



UBA
Universidad
de Buenos Aires

XXXIII JORNADAS MULTIDISCIPLINARIAS DEL INSITITUO DE ONCOLOGÍA ÀNGEL H. ROFFO

**Equipo multidisciplinario:
el camino obligado
en la oncología**

LIBRO DE RESUMENES

AUTORIDADES

DIRECTOR

Prof. Dr. Alfredo D' Ortencio

SUB DIRECTORA

Lic. María Adela Jasnís

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidentes

Dra. Valeria Cáceres
Dr. Pablo Sánchez
Dr. Alejandro Urtreger

JURADOS DE PREMIOS

Premio “Abel Canónico” (Investigación Clínica)

Prof. Dr. Ricardo J. Gelpi
Dr. Jorge Hevia

Premio “José Spátola” (Investigación Quirúrgica)

Dr. Carlos Spector
Dr. Eduardo Bumashny

Premio “Eugenia Sacerdote de Lustig” (Investigación Básica)

Dra. Roxana Schillaci
Dra. Adriana De Siervi
Dr. Alejandro Curino

Premio Poster Investigación Clínica

Dra. María Pía Coppola
Dr. Juan Cundom

Premio Poster Investigación Quirúrgica

Dr. Alberto Casabé
Dr. Eduardo Huertas

Premio Poster Investigación Básica

Dra. María Marta Facchinetti
Dr. Mariano Gabri
Dra. Stella Ranuncolo

Poster Psicooncología

Dra. Diana Bequelman
Lic. Mercedes Califano
Dra. Mirta Di Pretoro
Dra. Adriana Romeo

TRABAJOS CIENTÍFICOS PREMIO: “EUGENIA SACERDOTE DE LUSTIG” (INVESTIGACIÓN BÁSICA)**SI01****Wnt5a activa la vía de señalización de NFkB y promueve la liberación de citoquinas inflamatorias en melanoma.**

Autores: Barbero, Gastón; Castro, María Victoria; Villanueva, María Belén; Quezada, María Josefina; López Bergami, Pablo.

Resumen: El melanoma es un tipo de cáncer de piel que se origina por la transformación maligna de melanocitos y se caracteriza por su notoria resistencia a los tratamientos quimioterapéuticos y radioterapéuticos convencionales y por su alta capacidad metastásica. La inmunoterapia y las terapias dirigidas contra BRAF y MEK han demostrado ser prometedoras en su tratamiento, pero poseen numerosas desventajas. Por estas razones, existe una gran necesidad de identificar nuevos blancos terapéuticos. Numerosos tipos tumorales, incluyendo melanoma, expresan y secretan abundantes cantidades de Wnt5a que a través de un efecto autócrino o parácrino regula múltiples procesos celulares en cáncer, incluyendo proliferación, transición epitelial-mesénquimal, angiogénesis, quimioresistencia, migración e invasión, y metástasis. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de Wnt5a sobre la activación de NF-kB y su contribución al proceso inflamatorio en el microambiente tumoral. Nuestros resultados demuestran que Wnt5a induce la fosforilación de p65, un marcador de la activación de la vía de NF-kB en células de melanoma. Este proceso requiere de la participación del receptor ROR1 y de la proteína adaptadora Dvl2. La activación de NF-kB por Wnt5a involucra también la fosforilación de IKK, la degradación de IκBa y la participación de TRAF2. Sin embargo, IKK no estaría involucrada directamente en la fosforilación de p65, la cual es dependiente de Akt. Numerosas evidencias permiten concluir que la fosforilación de p65 por Wnt5a resulta en la translocación nuclear de NF-kB y en la activación de su actividad transcripcional. Empleando un “array” de citoquinas pudimos establecer que Wnt5a promueve la secreción de numerosas citoquinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, IL-11 y MCP-1. De esta manera, Wnt5a daría origen a un circuito autócrino que gracias a la activación de la vía de NF-kB contribuiría a generar el entorno inflamatorio e inmunosupresor del microambiente tumoral que permite a las células de melanoma evadir la respuesta inmune del paciente. Estas evidencias refuerzan la caracterización de Wnt5a como un nuevo y prometedor blanco terapéutico en melanoma.

SI02**Estudios metabolómicos aplicados al descubrimiento de nuevos biomarcadores en carcinoma celular renal de células claras por espectrometría de masas.**

Autores: Manzi, M.; Zabalegui, N.; Palazzo, M.; Knott, M.; Yankilevich, P.; Giménez, M.I.; Puricelli, L.I.; Monge, M.E.

Resumen: La metabolómica es un campo especializado para el análisis global de metabolitos provenientes de organismos vivos. El desarrollo tecnológico de plataformas analíticas como la espectrometría de masas (EM) y la implementación de métodos estadísticos de análisis multivariado favoreció, durante la última década, que la metabolómica sea ampliamente utilizada para estudiar procesos fisiopatológicos y para el descubrimiento de potenciales biomarcadores. El carcinoma celular renal (CCR) es uno de los 10 tipos de cáncer de mayor incidencia a nivel mundial, siendo el más frecuente (75%) el CCR de células claras (CCRcc), que suele detectarse en forma tardía y se caracteriza por ser glucolítico, lipogénico y altamente heterogéneo. El objetivo del presente trabajo es la búsqueda de potenciales biomarcadores con utilidad clínica para el diagnóstico temprano de CCRcc, que contribuyan también al conocimiento de la biología tumoral de la patología; utilizando la técnica de cromatografía líquida de ultra alta performance acoplada a EM de alta resolución en combinación con métodos quimiométricos. Para investigar los perfiles metabólicos de CCRcc se desarrollaron 3 estudios metabolómicos no dirigidos utilizando un modelo in vitro de líneas celulares y muestras de suero de pacientes cedidas por el Biobanco Público de Muestras Séricas Oncológicas del Instituto de Oncología A. H. Roffo y por el Hospital Italiano de Buenos Aires. Inicialmente, utilizando un modelo in vitro, se estudió el exometaboloma a partir de medios condicionados (MC) derivados de células renales humanas en cultivo y se analizó su utilidad para estudiar las vías metabólicas alteradas en CCRcc. Los MC (n=66) se compararon con el perfil metabólico de sueros (n=10) y se determinó que el MC es un buen proxy del suero. El segundo estudio involucró una cohorte de pacientes CCRcc [pre (n=112) y post cirugía (n=55)] y de individuos sanos (n=52), empleando el mismo método analítico. Estas muestras también se utilizaron en un estudio de lipidómica para evaluar la contribución de lípidos al diagnóstico temprano y su participación durante la evolución del CCRcc. El método detectó pacientes con CCRcc y distinguió estadios tempranos de tardíos con 81% y 82% de exactitud en un conjunto de muestras independientes, utilizando paneles de 25 y 26 variables metabólicas, respectivamente. Los 3 estudios en conjunto demuestran la versatilidad y potencialidad de la metabolómica en la detección y análisis de biomarcadores en CCRcc.

SI03**Pesticidas y cáncer de mama: acción sobre la angiogénesis tumoral.**

Autores: Zárate, L.V.; Pontillo, C.A.; Español, A.; Miret, N.V.; Chiappini, F.; Cocca, C.; Álvarez, L.; Kleiman de Pisarev, D.L.; Sales, M.E.; Randi, A.S.

Resumen: La exposición a pesticidas en humanos ha sido asociada con un amplio rango de enfermedades incluyendo el cáncer de mama, el tipo tumoral más prevalente

en mujeres a nivel mundial. El Hexaclorobenceno (HCB) y el Clorpirifos (CPF), compuestos que actúan como disruptores endocrinos, inducen crecimiento tumoral en modelos animales, así como proliferación y migración en células de cáncer de mama humanas. Factores proangiogénicos tales como el Factor de Crecimiento Endotelio Vascular (VEGF), la Ciclooxygenasa-2 (COX-2) y el Óxido Nítrico (ON), están asociados con proliferación tumoral, angiogénesis, migración e invasión. En este trabajo, investigamos el efecto del HCB y CPF sobre la angiogénesis tumoral en cáncer de mama en estudios in vivo e in vitro. Para ello, analizamos por Western Blot los niveles proteicos de VEGF, COX-2 y Óxido Nítrico Sintetas (NOS1, 2 y 3), además de la producción de ON por el método reactivo de Griess, utilizando la línea celular MCF-7 (+REa), derivada de adenocarcinoma mamario humano. En un modelo xenográfico con MCF-7 en ratones expuestos a los tóxicos, HCB (3 mg/kg p.c.) y CPF (0,1 mg/kg p.c.) inducen el switch angiogénico en los ratones, aumentando la expresión del VEGF ($p < 0,01$). In vitro, HCB (0,005 μ M) a 3 hs de exposición aumenta los niveles proteicos de VEGF, COX-2 y NOS ($p < 0,05$), mientras que 5 μ M incrementan los niveles de VEGF y COX-2 a 24 hs ($p < 0,001$), pero decrece la expresión de NOS a diferentes tiempos. Por otro lado, CPF (0,05 y 50 μ M) a 6 y 24 hs de exposición, aumenta la expresión de todas las proteínas analizadas ($p < 0,05$). Dado que la exposición a ambos pesticidas favorece la producción de ON (0,005 μ M HCB a 3 hs; 0,05 μ M CPF a 3 y 6 hs; $p < 0,05$) nos propusimos evaluar si la inducción del VEGF y COX-2 ocurre por un mecanismo dependiente del mismo, inhibiendo la producción de ON con L-NMMA en presencia de los pesticidas a baja dosis. Encontramos que L-NMMA previene el aumento de la expresión de VEGF y COX-2 inducido por los tóxicos ($p < 0,001$). En conclusión, las dosis ambientales de HCB y CPF estimulan el switch angiogénico y la expresión de VEGF in vivo. A su vez, los pesticidas inducen la expresión de VEGF, COX-2 y NOS en MCF-7 a dosis similares que promueven proliferación y angiogénesis in vitro. Estas alteraciones podrían contribuir a la formación de lesiones preneoplásicas en la glándula mamaria normal, tanto como la progresión de tumores mamarios humanos.

SI04

Estrategias terapéuticas en melanoma. Explorando la combinación entre un agonista de TLR4 e inhibidores de puntos de control inmunológico.

Autores: Farias, Ana; Gil, Camila; Goldin, Carla J.; Goldbaum, Fernando A.; Berguer, Paula M.

Resumen: La lumazina sintasa de *Brucella* spp. (BLS) es una proteína decamérica altamente estable. BLS activa células dendríticas (DC) a través de TLR4, induciendo un aumento en la expresión de moléculas coestimuladoras y la secreción de citoquinas y quemoquinas proinflamatorias. Debido a su estructura es posible fusionar proteínas a sus 10 extremos N-terminales, constituyendo una plataforma probada para el desarrollo de vacunas. La quimera BLS-OVA (que contiene el péptido ovoalbúmina 257-264) induce la presentación cruzada del péptido y una respuesta citotóxica específica a través de la señalización de TLR4. Hemos demostrado que BLS y BLS-OVA tienen un efecto terapéutico en ratones con melanoma B16 que expresa ovoalbúmina (B16-OVA) solo cuando se administran en etapas tempranas del crecimiento tumoral. Para estudiar los mecanismos desencadenados por BLS, analizamos el microambiente tumoral. Células B16-OVA fueron inoculadas subcutáneamente en ratones C57Bl/6J y después de 2 o 10 días se administraron 200 μ g de BLS. El día 14, los tumores se analizaron mediante citometría de flujo. La administración de BLS sólo a día 2 induce el reclutamiento de células inmunes ($10,39\% \pm 6,080$ y $2,75\% \pm 0,6218$; $p < 0,005$), incluidas células TCD8+ y CD4+ y DC. Además, estudiamos la expresión de PD-L1 en DC derivadas de médula ósea activadas con BLS o BLS-OVA y el efecto posterior sobre la expresión de PD-1 en células T CD8+ de ratones OT-I. Ambas moléculas se encuentran sobreexpresadas luego del estímulo de manera dependiente de TLR4. Por lo tanto, combinamos la administración de BLS o BLS-OVA en el día 2 y anti-PD-1, anti-PD-L1 o ambos en los días 4, 7 y 10 y se evaluaron el volumen tumoral y la sobrevida. El tratamiento combinado con BLS y anti-PD-1 disminuye la velocidad del crecimiento tumoral en comparación con BLS. Curiosamente, solo anti-PD-L1 mejora el efecto terapéutico de BLS-OVA. Por otro lado, analizamos los niveles séricos de IFN 3h después de administrar de BLS o la quimera y observamos que solo se detectan niveles de dicha citoquina en ratones tratados con BLS pero no con BLS-OVA ($318,9 \pm 75,47$ pg/ml y $46,11 \pm 35,49$ pg/ml, respectivamente $p < 0,005$), sugiriendo que la presencia del antígeno tumoral OVA tiene un impacto

SI05

Estudio in vitro de la respuesta tumoral a tratamientos combinados de quimiogenoterapia.

Autores: Allende, J.B.; Finocchiario, L.M.E.; Glikin, G.C.

Resumen: Introducción y objetivos: Independientemente de su origen, el melanoma comparte similitudes biológicas en todas las especies. Es un tumor altamente maligno, metastásico y letal que se caracteriza por su rápido crecimiento, invasión local y metástasis temprana. Como paso previo a la investigación clínica veterinaria, nos proponemos estudiar los efectos del tratamiento genético del sistema suicida citosina deaminasa/fosforribosil uracil transferasa fusionadas más 5-fluorocitocina (Ycd::Yuprt/5FC). La enzima Ycd convierte 5FC en 5FU, que termina inhibiendo la replicación del DNA, y su forma fosforilada al procesamiento de rRNA y mRNA. Materiales, Métodos y Resultados: Se caracterizó el sistema Ycd::Yuprt/5FC y sus efectos tanto en cultivos 2D como 3D sobre líneas de melanoma espontáneo canino. Se estudió el efecto bystander realizando lipofecciones en placas de 6 pocillos con distintas proporciones del gen no terapéutico β -galactosidasa/genes suicida (0/100; 50/50; 75/25; 87,5/12,5) luego de 24h se realizó una resiembra en placa de 96 pocillos y administró distintas dosis de prodrogas. Se analizó el fenómeno de senescencia por el método de la β -galactosidasa endógena. Las células tratadas en monocapa fueron fijadas y teñidas con 5-bromo-4-cloro-3-indolil- β -D-galactopiranosido (X-gal) cada 24 h. Por citometría de flujo se determinó ciclo celular con tinción de yoduro de propidio,

apoptosis con annexin V y necrosis por doble marcación. En todos los experimentos que se realizaron por cuadruplicado, la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo de la fosfatasa ácida (APH) y la eficiencia en la lipofección se determinó como el porcentaje de células teñidas de azul con X-gal. Conclusiones: Todas las líneas celulares (8) resultaron sensibles a Ycd::Yuprt/5FC tanto en monocapa como esferoides. Teniendo en cuenta la baja eficiencia de la transferencia genética (<5%) y que diluciones de hasta el 10% de los genes terapéuticos con uno no-terapéutico no correlacionan con la pérdida de citotoxicidad resulta evidente la presencia de un fuerte efecto bystander. Luego de 4 días de tratamiento alrededor del 80% de las células se encontraron en un estadio avanzado de senescencia. Luego de 72 h de tratamiento se triplica la población de células apoptóticas y necróticas con respecto a los controles. Se proponen futuros estudios clínicos veterinarios con el sistema Ycd::Yuprt/5FC.

SI06

Una mayor expresión de RAC3 en el tejido adiposo circundante a tumores mamarios humanos correlaciona con características tumorales más agresivas.

Autores: Lira, M.C.; Rosa, F.D.; Diane, R.; Rosenberg, M.L.; Soares Machado, M.; Salazar Güemes, M.C.; Azurmendi, P.J.; Costas, M.A.; Rubio, M.F.

Resumen: Introducción y antecedentes: El microambiente tumoral es un eje clave en el estudio del cáncer. En la mama, el tejido adiposo (TA) prevalece entorno a los tumores por lo que resulta necesario y de relevancia comprender la comunicación entre células tumorales y adiposas. RAC3 es un coactivador transcripcional presente en niveles casi indetectables en células normales, aunque se lo ha encontrado amplificado y/o sobreexpresado en muchos tipos de cáncer, incluyendo el de mama. Respecto del rol del coactivador en adipocitos, en resultados previos demostramos que sus niveles disminuyen durante la adipogénesis, favoreciendo el proceso mediante un incremento de la autofagia y una disminución de la tasa proliferativa. Objetivo: Estudiar si los niveles de expresión de RAC3 están alterados en el TA en el contexto tumoral mamario. Materiales y métodos: Se colectaron 36 muestras de TA circundante a tumores de mama de pacientes del Instituto de Investigaciones Médicas a las cuales se les midieron por qPCR los niveles de expresión de RAC3 y metaloproteasa 2. Por zimografía se evaluó la actividad de metaloproteasas (MMP2 y 9) en medios condicionados obtenidos a partir del TA circundante a los tumores. Resultados: Según las características moleculares de los tumores, obtuvimos los siguientes niveles de expresión de RAC3 en TA circundante a: tumores ER-PR-Her2- $4,1 \pm 1,4$; tumores ER+PR+Her2- $4,1 \pm 1,7$; versus tumores benignos $1,3 \pm 0,7$ ($p < 0,01$). Sin embargo, los niveles obtenidos en tumores ER+PR+Her+ no mostraron diferencias significativas respecto de los tumores benignos. Además, de acuerdo con el estadio clínico, observamos los siguientes niveles del coactivador: $5,1 \pm 2,5$ entorno a tumores en estadio III versus $1,3 \pm 0,7$ tumores benignos ($p < 0,01$). TA circundante a tumores en estadio II y I no mostraron diferencias significativas respecto de TA entorno a tumores benignos. La actividad de metaloproteasas de los medios condiciones obtenidos a partir del TA circundante a tumores mamarios de pacientes resultó mayor en TA con niveles de RAC3 altos. En adición, observamos que los niveles de ARNm de MMP2 correlacionan con los niveles de RAC3, en los Tas circundantes a los tumores ($y = 0,76x + 0,94$; $R^2 = 0,90$). Conclusiones: Los niveles de expresión de RAC3 están alterados en el TA que conforma el microambiente tumoral mamario. Una mayor agresividad de los tumores mamarios correlaciona con mayores niveles de expresión del coactivador en el TA circundante. con respecto a los controles. Se proponen futuros estudios clínicos veterinarios con el sistema Ycd::Yuprt/5FC.

SI07

La modulación de la expresión del FGFR3 en cáncer de vejiga en respuesta a BCG se asocia a la viabilidad celular. Desarrollo de un Bio-ensayo con valor predictivo.

Autores: Langle, Y.V.; Belgorosky, D.; Sandes, E.O.; Zambrano, M.; Cresta Morgado, P.D.; Agüero, E.I.; Sciacca, M.; Malagrino, H.; Brzezinski, M.; Eiján, A.M.

Resumen: Bacillus Calmette-Guerin (BCG) es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de vejiga (CaV) no invasor del músculo (NMI) de alto grado histológico. Utilizando un modelo murino de CaV NMI demostramos que BCG induce la inhibición del crecimiento tumoral, asociada a la disminución de la expresión del receptor 3 para el factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3). El objetivo fue analizar en la respuesta al tratamiento con BCG: a) la relación entre la expresión del FGFR3 y la viabilidad celular en un panel de 6 líneas de CaV humanas; b) la modulación del FGFR3 en muestra tumorales de vejiga humanos y su asociación con la respuesta terapéutica. Materiales y Métodos: a) Líneas de CaV humanas UMUC14, RT4 (bajo grado), 5637, T24 (alto grado), J82 y UMUC6 (invasor) tratadas con +/- BCG (2mg/ml). Viabilidad celular evaluada por MTS a 48hs. Expresión del FGFR3 evaluada por qPCR a 24hs. b) Bio-ensayo: células provenientes de tumores de vejiga de pacientes ($n=41$) divididas en 2 sub-cultivos: 1- Expresión basal del FGFR3; 2- Expresión FGFR3 post tratamiento ex vivo con BCG. Evaluación de la expresión del FGFR3 por western blot o qPCR. Resultados: a) BCG incrementa la expresión y la viabilidad celular en las líneas RT4 y 5637, mientras que las reduce en las T24 y UMUC6. En las J82 y UMUC14 no observamos variaciones significativas del FGFR3, mientras que sí BCG redujo la viabilidad celular. El descenso de la viabilidad observado se asoció a la activación de la vía de muerte por Catepsina B. b) Bio-ensayo: BCG generó reducción o no variación en la expresión del FGFR3 en el 61% (25/41) de las muestras, siendo 47% (8/17) en las NMI de bajo grado, 64% (7/11) en las NMI de alto grado y 77% (10/13) en las invasoras. Cinco pacientes fueron tratados con BCG: 2 pacientes que presentaron reducción del FGFR3 en el bio-ensayo respondieron a BCG presentando un tiempo libre de enfermedad de al

Un paciente presentó sobre-expresión del FGFR3 que no se modificó con BCG y 2 mostraron aumento. Estos 3 últimos pacientes recayeron, culminando en cistectomía radical. Conclusión: La modulación del FGFR3 por BCG se relaciona con la viabilidad de líneas de CaV humanas y murinas. Esta modulación también ocurre en tumores de vejiga humanos y parecería estar relacionada con la respuesta terapéutica del paciente a BCG.

TRABAJOS CIENTÍFICOS PREMIO: “ABEL CANÓNICO” (INVESTIGACIÓN CLÍNICA)

AC01

Seguridad cardíaca del tratamiento neoadyuvante con pertuzumab y trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2-positivas. Un trabajo bi-institucional con pacientes del mundo real.

Autores: Ciavarelli I.; Guerra, M.F.; Zatta Cobos, G.; Giorlando, M.A.; Ortega Chahla, E.; Pujovich, S.; Mohamed, F.; Durand, A.; López, V.M.; Daniele, A.; Cáceres M.V.; Daniele, S.M.; Pérez, E.C.

Resumen: Introducción: El tratamiento con antraciclinas ha marcado un hito en la evolución del cáncer de mama, sin embargo, una limitación importante de su uso es la cardiotoxicidad dosis dependiente. La terapia combinada (antraciclinas – BloqueoHer2) presenta tasas aumentadas de cardiotoxicidad, observándose en series hasta un 30% de disfunción del ventrículo izquierdo. En cuanto al uso de pertuzumab, diversos estudios han evaluado la seguridad cardíaca con esquemas de tratamiento dispares en cuanto a drogas asociadas y dosis de antraciclinas, sin evidenciar aumentos clínicamente significativos de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab. Objetivos: Determinar la seguridad cardíaca del doble bloqueo HER2 con trastuzumab y pertuzumab luego de la utilización de antraciclinas en el contexto neoadyuvante y determinar prevalencia de factores de riesgo vasculares en pacientes que realizan quimioterapia neoadyuvante anti- HER. Materiales y métodos: estudio retrospectivo descriptivo con carácter comparativo bi-institucional de pacientes que realizaron quimioterapia neoadyuvante anti Her2. Se analizan características generales de las pacientes, factores de riesgo cardiovasculares e incidencia de insuficiencia cardíaca estratificadas en tres grupos comparativos acorde a esquema de quimioterapia utilizado. Los resultados se analizan por comparación porcentual. Resultados: Se identificaron 66 pacientes con cáncer de mama HER2-positivas que realizaron quimioterapia neoadyuvante y bloqueo HER2. El 74% de las pacientes mostraron alteración del IMC, presentando sobrepeso el 38%, obesidad 26% y obesidad mórbida 11%, con un IMC medio de 28. Los pacientes que presentaron tabaquismo como factor de riesgo constituyeron el 21%, mientras que el 2% presentaban enfermedad coronaria y 29% hipertensión. Ningún paciente superó los 250 mg/m2 de dosis acumulada de antraciclinas y sin registrarse caída de la Fev durante la etapa de tratamiento con doble bloqueo HER2. La incidencia global de ICC con uso de pertuzumab fue del 4.76%. Conclusión: La incidencia de ICC en pacientes que realizaron trastuzumab como monobloqueo HER2 mostró resultados similares a los publicados en la bibliografía (12%). Se registraron sólo dos casos de insuficiencia cardíaca en la rama de tratamiento con trastuzumab y pertuzumab, sin relación con el tratamiento combinado. La utilización de dichas drogas constituye un esquema seguro que no agrega toxicidad cardíaca al tratamiento con trastuzumab neoadyuvante.

AC02

Estudio observacional retrospectivo de seguridad y eficacia del tratamiento de inducción y quimiorradioterapia en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.

Autores: Colodenco, G.; Pérez, E.C.; Guerra, M.F.; Ortega Chahla, E.; Giorlando, A.M.; Ciavarelli, I.; Zatta Cobos, G.; Cresta Morgado, P.

Resumen: Introducción: El carcinoma nasofaríngeo es una neoplasia poco frecuente y en el 90% de los casos el diagnóstico suele ser en etapas localmente avanzadas (E III y IV). Siendo en dichos estadios el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente el gold estándar. Basado en la alta quimiosensibilidad del carcinoma nasofaríngeo se ha sugerido tratamiento neoadyuvante con cisplatino 5-fluorouracilo y docetaxel. En este trabajo se presenta la experiencia del Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” con este protocolo de tratamiento evaluando seguridad y eficacia. Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de la quimioterapia de inducción con el esquema PTF seguido de quimiorradioterapia concurrente en pacientes con carcinoma nasofaríngeo localmente avanzado. Los objetivos de eficacia evaluados son: tasa de respuesta, tiempo a la recaída o progresión y sobrevida. Materiales y métodos: Estudio observacional, individual y retrospectivo de pacientes con enfermedad locorregional atendidos en el Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo” desde 01/2014 a 10/2016. Incluyo 16 pacientes que realizaron tres ciclos de docetaxel (75 mg/m2 día 1), cisplatino (75 mg/m2 día 1) y 5-fluoracilo (1000 mg/m2 en infusión continua día 1 a 4) c/ 3 semanas previo a la quimiorradioterapia concurrente, realizando seguimiento de los mismos tanto por examen físico como por imágenes. Resultados: a tasa de respuesta completa al finalizar el tratamiento fue del 64%. A su vez la mediana del tiempo a la progresión o recaída de la misma fue de 32.7 meses (IC del 95% 14.6; no alcanzado). Se analizaron además la mediana de tiempo hasta la progresión o recaída según si se ha prolongado el tratamiento, es decir si no se cumplieron las pautas de tiempo entre los ciclos de quimioterapia: tratamiento adecuado de 32.7 meses (IC del 95% 32.7; no alcanzado) mientras que en los tratamientos prolongados fue de 14.6 meses (IC del 95% 14.2; no alcanzado). Para los pacientes que completaron el tratamiento la mediana de sobrevida fue de 69.4 meses (IC del 95% no alcanzado) en contraste con los 25.9 meses (IC del 95% 15.2; no alcanzado) de pacientes que no completaron el mismo. Conclusiones: Podemos asumir

que el tratamiento de inducción con esquema PTF es un esquema que asegura una adecuada tasa de respuesta locorregional, permitiendo lograr una sobrevida elevada en aquellos pacientes con buena adherencia al tratamiento y un perfil de seguridad previsible y manejable.

