

- INTEGRANTES**
Instituto Alexander Fleming- Fuca
Dr. Reinaldo Chacón
 Director Académico
- Dr. Federico A. Coló**
 Director Médico
- Dr. José Mordoh**
 Asesor Científico de Biblioteca
- Dr. Marcelo Zylberman**
 Asesor Médico de Biblioteca
- Oncohematología**
 Dra. Adriana Vitriu
 Dra. María del Rosario Custidiano
- Oncología Clínica**
 Dra. Carmen Puparelli
 Dr. Fernando Petracchi
- Cirugía Oncológica**
 Dr. Fernando Sánchez Loria
- Cardio-Oncología**
 Dr. Daniel Santos
 Dra. María Estela Tettamanti
- Oncogeriatría**
 Dr. Roberto Gavazzi
- Radioterapia**
 Dra. Carolina Chacón
- Patología**
 Dra. Maira Armat
 Dra. Ximena B. García,
 Dr. Enzo Dornenichini
- Imágenes**
 Dr. Daniel Myler
 Dr. Lisandro Paganini
- Alimentación**
 Lic. M. Gabriela Santos Mendiola
- Editora Newsletter REDIO**
 Prof. María Luisa Poljak
 Directora Biblioteca
- Sistemas**
 Martín Bonoirino
- Departamento de Comunicación y Marketing del IAF**
 Stephanie Rubinstein
 Athina Sacconi
 Nerina Rosario Verrittis
- Fundación Instituto Leloir**
- Biología Celular del RNA**
 Dra. Graziela L. Boccaccio
- Terapia Molecular y Celular**
 Dra. Andrea S. Liera
 Dr. Eduardo Cafferata
- Ciclo Celular**
 Dra. Vanesa Cottifredi
- Bioinformática Estructural**
 Dra. Cristina Marino Buslje
- Chief Scientific Officer Darwinhealth, inc. USA**
 Dr. Mariano Javier Alvarez
- Editores Newsletter REDIO**
 Lic. Laura Luchetti
 Lic. Santiago Roca
 Biblioteca Cardini

EDITORIAL

Laura Luchetti

Riesgos y beneficios del uso de la Inteligencia artificial (IA) en oncología

El uso de aplicaciones de IA en la oncología actual se relaciona principalmente con el procesamiento de imágenes digitales en campos como la dermatología, endoscopia, radiología y patología. De esta manera puede decirse que la IA para uso médico en el análisis de imágenes es una tecnología con gran desarrollo y, por lo tanto, puede esperarse que aumente su implementación en los próximos años.

Según Kather (2023), los sistemas de aprendizaje basados en IA mejoran la interacción médico-paciente mediante diagnósticos más precisos y, además, reducen el uso de tratamientos agresivos al final de la vida de los pacientes. Esta evidencia resulta alentadora porque muestra que la IA puede ayudar a mejorar la calidad de la vida en la medicina centrada en el ser humano.

Sin embargo, un análisis más profundo revela que la IA suele presentar información errónea, resultados incorrectos o sesgados. En consecuencia, los oncólogos necesitarán afrontar el desafío del liderazgo sobre el control de las funciones de la IA para garantizar que las conclusiones se fundamenten en la evidencia empírica, el pensamiento crítico y la toma de decisiones compartida para dar comienzo a una nueva era en la práctica de la clínica moderna...
 ...[+Info]

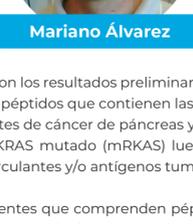
Kather JN. Artificial intelligence in oncology: chances and pitfalls. J Cancer Res Clin Oncol. 2023 Aug;149(10):7995-7996. doi: 10.1007/s00432-023-04666-6.



Agradecemos la colaboración de la Dra. Greta Catani, becaria de FUCA, Residente del último año del Posgrado en Oncología.

BIOLÓGIA MOLECULAR Y CÁNCER

Vacuna para tumores con KRAS mutado.



Mariano Álvarez

Pant y col. recientemente describieron los resultados preliminares de un estudio clínico de fase 1 para una vacuna anti-tumoral basada en péptidos que contienen las mutaciones G12D y G12R de KRAS. El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes de cáncer de páncreas y 5 de cáncer de colon que mostraron enfermedad residual mínima con KRAS mutado (mRKAS) luego de cirugía guiada por imágenes, constatada por células tumorales circulantes y/o antígenos tumorales en suero.

