

## Integrantes

### Instituto Alexander Fleming – Fuca

Dr. Reinaldo Chacón  
*Director Académico  
Jefe del Servicio de  
Oncología*

Dr. Federico A. Coló  
*Director Médico*

Dr. José Mordoh  
*Asesor Científico de  
Biblioteca*

Dr. Marcelo Zylberman  
*Asesor Médica de  
Biblioteca*

Dr. Rubén Burgos  
*Dra. Adriana Vitriu*

Dra. María del Rosario  
*Custidiano  
Oncohematología*

Dra. Carmen Pupareli  
*Dr. Fernando Petracci*  
*Oncología Clínica*

Dr. Fernando Sánchez  
*Loria*  
*Cirugía Oncológica*

Dra. María Teresa Verón  
*Infectología y  
Microbiología Clínica*

Dr. Daniel Santos  
*Dra. María Estela*  
*Tettamanti*  
*Cardio-Oncología*

Dr. Roberto Gavazzi  
*Oncogeriatría*

Dra. Carolina Chacón  
*Radioterapia*

Dra. Mora Amat  
*Dr. Enzo Domenichini*  
*Patología*

Dr. Daniel Mysler  
*Dr. Lisandro Paganini*  
*Imágenes*

Lic. M. Gabriela Santos  
*Mendiola*  
*Alimentación*

Prof. María Luisa Poljak  
*Directora Biblioteca*  
*Editora Newsletter*  
*REDIO*

Martín Bonorino  
*Sistemas*

### Fundación Instituto Leloir

Dr. Roberto J. Staneloni  
*Investigador CONICET*

Dra. Andrea S. Llera  
*Dr. Eduardo Cafferata*  
*Terapia Molecular y  
Celular*

Dra. Vanesa Gottifredi  
*Dr. Sabrina F. Mansilla*  
*Ciclo Celular y  
Estabilidad Genómica*

Dra. Cristina Marino  
*Buslje*  
*Bioinformática Estructural*

Dr. Mariano Javier  
*Alvarez*  
*Chief Scientific Officer*  
*DarwinHealth, Inc. USA*

Dra. Mónica B. Pérez  
*Lic. Laura Luchetti*  
*Lic. Nicolas Rucks*  
*Biblioteca Cardini*  
*Edición Newsletter*  
*REDIO*

## Newsletter REDIO

2019, Julio-Agosto 15 (7-8)

### EDITORIAL

#### Calidad de la información de DCIS en internet: un análisis del contenido.

María L. Poljak

Blackwood y colaboradores evaluaron el contenido y la calidad de la información del Carcinoma Ductal In Situ (CDIS) en Internet. El objetivo fue abordar más a fondo los dominios que corresponden a un marco de atención centrado en el paciente. Su propósito fue ayudar a los clínicos a discutir con los pacientes, comprometiéndolos en su propia atención, y así mejorar la experiencia asistencial.

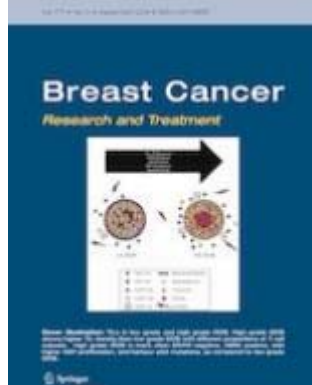
La evaluación se realizó con el instrumento DISCERN y se aplicó al material de CDIS en inglés, publicado por organizaciones sin fines de lucro a partir del 2010.

Se encontraron pocas herramientas de información sobre CDIS disponibles que cumplen con los criterios de calidad para la salud del consumidor. Se identificaron una gama de términos mal definidos utilizados para etiquetar la información, dominios de contenidos específicos que faltaban, y se demostró cómo se podría mejorar el material existente.

En conclusión, a pesar del creciente uso de internet como una fuente de información de mujeres con cáncer de mama o CDIS, sólo el 25% respondió a los estándares de calidad.

