REDIO

RED DE INFORMACIÓN ONCOLÓGICA

INSTITUTO LELOIR FUNDACIÓN · IAF INSTITUTO ALEXANDER FLEMING · FUCA

Newsletter Redio 2022, Enero-Marzo 18 (1-3)

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 Dr. Rubén Burgos, Dra. Adriana Vitriu, Dra. María del Rosario Custidiano
Oncología Clínica Dra. Carmen Pupareli, Dr. Fernando Petracci
Cirugía Oncológica Dr. Fernando Sánchez Loria
Infectología y Microbiología Clínica Dra. Maria Teresa Verón
Cardio-Oncología Dr. Daniel Santos, Dra. Maria Estela Tettamanti
Oncogeriatría Dr. Roberto Gavazzi
Radioterapia Dra. Carolina Chacón
Patología Dra. Mora Amat, Dra. Ximena B. García, Dr. Enzo Domenichini
Imágenes Dr. Daniel Mysler, Dr. Lisandro Paganini
Alimentación Lic. M. Gabriela Santos Mendiola
Editora Newsletter REDIO Prof. María Luisa Poljak, Directora Biblioteca
Sistemas Martín Bonorino
Departamento de Comunicación y Marketing del IAF Stephanie Rubinstein, Athina Saccani

Fundación Instituto Leloir
Investigador CONICET Dr. Roberto J Staneloni
Terapia Molecular y Celular Dra. Andrea S. Llera, Dr. Eduardo Cafferata
Ciclo Celular y Estabilidad Genómica Dra. Vanesa Gottifredi, Dra. Sabrina F. Mansilla
Bioinformática Estructural Dra. Cristina Marino Buslje
Chief Scientific Officer Darwinhealth, inc. USA Dr. Mariano Javier Alvarez
Editoras Newsletter REDIO Dra. Mónica B. Pérez, Lic. Laura Luchetti
Biblioteca Cardini

EDITORIAL

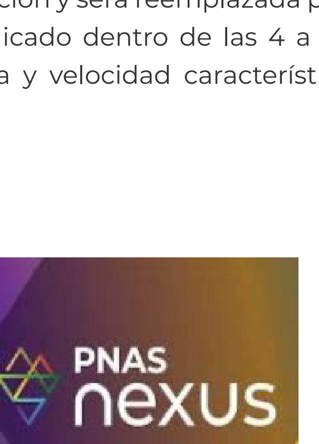
La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos lanza su nueva revista PNAS Nexus

Mónica B. Pérez

PNAS Nexus se lanza como una nueva revista científica de acceso abierto enfocada en la publicación de investigaciones de vanguardia con cualidades interdisciplinarias: ciencias biológicas, de la salud y médicas, ciencias sociales, física e ingeniería, entre otras.

Se anuncia como la revista hermana del Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS), de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS) en colaboración con Oxford University Press.

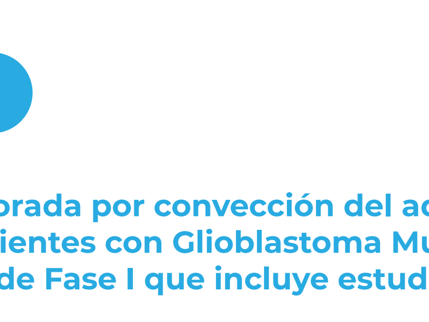
PNAS Nexus publicará una versión del manuscrito revisado por pares dentro de la primera semana de aceptación y será reemplazada por la versión tipográfica y corregida del artículo publicado dentro de las 4 a 6 semanas posteriores, fomentando la transparencia y velocidad características del acceso abierto ...[+Info]



En este número de Redio contamos con la colaboración de la Dra. Anna Frida García Herrmann, especialista en Diagnóstico por Imágenes que actualmente se encuentra cursando la Residencia Post básica de Imágenes en Oncología en IAF.