La vacuna consiste en tres componentes que comprenden péptidos modificados (anfífilicos) con mutaciones G12D y G12R, y una secuencia de ADN agonista de receptores Toll-like 9 (TLR9).

Interesantemente, 21 de los 25 pacientes mostraron respuesta de células T CD4 y CD8 específicas de mKRAS ex vivo, asociadas con disminución de los biomarcadores tumorales en suero, pero se observó desaparición de los marcadores en solo 6 de los 25 pacientes. Si bien estos resultados son muy alentadores, quedan muchos interrogantes abiertos sobre los cuales se deberían evaluar en un estudio de fase 2, que incluya: (a) restricción de la presentación antigénica en HLA-I y eficiencia de presentación por las células tumorales, ya que una elevada proporción de tumores en estado metastásico pierden la expresión de HLA-I; (b) la presencia de mecanismos supresores de la respuesta inmune en el microambiente tumoral. Para más información... [+Info]

Pant, S. et al. Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase 1 AMPLIFY-201 trial. Nature Medicine (2024). doi:10.1038/s41591-023-02760-3

ONCOLOGÍA CLÍNICA

Análisis de los principales ensayos clínicos del 2023. Desafíos y oportunidades en la nueva era de la medicina de precisión.



Greta Catani

En este artículo, nos proponemos resumir de manera concisa los ensayos clínicos más destacados del año 2023, con una visión integral, de los avances más significativos presentados en grandes ensayos, como ASCO y ESMO, así como en congresos especializados de cada área. Todos los estudios incluidos, son fase III.

Se presentó la actualización de tres estudios en pacientes con Cáncer de Próstata Metastásico Castración Resistente (CPMCR): **PROpel¹** (abiraterona + olaparib), **TALAPRO-2²** (enzalutamida + talazoparib) y **MAGNITUDE³** (abiraterona + niraparib). PROpel y MAGNITUDE ya habían mostrado beneficios en supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), especialmente en el subgrupo BRCA mutado. Las actualizaciones presentaron medianas de sobrevida global (mSG) de 42.1 y 30.4 meses, destacando el mayor beneficio en BRCA mutado. TALAPRO-2, la mediana SLPr no fue alcanzada en la rama experimental (HR 0.63, P< 0.001). La principal controversia de estos tres estudios radica en que, a pesar de diseñarse para incluir pacientes sin un biomarcador específico, su aprobación es para BRCA 1/2 mutado, siendo indispensable conocer su status en el escenario CPMCR.

En cáncer de mama, el estudio **NATALEE⁴** mostró beneficio en sobrevida libre de enfermedad invasiva de 90.7% a 3 años (HR 0.74, P< 0.0014) en tumores luminales estadio II y III. **INAVOI20⁵** (combinación inavolisib + palbociclib + fulvestrant) fue positivo para SLP (HR 0.43, P<0.001) en cáncer luminal avanzado con mutación PIK3CA, datos de SG aún inmaduros. En primera línea, **MONARCH3⁶** (abemaciclib + IA) fue negativo en SG (HR 0.80, P=0.06) a 8 años. A pesar de estos resultados, el beneficio en PFS se mantuvo, los datos son clínicamente relevantes y consistentes con la evidencia del abemaciclib en estadios avanzados y numéricamente comparable con otros estudios en primera línea.

Cuatro estudios (**NRG-GY018⁷**, **RUBY⁸**, **AtTend⁹** y **DUO-E¹⁰**) respaldaron la eficacia de inmunoterapia en pacientes con cáncer de endometrio avanzado/recurrente con deficiencia en proteínas +/- olaparib), fueron positivos en el endpoint primario de SLP para pacientes MMRd, consolidándose como tratamiento de elección en primera línea. MMRd es más prevalente en cáncer de endometrio (28%). A pesar de ello, éste sigue la tendencia del cáncer colorrectal (CCR) en inmunoterapia y su asociación con MMRd. En 2023 se aprobó el uso de dostarlimab en Argentina.