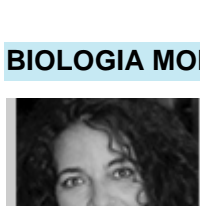
Las fortalezas de este estudio incluyen el uso de rigurosos y únicos métodos para analizar la problemática planteada [...\[+Info\]](#)

Blackwood J, Wright FC, Hong NJL, Gagliardi AR. Quality of DCIS information on the internet: a content analysis. Breast Cancer Res Treat. 2019 Sep;177(2):295-305. doi: 10.1007/s10549-019-05315-8. Review.



En este número de Redio contamos con la colaboración de la Dra. Diana Velásquez Ayuni, fellow actual de Oncoimágenes.

### BIOLOGIA MOLECULAR Y CANCER



Vanesa Gottifredi

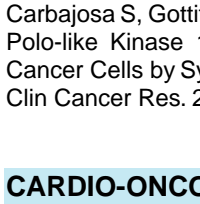
#### Matar primero, entender cómo después: rastreo fenotípico para encontrar estrategias alternativas de tratamiento en cánceres de mama y ovario.

La mutación en genes BRCA1 y BRCA2 es un gatillo tumoral de mama y ovario reconocido. Mientras que inicialmente se consideraba que las mutaciones en estos supresores de tumores afectaba solo cánceres hereditarios, ahora se acepta que las mutaciones de estos u otros genes que afectan la activación del proceso de reparación por recombinación homóloga son bastante frecuentes en cáncer de mama y ovario. Existe una nueva alternativa terapéutica para el tratamiento de estos cánceres, la inhibición de PARP (Poly (ADP-ribose) Polymerases) que ha logrado un éxito parcial, limitado por la frecuente aparición de resistencia al tratamiento.

Para buscar principios activos que maten a tumores deficientes en BRCA1 un equipo que reúne científicos de la Universidad Nacional de Córdoba en colaboración con la Fundación Instituto Leloir y la empresa GlaxoSmithKline desarrollaron un método miniaturizado de rastreo en el que co-cultivan células deficientes en la expresión de BRCA1 con células que no poseen dicho defecto, simulando una situación de convivencia entre células tumorales y normales (Carbajosa et al, 2019). Se descubrió que los inhibidores de una quinasa muy relevante para la mitosis o división celular, PLK1, desencadena una toxicidad selectiva contra células tumorales deficientes para el gen BRCA1, sin afectar a las células que expresan dicho oncosupresor. Los estudios demostraron que el mecanismo de muerte es diferente al causado al inhibir a PARP y esto es observable no solo en modelos celulares in vitro sino también en modelos preclínicos de ratón. Dichas observaciones son prometedoras ya que devela una alternativa terapéutica hasta ahora desconocida. Además, los estudios retrospectivos de pacientes demuestran que la falta de expresión de BRCA1 correlaciona con la sobre-expresión de PLK1. La relación inversa entre niveles de BRCA1 y PLK1 se corroboró también en células en cultivo. Estos resultados sugieren que los tumores deficientes en BRCA1 son "adictos" a la expresión de PLK1 dependiendo de dicha proteína para su supervivencia. Será interesante saber si estos resultados catapultan a los inhibidores de PLK1 a ensayos clínicos dirigidos a tumores deficientes en la expresión de BRCA1 [...\[+Info\]](#)

Carbajosa S, Gottifredi V, Soria G, et al. Polo-like Kinase 1 Inhibition as a Therapeutic Approach to Selectively Target BRCA1-Deficient Cancer Cells by Synthetic Lethality Induction. Clin Cancer Res. 2019 Jul 1;25(13):4049-4062. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3516.

### CARDIO-ONCOLOGÍA



María Estela Tettamanti

#### Variantes genéticas asociadas con el desarrollo de miocardiopatías inducidas por el tratamiento del cáncer.

Las antraciclínicas son drogas antineoplásicas muy utilizadas. Su dosis acumulada, la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, las edades extremas y el género femenino se han descrito como asociados a su cardiotoxicidad. Sin embargo, éstos no siempre están presentes, por lo que es posible que existan otros factores de riesgo para su desarrollo, que aun no hayan sido debidamente identificados. Entre ellos podría considerarse la susceptibilidad genética individual de cada paciente.