BIOLOGÍA MOLECULAR Y CÁNCER

Administración mejorada por convección del adenovirus oncolítico Delta 24-RGD en pacientes con Glioblastoma Multiforme recurrente; ensayo clínico de Fase I que incluye estudios correlativos



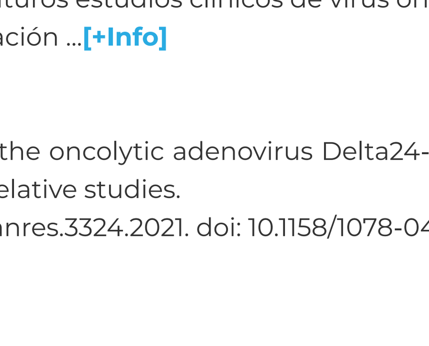
Eduardo Cafferata

En este estudio los autores demuestran por primera vez que la infusión prolongada del Adenovirus oncolítico Delta 24-RGD mediante la técnica local de administración mejorada por convección (CED por su sigla en inglés) en pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) recurrente, tanto en el tumor como en la región peritumoral fue segura, con promisoria respuesta clínica y con indicios de respuesta inmune antitumoral. Los efectos secundarios adversos que se generaron fueron síntomas relacionados con el incremento de la presión intracranial causada por la inflamación relacionada a edema y meningitis viral, los cuales fueron todos temporarios. El análisis de citoquinas y quemoquinas en el líquido céfalorraquídeo (LCR) sugiere que los niveles de IFN-γ y TNF-α pueden representar potenciales biomarcadores de respuesta en futuros estudios clínicos de virus oncolíticos, aunque serán necesarios estudios posteriores para su validación ...[+Info]

van Putten EHP, et al.
Convection enhanced delivery of the oncolytic adenovirus Delta24-RGD in recurrent GBM patients; a phase I clinical trial including correlative studies.
Clin Cancer Res. 2022 Feb 17:clincanres.3324.2021. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3324.

ONCOLOGÍA CLÍNICA

Caraterísticas Distintivas (sellos) del Cáncer: Nuevas Dimensiones



Fernando Petracci

22 años pasaron desde la primer publicación de ese artículo revolucionario de Hanahan y Weinberg que describía seis características distintivas del cáncer, seis capacidades biológicas (D. Hanahan, RA Weinberg - cell, 2000 - cell.com) que permitían interpretar los mecanismos de desarrollo y progresión de enfermedad, respuesta a tratamientos, y definir características fenotípicas y genotípicas del cáncer. Ese artículo del año 2000 fue durante mucho tiempo material pivotal en cualquier presentación en la cual se intentaba explicar mecanismos de acción y resistencia de drogas target e innovadoras. El desarrollo de nuevas tecnologías diagnósticas, nuevos testeos moleculares y de bioinformática (big data) llevaron a la fecha a incrementar estas características o capacidades del cáncer a ocho, sumando dos capacidades habilitadoras. Viajar por este artículo nos lleva a lograr una visión global y detallada de los mecanismo...[+Info]

Hanahan D.
Hallmarks of Cancer: New Dimensions.
Cancer Discov. 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.

CARDIO-ONCOLOGÍA

El escenario actual de la inmunoterapia: la epidemiología, diagnóstico y manejo de la cardiotoxicidad

Daniel Santos

María Estela Tetamanti

La **inmunoterapia (IT)** comprende a un grupo amplio de tratamientos basados en el aumento de la respuesta inmune para combatir el cáncer, contrarrestando así la propiedad de las células neoplásicas de evadir y escapar de su reconocimiento inmunológico. La IT incluye a los interferones, a los anticuerpos monoclonales que bloquean la regulación de los puntos de control del sistema inmune para favorecer las respuestas de los linfocitos T, las terapias que favorecen que el sistema inmune reconozca el cáncer (terapias con natural killer o antígenos quiméricos de los receptores T) y otros. Pueden usarse solos (ya sea en monoterapia o combinados con otras drogas de IT) o asociados a terapias oncológicas convencionales, lo cual complejiza el diagnóstico de cardiotoxicidad.

La activación inespecífica del sistema inmune por la IT conlleva **la aparición de efectos adversos inmunes multisistémicos,** detectables entre 70 y 90% de los casos y generalmente precoces, durante los 3 primeros meses del tratamiento. Entre ellos puede ocurrir una **miocarditis** de similares características histopatológicas a las no relacionadas con IT y a las que ocurren en el rechazo del injerto en un trasplante cardiaco. La incidencia de miocarditis es variable, entre el 0,06% y el 2% según los reportes, muy posiblemente debido a la falta de protocolización existente para su detección. Se han descrito casos fatales (con tasas de letalidad entre 27 y 39%) y también otros efectos cardiovasculares, asociados o no a miocarditis, como arritmias, eventos coronarios, trastornos de conducción, síndrome de Takotsubo, disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca y casos de solapamiento con miositis sistémica y/o miastenia que tienen peor pronóstico, por lo que en estas situaciones se recomienda descartar la afectación cardiaca concomitante.