AC03

Estudio comparativo de la genotipificación de los genes RAS a partir de biopsias sólidas y líquidas de pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

Autores: Kreimberg, K.; Jiménez del Toro, R.; O'Connor, J.; Dioca, M.; Mendez, G.; Streich, G.; Salanova, R.; Güttlein, L.; Calderazzo Pereyra, J.C.; Powazniak, Y.

Resumen: Introducción: En la actualidad, se utiliza ADN extraído de muestras de tejido tumoral fijado en formol e incluido en parafina (ADN FFPE) para estudios moleculares de biomarcadores predictivos (genes RAS) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC). Entre las limitaciones del ADN FFPE, se destacan las dificultades en su obtención, la calidad del material y su baja representatividad de la heterogeneidad tumoral. El ADN tumoral circulante (ctDNA) representa una fuente potencial y alternativa para el análisis del genoma tumoral. Objetivo: Evaluar la concordancia entre el estado mutacional de los genes RAS en ADN FFPE y ctDNA provenientes de pacientes con mCRC, a los fines de establecer la elegibilidad para el tratamiento con anticuerpo anti-receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Métodos: Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico (Instituto Alexander Fleming, Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", Fundación Favaloro, Hospital Militar Central) con una cohorte de 30 pacientes con mCRC vírgenes de tratamiento. El estado mutacional de los genes RAS en ADN FFPE se realizó mediante qPCR (Entrogen™), mientras que el análisis del ctDNA se realizó mediante PCR digital (BEAMing™). Las muestras discordantes fueron analizadas mediante ambas tecnologías. La concordancia se definió como el número de pares de muestras ADN FFPE/ctDNA con idéntico estado mutacional. La robustez del grado de concordancia fue calculada mediante el índice Kappa de Cohen. Resultados: Se obtuvo una concordancia total del 90% (27/30), con un índice Kappa de Cohen de 0,791. Asimismo, la concordancia entre las tecnologías qPCR y BEAMing para el análisis de las 3 muestras discordantes ADN FFPE fue del 100%. Conclusión: La genotipificación de los genes RAS en muestras de ADN FFPE y ctDNA provenientes de pacientes con mCRC demostró una significativa concordancia total en nuestro diseño experimental. Las discordancias observadas entre ADN FFPE y ctDNA podrían deberse a la baja representatividad de ADN tumoral mutante en la circulación sistémica debido a distintos factores biológicos que afecten su liberación. Cabe destacar que la frecuencia de resultados falsos negativos a partir de ctDNA constituye una limitación previamente reportada en la literatura y que debe ser tenida en cuenta. Sin embargo, nuestros resultados sugieren que el análisis de ctDNA puede traducirse en una herramienta alternativa para la selección de tratamientos anti-EGFR.

AC04

Diferencias asociadas al género en pacientes con Cáncer de Pulmón tratados en un centro universitario en los últimos 10 años.

Autores: Gabay, C.; Tournour, M.; Bonet, M.; Giorlando, A.; Boyeras, I.; Thompson, L.; Castro, M.

Resumen: Antecedentes: En los últimos 20 años, el cáncer de pulmón se transformó en la primera causa de muerte por cáncer en el mundo para las mujeres, siendo responsable de la muerte de 20.000 mujeres por año en Argentina. Datos retrospectivos sugieren diferencias en la incidencia y en la evolución de la enfermedad según el género. Objetivo: Reportar las características clínico-patológicas y evolución de pacientes con Cáncer de pulmón asistidos en nuestra institución en la última década en función del género. Métodos: Se relevó, en forma retrospectiva, la población femenina con Cáncer de pulmón con datos disponibles tratadas en nuestra institución en los últimos 10 años con la finalidad de comparar sus variables clínicas, epidemiológicas y patológicas; edad, género, histología, testeo molecular, PET-TC al diagnóstico, estadio, ECOG y pérdida de peso y su desenlace (sobrevida global), con una cohorte de pacientes masculinos tratados en el mismo periodo de tiempo. Resultados: De un total de 395 casos revisados, 180 (45,6%) mujeres y 215 (54,4%) hombres no mostraron diferencias en la mediana de edad al diagnóstico; 62 (30-92) y 63 (28-84) años, respectivamente ($p=0,16$). A diferencia de los hombres, más mujeres residían aéreas urbanas sobre suburbanas (89 vs 79%) ($p=0,003$). En comparación con los hombres, las mujeres tenían menor: incidencia de cáncer de pulmón no pequeñas células (24/180, 13% vs 38/215, 18%) ($p=0,020$), enfermedad avanzada (estadio III-IV) (136/180, 75% vs 190/215 88%) ($p=0,001$), antecedente de exposición al tabaco (126/180, 70% vs 203/215, 94%) ($p=0,000$), consumo de tabaco (promedio 24 pack/year ± 30 vs 41 ± 33) ($p=0,000$) y presencia de síntomas al diagnóstico (141/180, 78% vs 193/215, 90%) ($p=0,006$). A nivel molecular, se registró mayor número de casos con EGFR mutado en mujeres (28, 15% vs 13 6%) ($p=0,008$). La mediana de sobrevida global fue superior en las mujeres (24 meses; IC95%, 20-28 vs 20 meses; IC95% 15-24) ($p=0,15$), especialmente aquellas con estadio IV, sin embargo, no presentó significancia estadística. Conclusión: Nuestros resultados confirman las diferencias relacionadas al género en cuanto al perfil clínico-patológico en una cohorte argentina de cáncer de pulmón. Aunque, sin significancia estadística, las mujeres presentaron mejores desenlaces en términos de sobrevida global. Este análisis representa el primer paso de un proyecto prospectivo para determinar las características clínicas, epidemiológicas y moleculares vinculadas al género en nuestra población.

AC05

Palbociclib en cáncer de mama metastásico. Estudio prospectivo. Experiencia institucional.

Autores: Zapata Caamaño, G.; Almada, C.; López, V.; Albi, L.; Savignano, M.; Roganovich, G.; Durand, A.; Serer, J.; Kassis, N.; Aguilar, A.; Cáceres, V.

Resumen: Introducción: Los inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK) 4/6 en combinación con hormonoterapia, aumentan la sobrevida libre de progresión de las pacientes con CMM. Objetivo: Evaluación prospectiva de la eficacia y seguridad del palbociclib en las pacientes tratadas en nuestra Institución. Materiales y métodos: Se evaluaron en forma prospectiva, 112 pacientes con CMM que calificaron para tratamiento con palbociclib, desde marzo de 2016 hasta marzo de 2018 inclusive. Resultados: 93/112 pacientes realizaron o se encuentran en tratamiento con palbociclib. 65/93 pacientes recibieron tratamiento con palbociclib/ letrozol (P/L) y 28/93 pacientes con palbociclib/fulvestrant (P/F). La mediana de edad fue de 58 años. Sitios de metástasis para P/L: óseo 43 (67%), visceral 29 (44%), otras localizaciones no viscerales 35 (54%) y para P/F: óseo 18 (64%), visceral 13 (46%), otras localizaciones no viscerales 17 (61%). Eventos adversos: toxicidad hematológica 50/65 (77%) con P/L y 17/28 (60%) con P/F. Neutropenia G3 19/50 (37,5%) con P/L y 8/17 (47%) con P/F, anemia G 3 3/50 (6%) para P/L y trombocitopenia GIII, 3/50 (6%) solo en el grupo P/L Se redujo la dosis a 100 mg en 11 pacientes (12%): 9 con P/L y 2 con P/F. Mediana de tiempo de tratamiento: P/L es de 7 meses (1-24), y P/F de 5 meses (1-13). Tasa de respuesta según RECIST para P/L fue: enfermedad estable 14/65 (21%) pacientes, respuesta parcial 37/65 (57%) pacientes, progresión de enfermedad 11/65 (15%) pacientes. Una paciente suspende tratamiento por llegar resultado de biopsia pulmonar y ser positivo para sarcoma y 3 pacientes no vuelven a la consulta, excluyéndose del análisis de eficacia. Para la combinación P/F fue: enfermedad estable 8/28 (28%) pacientes, respuesta parcial 12/28 (43%) y progresión de enfermedad 8/28 (28%) pacientes. La Tasa de beneficio clínico: fue de 51/65 (78%) para P/L y 20/28 (71%) para P/F 2/93 (2%) pacientes fallecieron por NAC. Conclusiones: En un periodo de seguimiento de 24 meses, nuestras pacientes presentaron escaso número de progresiones (P/L 17% y P/F 28%) en concordancia con lo descrito en la literatura, y menor neutropenia G3 19/93 (20%) que la reportada.

AC06

Epidemiología y características clínicas de las complicaciones infecciosas en pacientes con tumores sólidos que reciben Terapias Target. Experiencia de un Instituto Universitario de Oncología de Argentina.

Autores: Luck, Martin; Vallejos, Mara; García, Patricia; Bronzi, Marcelo; Bucher, Diana; Sorge, Adriana; Costantini, Patricia.

Resumen: Introducción: Las terapias biológicas fueron incorporadas al arsenal del tratamiento del cáncer. Debido a la baja incidencia de complicaciones infecciosas hay poca información disponible acerca de las características clínicas y microbiológicas de las mismas. Objetivos: Describir las características clínicas y microbiológicas de las complicaciones infecciosas de los pacientes con tumores sólidos que reciben terapia target. Materiales y métodos: Estudio prospectivo, observacional y descriptivo de las complicaciones infecciosas de los pacientes con tumores sólidos que recibieron inhibidores de VEGF, EGFR, HER 2, TK, mTOR, BRAF, ciclinas, en los últimos 6 meses. Resultados: Desde noviembre 2016 a noviembre 2017 se incluyeron 106 episodios que ocurrieron en 85 pacientes, 37 hombres y 48 mujeres con una edad media de 56 años (rango 26-90). Las enfermedades de base fueron: cáncer de colon (24), cáncer de mama (23), cáncer de riñón (10), cáncer de cabeza y cuello (9), melanoma (7), y otros (12). Las terapias biológicas fueron: inhibidor del VEGF (31), EGFR (21), HER 2 (15), BRAF (11), mTOR (10), TK (10) y ciclinas (8). En 52 episodios los pacientes recibieron quimioterapia en los últimos 6 meses, de los cuales 24 lo hicieron en el último mes. Veinte pacientes se encontraban recibiendo corticosteroides, 40 presentaban linfopenia (<1000 linfocitos/mm³) y 10 neutropenia (<500 PMN/mm³). En 49 episodios la infección se documentó microbiológicamente, en 57 clínicamente y 2 pacientes presentaron fiebre sin foco. Un total de 53 pacientes requirieron internación, 13 en cuidados intensivos y 9 (8,5%) fallecieron durante el episodio. Los microorganismos identificados fueron: bacilos Gram negativos: 34, cocos Gram positivos: 21, infecciones fúngicas: 5, virales: 3, *Nocardia* spp: 2. Los focos de infección fueron: piel y partes blandas (39), neumonía (31), abdominal (22), urinario (8), catéter (4), otros (9). Los focos de infección más frecuentes en pacientes que recibían inhibidores del VEGF, fueron abdominal (42%) y piel y partes blandas (26%). En los que recibieron inhibidores de EGFR, HER 2, ciclinas, BRAF y TK, fueron piel y partes (39%) y neumonía (28%). En los pacientes tratados con mTOR, la neumonía fue el foco más frecuente (70%). Conclusiones: Se identificaron una amplia gama de focos y patógenos, la morbilidad y mortalidad fueron altas. Se pudo establecer una asociación entre el foco de infección y la terapia recibida. Se identificaron infecciones oportunistas en pacientes que recibían inhibidores de VEGF y ciclinas. Se necesitan más estudios para caracterizar adecuadamente las complicaciones infecciosas de los pacientes que reciben terapias target.

TRABAJOS CIENTÍFICOS PREMIO: "JOSÉ SPÁTOLA" (INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA)

JS01

Hepatectomía abierta vs laparoscópica dentro de un programa ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). ¿Hay diferencias?

Autores: Nari, Gustavo Adrián; Castro Gutiérrez, Ernesto; Layún, José; Falgueras Verdaguer, Laia; Barrionuevo, Luis; Albiol Quer, María T.; Molina, Lino; Cecchetto, Eugenio; Margarida Casellas, Robert.

Resumen: Introducción: Los procedimientos laparoscópicos han ganado popularidad por que favorecen una recuperación más rápida de los pacientes. De la misma manera el establecimiento de programas ERAS en cirugía mayor abdominal ha acortado la estancia hospitalaria independientemente de la vía de abordaje. Existen varios trabajos que informan los resultados sobre programas ERAS aplicados a las hepatectomías abiertas o laparoscópicas o comparando una de ellas con el abordaje clásico, pero pocos han comparado los resultados entre ambas dentro de un programa ERAS. El objetivo de este estudio ha sido comparar dentro un mismo programa ERAS los resultados entre hepatectomías abiertas y laparoscópicas. Material y métodos: Se incorporaron a este estudio 36 pacientes sometidos a hepatectomías y que fueron abordados por vía laparoscópica o abierta dentro de un programa ERAS idéntico. Se tomaron como end points primarios la estancia hospitalaria y el número de complicaciones. Resultados: No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a estancia hospitalaria ni número de complicaciones. Las diferencias radicaron en un menor tiempo de cirugía y una deambulacion más precoz a favor de la cirugía abierta y una recuperación total mejor a favor del abordaje laparoscópico. Conclusión: los datos iniciales sugieren que no habría beneficios en cuanto a estancia hospitalaria e índice de complicaciones de las hepatectomías laparoscópicas sobre las abiertas dentro de un programa ERAS. ién ocurre en tumores de vejiga humanos y parecería estar relacionada con la respuesta terapéutica del paciente a BCG.

RESÚMENES PRESENTACIÓN POSTER, INVESTIGACIÓN BÁSICA

S101

Relevancia del microambiente tumoral hipóxico en la adquisición de resistencia a la inmunoterapia anti-HER2 en cáncer de mama.

Autores: Wolos, V. J.; Abrigo, M.; Tapia, I. J.; Rodríguez, C. E.; Bal de Kier Joffé, E. D.; Fiszman, G. L.

Resumen: La sobreexpresión del receptor HER2, perteneciente a la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano, está críticamente implicada en la oncogénesis y la progresión de distintos tipos de cáncer, entre ellos, el de mama. A pesar del éxito de la inmunoterapia con trastuzumab y alternativas como el T-DM1 en el tratamiento de pacientes con tumores mamarios HER2+, la resistencia de novo o adquirida continúa siendo uno de los mayores obstáculos en la clínica. El microambiente hipóxico es uno de los factores que contribuyen a la resistencia a tratamientos oncológicos. En cáncer de mama, la hipoxia tumoral se ha asociado con la resistencia tanto a la quimioterapia como al tratamiento dirigido a HER2 con lapatinib, una pequeña molécula inhibidora de quinasas. Sin embargo, poco se sabe sobre el rol de la hipoxia en la resistencia al trastuzumab y al T-DM1 en tumores de mama que sobreexpresan HER2. Por lo tanto, en este trabajo nos propusimos estudiar la relevancia de la hipoxia tumoral como mediadora de la resistencia adquirida a estas drogas. Nuestra hipótesis es que el microambiente tumoral hipóxico está involucrado en la adquisición de resistencia a las terapias con trastuzumab y T-DM1 en el cáncer de mama HER2+. En primer lugar, establecimos un modelo de hipoxia tumoral utilizando las líneas celulares de carcinoma mamario humano BT-474 (HER2+) y MCF-7 (control). Con este objeto, comparamos dos estrategias metodológicas para inducir la hipoxia sobre cultivos celulares: en cámara de hipoxia y con CoCl₂, un mimético químico de esta condición. Dado que ambos métodos produjeron efectos similares sobre la viabilidad de las células, elegimos utilizar una solución 100 µM de CoCl₂ por las ventajas operativas que ofrecía. Para confirmar el estado de hipoxia de las células, realizamos un análisis por Western blot que mostró un pico de expresión de HIF-1α a las 6 horas de iniciado el tratamiento con CoCl₂. Este resultado se correlacionó con la inducción de la expresión de VEGF, medida por RT-qPCR. Además, mediante la prueba de Griess, detectamos un aumento en la producción de óxido nítrico en condiciones de hipoxia con respecto a normoxia (p<0,0001). Posteriormente, estudiamos el efecto mediado por la hipoxia sobre el tratamiento de las células con trastuzumab y T-DM1. Comparando los valores de IC₅₀ (µg/mL) calculados a partir de curvas concentración-respuesta, observamos que la hipoxia provocó una disminución en los efectos del trastuzumab (0,64 [0,20-2,17] vs. 0,10 [0,06-0,17]) y el T-DM1 (12,27 [2,70-54,41] vs. 0,21 [0,12-0,38]) sobre la viabilidad de células BT-474 con respecto a los efectos de las drogas en normoxia (p<0,01), mientras que no moduló la respuesta de células MCF-7. Un ensayo clonogénico en células BT-474 tratadas con trastuzumab confirmó estos resultados (p<0,0001). Mediante citometría de flujo, mostramos que las condiciones de hipoxia disminuyeron la apoptosis inducida por ambas drogas (p<0,05), mientras que no modificaron los efectos sobre el ciclo celular. A su vez, un análisis por Western blot mostró que la hipoxia pudo mantener la activación de la vía de AKT en presencia de trastuzumab. En síntesis, nuestros resultados sugieren que el microambiente hipóxico contribuye a la resistencia al trastuzumab y al T-DM1 en células de cáncer de mama HER2+, sentando las bases para futuros trabajos que confirmen nuestros resultados y profundicen en los mecanismos de acción que median este fenómeno. Entender los mecanismos de resistencia a las inmunoterapias anti-HER2 en cáncer de mama podría conducir a la identificación de

S102

Metilumbeliferona sensibiliza a líneas celulares humanas de Leucemia Aguda a los efectos de Vincristina.

Autores: Díaz, M.; Pibuel, M.; Lombardo, T.; Poodts, D.; Paglilla, N.; Álvarez, E.; Papademetrio, D.; Hajos, S.E.; Lompardía, S.

Resumen: A pesar de los avances realizados en la terapia, la leucemia aguda presenta alta mortalidad debido a

complicaciones relacionadas al tratamiento o refractariedad al mismo. Es por ello que resulta necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este sentido, la combinación de drogas ha resultado ser efectiva en disminuir las dosis empleadas con la consecuente disminución de los efectos adversos y el retardo en la aparición de resistencia al tratamiento. 4-metilumbeliferona (4MU), es un derivado de cumarinas, que ha sido aprobado en Europa y Asia para su uso como agente colerético y que no ha reportado efectos adversos. Antecedentes previos en nuestro laboratorio sobre líneas celulares humanas de leucemia mieloide crónica (LMC) y de leucemia aguda muestran que 4MU posee un efecto anti-proliferativo. Más aún, 4MU fue eficaz en la sensibilización de células de LMC humanas multiresistentes al efecto de Vincristina (VCR) y de Imatinib. Nuestra hipótesis es que 4MU sensibilizaría a los efectos de VCR a líneas celulares humanas de leucemia aguda. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de 4MU en combinación con VCR sobre la actividad metabólica, la proliferación celular, la muerte celular y la apoptosis. Para ello se utilizaron las líneas celulares humanas THP1 (LMA), U937 (LMA) y Jurkat (LLA-T) que fueron tratadas con distintas dosis de 4MU, VCR o sus combinaciones. Los resultados obtenidos indican que 4MU+VCR presentó mayor inhibición de la actividad metabólica respecto de cada droga por separado en las 3 líneas celulares utilizadas ($p < 0,05$). Además, en las células THP1 la inhibición de la proliferación (3H-T) fue mayor para los co-tratamientos en comparación a 4MU y VCR solas ($p < 0,05$). En el mismo sentido, en las células Jurkat y U937 el co-tratamiento incrementó el porcentaje de células IP+ (CF), Anexina-V+ (CF) y con fragmentación del ADN (DAPI-microscopía de fluorescencia) respecto a cada droga por separado ($p < 0,05$), sugiriendo la inducción de apoptosis. En función de los resultados concluimos que 4MU sensibilizaría a las células de leucemia aguda a los efectos anti-proliferativos y pro-apoptóticos de VCR. Estos hallazgos resaltan el potencial uso de 4MU en combinación con quimioterápicos convencionales como una posible estrategia terapéutica en leucemias agudas.

S103

Efecto de BLS en el modelo murino de adenocarcinoma mamario 4T1.

Autores: Gil, C.; Farias, A.; Goldín, C.J.; Goldbaum, F.A.; Berguer, P.M.

Resumen: La lumazina sintasa de Brucella (BLS) es una proteína homodecamérica estable. La señalización de BLS a través del receptor de tipo toll 4 (TLR4) regula la respuesta inmune innata y adaptativa, induciendo la maduración de células dendríticas y la citotoxicidad de células T CD8+. En el modelo de melanoma B16, BLS retrasa el crecimiento tumoral a través del TLR4 del tumor cuando se administra en el día 2. En este trabajo, estudiamos el efecto del BLS en el modelo metastático de adenocarcinoma mamario 4T1. En primer lugar, caracterizamos la línea celular para evaluar la expresión de TLR4 en células 4T1 mediante citometría de flujo. Se detectaron niveles más bajos de TLR4 en células 4T1 comparado con células B16. Se analizaron diferentes curvas de crecimiento inoculando diferentes cantidades de células 4T1 s.c. (5,105 - 1,106 células) en la glándula mamaria. Se observaron metástasis y daño en los pulmones de todos los ratones. Desafortunadamente, los tumores no fueron medibles. Con el fin de evaluar si BLS tiene un efecto en el crecimiento tumoral, se inocularon s.c. 5×10^4 células 4T1 en el flanco derecho y se administraron 200 μ g de BLS en el día 2. El crecimiento del tumor no se vio afectado por BLS. En el día 21, los tumores se analizaron mediante citometría de flujo y se examinaron los pulmones. Se observaron metástasis en ambos grupos. Además, los pulmones de ratones tratados con BLS mostraron más daño y menor tamaño. En cuanto al microambiente tumoral, se detectó un mayor porcentaje de células CD45+ (4,130% $\pm$ 1,498 vs 42,21% $\pm$ 39,27; $p < 0,005$) en tumores de ratones tratados con BLS en comparación con los controles. Dentro de esta población, se vio un aumento del porcentaje de CD4+ (7,753% $\pm$ 1,559 frente a 27,73% $\pm$ 21,66, $p < 0,05$), pero no de las células CD8+, contrario a lo que hemos descrito en el modelo B16. Estos resultados muestran que BLS no afecta el crecimiento del tumor, pero aumenta la metástasis pulmonar y el daño en el modelo 4T1. Además, BLS aumenta los linfocitos infiltrantes en el tumor sin ningún efecto terapéutico. Esto puede deberse a la falta de niveles más altos de células CD8+ en el microambiente tumoral.

S104

Casuística de carcinoma de células renales en piezas de nefrectomías durante los años 2010 y 2016 en un servicio de Anatomía Patológica de la Ciudad de Buenos Aires.

Autores: Pozo, M.; Garavaglia, G.; Coletes, E.; Grisendi, S.; Beña, M.; Robledo, H.; Insaurralde, G.; Serrano, M.S.

Resumen: Introducción: El carcinoma renal es una entidad de difícil previsibilidad debido a la heterogeneidad de su presentación con respecto a la edad y sexo al momento del diagnóstico por lo que es de gran utilidad aportar con casuísticas que colaboren con estrategias de detección y terapéutica precoces. Objetivo: Analizar la relación con sexo, edad y estadio tumoral de los carcinomas renales en el momento del diagnóstico e identificar los subtipos histológicos más frecuentes. Materiales y métodos: Se revisaron los diagnósticos efectuados desde el año 2010 al 2016 de piezas de nefrectomías enviadas al servicio de anatomía patológica, excluyendo dos casos donde no estaban especificados el estadio tumoral. Resultados: Se recibieron 237 nefrectomías de las cuales 232 fueron totales y 5 parciales, el 74% ($n=176$) fueron a causa de patología tumoral y el 26% restante no tumoral. En los tumores ($n=176$) la neoplasia de células renales comprende el 87% ($n=152$) y los tumores de no células renales el 13%. Los 149 carcinomas de células renales se presentaron más en hombres que en mujeres (93 vs 56). Los subtipos histológicos: el carcinoma renal de células claras convencional (86%) con 129 casos, seguidos por el papilar (tipos 1 y 2) con 9, el cromóforo con 5, el carcinoma renal de células claras variante multiquistica con 3. Finalmente, con 1 caso cada uno están el carcinoma renal de células claras papilar, el tipo NOS y el carcinoma renal de células claras con áreas cromóforas. El oncocitoma fue la única neoplasia benigna ($n=3$) Los tumores malignos ($n=149$) en

en relación con la edad se hallaron 5 casos en el grupo de los menores de 60 años, 49 (33%) en los de 60 a 69 años, 88 (59%) en los de 70 a 79 años y sólo 7 en los mayores de 80 años. De los 147 carcinomas renales el 36% (n=52) fueron estadio 1B, le siguieron los 1A, 2A y 3A con 19% (n=28) para cada estadio, después el 2B con el 5% (n=7) y al final el 3B y el M1 con el 1% cada uno. En cuanto al sexo en ambos se mantuvo el 1B como el más frecuente. Los estadios 1A y 1B en conjunto tuvieron en el sexo femenino 2/3 del total mientras que en el sexo masculino llegaron al 49% del total. Conclusión: La relación H:M es de 1,6:1. La octava década presentó mayor número de carcinomas renales y la variante de células claras convencional fue la más habitual. El estadio más frecuente en ambos sexos fue el 1B, sin embargo, en mujeres los tumores menores de 7 cm y confinados al parénquima se diagnosticaron en mayor proporción que en hombres.

S105

Caracterización de una nueva isoforma del receptor de progesterona.

Autores: Toledo, MF.; Giulianelli, S.; Riggio, M.; Lanari, C.

