirugía, radioterapia) realizados desde la recaída tumoral en esta serie de enfermos ha sido de 124 en 66 pacientes, es decir un promedio de 1,8 por paciente.

Se ha comprobado la relación entre la respuesta a la quimioterapia y la realización de los mencionados procedimientos y demuestra la existencia de significación estadística entre la utilización de abordajes interdisciplinarios y el beneficio terapéutico. Entre los pacientes que no han obtenido beneficio terapéutico, definido como un intervalo mínimo de 12 meses entre dos episodios de progresión tumoral se han tratado exclusivamente con quimioterapia paliativa el 50%, mientras que en los pacientes en los que se ha determinado beneficio

terapéutico la quimioterapia exclusiva solamente se ha empleado en 18,2%. La ausencia de beneficio terapéutico (29%) se correlaciona con una mediana de supervivencia breve (12 meses), mientras que la obtención de beneficio terapéutico (66,7% de los pacientes), se asocia a una mediana de supervivencia mas prolongada (32 meses).

En el momento de hacer el informe hay 7 pacientes vivos sin enfermedad (10,6%) entre los 31 y 108 meses desde la recaída y 2 pacientes vivos con enfermedad (35 y 39 meses desde la recaída). La mortalidad por toxicidad atribuible al tratamiento en esta serie es de 6,1% (4 pacientes). En el momento de realizar este informe han fallecido a causa del CRC 44 pacientes (66,7%) y a causa de un segundo cáncer 4 pacientes (6,1%). Se han perdido al seguimiento 7 pacientes (10,6%).

La supervivencia media de esta serie de enfermos con CCR metastático tras un intervalo libre de enfermedad después del tratamiento inicial del tumor primario ha sido de 47,5 meses (IC al 95%: 47-69 meses) desde el diagnóstico y de 28 meses (IC al 95%: 24-40 meses) desde la recaída tumoral. Las curvas de supervivencia pueden verse en la figura 2.

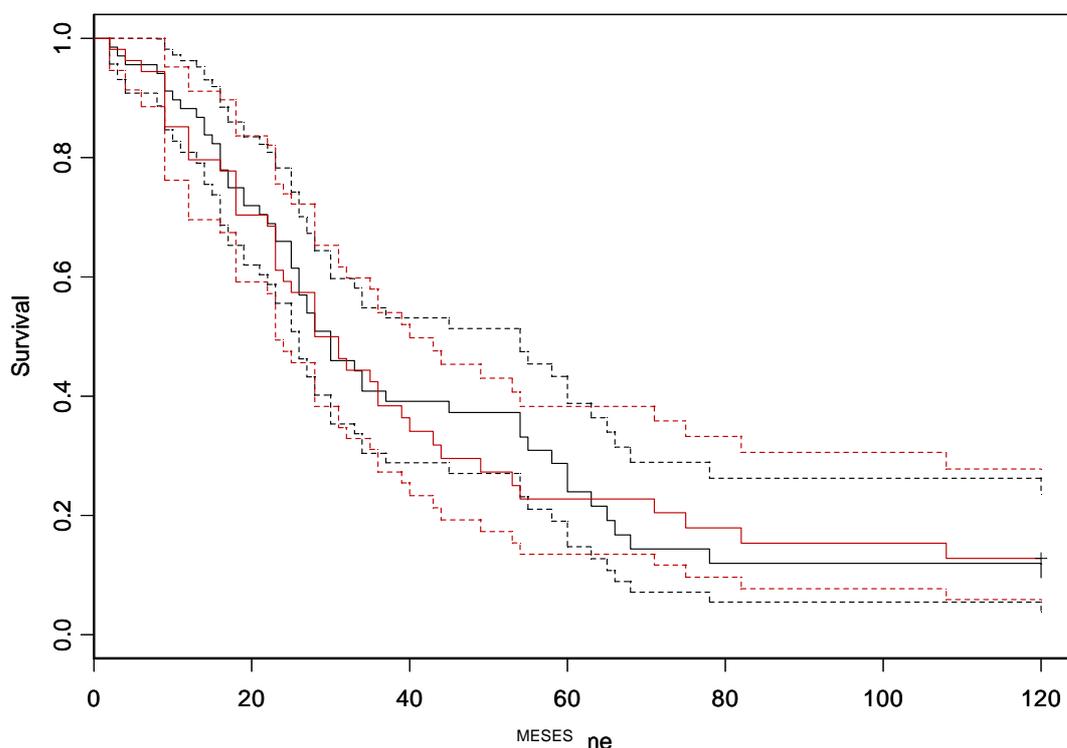


Figura 2. Supervivencia de las series de CCR metastático de intervalo e intercurrente.

CCR metastático de comienzo.

La tercera serie de este análisis consiste en los enfermos que han debutado con metástasis diseminadas en el momento del diagnóstico inicial de CCR.

En relación al lugar de origen tumoral se ha incrementado en esta serie el cáncer de colon derecho y ha descendido discretamente el cáncer de recto. Además ha habido un carcinoma oculto, que debuto con metástasis pulmonar única operada, demostrándose histológicamente adenocarcinoma de intestino grueso sin aparecer el cáncer de colon transverso-ángulo esplénico hasta un año más tarde. También se ha comprobado la mayor frecuencia de tumores T4 y N2 en relación a los grupos de enfermos precedentes, CRC localizado y CRC de intervalo metastático.

La distribución de metástasis viscerales predominantes en órgano o compartimiento único ha sido 37,8% hepáticas, 25,6% abdomino-peritoneales y 6,1% pulmonares, mientras que la enfermedad multivisceral estaba presente en 30,5%. En los pacientes con afectación de órgano único se consideraron potencialmente tratables 63,1% hepáticas y 33,3% pulmonares.

La mayor parte de los pacientes han recibido resección diferida del tumor primario colo-rectal (92,7%) observándose una mayor frecuencia de resección anterior de recto (39%) en relación a las resecciones abdominoperineales (6,1%). Se ha asociado cirugía laparoscópica en 4,9%. La tasa de resecciones multiviscerales ha sido 12,2%.

Los enfermos se han tratado habitualmente con quimioterapia de inducción representando la opción mas frecuente la triple terapia (tipo FOLFOXIRI, 50% y CMT (Irinotecan, Mitomicina C y Raltitrexed) (31,7%), aunque también se ha administrado doble terapia (tipo FOLFOX 35,4%, o FOLFIRI 17,1%), u otras combinaciones con anticuerpos monoclonales (35,4%) u otras asociaciones (17,1%). Bevacizumab no se ha empleado habitualmente en pautas preoperatorias, permaneciendo como una opción en pacientes en fases avanzadas e intratables locorregionalmente.

Se ha aplicado quimioterapia intraarterial hepática pre o postoperatoriamente (23,2%) e inmunoterapia complementaria después de tratamiento de consolidación en pacientes de alto riesgo (17,1%). El número total de líneas de quimioterapia ha sido de 183 para los 82 pacientes, es decir un promedio de 2,2 líneas por paciente.

Después de la quimioterapia de inducción se ha replanteado la consolidación mediante la resección del tumor primario colo-rectal y las metástasis, en uno o dos tiempos quirúrgicos, manteniendo la quimioterapia hasta la finalización de la última resección quirúrgica. En ocasiones la quimioterapia se ha combinado con radioterapia simultáneamente con intención preoperatoria (12,2%), cuando la extensión del tumor hacía previsible la necesidad del programa combinado, sobre todo en primarios de recto con extensión pélvica.

La cirugía de conversión en enfermedad metastásica ha consistido en resección hepática aislada o asociada a radiofrecuencia (43,9%), cirugía pulmonar (28%), y peritonectomía HIPEC (43,9%). Además se han realizado otros procedimientos locorregionales quirúrgicos (4,9%), derivación biliar ERCP (2,4%), radioterapia pélvica (12,2%) y otra radioterapia (4,9%). El número total de procedimientos ha sido de 183/82, es decir 2,1 por paciente (Tabla 16).

También se han analizado marcadores de biología molecular incluyendo el estudio del gen k-ras antes de Cetuximab, y los polimorfismos de UGT1A1* antes de la administración de Irinotecan. Como en el resto de las series en los últimos tres años la quimioterapia ha sido guiada por la farmacocinética, modificando la dosis de acuerdo con la toxicidad y la concentración plasmática (AUC), pero no se presentan los resultados que requieren un estudio más detallado.

Se ha determinado la presencia de beneficio terapéutico (intervalo mínimo libre de progresión tumoral de 12 meses entre dos episodios de tratamiento) en 65,3% de los pacientes (en los que la mediana de supervivencia es de 14 meses), mientras que 34,7% no han mostrado este beneficio (mediana de supervivencia de 40 meses). Los pacientes que se han beneficiado han recibido con frecuencia tratamiento interdisciplinario incluyendo cirugía y/o radioterapia además de la quimioterapia. Se ha comprobado que el tratamiento ha consistido en quimioterapia paliativa exclusiva en 34,6% de los pacientes que no se han beneficiado, mientras que solamente 12,2% de los pacientes con beneficio terapéutico han recibido quimioterapia como única modalidad terapéutica. La ausencia de beneficio se correlaciona con una media de supervivencia breve, de 14 meses, mientras que la obtención de beneficio prolonga la supervivencia media hasta 40 meses.

En el momento de redactar este informe hay 11 enfermos vivos sin evidencia de enfermedad (13,4%) con intervalos de seguimiento entre 16+ y 116+ meses, y además 3 enfermos vivos con enfermedad (3,7%).

La mortalidad atribuible al tratamiento es de 8,5% y se han perdido al seguimiento 7 pacientes (8,5%). Han fallecido a consecuencia de CRC metastático 65,9%.

La supervivencia media de esta serie de enfermos con CRC metastático intercurrente es de 27 meses (2- 120 meses). La supervivencia de las series de CCR metastático de intervalo e intercurrente no presentan diferencias estadísticamente significativa.

Discusión y Consideraciones:

El objetivo de este análisis ha sido estudiar la situación actual del CCR y al mismo tiempo comprobar el efecto que ejerce el abordaje interdisciplinario en el manejo del enfermo, evaluando críticamente los resultados, es decir, la tasa de curación y la supervivencia.

Las series demuestran una selección de enfermos sesgada, debida al carácter referencial de la Plataforma de Oncología. Así la serie de CCR localizado muestra

predominio de factores de mal pronóstico (edad avanzada, localización en recto, alta tasa de patología médica intercurrente) y una población relativamente cercana a la Plataforma de Oncología. Por otra parte, las series de CCR metastático corresponden a una población más alejada, que también presenta factores desfavorables (alta tasa de patología médica intercurrente y escasa representación de metástasis únicas o recidivas locales).

También se comprueba la selección adversa en la composición de las series de CCR metastático: Aunque la presentación intercurrente de metástasis al tiempo del diagnóstico tiene una incidencia aproximada del 20%, en este análisis ha sido la serie más numerosa (38%) y contiene pacientes más alejados geográficamente, en relación a las otras dos series. Estos factores negativos en la selección de enfermos pueden ejercer una influencia adversa en los resultados y han de ser tenidos en cuenta en la valoración.

Se han distribuido los pacientes en tres grupos: tumor localizado, tumor metastático con intervalo (libre de enfermedad) desde el tratamiento del tumor primario y, finalmente, tumor metastático desde el comienzo. Se corresponde a tres presentaciones habituales de CCR. La distinción entre los pacientes metastáticos de intervalo o concurrente ha permitido apreciar las diferencias entre ambas poblaciones. Efectivamente en las series presentadas se observa que los pacientes con CCR metastático de comienzo son más jóvenes y tienen mayor incidencia de patología familiar y su supervivencia es algo inferior a los metastáticos con intervalo, pero las diferencias no son significativas y puede asumirse que la supervivencia y respuesta al tratamiento es asimilable en ambos grupos.

Cuando se comparan estos resultados con los de las series de la literatura, debe tenerse en cuenta que las series publicadas sobre CCR metastático contienen solamente un 20% de enfermos con tumores metastáticos intercurrentes, y que esta selección puede influir en la supervivencia. El análisis de la supervivencia de ambos grupos de enfermos metastáticos demuestra que probablemente se trata de la misma entidad biomédica, con la diferencia de un intervalo de enfermedad oculta más prolongado en el caso de los pacientes con metástasis intercurrentes. Por este motivo se debe considerar apropiado analizar conjuntamente los enfermos con CCR metastático sin distinguir entre la metástasis de intervalo o simultánea al tiempo del diagnóstico.

Los resultados han confirmado algunos aspectos no bien estudiados de la biología del CCR. En primer lugar, se observa que el CCR es una neoplasia que sigue una evolución heterogénea, impredecible. La progresión de la enfermedad es variable, y aunque se suele generalizar que los enfermos con 5 años libres de recaída están presuntamente curados, hay que anotar la frecuente aparición de metástasis tardías. Por este motivo, con los medios actuales de tratamiento, la curva de atrición por la enfermedad logra estabilizarse solamente con periodos de seguimiento superiores a 10 años.

Hay que subrayar que la tasa y curva de supervivencia en estas series sobrepasan los datos esperables de la literatura médica actual. Esto es un hecho

relativamente frecuente y se observa en series institucionales de centros especializados, y se atribuye a la selección de los enfermos. En este análisis, en el que no hay exclusiones, los resultados obtenidos sugieren una causa distinta que puede ser el enfoque interdisciplinario, porque la organización de la Plataforma de Oncología puede optimizar el empleo de la mejor alternativa terapéutica para cada enfermo, junto a otros factores asociados (adecuada curva de aprendizaje del equipo profesional, disponibilidad de infraestructura competente, etc.).

Otro aspecto sobresaliente es la frecuente co-morbilidad de los enfermos con CCR, no bien apreciada en las series publicadas ya que constituye habitualmente un criterio de exclusión para cualquier estudio clínico de Fase II y III. Estos datos indican que los resultados de la literatura no son totalmente aplicables a la población real ya que ésta presenta frecuentemente criterios que han contraindicado el tratamiento propuesto en los ensayos clínicos.

La presencia de antecedentes oncológicos en la historia previa del paciente es hoy en día relativamente frecuente debido a que muchos enfermos con cáncer consiguen la curación. En las series presentadas se comprueba un efecto de cancerización de campo, con tasas de aparición de múltiples pólipos preneoplásicos, segundos CCR y riesgo familiar, que corresponden con síndromes de predisposición hereditaria. Sin embargo las neoplasias asociadas a CCR en estas series son muy diversas y no solamente representan los síndromes reconocidos (Lynch, CCRHNP, PAF) sino que apuntan hacia la existencia de un riesgo general de cancerización múltiple. Se sugiere estudiar si un antecedente oncológico implica mayor riesgo de aparición de segundas o terceras neoplasias, en función de la curación y del tiempo de vida restante, para poder más correctamente la existencia de un síndrome neoplásico múltiple.

Al tratarse de un modelo asistencial centrado en el enfermo hay que tener en cuenta que los resultados reflejan no solamente los resultados de la asistencia especializada, sino también, de forma relevante, las preferencias y decisiones terapéuticas informadas de los propios pacientes. En la serie CCR local cabe destacar la edad avanzada de los pacientes, cuya edad media es de 69 años, con más de 45% de pacientes varones en edades superiores a los 70 años, con una tasa de co-morbilidad por afecciones médicas graves mucho más elevado que las otras series (42%) y con un porcentaje superior al esperado de enfermos procedentes de la Unión Europea (UE) (31%). Al mismo tiempo hay una proporción elevada de cáncer de recto y de tumores asentados en los últimos 6 cm. Todos estos factores implican la búsqueda de tratamiento especializado por una población con cierta frecuencia desatendida en hospitales y centros no especializados. Otro factor adverso de la serie de CCR localizado es la elevada incidencia de segundas neoplasias (20,5%).

Al analizar los procedimientos realizados en la serie de CCR localizado se observa una proporción relativamente baja de amputaciones de recto. Este mismo resultado se comprueba en las otras series presentadas: La amputación abdominoperineal se ha realizado solamente en 20 pacientes, 27% de cáncer de

recto (9% del total), siguiendo las tendencias actuales hacia intervenciones menos agresivas de acuerdo con las preferencias y deseos del enfermo.

Se confirma en estas series la necesidad de la resección ampliada. La cirugía inicial debe considerar y estar preparada para la resección multiórgano, que en estas series ha sido de 4,4% en CCR localizado, 6,1% en CCR metastático de intervalo y 12,2% en CCR metastático intercurrente.

En CCR localizado se ha omitido quimioterapia complementaria en 30% de los pacientes, debido a las preferencias del enfermo, además de otros factores asociados como estadio II y edad avanzada. Los resultados han mostrado una elevada tasa de recaída, que ha sido mínima en el grupo de enfermos tratados a pesar de haber más enfermos con cáncer de recto y/o estadio III en este grupo. Existiendo actualmente pautas complementarias de bajo riesgo (p. ej. UFT asociado a Acido Fólnico por vía oral), puede plantearse el tratamiento universal de todos los pacientes ajustando la pauta al riesgo de cada enfermo. Los enfermos de esta serie con CCR de bajo riesgo, enfermedad grave asociada o edad muy avanzada se han tratado con esta pauta oral con excelente tolerancia. En esta serie de CRC localizado por otra parte se ha empleado quimioterapia complementaria con triple terapia en 13 pacientes con riesgo muy elevado (estadio IIIC, N₂), sin haberse detectado recaídas.

No se conoce bien si la administración de quimioterapia complementaria ejerce una influencia favorable sobre la duración del intervalo libre en los casos de recaída. La serie de CRC metastático de intervalo parece sugerir que los enfermos tratados con quimioterapia complementaria postoperatoria presentan una mediana de intervalo libre de enfermedad discretamente más prolongada (20 meses frente a 16 meses en esta serie) y además la tasa de enfermos con intervalos superiores a 2 años es de 39%, mientras que 26% de los no tratados tienen intervalos superiores a 2 años. Este dato contrasta con la parecida tasa de supervivencia desde la aparición de metástasis en la serie de enfermos con intervalo y la serie de enfermos concurrente.

La interdisciplinariedad ha influido en la selección de las pautas de quimioterapia. La quimioterapia paliativa se basa en el principio de eficacia con mínima toxicidad y propone programas secuenciales de quimioterapia, utilizando dobletes en asociación con anticuerpos monoclonales para prolongar el tiempo de respuesta. Por otra parte la quimioterapia de inducción se basa en el principio de máxima eficacia con toxicidad tolerable, y en consecuencia modifica la elección del tratamiento (ausencia de bevacizumab preoperatorio, utilización de tripletes, integración de inmunoterapia de mantenimiento, etc.)

Se han producido avances terapéuticos importantes durante el periodo de tiempo que estudian estas series. Cabe señalar entre los más importantes la selección de tratamientos basada en genética molecular (k-ras para Cetuximab o Panitumumab); estudio de los polimorfismos de UGT1A1* para la administración de Irinotecan; estudio de genes predictores de la respuesta a la quimioterapia (Timidilato sintetasas); farmacocinética para corregir individualmente la dosis de los fármacos (Oxaliplatino, 5Fluorouracilo, Irinotecan); utilización de la combinación

de Mitomicina C, Raltitrexed e Irinotecan en CRC resistente; aplicación de bioterapia de mantenimiento con Cis-retinoico e Interleukina₂; entre otros, son objeto de análisis particulares mas detallados actualmente en vías de realización.

En la Plataforma de Oncología, desde la puesta en marcha de la Unidad de Farmacocinética, se realiza un ajuste individualizado de la dosis de los agentes quimioterápicos en base a un modelo PK/PD no lineal de efectos mixtos en el programa informático NONMEM® (Nonlinear Mixed Effects Modelling, NONMEM VI versión 2.0, ICON, Hanover, MD, USA) cuyos resultados deben ser analizados por separado.

La presentación de los enfermos con CCR metastático de intervalo muestra factores adversos, con antecedentes patológicos y co-morbilidad grave asociada en 21% de los enfermos, edad superior a 70 años en 22%, tasa de segunda neoplasia de 12,1% y segundo CCR y pólipo preneoplásico en 6%. Predomina el CCR originario de recto y en estadio III (50%) indicativos de peor grupo pronostico en el momento del diagnóstico inicial.

En la serie de CCR metastático de intervalo la supervivencia media ha sido de 47,5 meses, siendo la mediana del intervalo desde la primera intervención (17 meses) inferior a la supervivencia media desde la aparición de metástasis (28 meses).

En el CCR metastático de intervalo el enfoque interdisciplinario ha conducido a una mediana de 1,9 procedimientos loco regionales (cirugía y radioterapia) por paciente además de 3,1 líneas de quimioterapia. Los resultados en el CCR metastático concurrente la mediana de procedimientos loco regionales ha sido algo mayor, 2,1 por paciente y 2,2 las líneas de quimioterapia.

La mayor parte de los enfermos con CCR metastático intercurrente o de inicio han recibido la extirpación del tumor primario (92,7%), integrado en un programa interdisciplinario que ha elaborado un recorrido de consolidación de la respuesta y extirpación completa del tumor primario y de las metástasis en caso propicio, cuando ha habido una respuesta tumoral objetiva a la quimioterapia inicial.

Los procedimientos loco regionales empleados en CCR se han descrito en la literatura médica reciente (22, 29, 30) y se consideran actualmente tecnologías en desarrollo disponibles en muchos centros especializados. Las técnicas interdisciplinarias basadas en quimioterapia, radioterapia y resección quirúrgica son relativamente comunes y están disponibles en la mayor parte de hospitales, pero la utilización de técnicas complejas tales como Radioterapia Intraoperatoria, Quimioterapia Intrarterial Hepática, Metastatectomía y Ablación por Radiofrecuencia hepática o pulmonar, Peritonectomía con Hipertermia Peritoneal y Quimioterapia Intracavitaria, necesitan equipos dedicados experimentados y sugieren la conveniencia de su centralización en programas compartidos externalizados.

En las dos series metastáticas se ha valorado la influencia de la interdisciplinariedad en la respuesta y supervivencia, y las diferencias entre la

utilización de quimioterapia exclusivamente o asociada a otros procedimientos loco regionales de consolidación o rescate y su efecto sobre el beneficio terapéutico y la supervivencia es estadísticamente significativa. Se ha creado el concepto de beneficio terapéutico correspondiente a un intervalo entre dos episodios de progresión tumoral superior a 12 meses. Este concepto permite valorar el resultado en casos donde el intervalo a la progresión tumoral después de un tratamiento ha sido influenciado por una maniobra loco regional que impide valorar la calidad objetiva de la respuesta o la duración de la misma. Con este criterio se ha podido comprobar que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CCR metastático no se benefician del tratamiento, mientras que con las técnicas disponibles actualmente aproximadamente dos terceras partes consiguen prolongar la supervivencia.

El criterio de beneficio terapéutico también puede ser aplicado al intervalo libre de enfermedad después de la quimioterapia complementaria del CCR precoz. La obtención de un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses después de la quimioterapia indica beneficio terapéutico y define a los enfermos quimiosensibles en los que la progresión tumoral puede ser tratada de nuevo con los mismos agentes, mientras que aquellos pacientes con intervalos libres de enfermedad inferiores a 12 meses serían quimio-resistentes. Este criterio tiene que ser comprobado y validado en estudios prospectivos apropiados.

La curva de supervivencia estimada actuarial de Kaplan-Meyer obtenida en enfermos con CCR localizado, incluyendo 46% de enfermos en estadio III, ha sido asimilable a las curvas poblacionales de los registros acreditados para enfermedad precoz en estadio I y II. Globalmente la tasa de curación observada en toda la serie de enfermos con CCR localizado ha sido superior a 80% a 5 años.

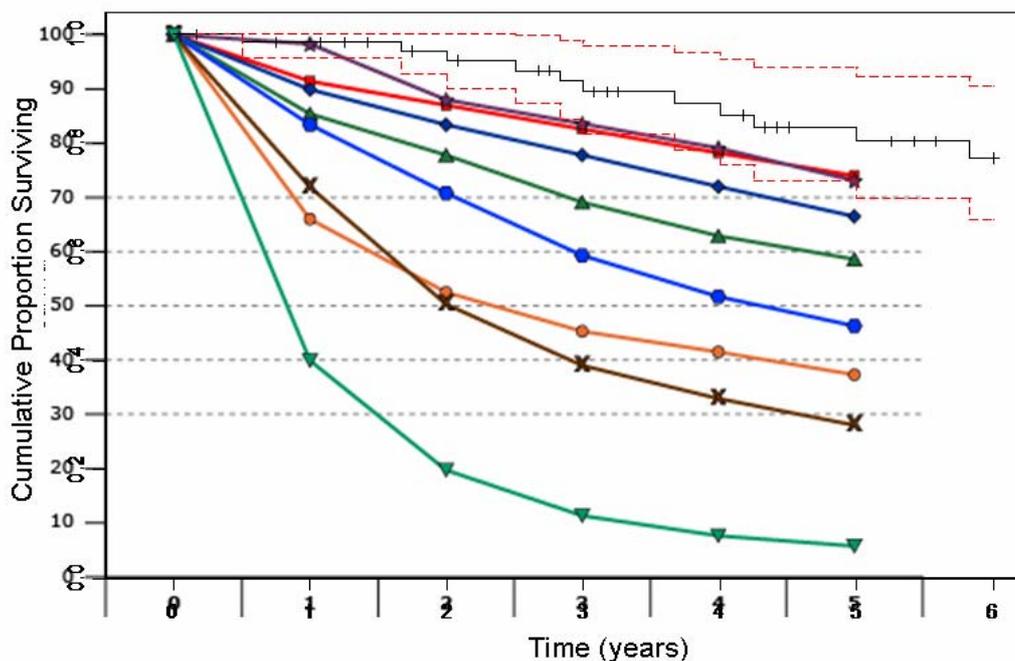
Por otra parte, la supervivencia media de las series metastáticas es superior a los 27 meses, unos 3-5 meses por encima de las obtenidas con quimioterapia paliativa de última generación incluyendo anticuerpos monoclonales. En estos resultados puede haber un factor de confusión en las series de la literatura porque los enfermos con metástasis rescatados quirúrgicamente después de obtener una respuesta con quimioterapia, por lo general son excluidos del análisis de resultados de la quimioterapia, y evidentemente mejoran los resultados globales cuando se analizan conjuntamente, aunque el porcentaje de dichos casos es muy reducido y difícilmente podría llegar a afectar a la supervivencia media. Por este motivo se propone que la interdisciplinariedad consigue un efecto de citorreducción tumoral que prolonga varios meses la supervivencia media.