Los autores recomiendan que ante la presencia de alguno de estos signos los pacientes sean referidos al área de **Cardio-Oncología** para su abordaje diagnóstico y la evaluación consensuada sobre la conveniencia de la continuidad o no del tratamiento con IT en cada caso individual. Se proponen un **algoritmo diagnóstico** que incluye la realización de un electrocardiograma y la medición de troponinas en todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con IT (si bien aún no está clara la necesidad de vigilancia), y otro terapéutico, para los casos en que se confirme el diagnóstico de miocarditis.
Las indicaciones de la IT están en aumento y queda mucho por aprender sobre los posibles efectos cardiotóxicos de estas drogas, por lo que debemos trabajar de forma interdisciplinaria para conocerlos mejor y sobre todo, detectarlos precozmente....[+Info]

Zhang L, et al.
The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer.
JACC CardioOncol. 2021 Mar;3(1):35-47. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.11.012. Epub 2021 Jan 12

IMÁGENES

El signo de la discordancia (mismatch) T2-FLAIR como predictor de gliomas de bajo grado IDH mutados sin codeleción 1p/19q: revisión sistemática y metanálisis diagnóstico

Anna Frida Herrmann

Los gliomas de bajo grado representan un grupo heterogéneo de tumores primarios del SNC. Pertenecen al grado II y III en la clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que incluyen las clases histológicas de astrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas. Históricamente estas entidades se distinguían meramente a través de métodos histopatológicos tradicionales. Sin embargo en el año 2016 la OMS integra por primera vez marcadores moleculares y genéticos cambiando drásticamente la clasificación, así como la compresión del comportamiento de estos tumores.
La presencia o ausencia de mutaciones en la isocitrato deshidrogenasa (IDH) en conjunto con la codeleción de los cromosomas 1p y 19q establecen tres subgrupos moleculares, clínica y biológicamente distintivos. Las neoplasias IDH no mutadas o wild type (wt) se asocian con el comportamiento clínico más agresivo, similar al de los glioblastomas (grado IV de la OMS). Los gliomas IDH mutados y codelecionadas se asocian con el resultado clínico más favorable y posiblemente con una mayor sensibilidad a la quimioterapia en comparación con las neoplasias sin codeleción. Los gliomas IDH mutados/no codelecionados se asocian con un resultado intermedio, peor que aquellos con codeleción 1p/19q, pero mucho más favorable que las neoplasias IDHwt.

Dada la importancia de definir el perfil molecular para el asesoramiento y planeamiento terapéutico de los pacientes, nace la necesidad de encontrar biomarcadores imagenológicos que nos permitan vincular características morfológicas de los tumores por resonancia magnética, con su perfil de expresión genética, logrando así una aproximación al diagnóstico molecular de forma temprana y no invasiva.

El signo de la discordancia o mismatch T2-FLAIR, descrito inicialmente por Patel et al, en el año 2017 radiológicamente se define como señal intratumoral completamente o casi completamente hiperintensa en secuencias T2, con una supresión relativa de la señal en la secuencia FLAIR, pudiendo permanecer un halo hiperintenso en los márgenes.

Esta revisión sistemática y metanálisis evaluó el rendimiento diagnóstico del signo del mismatch T2-FLAIR para predecir la ausencia de la codeleción 1p/19q en gliomas de bajo grado IDH-mutados a través del análisis de 12 estudios, que incluyeron un total de 1053 pacientes.