Resumen: Aproximadamente el 80% de los carcinomas mamarios que son receptor de estrógeno alfa (REa) positivos son también receptor de progesterona (RP) positivos. Nuestro laboratorio se ha focalizado en proponer al RP como blanco terapéutico ya que existe una interacción directa entre el RP y el REa. El RP existe como 2 isoformas principales codificadas a partir mismo gen: PRA y PRB. Hemos demostrado que carcinomas mamarios con mayor proporción de RPA que RPB, son susceptibles al tratamiento con antiprogéstágenos, y, contrariamente, aquellos con mayor proporción de RPB que RPA son estimulados. Por ello, la combinación adecuada de terapias para el tratamiento de cáncer de mama RE+/RP+ es paciente dependiente, debido a la expresión diferencial de sus distintas variantes. Por otra parte, hemos demostrado que el estroma de los tumores es un proveedor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGF2) que se encuentra involucrado en la activación ligando independiente de los receptores hormonales. Por todo ello, estudiamos el interactoma del RE en células de cáncer de mama T47D (REa+/RP+) estimuladas con FGF2 y encontramos que isoformas nóveles de RP participan formando complejos con el RE, entre ellas la isoforma de splicing alternativo, RPB?4, que carece el exón 4 de la isoforma RPB, por lo tanto, no tiene la señal de localización nuclear y una parte del dominio de unión a ligando (LBD). El objetivo de este trabajo fue transfectar células HEK293 y T47D-Y que no expresan RP en forma endógena con RPB o con la variante novel para caracterizar su peso molecular y su localización celular. Los estudios de Western Blot muestran que la isoforma RPB4 tendría 100 kDa y es reconocida por distintos anticuerpos comerciales. Por otro lado, ensayos de inmunofluorescencia confirman que la localización de RPB?4 en células T47D-Y y HEK 293 transfectadas es mayoritariamente citoplasmática, a diferencia del RPB que es nuclear, sin embargo luego del tratamiento con FGF2 se observó translocación nuclear sólo en células T47D-Y que también expresan RE. Los progestágenos no indujeron cambios en la localización celular. Dado que esta isoforma se activaría en forma ligando independiente sugerimos que podría tener una función de relevante importancia en la resistencia endocrina. Actualmente estamos investigando la expresión de RPB4 en muestras humanas de cáncer de mama con distinta proporción de isoformas RPA y RPB, ya que su expresión podría correlacionarse con un novel factor pronóstico.

S106

El efecto terapéutico de BLS como carrier de un antígeno tumoral en el modelo de melanoma B16 es potenciado por la administración de anti-PD-L1.

Autores: Goldin, C.J.; Farias, A.; Gil, C.; Goldbaum, F.; Berguer, P.

Resumen: La luminaza sintasa de Brucella (BLS) es una proteína homodecamérica altamente estable. Debido a su estructura, es posible insertar péptidos en sus 10 extremos N-terminales. Estas quimeras estimulan eficientemente la respuesta inmune aún en ausencia de adyuvantes. BLS y BLS-OVA (quimera que contiene el péptido 257-264 de ovoalbúmina) tienen un efecto similar en el efecto terapéutico de los ratones que fueron inoculados con células tumorales B16-OVA. En este trabajo, los ratones fueron inoculados sc. con las células B16-OVA y al día 2, se inocularon sc. 200µg de BLS o BLS-OVA. Al día 14 se extrajeron los esplenocitos y se cultivaron por 4 h. con células B16-OVA. No se detecta la presencia de IFN por ELISA en el sobrenadante de los distintos grupos. Debido a que las células B16-OVA expresan altos niveles de PD-L1, se agregaron anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1 al cultivo. En estas condiciones, se detecta IFN únicamente en los sobrenadantes de esplenocitos de los ratones tratados con BLS-OVA. Esto sugiere que BLS-OVA induce una respuesta específica contra el antígeno asociado al tumor (TAA), pero esta respuesta es suprimida por PD-1/PD-L1. Se evaluó entonces si el microambiente tumoral se veía afectado por la administración de BLS-OVA con los anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1. Para ello, los ratones fueron inoculados con células B16-OVA y tratados con BLS o BLS-OVA a día 2. A los días 4, 7 y 10 fueron tratados i.p. con anti-PD-1 o anti-PD-L1. Al día 14 se extrajeron los tumores y se analizaron por citometría de flujo. Sorpresivamente, BLS-OVA no incrementa el porcentaje de células inmunes en el tumor, pero la combinación con anti-PD-L1 incrementa la proporción de células CD45+ (18,28%±10,24 vs 2,91%±0,61, p<0,05), incluyendo CD8+, CD4+, células dendríticas y células regulatorias. Debido a esto, se evaluó el crecimiento tumoral y la supervivencia combinando estas dos estrategias. Solo la combinación de BLS-OVA con anti-PD-L1 enlentece el crecimiento tumoral comparado con BLS-OVA. La presencia del TAA OVA en la quimera incrementa la efectividad del tratamiento solo en presencia del inhibidor de punto de control inmunológico anti-PD-L1. Por esto, BLS puede ser utilizado como carrier para antígenos, generando una respuesta específica que se ve potenciada por la utilización de inhibidores de punto de control inmunológico en el tratamiento.

S107

Los medios condicionados de células epiteliales mamarias benignas MCF-10A irradiadas aumentan el daño al ADN y la inestabilidad cromosómica en las líneas tumorales mamarias irradiadas MCF-7 y MDA-MB-231.

Autores: Vedoya, G.; Galarza, T.; Mohamad, N.; Cricco, G.; López Nigro, M.; Martín, G.

Resumen: En el esquema radioterapéutico más convencional en cáncer de mama post-cirugía conservadora, el campo de irradiación incluye células epiteliales mamarias benignas y posibles células tumorales remanentes. El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de los factores secretados por las células epiteliales mamarias benignas MCF-10A irradiadas sobre el daño al ADN y la inestabilidad cromosómica en células tumorales mamarias irradiadas MCF-7 y MDA-MB-231. Para ello se incubaron las células tumorales irradiadas (I) y no irradiadas (NI) con los medios condicionados de las células MCF-10A irradiadas (MCI) y no irradiadas (MCNI). Evaluamos el daño de doble cadena al ADN mediante la detección de focos de histona fosforilada -H2AX por inmunofluorescencia indirecta. En las células tumorales NI se observó una frecuencia basal de focos de -H2AX ($0,5 \pm 0,4\%$) sólo en las MDA-MB-231. En ambas líneas tumorales I registramos un incremento significativo en los focos de -H2AX hasta los 30 min post-irradiación, seguido de un descenso rápido hasta las 2 h y lento hasta las 48 h. Posteriormente observamos ausencia de focos en las MCF-7 I y una frecuencia similar a los controles NI en las MDA-MB-231 I. En cambio, los MCI o MCNI indujeron dos ciclos de aparición y desaparición de focos de -H2AX en ambas líneas tumorales I y NI: uno a los 30 min y otro a las 24 h. Focos residuales permanecieron hasta 9 días y la frecuencia fue mayor cuando se utilizaron los MCI. Realizamos también el ensayo citoma que detecta micronúcleos (MN, medida de pérdida o rotura cromosómica), puentes internucleares (PI, marcadores de re-arreglo cromosómico o telómeros disfuncionales) y brotes nucleares (BN, marcadores de amplificación génica). Las MDA-MB-231 NI mostraron una frecuencia de MN, PI y BN superior a las MCF-7 NI, evidenciando mayor inestabilidad cromosómica basal. En ambas líneas tumorales I observamos 72h postirradiación un incremento en la frecuencia de los 3 marcadores. Los PI y BN disminuyeron a los 9 días; los MN persistieron con una frecuencia superior a la de las células NI. Los MC y MCI también aumentaron los MN, PI y BN en las células tumorales I y NI, con persistencia de MN y siendo en muchos casos mayor el efecto de los MCI. Estos resultados indican que las células mamarias normales pueden aumentar el daño al ADN y la inestabilidad cromosómica de las células tumorales, lo que podría tener consecuencias en la eficacia de la radioterapia.

S108

4-Metilumbeliferona induce senescencia y modula CD44, MMP-2 y la vía de MAPK en líneas celulares humanas de LMA.

Autores: Poodts, D.; Díaz, M.; Pibuel, M.; Lombardo, T.; Paglilla, N.; Hajos, S.E.; Papademetrio, D.; Lompardía, S.

Resumen: Aproximadamente la mitad de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) mueren debido a refractariedad al tratamiento o a complicaciones relacionadas. Es por ello que resulta importante la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. Los niveles de ácido hialurónico (AH) se encuentran incrementados en pacientes con LMA. AH favorece la progresión tumoral principalmente a través su receptor CD44. Este último es considerado actualmente un blanco molecular en las terapias contra LMA. La disminución en los niveles de este receptor ha sido vinculada con la inhibición de la vía de MAPK y de metaloproteasas. 4-Metilumbeliferona, inhibidor de la síntesis de AH, ha demostrado tener diversos efectos anti-tumorales, y recientemente se ha propuesto que disminuye la expresión de CD44 en un modelo de cáncer de mama. Nuestra hipótesis propone que la inhibición de la síntesis de AH mediada por 4MU sería una potencial estrategia terapéutica para el tratamiento de LMA. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de 4MU sobre la proliferación celular y la modulación de CD44, MMP-2 y pERK/ERK en la línea celular humana de LMA U937. Para ello, dicha línea fue tratada con diferentes dosis de 4MU sola o en combinación con AH. Los resultados obtenidos muestran que 4MU inhibió en forma dosis dependiente la actividad metabólica (XTT, $p < 0.05$) y que dichos efectos no fueron prevenidos por el agregado de AH. Asimismo, disminuyó la proliferación celular (3H-T, $p < 0.01$), la expresión de CD44 (CF y WB, $p < 0.05$) y la actividad de MMP-2 (zimografía, $p < 0.01$). Si bien no se observó muerte celular (FDA/IP-CF) hubo un incremento en el porcentaje de las células SA- β -Gal⁺ (Xgal-microscopía, $p < 0.05$) indicando la inducción de senescencia, efecto que fue revertido al adicionar AH ($p < 0.05$). Sin embargo, 4MU incrementó la relación pERK/ERK (WB, $p < 0.05$). En función de los resultados concluimos que 4MU inhibe la actividad metabólica independientemente de su efecto sobre la síntesis de AH. Además, dicha droga reduciría la proliferación celular induciendo senescencia siendo este efecto dependiente del metabolismo de AH. Asimismo, 4MU regula negativamente dos blancos moleculares asociados a la progresión de LMA como son CD44 y MMP-2. Sorpresivamente dichos efectos son acompañados de una activación de la vía de MAPK, la cual podría estar involucrada en la inducción de senescencia inducida por oncogenes. Lo expuesto avala el potencial uso de 4MU como una nueva estrategia terapéutica para LMA.

S109

Caracterización de la glicosilación de proteínas asociadas a glioblastoma humano.

Autores: Cuello, H.A.; Ferreira, G.M.; Gulino, C.A.; Alberto, M.; Segatori, V.I.; Gabri, M.R.

Resumen: Los gliomas son el tumor cerebral primario más común y agresivo en adultos. La sobrevida de los pacientes es de 2 años con la terapia actual, por lo cual es imprescindible la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos

Tanto el Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) como la Integrina αV (αV) han sido reportados como actores importantes en la malignidad del glioma. La glicosilación aberrante es un actor clave en los procesos cruciales para la supervivencia de las células cancerosas y es una consecuencia directa de la desregulación de la expresión de glicosiltransferasas. Poco se conoce sobre la participación de este proceso en la biología del glioma y cómo modula la actividad de proteínas con un rol clave en el fenotipo maligno. El objetivo de este trabajo es evaluar la expresión de EGFR y αV , los azúcares asociados a las mismas y las vías enzimáticas que lo llevan adelante, sobre un panel de líneas celulares de glioma humanas (LN229, U87MG, U251 y U373). Con el fin de seleccionar el modelo adecuado se estudió la expresión de las proteínas de interés, encontrando alta expresión ambas en las cuatro líneas estudiadas por Western Blot. Se caracterizó el glicofenotipo de las líneas celulares mediante citometría de flujo y la expresión de las enzimas asociadas mediante qRT-PCR, encontrando expresión de los glicanos de la familia Lewis, principalmente SLeX, en todas las líneas celulares y una sobreexpresión de la enzima FUT7 en la línea LN229. Se evaluó la expresión de glicanos truncados y de la familia Lewis sobre las glicoproteínas inmunoprecipitadas, observando una alta expresión de LeX en el receptor EGFR. La identificación de patrones de glicosilación asociados a tumor, de enzimas particulares asociadas, o de proteínas glicosiladas diferencialmente en la enfermedad puede permitir validar novedosos blancos asociados al metabolismo de glicanos con potencial terapéutico para el tratamiento de gliomas.

S110

Evaluación a nivel preclínico del péptido sintético [V4Q5]dDAVP en combinación a quimioterapia estándar en modelos de CCR.

Autores: Sobol, N.T.; Solernó, L.; Rodríguez, R.; Pifano, M.; Ripoll, G.V.; Alonso, D.F.; Garona, J.

Resumen: El cáncer colorrectal (CCR) posee una alta mortalidad asociada, vinculada a la progresión metastásica de la enfermedad y a una limitada respuesta a las terapias disponibles. [V4Q5]dDAVP es un análogo peptídico de segunda generación de la vasopresina con reportada actividad antitumoral en modelos de cáncer de mama y pulmón. El objetivo del presente trabajo fue explorar por primera vez los potenciales beneficios de la adición de [V4Q5]dDAVP a un quimioterápico de referencia como 5-fluorouracilo (5-FU), en modelos preclínicos de CCR utilizando las líneas de AVPR2-positivas CT-26 y COLO-205. Materiales y Métodos: In vitro, se evaluaron los potenciales efectos combinatorios del análogo [V4Q5]dDAVP y el citotóxico 5-FU sobre la proliferación a 72hs y la distribución del ciclo celular mediante citometría de flujo. In vivo, se utilizaron modelos singénicos y xenogénicos de progresión tumoral estudiando el efecto de la administración sostenida en un esquema trisemanal de [V4Q5]dDAVP (0,3µg/kg i.v.), sumado o no a ciclos semanales de 5-FU (50-80mg/kg), así como modelos de colonización pulmonar experimental administrando [V4Q5]dDAVP pre- y 24h post-desafío tumoral, combinada a dosis semanales de 5-FU hasta día 21. Resultados: La adición de [V4Q5]dDAVP (1µM) al tratamiento con 5-FU (0,25-5 µM) desplegó un efecto inhibitorio sinérgico sobre la proliferación de células de CCR ($p < 0.01$, CI<1), así como un arresto del ciclo celular en el checkpoint G0/G1 ($p < 0.001$). Se evaluó el efecto de la combinación en animales portadores de tumores s.c de CCR, la adición del tratamiento sostenido con el análogo peptídico a la administración semanal de 5-FU, mostró una reducción significativa de la progresión tumoral ($p < 0.05$), modulando su tasa de crecimiento, así como su agresividad e infiltración cutánea. Asimismo, el tratamiento i.v con [V4Q5]dDAVP en combinación a 5-FU fue capaz de inhibir en un 63% ($p < 0.05$) la colonización metastásica en el modelo singénico de colonización experimental CT-26. (GraphPad Prism 6.0 o Compusyn software). Conclusión: A modo de conclusión, en función a los resultados obtenidos en el presente trabajo y tomando en cuenta la necesidad de nuevas terapias para el tratamiento del CCR que exhiban una mayor eficacia y una reducida toxicidad asociada, el análogo peptídico [V4Q5]dDAVP exhibe características que lo convierten en un candidato prometedor para continuar con su estudio preclínico como terapia coadyuvante en combinación a quimioterapia estándar.

S111

Evaluación pre-clínica del péptido sintético desmopresina en un modelo de cáncer de próstata con transdiferenciación neuroendócrina.

Autores: Rodríguez, R.; Pifano, M.; Garona, J.; Sobol, N.; Solernó, L.; Alonso, D.; Ripoll, G.

Resumen: La desmopresina es un péptido sintético derivado de vasopresina, agonista del receptor V2 (V2r). Este compuesto es conocido desde los '60 y utilizado para el tratamiento de trastornos urinarios, coagulopatías hereditarias y enfermedades hemostáticas mostrando eficacia y seguridad. Nuestro laboratorio estudia hace tiempo a la desmopresina como droga de reposicionamiento en oncología, pudiendo demostrar las propiedades hemostáticas y antitumorales en varios tipos tumorales. En cáncer de próstata (CaP) se ha encontrado transdiferenciación neuroendócrina (NE) asociada al tratamiento por privación de andrógenos y resistencia. El crecimiento en tumores NE es estimulado por neuropéptidos, y en pacientes con CaP se ha reportado secreción inapropiada de vasopresina asociada con resistencia y agresividad. El CaP comprende la tercera causa de muerte por cáncer en hombres, y la incidencia de CaP agresivo y con rasgos NE está aumentando, contando hoy con pocas alternativas terapéuticas. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de desmopresina en la línea tumoral humana de adenocarcinoma prostático PC-3, la cual expresa los marcadores NE característicos, NSE y CgA. La expresión de V2r fue evaluada por inmunofluorescencia, y la de Bcl-2 y BAX mediante qRT-PCR. La actividad citostática fue determinada por un ensayo de proliferación a 72 hs y revelada mediante el método del MTS. La progresión tumoral fue estudiada en un modelo xenogénico subcutáneo en ratones nude. Los análisis estadísticos se realizaron con GraphPad Prism y se consideraron significativas las pruebas con $p < 0.05$. Las células PC-3 expresan V2r, y desmopresina mostró un efecto

anti proliferativo in vitro solo y en combinación con el quimioterápico Cisplatino, y fue capaz de regular la expresión de Bcl-2 y BAX, genes asociados a apoptosis, promoviendo un balance pro-apoptótico. Desmopresina inhibió in vivo un 40% el crecimiento tumoral. Estos resultados muestran las propiedades antitumorales de desmopresina sobre una línea humana de CaP agresiva y con rasgos NE, ubicándola como una droga en reposicionamiento para el tratamiento de estos tumores agresivos con pocas alternativas terapéuticas. Los blancos asociados al metabolismo de glicanos con potencial terapéutico para el tratamiento de gliomas.

S112

Estudio de los efectos de 4-metilumbeliferona en líneas celulares humanas de Linfoma de Hodgkin clásico.

Autores: Paglilla, N.; Díaz, M.; Pibuel, M.; Poodts, D.; Hajos, S.; Álvarez, É.; Papademetrio, D.; Ranuncolo, S.; Lompardía, S.
Resumen: El Linfoma de Hodgkin (LH) es uno de los linfomas más frecuentes derivado del centro germinal. Si bien su diagnóstico temprano logra altos niveles de remisión completa, muchos pacientes recaen, resultan refractarios o mueren por complicaciones relacionadas a la terapia convencional. Es por ello que el desafío actual consiste en el hallazgo de biomarcadores para el diagnóstico temprano, así como de nuevas alternativas terapéuticas. 4-metilumbeliferona (4MU) es un derivado de cumarinas con nula toxicidad utilizado en humanos como agente colerético en Europa y Asia. Uno de sus mecanismos de acción es la inhibición de la síntesis del ácido hialurónico (AH), principal glicosaminoglicano de la matriz extracelular, fuertemente vinculado con la progresión de distintas neoplasias. Es así que 4MU ha sido propuesta como un potencial agente antitumoral; sin embargo, no existen reportes de sus efectos en LH. Basados en antecedentes de nuestro laboratorio que muestran un marcado efecto antiproliferativo de 4MU en modelos de leucemia, hipotetizamos que dicha droga podría comportarse de la misma forma sobre modelos de LH. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos antitumorales de 4MU en líneas celulares humanas de LH clásico y si dichos efectos son prevenidos por la adición de AH. Se utilizaron las líneas celulares KM-H2, U-H01, L1236 y L-540 que fueron tratadas con 4MU (0.1, 0.5, 0.75 y 1 mM), AH-APM (300 ug/ml) y sus combinatorias por 72 h. La actividad metabólica se evaluó por el ensayo de colorimetría de XTT, la muerte celular por tinción con FDA/IP por citometría de flujo y la fragmentación nuclear por microscopía mediante tinción con DAPI. Los resultados muestran que 4MU disminuye de forma dosis dependiente la actividad metabólica en todas las líneas celulares ($p < 0.05$). La dosis de 4MU 1mM incrementó el porcentaje de células IP+ y con fragmentación nuclear ($p < 0.05$), sin observarse diferencias significativas para las dosis menores ensayadas. El co-tratamiento de 4MU+AH no presentó diferencias significativas respecto del tratamiento con 4MU. En función de los resultados concluimos que 4MU ejercería su efecto antitumoral de modo independiente a la inhibición de la síntesis de AH. Asimismo, 4MU presentaría un efecto citotóxico a la mayor concentración ensayada mientras que para las dosis restantes presenta un marcado efecto citostático. Esto resalta la importancia de continuar los estudios con 4MU como una potencial droga para el tratamiento del LH.

S113

La participación de p300, cofactor transcripcional con actividad acetiltransferasa, en la progresión del cáncer de mama.

Autores: Fermento, M.E.; Mariani, F.; Alonso, E.N.; Guevara, J.A.; Ferronato, M.J.; Coló, G.P.; Mascaró, M.; Arévalo, J.; Masciovecchio, V.; Facchinetti, M.M.; Curino, A.C.

Resumen: Introducción: Los carcinomas mamarios triple-negativos (CMTN), son un grupo heterogéneo de tumores, que carecen de blancos moleculares específicos; por ello es necesario investigar potenciales marcadores tumorales para este subtipo de CM. Previamente habíamos demostrado que p300 se encuentra en una inusual localización citoplasmática en CM, asociándose a una mayor sobrevida de las pacientes y que la inhibición farmacológica de p300 en la línea LM3 induce una disminución de la progresión tumoral. Objetivo: Estudiar la expresión y localización de p300 en CMTN humano y su correlación con datos clínico-histopatológicos y con marcadores de la progresión tumoral, así como también evaluar el silenciamiento genético de p300 en la progresión tumoral en LM3. Materiales y métodos: Utilizamos las líneas LM3-P300NEG (p300 silenciado genéticamente) y LM3-CTRL (control) y realizamos ensayos de la herida, de invasión, de adhesión y western-blot. Realizamos un modelo de implante subcutáneo de células LM3-P300NEG y LM3-CTRL en BALB/c (N=14). En biopsias humanas de CMTN (N=41) realizamos inmunohistoquímicas y estudios mutacionales. Resultados: Observamos en LM3-p300NEG una disminución en la migración ($p < 0.01$, ANOVA), invasión ($p < 0.01$, Student) y adhesión celular ($p < 0.01$, ANOVA) y un aumento en los niveles de E-Cadherina y β -Catenina ($p < 0.05$, Student). En el modelo murino observamos disminución de metástasis pulmonares y un aumento de E-Cadherina y de β -Catenina en los tumores de los ratones inyectados con LM3-p300NEG ($p < 0.05$, Mann Whitney). En biopsias de CMTN detectamos localización citoplasmática de p300 y mayores niveles de p300 citoplasmático se correlacionaron con estadios menos avanzados ($p < 0.05$, Spearman). Las pacientes con expresión solamente citoplasmática de p300 en sus tumores tenían una mayor sobrevida global ($p = 0.0087$, Log Rank). En CM detectamos que mayores niveles de p300 citoplasmático se correlacionan con mayores niveles de E-Cadherina ($p < 0.05$, Spearman), pero no con mutaciones en el dominio HAT ($p > 0.05$, Chi Cuadrado, Spearman), aunque se observaron mutaciones aún no reportadas. Conclusión: Detectamos actividad protumoral de p300 in cultivo e in vivo. En CMTN humano observamos que p300 citoplasmático se correlaciona con un mejor pronóstico de la paciente. La inhibición de p300, ya sea farmacológica, genética o por su translocación a citoplasma, podría ejercer efectos antineoplásicos.

S114

Efecto antitumoral de 4MU sobre un modelo in vitro de GBM.

Autores: Pibuel, M.; Díaz, M.; Molinari, Y.; Poodts, D.; Silvestro, L.; Álvarez, E.; Franco, P.; Hajos, S.; Lompardía, S.

Resumen: El glioblastoma (GBM) es el tumor primario más común del sistema nervioso central. Su rápido crecimiento e invasión están relacionados con la alta mortalidad de esta patología. Tras resección quirúrgica y bajo tratamiento con radioterapia y Temozolamida (TMZ), la sobrevida media de los pacientes es de solo 14 meses. El derivado de cumarinas e inhibidor de la síntesis de ácido hialurónico, 4-Metilumbeliferona (4MU), no posee efectos tóxicos y los estudios realizados utilizando dicha droga sobre diversos tumores arrojan resultados prometedores. Hipotetizamos que 4MU podría proveer una alternativa y/o mejorar el tratamiento del GBM. Nuestro objetivo fue evaluar los efectos de 4MU sola o en combinatoria con TMZ sobre la línea celular murina de GBM (GL26), la toxicidad de 4MU sobre un cultivo primario de cerebro de ratón (actina-GFP) (CPCR) y la selectividad de la droga cuando células GL26 y el CPCR coexisten en co-cultivo. Con dicho fin evaluamos la actividad metabólica por XTT, la actividad de metaloproteinasas (MMPs) por zimografía, la migración mediante el cierre de la herida y la muerte celular por citometría de flujo utilizando FDA/IP y Anexina-V-7AAD. En la línea GL26 4MU 1mM redujo un 70% la actividad metabólica, un 50 % la actividad de MMP-2 y un 50 % la migración ($p < 0.001$ vs basal) mientras que incrementó los porcentajes de células IP+ y Anexina-V+ ($p < 0.01$ vs basal). Resultados similares fueron obtenidos con TMZ para la actividad metabólica y la muerte celular. La combinatoria de ambas drogas aumentó el porcentaje de células IP+ y Anexina-V+ respecto de cada droga por separado ($p < 0.01$). En el caso del CPCR, no se observó muerte a ninguna de las dosis ensayadas y la actividad metabólica disminuyó sólo un 15 % únicamente para 4MU 1mM, resultado similar al obtenido con TMZ. En el co-cultivo 4MU indujo un aumento del porcentaje de células GL26 IP+ sin modificar dicho porcentaje en las células de CPCR ($p < 0.01$). Por todo lo dicho, podemos concluir que 4MU tiene un marcado efecto antitumoral mientras que, la combinatoria 4MU/TMZ aumentó los efectos de cada droga por separado. Además, 4MU resultó no ser tóxica sobre el CPCR y en co-cultivo mostró tener efectos selectivos sobre las células tumorales. La ausencia de toxicidad, la efectividad y la selectividad de la droga, así como la potenciación de los efectos de la droga de primera línea cuando se realizan las combinatorias 4MU/TMZ convierten a 4MU en una prometedora alternativa terapéutica para GBM.

S115

El microARNoma asociado a CTBP1 y el síndrome metabólico impacta en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama.

Autores: Duca, R.B.; Farré, P.L.; Graña, K.D.; Dalton, G.N.; Scalise, G.; Massillo, C.; De Siervi, A.; De Luca, P.