En cáncer de pulmón localizado, se presentó la actualización del **Checkmate-816¹¹**, sin alcanzar la mediana de sobrevida libre de eventos para la rama de neoadyuvancia con nivolumab + quimioterapia (HR 0.58, P=0.0002). Otros dos estudios en adyuvancia según biomarcador: **ADAURA¹²**, positivo para sobrevida libre de enfermedad (SLE) (HR 0.17) y SG (HR 0.49, P=0.0004) con osimertinib a 5 años en aquellos EGFR mutado; y **ALINA¹³**, positivo para SLE y sin diferencias toxicidad con alectinib comparado con quimioterapia en mutación de ALK. La adyuvancia con terapia dirigida basada en biomarcadores podría cambiar el estándar de cuidado.

En mesotelioma, el estudio prospectivo **MARS-2¹⁴**, evaluó la eficacia de realizar quimioterapia y pleurotomía decorticación versus quimioterapia. La mSG fue 24.8 meses a favor de quimioterapia sola. Además, evidenció un aumento del 28% del riesgo de muerte en los primeros 42 meses en aquellos que realizaron la cirugía (HR 1.28, P=0.032, asociado a mayor efectos adversos grado 3 (P < 0.001).

En tumores gastrointestinales, el estudio **SUNLIGHT¹⁵** evaluó a pacientes con CCR refractario, tratados con TAS-102 + bevacizumab. Mostró beneficio en SG (HR 0.61, P<0.001) y SLP (HR 0.44, P<0.001), sin aumentar significativamente la toxicidad. A destacar de este estudio, su rama control es activa (TAS-102) no placebo como hemos visto anteriormente en otros ensayos en este contexto.

En cáncer gástrico/UGE irresecable/avanzado en primera línea, se presentó: **SPOTLIGHT¹⁶**, donde aquellos tumores con expresión de CLDN18.2, recibían zolbetuximab + FOLFOX mostrando beneficio en SLP (HR 0.75, P=0.006) y SG (HR 0.75, P=0.005); sin diferencias en toxicidad; y **KEYNOTE-859¹⁷**, en beneficio en SLP (HR 0.76, P<0.0001) y SG (HR 0.78, P<0.0001) con PDL-1 CPS ≥1. Sin embargo, a pesar de la heterogeneidad tumoral en la expresión de PDL-1, el mejor beneficio se obtiene a mayor expresión del mismo.

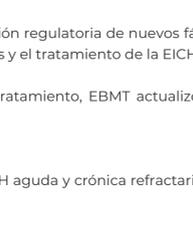
De los estudios mencionados, se destaca la importancia del conocimiento de biomarcadores tanto en enfermedad avanzada como localizada, con el propósito de guiar las decisiones terapéuticas en la práctica oncológica diaria.

Agradezco la colaboración al Dr. Martín Ángel, Dr. Federico Waisberg, Dr. Albano Blanco, Dr. Claudio Martín y Dr. Juan Manuel O'Connor.

Referencias:
¹F Saad, Oct 2023; ²N Agarwal, Jun 2023; ³KN Chi, Sept 2023; ⁴DJ Slamon, Jun 2023; ⁵L Garraway, Dic 2023; ⁶M Goetz, Dic 2023; ⁷RN Eskander, Jun 2023; ⁸MR Mirza, Jun 2023; ⁹N Colombo, Oct 2023; ¹⁰SN Westin, Sep 2023; ¹¹J Spicer, May 2023; ¹²M Tsuboi, Jul 2023; ¹³BJ Solomon, Sep 2023; ¹⁴E Lim, Sep 2023; ¹⁵GW Prage, May 2023; ¹⁶K Shitara, May 2023; ¹⁷SY Rha, Nov 2023.

ONCOHEMATOLOGÍA

Profilaxis y tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) luego de un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en enfermedades hematológicas malignas: consenso actualizado de recomendaciones de EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation).



Adriana Vitriu

La EICH es el principal factor que contribuye a la mortalidad y morbilidad después del TCPH.

En los últimos 3 años, hubo aprobación regulatoria de nuevos fármacos y cambios considerables en los enfoques clínicos para la profilaxis y el tratamiento de la EICH.

Para estandarizar los enfoques de tratamiento, EBMT actualizó sus recomendaciones de práctica clínica.

Las actualizaciones clave son:
 (1) Uso primario de ruxolitinib en EICH aguda y crónica refractaria a esteroides como el nuevo estándar de tratamiento.
 (2) Uso de globulina anti-células T (ATG) de conejo o ciclofosfamida post TCPH (PT-Cy) como profilaxis estándar de EICH en TCPH, fuente sangre periférica, de donantes no emparentados. (3) Adición de belumosudil a las opciones de tratamiento disponibles para EICH crónica refractaria a los esteroides.