Es remarcable que los resultados obtenidos en CCR metastático de intervalo y concurrente son muy similares: parece correcto agruparlos porque no hay diferencias apreciables en el manejo o tratamiento y las tasas de respuesta y las curvas de supervivencia son muy similares. Desde la perspectiva de la biología de la enfermedad se puede considerar que el CCR metastático concurrente se diferencia únicamente del cáncer de intervalo en que ha habido un periodo de tiempo de enfermedad silenciosa (intervalo libre de enfermedad) más prolongado, posiblemente superior a 18 meses.

El resultado más clarificador de la eficacia del programa interdisciplinario no se comprueba en la curva de supervivencia, que en sí misma aporta un dato indirecto valioso, sino la tasa de supervivencia libre de recaída a largo plazo, es decir la tasa de curación de los enfermos con CCR metastático.

En las series presentadas de CCR metastático hay 18 enfermos censados libres de enfermedad: 9 enfermos con un seguimiento inferior a 5 años (16+, 28+, 30+, 31+, 37+, 39+, 45+,45+ y 54+meses respectivamente) y otros 9 enfermos adicionales con seguimientos entre los 5+ y 10+ años. Hay que destacar que entre los enfermos con CCR metastático potencialmente curado 5 presentaban criterios de resecabilidad (menos de 5 metástasis pulmonares o hepáticas, mientras que 14 presentaban metástasis multiviscerales irresecables. La tasa de curabilidad ha sido de 12,2%, ciertamente modesta, pero debe interpretarse como una aportación preliminar del enfoque interdisciplinario y constituye una referencia de partida para construir una mejor selección de pacientes y procedimientos.

**Supervivencia actuarial de la serie de CCR enfermedad localizada.
Representación gráfica proyectada sobre la serie de la SEER.**



Data from the SEER 1973-2005 Public Use File diagnosed in years 1998-2000. Stage I (■) includes 7417; Stage IIA (◆), 9956; Stage IIB (▲), 997; Stage IIC (●), 725; Stage IIIA (★), 868; Stage IIIB (■), 1492; Stage IIIC (✕), 2000; and Stage IV (▼), 5036.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

Actuarial survival in localized CRC, Platform of Oncology, Hospital USP San Jaime:
- Cumulative proportion surviving. Confidence Interval 95%

La tasa de muertes tóxicas del CCR metastático de intervalo (6,1%) ha sido relativamente baja, teniendo en cuenta la interdisciplinariedad, que puede acumular los efectos secundarios de la cirugía de consolidación o rescate de las metástasis a los efectos de fatiga y deterioro general causados por la quimioterapia.

Lo mismo cabe decir de la tasa de muertes tóxicas de la serie de CCR metastático concurrente (8,5%), porque, en este caso, se han acumulado más procedimientos loco-regionales que en la serie anterior, al incluirse la resección del tumor primario, el efecto de la consolidación o rescate quirúrgico de las metástasis, además de la quimioterapia sistémica de preparación o inducción de respuesta. No se debe considerar aceptable ninguna tasa de mortalidad iatrogénica, pero el tratamiento del CCR metastático conlleva un alto riesgo de complicaciones nutricionales, infecciosas o vasculares que hacen inevitable el 5% de mortalidad en casos bien seleccionados (60) razón por la cual, en esta serie que recoge enfermos de alto riesgo y sujetos a enfoques radicales interdisciplinarios, obtener una tasa colectiva de mortalidad de (6,3%), debe interpretarse como una posible opción terapéutica válida. En estas series la muerte toxica ha sido debida a fallo cardiaco o PCR de origen cardiopulmonar (3 enfermos), complicaciones postoperatorias (4 enfermos) y aplasia medular con sepsis (6 enfermos).

5. DIFUSIÓN EXTRAMURAL

Durante el año 2010 se ha avanzado en el proyecto de presentación y difusión de los procedimientos singulares de la Plataforma de Oncología. En Dic 2009 se realizó una sesión conjunta de los especialistas implicados en los procedimientos singulares para definir el ámbito de referencia y las características de cada uno de los mismos.

Ha asistido a dicha reunión D. José Ramón Unzúe, para conocer y preparar la documentación de presentación del programa. Se han incluido los siguientes programas:

- 1) Peritonectomía y quimioterapia con hipertermia intracavitaria abdominal (HIPEC, Operación de Sugarbaker);
- 2) Perfusión aislada de la extremidad con TNF alfa, Melfalán e hipertermia;
- 3) Radioterapia intraoperatoria;
- 4) Terapia fotodinámica con Fosfán de los tumores cerebrales;
- 5) Tratamientos radiometabólicos del cáncer (Radioquimioembolización intrahepática con I¹³¹-Lipiodol y adriamicina liposómica, Tratamiento radiometabólico de las metástasis óseas con Samario¹⁵³-Lexidronam, e Inmuno-radioterapia en linfomas con Y⁹⁰-anti CD20);
- 6) Vacuna antitumoral con células dendríticas incubadas con tumor;
- 7) Quimio-Bioterapia del melanoma con dosis altas de Interleukina 2;
- 8) Protocolo interdisciplinario del cáncer de mama;
- 9) Farmacoterapia Personalizada;
- 10) Genética Molecular del cáncer;
- 11) Cirugía Robótica del cáncer con el Robot Da Vinci.

En el primer semestre quedó finalizada la recopilación de datos de soporte y la documentación para una presentación a los diferentes sectores que pudieran estar interesados. En el segundo trimestre D. José Ramón Unzúe hizo la presentación de los programas singulares documentada en Power Point en una reunión de la Plataforma de Oncología, para recabar algunos detalles finales.

En Julio 2010 D. José Ramón Unzúe comenzó las visitas a centros hospitalarios públicos y privados de las Comunidades de Madrid, Castilla La Mancha, Andalucía, Murcia y Comunitat Valenciana (Alicante). En cada caso se hicieron presentaciones de la Plataforma de Oncología y los programas singulares oportunos según la especialidad del médico entrevistado. Accedieron a la entrevista casi todos los médicos a los que solicitó (85%). Las entrevistas tuvieron una duración media de 20 minutos. Se visitaron 20 hospitales de Granada (3), Albacete (1), Ciudad Real (1), Málaga (2), Guadalajara (1), Murcia (3), Madrid (9). Se contacto con especialistas de Cirugía General y Aparato Digestivo (22), Digestivo (15), Urología (13), Dermatología (13), Oncología (12), Ginecología (11), Farmacia Hospitalaria (11), Ortopedia y Traumatología (10), Anatomía Patológica (8), Endocrinología (6), Radioterapia (3), Hepatología (2), otros varios (3).

Solamente 35% de los entrevistados conocían la Plataforma de Oncología, aunque el 70% conocían a uno o varios componentes del equipo médico. El 87%

manifestaron interés en seguir informados. El 62% consideraron difícil la colaboración. Las preguntas mas frecuentes se dirigieron hacia aspectos de colaboración en programas de investigación.

A finales de 2010 se ha comenzado el segundo contacto con una nueva entrevista para identificar las posibles áreas de interés y proseguir el proyecto. La Plataforma de Oncología pretende en primer lugar secundar las necesidades de cada centro, ofreciendo el apoyo necesario en todas aquellas técnicas necesarias no disponibles en el centro de referencia. En segundo lugar poner se ha considerado conveniente poner mayor interés en la presentación de los programas que no precisan remitir al enfermo y se realizan sobre muestras (farmacoterapia y genética molecular tumoral).

6. FUNDACIÓN TEDECA: Actividades durante el año 2010.

El Patronato de la Fundación TEDECA, está formado por Presidente D. Antonio Asensio Mosbah, representando a la Fundación D'Albergia, Vicepresidente Dña. Susana García Cereceda, representando a la Fundación Lugar C. El Vocal D. Gabriel Masfurroll Lacambra de la Fundación Alex de USP-Hospitales, ha sido baja y en su lugar ha sido nombrado D John de Zulueta, Presidente del Consejo de Admnistracion de USP Hospitales. Han permanecido como Vocales D. Francisco Matosas Moragrega, de Grupo Zeta y Dr. D Antonio Brugarolas de la Plataforma de Oncología, los Tesoreros D. Saturnino Verdú y D. Francisco Ibáñez, y Secretarios D. Manuel y D. José Ignacio Brugarolas Masllorens. Ha asistido D. Roberto Ferrándiz Gomis, Gerente de Hospital USP San Jaime.

A Diciembre de 2010 la Fundación TEDECA está compuesta por 4 patronos, 3 consejeros y 46 socios.

Desde verano del 2010 se ha obtenido autorización de los enfermos que han efectuado aportaciones y donativos, de los pacientes atendidos por la Plataforma de Oncología y los que se han incluido en los programas vigentes de la propia Fundación TEDECA, para la recogida de Datos y Registro de TEDECA. Se han remitido cartas de presentación a todos los pacientes atendidos con el Robot Da Vinci y con el estudio de Microarrays.

En 2010 se ha firmado un acuerdo de colaboración entre DRASTIK, empresa de calzado cuyo presidente es D. Juan Caparrós, y la Fundación TEDECA, incorporando el logotipo de TEDECA - Plataforma de Oncología en las campañas de marketing de dicha empresa.

TEDECA tiene el domicilio social en el Hospital USP San Jaime de Torrevieja y ha sido acogida al Registro de Fundaciones de la Comunidad Valenciana durante el año 2009. TEDECA está clasificada como Entidad de Interés Social sin fines lucrativos cuyo objeto y finalidad es fomentar actividades de interés social y en particular el estudio, investigación, promoción y desarrollo de nuevas tecnologías para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Tal como se ha mencionado TEDECA tiene Registro Intracomunitario en le UE desde Enero 2011.

Organizativamente la Fundación TEDECA es el Dominio de Investigación de la Plataforma de Oncología, y completa sus fines aportando la financiación y el desarrollo de proyectos dirigidos a la aplicación de las nuevas tecnologías todavía no bien consolidadas. La Plataforma de Oncología, de esta manera, encauza hacia TEDECA aquellos proyectos que necesitan acreditación, validación y definición clínica, quien se beneficia del carácter traslacional de la investigación básica hacia la clínica basada en las necesidades de los enfermos.

Los proyectos de investigación aprobados por la Comisión Científica de la Fundación TEDECA han incluido los siguientes:

1.- **Microarrays en cáncer de mama.** Aprobado por el Patronato en 2008. Este proyecto, tal como se ha visto anteriormente, ha tenido continuidad, después de la

validación inicial, en la determinación de **microarrays de expresión de RNA en cáncer refractario** a la quimioterapia, con la finalidad de seleccionar los fármacos activos frente a la enfermedad. Continúa activo desde verano de 2010 bajo esta nueva denominación.

Dr. Ramón González Manzano (Investigador Principal) y Dña. Elena María Martínez-Navarro

“Identificación de genes y alteraciones genéticas involucradas en el pronóstico y respuesta a la quimioterapia de pacientes con cáncer de mama con receptores estrogénicos negativos mediante el uso de microarrays de ADN”.

Este proyecto fue aprobado a finales de 2007 por el Patronato con el visto bueno por parte de la Comisión Evaluadora Externa y se ha firmado un acuerdo con Hospital USP San Jaime para su realización. Se han adquirido los aparatos: ND-1000 Nanodrop Spectrophotometer; Horno de hibridación de microarrays y cámaras de hibridación de microarrays de Agilent; y G2505 B Micro Array Scanner de Agilent, por un valor superior a 120.000 Euros. Durante el año 2008 se recogieron las muestras y se hicieron los primeros estudios.

Durante el año 2009 se han llevado a cabo en el laboratorio de Genética Molecular microarrays con muestras de cáncer de mama con receptores de estrógenos negativos, haciendo uso de la plataforma de microarrays de Agilent adquirida por la Fundación TEDECA. Las muestras proceden en su mayoría del Complejo Hospitalario de la Universidad de Santiago de Compostela, y unas pocas del Hospital USP San Jaime.

El total de microarrays realizado en el proyecto de cáncer de mama ha sido 48, contando los 8 efectuados en el 2008. Seis de estos microarrays se han empleado para realizar algunas comprobaciones técnicas, y los 42 restantes corresponden cada uno a un paciente diferente. A modo de comprobación, se ha realizado un análisis preliminar de dichos 42 microarrays mediante la aplicación de la signatura intrínseca, que permite distinguir a los carcinomas de mama con fenotipo basal de los enriquecidos en erbB2. Los genes que se han identificado en nuestra serie como diferencialmente expresados en estas dos poblaciones tumorales, reproducen con fidelidad los hallazgos genéticos previamente descritos en otras series de microarrays publicadas en la literatura médica. Los microarrays de expresión de oligonucleótidos utilizados contienen más de 41.000 sondas que cubren la práctica totalidad del genoma humano.

El proyecto ha sido concluido en el 2010 y esta pendiente de publicar los resultados obtenidos durante el año 2011.

En Julio 2010 se comenzó la utilización de esta técnica de microarrays de expresión de ARN para la identificación de dianas diagnósticas y terapéuticas en los tumores humanos, desarrollándose la BIOPSIA TERAPÉUTICA para la obtención de muestras adecuadas para este proceso. Durante el 2010 se han efectuado 25 estudios de microarrays en cáncer avanzado refractario a la quimioterapia.

2.- **Cirugía con Robot Da Vinci.** Aprobado por el Patronato en 2009. Es un proyecto a medio plazo, con la finalidad de implantar la cirugía conservadora mínimamente invasiva en los tumores de diferentes orígenes, especialmente dirigida a los de la cavidad abdominal y la pelvis.

Dr. Josep Farré Alegre (Coordinador) y Dr. Pere Bretcha Boix (Investigador Principal):

“Cirugía Robótica aplicada al cáncer con especial dedicación al tratamiento quirúrgico del cáncer abdominal y las metástasis hepáticas”.

Este proyecto consiste en la adquisición de un Robot Da Vinci “refurbished” de cuatro brazos, financiado mediante el pago inicial durante el año 2009 de Euros 500.000 por parte de la Fundación TEDECA, y posteriormente acometer la financiación restante de forma diferida mediante el pago de un canon por uso clínico en cada intervención donde se utilice el Robot Da Vinci, con un mínimo de 25 intervenciones anuales a partir de Abril 2010. Este proyecto ha sido aprobado por el Patronato con el visto bueno de la Dirección del Hospital USP San Jaime, y se ha firmado un acuerdo de utilización entre la Fundación TEDECA y el Hospital USP San Jaime.

Durante la aprobación de este proyecto se ha considerado que da amplia visibilidad a la Fundación TEDECA y al mismo tiempo potencia una de las áreas interdisciplinares más interesantes, puesto que la utilización de las técnicas robóticas en la cirugía del cáncer permite acortar los intervalos de tiempo desde la cirugía hasta la aplicación de otras modalidades terapéuticas, como son la quimioterapia o la radioterapia, y al mismo tiempo permite reducir los efectos tóxicos e indeseables de los tratamientos. La cirugía robótica está sustituyendo otros procedimientos más cruentos en muchas especialidades, pero todavía no se ha desarrollado adecuadamente en el tratamiento quirúrgico del cáncer. Algunas indicaciones especiales, como es la citorreducción tumoral (pre-emptive therapy), la perfusión aislada de órganos para consolidación de la respuesta al tratamiento y también la biopsia con fines no diagnósticos, para orientar el tratamiento tumoral o confeccionar vacunas, denominada en los proyectos de la Plataforma de Oncología como Biopsia Terapéutica, se verán impulsadas en su desarrollo por la aplicación de técnicas quirúrgicas menos agresivas.

Este proyecto está concebido con una financiación compartida mediante el uso del robot en áreas donde esta técnica se encuentra bien acreditada tal como la cirugía radical de la próstata, la cirugía ginecológica y otras (cardiociugía o cirugía digestiva), que representan indicaciones facturables por proceso clínico. D. Roberto Ferrándiz, Gerente de Hospital USP San Jaime, ha apoyado dicha iniciativa que contempla el uso de dicha técnica en un programa quirúrgico de mayor envergadura hospitalaria.

Durante el 2010 se han efectuado 26 procedimientos, a los que hay que sumar los 8 procedimientos iniciales del año 2009.

3.- Espectrómetro de Masas. Aprobado por el Patronato en 2008. Inicialmente fue un proyecto de farmacocinética para la determinación de oxaliplatino sérico e intraperitoneal durante los procedimientos de HIPEC (operación COLISEUM de P Sugarbaker) en la carcinomatosis abdominal. En lugar de adquirir el espectrómetro se obtuvo la financiación de una empresa farmacéutica para hacer los análisis en los Laboratorios AINIA de Valencia. Este proyecto finalizó y posteriormente se han continuado los estudios de farmacocinética de los derivados de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) en AINIA. La Comisión Científica de TEDECA ha recomendado en el 2010 a la Dirección de Hospital USP San Jaime la adquisición del espectrómetro de masas para continuar dichas determinaciones en el propio Hospital. Por otra parte la Comisión Científica de TEDECA ha planteado un nuevo proyecto utilizando Carboplatino.

4.- Nuevo método de medición plasmática de los anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del cáncer: Trastuzumab y Bevacizumab. Este proyecto aprobado por la Comisión Científica y el Patronato en 2009 se dirige a determinar la concentración plasmática de los anticuerpos monoclonales mediante un nuevo método de alta sensibilidad, con la finalidad de administrar la dosis adecuada a cada paciente y optimizar la pauta y el coste del tratamiento. Se ha obtenido financiación en el 2009 a partir de la convocatoria de IMPIVA, coordinando la realización del proyecto con AINIA y la Fundación Príncipe Felipe de Valencia. A finales de 2010 se ha presentado la documentación para obtener financiación para el segundo año del proyecto.

5.- Autotrasplante de progenitores de médula ósea. Se ha necesitado a la Fundación TEDECA para obtener la acreditación de la Plataforma de Oncología en Hospital USP San Jaime en este procedimiento, porque los requisitos exigidos por la normativa de la Consellería de Sanitat de la Comunitat Valenciana excluyen las entidades sanitarias privadas, a excepción de las Fundaciones. Este proyecto está exento de financiación.

6.- Fusión de células tumorales y células dendríticas para aumentar la actividad inmunológica. Este proyecto obtuvo financiación tras ser aprobado el proyecto presentado a la convocatoria de investigación de la Fundación de la Mutua Madrileña y ha finalizado en el 2009. Durante el 2010 se ha presentado la Memoria Final.

7.- Electroquimioterapia para tumores de piel y partes blandas avanzados, recidivados y metastáticos. Se trata de un proyecto aprobado por la Comisión Científica en 2010, para utilizar en la ablación tumoral con electroquimioterapia fármacos distintos de bleomicina y cisplatino, que son los medicamentos habituales, e introducir medicamentos selectivos (target), o agentes de amplio espectro antitumoral. Este proyecto se ha planteado sin una financiación específica ya que los equipos están a disposición clínica con un coste asociado asumible en función de uso por cada procedimiento. Por este motivo no se ha presentado al Patronato.

8.- Radiofarmacia PET y Ciclotrón. Se trata de un proyecto aprobado por la Comisión Científica en 2009 y pendiente de aprobación por el Patronato hasta

disponer de la financiación necesaria. Se adjunta en un capítulo especial la descripción de este proyecto, desglosado en dos partes, la primera sobre radiofarmacia PET y la segunda sobre Ciclotrón.

9.- Radioterapia guiada por la imagen: Proyecto 10. Es un proyecto aprobado por la Comisión Científica en 2010 y pendiente de aprobación por el Patronato a la espera de disponer de la financiación necesaria. Se adjunta en un capítulo especial más adelante.

10.- Ultra secuenciador paralelo de ADN de nueva generación. Es un proyecto revisado en la Comisión Científica en 2010 que se encuentra a la espera de que se optimicen los equipos y se completen favorablemente los complementos informáticos asociados al análisis de los resultados obtenidos por esta nueva técnica. Se ha recomendado demorar la aprobación del proyecto y revisar anualmente los avances obtenidos. Se describe mas adelante el proyecto.

Todos los proyectos enumerados anteriormente se contemplan en el programa fundacional de TEDECA, como se explica sucintamente a continuación. Las líneas seleccionadas por la Plataforma de Oncología se corresponden con líneas de desarrollo en la Fundación TEDECA, y son:

- 1) la biotecnología, para el descubrimiento, desarrollo y puesta en marcha de nuevos sistemas analíticos relacionados con las nuevas aportaciones de la medicina molecular, fundamentalmente centrado en la genómica y la proteómica;
- 2) la terapia celular, en especial la inmunoterapia, para desarrollar y perfeccionar los sistemas actuales de vacunación contra el cáncer;
- 3) la radiofarmacia para el diseño de nuevos trazadores que ayuden a mejorar el diagnóstico y los resultados de los tratamientos con medicamentos contra el cáncer;
- 4) el desarrollo del Biobanco y el Banco de Datos para aplicación general a todos los enfermos y centros e información inmediata de procedimientos y resultados de acuerdo con las características de cada paciente y tipo de tumor;
- 5) la utilización de técnicas especiales de irradiación y la incorporación de técnicas de imagen en la definición del volumen a tratar y;
- 6) la utilización de robótica en la cirugía del cáncer.

Los programas de TEDECA relacionados con las áreas asistenciales de la Plataforma de Oncología pueden verse en la Tabla General adjunta.

<p align="center"><u>PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA</u></p> <p align="center">TÉCNICAS DISPONIBLES</p>	<p align="center"><u>TEDECA</u></p> <p align="center">EQUIPOS Y TÉCNICAS NUEVAS</p>
<p><u>Genómica</u></p> <p>Identificación de genes alterados de interés confirmado para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer (técnicas de PCR, Hibridación in situ, Secuenciación, PCR cuantitativo, etc.). Biobancos. Seroteca.</p>	<p><u>Microarrays de ADN</u></p> <p>Estudio de nuevos genes implicados en aplicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas (genes supresores y oncogenes, vías de activación tumoral, o genes de la respuesta a los fármacos). Banco de ADN.</p>
<p><u>Inmunohistoquímica</u></p> <p>Anticuerpos monoclonales comercializados para el diagnóstico histológico de proteínas normales o alteradas tisulares o tumorales que definen el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer.</p>	<p><u>Proteómica</u></p> <p>Identificación de nuevas proteínas tisulares o tumorales que permitan investigar nuevas vías de diagnóstico y tratamiento del cáncer y desarrollar técnicas de cribado de alta precisión.</p>
<p><u>Inmunoterapia del cáncer</u></p> <p>Preparación de vacunas con tumor autólogo incubado con células dendríticas y linfomononucleares del paciente (procedimientos individualizados). Medición de la inmunidad con técnicas específicas.</p>	<p><u>Vacunas contra el cáncer</u></p> <p>Desarrollo de vacunas polivalentes aplicables a enfermos que comparten un determinado perfil de histocompatibilidad. Identificación de nuevos antígenos. Vacunación preventiva de la población para tumores frecuentes</p>
<p><u>Medicina Nuclear</u></p> <p>Técnicas de imagen basadas en radioisótopos disponibles comercialmente para la identificación del cáncer (tecnología PET-TAC, gammagrafías, etc.). Estudios funcionales de la actividad tumoral. Tratamientos radioisotópicos del cáncer.</p>	<p><u>Ciclotrón y Radiofarmacia PET</u></p> <p>Generación de nuevos marcadores radioisotópicos de interés en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer. Estudios farmacológicos basados en la identificación de dianas terapéuticas identificadas mediante la imagen (factores de la respuesta).</p>
<p><u>Registro de tumores</u></p> <p>Recogida de datos de la actividad asistencial para la valoración de los resultados.</p>	<p><u>Creación de una Base de Datos Global</u></p> <p>Desarrollo de un programa aplicable a todos los centros y enfermos.</p>
<p><u>Radioterapia</u></p> <p>Equipamientos y técnicas avanzadas de radioterapia y radiofísica: Linac, Dosimetría y planificación 3D con TAC dedicado, IMRT (Intensidad Modulada), Radiocirugía, Implantes fiduciales, Radioterapia Intraoperatoria (RIO), Terapia fotodinámica, Braquiterapia alta tasa y Radioquirófano.</p>	<p><u>Acelerador de partículas (protones)</u></p> <p>Aplicación singular sobre pequeños volúmenes (tumores oculares y cerebrales). Nuevas indicaciones en la reirradiación de las recaídas tumorales y para complementar las técnicas de irradiación habituales. Nuevos equipos de integración de imágenes en protocolos de radioterapia.</p>
<p><u>Cirugía</u></p> <p>Técnicas especiales interdisciplinarias para la enfermedad residual y oligometastásica</p>	<p><u>Cirugía</u></p> <p>Robótica aplicada a la microdissección y resección tumoral.</p>

Descripción detallada de los proyectos pendientes de financiación:

A. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO DE INVERSIÓN DE LA RADIOFARMACIA PET Y CICLOTRON

(Actualizada en 27 de Abril de 2010)

Responsable: Dra. Doña Aurora Crespo

1. Introducción

Los estudios PET se han convertido muy rápidamente en la prueba diagnóstica más importante en cáncer. Su uso nos permite detectar e identificar con rapidez esta enfermedad, así como mejorar las opciones del tratamiento y la valoración de la respuesta conseguida. Por este motivo el Ministerio de Sanidad ya ha incluido el PET entre las prestaciones sanitarias de uso común de la Sanidad Pública, como cualquier otra modalidad de diagnóstico por imagen.