Resumen: El cáncer de mama (BrCa) es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres y el síndrome metabólico (SM) constituye un factor de riesgo para esta enfermedad. C-terminal binding protein 1 (CTBP1) es un correpresor de genes supresores tumorales activado frente a una baja relación NAD⁺/NADH. Previamente generamos un modelo de SM por alimentación crónica con una dieta rica en grasas. Encontramos que la proteína CTBP1 y el SM indujeron el crecimiento y progresión tumoral regulando la expresión de let-7e-3p, miR-494-3p, miR-146a-5p, miR-194-1-5p, miR-381-5p y miR-378a-3p en xenotransplantes de BrCa. El objetivo de este trabajo fue investigar el rol de los miARNs asociados a CTBP1 y el SM en el BrCa. Para ello, analizamos el efecto de los miARNs regulados por CTBP1 y el SM en la sobrevida de pacientes con BrCa mediante la herramienta bioinformática PROGmiR. Encontramos que, en casi todos los casos, el efecto de los miARNs depende de la expresión de ER y PR en los tumores. Así, una baja expresión de let-7e-3p correlacionó con una disminución en la supervivencia de los pacientes con BrCa ER+ y PR+, mientras que altos niveles de expresión se asociaron con una menor supervivencia libre de metástasis en pacientes con BrCa ER-. Bajos niveles de expresión del miR-494-3p correlacionaron con una menor supervivencia libre de metástasis en pacientes con BrCa PR+. La expresión del miR-146a-5p se asoció con una mayor supervivencia libre de metástasis en pacientes con BrCa ER+. En pacientes con BrCa PR-, los miR-146a-5p y miR-194-1-5p correlacionan con un aumento en la supervivencia libre de recaída, en tanto que el miR-381-5p se asocia con menor supervivencia libre de metástasis. Interesantemente, el miR-378a-3p correlación con una disminución en la sobrevida libre de metástasis en la población total de pacientes con BrCa. Teniendo en cuenta estos resultados, seleccionamos al miR-378a-3p para evaluar su efecto en la proliferación, adhesión y migración de células de BrCa mediante ensayos in vitro. Para ello, clonamos a este miARN en el vector de expresión pSM30. Luego, generamos líneas celulares derivadas de MDA-MB-231 con sobreexpresión del miR-378a-3p o control y mediante RTqPCR seleccionamos a los clones positivos. Encontramos que el miR-378a-3p disminuyó la proliferación de células MDA-MB-231. Identificar el microARNoma asociado con el crecimiento y progresión tumoral constituye el primer paso para el desarrollo de terapias dirigidas para el BrCa asociado al SM.

S116

El síndrome metabólico altera la expresión de miARNs críticos para el desarrollo tumoral en la glándula mamaria en modelos murinos.

Autores: Graña, K.D.; Farré, P.L.; Duca, R.B.; Scalise, G.; Dalton, G.N.; Massillo, C.; De Siervi, A.; De Luca, P.

Resumen: El cáncer de mama (BrCa) es el cáncer de mayor incidencia y mortalidad en mujeres en el mundo, sin considerar los cánceres de piel. El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo para el BrCa y aumenta su agresividad y metástasis. Previamente generamos modelos murinos de SM por alimentación crónica con una dieta rica en grasas (DG). Esta dieta

alteraciones en la glándula mamaria de los animales tales como conductos mamaros revestidos por un epitelio prominente con alta expresión de CTBP1, un correpresor de genes supresores tumorales. Más aún, encontramos que CTBP1 y el SM aumentaron el crecimiento y progresión tumoral de xenotransplantes generados a partir de células MDA-MB-231 en ratones atímicos nu/nu modulando la expresión de 42 miARNs. La inflamación inducida por el SM es una característica clave que impacta en el cáncer. El objetivo de este trabajo fue identificar el perfil de expresión de miARNs inducido por el SM en la glándula mamaria de ratones inmunosuprimidos e inmunocompetentes. Para ello, determinamos los niveles de expresión del miR-378a-3p, miR-146a-5p, miR-223-3p, miR-381-5p, miR-433-3p, miR-194-1-5p and miR-494-3p en la glándula mamaria de ratones nu/nu y de ratones inmunocompetentes Balb/c alimentados con DG o dieta control. El SM reprimió significativamente la expresión del miR-194-1-5p mientras que indujo al miR-494-3p en el tejido mamario de ratones nu/nu. Por otra parte, en el tejido mamario ratones Balb/c, el SM reprimió la expresión del miR-378a-3p. Utilizando la herramienta bioinformática ChemiRs, encontramos que estos miARNs están involucrados en numerosos procesos biológicos tales como cáncer, biología del desarrollo, uniones adherentes y apoptosis. Finalmente evaluamos el efecto de estos miARNs en la sobrevida de pacientes con BrCa mediante la herramienta PROGmiRV2. Encontramos que bajos niveles de expresión del miR-378a-3p aumentaron la supervivencia libre de metástasis y recaída, en tanto que bajos niveles del miR-194-1-5p están asociados con un aumento de la supervivencia libre de recaída. Nuestros resultados sugieren que el SM altera el perfil de expresión de miARNs que podrían ser críticos en la carcinogénesis y desarrollo tumoral mamario.

S117

Localización de c-Fos y expresión de isoformas del receptor de estrógenos α (rea) en un modelo de tumores mamaros en rata.

Autores: Gutiérrez, Alicia; Sambuco, Lorena; Álvarez, Laura; Zotta, Elsa; Martín, Gabriela; Randi, Andrea.

Resumen: Es conocido el papel del c-Fos asociado a proliferación celular como parte del AP-1 nuclear; sin embargo, su función citosólica está en discusión. El REa actúa como coactivador aumentando la actividad de AP-1. Se demostró que REa 46 kDa expresada en glándula mamaria y cáncer de mama puede interferir con la función de transcripción de la isoforma 66 kDa. El objetivo de este trabajo fue estudiar la expresión y localización de c-Fos, su relación con las isoformas del REa (46 and 66 kDa) y los niveles de expresión de AP-1 en un modelo de tumores mamaros en ratas. Ratas hembra fueron inyectadas con NMU (50 mg/kg) a los 50, 80 y 110 días de vida y cuando los tumores alcanzaron 1,0 cm la mitad de las ratas fueron ovariectomizadas. Si los tumores regresaban, se consideraban hormono-dependientes (HD) y si no regresaban, hormono independientes (HI). Los tumores de ratas no ovariectomizadas se usaron como controles, llamados tumores intactos histológicamente diferenciados (TId) y no diferenciados (TInd). En HD, HI, TId y TInd evaluamos: a) localización de c-Fos (inmunohistoquímica, IHQ), b) expresión de AP-1 (inmunoprecipitación de fosfo-Ser69-c-Jun y Western Blot, WB), c) niveles de isoformas del REa de 66 y 46 kDa (WB), d) proliferación celular por PCNA (IHQ), y d) niveles de expresión de ARNm de β -caseína (RT-PCR) como marcador de diferenciación. Resultados: c-Fos presenta diferente localización según el tipo tumoral: en TId: citosol 30%, nuclear 20%; TInd: citosol 15%, nuclear 75%; HD: citosol 39%, nuclear 22%, HI: 45% citosol, 40% nuclear. Los niveles de AP-1 son mayores en TInd que en TId (180 ± 12 vs 40 ± 9 ; $p < 0.05$) y en HI que en HD (132 ± 25 vs 55 ± 8 ; $p < 0.05$). La expresión citosólica y nuclear del REa (46 kDa) es mayor en HI que en HD (230 ± 30 vs 3 ± 0.2 ; $p < 0.01$) mientras que aumenta significativamente en TInd respecto a TId (350 ± 38 vs 200 ± 25 ; $p < 0.01$). La expresión del REa (66 kDa) es indetectable en HD y HI mientras que en TInd (23 ± 1.8) es significativamente menor que en TId (95 ± 7). Los niveles de ARNm de β -caseína en TInd son menores que en TId (20 ± 2.3 vs 62 ± 5 ; $p < 0.01$) mientras que los de PCNA son mayores (81 vs 22 %). Observamos una asociación entre la mayor malignidad tumoral y el aumento en la isoforma del REa 46 kDa, el AP-1 y la proliferación celular. La mayor expresión de REa 46 kDa y AP-1 también se asoció con la hormonoindependencia. Los resultados podrían ayudarnos a comprender el rol del REa 46 kDa y del c-Fos citosólico en el desarrollo tumoral mamario.

S118

Perfil de metilación de genes supresores de tumores como factor pronóstico en pacientes con leucemia.

Autores: Sánchez Dova, A.; González, L. N.; Cálcena, E.; Bolzán, A.; Pavicic, W. H.; Richard, S. M.

Resumen: La metilación del ADN juega un papel crítico en cuanto a la regulación de la transcripción. Su aumento, principalmente en las zonas promotoras de genes, genera una reducción o bloqueo de la transcripción en pacientes con diferentes tipos de cáncer. Se ha encontrado que, ciertos genes supresores de tumores se encuentran hipometilados (inactivos). Esto podría ser un factor que lleve al progreso o malignidad de la enfermedad. En este trabajo proponemos estudiar el perfil de metilación en 4 genes supresores de tumores (CDKN2B (p15INK4b), CDKN2A (p16INK4a), RAR β 2 y SOCS1) en 30 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Mieloide Crónica (16 LMA y 14LMC) y 30 controles mediante la técnica de PCR específica de metilación, MSP, con previo tratamiento del ADN con bisulfito de sodio, para la conversión de las citosinas no metiladas en uracilo. Se analizaron 25/30 muestras de pacientes y 26/30 controles. Se han encontrado correlaciones significativas ($p < 0.05$), mediante el test t de student, respecto al estado de metilación de los pacientes, en comparación a los controles, en los promotores de los genes p16 y SOCS1, observándose respectivamente metilación en el 40% (8 metilados + 2 hemimetilados) y 48% (5 metilados + 7 hemimetilados) de los pacientes analizados. No se encontró metilación en el promotor del gen p15, en el análisis de los pacientes ni en las muestras control.

Finalmente, respecto a RAR β 2 se observa que un 36% de los pacientes analizados contienen metilación parcial (hemimetilación) en su promotor, lo que podría significar una disminución en su expresión. Estos resultados sugieren que la metilación en los promotores de los genes p15INK4b y SOCS1 podría estar relacionada a los eventos que generan el inicio o progresión de la enfermedad. El silenciamiento por hemimetilación en el promotor del gen de RAR β 2 llevaría a una disminución en su expresión, lo que podría generar efectos que favorezcan el proceso de leucemogénesis.

S201

Cambios en la expresión de SOX2 y KLF4 en carcinomas de células escamosas de lengua y otras localizaciones bucales.

Autores: Paparella, M. L.; Villegas, K.; Ferri, D.; Raimondi, A. R.

Resumen: El carcinoma de células escamosas bucal (CCEB) se encuentra entre los cánceres con mayor prevalencia a nivel mundial y se caracteriza por una alta morbilidad y pocas opciones terapéuticas. La falta de diferenciación es la característica principal de los CCEB pobremente diferenciados (PD) así como las diferencias en pronóstico y evolución según su localización anatómica. El estudio del factor de transcripción (FT) Klf4, que se asocia a la maduración epitelial y por otra parte al mantenimiento de la renovación de las células madre (CM), es de gran interés. KLF4 coopera con otros 3 FTs, entre ellos Sox2, para reprogramar fibroblastos a CM pluripotenciales. Sox2, es un FT relacionado al mantenimiento de la capacidad de renovación de las CM embrionarias. Ambos FTs han sido reportados como marcadores de CM en diversos cánceres. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue estudiar la expresión de ambos FTs en los CCEB para correlacionarlo con datos clínico-patológicos de los pacientes y analizar posibles interacciones. Evaluamos la expresión de KLF4 y SOX2 por inmunohistoquímica en 28 biopsias de CCEB. Localizaciones: Lengua (borde y resto de la lengua), mucosa yugal, reborde alveolar, encía, paladar, piso de boca y trigono retromolar. Resultados: 67,8 % de los casos fueron positivos para SOX2 (19/28) y el 92,8% para KLF4 (26/28). En el caso de SOX2 los CCE bien diferenciados presentan niveles de expresión significativamente menores respecto de los CCE semidiferenciados y PD (Kruskal-Wallis Anova H 2,27=7,8 p<0.05). Mientras que al estudiar la expresión de KLF4 en esos mismos casos no se encontraron diferencias de expresión respecto a su diagnóstico. Al analizar los marcadores en función de la localización anatómica no encontramos diferencias ostensibles entre los CCE de lengua y el resto de los CCEB. Sin embargo, un análisis detallado de las distintas localizaciones en la lengua reveló que los CCE localizados en borde presentaban una expresión de KLF4 significativamente mayor al compararlos con el resto de las localizaciones (p<0.05). Encontramos que los niveles de expresión de SOX-2 varían dependiendo del grado de diferenciación de los carcinomas y que su expresión se asociaría con los CCEB menos diferenciados. Para KLF4 encontramos un alto porcentaje de casos con su expresión y los CCE del borde de la lengua presentaron la mayor expresión, dato de interés dada la alta frecuencia CCE de lengua en la cavidad bucal, así como su comportamiento agresivo.

S202

Carrabiosas como potenciales agentes antitumorales.

Autores: Céspedes, M.; Calvo, G.; Cosenza, V.; Saénz, D.; Navarro, D.; Stortz, C.; Casas, A.; Di Venosa, G.

Resumen: Los carragenanos están formados por galactosas sulfatadas, se extraen de algas marinas rojas y son utilizados en la industria como estabilizadores o agentes gelificantes. Si bien los carragenanos son compuestos de baja toxicidad, sus productos hidrolizados han sido esporádicamente reportados como potenciales antivirales y antitumorales. El objetivo de este trabajo fue estudiar esta última actividad evaluando los compuestos puros, kappa-, iota- y lambda-carragenanos, productos degradados (oligosacáridos); y sus disacáridos (carrabiosas) y alditos disacáridos (carrabitoles). Los carragenanos se extrajeron de diferentes algas marinas, sobre los cuales se realizaron hidrólisis y reducciones. La estructura de los compuestos fue analizada por RMN y espectroscopia de masa de alta resolución. Se utilizaron células de adenocarcinoma mamario murino LM2 (Inst. Roffo), la viabilidad celular se determinó por ensayo de MTT, el tipo de muerte celular por citometría de flujo y la migración celular se evaluó en ensayo de herida (IM= (0h herida- 24h herida/0h herida). Se observó actividad citotóxica en kappa- e iota-carragenanos (CI50 0,23 $\pm$ 0,02 y 0,20 $\pm$ 0,04 mg/ml, respectivamente). Lambda-carragenano no produjo citotoxicidad. Los compuestos obtenidos como producto de hidrólisis parciales (oligosacáridos) mostraron efectos citotóxicos, los cuales se vieron aumentados en los compuestos de menor número de unidades disacáridas repetidas (CI50 =0,38 $\pm$ 0,04 mg/ml para n=6,5). Al evaluar los disacáridos, se observó que las carrabiosas poseían alta actividad citotóxica, mientras que los carrabitoles no. Kappa-carrabiosa resultó ser el más efectivo (CI50 = 0,043 $\pm$ 0,009 mg/ml). Se observó además que la muerte celular producida era principalmente apoptótica. Por otro lado, se observó una disminución en la migración en herida de las células (IM= 0,08 $\pm$ 0,05) para una concentración de 0,1 mg/ml de kappacarrabiosa respecto al control. A partir de los estos resultados fue posible concluir que la citotoxicidad de los compuestos obtenidos a partir de carragenanos y en consecuencia su capacidad antitumoral y antimetastásica, se ve incrementada en la medida que disminuye el peso molecular de los compuestos y su contenido de grupos sulfato.

S203

Estudio del rol de hemoxigenasa-1 en carcinoma celular escamoso.

Autores: Mascaró, M.; Gandini, N.A.; Alonso, E.N.; Coló, G.P.; Pichel, P.; Recio, S.; Castellano, L.; Rabassa, M.; Abba, M.; Guevara, J.A.; Curino, A.C.; Facchinetti, M.M.

Resumen: Introducción: el carcinoma celular escamoso (CCE) se clasifica según el sitio anatómico donde aparece, siendo frecuentemente encontrado en piel y cabeza y cuello (CCECC), entre otros sitios. Previamente reportamos que hemoxigenasa-1 (HO-1) se encuentra sobreexpresada en muestras humanas de CCECC, que se localiza tanto en citoplasma como en núcleo y que la localización nuclear está asociada a la progresión maligna. Sin embargo, la utilidad como biomarcador y la relevancia de su expresión en la progresión de CCECC y, específicamente, del CCE cutáneo aún no ha sido dilucidada. Objetivo: 1) continuar la evaluación de la utilidad de la expresión de HO-1 como marcador de progresión en CCECC; y 2) estudiar el rol de la expresión y activación de HO-1 en la progresión tumoral de CCE. Materiales y métodos: la asociación entre expresión de HO-1, sobrevida y factores de riesgo para CCECC se analizó empleando datos de TCGA. Para evaluar el papel de HO-1 en la progresión tumoral se emplearon: cultivo primario mixto de CCE cutáneo (estadio IV), compuesto por células epiteliales tumorales y fibroblastos, y líneas celulares humanas (HN12 y HN13). En estos modelos se moduló farmacológicamente la expresión y actividad de HO-1 y se evaluó dicho efecto sobre la viabilidad celular. Resultados: en CCECC, encontramos que una expresión alta de HO-1 en estadios tempranos (I y II) estaría asociada a una menor sobrevida global ($p<0,05$) y sobrevida libre de enfermedad ($p<0,05$), mientras que para una expresión alta de HO-1 en estadios tardíos (III y IV) dicha asociación se invierte. Además, se encontró que los CCECC-HPV(-) muestran mayor expresión de HO-1 que aquellos HPV(+) ($p<0,05$), mientras que no hubo asociación entre expresión de HO-1, alcohol y consumo de tabaco. Además, encontramos que la activación de HO-1 con hemina (20-80 μ M) induce aumento en la viabilidad celular a 48h y 72h en ambos modelos utilizados, mientras que la inhibición de la actividad de HO-1 mediante SnPP (5-10 μ M) sugiere una disminución en la viabilidad de células CCE cutáneo. Conclusión: nuestros resultados sugieren que existe una asociación entre la expresión de HO-1 y la sobrevida del paciente, que depende del estadio de la enfermedad. Además, aunque más estudios están siendo llevados a cabo, los estudios in vitro sugieren que HO-1 tendría un rol protumoral en CCE y que la inhibición de su actividad podría contribuir a revertir tal efecto.

S204

El resveratrol como modulador in vivo del daño genómico inducido por radiaciones ionizantes.

Autores: Ocolotobiche, E.E.; Banegas, Y.C.; Córdoba, E.E.; Güerci, A.M.

Resumen: Introducción: Si bien la radioterapia es la piedra angular del tratamiento contra el cáncer, sus efectos secundarios limitan la eficacia y hacen imperativa la búsqueda de agentes radioprotectores. Tradicionalmente esta toxicidad se ha relacionado con un daño oxidativo inmediato y generalizado sobre el ADN de las células irradiadas, pero nuevos paradigmas proponen mecanismos de acción más amplios, donde los mediadores de inflamación juegan un papel importante. Así el resveratrol (RSV), un polifenol vegetal promovido por sus propiedades antioxidantes, anticancerígenas y antiinflamatorias es un buen candidato para optimizar el cociente radioterapéutico. Este trabajo tuvo como objetivo la evaluación del potencial radio-modulador del RSV en modelos in vivo de tratamiento, sobre la base de estudios in vitro precedentes. Materiales y métodos: Se administró una dosis de 50 mgr/día de RSV durante 15 días consecutivos, a 20 mujeres jóvenes y sin antecedentes patológicos. De manera previa e inmediatamente posterior a este tratamiento, se procedió a la extracción de 5 ml de sangre en tubos heparinizados. Cada muestra fue alicuotada y se procedió a su análisis genotóxico por el ensayo Cometa en condiciones basales y luego de la irradiación con 4Gy de rayos X. Se analizaron 200 células por punto experimental por muestra. En el análisis estadístico se utilizó t de Student y Ji-cuadrado. Resultados: En términos fenotípicos el tratamiento impartido no demostró molestias estomacales, mareos, fatiga, cefalea o reacciones cutáneas. En términos moleculares, pudo comprobarse que bajo las condiciones evaluadas el compuesto no ejerce daño clastogénico o efecto radio-sensibilizante en sangre periférica humana. En adición, se verificó su efecto protector en relación al daño genético inducido por la radiación ionizante, mediante una disminución de lesiones al ADN ($p<0.005$) en todas las muestras analizadas post-tratamiento. Esta disminución podría atribuirse a su capacidad antioxidante, en tanto puede atravesar membranas celulares y secuestrar los radicales libres próximos a la doble hélice del ADN. Conclusiones: los resultados obtenidos permiten sugerir que el RSV puede modular la respuesta celular frente al daño inducido por la radiación, sin ejercer efecto tóxico sistémico. Esta propiedad junto a su acción anticancerígena y formulación farmacológica accesible lo posicionan preferencialmente como buen agente para la optimización de la radioterapia.

S205

El resveratrol como modulador in vivo del daño genómico inducido por radiaciones ionizantes.

Autores: Ramburger, R.; Ferronato, M.J.; Guevara, J.A.; Fermento, M.E.; Coló, G.P.; Mascaró, M.; Grioli, S.M.; Ibarra, A.; Fernández Chávez, L.; Facchinetti, M.M.; Curino, A.C.; Alonso, E.N.

Resumen: Introducción: La Fracción D es un proteoglucano extraído del hongo comestible Grifola frondosa (Maitake). Previamente, reportamos que la Fracción D disminuye la viabilidad de células tumorales mamarias mediante la inducción de apoptosis e independientemente al estado de receptores hormonales y HER2. In vivo, demostramos la actividad antitumoral y antimetastásica del proteoglucano en un modelo murino de trasplante singeneico hormono-independiente. En relación al subtipo tumoral triple negativo (TN) reportamos que la Fracción D, además de afectar la viabilidad, disminuye la capacidad migratoria e invasiva de las células MDA-MB-231. Objetivos: Identificar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales el proteoglucano disminuye el potencial metastásico de las células MDA-MB-231. Evaluar la actividad antitumoral y

y antimetastásica del proteoglucano en un modelo murino de trasplante singéico hormono-independiente. En relación al subtipo tumoral triple negativo (TN) reportamos que la Fracción D, además de afectar la viabilidad, disminuye la capacidad migratoria e invasiva de las células MDA-MB-231. Objetivos: Identificar los mecanismos celulares y moleculares por los cuales el proteoglucano disminuye el potencial metastásico de las células MDA-MB-231. Evaluar la actividad antitumoral y antimetastásica de la Fracción D en una segunda línea de carcinoma mamario TN (células 4T1) y en un modelo murino de xenotrasplante TN. Materiales y métodos: In cultivo, empleando células 4T1 y MDA-MB-231 (TN), se realizaron ensayos de western blot, inmunofluorescencia, adhesión, zimografía, viabilidad, migración (ensayo de la herida) e invasión celular (transwell con Matrigel). In vivo, se realizó un modelo murino de xenotrasplante con células MDA-MB-231. Resultados: La Fracción D incrementó la expresión de E-cadherina en las células MDA-MB-231 en comparación con el vehículo ($p<0,05$) y afectó la localización subcelular de β -catenina: disminuyendo su presencia en citoplasma/núcleo ($p<0,001$) y promoviendo su localización en membrana ($p<0,01$). Sumado a ello, el proteoglucano incrementó la adhesión de las células MDA-MB-231 al sustrato ($p<0,05$) y disminuyó la actividad de la MMP-2 ($p<0,001$) y MMP-9 ($p<0,05$) secretadas por dichas células. Al igual que los efectos producidos sobre las MDA-MB-231, la Fracción D disminuyó la viabilidad de las células 4T1 ($p<0,05$) y redujo su capacidad migratoria ($p<0,001$) e invasiva ($p<0,01$) en comparación con el vehículo. Los resultados obtenidos in cultivo fueron corroborados in vivo en un modelo murino de xenotrasplante con células MDA-MB-231, en el cual el tratamiento con la Fracción D retardó el crecimiento tumoral (544,1 mm³ vs 862,7 mm³; $p<0,01$) y redujo el número de metástasis pulmonares (media=1, rango 0–3 vs media=4, rango 3–21; $p<0,05$) en comparación con el vehículo. Conclusión: Los resultados obtenidos sugieren el potencial empleo fitoterápico de la Fracción D en cáncer de mama triple negativo.

S206

Efecto del tratamiento con norcantaridina sobre la progresión de tumores mamarios triple negativos.

Autores: Ariza Bareño, L.; Cammarata, A.; Delbart, D.; Costa, M.; Taruselli, M.; Bechis, A.; Todaro, L.; Urtreger, A.

Resumen: Los tumores de mama triple negativo (TNBC) son un subgrupo de cáncer de mama que no expresan los receptores de estrógeno o progesterona, ni sobreexpresan el receptor HER2. Estos tumores presentan un curso clínico muy agresivo con alta tasa de recurrencia e incidencia metastásica. Anteriormente se describió que la norcantaridina (NCTD) puede inhibir la progresión de varios tipos de cáncer, sin embargo, el efecto sobre los TNBC no se ha estudiado aún. En este trabajo nos proponemos evaluar el efecto de NCTD sobre procesos in vitro e in vivo asociados con la progresión maligna y diseminación metastásica utilizando células derivadas de TNBC humanos (HS578T) y murinos (4T1). La NCTD exhibió un importante efecto antiproliferativo presentando una concentración inhibitoria 50 (IC₅₀) de 35 uM para 4T1 y 56 uM para HS578T. Mediante citometría de flujo, pudimos evidenciar un aumento en la fracción Sub-G0 del ciclo celular, compatible con la presencia de células apoptóticas. Con relación a los procesos in vitro vinculados a la transformación maligna y diseminación metastásica pudimos determinar que la NCTD redujo significativamente la capacidad adhesiva y migratoria, así como los niveles de metaloproteasas de matriz (MMPs) secretadas en ambas líneas celulares ($p<0,05$ Anova). Dado que estos parámetros podrían tener una implicancia directa en la diseminación metastásica, desarrollamos un ensayo in vivo de colonización pulmonar utilizando el modelo murino 4T1 singéico en ratones BALB/c. Sorprendentemente, el pretratamiento de células 4T1 con NCTD indujo un aumento en el número de nódulos metastásicos pulmonares ($p<0,05$ Kruskal-Wallis). Podemos concluir que, si bien algunos resultados obtenidos son alentadores, se debe buscar una estrategia terapéutica apropiada que permita el uso seguro y eficaz de NCTD para el tratamiento de cáncer de mama triple negativo, ya sea como un mono droga o en combinación con las terapias existentes.

S207

La inhibición de la progresión tumoral en cáncer de mama por NG-nitro-L-arginina metil éster (L-NAME) está acompañada por la activación de los fibroblastos.

