



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 Médico de Biblioteca

Dr. Rubén Burgos
Dra. Adriana Vitriú
Dra. María del Rosario Custidiano
Oncología

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 Leoloir

Dr. Roberto J. Staneloni
Investigador CONICET

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

Dra. Vanesa Gottifredi
Dra. 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, Mayo-Junio 15 (5-6)

EDITORIAL

Acerca del proceso de toma de decisiones del paciente para participar en un ensayo clínico

Mónica B. Pérez

En un trabajo reciente publicado en la revista PLoS One, investigadores de la Universidad de Tokio, Japón, analizaron diferentes aspectos vinculados al proceso de toma de decisiones por parte de los pacientes para participar en ensayos clínicos.

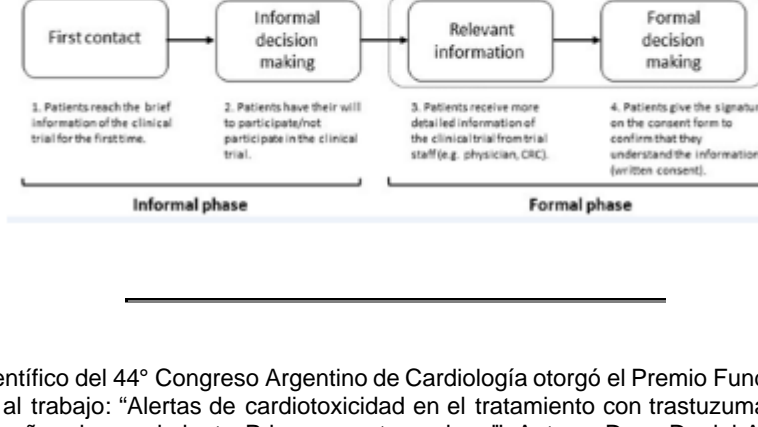
A partir de los resultados de las entrevistas y encuestas online, el estudio concluye que los pacientes tienden a tomar decisiones rápidas e informales sobre su participación en este tipo de ensayos y que mantienen esta decisión inicial durante todo el período de prueba.

Los autores sugieren, entre otros, que para garantizar un procedimiento ético, sería conveniente que el equipo de investigación esperase un mínimo de cuatro días a partir de la entrega de información relevante a los posibles participantes, antes de aceptar de ellos el consentimiento por escrito [...\[+Info\]](#)

Nakada H, Yoshida S, Muto K.

"Tell me what you suggest, and let's do that, doctor": Patient deliberation time during informal decision-making in clinical trials.

PLoS One. 2019 Jan 29;14(1):e0211338. doi: 10.1371/journal.pone.0211338.



El Comité Científico del 44° Congreso Argentino de Cardiología otorgó el Premio Fundación Dr. Pedro Cossio 2018 al trabajo: "Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, cuatro años de seguimiento. Primer reporte nacional". Autores Dres. Daniel Alejandro Santos, María Estela Tettamanti, Carolina Chacón, Jorge Nadal, Victoria Costanzo, Adrián Nervo, Federico Losco, Reinaldo Chacón. Instituto Alexander Fleming. Buenos Aires, Argentina.

En este número contamos con la colaboración de la Dra. Ximena B. García perteneciente al Servicio de Patología del Instituto Alexander Fleming.

BIOLOGIA MOLECULAR Y CANCER



Sabrina F. Mansilla

Una polimerasa que replica ADN lesionado es necesaria para prevenir el desarrollo de Cáncer de piel.

El cáncer de piel es una enfermedad altamente asociada a la exposición a los rayos UV que pasan la capa de ozono. La exposición a la luz UV genera mutaciones en el ADN que en ciertos casos pueden promover el desarrollo de un cáncer de piel. Las mutaciones se generan usualmente por un mal copiado a cargo de una polimerasa de ADN. Los rayos UV producen daño genómico en el ADN. Este daño genómico deforma las bases nitrogenadas haciéndolas imposibles de copiar por parte de las polimerasas encargadas de copiar fielmente nuestro material genético. Nuestras células han evolucionado para poder lidiar con el daño genómico producido por la luz UV utilizando polimerasas llamadas especializadas que no son muy fieles replicando, es decir pueden introducir mutaciones, pero que son "buenas" copiando daño genómico. El resultado es que la célula puede sobrevivir a expensas de potenciales mutaciones. En líneas generales, este mecanismo que poseen las células es necesario para sobrellevar el daño genómico, pero dada la potencialidad en la introducción de mutaciones es que se asocia a la acumulación de estas mutaciones con el inicio de un fenotipo tumoral. En el trabajo Yoon J et al., y colaboradores, publicado en Febrero de este año en la prestigiosa revista Cell, los autores analizan la contribución de dos polimerasas especializadas capaces de replicar el daño genómico producido por luz UV (*pol eta* y *pol theta*). Describen, utilizando fibroblastos de piel, que la replicación por parte de *pol eta* a través del daño genómico no genera mutaciones, mientras que la realizada por *pol theta* es altamente mutagénica. Al mismo tiempo, si sacan a *pol theta* revierten las mutaciones observadas. Por otro lado, utilizando ratones deficientes para cada una de estas polimerasas y un ratón deficiente para ambas, demuestran que la incidencia de tumores de piel en ratones expuestos a rayos UV es mucho mayor en aquellos que no tienen *pol theta*, la polimerasa responsable de introducir mutaciones. Estos estudios los realizan comparando el tiempo en que tardan en desarrollar tumores y evaluando la potencialidad de invasión de estos tumores en comparación a los ratones WT y los ratones que no tienen *pol eta*. Este descubrimiento desafía la premisa de que se necesitan mutaciones "drivers" para el desarrollo de un tumor, dado que la falta de una polimerasa altamente mutagénica en vez de disminuir las chances de desarrollar un tumor la aumenta. Yoon y colaboradores proponen que la polimerasa *theta* previene el desarrollo de tumores de piel probablemente evitando daños mayores en el ADN que si pueden ser disparadores del desarrollo de un tumor [...\[+Info\]](#)