Como el funcionamiento del PET requiere unos isótopos radiactivos de una duración de minutos, para un total aprovechamiento de la técnica es indispensable la instalación de un Ciclotrón y su Laboratorio de síntesis de radiofármacos en la proximidad del equipo PET.

El Ciclotrón es un acelerador de partículas que permite producir los isótopos radiactivos utilizados en PET. Estos isótopos necesitan de una elaboración previa a su administración en un Laboratorio que debe estar contiguo al Ciclotrón.

Toda instalación PET que no dispone de su Ciclotrón tiene dos alternativas para su funcionamiento. La más generalizada es comprar los radiofármacos-PET a un Ciclotrón externo autorizado. Actualmente se están abriendo nuevas posibilidades de funcionamiento a través de Generadores de isótopos que permiten la elaboración propia de determinados productos mediante un equipamiento sofisticado en Laboratorios especialmente acondicionados. Debido a las características físicas de estos radiofármacos que tienen una rápida pérdida de actividad, es vital que el suministro se realice desde centros próximos y con transportes especiales muy caros. Por todo ello parecería aconsejable la colocación de un Ciclotrón junto a varias cámaras PET, lo que sin embargo no se lleva a la práctica sistemáticamente por la complejidad del proyecto que supone una inversión económica y tecnológica de gran nivel.

La inversión necesaria para estas infraestructuras se dirige a dos aspectos fundamentales: la obra y el equipamiento.

A. LA OBRA. El Ciclotrón constituye una instalación radiactiva de alto nivel que conlleva una laboriosa etapa de autorizaciones administrativas y una compleja planificación antes de poder empezar su funcionamiento. Lleva aparejada la realización de obras arquitectónicas de gran nivel, con costosos recintos blindados (bunkers) y sistemas de refrigeración, climatización y electricidad sofisticados.

B. EL EQUIPAMIENTO. Lo constituyen el Ciclotrón y el Laboratorio de producción dotado especialmente con Celdas de Seguridad, Módulos de Síntesis, Sistemas de Dispensación Automática, equipamiento de Control de Calidad y de Seguridad Radiológica.

Estas inversiones no reportan una rentabilidad inmediata, lo que es un factor que desanima la acometida de este tipo de proyectos a grupos sin una experiencia previa en los mismos. Además el equipamiento es suministrado por empresas especializadas y supone una importante inversión y costes fijos elevados de mantenimiento.

La explotación de estos proyectos debe buscar su rentabilidad a través de tres factores: el consumo propio, la venta y la investigación.

AUTOCONSUMO: El hospital USP San Jaime compra las dosis de radiofármaco (FDG) a un Ciclotrón externo, por un precio aproximado de 300€ por dosis. Cualquier PET está totalmente condicionado en la realización de sus estudios en cuanto a los horarios y disponibilidad del suministrador. Actualmente estamos realizando unos 1100 estudios al año, y el hecho de no disponer de un Ciclotrón propio supone una merma importante en el manejo de calidad de la práctica oncológica, dónde la rapidez en el inicio del tratamiento más óptimo es crucial para el paciente.

VENTA: El único radiofármaco PET que se está hoy día comercializado vital en oncología es la FDG, y sólo unas pocas empresas tienen el producto registrado para su venta. Esta prevista la autorización en breve de algún otro radiofármaco de importancia en oncología (18F-colina). Sin embargo existe una carencia de una red suficiente de ciclotrones que permita a dichas empresas atender adecuadamente y poder extender su mercado, por lo que son agentes interesados en la participación en proyectos de creación de nuevos ciclotrones.

En las provincias de Alicante, Valencia y Murcia existen en la actualidad 12 equipos PET, con sólo un Ciclotrón instalado en Valencia que da servicio a un par de instalaciones. De tal forma que el suministro de FDG en la región proviene fundamentalmente de ciclotrones alejados del entorno situados en Sevilla, Madrid y Barcelona. Como media un Ciclotrón puede abastecer a unos 4 centros situados a menos de 300 Km (dependiendo del número de estudios que realice cada uno y la distancia a la que se encuentre). Por tanto, un Ciclotrón instalado en nuestro centro, además de cubrir las necesidades del propio hospital, podría completar su actividad cubriendo la demanda de FDG como mínimo al resto de instalaciones de Alicante y Murcia.

INVESTIGACION: Aunque en España actualmente sólo está permitida la comercialización de la FDG, en un futuro próximo se ampliará dicha posibilidad a otras moléculas desarrolladas ya de relevancia clínica asistencial. El Ciclotrón permite obtener otros muchos radiofármacos que amplían los usos clínicos del PET y que son ya una necesidad clínica en enfermedades como el carcinoma de próstata, tumores cerebrales, enfermedad de Parkinson y la cardiopatía isquémica, entre otros. Estos nuevos radiofármacos sólo pueden utilizarse en el mismo centro productor, y la mayoría tiene una duración aún más corta que la FDG.

Especialmente relevante es el papel que puede jugar un Ciclotrón en investigación para la industria farmacéutica, que han visto en él una oportunidad de abaratar sus elevadísimos costes en desarrollo de medicamentos a través de un diseño más eficaz y rápido de los mismos, lo que sin lugar a dudas constituye una vía de financiación adicional que hace más atractivo si cabe el proyecto.

2. Análisis de Costes Ciclotrón

Inversión

Obra civil: Bunker e Instalaciones del Laboratorio	1.200.000 €
Ciclotrón y Equipamiento Laboratorio:	3.600.000 €
IMPORTE GLOBAL ESTIMADO	4.800.000,-€

Gastos anuales relevantes de explotación

Mantenimiento del equipamiento	400.000 €
Personal	200.000 €
GASTO ANUAL RELEVANTE	600.000,-€/año

3. Análisis de viabilidad

Para lograr un plan de amortización del proyecto íntegro a través de las partidas de venta de la FDG y beneficios obtenidos por investigación, es imprescindible contar con la colaboración de empresas de la industria radiofarmacéutica que aporten por un lado inversión y por otro la experiencia, volumen de negocio y red comercial que permita un retorno económico.

En la coyuntura económica actual, en la que se han paralizado innumerables proyectos del sector, es más difícil encontrar socios que vean la viabilidad actual del proyecto, por lo que planteamos una fase previa que permita conseguir cierta autonomía en el funcionamiento, abra posibilidades en investigación y en el uso precoz de nuevos radiofármacos PET. Por este motivo planteamos iniciar el proyecto con la construcción del Laboratorio y con dotación de parte de su equipamiento, de tal forma que se acometa una inversión inicial más asequible.

El desarrollo de esta primera fase permitiría la utilización de nuevas moléculas PET relevantes en oncología y no disponibles comercialmente, así como la síntesis para autoconsumo de FDG. Además facilitaría el camino para la consecución del proyecto del Ciclotrón y supondría un beneficio claro inmediato en los aspectos comentados para los pacientes oncológicos.

Se pueden establecer a su vez dos líneas de desarrollo, por un lado el equipamiento para la elaboración de moléculas dependientes del ¹⁸F, como son la FDG, FTL, FCH, NaF y por otro el necesario para la síntesis de moléculas mediante generador de GeGa68. Estas dos líneas de trabajo, que comparten infraestructuras y equipamiento, pueden sin embargo acometerse por separado en función de las posibilidades de inversión.

4. Dotación y costes del Laboratorio

Inversión Equipamiento parcial Laboratorio:

Celda y Módulos síntesis (FDG, FTL, FCH, NaF) 300.000 €

Celda de dispensación y Módulo síntesis Generador Ge-Ga68 150.000 €

Equipamiento Control de Calidad 150.000 €

Equipamiento Protección Radiológica 50.000 €

IMPORTE GLOBAL ESTIMADO..... 650.000-€

Otros Gastos Relevantes:

Adecuación Laboratorio: Construcción salas, Bancadas de trabajo, Aire clasificado y filtrado, Proyecto

Obra y licencias

Mantenimiento anual del equipamiento (7% del total)

B. ULTRAFRACCIONAMIENTO EN RADIOTERAPIA: PROYECTO 2010

Responsable: Dr. Ignacio Azinovic.

1. Introducción

La radioterapia actual experimenta un desarrollo importante tanto a nivel tecnológico como biológico. La incorporación de nuevas tecnologías ha permitido la aplicación de conceptos que hace unos años estaban desfasados permitiendo realizar determinados tratamientos de una manera más eficiente.

Los tratamientos convencionales se realizan en múltiples sesiones (35-44 sesiones) para administrar dosis diarias de 1,8-2 Gy. El hipofraccionamiento consiste en administrar dosis por fracción superiores a los 2,0 Gy (habitualmente entre 2,5-3 Gy en 22-28 días) permitiendo una aceleración (acortamiento) del tratamiento así como en determinados tumores (carcinoma prostático) una mayor eficacia biológica.

La experiencia de la Unidad de Radioterapia de la Plataforma de Oncología en hipofraccionamiento en carcinoma prostático empleando la técnica de implantes fiduciales ha dado pie a la incorporación de protocolos en todas las áreas anatómicas (cráneo, columna, pelvis). En la actualidad han sido tratados con esta técnica unos 90 pacientes.

La posibilidad de administrar dosis superiores a los 10 Gy por cada sesión abre un panorama diferente en el arsenal terapéutico de la radioterapia.

Existen experiencias muy favorables en carcinoma de pulmón, tumores hepáticos (primarios como metástasis), metástasis vertebrales o carcinoma precoz de próstata donde esta técnica denominada "ultrafraccionamiento" ha demostrado resultados altamente favorables comparados con técnicas convencionales.

Esta modalidad de tratamiento es una corriente que puede modificar los estándares en el manejo de determinados tumores. La publicación de experiencias a nivel mundial es creciente demostrando la gran aceptación y buenos resultados de ésta técnica.

La administración de 3 fracciones de 20 Gy (60 Gy en 3 días) en pacientes con carcinoma de pulmón con tumores precoces no resecables/inoperables permite obtener unas cifras de control local superiores al 90%.

Estos resultados son muy similares a los de series quirúrgicas realizadas de una manera incruenta y claramente superiores al tratamiento convencional con radioterapia donde las tasas de control local no superan el 50%.

Otra gran ventaja de esta modalidad viene dada porque en 3 días se realiza un tratamiento que supera al convencional que a su vez dura entre 6 y 8 semanas. La problemática en la logística de transporte de los pacientes a las unidades de radioterapia se vería claramente reducida disminuyendo notablemente el número de traslados. De esta manera podría ayudar a descargar la presión asistencial en los Servicios de Radioterapia un factor determinante en la generación de listas de espera.

Evidentemente para la realización de este tipo de tratamientos se necesitan una serie de requisitos mínimos que nos permiten confinar la radioterapia con máxima seguridad.

El gran problema viene dado que si no existe una máxima precisión en la zona de tratamiento los tejidos circundantes se verían seriamente afectados. Para ello la denominada radioterapia guiada por la imagen hace posible la realidad del "ultrafraccionamiento". Este tipo de tratamientos precisa incorporar sistemas que idénticos a los empleados en la radiocirugía estereotáxica extracraneal. Así un programa de ultrafraccionamiento o de radiocirugía estereotáxica extracraneal es prácticamente lo mismo. La diferencia se basa en que una modalidad se realiza en una sesión y los programas de ultrafraccionamiento están basados en varias sesiones (3-8).

2. Objetivo

Desarrollar de un programa de ultrafraccionamiento en la Plataforma de Oncología a través de la Fundación TEDECA.

Como modelo se empleará en el carcinoma precoz de próstata. Pero se exportará en caso de que dicha tecnología esté disponible a otras localizaciones tumorales (hígado, pulmón, metástasis óseas y pelvis). La posibilidad de administrar fracciones superiores o iguales a los 6-8 Gy ha sido demostrada en casos anecdóticos en carcinoma de próstata.

La administración de 6-8 fracciones de 6 Gy pretende equiparar a las dosis que realizamos en radioterapia externa pero empleando una menor duración del tratamiento.

No existe en la actualidad una dosis diaria (por fracción) recomendada ya que es un campo en amplio desarrollo científico. La dosis por fracción podría aumentarse en función de la tolerancia como de los resultados obtenidos. En una segunda fase del estudio si la tolerancia fuera adecuada se incrementaría a la dosis de 10 Gy por fracción para administrarse en 5 fracciones.

En patología pulmonar la dosis de 20 Gy en 3 sesiones es casi un estándar. Para esta patología en concreto se establecería como la pauta a seguir.

3. Requisitos

Incorporación a la maquina existente de un equipo de radioterapia guiada por imagen. En función del presupuesto y de las diferentes alternativas se proponen las siguientes alternativas:

a) *Equipar el acelerador actual con sistema de Cone-Beam de la casa Varian, más arco dinámico.* Este sistema es un complemento que añade un nuevo sistema de visión portal y un detector de ortovoltaje perpendicular al haz de irradiación que permite realizar 2 radiografías simultáneas o realizar un Cone-beam TAC. Pudiendo realizar un corte de TAC antes de cada sesión y poder fusionar las imágenes con el TAC de planificación en 3 dimensiones.

Permite hacer fluoroscopia y poder medir en la sala de tratamiento la fluctuación de determinadas lesiones pulmonares. Si se añade la posibilidad del "Gating" también se pueden realizar tratamientos adaptados al ritmo respiratorio del paciente. Presupuesto estimado de 1.000.000 €

b) *Adquirir el Sistema de imagen guiada de la casa BrainLab.* Este sistema permite realizar tratamientos de radiocirugía estereotáxica extracraneal. Nuestro sistema de radiocirugía craneal pertenece a la casa BrainLab. Adquiriendo este sistema permite tratamientos de alta precisión fuera de la cavidad craneal, pudiendo realizar tratamientos en régimen de ultrafraccionamiento. Este sistema permite "Gating" respiratorio, y posibilidad de fluoroscopia pero no permite la posibilidad del TAC Cone-beam.

Presupuesto estimado 960.000 € (sistema de radiocirugía más sistema Exactrac). Existe la posibilidad de poder adquirir un paquete básico (sin sistema Exactrac) por 500.000 €

c) *Sistema de inmovilización para tratamientos de radioterapia de alta precisión fuera de la cavidad holocraneal.* Al margen de los sistemas citados es indispensable un sistema que permite una colocación diaria del paciente en condiciones de alta precisión impidiendo movimientos involuntarios durante cada sesión de tratamiento. El presupuesto estimado es de unos 100.000 €

C. PROYECTO DE ULTRASECUENCIACION DE ADN

Dr. Ramón González Manzano

El proyecto del genoma humano con secuenciadores convencionales fue terminado a principios de siglo y tuvo un periodo de realización de 5 años.

Los secuenciadores de nueva generación permiten realizar la determinación de un genoma humano completo en un plazo de tiempo breve, oscilando entre varios días y una semana, según que se lleve a cabo la secuenciación del exoma (solo los exones de genes codificantes de proteínas) o del genoma humano completo (incluyendo también las regiones no codificantes de proteínas). Aunque el tiempo que tarda uno de estos aparatos es el mencionado, el análisis de los datos generados suele ser de varias semanas para el caso de una secuenciación de un genoma humano completo. El objetivo al que se tiende en los próximos años es a conseguir determinar un genoma humano completo en 24 horas y por 1000 €.

Los avances bio-tecnológicos no sólo han reducido el tiempo que cuesta completar un genoma humano sino también de manera muy significativa su coste. Hasta mediados del 2010 se habían publicado las secuencias completas de cerca de una docena de genomas humanos individuales usando esta tecnología.

En el número de 28 de octubre de *Nature* se han publicado las secuencias a baja resolución de los primeros 179 individuos en la fase piloto de un proyecto internacional denominado “*The 1.000 Genomes Project*”, que pretende caracterizar el genoma humano completo a baja resolución de 1.000 individuos de distintas etnias y la secuenciación del exoma de 2.500 individuos con esta tecnología.

También se han publicado ya varias secuencias completas individuales del genoma tumoral de pacientes con leucemia, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, cáncer renal y otros, y se está llevando a cabo en la actualidad la secuenciación completa de genomas de otros muchos tumores.

Los resultados de estos estudios permiten tener un conocimiento más preciso de los mecanismos moleculares que rigen el desarrollo del cáncer así como el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas. Esto podría permitir la identificación de mutaciones tumorales relacionadas con la sensibilidad o resistencia a determinados tratamientos y el descubrimiento de mutaciones en la línea germinal de un paciente que puedan predisponerle a cánceres hereditarios, etc.

Esta tecnología cuenta también con inconvenientes que deben tenerse en cuenta. La cantidad de datos generados con esta tecnología es enorme (muchos Megabites o incluso Gigabites para el caso de un genoma humano completo), y aunque los métodos de preparación de la muestra no son complicados, el cuello de botella de esta técnica es el tiempo que se requiere para analizar los resultados obtenidos, sobre todo cuando se trata de un genoma humano completo. Entre los posibles resultados no es infrecuente obtener variantes que previamente no eran conocidas, y que pueden ser difíciles de categorizar (es

decir, saber si son patológicas o no). Otro inconveniente es que la precisión de esta técnica es inferior a la secuenciación convencional, lo que constituye un problema en el diagnóstico genético de cánceres hereditarios.

Es por esto que el secuenciador convencional (técnica de Sanger) sigue siendo de momento el método acreditado para la realización de secuenciaciones de enfermedades genéticas conocidas. También es el punto de referencia para validar las variantes encontradas con la tecnología de nueva generación.

La precisión de la tecnología de nueva generación puede aumentarse cuando se realiza a alta resolución (superior a 15X), pero aumentar la resolución supone también un aumento del coste que la hace menos asequible a día de hoy. Este inconveniente mejorará con la proyección actual de abaratar los costes de secuenciación, que se espera se reduzcan hasta los 1.000 € por genoma humano completo en los próximos años. Actualmente ya es posible realizar la secuenciación del exoma (en lo que se refiere exclusivamente a reactivos) por un precio de alrededor de 1.000 €.

Los equipos actuales de ultrasecuenciación comprenden varias plataformas que han sido implementadas por los fabricantes más conocidos. Entre éstos están Roche-454, ABI-Solid System, y Illumina-Genetic Analyzer, entre otros. Los algoritmos y métodos de análisis también están en evolución y es prudente esperar a que tanto las técnicas como los métodos de análisis se consoliden.

Esta tecnología no se ha implementado todavía en la clínica, mayormente por los inconvenientes comentados anteriormente, y porque no se han establecido indicaciones concretas consensuadas. Potenciales aplicaciones que algunos grupos ya han llevado a la práctica y han publicado son, como ya se comentó anteriormente: el descubrimiento de dianas terapéuticas en genomas tumorales para guiar el tratamiento de pacientes oncológicos y el descubrimiento de las mutaciones causales desconocidas en enfermedades hereditarias no caracterizadas todavía genéticamente.

En resumen, la ultrasecuenciación es una tecnología de interés para la Fundación TEDECA porque aporta el desarrollo de un método de estudio del cáncer basado en el genoma. Se trata de un método utilizado en investigación básica, y es oportuno iniciar la aplicación clínica en oncología.

Otros aspectos a tener en cuenta son la aplicabilidad a enfermos ajenos a la Plataforma de Oncología y la necesidad de una mejor infraestructura informática complementaria. La puesta en marcha de este proyecto es de 18 meses, anticipando que los inconvenientes tecnológicos señalados estarán resueltos durante este periodo de tiempo.

Los precios de estos aparatos son actualmente alrededor de 500.000 €. Se solicitarán presupuestos si el proyecto es considerado favorablemente por el Patronato. Debe tenerse en cuenta que los precios de estos aparatos pueden ser más ajustados.

7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL AÑO 2010.

Organización y gestión:

Durante el año 2010 la actividad de la Plataforma de Oncología ha continuado incorporando avances en la asistencia de los enfermos con cáncer, dirigida tanto a nuevos procedimientos del diagnóstico como del tratamiento.

En Febrero del 2010 tuvo lugar la reunión de la Comisión de Credenciales, con la presencia de la Aurora Crespo, M Sureda y A Brugarolas, para valorar los recientes contratos y efectuar las recomendaciones de promoción profesional y salarial del personal facultativo de la Plataforma de Oncología a la Dirección de Hospital USP San Jaime.

Se han mantenido reuniones de la Comisión Ejecutiva de Investigación de TEDECA a cadencia trimestral y dos Juntas del Patronato de la Fundación TEDECA. Desde la ausencia del Dr. J Forteza, el Dr. A Brugarolas como Director de la Plataforma ha asumido la Dirección de la Comisión Ejecutiva de Investigación. La Dra. A Crespo es Secretaria de dicha Comisión.

Por otra parte, han tenido lugar 4 juntas de la Comisión Directiva de la Plataforma de Oncología y 4 sesiones ordinarias de todos los miembros.

Se ha despachado periódicamente con D. Roberto Ferrándiz, Director Gerente de Hospital USP San Jaime, aproximadamente a cadencia bimensual.

Durante el 2010 se ha mantenido correspondencia con socios de la Fundación TEDECA. Todos los enfermos que han sido tratados con técnicas financiadas por TEDECA reciben una carta explicativa de los fines de la Fundación. El número de miembros de la Fundación TEDECA ha alcanzado a finales de 2010 a 4 Patronos, 3 Consejeros y 46 Socios, habiéndose incrementado en 12 el número de socios.

Personal de la Plataforma de Oncología de 2010:

Durante el año 2010 se ha ampliado el personal de la Plataforma con Dr. D. Severino Rey Nodar (Anatomía Patológica), Dr. D. Manuel Herranz (Radiofísica), Dr. D. Francesco Aquilanti (Radioterapia), Dr. F Javier de Luis Pérez (Radiofísica), y D. José Ramón Unzúe (Coordinador Externo de Programas Singulares).

Han causado baja durante el año 2010 los radiofísicos José Carlos Ramírez (en Marzo) y Alfredo Serna (en Diciembre).

La Plantilla de la Plataforma de Oncología en el primer trimestre de año 2010 es la siguiente:

Oncología Médica:

Dr. D. Antonio Brugarolas, Dr. D. Manuel Sureda, Dr. D. Joseba Rebollo.

Oncología Radioterápica:

Dr. D. Ignacio Azinovic, Dra. Dña. Rosa M^a Cañón. Dr. D. Francesco Aquilanti.

Cirugía General:

Dr. D. Josep Farré, Dr. D. Pere Bretcha, Dr. D. Carlos Alberto Lubberth, Dr. D. Vicente Muñoz Madero, Dra. Dña. Maritza Duarte.

Medicina Nuclear:

Dra. Dña. Aurora Crespo, Dr. D. Francisco J. Pena, Dra. Dña. M^a del Carmen Redal.

Inmunología:

Dra. Dña. Begoña Vázquez.

Anatomía Patológica:

Dr. D. Francisco José Fernández Morejón, Dr. D Severino Rey Nodar.

Biología Molecular:

Dr. D. Ramón González Manzano, Dña. Elena Martínez Navarro.

Radiofísica:

Dr. D. Francisco García Cases, Dr. D. Manuel Herranz, Dr. D. F Javier de Luis Pérez.

Farmacocinética:

Dra. Dña. Belén Valenzuela, Dr. D. Juan José Pérez Ruixó, Dr. D. Ricardo Nalda, Dra. Dña. María José Duart Duart.

Secretaría y consulta:

Secretaría de Oncología: Dña. María José Guirao, Dña. Estefanía Almarcha, Dña. Silvia Löhr. Dña. Laura Solas.

Auxiliares: Dña. M^a. Eugenia Clares y Dña. M^a José Infantes.

Secretaría de Radioterapia: Dña. M^a Ángeles Coll.

Registro de Tumores:

Dña. Concepción Brufau

Enfermería y ATL del Hospital de Día:

Dña. Tania Pérez, Dña. Concepción Bernabeu.

Enfermería de la Planta de Hospitalización:

Enfermeras: Dña. Irene Molina (supervisora), Dña. Caridad Soriano, Dña. Inmaculada Vera, Dña. Moira Moya, Dña. M^a Jesús Domínguez, Dña. Ana Belén Blaya, Dña. Sonia Cañadas, Dña. M^a Eugenia Segarra, Dña. Nuria Ortuño, Dña. Vanesa Salinas.