Autores: Sciacca, M.; Belgorosky, D.; Zambrano, M.; Gómez Escalante, J.I.; Roca, F.; Langle, Y.V.; Sandes, E.O.; Lodillinsky, C.; Eiján, A.M.

Resumen: El radical libre óxido nítrico (NO), es una molécula de señalización que es producida por las óxido nítrico sintasas (NOS). La isoforma inducible (iNOS) es la que produce niveles más altos de NO. La alta concentración de NO puede modificar la señalización celular en diferentes niveles. Debido a que la sobreexpresión de iNOS está asociada a mal pronóstico en pacientes oncológicos, su inhibición se ha propuesto como blanco terapéutico. Los fibroblastos son el tipo celular más común en el microambiente tumoral que se caracterizan por ser una población heterogénea. Su papel en el cáncer de mama asociado con la inhibición de NO no se ha dilucidado aún. En este trabajo, se utilizaron tres líneas celulares murinas de cáncer de mama para evaluar el impacto de la inhibición de NO en la progresión tumoral. Tanto la línea celular LM3 como su variante más agresiva LMM3 expresan iNOS, mientras que la línea LM2 no lo hace. En concordancia con los niveles de expresión, tanto LM3 como LMM3 produjeron niveles detectables de NO y este efecto se vio inhibido con el agregado del inhibidor enzimático L-NAME. El tratamiento con L-NAME redujo la viabilidad celular de las líneas LM3 y LMM3, mientras que la línea celular negativa para iNOS, LM2, no produjo NO y su viabilidad no se vio afectada por el L-NAME. En el ensayo in vivo el tratamiento con L-NAME inhibió el crecimiento del tumor inducido por células que expresan iNOS, LM3 y LMM3 (LM3: $p<0,01$, LMM3: $p<0,05$). Además, mediante ensayos histológicos se observó un marcado aumento del depósito de colágeno y mayor

proporción de células estromales positivas para a-SMA. LNAME no modificó el crecimiento del tumor LM2. También demostramos in vitro, que el L-NAME induce viabilidad ($p<0.01$) y diferenciación en fibroblastos NIH-3T3. Con estos resultados demostramos que la inhibición de NO estimula la proliferación y activación de fibroblastos en paralelo con la supresión del crecimiento de las células tumorales positivas para iNOS. El NO producido por las células cancerosas actuaría como un factor de supervivencia para las células tumorales, bloqueando la activación de los fibroblastos. Comprender las características de esta población de fibroblastos activados por L-NAME es necesario para poder proponer inhibidores farmacológicos específicos como terapia antitumoral.

S208

RACK1 activa las vías de PI3K/Akt y MAP/ERK y promueve la proliferación y resistencia a tratamientos en melanoma.

Autores: Villanueva, M. B.; Castro, M.V.; Barbero, G.; Quezada, M.J.; López Bergami, P.

Resumen: El melanoma es una patología tumoral que se origina de la transformación maligna de los melonocitos. Es el cáncer de piel más agresivo y su tasa de incidencia se ha incrementado en las últimas décadas. RACK1 (Receptor for Activated C Kinase 1) es una proteína "scaffold" o "adaptadora" que interactúa con vías de señalización implicadas en varios procesos biológicos, incluyendo proliferación, supervivencia, migración, y adhesión, entre otras. La función de RACK1 en melanoma aún no se ha estudiado en profundidad. El objetivo del presente trabajo fue estudiar el rol de RACK1 en dos líneas celulares humanas de melanoma, A375 y SK-Mel28. Para llevar a cabo nuestro objetivo generamos líneas celulares que expresan el ADN copia de RACK1. En primer lugar determinamos la proliferación de estas líneas celulares mediante un ensayo de cristal violeta. La sobreexpresión de RACK1 aumentó la proliferación un 44% ($p<0.001$) y un 49% ($p<0.01$) en A375 y SKMel28, respectivamente respecto de las células control. Para confirmar este resultado silenciamos la expresión de RACK1 mediante transducción lentiviral con un ARN de interferencia (shRACK1). En este caso el silenciamiento de RACK1 disminuyó la proliferación un 37% y un 35% ($p<0.0001$) en A375 y SK-Mel28, respectivamente, respecto de las células control. Análisis por Western Blot revelaron que la sobreexpresión de RACK1 aumenta marcadamente los niveles de fosforilación de AKT (en T308 y S473), ERK1/2 y PKCa, mientras que su silenciamiento disminuye la fosforilación de dichas quinasas. Finalmente estudiamos el rol de RACK1 en la resistencia a tratamientos con inhibidores de las vías de señalización mencionadas. Nuestros resultados demostraron que el silenciamiento de RACK1 redujo la viabilidad de las células luego de un tratamiento de 48hs con los inhibidores de PI3K y BRAF, LY294002 y PLX-4032. El IC50 de para el tratamiento con LY294002 fue de 14,1 μ M en las células control, y se redujo a 7 μ M al silenciar RACK1 en células A375. En tanto el IC50 para el tratamiento con PLX-4032 fue de 2.3 μ M en las células control y se redujo a 0.4 μ M en las células A375-shRACK1. En su conjunto estos resultados demuestran que la expresión de RACK1 en melanoma contribuye a una mayor proliferación celular probablemente debido a su efecto positivo sobre la actividad de las vías de señalización PI3K/Akt y MAPK/ERK. En concordancia con esta observación, RACK1 aumenta la resistencia celular a tratamientos con inhibidores de ambas vías.

S209

Estudio del sistema gen suicida CD::UPRT/5FC en cultivos celulares de melanoma humano.

Autores: Bernabei-Cornejo, S.G.; Glikin, G.C.; Finocchiaro, L.M.E.

Resumen: Antecedentes: La lipofección del gen de la proteína de fusión citosina deaminasa/ uracilfosforibosiltransferasa (CD::UPRT) [asociada a su prodroga, la 5-fluorocitosina (5-FC)] fue propuesta como gen suicida para la terapia del cáncer. La enzima quimérica CD::UPRT cataliza la conversión del 5-FC a 5-fluorouracilo (5-FU), que interfiere con el procesamiento del RNA y la síntesis del DNA. Para explorar su potencial terapéutico, ensayamos in vitro el efecto citotóxico del sistema gen suicida CD::UPRT/5-FC en cuatro líneas celulares derivadas de melanoma humano. Una de ellas es una línea comercial (A375) y las otras tres fueron establecidas en nuestro laboratorio (hM1, hM4 y hM9). Metodología: Realizamos curvas dosis-respuesta para 5-FC en células lipofectadas con CD::UPRT cultivadas como monocapas o esferoides. La supervivencia celular fue determinada mediante el ensayo de fosfatasa ácida (APH). Por otro lado, exploramos los mecanismos relacionados a la citotoxicidad mediante el ensayo de formación de colonias y la actividad beta-galactosidasa asociada a la senescencia (SA- β gal). Resultados: La concentración inhibitoria 50% (IC50) de 5-FC para las células lipofectadas con el gen suicida fueron las siguientes: $4.4 \pm 1.7 \mu$ M para A375 ($n=4$), $3.8 \pm 0.8 \mu$ M para hM1 ($n=3$), $11.4 \pm 4.6 \mu$ M para hM4 ($n=4$) y $12.1 \pm 3.1 \mu$ M para hM9 ($n=4$). El gen suicida disminuyó notablemente la viabilidad de los esferoides en todas las líneas celulares ($p<0.0001$). Los resultados preliminares sugieren que CD::UPRT/5-FC reduce la capacidad de formar colonias mientras que aumenta la senescencia en las células tratadas. Conclusiones: El sistema CD::UPRT/5-FC ofrece un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de melanoma humano. Estudios adicionales sobre los mecanismos que subyacen a la citotoxicidad observada permitirán diseñar formas más efectivas para este abordaje, especialmente en combinación con otros agentes antitumorales.

S210

Bcl2L10 es un blanco transcripcional de STAT3 y su inhibición promueve la muerte celular en melanoma.

Autores: Picco, M.E.; Quezada, M.J.; Villanueva, M.B.; Castro, M.V.; Barbero, Gastón; López Bergami, P.

Resumen: Melanoma es la forma más severa de cáncer de piel y constituye un grave problema sanitario a nivel nacional y mundial. El factor de transcripción STAT3 cumple un importante rol en el desarrollo y progresión de melanoma al promover la proliferación y supervivencia celular, la evasión inmune y la resistencia a tratamientos. El objetivo del presente proyecto es caracterizar el rol de la proteína Bcl2L10 en melanoma y la regulación de su transcripción por STAT3. La proteína Bcl2L10 es una de las seis proteínas con función anti-apoptótica de la familia de Bcl-2 y ha sido muy poco estudiada hasta el presente. Nuestros resultados muestran que Bcl2L10 se expresa en líneas celulares de melanoma y que sus niveles son mayores en líneas celulares con activación constitutiva de STAT3. También observamos que un subgrupo de muestras derivadas de pacientes con melanomas malignos presentó una elevada expresión de Bcl2L10, en comparación con muestras normales. El silenciamiento de STAT3 mediante shRNA redujo significativamente ($p < 0,001$) los niveles de Bcl2L10, tanto a nivel de ARNm (determinado por PCR en Tiempo Real) como a nivel proteico (determinado por Western blot). Empleando distintos fragmentos del promotor de Bcl2L10 en ensayos de luciferasa logramos determinar que las secuencias regulatorias responsables de la regulación de Bcl2L10 por STAT3 se encontraban ubicadas en una región ubicada entre los nucleótidos -1634 y -548 del promotor de Bcl2L10, en concordancia con la presencia en dicha zona de sitios consenso para STAT3. Experimentos de mutagénesis dirigida permitieron determinar que STAT3 regula la transcripción de Bcl2L10 al unirse a los sitios CCCCAGAAATACC y TCTCAGAAAGAGA ubicados en la posición -559 y -1306, respectivamente, del promotor de Bcl2L10 humano. La unión de STAT3 al promotor de Bcl2L10 fue confirmada mediante ensayos de ChIP (Inmunoprecipitación de Cromatina). Para evaluar el rol de Bcl2L10 en melanoma, se determinó el efecto de un inhibidor de Bcl2L10 denominado ML258. ML258 no afectó la viabilidad de células de melanoma al ser utilizado como agente único, pero presentó un efecto aditivo significativo ($p < 0,01$) con ABT-737 (un BH3-mimético que inhibe a Bcl-2, Bcl-xL y Bcl-w). En conjunto los resultados muestran que la expresión de Bcl2L10 en melanoma se debe a la acción de STAT3 y que la inhibición de Bcl2L10 podría complementar estrategias terapéuticas basadas en la inhibición de otros miembros de la familia de Bcl2.

S211

ROR2 retrasa la progresión del ciclo celular e inhibe la proliferación de células de melanoma.

Autores: Castro, M.V.; Barbero, G.; Villanueva, M.B.; Quezada, M.J.; López Bergami, P.

Resumen: Los receptores de tirosina quinasa ROR1 y ROR2 han sido caracterizados como los receptores celulares del ligando Wnt5a. Estos receptores juegan un papel clave en el desarrollo embrionario pero su expresión se vuelve indetectable en la adultez. Sin embargo, estas proteínas vuelven a expresarse en distintas patologías incluyendo cáncer. Wnt5a y ROR1 están siendo evaluados como nuevos blancos terapéuticos en cáncer, mientras que ROR2 presenta un rol contradictorio en cáncer, pudiendo actuar como pro-tumorigénico o anti-tumorigénico dependiendo del tipo tumoral. Por ello, el objetivo de este trabajo es determinar el rol de ROR2 en melanoma con especial énfasis en su efecto sobre la proliferación y el ciclo celular. Para ello utilizamos estrategias de ganancia (expresión de ADN copia) y pérdida de función (ARN interferencia) de ROR2 en las líneas celulares A375 y M2 respectivamente. Nuestros resultados mostraron que ROR2 disminuye significativamente la proliferación y el porcentaje de células en G2/M. A nivel molecular, ROR2 regula negativamente la activación de Akt, STAT3 y p65, y la expresión de Ciclina D1 y Cdk4. Asimismo, ROR2 disminuye los niveles de fosforilación de Retinoblastoma (Rb), lo cual correlacionó con un aumento de Rb nuclear. Sumado a ello, la sobreexpresión de ROR2 provocó un aumento en los niveles proteicos y localización nuclear de p21. Para evaluar como ROR2 regula la progresión del ciclo celular, realizamos ensayos con células sincronizadas en G1. Luego de ser liberadas del arresto, la presencia de ROR2 genera un tránsito más lento hacia la fase G2/M. Estos resultados se correlacionan con cambios en marcadores típicos del ciclo celular. En células control la expresión de Ciclina A tiene un máximo a las 12 hs luego de reiniciado el ciclo y luego decae. Al sobreexpresar ROR2 el pico de Ciclina A recién se alcanza a las 24 hs. Por su parte, en las células M2 control, Ciclina A alcanza su máximo a las 28 hs y se adelanta a las 16 hs al silenciar ROR2. Datos similares fueron observados para Ciclina B1. Estos resultados sugieren un rol anti-tumorigénico de ROR2 en melanoma, disminuyendo la proliferación y dilatando la progresión del ciclo celular, mediante la regulación de la abundancia de proteínas vinculadas a estas funciones celulares. En este sentido, el balance entre la expresión de ROR1 y ROR2 cumpliría un importante rol balanceando los efectos de la vía Wnt sobre la progresión del melanoma.

S212

ROR2 retrasa la progresión del ciclo celular e inhibe la proliferación de células de melanoma.

Autores: Cuenca, M.; Canedo, L.; Munoz Bernart, M.; Budnik, N.; Grecco, H. E.; Pérez-Castro C.

Resumen: Para comprender procesos celulares en la progresión del tumor, se requiere de modelos biológicos in vitro que repliquen lo mejor posible las condiciones que se encuentran en el tejido real. El cultivo tridimensional (3D), en forma de

esferas u organoides, provee las condiciones apropiadas, pero plantea nuevos desafíos a nivel metodológico. La microscopía confocal de fluorescencia permite la reconstrucción de imágenes tridimensionales, pero en muestras grandes la luz no puede penetrar correctamente, dificultando la caracterización de la estructura y de los procesos internos. El objetivo general de este trabajo es caracterizar la organización celular en cultivos 3D y organoides tumorales de glioblastoma y su dinámica en procesos de invasión. Se presentan diferentes herramientas y nuevas técnicas para cuantificar la morfología de los cultivos 3D que sirvan a los fines de este trabajo y que estén a disposición de la comunidad científica, que sean versátiles para más de una aplicación y que sean de carácter libre. En particular, hemos desarrollado un programa semiautomático en Python para cuantificar la morfología de las esferas tumorales en imágenes bidimensionales, obtenidas mediante microscopios de transmisión o máximas proyecciones de intensidad en microscopía de fluorescencia. Además, se presenta la implementación de Single Plane Illumination Microscopy (SPIM) y técnicas de post procesamiento de imágenes que permiten resolver la organización interna de estos tejidos.

S213

Galectina-3, o cómo la quimioterapia puede ayudar a la inmunoterapia contra el Cáncer de Próstata.

Autores: Tiraboschi, C.D.; Gentilini, L.D.; Corapi, E.S.; Jaworski, F.M.; Carrizo, G.; Chauchereau, A.; Laderach, D.J.; Compagno, D.

Resumen: El cáncer de próstata (CaP) metastásico y resistente a la castración (mCRPC) continúa siendo una enfermedad incurable en todo el mundo. En esta etapa, los principales tratamientos propuestos son la quimioterapia con Docetaxel (DTX) o las inmunoterapias, aunque estas últimas hasta ahora han demostrado una baja efectividad debido a los mecanismos de evasión tumoral. Sin embargo, se observó que el uso de DTX aumenta la efectividad de ciertas inmunoterapias mediante mecanismos hasta ahora desconocidos. Nuestro estudio propone estudiar dichos mecanismos. Resultados sobre la expresión genética de células humanas de CaP mostraron que un tratamiento con DTX disminuye la expresión de Gal-3 en células tanto sensibles como resistentes a esta droga. Además, se comprobó en un modelo murino de CaP por RTqPCR y WB que el mismo tratamiento de células o tumores TRAMP-C1(TC1) con una dosis baja de DTX(1 nM por 14 días in vitro, o 0.83 mg/kg por una inyección IP semanal durante 3 semanas) permite también bajar la expresión de Gal-3 pero no de Gal-1(entre otras) en esta línea celular y tumores (silenciamiento reversible de unos 98% (in vitro) y 55% (in vivo)). Al inocular ratones con una vacuna de BM-DC cargadas con el lisado de células TC1 pre-tratadas por DTX in vitro o expresando un shRNA anti-Gal-3, se logró inhibir completamente el crecimiento tumoral de tumores deficientes en esta galectina (por tratamiento IP con DTX o por expresión de un shRNA anti-Gal-3). Estos resultados demostrarían que la ausencia de Gal-3 producida por el tumor es suficiente para reproducir el efecto facilitador de la eficiencia de una vacuna dado por el DTX. Para comprender los mecanismos que promueven una respuesta inmune anti-CaP eficaz, se realizaron ensayos de proliferación linfocitaria en presencia o no de células tumorales TC1, expresando o no Gal-3. Los resultados fueron alentadores ya que demostramos que las células TC1-shGal-3 o tratadas con DTX permiten una proliferación y activación de linfocitos CD8+. Además, mostramos por ensayos de citotoxicidad ex vivo que estos linfocitos T CD8+ activados por dichas vacunas son capaces de matar a las células TC1. La quimioterapia con DTX permitiría entonces una disminución de la expresión de Gal-3 por el tumor para crear un microambiente tumoral permisivo para una inmunoterapia. Aún queda mucho por conocer, pero nuestro estudio ya confirma la utilidad de una terapia combinada para luchar de manera eficiente contra el desarrollo de esta enfermedad.

S214

Biomarcadores salivales para la detección de cáncer oral.

Autores: Mardenlli, Fabiana; Molinas, Karina; Palomino, Judith.

Resumen: La saliva es un fluido biológico esencial, para el mantenimiento de la homeostasis en la cavidad oral, por sus propiedades y características. Esta búsqueda para mejorar los métodos diagnósticos apunta a que sean sensibles, específicos, menos invasivos. El estudio de biomarcadores en saliva que desde una perspectiva molecular proporcionan información adicional al examen clínico e histopatológico, eficazmente. Introducción: La saliva es un fluido corporal de la cavidad oral formado por una mezcla compleja de proteínas y otras moléculas. contiene numerosa información acerca del estado de salud o de enfermedad y, según se está estudiando, los componentes salivales cambian cuando se inicia o aparece una patología. Objetivo: Teniendo en cuenta que el diagnóstico de cáncer oral se realiza en estadios avanzados, se hace necesario el estudio de biomarcadores que se expresen en estadios iniciales de la enfermedad para que puedan ser útiles en el diagnóstico precoz, en este sentido conociendo que el proceso cancerígeno se inicia con cambios a nivel celular es pertinente evaluar aquellos que se han reportado en saliva y están involucrados en el ciclo celular, apoptosis o procesos relacionados. Métodos: Se realizó una revisión sistemática de las bases de datos disponibles en Pub Med- NCBI con artículos publicados desde 2010 hasta 2018. Resultados: Los estudios realizados constataron dos corrientes importantes de investigación en esta área, la proteómica y la genómica que estudian respectivamente, la utilización de las proteínas y componentes genéticos salivales como biomarcadores de interés clínico. El análisis de la saliva tiene como objetivo identificar y seguir el progreso del paciente afectado, evaluando la eficiencia del tratamiento empleado. En la práctica clínica la utilización de biomarcadores salivares como medio de diagnóstico precoz rastrea una lesión neoplásica en sus etapas iniciales y permite al profesional designar un cuadro clínico correcto y asertivo precoz, con el fin de ofrecer al paciente una terapéutica más adecuada y con mayor probabilidad de éxito. Conclusión: La evidencia sugiere que los biomarcadores usos encontrados en la saliva ayuda diagnóstico precoz de enfermedades neoplásicas de la cabeza y el cuello. A medida que las

tecnologías necesarias para la detección de biomarcadores avanzan, la importancia de la saliva como fluido diagnóstico se vuelve más aceptado, ofreciendo una mejora de la salud sistémica y bucal.

S215

Evaluación de la actividad antitumoral de los análogos del calcitriol uvb1 y em1 en xenoinjertos mamarios derivados de pacientes.

Autores: Ferronato, M.J.; Nadal Serrano, M.; Arribas, J.; Bernadó, C.; Arenas Lahuerta, E.J.; Rodilla Benito, V.; Fall, Y.; Vitale, C.; Alonso, E.N.; Guevara, J.A.; Curino, A.C.; Facchinetti, M.M.

Resumen: Introducción: UVB1 y EM1 son análogos no hipercalcemiantes del calcitriol que poseen propiedades antitumorales en líneas celulares cultivadas en 2D in vitro e implantadas in vivo. En los últimos años, los xenoinjertos derivados de pacientes (PDX, Patient-Derived Xenografts) han surgido como una herramienta poderosa para testear la efectividad de nuevas drogas ya que recapitulan la arquitectura tumoral, manteniendo su heterogeneidad celular. Objetivo: Evaluar los efectos antineoplásicos de UVB1 y EM1 en células de cáncer de mama derivadas de PDX HER2 positivos (HER2+) y Triple Negativos (TN). Materiales y métodos: La viabilidad celular se estudió mediante ensayos de cristal violeta en células provenientes del PDX118 (originado a partir de una metástasis en piel de un tumor mamario HER2+), células PDX118 resistentes a Trastuzumab-Emtansine (T-DM1), células del PDX554 (metástasis cerebral de tumor de mama HER2+) y células mamarias derivadas de tumores primarios TN (PDX347, PDX410, PDX454, PDX549, PDX570 y PDX575). Para evaluar la capacidad de formación tumoral las células se cultivaron en 3D, crecidas en matrigel y se midió su viabilidad empleando el kit CellTiter-Glo®. El ciclo celular se estudió mediante citometría de flujo tiñendo las células con yoduro de propidio. La expresión proteica fue evaluada por WB. Los análisis estadísticos se realizaron con ANOVA de dos vías. Resultados: UVB1 redujo la viabilidad de las células del PDX118 parental y de las resistentes a T-DM1 ($p < 0,001$) induciendo un arresto del ciclo celular en la fase G0/G1 ($p < 0,001$). En concordancia con este resultado, UVB1 disminuyó la expresión de ciclina D. Además de afectar la viabilidad celular en cultivo 2D, el análogo disminuyó la capacidad de formación de tumores en cultivo 3D del PDX118 T-DM1 resistente ($p < 0,05$). En relación a los efectos sobre el PDX554, ambos análogos disminuyeron su viabilidad (UVB1: $p < 0,001$, EM1: $p < 0,01$). También afectaron la viabilidad de las células TN de los PDX410, PDX549 y PDX575, y, además, el análogo UVB1 de los PDX347 ($p < 0,001$), PDX454 ($p < 0,01$) y PDX570 ($p < 0,05$). Finalmente, la combinación de UVB1 y un anticuerpo conjugado a una droga (ADC), que se encuentra en fase clínica III, demostró un efecto más potente que el ADC en la reducción de la viabilidad en células de los PDX410, PDX570 y PDX575 ($p < 0,001$). Conclusión: Los resultados sugieren el potencial uso de estos análogos del calcitriol como agentes antitumorales para tratar el cáncer de mama HER2+ y TN.

S216

Mecanismos de acción del gen suicida ycd::yuprt para el tratamiento del melanoma canino.

Autores: Allende, J.B.; Finocchiaro, L.M.E.; Glikin, G.C.

Resumen: Introducción y objetivos: Independientemente de su origen, el melanoma comparte similitudes biológicas en todas las especies. Es un tumor altamente maligno, metastásico y letal que se caracteriza por su rápido crecimiento, invasión local y metástasis temprana. Como paso previo a la investigación clínica veterinaria, nos proponemos estudiar los efectos del tratamiento genético del sistema suicida citosina deaminasa/fosforribosil uracil transferasa fusionadas más 5-fluorocitocina (Ycd::Yuprt/5FC). La enzima Ycd convierte 5FC en 5FU, que termina inhibiendo la replicación del DNA, y su forma fosforilada al procesamiento de rRNA y mRNA. Materiales, métodos y resultados: Se caracterizó el sistema Ycd::Yuprt/5FC y sus efectos tanto en cultivos 2D como 3D sobre líneas de melanoma espontáneo canino. Se estudió el efecto bystander realizando lipofecciones en placas de 6 pocillos con distintas proporciones del gen no terapéutico β -galactosidasa/genes suicida (0/100; 50/50; 75/25; 87,5/12,5) luego de 24h se realizó una resiembra en placa de 96 pocillos y administró distintas dosis de prodrogas. Se analizó el fenómeno de senescencia por el método de la β -galactosidasa endógena. Las células tratadas en monocapa fueron fijadas y teñidas con 5-bromo-4-cloro-3-indolil- β -D-galactopiranosido (X-gal) cada 24 h. Por citometría de flujo se determinó ciclo celular con tinción de yoduro de propidio, apoptosis con annexin V y necrosis por doble marcación. En todos los experimentos que se realizaron por cuadruplicado, la viabilidad celular se evaluó mediante el ensayo de la fosfatasa ácida (APH) y la eficiencia en la lipofección se determinó como el porcentaje de células teñidas de azul con X-gal. Conclusiones: Todas las líneas celulares (8) resultaron sensibles a Ycd::Yuprt/5FC tanto en monocapa como esferoides. Teniendo en cuenta la baja eficiencia de la transferencia genética ($< 5\%$) y que diluciones de hasta el 10% de los genes terapéuticos con uno no-terapéutico no correlacionan con la pérdida de citotoxicidad resulta evidente la presencia de un fuerte efecto bystander. Luego de 4 días de tratamiento alrededor del 80% de las células se encontraron en un estadio avanzado de senescencia. Luego de 72 h de tratamiento se triplica la población de células apoptóticas y necróticas con respecto a los controles. Se proponen futuros estudios clínicos veterinarios con el sistema Ycd::Yuprt/5FC.

S217

Múltiple evidencia indica un rol antitumoral de hemoxigenasa-1 en cáncer de mama.

Autores: Gandini, N.A.; Coló, G.P.; Barrera Lamas, N.; Mascaró, M.; Alonso, E.N.; Fermento, M.E.; Ferronato, M.J.; Guevara, J.A.; Abba, M.; Arévalo, J.; Ibarra, A.; Facchinetti, M.M.; Curino, A.C.