Yoon JH et al.
Error-Prone Replication through UV Lesions by DNA Polymerase η Protects against Skin Cancers.
Cell. 2019 Mar 7;176(6):1295-1309.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.023.

CARDIO-ONCOLOGÍA



María Estela Tettamanti

Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, 4 años de seguimiento.

El tratamiento del cáncer de mama HER 2 positivo incluye la adriamicina y el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que puede producir cardiotoxicidad. Si bien el trastuzumab ha sido extensamente utilizado en nuestro país, su impacto en relación con la cardiotoxicidad en pacientes no seleccionados nunca había sido reportado.

Es por ello que el objetivo de nuestro trabajo fue precisamente reportar la cardiotoxicidad asociada al uso de trastuzumab en una cohorte no seleccionada de pacientes, más de un año después de haber completado su tratamiento oncológico.

Encontramos que, de 888 pacientes consecutivas evaluadas para tratamiento de cáncer de mama, 231 (26%), fueron HER 2 positivo y recibieron tanto adriamicina como trastuzumab. Evaluamos la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Fey) en situación basal y cada tres meses a lo largo del seguimiento. El evento de cardiotoxicidad fue definido según la propuesta del ACC – FDA, como una caída de la Fey de 10 o más puntos porcentuales, con una Fey de hasta 55%. En aquellas pacientes en quienes por este evento debió suspenderse el trastuzumab y la Fey siguió cayendo, se aplicaron otras definiciones de cardiotoxicidad: la del ensayo B 31, que tolera una caída de la Fey de hasta 15 puntos porcentuales, y la del MD Anderson's Center, que permite la caída de la Fey hasta 40%.

150 de las 231 pacientes (65%) presentaron cardiotoxicidad a lo largo de 48±12 meses de seguimiento. La cantidad de pacientes con cardiotoxicidad fue distinta según la definición de cardiotoxicidad aplicada: la disminución relativa de la Fey a lo largo del seguimiento fue 20%, 20% y 16% (p<0,04) para los grupos B-31, MD Anderson's Center y ACC. A su vez, 42% vs 41% vs 33% (p 0,01) persistieron a lo largo del seguimiento con una Fey <50%, respectivamente para cada grupo (B 31 vs MD Anderson's vs ACC).

En conclusión, >60% de las pacientes con cáncer de mama HER 2 positivo tratadas con trastuzumab en una cohorte no seleccionada luego de 48±12 meses de seguimiento, presentaron cardiotoxicidad manifiesta como una caída significativa de la Fey. Si bien los resultados difirieron según la definición de cardiotoxicidad aplicada, ponen en evidencia la importancia de la vigilancia cardio – oncológica continúa a lo largo del tratamiento con trastuzumab [...\[+Info\]](#)

Santos, DA, et al.

Alertas de cardiotoxicidad en el tratamiento con trastuzumab en cáncer de mama, 4 años de seguimiento.
Rev Argent Cardiol 2019; 87:103-108.

[2018 Dr. Pedro Cossio Foundation Award](#)

PATOLOGIA



Ximena B. García

Sistema Paris : avances para estandarizar el reporte diagnóstico en citología urinaria.

La citología del tracto uterino, es utilizada desde hace mucho tiempo, cuando fué descripta por el Dr. Papanicolaou en 1945, siendo una técnica de screening de fácil obtención, barata y sensible para la detección del carcinoma urotelial de alto grado. Sin embargo no existía un esquema diagnóstico reproducible y totalmente aceptado.