Auxiliares: Dña. Eva Fuensanta Sánchez, Dña. Lidia Serna, Dña. Toñi Hernández, Dña. Henedina Conesa, Dña. Noelia Martínez, Dña. Rocío Aguirre, Dña. Begoña Lucas, Dña. Araceli Menargues, Dña. Eva Claros.

Laboratorio Patología:

Dña. Estela Carrasco, Dña. Mercedes Escolano.

Medicina Nuclear:

DUE-Operadores: Dña. Mónica Berná (supervisora), Dña. Encarna Salinas, Dña. Noelia García, D. Pedro Contreras, Dña. María del Carmen Ortuño, Dña. María de Carmen Balboa, Dña. Nuria Armengol, D. Stefano Bonetti, D. Alberto Galindo, D. Iván González y D. Santos Maciá. Auxiliar: Dña. Carmen Mengual.

Radioterapia:

Dña. Raquel Mengual, Dña. Laura Canovas, Dña. M^a del Carmen Corbalán, D. Antonio Jiménez, Dña. M^a Asunción Sánchez, Dña. M^a Pilar Losa. Dña. M^a Dolores Pedreño Madrid, D. Félix Ortiz, Dña. Isabel García.

Dña. Vanesa Salinas atiende los cuidados de enfermería de la Unidad de Radioterapia.

Radiofísica:

D. Fernando González Vilata.

Laboratorio UFP:

Dña. Vanesa Escudero Ortiz.

Otros:

Coordinador Externo de Programas Singulares: D. José Ramón Unzúe.

Actividad asistencial del año 2010:

Se analizan a continuación los resultados obtenidos en cada una de las actividades. Se adjuntan los gráficos y tablas, desde pp. 85 a pp. 115.

La **Consulta de la Plataforma de Oncología** ha experimentado pocos cambios durante el año 2010. Hay que señalar que la consulta de enfermos privados ha sufrido variaciones en los últimos dos años, con reducción total del número de enfermos nuevos pero con un aumento del número de enfermos que reciben asistencia continuada o quimioterapia, es decir que la reducción de la consulta afecta principalmente a la consulta de segunda opinión. Esta evolución se correlaciona con la capacidad de ofrecer alternativas terapéuticas atractivas que condicionan la permanencia de los pacientes.

A partir de la Memoria 2010 se presentan los datos referidos a todos los pacientes atendidos en la Plataforma de Oncología, aumentando (243%) la Tabla de resultados las cifras de los años anteriores, que recogían solamente los pacientes de Oncología Médica, y de forma incompleta los enfermos de Radioterapia y Medicina Nuclear. En las Tablas de este año 2010 se incluyen enfermos privados, de compañías aseguradoras y de la Seguridad Social, aunque en diferentes proporciones. Destaca el elevado número de enfermos nuevos (3.009) en relación a revisiones (4.513) y es principalmente debido a los pacientes que son atendidos por una modalidad (cirugía, radioterapia o tratamiento radiometabólico) y una vez completado el tratamiento continúan los cuidados en su centro de referencia.

Las consultas de resultados aparecen son frecuentes (15%) e incluyen no solamente las que se refieren estrictamente a la entrega de resultados y recomendaciones, sino también aquellas prestaciones continuadas, evolutivas o exentas de honorarios médicos, en cualquiera de las especialidades. El número relativamente elevado de las mismas refleja el carácter personal de la asistencia, con un contacto informal presencial frecuente, que se complementa con la conexión telefónica habitual para las posibles incidencias. Ha contribuido también la creación de la denominada preconsulta, que se trata de una asistencia en oncología médica, con emisión de informe médico de recomendaciones de tratamiento y seguimiento para enfermos de compañías aseguradoras no concertadas con oncología médica después de haber sido atendidos por otras especialidades. La preconsulta no devenga honorarios médicos.

Debe destacarse que los pacientes referidos para estudios puntuales de Laboratorio, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, Biología Molecular o Inmunología, no constan en las listas, porque se computan como prestaciones complementarias.

Se presentan las Tablas de Consultas de los años precedentes porque sirven de referencia. No se puede dar una cifra orientativa, pero hay que señalar que la actividad clínica se ha mantenido estabilizada o incluso incrementada en el año 2010, después de sufrir una discreta reducción en algunas áreas en el periodo 2008-2009 por distintas razones.

Hay que destacar de nuevo que la existencia de programas punteros modifica y contrarrestan la tendencia negativa observada en los últimos 2-3 años. Se hace patente que los programas singulares y los desarrollos tecnológicos de la Plataforma de Oncología son importantes para la buena marcha de la asistencia, y que la creación de nuevas unidades en los hospitales de nueva creación del entorno sanitario no afecta a las prestaciones especializadas.

Se ha recogido información del **Registro de Tumores** de los años 2000-2010, que indica un total de 5.180 pacientes, que significa 529 pacientes nuevos en el año 2010, si haberse modificado la frecuencia por tipo de tumor, sexo o edad en relación a los datos precedentes.

El Registro de Tumores ha comenzado a incluir los pacientes de Radioterapia, a partir del año 2003, fecha de comienzo de la actividad. Los enfermos de Radioterapia que se incluyen de nuevo son aquellos referidos para un tratamiento unimodal y tienen su asistencia integrada en otro centro sanitario. Estos enfermos son referidos de Alicante o Murcia y pueden afectar los índices demográficos significativamente, aunque por el momento no se ha advertido ningún cambio en los análisis del Registro de Tumores.

La frecuencia de cáncer según el origen tumoral ha experimentado escasas diferencias en comparación con el análisis de la Memoria Anual de 2009, e indica una distribución proporcional a la incidencia de cáncer en nuestro medio, predominando cáncer de pulmón, de mama próstata y colorrectal. Se encuentran representados prácticamente todos los tumores, con una incidencia mayor que la esperada para algunos tumores relativamente infrecuentes como son los de sistema nervioso central, los sarcomas y el melanoma maligno, relacionado con la mayor necesidad de enfoques y planteamientos especializados propios de la Plataforma de Oncología. Por otra parte, la incidencia de leucemias y tumores pediátricos es inferior a la prevalencia poblacional esperada, debido a carencias en la estructura y composición de la Plataforma de Oncología para tratar los enfermos de estas especialidades.

La distribución por sexo y edad corresponde a los valores previsibles, con menor incidencia del grupo de edad avanzada, superior a 70 años, y proporcionalmente mayor incidencia del grupo inferior a 50 años, atribuible a la mayor repercusión familiar y social del cáncer que afecta a la población más joven.

Es importante señalar la procedencia de los enfermos atendidos por la Plataforma de Oncología entre el año 2000 y el 2010. Se atienden pacientes de todas las regiones de España peninsular e insular. Así mismo se atienden pacientes extranjeros, residentes en el Levante Mediterráneo, y algunos otros procedentes de Portugal e Italia.

Con datos actualizados hasta el año 2010 los pacientes procedentes de la provincia de Alicante representan el 46% del total, y los procedentes de Murcia representan el 20%. Un 15% de éstos son extranjeros residentes parcial o permanentemente en esta región. El resto de los pacientes atendidos, es decir, el 35% procede de otras provincias y comunidades españolas, en relación

inversamente proporcional a la distancia geográfica desde su lugar de residencia, salvo la mayor proporción de enfermos residentes en Madrid y Barcelona.

Se ha confeccionado un mapa informativo, que demuestra la atracción de enfermos basado en la distancia entre el domicilio del enfermo y el Hospital USP San Jaime: El 75% de los pacientes residen en un radio inferior a 150 Km.

Al corregir y valorar los datos poblacionales en función del número de habitantes de cada provincia se mantiene la prevalencia de enfermos procedentes de áreas geográficas cercanas: primero Alicante y Murcia, seguido de Albacete, Valencia, Almería, Jaén y Granada, destacando también Madrid y Barcelona, y finalmente Tarragona, Castellón, Málaga, Sevilla, Cádiz, Mallorca y La Coruña. El mapa de atracción de pacientes se corresponde con el levante español, además de Madrid, Barcelona y La Coruña.

Los datos anuales referentes a la **Quimioterapia** proporcionados por el Servicio de Farmacia indican que se ha incrementado significativamente el número de mezclas de quimioterapia, habiéndose superado los valores de los últimos 5 años, y con un aumento muy marcado en relación a los dos últimos años (variación del índice desde 1,3 hasta 2,2). Estos datos confirman la capacidad de adaptación de la Plataforma de Oncología frente a los cambios porque en los últimos años han intervenido dos factores adversos: uno, relacionado con el coste elevado de los medicamentos nuevos que han sido aprobados en la UE y otro debido a la precaria situación financiera de la sociedad.

La **Unidad de Psico-Oncología** ha atendido desde su creación a tiempo parcial en Julio 2008 a 206 pacientes nuevos y 210 familiares nuevos. En la consulta externa de Psicología, iniciada en Marzo 2010, con una dedicación total de 10 horas semanales, dirigida a enfermos no oncológicos, se han atendido 72 con un total de 210 sesiones de terapia de psicología clínica.

En este momento ya se ha aplicado en su totalidad la terapia propuesta en el Proyecto Zahorí a 5 pacientes oncológicos de la Plataforma.

Durante 2010, la **Unidad de Farmacoterapia Personalizada** (UFP) de la Plataforma de Oncología del USP Hospital San Jaime ha mantenido su actividad asistencial, ha continuado con las actividades para su expansión externa y ha realizado trabajos de investigación innovadores cuya difusión en revistas científicas ha contribuido a aumentar la visibilidad de USP Hospital San Jaime. Este grupo emerge como un equipo que potencia la capacidad investigadora de calidad, atrae proyectos de investigación nuevos y proporciona resultados favorables en relación al tratamiento personalizado, habiendo sido nominado en 2010 como una de las mejores ideas innovadoras de la sanidad por Diario Medico.

La UFP ha iniciado la optimización de los tratamientos de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKIs) erlotinib, lapatinib, gefitinib y sorafenib. Para cada técnica analítica se ha elaborado el protocolo de validación y los correspondientes informes de resultados y, también se ha desarrollado e implementado el protocolo

para la extracción de muestras de sangre y la determinación rutinaria de cada fármaco en plasma. La puesta en marcha de nuevas técnicas analíticas para la determinación en plasma de los fármacos antineoplásicos mencionados en el apartado anterior ha exigido desarrollar los modelos farmacocinéticos correspondientes para su individualización posológica. Así, tras la revisión de la bibliografía, se han seleccionado e implementado los modelos farmacocinéticos poblacionales de erlotinib y gefitinib en el programa informático NONMEM. Para lapatinib y sorafenib, la revisión bibliográfica ha evidenciado la ausencia de modelos farmacocinéticos poblacionales publicados, sin embargo, se han identificado referencias que demuestran la existencia de una relación exposición-respuesta que ha servido como referencia para realizar su optimización farmacoterapéutica.

En la actualidad se optimiza el tratamiento de 17 antineoplásicos y durante el 2010 se ha realizado la monitorización y optimización del 65% de los tratamientos oncológicos que se administran en la Plataforma de Oncología y, además, ha puesto en marcha el programa de monitorización de 5-fluorouracilo, irinotecan y oxaliplatino administrados por vía intraarterial hepática en el tratamiento de metástasis hepáticas secundarias al cáncer colorrectal. También, en 2010 se ha iniciado el programa de monitorización de cisplatino en la administración intraarterial supraselectiva.

Así, en el año 2010 se ha realizado la caracterización farmacocinética de, al menos, un fármaco antineoplásico en 73 pacientes y se ha continuado el seguimiento farmacoterapéutico de 7 pacientes iniciado en 2009. Por tanto, de los 98 pacientes tratados en la Plataforma de Oncología, la UFP ha alcanzado una cobertura del 74% de los pacientes. Esto ha conllevado el análisis de un total de 1782 muestras biológicas de pacientes y la elaboración de 478 informes farmacoterapéuticos para la optimización de la pauta posológica de los antineoplásicos.

Radioterapia ha aumentado la actividad total y de forma especial los programas complejos que incluyen Radioterapia intraoperatoria, IMRT, Braquiterapia, Radiocirugía y Radioterapia estereotáctica fraccionada. Esta tendencia obedece a la estrategia de calidad aportada por las nuevas técnicas que se han ido poniendo en marcha recientemente.

En relación a los últimos dos años se ha recuperado la reducción de los últimos dos años en cifras absolutas. Esto significa que hay un aumento importante de la actividad asistencial, ya que las nuevas modalidades señaladas en el punto anterior van acompañadas de un aumento en el tiempo de preparación y planificación de cada paciente, resultando procedimientos de mayor calidad y complejidad.

Por otra parte, Radiología Intervencionista ha mantenido estabilizado el número de procedimientos complejos incluyendo la administración de quimioterapia intraarterial, la colocación de prótesis o drenajes externo-internos, y las biopsias por Punción Aspiración y Trucut, en relación a los años precedentes.

Los resultados de **Cirugía Oncológica** han demostrado que el número de los procedimientos oncológicos y la complejidad de los mismos se han mantenido

estables durante el presente ejercicio 2010. Se han efectuado mayor número de procedimientos endoscópicos aplicando la tecnología del robot quirúrgico Da Vinci. El número de intervenciones no oncológicas se ha reducido discretamente, manteniéndose una actividad quirúrgica elevada.

Los resultados anuales de **Inmunología** demuestran reducción del número de determinaciones analíticas (de citoquinas, fenotipos citometrías y ELISA), incrementándose el número de los tratamientos celulares y las vacunas. En este sentido todavía no se ha podido apreciar en el 2010 el impacto de nuevos tratamientos (autotrasplante de progenitores hematopoyéticos y de las vacunas con células dendríticas basadas en procedimientos de aféresis.

Medicina Nuclear ha tenido un gran incremento en tratamientos radiometabólicos y ha mantenido una elevada actividad en el resto de prestaciones diagnósticas, rastreos y PET-TAC, resultando una elevación significativa de la actividad asistencial en relación al año anterior.

La actividad de **Anatomía Patológica** durante el año 2010 ha sido superior a la del año precedente especialmente en el número de citologías y punciones, manteniéndose la actividad global estabilizada. La incorporación de un segundo patólogo en la plantilla aportará nuevos desarrollos relacionados con las biopsias terapéuticas y la determinación de microarrays de expresión tumoral de ARN en los tumores. Puede verse también tabulado al final el listado extensivo de las técnicas histológicas y moleculares disponibles, que sitúan a dicha Unidad entre los laboratorios de referencia avanzados.

En general el comportamiento de los datos analizados durante el año 2010 demuestra la recuperación de la tendencia negativa observada en los últimos dos años en algunas áreas de la Plataforma de Oncología, con aumento en casi todas las especialidades e indicios de mayor actividad en varias áreas.

La evolución sugiere que la crisis económica-financiera y la apertura de nuevos hospitales y unidades en el entorno geográfico no han afectado significativamente la actividad asistencial, porque la expansión de los procedimientos singulares y las nuevas tecnologías permiten desarrollar una tarea asistencial complementaria de alto valor.

Las técnicas diagnósticas y terapéuticas especializadas disponibles incluyendo las que se han consolidado durante el año 2010 se señalan a continuación:

- Estudios anatomopatológicos con un amplio panel de inmuno-histoquímica. Revisión de casos por un staff experto en patología quirúrgica oncológica.
- Estudios de hematopatología combinando técnicas de inmunofenotipo, inmuno-histoquímica y citometría de flujo.
- Confirmación de muestra suficiente en las biopsias ambulatorias.
- Radiología intervencionista (punción biopsia, trucut, drenaje, inserción de catéteres, prótesis, drenajes).
- Ablación por radiofrecuencia de tumores hepáticos, suprarrenales, retroperitoneales, óseos y pulmonares.

- Quimioterapia intra-arterial hepática, cerebral y de extremidades.
- Tratamiento radiometabólico de las metástasis óseas del cáncer de próstata.
- Inmunoterapia con células TIL en melanomas y cáncer renal.
- Terapia fotodinámica con Photofrin de tumores cerebrales y cutáneos
- Perfusión aislada de la extremidad con TNF e hipertermia.
- Tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal según técnica de Sugarbaker.
- Farmacocinética de Metotrexate para monitorizar dosis altas del fármaco.
- Cirugía del ganglio centinela en carcinoma de mama y melanoma.
- Utilización de nuevos fármacos (Aletuzumab, Alimta, Avastin, Depocyte, Erbitux, Foscán, Fulvestrant, Imatinib, Herceptin, Interleukina-2 inhalada, Gefitinib, Photofrin, Sirolimus, Suramina, Velcade, Erlotinib, Zevalin, Zometa, Ixabepilone, Ontak, Sorafenib, Sunitinib).
- PET de estadificación tumoral.
- Tratamiento radiometabólico de cáncer de tiroides, de hígado, y de tumores neuroendocrinos.
- Resección de enfermedad residual peritoneal, hepática y pélvica.
- Radioterapia convencional con acelerador lineal, con planificación tridimensional y control bajo TAC dedicado.
- Cirugía del cáncer oligometastásico pulmonar, hepático, abdominal.
- Técnicas de Biología Molecular para la valoración de reordenamientos, translocaciones y genes supresores.
- Técnicas de citofluorometría.
- Radioterapia intraoperatoria de la cirugía de rescate pélvica, retroperitoneal y torácica.
- Técnicas de cultivo y estimulación de células dendríticas con tumor autólogo para preparar vacunas antitumorales.
- Terapia fotodinámica con Foscán de tumores cerebrales, carcinomas del tracto aerodigestivo superior y carcinomatosis peritoneal.
- Perfusión aislada hepática de las metástasis de melanoma uveal.
- Tratamiento radiometabólico con Zevalin.
- Radioterapia con técnicas de Intensidad Modulada (IMRT).
- Radioterapia intraoperatoria con acelerador lineal portátil MOBETRON en cáncer de mama precoz.
- Medición de fármacos antineoplásicos por HPLC en el Laboratorio de Farmacocinética para elaborar programas terapéuticos individualizados.
- Inmunoterapia con células dendríticas en mieloma múltiple y tumores sólidos metastáticos de alto riesgo.
- Medición de la inmunidad antitumoral tumoral mediante técnicas de ELISPOT.
- Densitometría ósea y Medición de índice de nutrición.
- Estudio de espectrometría por RMN en lesiones tumorales cerebrales.
- Simulación virtual con TAC y PET.
- Planificación en 3 dimensiones de toda la Radioterapia.
- Fusión de imágenes TAC-TAC, TAC-RMN.
- Radiación convencional.
- Valoración semanal del isocentro y campos con sistema de imagen portal view con detector de silicio amorfo.

- Sistema de localización con implantes fiduciales Acculoc, para estimación y corrección del centrado de los campos de tratamiento en tumores de próstata y otras localizaciones.
- Radiocirugía de tumores cerebrales y otras localizaciones (vertebrales, retroperitoneales).
- Quimio-radioterapia concurrente con diferentes pautas y combinaciones.
- Vertebroplastia abierta y cerrada, descompresión por lesión tumoral de canal espinal, estabilización mediante artrodesis en la inestabilidad de origen tumoral.
- Craneotomía y extirpación de tumores cerebrales en paciente despierto para control de áreas elocuentes (language mapping).
- Administración del programa de dosis altas intermitentes de IL2 según S. Rosenberg.
- Hibridación por fluorescencia in situ (FISH).
- Puesta en marcha de técnicas de biología molecular del cáncer incluyendo reordenamientos, genes supresores y translocaciones en Linfoma No Hodgkin y sarcomas. Estudio de la enfermedad mínima residual.
- Angiografía digital para Quimioterapia intraarterial (hepática, cerebral y de extremidades).
- Tratamiento de tumores superficiales con electroporación y quimioterapia.
- Oncoplastias de reconstrucción.
- Medición de citoquinas séricas (IL6, VEGF, IL2r, TGFb) mediante técnica de ELISA.
- Medición de TGF_b en suero para valorar la incidencia de neumonitis por irradiación durante el tratamiento
- Secuenciación ADN para estudio de genes mutados.
- Farmacocinética de 5-Fluorouracilo, paclitaxel y docetaxel, Irinotecan y sus metabolitos, adriamicina, daunorrubicina, epiadriamicina y gemcitabina, por HPLC.
- Hipofraccionamiento o dosis ablativas en radioterapia empleando técnicas de braquiterapia, acelerador lineal o implantes fiduciales.
- Farmacocinética de los derivados de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) por espectrometría de masas, en colaboración con Laboratorios AINIA.
- Determinación de los polimorfismos asociados al fenotipo del metabolismo de la bleomicina.
- Determinación de los polimorfismos de los receptores de las cadenas de las inmunoglobulinas en las células mononucleadas de la sangre (monocitos): FcRIIa y FcRIIIa.
- Determinación de antígenos de Histocompatibilidad (HLA).
- Tratamiento de cáncer de próstata metastático con vacuna de células dendríticas incubadas con GM-CSF y Fosfatasa Ácida Prostática.
- Administración intraperitoneal de anticuerpo monoclonal REMOVAB en carcinoma de ovario.
- Consejo genético en síndromes hereditarios del cáncer.
- Psico-oncología integrada en la consulta.
- Proyecto Zahorí de calidad de vida.

- Determinación sérica de concentraciones de fármacos antidepresivos (mirtazapina, imipramina, escitalopram, paroxetina, fluoxetina y su metabolito, norfluoxetina).
- Determinación sérica de antineoplásicos inhibidores de tirosina-kinasas: erlotinib, gefitinib, lapatinib, sunitinib y sorafenib.
- Tratamiento con Decitabina (nuevo agente hipometilante) en cáncer de mama
- Utilización de inmunoterapia con anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 (Ipilimumab) en melanoma.
- Tratamiento intraperitoneal con Catumoxamab (anticuerpo monoclonal anti EPCAM) en carcinomatosis de cáncer epitelial de ovario
- Vacuna de células dendríticas incubadas con Fosfatasa acida prostática y GM-CSF en cáncer de próstata metastático.
- Hepatectomía y resección de metástasis hepáticas mediante laser de radiofrecuencia.
- Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos para la consolidación de la respuesta y la curación de los tumores sólidos del niño y del adulto.
- Estudio de los microarrays de expresión de ARN en tumores sólidos resistentes a la quimioterapia convencional.
- Quimioterapia guiada por los genes de expresión de ARN tumoral.

8. CONCLUSIONES

Durante el año 2010 se han desarrollado nuevas áreas de atención al enfermo con cáncer, destacándose principalmente la psico-oncología, la cirugía robótica con Da Vinci, y el estudio de microarrays para seleccionar la quimioterapia más eficaz. Por otra parte se han mantenido los programas singulares desarrollados anteriormente y por su relevancia más reciente se destaca la farmacoterapia individualizada basada en la determinación personalizada de los fármacos en cada paciente, que ha merecido un reconocimiento como mejor idea sanitaria del año por Diario Medico.

Se hace evidente la necesidad de difundir los procedimientos singulares de la Plataforma de Oncología para aumentar las prestaciones y se ha confeccionado un proyecto destinado a tal finalidad.

Estos programas contribuyen a definir un programa oncológico de alto nivel y confieren a la Plataforma de Oncología el perfil de un centro de referencia nacional e internacional.

Ante la situación económico-financiera actual hay que definir los objetivos atendiendo a las necesidades reales de la sociedad y promover los proyectos más significativos de acuerdo a criterios de eficacia, calidad y rentabilidad.

Es importante tener en cuenta estos aspectos para potenciar y desarrollar programas atractivos con tecnologías punteras, que aporten alta calidad, puesto que las inversiones son importantes. La Plataforma de Oncología ha identificado dos tecnologías preferentes: Radiación con Tomoterapia y Radiofarmacia de nuevos fármacos diagnósticos en Medicina Nuclear. En ambos casos se justifica la inversión por el alto valor sanitario de los procedimientos.

Para el año 2011 se han definido los siguientes objetivos:

1. Mantener el desarrollo y consolidación de las nuevas áreas de la Plataforma de Oncología, especialmente los Laboratorios, poniendo en marcha los estudios y determinaciones acordados en cada una.
2. Ampliar con nuevas aportaciones los programas singulares aprovechando los desarrollos promovidos por la Fundación TEDECA.
3. Difundir los programas singulares, conectar con centros e instituciones que pueden beneficiarse de los mismos e iniciar y mantener una colaboración activa con los mismos. Se han designado concretamente los tratamientos radiometabólicos de Medicina Nuclear, la Braquiterapia y el Laboratorio de Genética Molecular (Microarrays de expresión de ARN tumoral) y la Farmacoterapia Personalizada sin perjuicio de otras alternativas.
4. Focalizar y ampliar la investigación. Promover la creación de un Master en Oncología Interdisciplinaria basado en la Plataforma de Oncología.
5. Desarrollar el programa de Terapia Celular y Autotrasplante de Médula Ósea.

6. Completar el equipamiento de Radioterapia con una segunda unidad, y al mismo tiempo como estrategia para reponer la primera unidad cercana a su renovación.
7. Poner en marcha la Radiofarmacia de Medicina Nuclear.
8. Renovación de la gammacámara con una gammacámara SPECT-CT

Es obligado reiterar que la dotación tecnológica de la Plataforma de Oncología esta todavía incompleta, de acuerdo con los pactos y estipulaciones del contrato inicial. El paso del tiempo ha acreditado que el retraso en la consecución de los objetivos inicialmente previstos ha sido contraproducente para el buen desarrollo del proyecto y para el establecimiento del programa hospitalario.