Resumen: Introducción: Hemoxigenasa-1 (HO-1) es una enzima microsomal que cataliza la degradación del grupo hemo y puede translocarse a múltiples compartimentos subcelulares. En el núcleo, HO-1 puede actuar como proteína co-reguladora transcripcional. Además, se ha demostrado que regula procesos relacionados con la progresión del cáncer. Objetivos: Estudiar el rol de HO-1 en el cáncer mamario (CM) humano y estudiar los mecanismos celulares y moleculares que subyacen a la actividad moduladora en esta progresión tumoral. Materiales y métodos: Se emplearon biopsias humanas, modelos animales y cultivos celulares, sobre los que se estudiaron los procesos desregulados en cáncer mediante ensayos WST, incorporación de BrDu y anexina V, migración e invasión, IHC, WB e IF. Resultados: HO-1 se detectó sobreexpresada en las biopsias de CM, estando sus niveles de expresión asociados con un tamaño tumoral reducido (Mann-Whitney U, $p = 0,046$, $N = 96$) y tiempos de supervivencia global más prolongados (prueba Log Rank, $p = 0,004$; $N = 96$). También observamos que HO-1 se asocia con un número reducido de metástasis ganglionares (Chi-cuadrado, $p = 0,0243$, $N = 61$) y niveles más altos de E-cadherina (prueba de Pearson, $p = 0,0026$, $N = 61$). Por el contrario, la localización nuclear de HO-1 se correlacionó con mayor grado tumoral (Chi-cuadrado, $p = 0,05$, $N = 42$) aunque no se asoció significativamente con el tiempo de sobrevida global del paciente (prueba de Log Rank, $p = 0,13$, $N = 40$). Los ensayos in vivo mostraron que la modulación farmacológica y genética de HO-1 reduce la carga tumoral en dos modelos animales de CM. Se observó disminución de la diseminación metastásica (Mann-Whitney U, $p = 0,020$). La activación farmacológica y genética de HO-1 en varias líneas celulares de CM reduce la viabilidad celular induciendo apoptosis (U de Mann-Whitney, $p < 0,05$), arresto del ciclo celular (U de Mann-Whitney, $p < 0,003$) y disminuye la migración, invasión y adhesión celular mediante la modulación de diferentes vías implicadas en la transición epitelio-mesénquima. También, se estudió la actividad enzimática de HO-1 en la fracción nuclear y citoplásmica. Conclusión: Mediante el uso de varias líneas celulares y modelos animales de CM, así como biopsias humanas de CM demostramos que HO-1 presenta actividad antitumoral en CM. Además, nuestros estudios sugieren que la localización subcelular de HO-1 puede explicar los efectos diferenciales observados para la proteína en diferentes tipos de tumores.

S218

El uso de microARNs circulantes como biomarcadores asociados al cáncer de mama y al síndrome metabólico.

Autores: Farré, P.L.; Dalton, G.N.; Piccioni, F.; Massillo, C.; Scalise, G.D.; De Luca, P.; De Siervi, A.

Resumen: El cáncer de mama (BCa) es la principal causa de muerte en mujeres por cáncer en el mundo. El síndrome metabólico (SM) es un factor de riesgo importante en el desarrollo del BCa, dado que correlaciona con tumores de alto grado, una recurrencia más alta y con el desarrollo de metástasis. Los microARNs (miARN) son ARN no codificantes capaces de silenciar la expresión de mARNs que podrían ser útiles como biomarcadores para el diagnóstico y/o pronóstico debido a su capacidad de circular en fluidos corporales. El objetivo del trabajo fue identificar nuevos biomarcadores basados en miARNs circulantes para el diagnóstico del BCa asociado al SM. Utilizamos 30 ratones hembra Balb/c de cuatro semanas de edad que fueron alimentadas en forma crónica con una dieta alta en grasas (DG, $n=15$) o con dieta control (DC, $n=15$). A la semana 15, 10 animales de cada grupo fueron inoculados s.c. en la almohadilla mamaria con 104 células 4T1. Cuando los tumores fueron palpables, 5 animales DC y 5 DG fueron sacrificados (Estadio Temprano: ET). El resto de los animales, una vez que los tumores alcanzaron un volumen de 600 mm³ aproximadamente (Estadio Avanzado: EA), se sacrificaron junto con el grupo de los animales sin tumor (Control: C). Se colectaron sangre y tumores de los animales para la extracción de ARN total. Se analizó mediante la técnica de stem-loop RTqPCR la expresión de diversos miARNs asociados al BCa o al SM. En este trabajo encontramos que la DG aumentó significativamente el peso de los animales y el tamaño tumoral. A su vez, identificamos dos grandes grupos de miARNs asociados al BCa en los alotransplantes; un grupo de miARNs (125b-5p, 21-5p, 106b-5p, 221-3p y 34a-5p) se encontraban aumentados en los animales EA respecto a los ET. El otro grupo, formado por los miARNs 10b-5p, 138-5p, 143-3p, 127-3p, 205-5p, 146a-5p y 195-5p, se encontraron disminuidos en los animales EA respecto a los ET. Curiosamente, el SM aumentó la expresión del miR-195-5p y disminuyó la expresión del miR-146a-5p en el BCa ET. Además, en los miARNs circulantes en plasma de los ratones identificamos: I) que el miR-10b-5p estaba disminuido en plasma de EA versus C; II) los miARNs 195-5p y 106b-5p se encontraban aumentados en DG versus DC en los animales ET; III) los miARNs 195-5p y 106b-5p se encontraban disminuidos en DG versus DC en los animales EA y IV) los miARNs 21-5p, 125b-5p, 138-5p, 205-5p, 146a-5p y 221-3p se encontraban aumentados en DG versus DC en los animales ET.

S701

p63 regula migración, invasión y crecimiento tumoral en Cáncer de Vejiga.

Autores: Zambrano, M.; Sciacca, M.; Langle, Y.; Belgorosky, D.; Agüero, I.; Sandes, E.; Eiján, A.M.; Lodillinsky, C.

Resumen: Ante la necesidad de desarrollar terapias más precisas en cáncer de vejiga se comenzó a clasificar estos tumores según su patrón de expresión molecular, resultando en dos grupos principales: luminales y basales. El significado clínico y las bases biológicas de dichas clasificaciones aún no han sido dilucidados. Los tumores de tipo basal tienen peor pronóstico y se caracterizan por expresar el factor de transcripción p63. Las vías moleculares en las cuales p63 está involucrada aún no están claramente establecidas en esta patología. Hipotetizamos que p63 actúa como un factor protumoral activando vías de señalización involucradas en crecimiento e invasión. Nuestros resultados previos muestran que células silenciadas para p63 presentan menor capacidad migratoria, de degradar matriz extracelular, en conjunto con una disminución en la expresión

MT1-MMP. Se realizó el silenciamiento específico para p63 en la línea celular de cáncer de vejiga MGHU3 mediante el sistema TETON, en el cual la depleción es inducida externamente mediante el tratamiento con doxiciclina (DOX). Se inoculó células MGHU3 shp63 o shNT en el subcutáneo de ratones nude y se les administró o no DOX en el agua de bebida. El volumen fue significativamente menor en los tumores silenciados para p63 con respecto a los controles ($p < 0.05$ shp63 DOX vs shp63 CRL; $p < 0.01$ shp63 DOX vs shNT DOX.) Células UMUC14 fueron silenciadas para p63 mediante el mismo sistema. Las dos líneas celulares se cultivaron en 3D durante 30 días con o sin DOX y se analizó el tamaño de los esferoides. En ambos casos los esferoides silenciados para p63 (DOX) crecieron significativamente menos que los controles (ANOVA con comparaciones de Tukey $p < 0.001$ DOX vs CRL). Basados en la información expuesta podemos concluir que p63 es una proteína esencial involucrada en la progresión tumoral del cáncer de vejiga modulando invasión, migración, crecimiento en 3D y crecimiento tumoral. Esto indicaría que p63 puede ser considerado, directa o indirectamente, como posible blanco terapéutico.

S702

Estudios preclínicos de la combinación del análogo de calcitriol EM1 con paclitaxel en cáncer mamario triple negativo.

Autores: Guevara, J.A.; Ibarra, A.; Ferronato, M.J.; Alonso, E.N.; Coló, G.P.; Fermento, M.E.; Mascaró, M.; Grioli, S.M.; Facchinetti, M.A.; Curino, A.C.

Resumen: Introducción: el cáncer de mama triple negativo (CMTN) no responde a las terapias dirigidas ya que carece de la expresión de los receptores hormonales y de sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico HER2. Por lo tanto, las terapias actuales incluyen fármacos citotóxicos tales como taxanos, que están limitados en términos de extender la supervivencia o mejorar la calidad de vida del paciente. El receptor de vitamina D es un factor de transcripción nuclear cuyo ligando natural, el calcitriol, tiene actividad antitumoral. Desafortunadamente, la utilidad del calcitriol contra el cáncer está limitada por sus efectos hipercalcémicos, por lo tanto, se están desarrollando análogos de vitamina D para tratar de resolver este problema. Nuestro grupo ha sintetizado y probado previamente en ensayos biológicos el análogo de calcitriol EM1, el cual fue eficaz para disminuir la diseminación metastásica en un modelo animal de cáncer de mama independiente de hormonas. Objetivos: estudiar el potencial antimetastático del análogo del calcitriol EM1, y la factibilidad de adicionarlo al citotóxico paclitaxel, actualmente empleado en CMTN. Materiales y métodos: ensayos de viabilidad con recuento manual, ensayo de la herida e invasión a través de transwells con Matrigel en líneas celulares de CMTN 4T1 murinas y MDA-MB-231 humanas, modelo animal de trasplante singeneico de células 4T1 en ratones Balb/C hembras nulíparas de 8 semanas de edad. Resultados: EM1 disminuye fuertemente la viabilidad de la línea celular murina 4T1 CMTN ($p < 0,001$), mientras que no afecta significativamente a la de las células MDA-MB-231. Además, EM1 fue capaz de retardar la migración de células 4T1 en el ensayo del cierre de herida ($p < 0.001$) e inhibir la invasión a través de Matrigel ($p < 0.001$). Los ensayos de combinación posteriores mostraron que EM1 y paclitaxel no mostraron efectos antagonistas en el recuento celular de las células MDA-MB-231. Además, un experimento piloto de trasplante singénico de células 4T1 en ratones Balb/C mostró que los ratones no desarrollaron hipercalcemia u otros signos de toxicidad, después de 30 días de tratamiento con EM1. Es importante destacar que, aunque no se observó reducción en el crecimiento del tumor primario, se obtuvo una disminución significativa en el número de metástasis pulmonares ($p < 0,0024$). Conclusión: estos resultados sugieren que EM1 podría ser un agente eficaz en combinación con paclitaxel en CMTN, al dirigirse al proceso metastásico.

S703

Radioterapia hipofraccionada: fundamentos celulares en cáncer de pulmón.

Autores: Banegas, Y.; Ocolotobiche, E.; Güerci, A.

Resumen: Introducción y antecedentes: El cáncer de pulmón es una patología de mal pronóstico. Constituye a nivel nacional y mundial la principal causa de muerte por tumores malignos. En su abordaje clínico la radioterapia juega un rol central tanto como adyuvante, o como única opción terapéutica. En correlación, el gran avance tecnológico en la obtención de imágenes médicas y en la precisión en la entrega de la dosis, ha permitido recuperar el interés en el hipofraccionamiento. Estos protocolos de terapia radiante podrían modular el fenotipo tumoral no sólo por efectos letales directos, sino también mediante elementos del microambiente tumoral y una mejor respuesta inmune. Así, el objetivo del trabajo fue contribuir a la caracterización de la dinámica celular de esquemas de radioterapia hipofraccionados en relación a los convencionales, en tanto su aceptación ha sido sólo con base empírica. Materiales y métodos: Se utilizó un modelo in vitro, en células A549 de adenocarcinoma de pulmón humano. El diseño experimental consistió en irradiar cultivos en crecimiento exponencial con dosis usadas en radioterapia convencional (2Gy) y en hipofraccionamiento (4, 8, 12, 16 y 20Gy de rayos X), y un control negativo. Luego del tratamiento radiante se evaluó la viabilidad celular por el Ensayo de MTT, la proliferación celular por recuento celular, la capacidad clonogénica por ensayo homónimo y el daño clastogénico por el Ensayo Cometa. Por otro lado, se evaluaron efectos no centrados. Poblaciones celulares irradiadas con 2, 8, 12, 16 y 20Gy fueron incubadas 3 horas a 37°C para generar medio condicionado irradiado, con el que se trataron cultivos receptores no irradiados. Estos se evaluaron por el Ensayo Cometa. Se realizaron 3 experimentos independientes con duplicados para cada ensayo. El análisis de los resultados se realizó por ANOVA de un factor y test de Turkey. Resultados y conclusiones: Los resultados obtenidos a partir de la implementación de las técnicas de capacidad clonogénica, viabilidad y daño al ADN, permiten sugerir que la mayor probabilidad de control tumoral del hipofraccionamiento, en relación a protocolos convencionales, no responde a un modelo

lineal cuadrático, sino a la acción conjunta de efectos target y no centrados que dan soporte a un mecanismo de acción multifactorial más efectivo. Es relevante destacar que, al no observarse diferencias entre las mayores dosis, aplicaciones de 16Gy permitirían el mismo control local que las sesiones de 20Gy.

S704

Vías moleculares involucradas en la migración e invasión celular dependiente de integrinas.

Autores: Coló, G.P.; Fernández Chávez, L.; Haga, R.B.; Gandini, N.A.; Alonso, E.N.; Guevara, J.A.; Mascaró, M.; Curino, A.C.; Fässler, R.

Resumen: Introducción: La habilidad de una célula de adherirse a la matriz extracelular (MEC), tomar información del medio ambiente que la rodea y luego migrar es la clave de varios procesos fisiológicos, homeostáticos y patológicos. Las integrinas son los receptores de membranas por excelencia, capaces de traducir la información de la MEC al interior celular. Se ha descrito que las integrinas $\alpha\text{V}\beta 3/5$ y $\alpha 5\beta 1$ que unen fibronectina (FN) se expresan en niveles muy bajos en las células epiteliales de adulto, pero esta expresión se ha encontrado elevada en distintos tumores. Objetivo: Estudiar la señalización específica de los distintos heterodímeros de integrinas que unen FN y su rol en la activación de factores de transcripción y genes implicados en la migración e invasión celular. Materiales y métodos: Para el desarrollo de este objetivo utilizamos distintas líneas de carcinoma mamario humano y fibroblastos de ratón genéticamente modificadas que solo expresan las integrinas $\alpha\text{V}\beta 3/5$ y/o $\alpha 5\beta 1$. Estudiamos las vías moleculares implicadas utilizando técnicas bioquímicas, de inmunofluorescencia, ensayos de genes reporteros y bioinformática. Resultados: Observamos que los niveles de actina globular y los niveles en citoplasma del coactivador MRTF-A es mayor en las células que expresan solo las integrinas $\alpha\text{V}\beta 3/5$, disminuyendo de esta manera la actividad del factor de transcripción de respuesta a suero (SRF) en un 90% ($p < 0,001$) comparadas con las células que expresan ambas integrinas de unión a FN. Describimos por primera vez mediante la técnica de CHIP que el gen estimulado por interferón (ISG15) es blanco de SRF, y su expresión aumenta la actividad del mismo SRF, la migración e invasión celular en la línea celular MDA-MB-231 comparados con líneas menos invasivas como MDA-MB-468 y MCF-7 ($p < 0,001$). Observamos que los pacientes con cáncer de mama que expresan altos niveles de ISG15 e integrinas $\beta 1$ y αV , tienen una menor supervivencia (Kaplan-Meier HR=2.12 $p=4.9$ e-8). Conclusión: Estos resultados sugieren que las células tumorales con altos niveles de integrinas son seleccionadas en el tumor primario e independientemente a la disminución de los niveles de interferón, pueden mantener la actividad nuclear de MRTF-A/SRF y la expresión de ISG15, promoviendo la migración y metástasis tumoral.

S705

Rol del activador de Rho-GTPasas, GEF-H1, en la progresión del cáncer de mama.

Autores: Fernández Chávez, L.; Haga, R.B.; Alonso, E.N.; Gandini, N. A.; Guevara, J.A.; Mascaró, M.; Grioli, S.M.; Facchinetti, M.A.; Curino, A.C.; Fässler, R.; Coló, G.P.

Resumen: Introducción: Las pequeñas Rho-GTPasas son una familia de proteínas clave en la transmisión de señales provenientes de la Matriz Extracelular (MEC). Estas señales son detectadas por receptores de membrana denominados integrinas, y traducidas por efectores intracelulares. Uno de los principales efectores es RhoA, involucrado en la migración e invasión celular. Su actividad se encuentra finamente regulada por 70 diferentes activadores (GEFs) o inhibidores (GAPs), los cuales se han encontrado sobre-expresados en distintos tumores. Objetivo: Estudiar la señalización específica de las integrinas de unión a fibronectina y las vías moleculares implicadas en la regulación de las Rho-GTPasas en cáncer de mama. Materiales y métodos: Para el desarrollo de este objetivo utilizamos células genéticamente modificadas que solo expresan las integrinas $\alpha\text{V}\beta 3/5$ y/o $\alpha 5\beta 1$, así como líneas humanas de carcinoma mamario (CM). Para estudiar la activación y modulación de las vías involucradas, utilizamos técnicas de bioinformática, espectroscopía de masas, proteómica, ensayos bioquímicos y de inmunofluorescencia. Resultados: Determinamos que el factor intercambiador de guaninas GEF-H1 es el mayor activador de RhoA en células que sólo expresan las integrinas $\alpha\text{V}\beta 3/5$ comparado con otros 11 GEFs detectados ($p < 0,001$). Observamos que la región N-terminal de GEF-H1 puede interaccionar directamente con la región citoplasmática de la integrina $\beta 3$ y no con $\beta 1$. Recientemente se ha descrito que GEF-H1 se encuentra sobre-expresado en ciertos tumores y su actividad depende de su localización sub-celular (citoplasmática o unido a microtúbulos). Observamos diferente localización sub-celular dependiendo de la expresión de integrinas y del potencial invasivo de las células de CM. Así como mayor nivel de expresión en células MDA-MB-231 (U.R.10) comparadas con la línea menos invasiva MCF7 (U.R.1) y MDA-MB-468 (U.R.8). El bloqueo de la expresión de GEF-H1 por CRISP/Cas9 altera la formación de las fibras de estrés y disminuye el tamaño de las adhesiones focales involucradas en la migración celular. Conclusión: Estos resultados demuestran por primera vez que un GEF de RhoA es capaz de interaccionar específicamente con la integrina $\beta 3$ y modular su actividad. Sugiriendo que un aumento de la expresión de ciertas integrinas en células tumorales aumentaría la actividad de Rho-GTPasas involucradas en la remodelación del citoesqueleto de actina, promoviendo la migración, invasión y metástasis tumoral.

S706

Efecto de la levoglucosenona y sus derivados sobre la progresión maligna de células tumorales mamarias humanas y murinas.

Autores: Cammarata, A.; Delbart, D.; Ariza, L.; Costa, M.J.; Taruselli, M.A.; Bechis, A.; Todaro, L.B.; Urtreger, A.J.

Resumen: El cáncer de mama es un importante problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte por tumores en mujeres de países desarrollados. Las terapias convencionales (cirugía, quimioterapia y radioterapia) parecen haber alcanzado una meseta de eficacia terapéutica, por este motivo proponemos el estudio de la levoglucosenona como nueva alternativa para el tratamiento de estas neoplasias. Hasta el momento la levoglucosenona se ha utilizado como base para la síntesis de una amplia variedad de compuestos con diferentes actividades biológicas, sin embargo, su utilidad en oncología permanece inexplorada. Utilizando las líneas tumorales mamarias MDA-MB-231 y LM3 evaluamos el efecto de la levoglucosenona (compuesto 1) y tres de sus derivados (compuestos 2, 3 y 4) en procesos vinculados a la transformación maligna y diseminación metastásica. In vitro analizamos el efecto de los compuestos sobre la adhesión, migración, invasión y secreción de metaloproteasas de matriz (MMPs). Además, desarrollamos in vivo un ensayo de colonización pulmonar utilizando el modelo murino LM3, singenético en ratones BALB/c. Todos los compuestos demostraron un fuerte efecto antiproliferativo, con una Concentración Inhibitoria 50 (IC50) de entre 9 y 16 μ M, obtenida mediante ensayos de MTS. Por citometría de flujo, pudimos evidenciar un aumento en la fracción Sub-G0 del ciclo celular, compatible con la presencia de células apoptóticas. En la línea MDA-MB-231 los compuestos 1 y 2 redujeron el potencial migratorio mientras que los compuestos 3 y 4 también disminuyeron la capacidad adhesiva y la actividad de MMP-9 secretada al medio condicionado ($p < 0,05$, ANOVA). En las células LM3 los compuestos 2, 3 y 4 redujeron la actividad de MMP-9 secretada ($p < 0,05$, ANOVA). Además, el compuesto 2 logró disminuir el potencial invasivo ($p < 0,05$, ANOVA) pero incrementó in vivo el número de nódulos metastásicos pulmonares, aunque los mismos resultaron en su gran mayoría de tamaño pequeño ($p < 0,05$ Kruskal Wallis). Basados en los resultados obtenidos, consideramos que la levoglucosenona y sus derivados podrían constituirse en el futuro en una importante alternativa terapéutica para el tratamiento del cáncer de mama.

S707

La actividad de la vía alternativa de NFkB en el Linfoma de Hodgkin refractario y recaído.

Autores: Gamboa-Cedeño, Angélica María; Castillo, Mariángeles; Otero, Victoria; Schutz, Natalia; Fantl, Dorotea; Cugliari, Silvana; Zerga, Marta; Jauk Vitali, Federico; García Rivello, Hernán; Rojas-Bilbao, Érica; Nuñez, Myriam; Ranuncolo, Stella Maris.

Resumen: La enfermedad refractaria y recaída representa hoy un gran desafío en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH). No existe en estos casos una terapia específica sino la aplicación de distintas combinaciones de drogas citotóxicas que se asocia con alto riesgo de toxicidad. Solo el 50% de los pacientes refractarios o recaídos responde a estos tratamientos de rescate. Esta situación señala la necesidad de comprender mejor la biología molecular de este linfoma y la necesidad de identificar blancos moleculares de terapias dirigidas. Previamente reportamos que el LH requiere del brazo alternativo de NFkB, mediado por Rel-B y NIK, para sobrevivir. Su señalización constitutiva parece estar involucrada en la enfermedad refractaria y en la recaída. Nos propusimos determinar los genes blanco de esta vía de NFkB en LH. Desarrollamos ChIP-Seq en la línea celular humana de LH U-H01 para Rel-A, Rel-B, cRel, p50 y p52. Se analizaron los picos ubicados a una distancia igual a ± 2 kb desde el sitio de inicio de la transcripción. En el caso de Rel-B los picos se encontraron distribuidos sobre 4.509 genes, para cRel sobre 1.994 genes y para Rel-A sobre 830. Hubo solo una superposición del 6% y del 11% entre sitios de unión al ADN de Rel-B con Rel-A y cRel respectivamente. Los resultados de ChIP-Seq se fusionaron con los obtenidos en arrays de expresión, en los cuales se compararon las células U-H01 traducidas con un retrovirus portador de un shRNA inducible para knockear la expresión de Rel-B vs células U-H01 infectadas con el retrovirus, pero sin inducción de la expresión del shRNA. Se consideraron como significativos aquellos genes cuya expresión se encontró más de dos veces aumentada o disminuida y que presentaron un $p < 0.001$. Uno de los genes exclusivamente controlado por Rel-B fue BCL2. Demostramos que la expresión exógena de BCL2 fue capaz de rescatar parcialmente a las células de LH de la muerte inducida por la depleción de Rel-B. También encontramos que BCL2 es útil como marcador de pronóstico en términos de sobrevida global en una cohorte de 96 pacientes con LH [Log Rank Test ($p = 0.002$)]. Rel-B, entre los factores de transcripción de la familia NFkB, juega un rol importante en la enfermedad refractaria y recaída, siendo BCL2 uno de sus principales genes blanco. Consideramos que BCL2 se presenta como un candidato interesante para una terapia blanco-dirigida en el subgrupo de pacientes con LH que exhiben activación constitutiva del brazo alternativo de NFkB.

S708

Extractos de una planta autóctona ejercen un rol antitumoral en células de cáncer colorrectal.

Autores: Soares Machado, Mileni; Panelo, Laura C.; Rosa, Francisco D.; Lira, María C.; Palma, Alejandra G.; Marino, Gabriela I.; Rubio, María F.; Urtreger, Alejandro J.; Costas, Mónica A.

Resumen: Introducción y antecedentes: Aloysia Polystachya (AP) es una planta perteneciente a la familia de las Verbenáceas que se distribuye en América subtropical y norte de Argentina. Especies de Aloysia son utilizadas en medicina como digestivo estomacal, sedativo, anti-depresivo, diurético y actividad antiespasmódica. Hemos demostrado previamente que la tintura madre de AP tiene efecto citotóxico en líneas celulares tumorales humanas, induciendo apoptosis. Objetivo: El objetivo de este trabajo fue investigar si las cancer stem cells (CSC) podrían ser un blanco de la tintura de AP, y, además, su posible acción sensibilizadora o potenciadora de otras drogas quimioterapéuticas, utilizando como modelo el cáncer de colon. Materiales y métodos: Se utilizaron las líneas celulares de cáncer colorrectal: CT26 (ratón) y HCT116 (humano). Fueron

extractos AP, 5 fluoracilo (5-FURA), su combinación o vehículo. Se analizó la expresión de propiedades y marcadores CSC a través de: los niveles de expresión de CD133 (marcador CSC) por RT-PCR, la formación de colonias (ensayo clonogénico) y la capacidad de expulsión de quimioterapéuticos vía MDR (expulsión de HOECHST). La inhibición de la proliferación de AP en combinación con 5-FURA fue determinada por tinción con cristal violeta. Resultados: AP (0, 4625 ug/ml de flavonoides) disminuyó los niveles de CD133 (98%), la formación de colonias ($p<0,01$) y la capacidad de expulsión de drogas quimioterapéuticas ($p<0,05$) respecto de control. Además, aumentó la sensibilidad a 5-FURA (3,5uM) en un 20 % (HCT116), respecto de células tratadas sólo con 5-FURA. Conclusión: El extracto vegetal de *Aloysia Polystachya* posee efecto antitumoral aumentando el efecto de drogas quimioterapéuticas, y es capaz de actuar sobre las CSC, usualmente resistentes a quimioterapia y responsables de la propagación y permanencia del cáncer. Nuestros resultados sugieren que los derivados de plantas autóctonas podrían ser herramientas atractivas para ser investigadas como futuras terapias oncológicas.

S709

Prevalencia de riesgo nutricional en pacientes oncológicos.

Autores: Delgado, F.