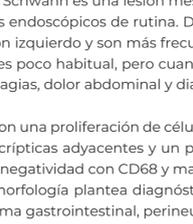
Es imprescindible para hematólogos y clínicos de unidades de TCPH y para los que realizan el seguimiento a largo plazo de los pacientes trasplantados, estar actualizados en el manejo de EICH aguda y crónica. Sobre todo considerando que en nuestro país se encuentran disponibles la mayoría de las drogas utilizadas para la profilaxis y tratamiento.

En Octubre de 2022, en Argentina se aprobó el uso de ruxolitinib para EICH aguda y crónica con respuesta insuficiente a esteroides u otras terapias. Se espera para este año la aprobación de belumosudil... [+Info]

Penack, O, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematol. 2024 Feb;11(2):e147-e159. doi:10.1016/S2352-3026(23)00342-3. Epub 2024 Jan 3

PATOLOGÍA

Hamartoma mucoso de células de Schwann en colon sigmoideas – Un raro reporte de caso y revisión de la literatura.



Gisela Coliva

El hamartoma mucoso de células de Schwann es una lesión mesenquimática poco frecuente, hallada incidentalmente durante estudios endoscópicos de rutina. Descriptas a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, predominan en colon izquierdo y son más frecuentes en el sexo femenino. La sintomatología asociada a estas lesiones es poco habitual, pero cuando está presente lo hace a través de síntomas inespecíficos como hemorragias, dolor abdominal y diarrea.

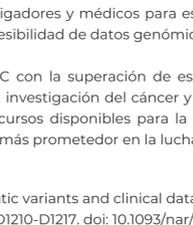
Se corresponden histológicamente con una proliferación de células ahusadas en la lámina propia con ligera separación de las estructuras cripticas adyacentes y un perfil inmunohistoquímico que comprende positividad difusa con S100 y negatividad con CD68 y marcadores musculares como la actina muscular liso y la desmina. Su histomorfología plantea diagnósticos diferenciales con otras lesiones como leiomiomas, tumores del estroma gastrointestinal, quiste neurofibromas y schwannomas, entre otros.

Este reporte de casos permite una aproximación a esta entidad poco frecuente, para la cual no hay descriptos, en la literatura mundial, fenómenos de malignización, por lo cual son innecesarios su seguimiento y vigilancia... [+Info]

Xiuyan Feng, Hongzhi Xu, Nestor Dela Cruz
 Mucosal Schwann Cell Hamartoma in sigmoid colon – A rare case report and review of literature
 Human Pathology: Case Reports Volume 19, March 2020, 200337

RECURSOS DE INFORMACIÓN

COSMIC: una base de datos actualizada de variantes somáticas y datos clínicos sobre el cáncer.



María L. Poljak

La misión de COSMIC dentro del panorama global de investigación del cáncer va más allá de simplemente proporcionar datos. Su función es catalizar avances científicos y clínicos al ofrecer un enfoque integral que aborda las necesidades tanto de los investigadores académicos como de los profesionales de la salud. Al facilitar el acceso a conjuntos de datos bioinformáticos y software especializado.

COSMIC actúa como un puente vital entre la investigación básica y aplicada, promoviendo una colaboración más estrecha y una comprensión más profunda de la genómica del cáncer.

Sin embargo, enfrenta desafíos como la falta de diversidad en los conjuntos de datos y la falta de estándares consolidados para la recopilación y compartición de información genómica.

Los expertos de COSMIC están firmemente comprometidos en abordar estos problemas trabajando en estrecha colaboración con investigadores y médicos para establecer prácticas y protocolos que faciliten una mejor integración y accesibilidad de datos genómicos.

El compromiso continuo de COSMIC con la superación de estos desafíos refleja su dedicación a impulsar avances significativos en la investigación del cáncer y mejorar la atención del paciente. Al fortalecer la infraestructura y los recursos disponibles para la comunidad científica, COSMIC está allanando el camino hacia un futuro más prometedor en la lucha contra el cáncer... [+Info]

Sondka Z et al. COSMIC: a curated database of somatic variants and clinical data for cancer. Nucleic Acids Res. 2024 Jan 5;52(D1):D1210-D1217. doi: 10.1093/nar/gkad986.