Desde la Plataforma de Oncología se insiste en que todos los contenidos pactados y previstos en el contrato inicial han validado su capacidad de impulsar la actividad asistencial. Se considera urgente completar la dotación tecnológica y estructural prevista en las distintas Memorias de creación e implementación de la Plataforma de Oncología.

Se debe hacer hincapié en que durante el año 2010 no se avanzó en la consecución de los equipos pendientes, en su día fueron ratificados por USP-Hospitales, para un periodo de espera máximo de 3 años (2006-2009), y recientemente a la espera de un calendario de actuación por el nuevo Consejo de Administración de USP-Hospitales.

Los datos mostrados en esta Memoria Anual del 2010 refuerzan la necesidad de afrontar las necesidades más perentorias en relación a los equipamientos pendientes. Debe considerarse que la ocasión es propicia a las oportunidades: conviene reforzar las mejores soluciones. Tal como indica Thomas Friedman* “A crisis is a terrible thing to waste”

Se hace a continuación el listado de equipamientos y desarrollos recientes y pendientes:

PROYECTOS Y DESARROLLOS RECIENTES

- Fundación TEDECA. Proyecto de Genómica con Microarrays en Cáncer de Mama con Receptor Estrogénico Negativo.
- Fundación TEDECA. Proyecto de Cirugía Robótica con Robot Da Vinci para tumores digestivos y metástasis hepáticas.
- Unidad de Cáncer de mama (Dr. J. Farré).
- Laboratorio de Farmacocinética (Dr. Juan José Pérez Ruixó).
- PET-TAC.
- Laboratorio de Genética Molecular. Estudio de Microarrays de Expresión de ARN tumoral para guiar la selección de la quimioterapia más eficaz.
- Unidad de detección y prevención del cáncer. Cáncer hereditario.
- Registro de Tumores.

* Thomas Friedman en “The World is Flat: The globalized World in the Twenty-First Century” Pulitzer Price, Penguin Books, 2006.

- Plataforma de Cirugía Oncológica.
- Braquiterapia.
- Psico-Oncología.
- Radiofarmacia

PROYECTOS Y DESARROLLOS PENDIENTES

- Segundo acelerador. Tomoterapia.
- Ciclotrón y Radiofarmacia PET.
- Instrumental especial de quirófano oncológico: Eco-endoscopia, Eco-doppler color, digitalizador de imágenes, videomediastinoscopio, neuronavegador.
- Red Asistencial de la Plataforma de Oncología.
- Oncohematología.
- Personal cualificado para Centro de Datos y Registros. Puesta en marcha de la Base de Datos Normalizada en Internet.
- Proteómica.
- Radioquirófano.
- Laboratorio de Anatomía Patológica: Cariotipador, microscopio multicabezal.
- Sala de autopsias.
- Laboratorio de Inmunología: Cultivos celulares, histocompatibilidad.
- Espacio de consulta de la Plataforma de Oncología. Habilitación de la Planta A2 para consultas y Laboratorios.
- Espacio de Laboratorios de TEDECA en la Planta A3 (cedida temporalmente a Rehabilitación).

9. GRÁFICAS Y TABLAS

PLATAFORMA DE ONCOLOGÍA (Enero 2010 a Diciembre 2010)

Consultas Externas

Primeras Consultas

Compañías Nacionales	1.819
Compañías Internacionales	22
Mutuas	3
Privados	462
Seguridad Social	793
Tráfico	0
Total	3.009

Consultas sucesivas

Compañías Nacionales	1.909
Compañías Internacionales	99
Mutuas	5
Privados	1.030
Seguridad Social	1.468
Tráfico	2
Total	4.513

Consultas de resultados

Compañías Nacionales	147
Compañías Internacionales	4
Mutuas	0
Privados	794
Seguridad Social	410
Tráfico	0
Total	1.355

Consultas Externas (Primeras, sucesivas, resultados e interconsultas)

Resultados

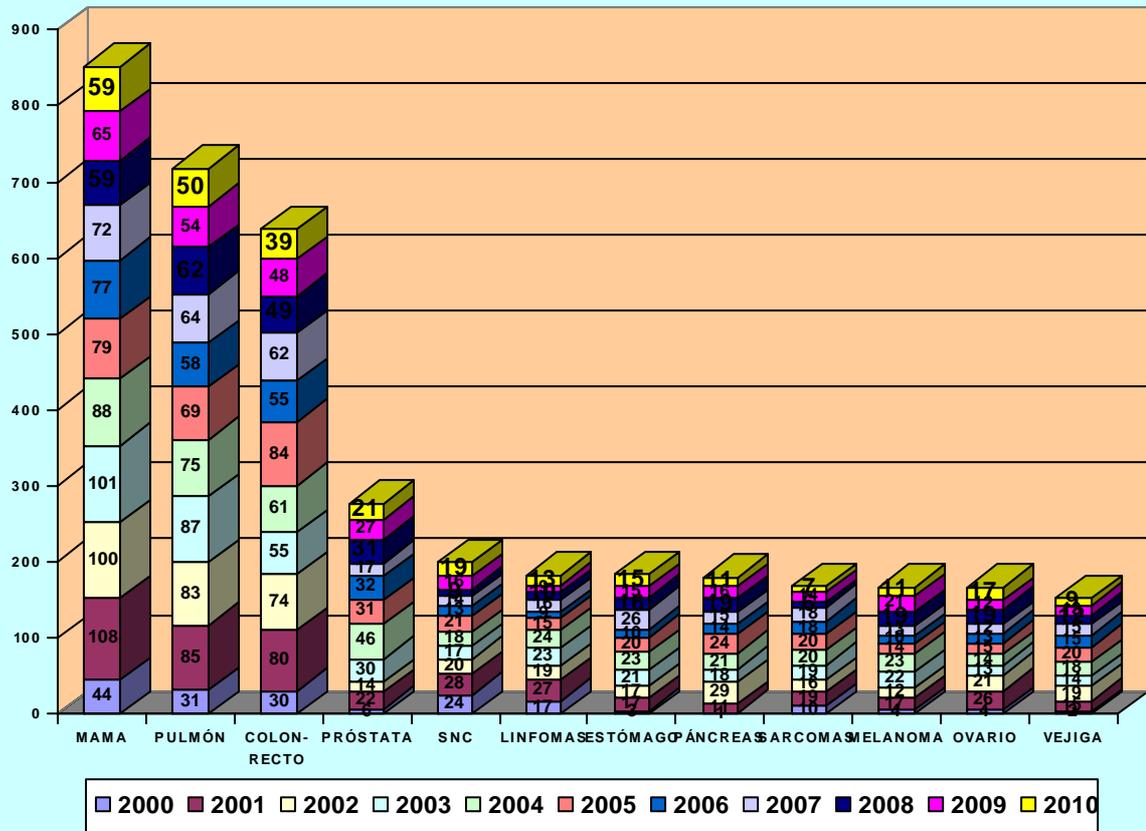
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales	1.889	3.191	3.466	4.054	4.255	4.128	4.084	3.485	3.641	3.734
Incremento Anual	1	1,69	1,83	2,14	2,25	2,18	2,16	1,84	1,92	1,97

REGISTRO DE TUMORES

Distribución de la Incidencia según origen Tumoral (2000-2010)

CIE. 9	ORIGEN TUMORAL	TOTAL	%
174	Mama	861	16,62
162	Pulmón	740	14,28
153,154	Colon y Recto	669	12,92
185	Próstata	296	5,71
191,192	SNC	210	4,05
151	Estómago	189	3,65
201,202	Linfomas	187	3,61
157	Páncreas	179	3,46
170,171	Sarcomas	173	3,34
172	Melanoma	172	3,32
183	Ovario	166	3,20
188	Vejiga	158	3,05
140 a 149	Cabeza y Cuello	146	2,82
189	Riñón	126	2,43
155,156	Hígado	121	2,34
199	Maligno de sitio no especificado	105	2,03
193,194	Tiroides	81	1,56
182	Cuerpo de Útero	75	1,45
180	Cérvix	69	1,33
160,161	Laringe	68	1,31
150	Esófago	63	1,22
173	Otros de piel	55	1,06
204,205,206	Leucemias	54	1,04
186	Testículo	44	0,85
203	Mieloma	37	0,72
	Misceláneos	136	2,63
	TOTAL	5.180	100

AÑOS 2000- 2010



TOTAL DE PACIENTES REGISTRADOS (2000-2010) SEGÚN SEXO

	TOTAL	VARONES	MUJERES
LENGUA	45	29	16
ESÓFAGO	65	55	10
ESTÓMAGO	193	119	74
COLON-RECTO	682	374	308
HÍGADO	71	51	20
PÁNCREAS	180	118	62
PULMÓN	758	601	157
SARCOMAS	174	91	83
MELANOMA	173	88	85
MAMA	893	8	893
OVARIO	166	-	166
PRÓSTATA	320	320	-
VEJIGA	163	147	16
RIÑÓN	126	87	39
SNC	206	122	84
TIROIDES	81	34	47
LINFOMAS	193	102	91
MIELOMA	37	17	20

ORDEN DE FRECUENCIA. VARONES

	TOTAL	%
PULMÓN	588	10,09
COLON- RECTO	364	6,25
PRÓSTATA	275	4,72
VEJIGA	146	2,50
SNC	122	2,09
PÁNCREAS	118	2,02
ESTÓMAGO	116	1,99
LINFOMAS	98	1,68
SARCOMAS	90	1,54
MELANOMA	89	1,52
RIÑÓN	87	1,49

ORDEN DE FRECUENCIA. MUJERES

	TOTAL	%
MAMA	842	14,45
COLON-RECTO	308	5,28
OVARIO	166	2,85
PULMÓN	154	2,64
LINFOMAS	88	1,51
SNC	85	1,45
MELANOMA	85	1,45
SARCOMAS	83	1,42
ESTÓMAGO	74	1,27
PÁNCREAS	63	1,08

LISTA POR DÉCADAS. VARONES.

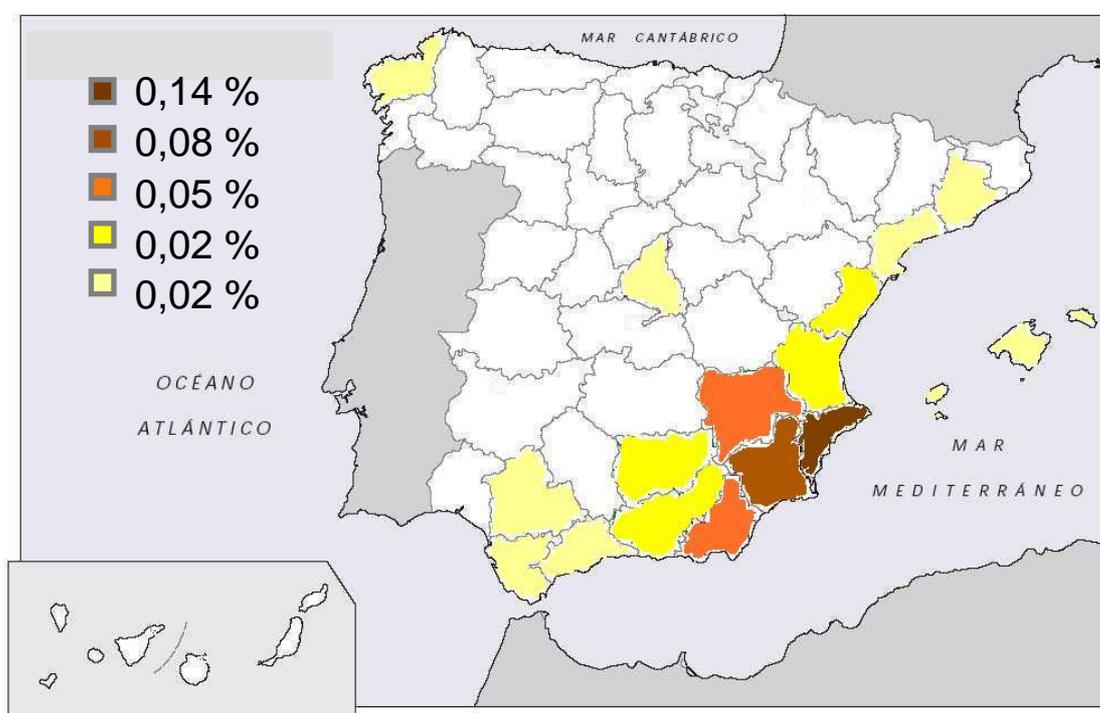
	<20		21 - 40		41 - 60		61 - >80	
	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%
PULMÓN	0	0,0	23	3,9	238	40,4	322	54,7
COLO-RECTO	0	0,0	18	4,9	140	65,4	214	58,6
PRÓSTATA	0	0,0	0	0	68	23,0	224	75,9
SNC	4	3,2	30	24,5	55	45,0	30	24,5
VEJIGA	0	0,0	4	2,7	46	31,5	93	63,7
LINFOMAS	6	6,1	28	28,5	37	37,7	27	27,5
RIÑÓN	0	0	12	13,7	35	40,2	39	44,8
SARCOMAS	10	11,1	30	33,3	31	34,4	16	17,7
PÁNCREAS	1	0,8	5	4,23	54	45,7	55	46,6
ESTÓMAGO	0	0,0	7	6,03	56	48,2	51	43,9
MELANOMA	2	2,2	15	17,2	32	36,7	38	43,6

LISTA POR DÉCADAS. MUJERES.

	<20		21 - 40		41 - 60		61 - >80	
	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%	TOTAL	%
MAMA	0	0,0	150	17,3	480	55,5	226	26,1
COLO-RECTO	0	0,0	27	8,7	136	44,0	140	45,3
OVARIO	3	1,7	28	16,7	73	43,7	62	37,1
PULMÓN	0	0,0	8	5,1	85	55,1	57	37,0
SNC	6	7,0	22	25,8	36	42,3	18	21,1
LINFOMAS	7	7,9	20	22,7	32	36,3	29	32,9
SACOMAS	11	13,2	23	27,7	31	37,3	18	21,6
PÁNCREAS	0	0,0	5	7,9	28	44,4	30	47,6
MELANOMA	1	1,1	24	28,2	27	31,7	29	34,1
ESTÓMAGO	0	0,0	13	17,3	30	40,0	32	42,6
CÉRVIX	0	0,0	24	35,2	29	42,6	15	22,0

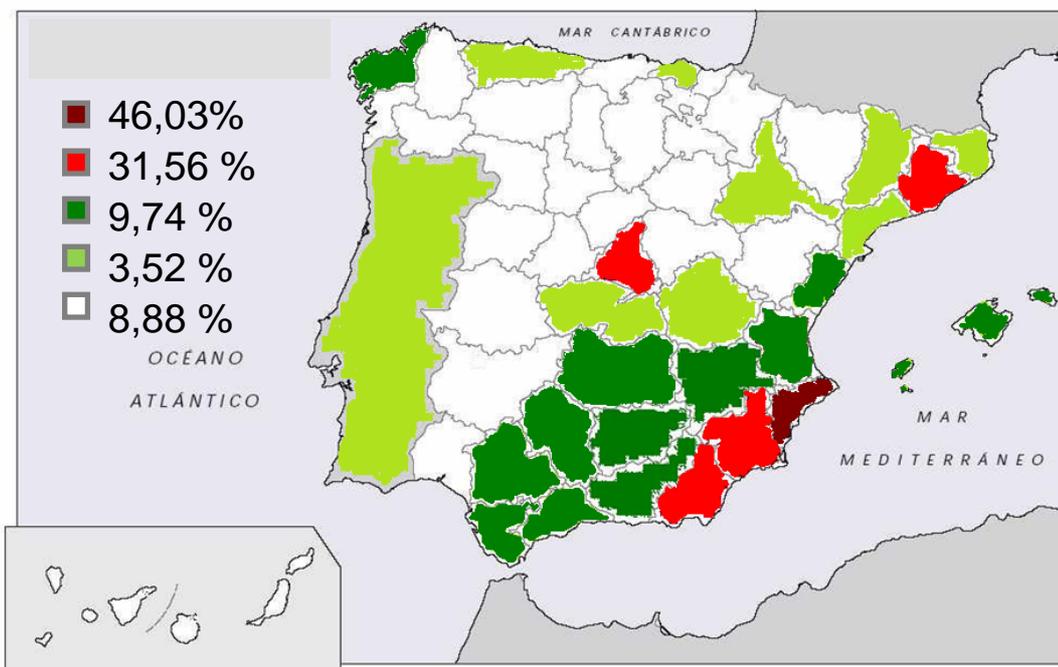
PROCEDENCIA DE PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA POBLACIÓN

PROVINCIA	NÚMERO DE HABITANTES	%	PACIENTES
Alicante	1.917.012	0,144	2.774
Murcia	1.446.520	0,082	1.197
Madrid	6.386.932	0,004	271
Almería	684.426	0,034	238
Barcelona	5.507.813	0,003	196
Valencia	2.575.362	0,005	144
Albacete	401.628	0,018	75
Jaén	669.782	0,009	61
Granada	907.428	0,006	56
Málaga	1.593.068	0,003	53
Baleares	869.067	0,004	40
Cádiz	1.230.594	0,002	34
La Coruña	1.145.488	0,003	34
Sevilla	1.900.224	0,001	31
Tarragona	805.789	0,003	30
Castellón	602.301	0,005	30



DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR PROVINCIAS

PROVINCIAS	PACIENTES	%
Alicante	2.774	46,03
Murcia	1.197	19,86
Madrid	271	4,50
Almería	238	3,94
Barcelona	196	3,25
Valencia	144	2,38
Albacete	75	1,24
Jaén	61	1,01
Granada	56	0,92
Málaga	53	0,87
Baleares	40	0,66
Cádiz	34	0,56
La Coruña	34	0,56
Córdoba	32	0,53
Ciudad Real	32	0,53
Sevilla	31	0,51
Tarragona	30	0,50
Castellón	30	0,50



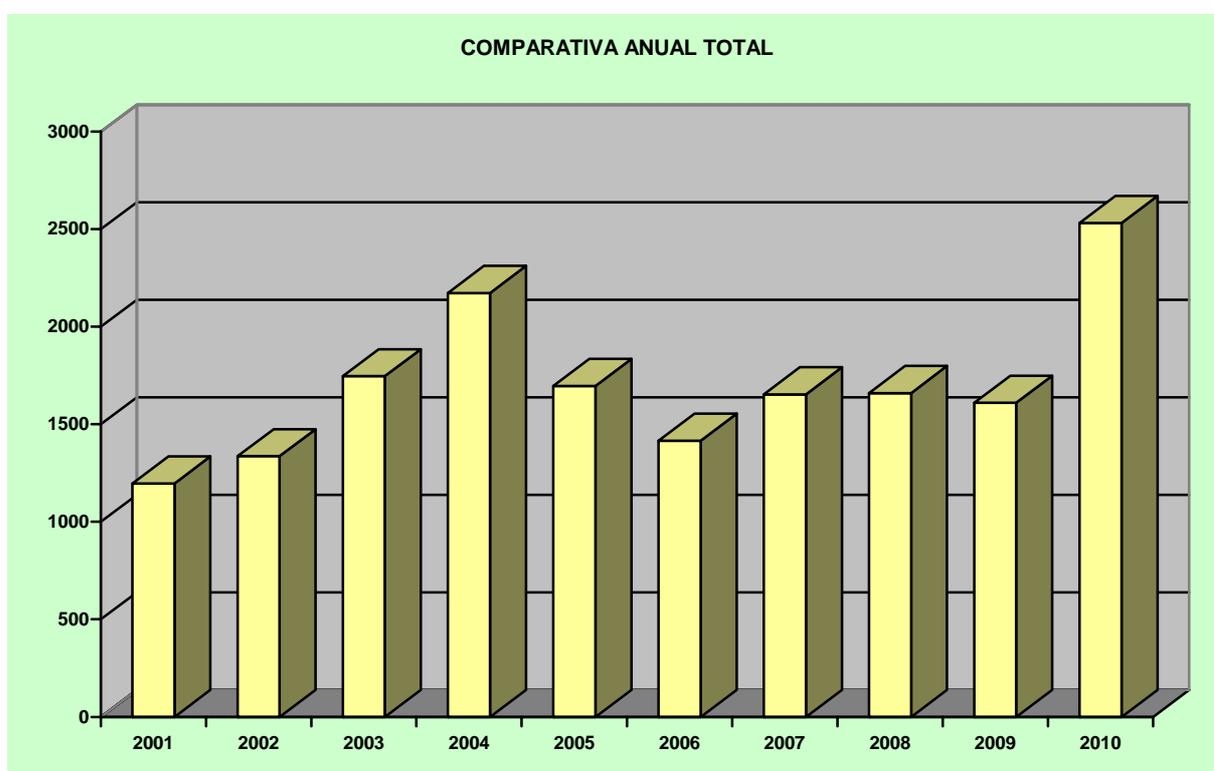
FARMACIA: Tratamientos Oncológicos

(Enero 2010 a Diciembre 2010)

	Tratamientos Nuevos	Pacientes Tratados	Tratamientos Totales
ENE - ABR	9	98	467
MAY - AGO	23	101	480
SEP - DIC	23	89	323
Totales	55	288	1270

El número de mezclas de citostáticos preparadas en 2010 ha sido de 2532

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales	1196	1336	1746	2173	1696	1416	1653	1660	1610	2532
Incremento Anual	1	1,12	1,46	1,81	1,41	1,18	1,38	1,38	1,34	2,11



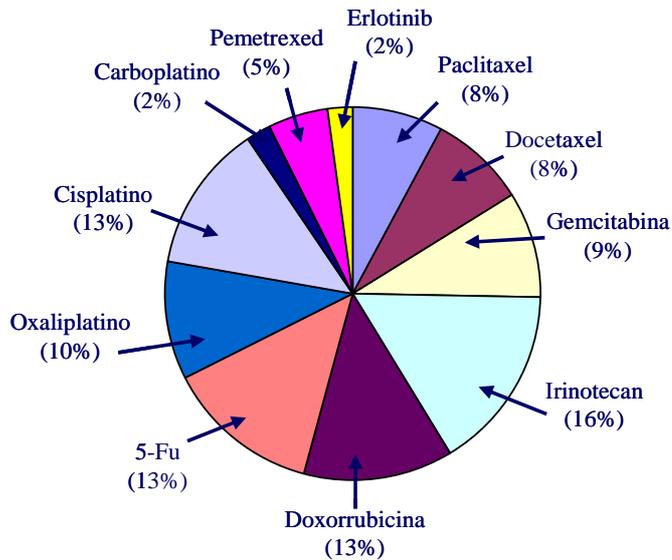
UNIDAD DE PSICO-ONCOLOGÍA

Las sesiones realizadas se presentan en la siguiente tabla:

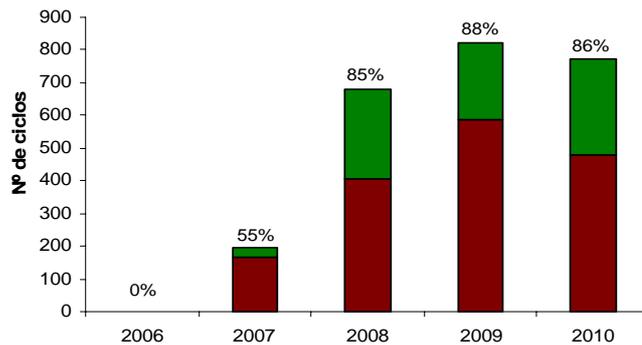
Total enfermos oncológicos	Nuevos	Sesiones de valoración inicial- (1ª Entrevista)	Sesiones de seguimiento y/o Psicoterapia	Sesiones de Asesoramiento
Pacientes	206	206	318	
Familiares C.P.	210	196	298	24
Total enfermos no oncológicos	72	72	210	

LABORATORIO DE FARMACOCINETICA - UFP (UNIDAD DE FARMACOTERAPIA INDIVIDUALIZADA)

CICLOS MONITORIZADOS EN LA UFP



Porcentaje de muestras de cada antineoplásico analizadas durante el año 2010.

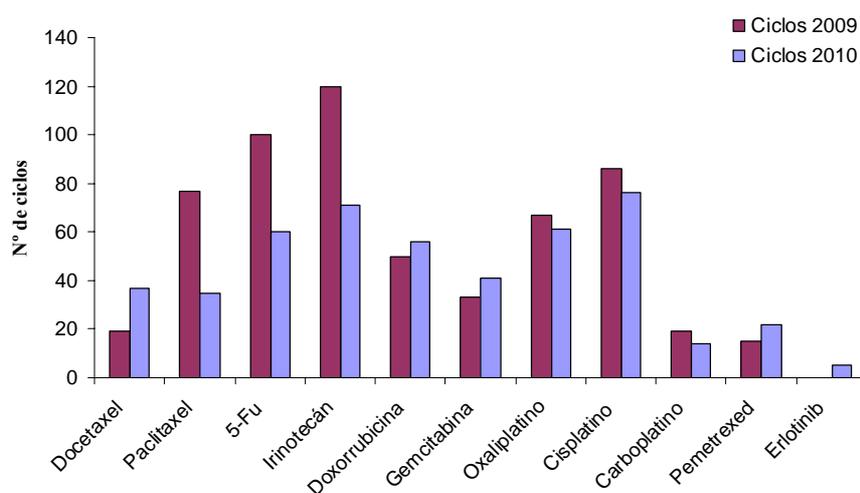


Ciclos anuales y porcentaje de cobertura alcanzada.