Resumen: Introducción: El CA y la malnutrición están vinculados, causando complicaciones y menor respuesta al tratamiento. El primer paso para la detección es la implementación de una herramienta de screening para identificar a los pacientes en riesgo. Objetivos: Estimar la prevalencia de riesgo nutricional. Conocer el diagnóstico nutricional de los pacientes, la pérdida de peso involuntaria, los síntomas que puedan afectar el estado nutricional, el porcentaje que recibió asesoría nutricional. Describir la relación de estas variables con la ubicación del tumor y el sexo. Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal. Muestreo por casos consecutivos. Fueron incluidos los pacientes con diagnóstico reciente, atendidos por primera vez en el Hospital de día de Oncología del H.I.G.A. Güemes, entre el 15/06/2017 y el 15/09/2017. Se calcularon los IC al 95%. Se utilizó el Test de Chi Cuadrado. Resultados: Se analizaron 72 pacientes, 57% mujeres y 43% hombres. La edad promedio fue 58 años. El 51% de las mujeres presentaban CA de mama. En los hombres, el CA más frecuente fue el de pulmón (19%). En mujeres el IMC promedio fue de 27 kg/m² y en hombres, 23 kg/m² ($p=0.003$). Existió una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el diagnóstico nutricional ($p=0.01$) y los hombres presentaron más desnutrición que las mujeres ($p=0.03$). El 56% de los pacientes se encontraban en riesgo. De las mujeres, el 37% presentaba riesgo nutricional, y de los varones, el 81% ($p=0.0005$). Los pacientes con CA de cabeza y cuello presentaban riesgo nutricional en un 88%, los pacientes con CA de tipo digestivo, 86%, CA de pulmón 100%. El 55% de los pacientes con riesgo nutricional presentaban normopeso. Se halló mayor pérdida de peso en los CA de cabeza y cuello, digestivos y de pulmón. Las mujeres con CA de mama y ginecológicos tendieron a aumentar o mantener el peso. El 99% refirió presentar alguna sintomatología que afectaba su alimentación. El 82% no había sido derivado con un Licenciado en Nutrición desde su diagnóstico, de estos el 46% presentaba riesgo nutricional. Conclusión y discusión: Tanto la desnutrición como el sobrepeso afectan el desarrollo y tratamiento de la enfermedad. La evaluación nutricional desde el diagnóstico es fundamental. El peso aislado de un paciente no es suficiente para inferir su estado nutricional. Todos los pacientes oncológicos se beneficiarían con asesoría nutricional a pesar de que pocos son derivados.

S710

Reactivación del retrotransposón line-1 por exposición a pesticidas en glándula mamaria y cáncer de mama.

Autores: Miret, N.; Zappia, D.; Zárate, L.; Pontillo, C.; Chiappini, F.; Lasagna, M.; Cocca, C.; Monczor, F.; Randi, A.

Resumen: El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en mujeres y diversos estudios vinculan la exposición a plaguicidas con el riesgo a desarrollar la enfermedad. El hexaclorobenceno (HCB) fue usado como fungicida y se libera al medio como subproducto de fabricación de otros organoclorados. El clorpirifos (CPF) es un insecticida actualmente en uso en nuestro país y se detecta en aguas y suelos. Si bien estos plaguicidas pertenecen a familias químicas diferentes, ambos se asocian con la carcinogénesis mamaria y activan al Receptor de Hidrocarburos Aromáticos (AhR). Las vías de señalización del Factor de Crecimiento Transformante-beta1 (TGF- β 1) se interrelacionan con el camino del AhR y son activadas por ambos pesticidas. Durante la transformación maligna se induce la expresión del retrotransposón Elemento Nuclear Largo Intercalado-1 (LINE-1), lo que promueve inestabilidad genómica y carcinogénesis. Por esto, se postuló que la expresión y localización de LINE-1 puede ser un factor pronóstico en cáncer de mama. Ligandos del AhR pueden inducir la reactivación de LINE-1 y la transición epitelio mesenquimática vía TGF- β 1/Smad. Nuestro objetivo es dilucidar si la exposición al HCB y CPF produce cambios en la expresión de LINE-1, en células de glándula mamaria NMuMG y de cáncer de mama MDA-MB-231. Para ello, se estudiaron los niveles de ARNm por RT-qPCR y de su proteína ORF1 por Inmunoblot, en lisado total o en las fracciones nucleares y citosólicas. Encontramos que el HCB aumentó la expresión del ARNm de LINE-1 (0,05 μ M $p<0,01$) y de ORF1 (0,05-5 μ M $p<0,05$) en NMuMG. Resulta interesante que la dosis de 0,05 μ M HCB induce el camino TGF- β 1/Smad y la migración de estas células. En cambio, el CPF no produjo alteraciones. En MDA-MB-231, el HCB incrementó la expresión del ARNm de LINE-1 (0,005 μ M $p<0,05$) sin cambios en los niveles de ORF1. Sin embargo, moduló la localización de ORF1, promoviendo la translocación al núcleo (0,005 μ M $p<0,05$) o la retención citosólica (0,5-5 μ M $p<0,05$), dependiendo de la dosis. Por otra parte, el CPF indujo la expresión del ARNm de LINE-1 (0,05-50 μ M $p<0,01$), pero redujo los niveles de ORF1 (50 μ M $p<0,05$) e incrementó su localización citosólica (0,5-5 μ M $p<0,05$), en MDA-MB-231. En conclusión, demostramos que dosis ambientales de ambos pesticidas modulan la expresión de LINE-1, siendo el HCB el que mostró los mayores efectos. Estos hallazgos podrían estar relacionados con alteraciones previamente observadas en procesos como migración celular.

S711

Tecnología metabolómica aplicada al estudio de la interacción de RSUME con la proteína von Hippel Lindau en un modelo in vitro de células de Carcinoma Renal humanas.

Autores: Gurevich Messina, Juan Manuel; Knott, María Elena; Tedesco, Lucas; Elguero, Belén; Pollak, Cora; Arzt, Eduardo; Monge, María Eugenia.

Resumen: RSUME es una proteína inducible por hipoxia, involucrada en la sumoilación de proteínas y que se expresa en tumores neuroendocrinos y von Hippel-Lindau (VHL)-dependientes. Uno de sus blancos es la proteína supresora de tumor VHL (pVHL), que al ser inhibida lleva a la estabilización del Factor Inducible por Hipoxia 1a (HIF-1a). Como consecuencia, aumenta la expresión de proteínas relacionadas con la glucólisis y la angiogénesis, lo que conlleva a la progresión del cáncer. En este sentido, se ha demostrado que el silenciamiento de RSUME tiene un efecto anti-tumorigénico in vivo. Estos hallazgos hacen de esta proteína un candidato clave para el entendimiento del desarrollo de los tumores donde se encuentra expresada. La metabolómica es un campo emergente especializado en el análisis global de metabolitos proveniente de un sistema biológico. Una de las plataformas analíticas más utilizadas en metabolómica es la espectrometría de masas (MS) debido a su alta sensibilidad, resolución y capacidad de identificar moléculas con alta exactitud. Dicha técnica acoplada a cromatografía líquida de ultra alta performance (UHPLC) permite la detección al nivel de trazas de miles de metabolitos en matrices complejas. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto de RSUME en el metabolismo celular por tecnología metabolómica mediante un estudio no dirigido (nontargeted). Se partió de la línea celular 786-O (VHL -/-; RSUME +/-), que fue transfectada con vectores de expresión de VHL y/o de silenciamiento de RSUME o sus vectores controles para generar clones estables de las siguientes 4 variantes genéticas (n=30 para cada variante): VHL -, con expresión de RSUME; VHL-, silenciado para RSUME; VHL +, con expresión de RSUME; VHL+, silenciado para RSUME. Las líneas celulares fueron crecidas e incubadas overnight con medio de cultivo fresco. Se separó el medio condicionado (exometaboloma) y se extrajeron los metabolitos intracelulares (endometaboloma) por sonicación. En ambos sistemas se precipitaron y removieron las proteínas y se prepararon controles de calidad utilizando alícuotas de todas las muestras. Una vez analizadas las muestras por UHPLC-MS, se obtuvieron las matrices de variables asociadas a los perfiles metabólicos correspondientes al endo y al exometaboloma. Luego del curado de las matrices se procedió al análisis estadístico multivariado. Actualmente, se está trabajando en la obtención de paneles de variables discriminantes entre clases para su posterior identificación.

S712

Mecanismos involucrados en la sensibilización a metformina mediante la inhibición de la g6pdh en células de melanoma.

Autores: Arbe, M.F.; Agnetti, L.; Glikin, G.C.; Finocchiaro, L.M.E.; Villaverde, M.S.

Resumen: La mayoría de las células tumorales emplean de manera diferencial el metabolismo respecto de las células normales exacerbando no solo la vía glucolítica (mecanismo conocido como "efecto Warburg"), sino también el ciclo de Krebs (TCA) y la vía de las pentosas fosfato (PPP) permitiéndoles incrementar el fenotipo maligno. Previamente, nuestro grupo describió un efecto citotóxico sinérgico en ocho líneas de melanoma humano utilizando metformina (MET, inhibe el complejo I de la cadena mitocondrial e indirectamente mTOR) en combinación con 6-aminonicotinamida (6AN, inhibe la G6PDH, enzima limitante de PPP). El objetivo del presente trabajo fue determinar la variación en los parámetros metabólicos y los mecanismos desencadenados por la utilización de MET en combinación con 6AN. Este estudio se realizó en tres líneas celulares de melanoma humano, hM1 (BRAfV600E) y hM4 (BRAfV600R) ambas establecidas a partir de tumores provenientes de pacientes de IOAHR y A375 (BRAfV600E), una línea comercial. Las células tratadas tanto con 6AN como con la combinación MET/6AN mostraron un menor consumo de glucosa y una menor producción de lactato respecto de las tratadas con MET o células control (ambos parámetros evaluados mediante espectrofotometría con kits comerciales). Como parte de los mecanismos promovidos medimos los oxidantes intracelulares (sonda DCF-DA) y el potencial de membrana mitocondrial (sondas TMRM y Mitotracker CMXRos) por citometría de flujo. Observamos que a corto plazo MET/6AN promovió la despolarización de la membrana mitocondrial y aumentó los oxidantes intracelulares. En contraste, las células que sobrevivieron a largo plazo exhibieron una hiperpolarización mitocondrial. También, pudimos determinar un incremento en la complejidad intracelular en células tratadas con MET/6AN. Por otro lado, al evaluar los mecanismos de apoptosis y necrosis mediante Anexina V-IP y la tinción NA-BrEt pudimos determinar que las células tratadas con MET/6AN exhibieron un aumento de los eventos apoptóticos tardíos o necróticos junto con un aumento en la población Sub G0 al evaluar el ciclo celular. En su conjunto, nuestros resultados sugieren que la combinación de metformina junto a la inhibición de la G6PDH conduce a la muerte celular con una drástica pérdida del metabolismo glucolítico, alteración de la funcionalidad mitocondrial y un desbalance oxidativo.

S713

La inhibición de survivina modula la autofagia en líneas celulares de cáncer de páncreas.

Autores: Mihalez, C.; Levermann, M.; Costantino, S.; Papademetrio, D.; Álvarez, E.

Resumen: Los tumores de páncreas son altamente resistentes al tratamiento quimioterápico. La droga utilizada, gemcitabina, tiene acción citostática sobre el tumor. Resultados previos de nuestro grupo de trabajo, indican que el tratamiento con gemcitabina, aumenta los niveles de expresión de survivina, acompañado de un aumento de la autofagia basal. Observamos que la inhibición farmacológica de survivina disminuye el nivel de autofagia celular e incrementa el porcentaje de muerte por apoptosis de las células tratadas con gemcitabina. A partir de estos resultados, nos propusimos obtener una línea celular knock down para survivina (Survivina -/-), de manera de estudiar el efecto de su regulación negativa sobre la sensibilidad al tratamiento con gemcitabina, en presencia o ausencia de 3-MA (inhibidor del flujo autofágico). Como resultados, en primera instancia, fue posible establecer una línea celular MiaPaCa-2 Survivina -/-. También, determinamos que la modulación de la expresión de survivina, no modifica los niveles basales de apoptosis celular ni siquiera luego del tratamiento con 3-MA ($p > 0.05$); esto se correlaciona con una disminución de los niveles de LC3-II en MiaPaCa-2 Survivina -/- vs MiaPaCa-2 WT determinado por Western Blot ($p < 0.001$) y con una reducción del número de autofagosomas en células transfectadas con RFP-LC3 en la línea celular knock down vs la wt ($p < 0.05$). Esto otorgaría un rol potencial a survivina confiriéndole capacidad para modular la autofagia y favorecer así la quimioresistencia al tratamiento de las células MiaPaCa-2. Por último, se trataron las células con gemcitabina (10, 100 y 1000 $\mu\text{g/ml}$) y se determinó el porcentaje de células apoptóticas mediante TUNEL, observando que, luego de modular negativamente a survivina no se encuentran diferencias en el porcentaje de células TUNEL + con o sin tratamiento con 3-MA, ni tampoco se favorece la inducción de muerte por apoptosis luego de 72 horas de tratamiento ($p > 0.05$); mientras que en la línea wt, la inhibición de la autofagia produce la sensibilización de las células a la acción pro-apoptótica de la gemcitabina ($p < 0.001$). Nuestros resultados indican que la falta de survivina disminuye el nivel de autofagia celular. Esto reduce la resistencia ofrecida por la célula tumoral, logrando un mejoramiento en la respuesta al tratamiento quimioterapéutico con gemcitabina.

S714

Efecto del tratamiento combinado con Lapatinib y Ácido Trans Retinoico (ATRA) sobre células madre tumorales mamarias de líneas celulares de HER2 negativas.

Autores: Taruselli, M.A.; Bechis, A.; Costa, M.J.; Urtrejer, A.; Todaro, L.B.

Resumen: Las células madre tumorales (CSC) presentan resistencia tanto a la quimioterapia como a la radiación y son consideradas semilla de la metástasis. En busca de valorar las CSC como nuevos blancos terapéuticos, nos propusimos evaluar: A) la expresión del receptor HER2 en la subpoblación stem/progenitora de las líneas 4T1, MCF7 y T47D y B) los efectos de los tratamientos, en forma simple o combinada, con Lapatinib y ATRA sobre el crecimiento de mamoesferas primarias de las tres líneas celulares. A partir de lisados totales de células provenientes de monocapa y mamoesferas primarias, se realizó un Western Blot para evaluar la expresión del receptor HER2. Determinamos que dicho receptor se encuentra sobreexpresado en la subpoblación CSC de las tres líneas. Por otro lado, mamoesferas primarias fueron tratadas por 96 hs con 1 μM de Lapatinib y 1 μM de ATRA para las 4T1; 2 μM de Lapatinib y 1 μM de ATRA para las T47-D; y 5 μM y 1 μM de ATRA para las MCF-7. El tratamiento con ATRA como monodroga o combinado con Lapatinib logró disminuir significativamente el diámetro de las mamoesferas de la línea 4T1 ($p < 0.05$ ANOVA), observándose signos de muerte celular con el tratamiento combinado. En las líneas MCF7 y T47D, si bien se observa una disminución en el diámetro con el tratamiento combinado, esta disminución no logra ser estadísticamente significativa. En el presente trabajo demostramos que la población stem de líneas HER2 negativas sobreexpresan dicho receptor. Además, el tratamiento combinado con Lapatinib y ATRA logró reducir el crecimiento de las mamoesferas 4T1. Nuestro trabajo provee evidencia in vitro para el potencial uso de la terapia combinada de Lapatinib y ATRA en tumores HER2 negativos, teniendo como principal blanco a las células madre tumorales.

S715

Respuesta a la quimioterapia de Cancer Stem Cells (CSC) de un modelo murino de cáncer de vejiga invasivo.

Autores: Agüero, E.I.; Belgorosky, D.; Langle, Y.V.; Zambrano, M.; Sciacca, M.; Lodillinsky, C.; Sandes, E.O.; Lerner, B.; Pérez, M.S.; Eiján, A.M.

Resumen: Introducción: El cáncer de vejiga (CaV) es uno de los tumores más comunes del tracto urogenital masculino y una importante causa de muerte a nivel mundial. El cáncer de vejiga invasivo es el de peor pronóstico. El tratamiento estándar es la cistectomía radical, aunque se están intentando tratamientos conservadores para brindar una mejor calidad de vida a los pacientes. Esto implica la resección transuretral (RTU) del tumor, seguido de radioterapia y quimioterapia. CSC son una población celular minoritaria en el tumor cuya presencia se ha asociado a la falta de respuesta al tratamiento. El desarrollo de un ensayo in vitro que pueda predecir la respuesta al tratamiento, sería de utilidad traslacional para pacientes con esta patología. Objetivo: Evaluar la modulación de las CSC de una línea murina de CaV invasor (MB49-I) bajo tratamiento con drogas quimioterápicas como Doxorubicina y Cisplatino. Resultados: A través de un ensayo de viabilidad celular por MTS en monocapa, se obtuvieron las concentraciones mínimas inhibitorias (IC50) para Doxorubicina (0,1 μM) y Cisplatino (9 μM). Se realizó un ensayo de formación de esferas en condiciones de baja adhesión, un método aceptado para cuantificar la CSC y las mismas fueron tratadas con las IC50 obtenidas. La eficiencia de formación de esferas de MB49-I control fue del 13%. Ambos tratamientos redujeron dicha eficiencia en un 95% ($p < 0,0001$) y el tamaño de las esferas (Doxorubicina: 36%; Cisplatino: 57%) ($p < 0,0001$). El análisis cuantitativo por qPCR del gen de pluripotencia Oct-4 mostró que la Doxorubicina incrementó

dicha expresión (185%), mientras que el tratamiento con cisplatino lo inhibió (25%) con respecto al control. Ambos quimioterápicos inhibieron el número de CSC, sin embargo, su actividad sobre la expresión del marcador de pluripotencia, fue diferente. El estudio de crecimiento in vivo de esferas bajo estos tratamientos nos dará información de relevancia sobre su potencial tumorigénico.

S716

Melanoma en animales de compañía: estudios in vitro de la modulación del metabolismo bioenergético como estrategia terapéutica.

Autores: Pan, M.; Arbe, M.F.; Glikin, G.C.; Finocchiaro, L.M.E.; Villaverde, M.S.

Resumen: Introducción y antecedentes: Según la OMS, la incidencia del melanoma continua en aumento. Si bien, tanto el anticuerpo monoclonal Ipilimumab como Vemurafenib se presentaron como terapias exitosas, no todos los pacientes responden y la mayoría desarrolla rápida resistencia. Resulta prioritario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. En este aspecto, las marcadas alteraciones en el metabolismo de las células tumorales podrían ofrecer nuevos blancos moleculares. El melanoma canino y felino comparte similitudes biológicas con el melanoma humano favoreciendo el desarrollo de modelos preclínicos. Objetivos: Estudiar el efecto citotóxico y los mecanismos desencadenados por la modulación del metabolismo energético celular mediante la combinación de metformina (MET, inhibidor de la OXPHOS) con 2-desoxiglucosa (2DG, inhibidor de la glucólisis) o 6-aminonicotinamida (6-AN, inhibidor de la vía de las pentosas) en células de melanoma canino y felino. Materiales y métodos: Se utilizó una línea celular de melanoma felino (Dc) y otra de melanoma canino (Sc) previamente establecidas en nuestro laboratorio. Las células se sembraron en placas de 96 wells y luego de 24 h, se realizaron experimentos a distintas concentraciones de MET (0,1-10 mM), 2DG (0,5-10 mM) o 6-AN (1-100 µM) y se calculó la IC50s. Por otro lado, se agregaron concentraciones cercanas a los valores de IC50s de cada modulador y se combinaron entre sí. Las células tratadas se incubaron por 48 h (mecanismos) o 5 d (viabilidad). La viabilidad se determinó indirectamente (APH) mientras que se utilizaron sondas específicas para evaluar oxidantes intracelulares (DCF) y vesículas ácidas (NA) por citometría de flujo. Resultados: Ambas líneas de melanoma mostraron una disminución de la viabilidad dependiente de la concentración luego de los tratamientos con 2DG y MET ($p<0.05$), mientras que solo Sc fue afectado por 6AN ($p<0.05$). Además, encontramos que las combinaciones de MET/2DG y MET/6AN resultaron de mayor efectividad que los tratamientos individuales ($p<0.05$). Respecto a los mecanismos involucrados, encontramos que las combinaciones de MET/2DG y MET/6AN aumentan los oxidantes intracelulares ($p<0.05$) y las vesículas ácidas ($p<0.05$), lo que sugiere un proceso de autofagia. Conclusión: Nuestros resultados alientan a continuar con los estudios de la inhibición del metabolismo energético tumoral como un posible blanco terapéutico para el melanoma espontáneo en animales de compañía.

S717

Vía de señalización de Glipicano-3 (GPC3) implicada en la inhibición de la progresión tumoral mamaria.

Autores: Guereño, M.; Fernández, D.; Cercato, M.; Peters, M.G.

Resumen: GPC3 es un proteoglicano regulado negativamente en tumores de mama. Empleando la línea celular de adenocarcinoma mamario murino LM3 demostramos que éste actúa como un supresor metastásico. Presentamos evidencias indicando que GPC3 inhibe las vías Wnt canónica y Akt, mientras que activa las cascadas Wnt no canónica y MAPKp38. Sin embargo, la secuencia jerárquica a través de la cual el glipicano modula estas vías no había sido determinada. El objetivo del trabajo fue estudiar el mecanismo molecular involucrado en el efecto GPC3 sobre la progresión tumoral mamaria, centrándonos en la señalización Wnt canónica. Además, investigamos las relaciones entre las vías moduladas por este glipicano. Confirmamos mediante la determinación de los niveles citoplasmáticos de β -Catenina y de su actividad transcripcional, que GPC3 inhibe la señalización Wnt canónica, tanto autocrina como paracrina. Demostramos por qPCR microarrays que el glipicano es también capaz de modular la señalización Wnt de manera genómica. De los 84 genes examinados, solo Wnt5b (no canónico) se reguló positivamente en las células LM3-GPC3, 66 genes estuvieron regulados negativamente (varios Fzds, LRP5/6, DVL1 y 2, entre otros), y la expresión de 17 no se modificó (incluidos varios factores Wnt). Nuestros resultados indicaron que GPC3 se secreta, lo que sugiere que sería capaz de competir con factores Wnt o interactuar con ellos -impidiendo que se unan a sus receptores- inhibiéndose así la señalización Wnt canónica. Demostramos que la inhibición de Akt inducida por GPC3 es necesaria para la activación de la vía Wnt no canónica, así como para la inhibición de la canónica, pero no tiene efectos sobre la señalización MAPKp38. Por su parte, la activación de MAPKp38 fue requerida para la regulación positiva de la vía Wnt no canónica y para la inhibición de las vías Akt y Wnt canónica. La inhibición de la cascada Wnt canónica fue esencial para la downregulación de la vía Akt, como para la activación de las señalizaciones MAPKp38 y Wnt no canónica. Demostramos que JNK, además tener un importante papel en la vía Wnt no canónica, regula la señalización canónica. La actividad Wnt no canónica participó también en la activación de la vía MAPKp38, aunque no tuvo efectos en la actividad Akt. En resumen, demostramos que GPC3 se secreta y actúa a través de una intrincada red de señalización. Del equilibrio de estas interacciones, surge la inhibición de la diseminación metastásica.

S718

TNF contribuye con la transformación maligna inducida por RAC3.

Autores: Soares Machado, Mileni; Panelo, Laura C.; Rosa, Francisco D.; Lira, María C.; Marino, Gabriela I.; Alvarado, Cecilia V.; Urtreger, Alejandro J.; Rubio, María F.; Costas, Mónica A.

Resumen: Introducción y antecedentes: RAC3 es un coactivador de receptores esteroideos y factores de transcripción, siendo un oncogén importante en el desarrollo tumoral. Trabajos previos de nuestro laboratorio, demostraron que citoquinas inflamatorias aumentan su expresión y que altos niveles de RAC3 pueden transformar células no tumorales cancer stem cells (CSC). Objetivo: El objetivo de este trabajo fue investigar si la citoquina inflamatoria TNF podría contribuir al efecto transformante de RAC3 preservando o aumentando las propiedades stem. Materiales y métodos: Líneas celulares humanas HEK293 (riñón embrionario humano, no tumorales) o sobreexpresando RAC3 (tumorales) y otras líneas celulares tumorales (HeLa y T47D, silenciando o no RAC3) fueron estimuladas con TNF (10 ng/ml) o vehículo y se analizaron propiedades mesenquimáticas, migratorias, invasivas y señales que contribuyen al fenotipo CSC. Resultados: Observamos que TNF potencia los efectos por sobreexpresión de RAC3, favoreciendo el fenotipo mesenquimático, a través de la disminución de E-cadherina ($p<0,05$), aumento de Vimentina ($p<0,05$) (ambos por WB) y SNAIL (qPCR) ($p<0,05$) y aumento de la capacidad de migración (ensayo de la herida) ($p<0,05$) y la producción de metaloproteasas (zimografía) ($p<0,05$). Además, en condiciones de alta expresión de RAC3, TNF indujo la translocación nuclear de β -Catenina (IFI) así como la actividad transcripcional de TCF- β -Catenina (ensayo reportero Luciferasa) ($p<0,05$). Todas estas acciones fueron significativamente disminuidas por sulfasalazina, inhibidor de IKK. Conclusión: TNF potencia la acción transformante de RAC3 favoreciendo el fenotipo mesenquimático y cascadas de señal dependientes de NF- κ B y β -Catenina, ambas involucradas en la preservación de este fenotipo. Por lo tanto, el microambiente inflamatorio podría contribuir para la iniciación y propagación de tumores, aumentando la expresión de RAC3 y luego potenciando su acción biológica.

S719

La Tiosemicarbazona N4-aryl sustituida T2 modula la invasividad y la diferenciación celular en un modelo murino de cáncer de mama triple negativo.

Autores: Sólamo, Aldana; Soraires Santa Cruz, M. Cristina; Loaiza Pérez, Andrea; Bal de Kier Joffé, Elisa; Finkielstein, Liliana; Callero, Mariana.