El sistema de Paris, fue creado para estandarizar el reporte de la citología urinaria, y consta de 7 categorías diagnósticas. Cada una de las cuales presenta criterios morfológicos para mejorar la precisión diagnóstica de este tipo de muestras y mejorar la comprensión clínica de nuestros informes.

Muchas instituciones han implementado este sistema y se ha demostrado una mejoría en las tasas de diagnóstico en las categorías de atipia o equivoco que permite un mejor manejo de este tipo de pacientes [...\[+Info\]](#)

Snow, JT, McIntire PJ, Siddiqui, MT
The Paris System: achievement of a standardized diagnostic reporting system for urine cytology.
Diagnostic Histopathology, October 2018, 24 (10): 377-387.

IMAGENES



Lisandro Paganini

FDG PET/CT en la evaluación prequirúrgica de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello cN0: ¿pueden evitar la disección ganglionar extendida?

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello tiene evidencia con frecuencia a los ganglios linfáticos regionales. Habitualmente, en los pacientes sin evidencia clínica de compromiso ganglionar (N0), la disección ganglionar extendida se realiza junto con la cirugía del tumor primario cuando el riesgo de metástasis ocultas supera el 20%. No obstante, este procedimiento conlleva una morbilidad significativa.

Lowe y colaboradores presentan los resultados de este estudio multicéntrico, prospectivo, no randomizado en el que se evalúa el rol del PET/CT con FDG prequirúrgico en este grupo de pacientes comparando sus hallazgos con los de la disección ganglionar extendida.

Se incluyeron 249 pacientes cT2-T4 con carcinomas escamosos de cavidad oral (n=159), orofaringe (n=43) y laringe supraglótica (n=47) con al menos un lado del cuello N0. Se halló compromiso ganglionar en un 27,8% de los pacientes.

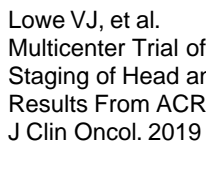
El PET/CT cambió el planeamiento quirúrgico en el 22% de los casos, ya sea con una mayor extensión de la linfadenectomía (67%), menor extensión (12%), ambos (85) y cancelación de la cirugía (12%).

El valor predictivo negativo (VPN) del PET/CT fue del 87% si se tenía en cuenta la interpretación del médico informante. Si la positividad se basaba en un punto de corte de SUV máximo, el VPN ascendía a 94% y 93,7% con valores de SUV de 2,5 y 3,5, respectivamente.

Los resultados reportados hacen del PET/CT con FDG un estudio prometedor en la valoración prequirúrgica de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello sin compromiso clínico ganglionar evidente (N0), pudiendo evitar linfadenectomías extendidas innecesarias, ahorrando la morbilidad que este procedimiento conlleva para los pacientes. No obstante, deberán evaluarse medidas para reducir el 13% de falsos negativos y demostrar con nuevos estudios prospectivos que este cambio de conducta no afecte la sobrevida global de estos pacientes antes de adoptar este enfoque en la práctica clínica [...\[+Info\]](#)

Lowe VJ, et al.
Multicenter Trial of [(18)F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Staging of Head and Neck Cancer and Negative Predictive Value and Surgical Impact in the N0 Neck: Results From ACRIN 6685.
J Clin Oncol. 2019 Feb 15; JCO1801182. doi: 10.1200/JCO.18.01182.

RECURSOS DE INFORMACION



María L. Poljak

Sistemas de Soporte de Decisiones multifactoriales (SSD). Desafíos, oportunidades y la utilidad en Oncología.

La medicina de precisión, disciplina intensiva y dependiente de la tecnología plantea un enigma a resolver: la capacidad cognitiva limitada por el número de biomarcadores y opciones terapéuticas, un contexto complejo insostenible con los métodos actuales. Una solución son los Sistemas de Soporte de Decisiones multifactoriales (SSD) que brindan plataformas de inteligencia artificial integrando todos los datos disponibles (clínicos, de imágenes, biológicos, genéticos, costos) para generar modelos predictivos validados.

Los SSD tienen muchas muchas interesadas (clínicos, directores médicos, aseguradoras médicas, grupos de defensa del paciente) y son una consecuencia natural del gran número de datos en la atención médica.

Walsh y colaboradores presentan una visión general de los SSD, sus desafíos, oportunidades y la inteligencia para mejorar la toma de decisiones clínicas, con énfasis en la utilidad en oncología.

La inteligencia humana es superior a la inteligencia artificial, ésta aún no ha madurado, por lo que los SSD serán apropiados solo para tareas específicas.

La oncología estará a la vanguardia de este inminente cambio [...\[+Info\]](#)

Walsh, et al.
Decision Support Systems in Oncology
JCO Clin Cancer Inform 2019 1. doi.org/10.1200/CCI.18.00001.

<https://vimeo.com/241154708>