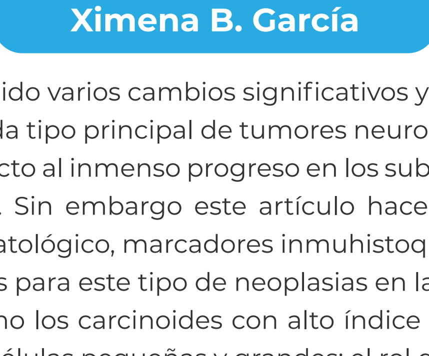
Los resultados demostraron una sensibilidad y especificidad conjunta del 42% y 100%, respectivamente. Casos falsos positivos solo se observaron en 4 estudios y el coeficiente de correlación interobservador fue de 0,87. Por lo tanto, el signo de signo del mismatch T2-FLAIR exhibió una alta especificidad y alta concordancia interobservador, y a pesar de su baja sensibilidad, su alto valor predictivo positivo lo convierte en un potencial biomarcador útil para predecir la ausencia de la codeleción 1p/19q en gliomas IDH mutados.

Además presenta como ventaja que utiliza secuencias convencionales, disponibles ampliamente en centros con resonancia magnética, sin necesidad de técnicas avanzadas de imagen. ...[+Info]

Park SI, et al.
The T2-FLAIR mismatch sign as a predictor of IDH-mutant, 1p/19q-noncodeleted lower-grade gliomas: a systematicreview and diagnostic meta-analysis.
Eur Radiol. 2021 Jul;31(7):5289-5299. doi:10.1007/s00330-020-07467-4. Epub 2021 Jan 6.

PATOLOGÍA

Neoplasias neuroendócrinas de pulmón: recientes progresos y desafíos persistentes



Ximena B. García

Si bien en los últimos años ha habido varios cambios significativos y avances en la comprensión de las características moleculares de cada tipo principal de tumores neuroendócrinos pulmonares, el avance no ha sido muy significativo respecto al inmenso progreso en los subtipos tumorales de los carcinomas pulmonares no neuroendócrinos. Sin embargo este artículo hace hincapie en subtipos biológicos, progreso en el diagnóstico histopatológico, marcadores inmuhistoquímicos y desafíos persistentes.
Se revisa la terminología y criterios para este tipo de neoplasias en la última clasificación de WHO (5th Ed – 2021), temas destacados como los carcinoides con alto índice proliferativo y su distinción de los carcinomas neuroendócrinos de células pequeñas y grandes; el rol del Ki 67 y los diagnósticos diferenciales de las neoplasias neuroendócrinas que incluyen entre otros, los tumores indiferenciados con deficiencia de SMARCA4; subtipos transcripcionales de carcinomas de células pequeñas, con falta de expresión o expresión baja de marcadores neuroendócrinos estándar y una actualización en el diagnóstico de carcinomas neuroendócrinos de células grandes, particularmente en biopsias. ...[+Info]

Rekhtman N.
Lung neuroendocrine neoplasms: recent progress and persistent challenges.
Mod Pathol. 2022 Jan;35(Suppl 1):36-50. doi: 10.1038/s41379-021-00943-2. Epub 2021 Oct 18.

RECURSOS DE INFORMACIÓN

Genome Atlas of Breast Cancer (GABC): recurso integral para el cáncer de mama

María L. Poljak

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y compleja asociada con cambios en el genoma, transcriptoma y epigenoma, incluso en regiones no codificantes y multiómicas.
Sin embargo, aún son limitados los recursos de carácter público que se centran en estas regiones.

A pesar de los avances significativos en el tratamiento, las tasas de morbilidad y recurrencia en las mujeres siguen siendo altas en todo el mundo. La curaduría e integración de las desregulaciones relacionadas con el cáncer de mama desde múltiples aspectos es esencial para la prevención y el diagnóstico de la enfermedad.
Por ello, los autores desarrollaron el Genome Atlas of Breast Cancer (GABC), un mapa global de eventos no codificantes aberrantes, cada uno de éstos proporciona descripciones de mecanismos biológicos detallados específicos de la región o elemento. Los usuarios también pueden verificar las ubicaciones del genoma y las relaciones de los reguladores funcionales.
El GABC proporciona una interfaz multiómica fácil de usar para buscar, navegar y descargar datos para comprender mejor el papel de los eventos genómicos no codificantes en el cáncer de mama.
...[+Info]

Zhang Y, et al
GABC: A comprehensive resource and Genome Atlas for Breast Cancer.
Int J Cancer. 2021 Feb 15;148(4):988-994. doi: 10.1002/ijc.33347. Epub 2020 Oct.

IJC INTERNATIONAL JOURNAL of CANCER · UICC global cancer control