En color verde se indican los ciclos monitorizados, en color rojo se indican los ciclos en los que se ha recomendado no continuar con la monitorización de forma rutinaria.

PACIENTES MONITORIZADOS EN LA UFP (2010)

	Pacientes tratados (Hospital de Día)	Pacientes monitorizados	Cobertura (%)
Paclitaxel	22	21	95
Docetaxel	16	15	94
5-Fluorouracilo	42	35	83
Irinotecán	41	35	85
Doxorrubicina	30	25	83
Epirubicina	1	0	0
Gemcitabina	26	23	88
Oxaliplatino	21	20	95
Cisplatino	38	32	84
Carboplatino	12	11	92
Pemetrexed	13	12	92
Raltitrexed	3	0	0
Erlotinib	5	5	100
Totales	270	234	87



Ciclos monitorizados en 2009 y 2010.

CICLOS MONITORIZADOS EN LA UFP (2010)

	Ciclos administrados (Hospital de Día)	Ciclos monitorizados	% Ciclos monitorizados
Paclitaxel	91	35	38
Docetaxel	64	37	58
5-Fluorouracilo	218	60	28
Irinotecán	204	71	35
Doxorrubicina	109	56	51
Epirubicina	2	0	0
Gemcitabina	114	41	36
Oxaliplatino	119	61	51
Cisplatino	175	76	43
Carboplatino	34	14	41
Pemetrexed	46	22	48
Raltitrexed	16	0	0
Erlotinib	---	5	---
Totales	1192	478	40

RADIOTERAPIA

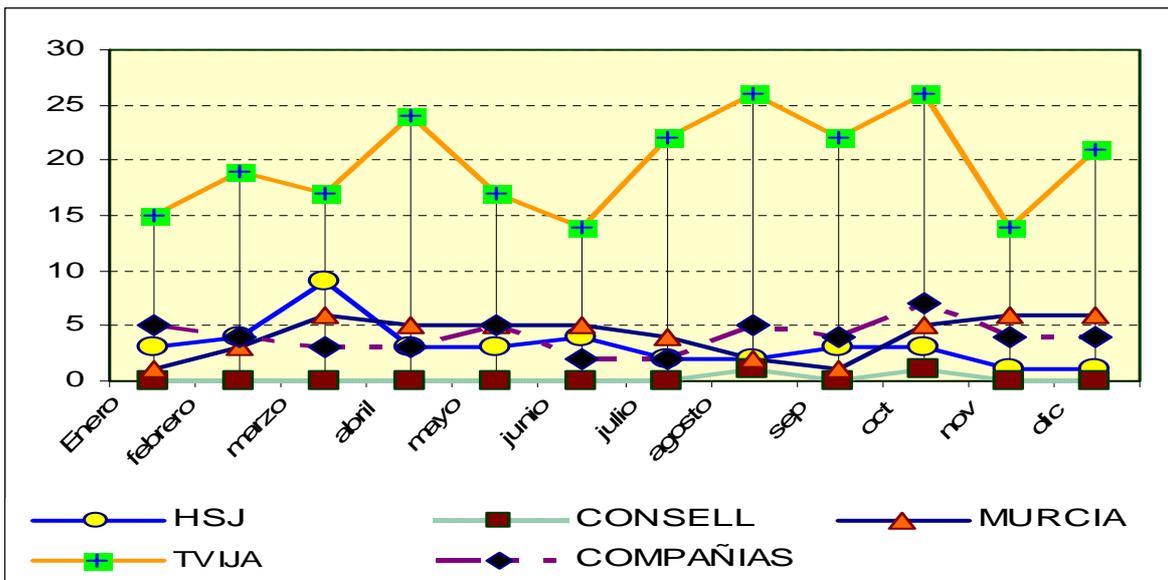
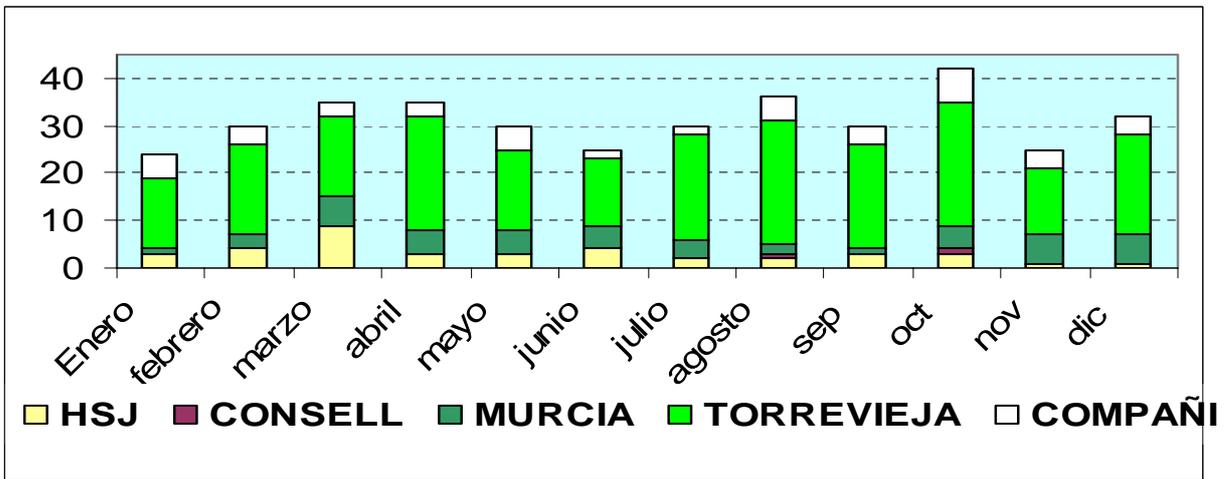
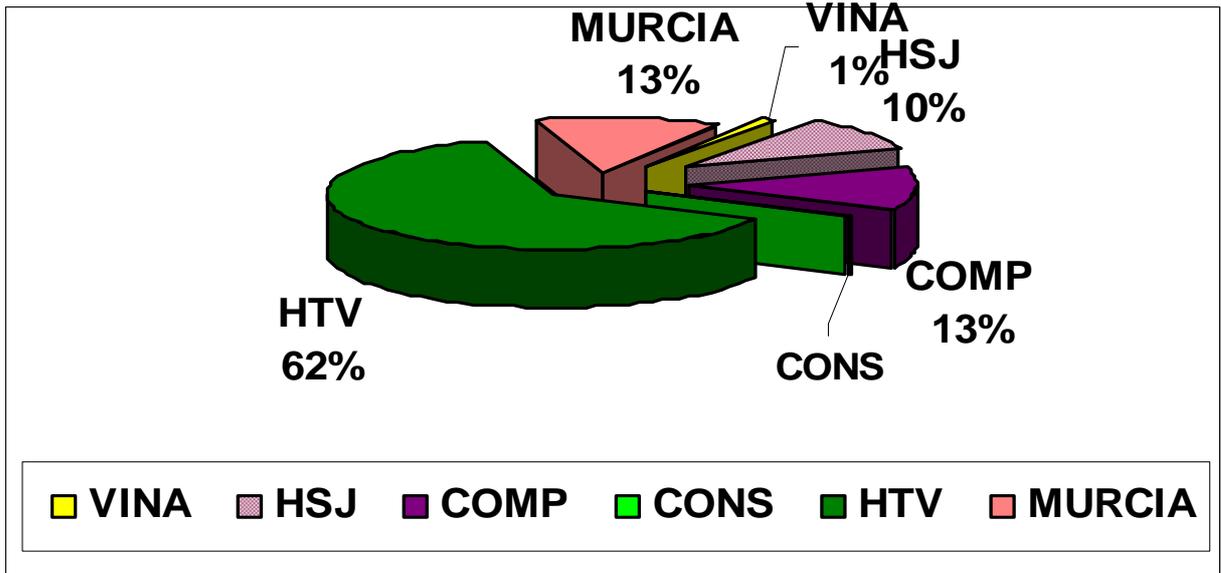
(Enero 2010 a Diciembre 2010)

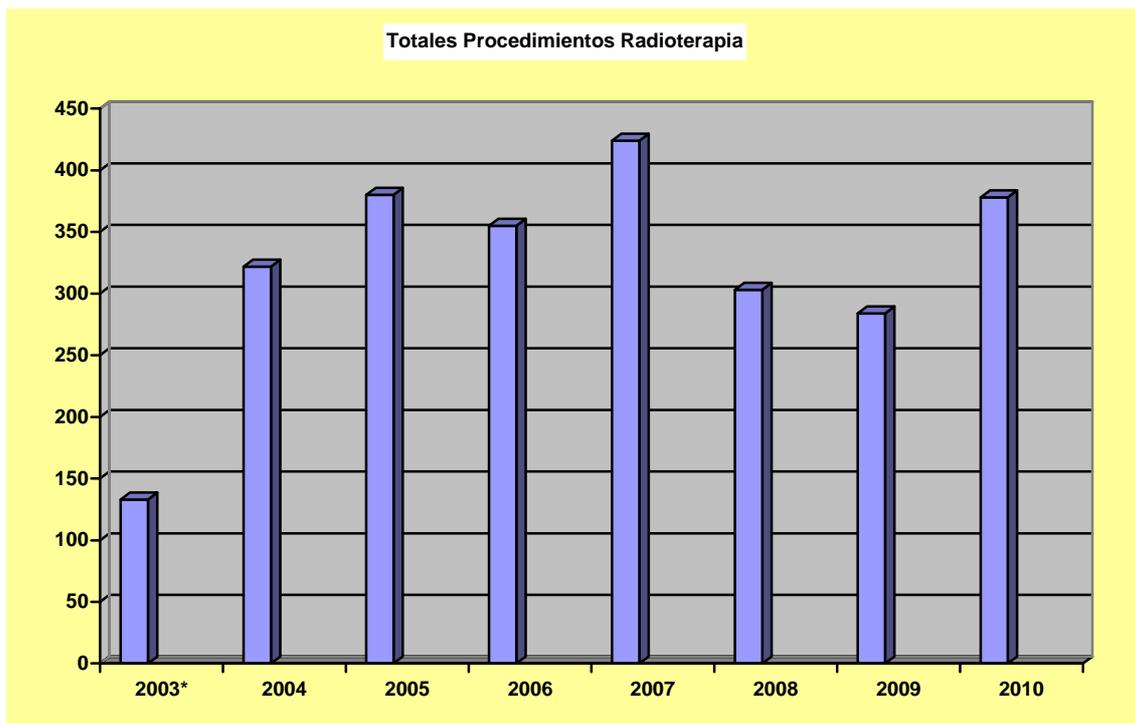
Pacientes tratados según procedencia

	HSJ	Consejería Valenciana	Hospital Torrevieja	Compañías Aseguradoras	Hospital del Vinalopó	Servicio Murciano de Salud	Totales
ENERO	3	0	15	5	0	1	24
FEBRERO	4	0	19	4	0	3	30
MARZO	9	0	17	3	0	6	35
ABRIL	3	0	24	3	0	5	35
MAYO	3	0	17	5	0	5	30
JUNIO	4	0	14	2	0	5	25
JULIO	2	0	22	2	2	4	32
AGOSTO	2	1	26	5	0	2	36
SEPTIEMBRE	3	0	22	4	1	1	31
OCTUBRE	3	1	26	7	0	5	42
NOVIEMBRE	1	0	14	4	1	6	26
DICIEMBRE	1	0	21	4	0	6	32
Totales	38	2	237	48	4	49	378

	2003*	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales Procedimientos	133	322	380	355	424	303	284	378
Incremento Anual	1	2,42	2,85	2,66	3,18	2,27	2,13	2,84

*Comienzo actividad Marzo 2003





Pacientes tratados según procedimiento

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	-	18	12	21	12	17	19
IMRT	8	39	49	96	127	184	270
BRAQUITERAPIA	-	-	-	-	1	12	24
RADIOTERAPIA ESTEREOTAXICA FRACCIONADA (+/- IMRT)	-	-	-	-	-	-	41

RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA

(Enero 2010 a Diciembre 2010)

PROCEDIMIENTOS	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Radiofrecuencias	42	41	42	15	7	5	9	3	1	4

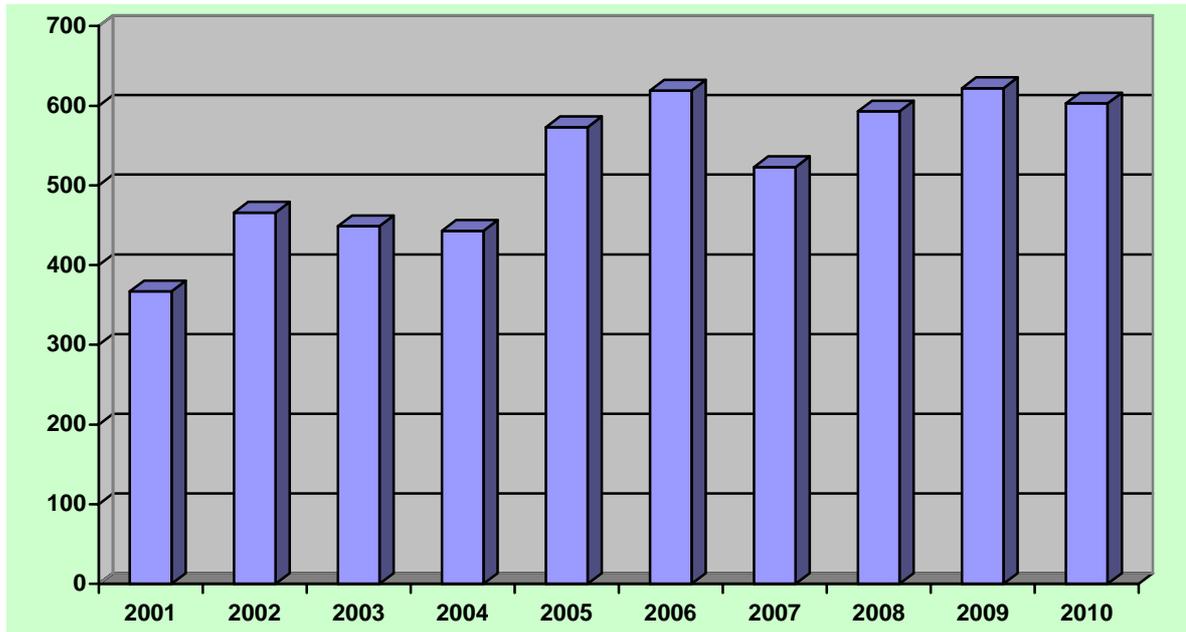
Tratamientos Intra-arteriales	69	79	73	84	80	99	60	42	30	30
Hepáticos								4	10	12
Sistema nervioso central								14	11	5
Otras localizaciones								15	5	12
Angiografías diagnósticas (excl. cardiológicas)								9	4	1

Punciones, trat ^{os} y biopsias	151	229	203	224	239	257	280	361	417	381
Biopsias guiadas por imagen								357	417	381
Tratamientos Intra-tumorales								4	0	0

Miscelánea	105	117	131	120	247	258	174	187	174	188
Bloqueos neurales								62	30	20
Colocación prótesis drenajes								98	72	89
Otros								27	72	79

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales	367	466	449	443	573	619	523	593	622	603
Incremento Anual	1	1,26	1,22	1,20	1,56	1,68	1,42	1,61	1,69	1,64

TOTALES INTERVENCIONISMO



CIRUGÍA

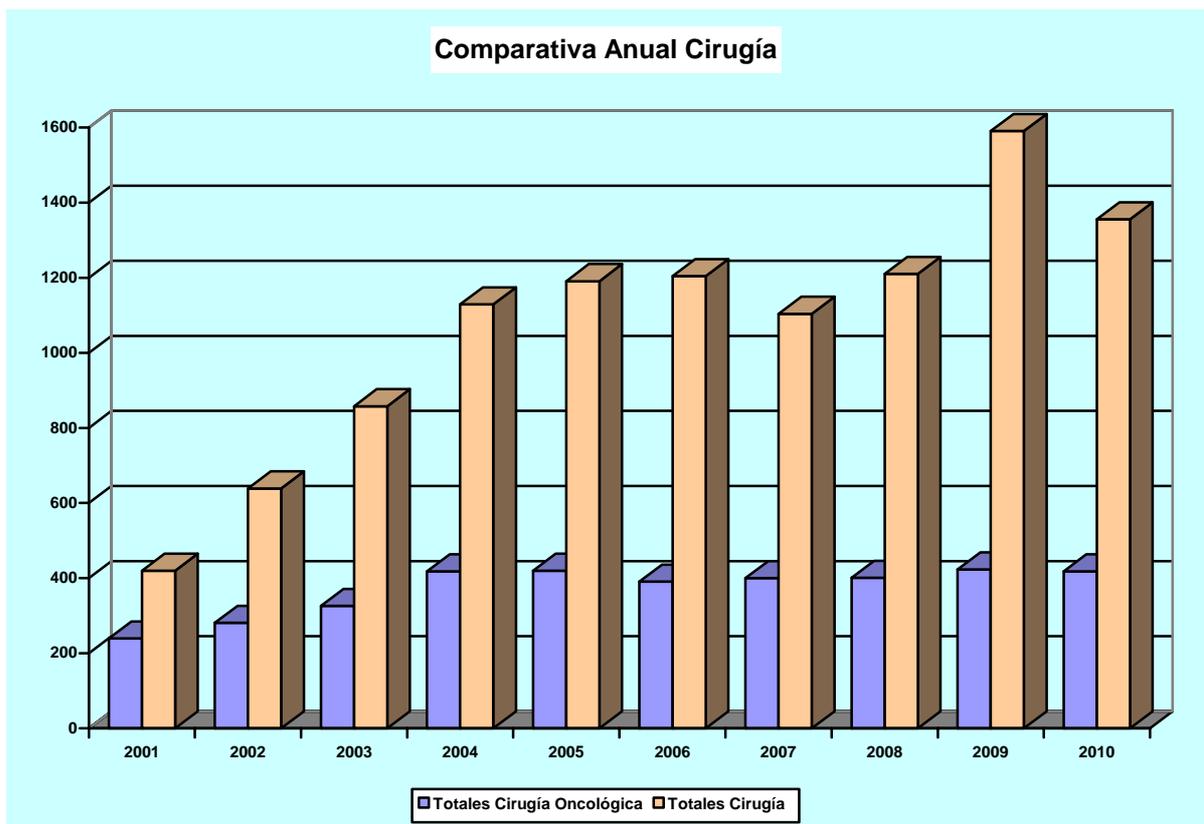
(Enero 2010 a Diciembre 2010)

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Procedimientos Oncológicos	104	101	96	120	117	78	90
Terapia fotodinámica +electroquimioterapia			2	3	7	6	6
Sugarbaker			12	20	12	6	11
Citorreducción tumoral			4	10	4	2	4
Linfadenectomía Retroperitoneal			3	2	4	1	4
Perfusión aislada con TNF			1	3	5	6	3
Perfusión intrapleural con QT			3	1	1	-	3
Cirugía vertebral y/o RFA Exenteración pélvica			0	5	3	6	4
Ganglio centinela melanoma			0	5	8	6	6
Port-A-Cath Retirada de PORT			43	54	52	32	25
Tumor mediastino			0	3	1	-	3
Radioterapia intraoperatoria- RIO			13	14	10	5	13
Cirugía de la mama	37	33	30	79	63	104	99
Mastectomía Radical Mastectomía			3	3	14		16
Tumorectomía			15	23	15	27	37
Ganglio centinela			7	20	13	27	26
Vaciamiento axilar			5	10	2	9	5
Radioterapia intraoperatoria RIO			0	7	4	9	9
Cirugía de reconstrucción y TRAM			0	8	5	10	6
Otros					8	1	
Coloproctología	192	185	174	165	191	219	193
Cirugía anal			92	82	94	119	97
Quiste sacro			48	37	56	47	47
Cirugía colon benigna			11	16	6	12	14
Cirugía colon tumoral			20	21	28	27	25
Colostomías-Ileostomías			3	9	7	14	10
Esófago-estómago- duodeno	22	15	22	40	49	42	36
Gastroentero-anastomosis			1	1	3	3	2
Esofaguectomías			0	6	3	3	2
Gastrectomías			7	7	3	6	6
Gastrostomía			3	2	3	1	1
Hernia Hiato			3	3	3	4	5
Laparoscópica			0	0	10	10	10
Laparotomía			8	21	24	15	10

Hígado y vía biliar	129	148	168	119	134	191	201
Colelitiasis			166	92	115	155	177
Coledocolitiasis			2	4	3	1	1
Pancreatectomía			6	1	6	8	6
Hepatectomía-Metastasectomía			7	10	8	17	9
Radiofrecuencia hepática			2	12	2	10	8
Pared Abdominal y apéndice	363	393	399	272	280	310	307
Eventración			37	31	30	71	35
Hernias (inguinal, pared abdominal)			301	189	200	259	214
Hernias bilaterales			22	18	23	37	16
Hernia estrangulada			0	2	2	2	2
Apendicectomía			39	32	25	41	40
Cirugía Cuello y Tórax	49	47	44	30	22	19	24
Tiroidectomía			6	4	3	3	10
Traqueotomías Paratiroides			3	1	2	-	1
Drenaje Torácico			5	1	2	10	5
Toracotomías			27	16	13	6	7
Biopsia Pulmonar			3	1	2	-	1
Miscelánea	233	233	269	271	354	422	406
Ileostomía/anastomosis			7		5	3	3
Desbridamientos			18	30	34	89	19
Esplenectomías			1	1	2	4	6
Exéresis Biopsias (TIL)			4	3		-	3
Laparotomía Exploradora			9	0	3	5	5
Perforación gástrica o intestinal						-	
Exéresis Tumores Cutáneos			177	157	210	206	232
Oclusión Intestinal			7	0	5	4	18
Acceso Vascular Transitorio			0	6	10	20	18
Reintervenciones Abdominales			7	5	7	5	8
Resección Intestinal			10	11	9	7	8
Cirugía Partes blandas (tumor cutáneo maligno)			12	51	56	71	70
Vaciamiento Inguinal			0	5	1	3	1
Linfadenectomías Regionales			14	7	7	2	14
Vagotomía Troncular			0	1		-	1
Ureterostomías, Nefrectomía, Ovario			2	3	5	3	-
TOTAL	1129	1191	1204	1104	1210	1591	1356

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales Cirugía Oncológica	239	281	326	418	420	391	400	401	423	418
Incremento Anual	1	1,17	1,36	1,74	1,75	1,63	1,67	1,67	1,77	1,75

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales Cirugía	420	639	858	1.129	1.191	1.204	1.104	1210	1591	1356
Incremento Anual	1	1,52	2,04	2,68	2,83	2,86	2,62	2,88	3,78	3,23