Últimamente se han publicado reportes de coexistencia de miocardiopatía dilatada y cardiotoxica en una misma familia, así como también que hasta un 15% de las miocardiopatías periparto y un 10% de las endólicas se asocian a portación de variantes genéticas patogénicas en el gen de la titina. Estos datos permiten presuponer que un agente agresor externo podría desenmascarar el efecto patogénico de una mutación subyacente, permitiendo la expresión del fenotipo miocardiopático en estos pacientes.

Estos autores fueron pioneros en estudiar la asociación entre el desarrollo de miocardiopatías asociadas al tratamiento del cáncer (MTC) y la presencia de variantes genéticas raras para genes de miocardiopatías en un ensayo diseñado especialmente para ello. Estudiaron 213 pacientes con MTC: 99 adultos con diversas neoplasias reclutados retrospectivamente en distintos hospitales de España y Reino Unido; 73 adultos con cáncer de mama reclutados prospectivamente y 41 niños con leucemia mieloide aguda reclutados prospectivamente, ambas cohortes en Estados Unidos de Norteamérica. En estos 3 grupos se realizó la secuenciación de 9 genes asociados al desarrollo de miocardiopatía dilatada y se comparó la prevalencia de variantes raras con la de 2053 pacientes de una base de datos oncológica y de 445 voluntarios sanos y población de referencia emparejada por ancestría (grupos control).

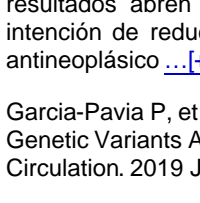
Noventa por ciento de los pacientes recibieron antraciclínicas. Las cohortes de adultos no mostraron diferencias significativas en cuanto a la presencia de factores de riesgo cardiovasculares. Los pacientes portadores de MTC mostraron una mayor prevalencia de variantes en el panel de genes estudiado, en relación a los controles de comparación, especialmente para el gen de la titina (variantes que generan truncamiento de la proteína, TTNtv): 7,5% en los pacientes con MTC vs 1,1% en los pacientes de la base de datos oncológica, 0,7% en los voluntarios sanos y 0,6% en la población de referencia ancestral. A su vez, los adultos portadores de TTNtv tuvieron una mayor frecuencia de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca y una menor capacidad de recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo que los no portadores.

Los investigadores también desarrollaron un modelo en ratones mutados para TTNtv expuestos a antraciclínicas y replicaron los resultados hallados en los humanos, encontrando que tanto los ratones TTNtv como sus miocardiocitos mostraron disfunción ventricular persistente mientras que los ratones wild type y como sus miocardiocitos no.

Así, el genotipo contribuiría a identificar pacientes en riesgo para el desarrollo de MTC. Estos resultados abren una nueva perspectiva en el estudio de estrategias cardioprotectoras con la intención de reducir la incidencia de las MTC, manteniendo a su vez la eficacia del tratamiento antineoplásico [...\[+Info\]](#)

García-Pavía P, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. Circulation. 2019 Jul 2;140(1):31-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.

### PATOLOGIA



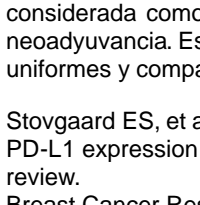
Mora Amat

#### Expresión de PDL1 significado pronóstico en cáncer de mama.

Con el advenimiento de la inmunoterapia crece el interés en los biomarcadores predictivos y pronósticos relacionados a la interacción entre el tumor y el sistema inmune. La expresión de PDL1 es considerada como un excelente candidato para esto tanto en el contexto de adyuvancia como de neoadyuvancia. Es necesario lograr consensos en los métodos de evaluación para lograr resultados uniformes y comparables en patología mamaria [...\[+Info\]](#)

Stovgaard ES, et al. PD-L1 expression in breast cancer: expression in subtypes and prognostic significance: a systematic review. Breast Cancer Res Treat. 2019 Apr;174(3):571-584. doi:10.1007/s10549-019-05130-1. Review.