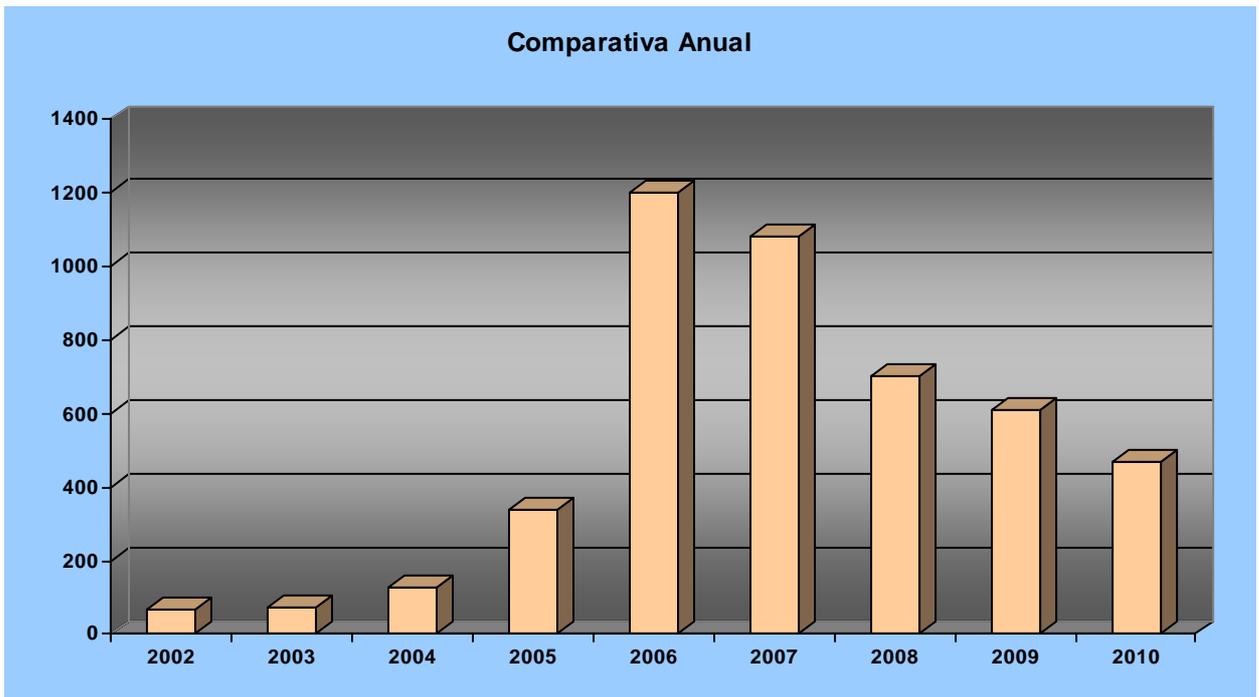
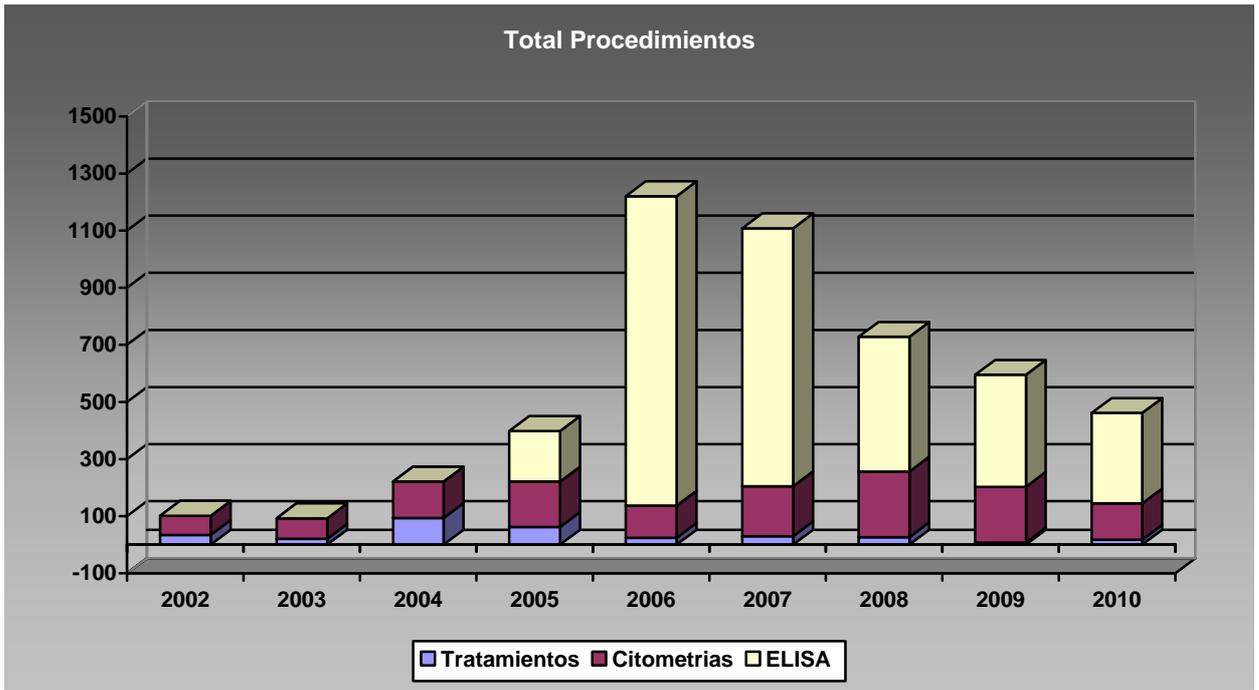
INMUNOLOGÍA

(Enero 2010 a Diciembre 2010)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Fenotipos Simples	53	58	111	124	67	114	180	122	89
Inmunofenotipos	14	13	17	35	46	61	50	74	39
Ttos Iniciados	22	17	50	34	15	22	17	5	17
Ttos Infundidos	12	4	43	28	9	8	9	2	17
Citoquinas				177	1084	903	472	392	316
Tipajes HLA								9	2
ELISPOT								2	5

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Procedimientos Diagnósticos (Citometría)	67	71	128	159	113	175	230	196	128
Procedimientos Diagnósticos (Elisa)	-	-	-	177	1084	903	472	392	316
Tratamientos	34	21	93	62	24	30	26	7	17

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Total Procedimientos	67	71	128	336	1197	1078	702	606	468
Incremento Anual	1	1,05	1,91	5,01	17,86	17,67	10,47	9,04	6,98



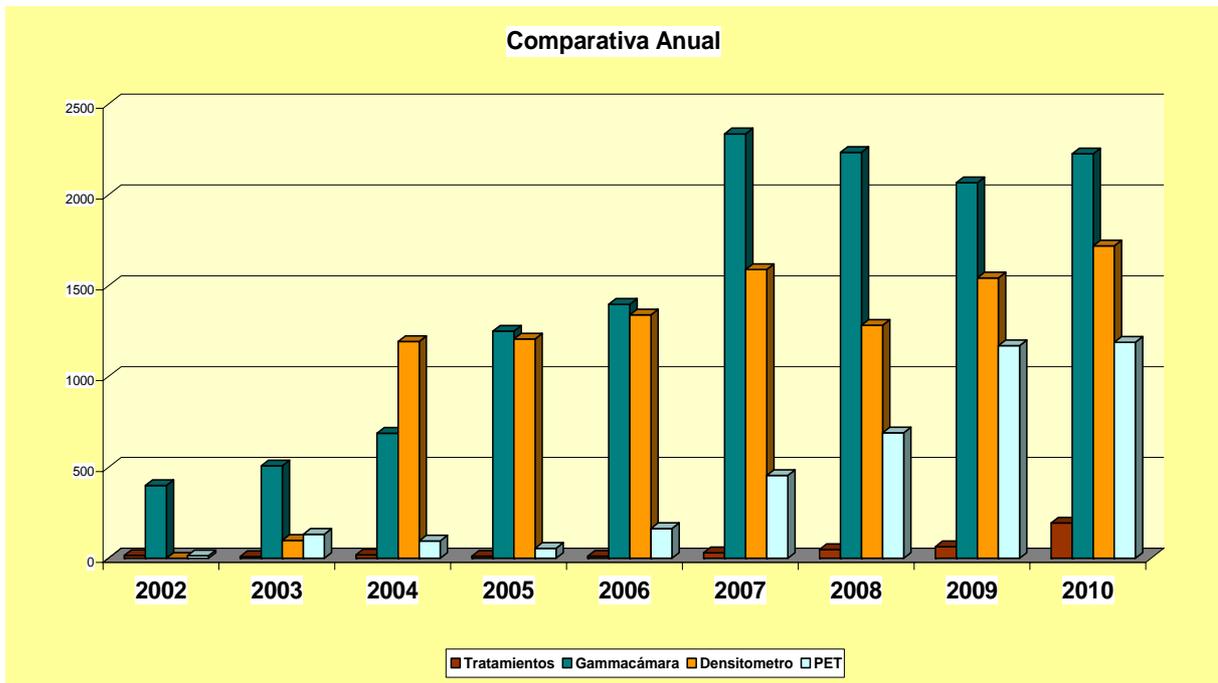
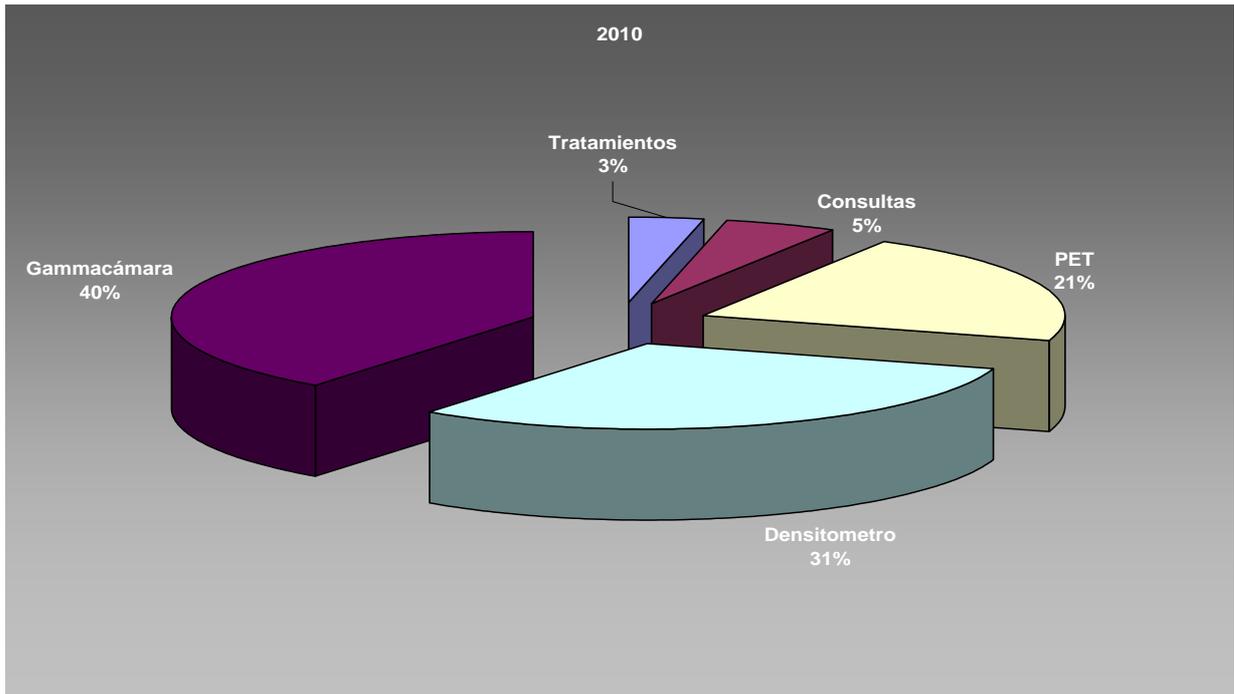
MEDICINA NUCLEAR

(Enero 2010 a Diciembre 2010)

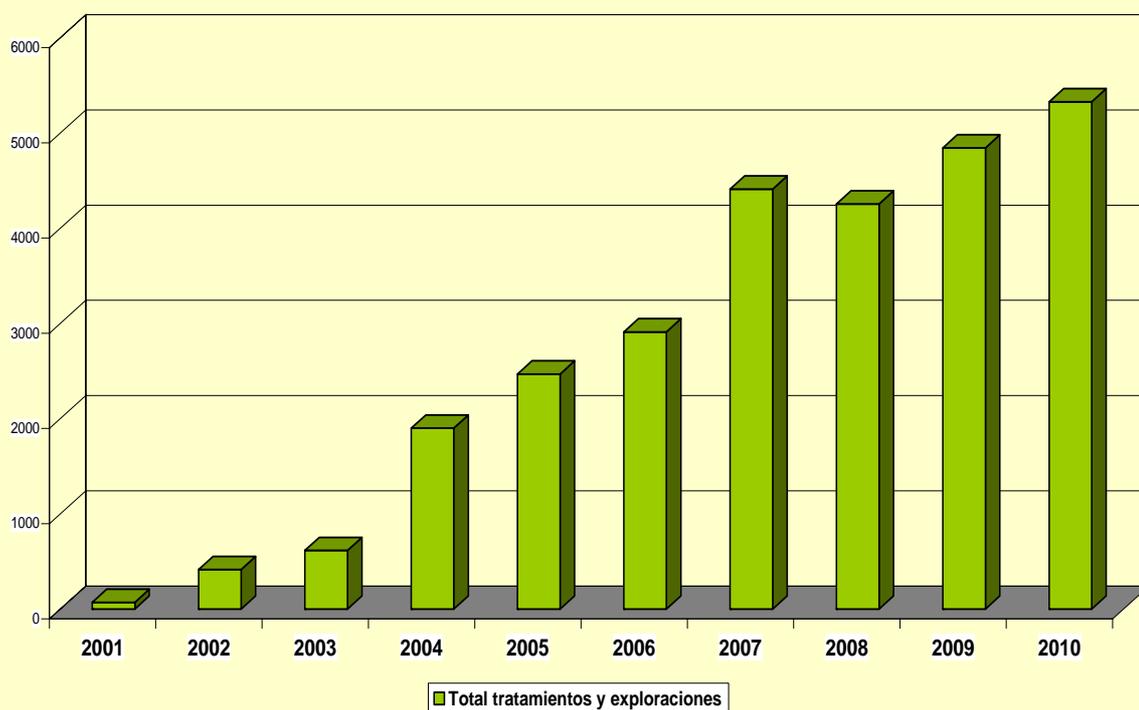
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
TRATAMIENTOS	15	9	18	11	11	30	48	63	193
ESTANCIAS (DÍAS)	-	-	-	-	-	99	77	106	409
OSEAS	256	211	326	645	738	1441	1320	1158	1077
PET	16	132	95	54	163	455	690	1170	1189
CENTINELAS	12	21	24	16	19	72	81	96	87
TNF	2	5	3	6	0	3	4	7	2
MUGAS	43	28	25	12	21	23	35	16	21
RCE I/MIBG/OCTREOT	11	14	20	13	16	52	68	74	194
PERF. CARDIACA Y PARAT	14	20	77	253	268	263	238	302	243
PULMONARES	22	39	54	47	44	57	40	55	76
TIROIDEAS	11	11	13	47	108	141	144	122	170
GALIOS	0	13	14	29	24	64	46	32	75
RENALES	2	1	6	6	41	64	67	69	47
DENSITOMETRÍA	0	98	1193	1207	1339	1589	1282	1543	1719
CEREBRO Y LEUCOS	0	1	8	8	41	52	73	98	131
OTROS	11	12	23	114	78	104	118	38	103
TOTALES	415	615	1899	2468	2911	4509	4331	5001	6018

	2001*	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Totales Procedimientos	71	415	615	1.899	2.468	2.911	4.509	4331	5001	6018
Incremento Anual	-	1	1,48	4,58	5,95	7,01	10,87	10,44	12,07	14.50

*(Inicio de actividad en Septiembre)



COMPARATIVA ANUAL MEDICINA NUCLEAR



ANATOMÍA PATOLÓGICA

(Enero 2010 a Diciembre 2010)

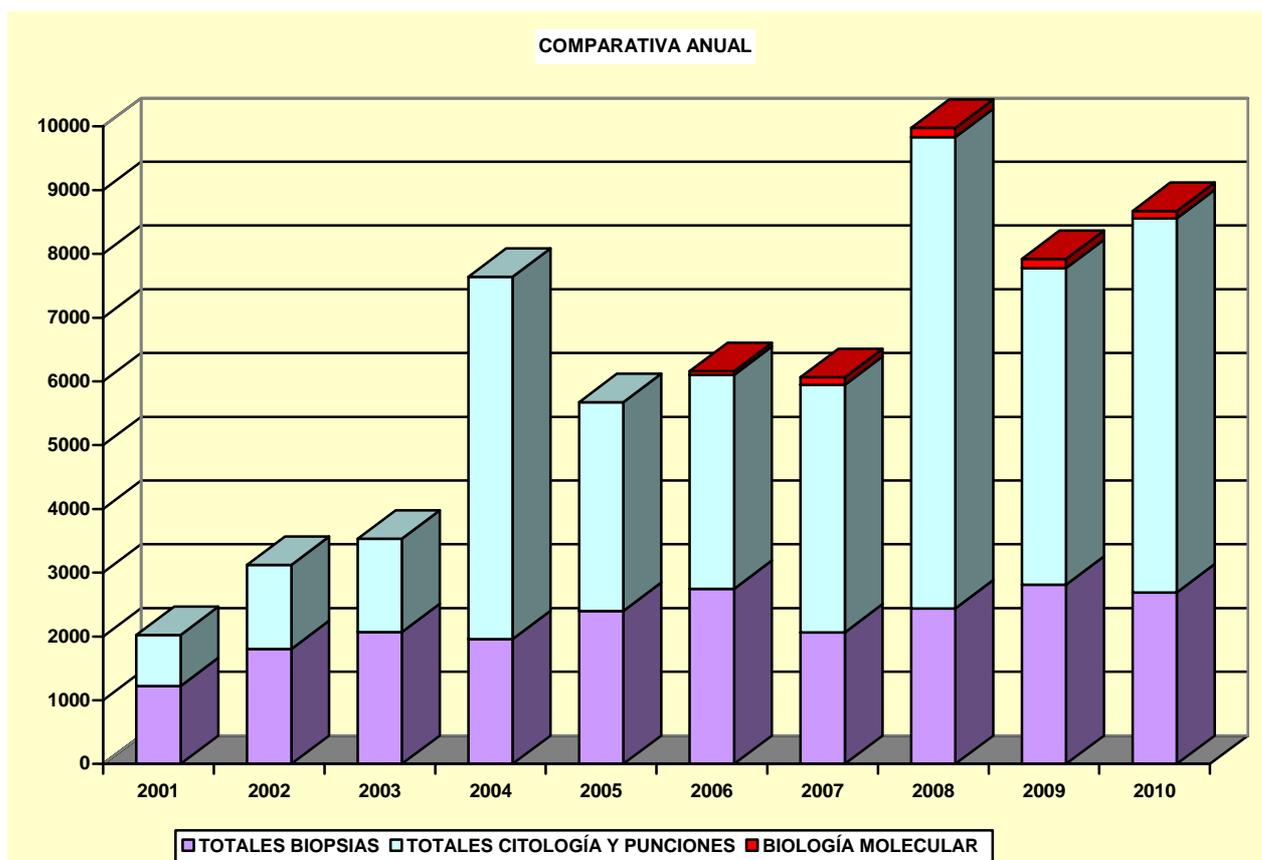
Número Total de Biopsias	2691
Número total de muestras	4186
Intraoperatorias	91
Número Total de Citologías	5795
Citología Ginecológica	5307
Citología no ginecológica	488
Número Total de Punciones	74
Punción diagnóstico inmediato	11
Punción sin dx. inmediato	63
Casos Segunda Opinión	28
Autopsias	1

Estudios Biología Molecular	
FISH HER2/neu/CEP17 Mama	9
FISH Linfomas y leucemias	6
Secuenciación EGFR	11
Secuenciación C-KIT/PDGFR, B-RAF y K-RAS	17
Genotipos UGT1A	16
Polimorfismos receptores FCGR2A y FCGR3A	11
Estudio Inestabilidad de Microsatélites	6
Tipificación HPV	9
Microarrays	23
Otros	4
Total estudios realizados	112

Nota: El número de casos realizados puede no coincidir con el número de casos codificados en PATWIN debido a que en algún ocasión se ha realizado más de un tipo de prueba para un mismo paciente como es el caso de linfomas o debido a que las tipificaciones de HPV en principio no se codificaban en este programa.

COMPARATIVA ANUAL

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Biopsias	1.219	1.802	2.069	1.959	2.401	2.746	2.066	2.441	2.809	2.691
Incremento Anual	1	1,47	1,69	1,60	1,96	2,25	1,80	2,0	2,3	2,2
Citología-Punciones	807	1.322	1.464	5.682	3.276	3.357	3.877	7391	4967	5869
Incremento Anual	1	1,63	1,81	7,04	4,05	4,16	4,80	9,1	6,15	7,3
Biología Molecular						59	124	148	146	112
Incremento Anual						1,00	2,10	2,49	2,5	1,9



TIEMPOS DE RESPUESTA EN BIOPSIA Y CITOLOGÍA

Tiempos medios de respuesta en biopsia: **3.95 días**

- entre 1-2 d: 44.45 %
- entre 3-4 d: 30.41 %
- entre 5-7 d: 14.76 %
- más 7 d: 10.38 %

Tiempos medios de respuesta en citología: **11.21 días**

- entre 1-2 d: 30.07 %
- entre 3-4 d: 10.99 %
- entre 5-7 d: 9.55 %
- más 7 d: 49.39 %

CONTROLES DE CALIDAD EXTERNOS

INMUNOHISTOQUÍMICA

Se ha decidido renovar la inscripción al programa de “Control Externo de Calidad en Patología” auspiciado por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SAEP) en el módulo de inmunohistoquímica y Biología Molecular.

PANEL ANTICUERPOS DISPONIBLES PARA INMUNOHISTOQUÍMICA

Marcadores linfoides/mieloides

Marcadores de estirpe celular

Marcadores de receptores específicos

Marcadores Hormonales

Marcadores nucleares

Marcadores Oncofetales

Inmunoglobulinas

Marcadores de dianas terapéuticas

LISTADO DE ANTICUERPOS PARA INMUNOFLUORESCENCIA

Fracción C1q del Complemento

Fracción C3d de Complemento

Fibrinógeno

Inmunoglobulina G

Inmunoglobulina E

Fracción C3c de Complemento

Fracción C4 de Complemento

Inmunoglobulina A

Inmunoglobulina M

Albúmina

UNIDAD DE GENETICA MOLECULAR

Catálogo 2010 de prestaciones del laboratorio de genética molecular

	Técnica	Genes	Tiempo (días)
LEUCEMIAS Y LINFOMAS			
Reordenamiento IgH (linfomas B)	PCR	CDRII y III de IgH	5
Reordenamiento TCR (linfomas T)	PCR	Cadenas γ de TCR1 y TCR2	5
Linfoma Folicular	FISH	t (14,18) sonda IgH/BCL2	5
Linfoma de células del manto	FISH	t (11,14) sonda IgH/CCND1	5
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+ ALK+ en núcleo NPM/ALK	FISH	t (2,5) reordenamiento 2p23	5
Linfoma de Burkitt	FISH	t (8,14) sonda IgH/MYC/CEP8	5
LMC y otras	FISH	t (9,22) BCR/ABL	5
LLC	FISH	Trisomía 12 (D12Z3)	5
	FISH	del(13q14.3) (D13S319, D13S25)	5
	FISH	t(11q22.3) ATM	5
	FISH	del(17p13) p53	5
SARCOMAS			
Sarcoma de Ewing/PNET	FISH	EWS 22q12	5
Sarcoma sinovial	FISH	SYT18q11 SSX1-SSX2	5
Sarcoma alveolar	RT-PCR	Transcripto de fusión ASPL-TFE3	5
Sarcomas del estroma gastrointestinal	Secuencia.	c-KIT exones 9,11,13 y 17	7
	Secuencia.	PDGFRA exones 12 y 18	7
CARCINOMA DE MAMA			
Cáncer hereditario de mama y ovario	Secuencia.	BRCA1 región codificante	15
	Secuencia.	BRCA2 región codificante	30
	MLPA, RT-PCR	BRCA1 y 2 deleciones y duplicaciones	5
Cáncer de mama	FISH	ErbB2 amplificación Sonda ErbB2/neu/CEP17	5
CARCINOMA DE COLON			
Cáncer de colon hereditario no polipósico	Secuencia.	MLH1 región codificante	30
	Secuencia.	MSH2 región codificante	30
	Secuencia.	MSH6 región codificante	30
Cáncer de colon (y otros)	Secuencia.	K-RAS exones 2 y 3	7
Cáncer de colon y melanoma	Secuencia.	B-RAF exon 15	5
Cáncer de colon	Análisis de fragmentos	Inestabilidad de microsatélites	7
Cáncer de colon	FISH	EGFR	5
Cáncer de colon	Real time PCR	TS y DPD	7
CARCINOMA DE PULMÓN			
Cáncer de pulmón no microcítico	Secuencia.	EGFR exones 18 a 21	7
Cáncer de pulmón no microcítico	FISH	EGFR detección de amplificación	7
NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLE			
MEN1	Secuencia.	MEN1 región codificante	21
CANCER DE CERVIX			

Carcinoma de cérvix	HIS	HPV de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59 y 68)	5
CARCINOMA DE CAVUM			
Linfoepitelioma de cavum	HIS	EBV	5
FARMACOGENETICA			
Genotipo irinotecán	Secuencia.	UGT1A1,UGT1A7 y UGT1A9	7
FCGRIIA y FCGRIIIA	Secuencia.	Polimorfismos FCGR2A y 3A	5
Bleomicina Hidrolasa(BLH)	Secuencia.	Polimorfismos BLH	5
CANCER RENAL			
Cáncer renal de células claras	Secuencia.	VHL región codificante	5
GLIOMAS			
Glioblastoma multiforme	Secuencia.	Metilación promotor de MGMT	5
Oligodendrogliomas	FISH	Deleciones 1p,19q	5
MÚLTIPLES TUMORES			
Tumores variados	Microarrays de expresión	Dianas terapéuticas en oncología, y otras aplicaciones	

DOTACIÓN DEL LABORATORIO DE GENETICA MOLECULAR

Adquirido por USP Hospital S. Jaime:

- 7300 Real Time PCR System de ABI
- Secuenciador capilar automático 3130XL de ABI
- Termociclador PTC-200 (MJ Research),
- 2 termocicladores 2720 de ABI
- Cabina de flujo laminar BIO48 (Faster)
- Estufa de CO2 Galaxy R (RSBiotech)
- Citómetro de flujo FACScan (Becton Dickinson)
- Invertoscopio Olympus
- Centrífuga CR15 (Braun)
- Centrífuga Eppendorf 5417 R
- Fuente de luz ultravioleta y cámara conectada a ordenador
- Eppendorf BioPhotomer
- Horno de hibridación Uniequip
- Agitador y baño de agua

Adquirido con subvención de la Fundación Tedeca:

- ND-1000 Nanodrop Spectrophotometer
- Horno de hibridación de microarrays
- Cámaras de hibridación de microarrays de Agilent
- G2505 B Microarray Scanner de Agilent
- Bioanalizador 2100 de Agilent

DOTACIÓN ACTUAL DEL LABORATORIO DE ANATOMIA PATOLOGICA

- a. Área de macroscopía y tallado
 - Mesa de tallado Vogel con aspiración inferior de vapores.
 - Procesador ultrarrápido de tejidos por microondas (Micromed). Permite la fijación e inclusión en tiempo máximo de 2:30 horas. Útil en desenmascaramiento antigénico y para acortar tiempos en tinciones y descalcificación de tejidos
 - Procesador de tejidos convencional SHANDON (CITADEL 2000)
 - Congelador de -80°C .
 - Ultracongelador de -140°C
 - Equipo de macrofotografía con cámara digital y analógica convencional
 - Baño de isopentano para congelación de muestras