### IMAGENES



Diana Velásquez Ayuni

#### Estudio Piloto con protocolo corto de RM de páncreas como screening en pacientes con mutación BRCA.

Los antígenos BRCA1 y BRCA2 relacionados al cáncer de mama están asociados a incremento en el riesgo de otras neoplasias, entre las que se encuentra el adenocarcinoma ductal de páncreas (ACDP). Los pacientes portadores de mutaciones del BRCA tienen un riesgo relativo de 1.5-9 para el ACDP comparado con la población en general y la incidencia estimada varía entre 1-5%. Debido a su baja incidencia, un programa de screening para esta población no ha sido recomendado aún.

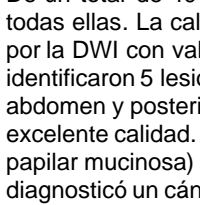
Corrias G. y colaboradores publicaron en enero de este año los resultados de su estudio prospectivo con el objetivo de determinar la factibilidad de un nuevo protocolo corto de RM de páncreas (4 continuaciones de 10 minutos) realizado con contraste EV para screening en mujeres portadoras de BRCA 1 o 2. Aquellas pacientes con antecedente de cáncer de mama, cáncer de páncreas, cirugía pancreática o clips quirúrgicos en hígado o estómago fueron excluidas.

De un total de 40 pacientes entre 28 y 79 años, se realizó el protocolo de manera satisfactoria en todas ellas. La calidad diagnóstica fue de suficiente a excelente en casi todas las secuencias, salvo por la DWI con valores altos de b (250, 500, 800) donde la calidad diagnóstica era más variable. Se identificaron 5 lesiones, una resultó ser un TNE de páncreas bien diferenciado confirmado con TC de abdomen y posterior PAAF. La calidad de las secuencias en este caso fue puntuada entre suficiente y excelente calidad. Las otras 4 lesiones fueron quísticas (probablemente IPMN - Neoplasia intraductal papilar mucinosa) y tras realizar ColangioRM no se hallaron otras lesiones en páncreas. Además se diagnosticó un cáncer de mama y un adenoma hepático durante el estudio.

Esta primera aproximación de este método de screening conjunto del cáncer de páncreas junto con el de mama en pacientes seleccionados es muy alentadora por el rendimiento en cuanto a hallazgos anormales (en 5 de los 40 pacientes para páncreas y 1 de mama) con un estudio de corta duración y con adecuada calidad diagnóstica de las imágenes obtenidas de las secuencias realizadas, que si bien requirieron estudios adicionales de imágenes para confirmarlos, estos últimos no difirieron de los ya obtenidos con el protocolo corto de RM de páncreas. No obstante cabe señalar que entre los hallazgos anormales no se encontraba el ACDP, por lo que sería de interés aplicar estas bases a una población mayor para obtener información de otros factores como evaluar su precisión como método de screening, el impacto en el pronóstico y tratamiento en estadios tempranos en esta población, y la incidencia no sólo de ACDP sino, tal vez, de otras anomalías pancreáticas relacionadas [...\[+Info\]](#)

Corrias G, et al. Pilot study of rapid MR pancreas screening for patients with BRCA mutation. Eur Radiol. 2019 Aug;29(8):3976-3985. doi:10.1007/s00330-018-5975-0.

### RECURSOS DE INFORMACION



Mónica B. Pérez

#### Selección especial de la American Cancer Society que reúne investigaciones acerca de la sobrevida del cáncer.

Para el año 2020, se calcula que en los Estados Unidos, aproximadamente 20 millones de personas habrán sobrevivido al cáncer, con una tasa creciente del orden del 3% anual. Con un alto riesgo de morbilidad a largo plazo y mortalidad prematura, este nuevo evento podría estar impactando sobre la atención médica y el bienestar económico de los sobrevivientes.

La Sociedad Americana del Cáncer ha decidido reunir en una colección especial las investigaciones publicadas recientemente en *Cancer* y *CA: A Cancer Journal for Clinicians* acerca de este tema.

Los artículos seleccionados discuten sobre la perspectiva del impacto económico, la mortalidad en los sobrevivientes jóvenes y la planificación de la atención del paciente, e incluye las estadísticas de sobrevivencia y tratamiento del cáncer 2019 [...\[+Info\]](#)