- b. Área de bloques y corte
 - Criostato SHANDON para estudios intraoperatorios
 - Estufa de desecación
 - Estufa de $50-250^{\circ}\text{C}$
 - Estación de bloques y baño KUNZ
 - Microtomos SHANDON y MICROM
 - Centrifuga para muestras líquidas CYTOSPIN
 - Teñidor automático de preparaciones
 - Montador automático

- c. Área de inmunohistoquímica
 - Inmunoteñidor automático DAKO AUTOSTAINER con hardware asociado, impresora de etiquetas y fuente de alimentación
 - Panel de 90 anticuerpos optimizados "ready to use" que comprende varios tipos de citoqueratinas, marcadores linfoides, marcadores de proliferación, receptores de diversos tipos de hormonas (incluidos receptores de estrógenos y de progesterona), receptores de diferentes factores de crecimiento (Herceptest, EGFR), así como varios marcadores tumorales; entre otros
 - Panel de 10 anticuerpos marcados con FHIT para Inmunofluorescencia directa

- d. Área de diagnóstico
 - Fotomicroscopio con cámara digital, controlado por ordenador con procesador Pentium III, con programas de tratamiento de imagen e impresora de tipo fotográfico, con conexión a línea telefónica para envío de imágenes por internet
 - Monitor de televisión conectado con fotomicroscopio
 - Microscopio de Inmunofluorescencia
 - Cuatro microscopios, uno de ellos con cabezal de discusión y puesto de múltiple observador

- e. Sistema informático:
 - Sistema propio de gestión informática para registro de muestras, control de técnicas, realización de informes y explotación estadística de los datos: Programa PAT-Win v.3.4.0, con conexión en red interna.
 - Codificación de muestras con nomenclatura internacional SNOMED II
 - Disponibilidad de visualización de los informes de patología en todos los ordenadores de consultas externas
 - Conexión entre el sistema de gestión hospitalaria AHM con PAT-Win a través del volcado de los informes de PAT-Win (en formato pdf)

10. SEMINARIOS Y SESIONES CIENTIFICAS

AÑO 2010

08 de Enero 2010. **Dres. Begoña Vázquez y Joseba Rebollo.** Plataforma de Oncología. *Datos iniciales de la pauta de inmunoterapia de mantenimiento presentados al Congreso Europeo de Inmunología.*

15 de Enero 2010. **Dra. Aurora Crespo.** Plataforma de Oncología. *Papel del PET con colina en el manejo del carcinoma de próstata.*

22 de Enero 2010. **Dres. Belén Valenzuela, Elena Martínez, Joseba Rebollo y Manuel Sureda.** Plataforma de Oncología. *Comunicaciones presentadas por la Plataforma a AACR y ASCO 2010.*

29 de Enero 2010. **Dres. Begoña Vázquez y Manuel Sureda.** Plataforma de Oncología. *Revisión básica y clínica de la situación actual y perspectivas de la terapia con células dendríticas.*

05 de Febrero 2010. **Dr. Ramón González.** Plataforma de Oncología. *Genómica en cáncer de colon.*

12 de Febrero 2010. **Dra. Elena Martínez.** Plataforma de Oncología. *Hipermetilación de genes en cáncer y posibilidades de intervención.*

19 de Febrero 2010. **Dra. Rosa Cañón.** Plataforma de Oncología. *Situación y posibilidades de la radioterapia estereotáxica en localizaciones extracraneales.*

26 de Febrero 2010. **Dres. Belén Valenzuela y Joseba Rebollo.** Plataforma de Oncología. *Proyecto de estudio prospectivo de la combinación de everolimus +/- irinotecán + antraciclinas.*

05 de Marzo 2010. **Dr. Ignacio Azinovic.** Plataforma de Oncología. *Infección por HPV y tumores relacionados. Estado de la cuestión.*

12 de Marzo 2010. **Dra. María del Carmen Redal.** Plataforma de Oncología. *Revisión de la experiencia con doble rastreo en tumores neuroendocrinos en la Plataforma.*

26 de Marzo 2010. **Dr. Juan José Pérez Ruixó.** Plataforma de Oncología. *Metodología de investigación clínica (II).*

06 de Abril 2010. **Dr. Nuria Javaloyes.** Plataforma de Oncología. *Peculiaridades de la información al paciente oncológico.*

09 de Abril 2010. **Dr. Carlos Dusan.** Plataforma de Oncología. *Evaluación del primer año de las Estrategias para publicaciones – WOK.*

23 de Abril 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes en fármacos antineoplásicos (I).*

30 de Abril 2010. **Dr. Juan José Pérez Ruixó.** Plataforma de Oncología. *Metodología de investigación clínica (II).*

07 de Mayo 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes en fármacos antineoplásicos (II).*

14 de Mayo 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes en fármacos antineoplásicos (III).*

21 de Mayo 2010. **Dra. Belén Valenzuela.** Plataforma de Oncología. *Farmacocinética y farmacodinamia de Ara C.*

28 de Mayo de 2010. **Dr. Manuel Sureda.** Plataforma de Oncología. *Revisión clínica de la situación actual y perspectivas de la terapia con células dendríticas.*

04 de Junio 2010. **Dres. Josep Farré y Pere Bretcha.** Plataforma de Oncología. *Experiencia preliminar con el robot Da Vinci en la Plataforma.*

11 de Junio 2010. **Dr. Claudio Sola.** Laboratorios Fresenius. *Catomuxumab y otros agentes en desarrollo.*

18 de Junio 2010. **Dr. Juan José Pérez Ruixó.** Plataforma de Oncología. *Prevention of skeletal related events.*

24 de Septiembre 2010. **Plataforma de Oncología e Instituto Europeo de Oncología (Milán).** *V Sesión científica de Avances técnicos en diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama.*

01 de Octubre 2010. **Dres. Antonio Brugarolas y Joseba Rebollo.** Plataforma de Oncología. *Análisis del tratamiento interdisciplinar del carcinoma colorrectal en la Plataforma.*

08 de Octubre 2010. **Dra. Elena Martínez.** Plataforma de Oncología. *Microarrays en melanoma.*

15 de Octubre 2010. **Dra. Begoña Vázquez.** Plataforma de Oncología. *Nuevas perspectivas en la producción y utilización clínica de TIL.*

22 de Octubre 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes presentados en ASCO 2010 (I).*

29 de Octubre 2010. **Dr. Manuel Sureda.** Plataforma de Oncología. *Revisión clínica de la situación actual y perspectivas de la terapia con células dendríticas.*

05 de Noviembre 2010. **José Miguel Gonsábez.** Websfera. *Análisis de la página WEB de la Plataforma de Oncología y Oportunidades de desarrollo.*

12 de Noviembre 2010. **Dra. Aurora Crespo.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes en imagen en tumores de cabeza y cuello.*

19 de Noviembre 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes presentados en ASCO 2010 (II).*

26 de Noviembre 2010. **Dr. Antonio Brugarolas.** Plataforma de Oncología. *Avances relevantes presentados en ASCO 2010 (III).*

03 de Diciembre 2010. **Dr. Carlos Dusan.** Plataforma de Oncología. *Comunicaciones presentadas en Eslovaquia.*

10 de Diciembre 2010. **Dr. Severino Rey.** Plataforma de Oncología. *Cáncer diferenciado de tiroides; implicaciones de la histología y la biología molecular en la terapéutica.*

17 de Diciembre 2010. **Dr. Alberto García Filoso.** Anestesiología USP Hospital San Jaime. *Estrategia anestésica en Cirugía Oncológica.*

11. PUBLICACIONES

AÑO 2010

162. **Azinovic I.** Chapter 73, Tumor-targeted radioisotope therapy. En: Leibel and Phillips Textbook of Radiation Oncology, 3rd Edition. Ed. Hoppe, Phillips, Roach. Elsevier, Saunders, Philadelphia 2010, pp 1544-63.

163. **Pérez-Ruixo JJ**, Doshi S, Chow AT. Application of Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation for Erythropoietic Stimulating Agents. In: Kimko HHC, Peck CC, eds. Clinical Trial Simulations. Applications and Trends. Springer, New York 2010. pp 311-328.

164. **Valenzuela B, Nalda-Molina R, Bretcha-Boix P, Escudero-Ortiz V, Duart MJ, Carbonell V, Sureda M, Rebollo J, Farre J, Brugarolas A, Perez-Ruixo JJ.** Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Hyperthermic Intraperitoneal Oxaliplatin-Induced Neutropenia in Subjects with Peritoneal Carcinomatosis. AAPS J (2010, aceptado)

165. **Escudero V, Ramón-López A, Duart MJ, Perez-Ruixo JJ, Valenzuela B.** Farmacocinética poblacional de doxorubicina aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos. Farmacia Hospitalaria (2010, enviado)

166. **Escudero V, Duart MJ, Pérez-Ruixo, JJ, Valenzuela B.** Desarrollo y Validación de un Método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para la Determinación y Cuantificación de Doxorubicina, Epirubicina y Daunorrubicina en Plasma Humano. Revista de la OFIL (2010, aceptado).

167. **Escudero V, Duart MJ, Pérez-Ruixo, JJ, Valenzuela B.** Desarrollo y Validación de un Método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución para la Determinación y Cuantificación de Gemcitabina y su metabolito, 2',2'-Difluorodeoxiuridina en Plasma Humano. Revista de la OFIL (2010, aceptado).

168. **M Sureda, J Rebollo, I Azinovic, A. Crespo, J Farré, R González-Manzano, P Bretcha, F García-Cases, FJ Fernández-Morejón, R Cañón, B. Valenzuela, B Vázquez, E Martínez-Navarro, CA Dusan, FJ Pena, C Redal, M Duarte, N Javaloyes, Rand A Brugarolas.** The Oncology Platform, a new Cancer Care Unit Organization. J Clin Oncol (enviado)

169. **J. Rebollo, P Bretcha, M. Sureda, I. Azinovic, J. Farré, A. Crespo, R. González-Manzano, F. García-Cases, F.J. Fernández Morejón, B. Valenzuela, C.A. Dusan, R. Cañón, B. Vázquez, E.M. Martínez-Navarro, F.J. Pena, C. Redal, M. Duarte, N. Javaloyes y A. Brugarolas.** Colorectal cancer: 10-year result of a personalized care at the platform of oncology. (2010, enviado).

170. Wang YM, Krzyzanski W, Doshi S, Xiao JJ, **Pérez-Ruixo JJ**, Chow AT. Pharmacodynamics-mediated drug disposition (PDMDD) and precursor pool lifespan model for single dose of romiplostim in healthy subjects. AAPS J. 2010; 12: 729-40.

171. Doshi S, Chow A, **Pérez Ruixo JJ.** Exposure-response modeling of darbepoetin alfa in anemic patients with chronic kidney disease not receiving dialysis. J Clin Pharmacol. 2010; 50: 75S-90S.

172. Yang BB, Lum P, Chen A, Arends R, Roskos L, Smith B, **Pérez Ruixo JJ**. Pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives on the clinical drug development of panitumumab. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49: 729-40.
173. Xiao JJ, Krzyzanski W, Wang YM, Li H, Rose MJ, Ma M, Wu Y, Hinkle B, **Perez-Ruixo JJ**. Pharmacokinetics of anti-hepcidin monoclonal antibody Ab 12B9m and hepcidin in cynomolgus monkeys. *AAPS J*. 2010; 12: 646-57.
174. **Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, Sureda M, Dusan C, Pérez Ruixo JJ, Brugarolas Masllorens A**. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years' experience of a new centre for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol*. 2010; 12: 437-42.
175. Ortega I, **Perez-Ruixo JJ**, Stuyckens K, Piotrovsky V, Vermeulen A. Modeling the effectiveness of paliperidone ER and olanzapine in schizophrenia: meta-analysis of 3 randomized, controlled clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50: 293-310.
176. **Redal Peña MC, Pena Pardo FJ, Muñoz Iglesias J, Crespo-Jara A, Rebollo J, Brugarolas A**. Foco Pulmonar Ficticio con 18F-FDG: Posible Fuente de Error en la Interpretación del PET-TAC. *Revista Española de Medicina Nuclear*. 2010 (en prensa).
177. **Farre J**. Tratamiento regional del melanoma y sarcoma localmente avanzado de la extremidad mediante la perfusión aislada con TNF y Melfalan en hipertermia. *Rev Cir Esp* (In press).
178. **Bretcha P, Farré J, Duarte M, Dusan C, Pino C**. Pancreatectomía distal con preservación esplénica robótica. www.SeclaEndosurgery.com 32 julio/octubre 2010, formato video.
179. **Bretcha P, Farre J, Duarte M, Dusan C, Pino C**. Abordaje robótico de un gran quiste hepático y hernia de hiato gigante. www.SeclaEndosurgery.com 33, Octubre/Diciembre 2010, formato video.
180. **Bretcha P, Duarte M, Dusan C, Pino C, Hasko L, Farré J**. Adrenalectomía derecha laparoscópica por síndrome de Cohn. www.SeclaEndosurgery.com 33, Octubre/Diciembre 2010, formato video.
181. Moreno S, **Bretcha P**. Conceptos importantes sobre el tratamiento de las neoplasias apendiculares mucinosas y del pseudomixoma peritoneal. *Cir Esp* (In press) (Ref CIRES-10-95).
182. **Azinovic I**. Otras estrategias: radioterapia con emisores marcados. En: *Oncología Radioterápica: Principios, métodos, gestión y práctica clínica*. Ed. F.A. Calvo, Madrid, Ediciones Aran, 2010, pp 329-39.

12. COMUNICACIONES A CONGRESOS, CURSOS Y SIMPOSIOS

AÑO 2010

234. **Rebollo J, Valenzuela B, Duart M, Escudero V, Sureda M, Brugarolas A.** Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy suggests dose adaptation in oncology modify the initial per-protocol dose in nearly on half of the patients. . 46rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. J Clin Oncol, 2010 ASCO Annual.

235. **Bretcha-Boix P, Farré J, Valenzuela B, Sureda M, Perez-Ruixo JJ, Rebollo J, Dusan C, Escudero V, Duarte M, Brugarolas A.** A pilot study of the administration of Oxaliplatin in Peritoneal Carcinomatosis treatment with HIPEC: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. 7th International Workshop on peritoneal surface malignancy. Uppsala, Sweden 8-10 2010.

236. **Gisleskog PO, Lu JF, Perez-Ruixo JJ, Magnusson MO, Zhu M.** A Mechanistic Model to Characterize Binding Dynamics of AMG 102 to HGF Ligands In Cancer Patients. 111th Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics. Celebrado en Atlanta, Georgia, USA, del 17 al 19 de Marzo de 2010.

237. **Farré J.** II EUNE Gastric Cancer International Workshop. Madrid, 25-26 Marzo, 2010.

238. **Farré J, Bretcha P.** CIRUGÍA ROBÓTICA. Sevilla, 3-4 Mayo, 2010.

239. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Hasko I, Farre J.** X Reunión Nacional Cirugía Endoscópica, Palma de Mallorca, 3-5 Junio, 2010.

240. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Farré J.** Abordaje laparoscópico de quiste hepático gigante en segmento II-III sintomático. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica. Oviedo 5,6,7 de Mayo 2010.

241. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Farré J.** Curación del Syndrome de Cohn mediante adrenalectomía derecha laparoscópica. - IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica Oviedo 5,6,7 de Mayo 2010.

241. **Bretcha P, Farre J, Duarte M, Dusan C, Pino C.** Pancreatectomía corporo-caudal con preservación esplénica asistida por el sistema robótico Da Vinci. X Reunión Nacional de Cirugía Endoscópica, Palma de Mallorca, 3-5 Junio 2010.

242. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Farre J.** Curación del síndrome de Cohn mediante adrenalectomía derecha laparoscópica. X Reunión Nacional de Cirugía Endoscópica. Palma de Mallorca 3-5 Junio 2010.

243. **Bretcha P, Duarte M, Dusan C, Pino C, Farre J.** Síndrome de Cohn: Adrenalectomía derecha. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Laparoscópica. Oviedo 5-7 Mayo 2010.

244. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Hasko L, Farre J.** Abordaje laparoscópico de quiste hepático gigante en segmento II-III sintomático. X Reunión Nacional de la Sección de Cirugía Endoscópica de la AEC. Palma de Mallorca 3-5 Junio 2010.

245. **Dusan C.** Implicaciones Quirúrgicas de la Radioterapia Intraoperatoria en cáncer de mama. XXVII Congreso nacional de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología. FECOLSOG. May 19 y 20, Cali, Colombia.
246. **Dusan C.** ROLL, SNOLL, IART. XXVII Congreso nacional de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología. FECOLSOG. May 19 y 20, Cali, Colombia.
247. **Dusan C.** Biopsia de la Cadena Mamaria Interna. XXVII Congreso nacional de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología. FECOLSOG. May 19 y 20, Cali, Colombia.
248. **Dusan C.** Terapia “One Step” en cáncer de mama. XXVII Congreso nacional de Obstetricia y Ginecología. Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología. FECOLSOG. May 19 y 20, Cali, Colombia.
249. **Dusan C.** “One-Step Therapy” in Early breast cancer in the Oncology Platform of the USP San Jaime Hospital in Torrevieja/Alicante, Spain. Kongres Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spolocnosti SLS. Aula JLF Martin (Republica Eslovaca) Praga, Septiembre 30 a Octubre 2 de 2010.
250. **Dusan C.** “Intraoperative Radiotherapy: Surgical Implications”. Kongres Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spolocnosti SLS. Aula JLF Martin (Republica Eslovaca). Praga, Septiembre 30 a Octubre 2 de 2010.
251. **Dusan C.** HIPEC in Ovarian cancer in the Oncology Platform of USP San Jaime Hospital in Torrevieja/Alicante, Spain. Kongres Slovenskej gynekologicko-pôrodnickej spolocnosti SLS. Aula JLF Martin (Republica Eslovaca). Praga, Septiembre 30 a Octubre 2 de 2010.
252. **Duarte M, Bretcha P, Dusan C, Pino C, Farre J.** Curación del Síndrome de Cohn mediante adrenalectomía derecha laparoscópica. 28 Congreso Nacional de Cirugía, Madrid, 8-11 Noviembre 2010.
252. **Cañon R.** Tratamiento estereotáctico y con partículas. Reunión post-ASTRO. Valencia 26 y 27 Febrero 2010.
253. **Azinovic I.** Tratamiento con Radioterapia del N. VI Congreso Multidisciplinario sobre Cáncer de Cabeza y Cuello. Murcia, 24 y 25 de Junio de 2010.
254. **Azinovic I.** PET-TC en la Planificación de la Radioterapia. VI Congreso Multidisciplinario sobre Cáncer de Cabeza y Cuello. Murcia, 24 y 25 de Junio de 2010.

13. PONENCIAS INVITADAS Y MESAS REDONDAS DIRIGIDAS

AÑO 2010

71. **Pérez Ruixo JJ.** “Simulación de Ensayos Clínicos”. Ponencia impartida por en el Workshop de Modelización y Simulación. Salamanca, 2010.

72. **Pérez Ruixo JJ.** “Confusión e interacción en el análisis de variables de exposición”. Ponencia impartida por Juan José Pérez Ruixo en el Workshop de Modelización y Simulación. Salamanca, 2010.

73. **Crespo A.** PET-TC en cáncer de Cabeza y Cuello. Medicina Nuclear, Plataforma de Oncología. VI Congreso Multidisciplinario sobre Cáncer de Cabeza y Cuello. 24 y 25 de Junio 2010. Murcia.

74. **Crespo A.** Papel de la medicina nuclear en enfermedad diseminada. Avances técnicos en diagnóstico y tratamiento del Cáncer de mama recurrente y metastático. V Sesión Instituto Europeo de Oncología (IEO)-USP Hospital San Jaime. Viernes 24 de Septiembre de 2010, Torre Vieja.

75. **Valenzuela B.** Monitorización de medicamentos biotecnológicos. XXVI Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca y el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Salamanca. 8 Junio 2010.

76. **Valenzuela B.** Terapia personalizada en Oncología. XXVI Curso de monitorización de fármacos en la práctica clínica. Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Salamanca y el Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de Salamanca. 8 Junio 2010.

77. **Valenzuela B.** “Estrategias aplicadas al diseño de fármacos: modificación estructural y topología molecular” incluido en el Programa de Doctorado “Investigación en Ciencias de la Salud”, con mención de calidad impartido en la Universidad Cardenal Herrera CEU. 10 al 14 de Junio de 2010.

78. **Valenzuela B.** Principios de farmacocinética y farmacodinamia. Estudios de biodisponibilidad. Farmacología predictiva. Máster de Investigación Clínica, Medical Practice Group, Universidad Camilo José Cela de Madrid. 10 Diciembre 2010.

79. **Bretcha P.** Moderador de las II Jornadas de Cirugía Robótica 28-30 Abril, 2010, Madrid. Ponente de las II Jornadas de Cirugía Robótica 28-30 Abril, 2010, Madrid.

80. **Azinovic I.** Mama (estrategia del Boost). Master Internacional en Aplicaciones Tecnológicas Avanzadas en Oncología Radioterápica. Fundación Grupo IMO. Madrid 17 de Febrero de 2010.

81. **Azinovic I.** Debate: Alternative Technologies for Super Precise Radiotherapy: Evidence and Research. Target Coverage and Normal Tissue Sparing by IORT. Scottsdale (Arizona), 16 de Octubre de 2010.

82. **Azinovic I.** Prevención y tratamiento de la toxicidad aguda y tardía en el abdomen. Enteritis aguda y crónica. Hepatitis y nefritis. Madrid, 2 y 3 de Diciembre de 2010.

14. ASISTENCIA A CONGRESOS, CURSOS Y SIMPOSIOS

AÑO 2010

167. **Martínez Navarro EM.** Primera Jornada Estudio Identify EGFR+, Madrid, 25 Octubre 2010.

168. **Farré J.** First International Users Meeting: Electroquimioterapia. Bolonia, Italia, Noviembre 19-20, 2010.

169. **Bretcha P.** II Jornadas Internacionales de Cirugía Robótica. Hospital Clínico San Carlos 28-30 Abril 2010, Madrid.

170. **Bretcha P.** Curso de Cirugía Robótica, Mayo 2010, Sevilla.

171. **Bretcha P.** XXVIII Nacional de Cirugía, 8-11 Noviembre, Madrid.

172. **Bretcha P.** Encuentros en Cirugía Hepática Avanzada. Hospital Clinic Barcelona, 19 Noviembre, 2010.

173. **Dussan C.** June 16/18 12th Milan Breast Cancer Conference. IEO- European Institute of Oncology.

174. **Duarte, M.** X Reunión nacional de la sección de cirugía endoscópica de la AEC en palma de Mallorca del 3 al 5 de junio del 2010.

175. **Cañón R.** Congreso Europeo de Radioterapia. 29 ESTRO Barcelona 13-16 Septiembre 2010.

176. **Cañón R.** Curso de Tumores Benignos y Metástasis del SNC: Posibilidades de tratamiento radioterápico actual. Valencia 24-26 Noviembre 2010.

177. **Azinovic I.** 6th International Conference ISORT, Scottsdale (Arizona). Octubre 14-16, 2010.

178. **Azinovic I.** What's new on Prostate cancer? 2010. Madrid, 22 de Octubre de 2010.

179. **Azinovic I.** ASTRO's 52nd Annual Meeting. San Diego, 31 de Octubre de 2010.

180. **Azinovic I.** Tratamientos de Soporte en Oncología Radioterápica. Madrid, 2 y 3 de Diciembre de 2010.

15. NOMBRAMIENTOS, DISTINCIONES, ESTANCIAS Y OTRAS ACTIVIDADES

AÑO 2010

48. **Perez Ruixo JJ.** Revision de 6 artículos enviados a las siguientes revistas, ordenadas de menor a mayor impacto: Xenobiotica, The Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Investigational New Drugs, Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Journal Pharmacokinetics & Pharmacodynamics and Clinical Pharmacokinetics.

48. **Perez Ruixo JJ.** Además, Juan José Pérez Ruixo ha sido elegido para ser miembro del Comité Editorial de la revista Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.

49. **Bretcha P.** Revision de 3 artículos enviados a The European Journal of Surgical Oncology, Surgical Oncology, y Cirugía Española

51. **Bretcha P.** Profesor del Master de investigación en investigación clínica y quirúrgica Asignatura neoplasias del tracto digestivo. Universidad Miguel Hernandez. Elche. Profesor Dr. La Cueva.

52. **Dusan C.** Junio 14-16. Breast cancer: oncologic and reconstructive surgery. Interactive course with live surgery. Milan (Italy)- IEO Academy. European Institute of Oncology.

53. **Dusan C.** IV. Marz 18-19 HIOB – Participación activa en Investigators´s Meeting. Salzburg, Austria.

54. **Duarte M.** II Diploma de especialización de “ecografía para cirujanos” estudio propio de la Universidad de Zaragoza (120 horas lectivas) febrero-mayo 2010.

55. **Cañon R.** HIOB Investigator`s Meeting. Salk and Paracelsus Medical University. 18 y 19 Marzo 2010, Salzburgo, Austria.

56. **Azinovic I.** Abordaje del paciente con cáncer de próstata por el Oncólogo Radioterápico en España. Estudio Patterns of Care. Investigador. Grupo GICOR-URONCOR-SEOR. Madrid, 29 de Enero de 2010.