Resumen: El cáncer de mama triple negativo (TN) representa una necesidad clínica urgente aún no resuelta en cuanto a las opciones de tratamiento debido a su naturaleza agresiva y a la falta de blancos terapéuticos adecuados. Las tiosemicarbazonas son compuestos sintéticos que exhiben varias actividades farmacológicas. Previamente, encontramos que T2, una tiosemicarbazona sustituida en el N4, inhibe algunas de las propiedades relacionadas con la metástasis en las células murinas 4T1 de cáncer de mama TN. En el presente trabajo, investigamos la acción de T2 sobre la invasión tumoral y el estado de diferenciación de dichas células. Además, exploramos los efectos de T2 sobre la expresión de microARNs (miRs) con el fin de comenzar a dilucidar los mecanismos anti-tumorales de T2. Inicialmente, encontramos que el tratamiento con T2 disminuyó significativamente la capacidad invasiva in vitro de las células 4T1 respecto de las células de control no tratadas, según lo determinado por un ensayo en transwell (T2 2.5?M = $44.7 \pm 18\%$ y T2 10?M = $32 \pm 3\%$ del control). Por otro lado, mediante técnicas de fluorescencia y análisis por microscopía confocal observamos cambios en el citoesqueleto de las células 4T1 ya que el tratamiento con T2 indujo la pérdida de las fibras de stress de F-actina y provocó una re-localización de esta proteína en una distribución principalmente cortical. Además, mediante inmunofluorescencia encontramos un marcado aumento de la expresión de E-cadherina y una disminución en la de la Actina de Músculo liso, resultados que sugieren una modulación hacia un fenotipo más epitelial por parte de T2. Finalmente, investigamos la expresión de dos miRs relacionados con invasión y metástasis en otros tumores. Mediante Stem Loop PCR observamos que T2 aumentó significativamente la expresión de miR-200c (T2, 10?M = 2.9 ± 3 veces respecto del control) mientras que disminuyó la expresión de miR-182 (T2, 10?M = $21.7 \pm 3\%$ respecto del control) en células 4T1. En conclusión, nuestros resultados muestran que, sumada a su actividad citotóxica, T2 inhibe la invasión e induce un estado de mayor diferenciación celular. Asimismo, resulta interesante que estos efectos se asociaron a una modulación opuesta de miR-182 y miR-200c. De acuerdo con evidencias publicadas por otros autores en las que estas moléculas actúan como moduladores de invasividad y de la transición epitelio-mesenquimática, estos hallazgos colocan a miR-182 y miR-200c como posibles blancos moleculares de T2.

RESÚMENES PRESENTACIÓN POSTER INVESTIGACIÓN QUIRÚRGICA

S402

Rol de la cirugía oncoplástica en el tratamiento actual del cáncer de mama.

Autores: Bianchi, F.; Cavallero, J.; Sturla, O.; Albaposse, S.; Ursino, H.; Mansilla, D.; Berman, G.; Ipiña, J.M.; Armanasco, E.; Azar, M.E.; González, E.

Resumen: En la actualidad la cirugía oncoplástica cobra especial importancia en el tratamiento del cáncer de mama en varios aspectos: el aumento en las indicaciones de mastectomía reductoras de riesgo y en las pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante, que dependiendo la respuesta oncológica podrán acceder a un tratamiento oncoplástico. Las técnicas quirúrgicas propuestas para hacer frente a los problemas arriba mencionados son clasificadas como "Cirugía Oncoplástica". Objetivo: Estimar la incidencia de cirugías oncoplásticas realizadas en el Departamento de Mastología en los últimos 4 años. Se revisarán indicaciones, técnicas, resultados oncológicos y estéticos. Materiales y métodos: Es un estudio observacional retrospectivo y descriptivo. Se reportan 134 pacientes a los que se le realizaron técnicas oncoplásticas entre el 1 de

septiembre de 2014 y el 31 de agosto de 2018. Se incluyeron pacientes que realizaron tratamiento neoadyuvante, cirugía primaria o recaídas y a las que se le realizaron mastectomías reductoras de riesgo (MRR). Se excluyeron pacientes con diagnóstico de carcinoma inflamatorio de la mama y reconstrucción mamaria diferida. Resultados: Se realizaron 136 cirugías oncoplasticas mamarias de un total de 700 cirugías oncológicas en el periodo comprendido entre 1 de septiembre de 2014 y 31 de agosto de 2018. Se utilizaron diferentes técnicas, entre las que se destacan: Mastoplastias terapéuticas, Mastectomías con conservación de piel (SSM), de complejo areola y pezón (NSM), cirugía conservadora + lipotransferencia inmediata y colgajos. Las indicaciones varían de acuerdo a la ubicación de la lesión, la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la relación volumen mamario/tumor, radioterapia previa, tabaquismo y otras comorbilidades. Es de vital importancia en nuestro grupo el trabajo multidisciplinario, la marcación prequirúrgica de la paciente y la adecuada evaluación oncológica. Conclusión: Basándonos en nuestra experiencia, podríamos concluir que la cirugía oncoplastica ha demostrado óptima seguridad oncológica, menor impacto psicológico respetando la imagen corporal. Todo esto atribuido a los avances en las técnicas utilizadas, en los materiales protésicos y un adecuado entrenamiento del equipo quirúrgico. La estrategia quirúrgica debe tener en cuenta la preferencia de la paciente, una adecuada elección de la técnica y táctica quirúrgica, teniendo en cuenta que los factores de decisión oncológica son vitales para un óptimo resultado.

S403

Metastasectomía y ablación por radiofrecuencia en metástasis hepática de Tumor Neuroendócrino.

Autores: Mazars, Lucas; Flores, María; Daglio, Eduardo; Sánchez, Pablo.

Resumen: Introducción: La citorreducción quirúrgica y el bloqueo endocrino son los pilares para alcanzar una óptima sobrevida a largo plazo en los pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendócrino gastroenteropancreático con metástasis hepáticas. Objetivo: Determinar el beneficio de la citorreducción >90%, sin requerimiento de R0, por medio de distintas técnicas, como las resecciones hepáticas y el uso de la ablación por radiofrecuencia (ARF). Material y método: Estudio de caso clínico. Paciente de 50 años con diagnóstico de (TNE-GEP) Estadio IV de intestino delgado asociado a metástasis hepáticas. En contexto de cirugía bariátrica laparoscópica se constatan lesiones hepáticas que se biopsian, e informa infiltración por tumor escasamente diferenciado. La Inmunohistoquímica evidencia Tumor Neuroendócrino (CKAE1/AE3, Cromogranina, Sinaptofisina, CDX2, positivos). Adjunta RNM en la que se observan múltiples lesiones focales hepáticas bilobares compatibles con secundarismos y PET/TC-Ga-DOTA-NOC que visualiza varias imágenes nodulares hipodensas hipercaptantes (SuvMax: 46,1) en ambos lóbulos, siendo la mayor en S IV de 30x33mm y en topografía intestinal foco hipercaptante (Suv : 4). Cromogranina A: 83ng/ml. Comienza con octeótride mensual y es derivada a IOAR para definir conducta. Se define en ateneo multidisciplinario la conducta quirúrgica: ecografía intraoperatoria + enterectomía + metastasectomía de múltiples lesiones, la mayor de 45mm en S IV y ablación por radiofrecuencia de lesión en S III a 5 cm de superficie hepática, próxima a bifurcación portal. Conclusión: Los TNE-GEP son un grupo heterogéneo e infrecuente que se caracterizan por su origen en células enterocromafines y potencial función hormonalmente activa. El 20% se presenta con enfermedad metastásica sincrónica y otro 40% lo hará en el transcurso de la enfermedad. El rápido y agresivo manejo quirúrgico de las metástasis está asociado a una significativa sobrevida global en comparación a las metástasis no tratadas (5 años SG 40-90 % vs 24-52%). Los márgenes positivos no están asociado a una peor SG, por lo que el objetivo es realizar una cito reducción >70-90% del volumen tumoral. Para ello contamos con opciones quirúrgicas que incluyen resecciones hepáticas (anatómicas y no anatómicas) y ARF para lesiones irresecables, que presentan con similar mediana y SG a 5 y 10 años (160 meses, 90 y 70% y 123 meses, 84 y 55%, respectivamente).

S404

Detección del Ganglio Centinela en cáncer de cuello uterino. Incorporación de la fluorescencia con verde de Indocianina (ICG).

Autores: Lay, L.; Zucchella, D.; Nico, A.; Zeff, N.; Sánchez, A.; Cuellar, S.; San Martin, G.; Zarlenga, C.; Lupo, E.; Gianni, S.; Ostojich, M.

Resumen: La técnica de Ganglio Centinela (GC) ha logrado disminuir la morbilidad asociada a las linfadenectomías sistemáticas y ya es un estándar de tratamiento para cáncer de mama, vulva y melanoma. En el caso de neoplasias uterinas los múltiples sitios de drenaje bilateral aumentan la dificultad del método y han retrasado la estandarización del procedimiento. Nuevas técnicas combinadas con tecnecio 99 (Tc99), azul patente y verde de indocianina (ICG) han mejorado la detección ganglionar. En junio 2017 se implementó por primera vez con éxito en la Argentina en el Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR) el uso de ICG y una cámara de inmunofluorescencia para detección de Ganglio Centinela en Cáncer Ginecológico bajo protocolo de investigación. El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia en la detección de GC en estadios iniciales de Cáncer de Cuello Uterino (CCU) con la técnica combinada ICG, azul patente y radioisotópica con tc 99 evaluando la sensibilidad de cada método en la detección y detección bilateral del GC. Materiales y métodos: Se reclutaron pacientes atendidas en el IOAR entre enero 2017 y Agosto 2018 con diagnóstico de CCU en estadio quirúrgico con indicación de investigación ganglionar: estadios FIGO IA1 con infiltración vasculo linfática, IA2 y IB1. Se realizó marcación prequirúrgica con Colorante azul patente, ICG, Tc-99 y la identificación quirúrgica del GC con guía visual, guía acústica Gamma Probe o Sentinella y Cámara fluorescente multiespectral para cirugías laparotómicas o sistema de alta definición fluorescente laparoscópico Karl Storz. Los ganglios centinela fueron estudiados por congelación de manera intraoperatoria y

mediante hematoxilina y eosina e Inmunohistoquímica en diferido. Se almacenaron los datos en una base de datos ad hoc y fueron analizados con SPSS. Resultados: Se reclutaron hasta el momento 15 pacientes, la mediana de edad al diagnóstico fue de 41 años (RIQ 36-41), 2 estadios 1A2 y 17 1B1, mediana de tamaño tumoral 17mm (RIQ 10-28), 93% escamosos. El 30% de las cirugías fue laparoscópica y en 71% se realizó la tinción con los tres colorantes, en todos los casos se utilizaron al menos dos. En el 100% de las pacientes se logró detección bilateral de ganglio centinela, con un número promedio de ganglios de 4, 2 derechos y 2 izquierdos. La tasa de detección fue 78,6% para el azul, 100% para el Tc99 y 100% para el ICG. Mientras que la tasa de detección bilateral fue 42,9% para el Azul, y 100% para el Tc99 y el ICG. Todos los ganglios resecados fueron negativos en la congelación y en los estudios postoperatorios. No se presentaron efectos adversos relacionados con ninguno de los tres colorantes. Conclusión: El presente trabajo reporta la experiencia inicial del uso de fluorescencia para detección de Ganglio Centinela en la Argentina con tasas de sensibilidad iguales a la LRI. El agregado de ICG al Tc99 contribuye en la visualización ganglionar durante el acto operatorio, facilitando la labor del cirujano y acortando los tiempos quirúrgicos.

S405

Detección del Ganglio Centinela con Trazador Híbrido Verde de indocianina + 99mTc-coloide. Nuestra primera experiencia.

Autores: Cuellar, S.; Zeff, N.; Lay, L.; Sánchez, A.; Zucchella, D.; Lupo, E.; Zarlenga, C.; San Martín, G.; Gianni, S.; Ostojich, M.

Resumen: Introducción: En 1997 el IOAR inició su experiencia en la técnica del ganglio centinela (GC) en cáncer de vulva dentro de un protocolo de investigación, utilizando azul patente al 3% y luego la Linfografía Radioisotópica (LRI) con 99m Tc-coloide. A partir de 2012, finalizada la curva de aprendizaje, se dictó conducta en base al estado del GC. En 2017, dentro de un protocolo, se incorporó el verde de indocianina (ICG) para detección del GC. Con el objetivo de optimizar la técnica se inició la experiencia con ICG + 99m Tc-coloide como híbrido radioactivo y fluorescente. La unión de ICG al radiocoloide aumentaría el tiempo de su permanencia en el GC disminuyendo su migración a linfonodos del segundo escalón preservando ganglios "no centinelas", mejorando y simplificando la técnica. Objetivo: Presentar el primer caso de detección del GC con el marcador híbrido. Materiales y métodos: El trazador híbrido se administra intradérmico entre 20-24 hs previas a la cirugía. Se inyecta en 4 cuadrantes peritumoral 0.6 ml a una concentración de 2.5 mg/ml de ICG conteniendo 500 uCi de radiocoloide. Resultados: Paciente de 59 años, presenta en 2016 exéresis de carcinoma de vulva, de 1.8 x 1 cm, márgenes positivos fuera de IOAR, consulta por cirugía incompleta, se decide realizar GC bilateral y múltiples biopsias del lecho vulvar (negativas), en 01/2017 se realiza GC izquierdo (negativo) y vaciamiento inguinal derecho por no hallarse GC (0/10), en dicha cirugía se utilizó como marcador azul patente y 99m Tc-coloide. La paciente intercorre con recidiva local en 04/2018. Se realiza exéresis radical que informa carcinoma escamoso de 2 mm, con infiltración de 1.8mm, márgenes libres. En estudios prequirúrgicos se evidencia adenopatía inguinal derecha de 14 mm, PAAF de la misma negativa. Con dichos resultados se realiza GC izquierdo y luego vaciamiento ganglionar (recidiva central). Se utiliza para detección del GC la técnica combinada, se inyecta el híbrido el día previo a la cirugía y azul patente al 3% intraoperatorio. Se detecta el GC con los 3 trazadores, AP negativa por congelación, dado los antecedentes y recaída central, completa vaciamiento inguinal (0/9). La paciente continúa en control, evoluciona favorablemente. Conclusión: El trazador híbrido combina los beneficios de ambas modalidades, permitiendo obtener imágenes prequirúrgicas e intraoperatorias, sin efectos secundarios adicionales, aumentando la permanencia en el GC disminuyendo la extirpación de Ganglios no centinelas.

S406

Carcinoma escamoso perianal, presentación atípica.

Autores: Mas, A.; Bolettieri-Hatfield, J.O.; Bianco, A.C.; Ruiz, H.D.; López, V.

Resumen: Paciente femenina de 68 años de presenta en 2014 una tumoración inguinal izquierda duro petrea adherida a planos profundos, a la cual se le realiza exéresis obteniendo como resultado la anatomía patología metástasis de carcinoma escamoso pobremente diferenciado. En los Posteriores exámenes de ginecología y Coloproctología no se obtuvieron resultados positivos ni indicio de tumor primario, por lo que es derivado a oncología quien indican tomografía de abdomen y pelvis y Pet-SC sin nada relevante en los informes. Por lo que se decide continuar con los controles periódicamente, por lo que dos años más tarde, se evidencia en hora 5 lesión nodular ulcerada perianal. Se programa la exeresis de la misma en dando la anatomía patológica arroja como resultado un tamaño tumoral 1,5 cm. CARCINOMA ESCAMOSO POCO DIFERENCIADO, NO QUERATINIZANTE. Estadio IIIB. Debido a los controles periódicos y la detección temprana del tumor primario, se realizó luego del tratamiento quirúrgico, un tratamiento oncológico de Nigro obteniendo una remisión de la enfermedad hasta el día de la fecha. Por lo expuesto, es importante de tener en cuenta que la patología perianal puede no solo presentarse localmente, sino también a distancia por lo que es de relevancia tener en cuenta como en toda patología oncológica el drenaje linfático y las primeras estaciones de drenaje de los mismo. Ya que como se menciona en el caso clínico es una presentación atípica del mismo debido que la metástasis manifiesta clínicamente dos años antes que la patología de base.

S407

Segmentectomía por colangiocarcinoma intrahepático.

Autores: Flores Cabaleiro, M.; Mazars Odone, L.; Daglio, J.E.; Sánchez P.

Resumen: El colangiocarcinoma intrahepático (iCCA) representa el 10% de los tumores de la vía biliar y el segundo cáncer de hígado primario más común, después del HCC. Su incidencia y tasa de mortalidad se encuentra en aumento en las últimas décadas y varía geográficamente siendo las tasas más altas en oriente y más bajas en occidente. La cirrosis y la hepatitis viral crónica son factores de riesgo reconocidos, sin embargo, se informan hallazgos contradictorios en cuanto a la asociación con HBV o HCV. Paciente de sexo femenino, de 56 años. Con antecedente de lesión hepática en estudio desde 2017, por la que se realizó TC y RM de abdomen, sin que se tomara conducta. En marzo de 2018 comienza con dolor en hipocondrio derecho, en ecografía abdominal describen imagen hepática inespecífica, luego TC de abdomen sin contraste que informa imagen de 86mm de diámetro, con dos calcificaciones centrales, compatible con hepatocarcinoma variante fibrolamelar. En mayo 2018 ingresa al IOAHR. Se realiza laboratorio: CEA 6.29, CA19.9 47.7, hepatograma s/p. Nueva TC Multislice de Tórax Abdomen y Pelvis con contraste EV informa "gran formación nodular en el segmento IV del hígado compatible con lesión proliferativa aparentemente primaria, del cual es conveniente conocer su histología". Se decide realizar segmentectomía con sospecha de iCCA y ante la presunción de resecabilidad se descarta la opción de biopsia. Durante ecografía IOP se evidencia compromiso de segmentos V y VI por lo que se realiza Segmentectomía IV, V y VI + Colectomía + Linfadenectomía. Se recibe informe de anatomía patológica: Colangiocarcinoma Intrahepático con márgenes positivos, Ganglios negativos. Se decide en ateneo indicar Adyuvancia con Capecitabine + Radioterapia de los márgenes de sección. Continúa tratamiento en provincia de Salta. La combinación de TC y RM es excelente para diagnóstico y evaluar compromiso hepático, vascular y ganglionar. En cuanto al tratamiento partimos de la premisa de que la única opción curativa es la hepatectomía con 2cm de margen negativo, aunque como factor aislado, cuando la resección completa es factible el margen quirúrgico parece ser menos importante como predictor de recaída. Sólo el 20% de los pacientes son candidatos a cirugía, con un 10% de SG a 5 años. El estudio BILCAP apoya el uso de capecitabine adyuvante, y aunque no existen datos de estudios aleatorizados, se recomienda el uso de QT y RT adyuvante combinados para los casos de cirugías R1 por márgenes positivos.

S408

Metástasis Ovárica de Adenocarcinoma de vesícula biliar.

Autores: Baz, C.; Sánchez, A.; Sánchez, P.; Lupo, E.; Cuellar, S.; Lay, L.; Ostojich, M.

Resumen: Objetivo: Describir dos casos clínicos de baja prevalencia. Materiales y métodos: Presentamos dos pacientes con diagnóstico de cáncer vesicular con metástasis ovárica, atendidas en IOAR (2012-2018). Resultados: primer paciente: 58 años, cáncer de vesícula biliar en 2009, AP: adenocarcinoma bien diferenciado con Células en Anillo de Sello. IHQ: CK 7 y CK 20 positivos. Derivada a IOAR en 2012 por dolor y distensión de 1 mes de evolución. Ecografía: formaciones sólidas en ambos ovarios y ascitis. TAC: masa heterogénea en pelvis asociada a ascitis. VEDA y VCC normales, aumento leve de CEA y CA 125. Examen físico: masa tumoral pelviana. Se realizó Anexectomía Bilateral. AP: infiltración por Adenocarcinoma con IHQ vinculable a origen biliar. La paciente discontinúa controles. Segundo caso, 46 años con antecedente de litiasis vesicular. Consulta fuera de IOAR por dolor abdominal en marzo 2018 que no cede con analgésicos. Ecografía: hígado con imágenes sólidas de 9 x 6 cm y ascitis. En abril consulta a IOAR, examen físico: masa abdominopelviana de 25 x 25 cm. Disnea progresiva, hipoventilación en hemitórax derecho. TAC: derrame pleural derecho, en hígado dos formaciones heterogéneas, segmento IV b en íntima relación con pared vesicular que tiene engrosamiento con incremento de realce con contenido litiasico, otra en segmento V, en ovarios dos imágenes heterogéneas de 16 cm cada una, VEDA y VCC normales. CEA: 119 y CA125: 371. VATS y Biopsia Pleural negativa para atipia. Laparotomía exploradora: implantes peritoneales, dos formaciones anexiales de 20 x 20 cm y a nivel hepático proceso neoformativo que involucra vesícula biliar y segmentos IV b y V. Se realiza biopsia hepática y anexectomía, congelación: metástasis en ovario de adenocarcinoma de probable origen digestivo. AP final: anexos e hígado: Metástasis de Adenocarcinoma con Sectores de Células en Anillo de Sello. IHQ: Inmunofenotipo Vinculable a Origen Biliopancreático. Se envía a Cirugía abdominal y oncología para realizar tratamiento oncoespecífico. Conclusiones: Este tipo de metástasis son de difícil diagnóstico por congelación ya que simulan un tumor primario de ovario. Clínicamente debe sospecharse en pacientes con masa tumoral compleja bilateral, asociados a coleditis y rango etario joven. El pronóstico es siempre desfavorable, con una sobrevida menor a 1 año. El diagnóstico temprano y una citorreducción completa, es la mejor opción para la paciente. El uso de HIPEC podría mejorar la sobrevida.

S409

Liposarcoma retroperitoneal gigante.

Autores: Llanos, P.; Quilidrian, S.; Cervelo, G.; Nikisch, L.; Gerino, J.; Daffinoti, A.; Daglio, E.; Chapela, J.

Resumen: Los sarcomas corresponden al 1% de los tumores del adulto y solo el 15% se localizan en el retroperitoneo. Al igual que el resto de los sarcomas su curso clínico es variable y depende de la histología y grado de diferenciación. Los dos tipos más frecuentes son el liposarcoma (40%) y el leiomiomasarcoma (28%). El tratamiento quirúrgico es de elección, no obstante, esta posibilidad se da solamente en el 70 al 80% de los pacientes. En un gran porcentaje, requieren resecciones en bloc junto a estructuras vecinas lo que hace técnicamente más complejos. Se presenta caso de liposarcoma retroperitoneal gigante de 60 x 60 x 50 cm y 26 Kg que requirió una cirugía de estas características y que hasta la fecha no presenta signos de recidiva.

S410

Tratamiento quirúrgico de liposarcoma mediastinal gigante.

Autores: Nieri, A.; Mansilla, D.; Moretti, L.; Thompson, L.

Resumen: Introducción: Los liposarcomas (LS) son tumores malignos de origen mesenquimal que representan menos del 1% de los tumores mediastinales. Son de crecimiento lento, por lo que los síntomas aparecen cuando alcanzan gran tamaño y producen la compresión de estructuras vecinas. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa y ésta, junto con el tamaño, el grado de diferenciación y la ubicación, constituyen los factores pronósticos más importantes. Objetivo: Presentar el caso de un voluminoso liposarcoma mediastinal y su resolución quirúrgica. Materiales y métodos: Presentación de caso Resultados: Masculino de 45 años, que consulta por tos y disnea progresiva. Se realiza Tomografía (TC) de tórax que evidencia voluminosa formación mediastinal, con proyección hacia la derecha. AngioTC que muestra dicha lesión rodeando la vena cava superior (VCS), sin infiltrarla, con compromiso del tronco venoso braquiocéfálico izquierdo (TVBCI), y en íntimo contacto con el pericardio, arteria pulmonar derecha (APD) y pulmón izquierdo. Eco Doppler, sin alteraciones en árbol vascular y cavidades cardíacas, y Fibrobroncoscopía con desplazamiento de la vía aérea hacia la derecha y disminución de la luz traqueal a expensas de colapso parcial de la pared posterior. Biopsia: tumor mesenquimático. Abordaje quirúrgico: esternotomía media y toracotomía anterior derecha sobre el 5° espacio intercostal. Hallazgo: gran masa tumoral que, ocupando el mediastino anterior, desplazándose hacia la derecha y rodeando la VCS y la APD, con buen plano de clivaje; compromiso del TVBCI, el cual es ligado para resección en bloque de la pieza, en conjunto con el pericardio, el cual se veía comprometido por la lesión. Exéresis de la totalidad de la masa y reparación del defecto pericárdico con material protésico multifilamento, parcialmente reabsorbible. Tubos de avenamiento pleural bilaterales. Informe anatomopatológico: LS bien diferenciado de tipo esclerosante, con componente desdiferenciado, que alterna con áreas de necrosis. Inmunohistoquímica positiva para S100 en componente bien diferenciado y negativa para AML, Desmina y CD34. Conclusión: El LS mediastinal es un tumor mesenquimático raro, que se presenta más frecuentemente en hombres y se diagnostica cuando alcanza gran tamaño y produce síntomas por compresión de las estructuras vecinas. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, que puede combinarse con quimioradioterapia para reducir el riesgo de recurrencias.

S411

Rabdomiosarcoma pleomórfico suprarrenal.

Autores: Piñeiro Rossi, M.; Brzezinski, M.; Malagrino, H.; Ortiz, F.; Nardone, R.; Tsou, C.; Trapani, R.

Resumen: Objetivos: Describir un caso clínico de baja prevalencia. Materiales y métodos: Reporte de caso Introducción: Los sarcomas de tejidos blandos son tumores malignos que pueden surgir de cualquiera de los tejidos mesodérmicos, describiéndose más de 100 diferentes y pudiendo localizarse en extremidades (50%), tronco y retroperitoneo (40%) o cabeza y cuello (10%). Son tumores poco frecuentes con una incidencia de 1,8-5/100.000 por año. El rabdomiosarcoma constituye el 50% de los sarcomas de tejidos blandos. Existen pocos casos descritos en la literatura de leiomiomas y rabdomiosarcomas originados a partir de tejidos adrenales. Resultados: Se presenta una paciente que fue atendida en nuestra institución en el año 2018. Paciente de 45 años que consultó por dolor epigástrico de 3 meses de evolución. Ecografía 21/02: Masa ocupante en polo superior de riñón izquierdo. TC 27/02: Masa mixta retroperitoneal de 14x10x12cm. Marcadores de feocromocitoma negativos. TC 24/04: En retroperitoneo izquierdo masa heterogénea de 15x15x12cm que sobreeleva el diafragma. Desplaza riñón izquierdo sin plano de clivaje. 03/05 Embolización prequirúrgica. 07/05: Resección de tumor suprarrenal izquierdo, nefrectomía izquierda y esplenectomía. Resección R0. AP: neoplasia mesenquimática. IH rabdomiosarcoma pleomórfico. Se realiza TC de estadificación 28/06: A nivel subfrénico retroperitoneal izquierdo masa heterogénea de 14x11mm que desplaza cámara gástrica y colon. Ganglio adyacente de 24x34mm. Formación en fosa ilíaca izquierda en íntima relación con psoas de 56x36mm y otra centro pelviana de 22x16mm. Paciente evoluciona con deterioro del estado general. TC 03/08/18 con progresión a nivel pulmonar, masa que desplaza cámara gástrica y masa sólida en retroperitoneo izquierdo. Se interpreta como recidiva. Conclusiones: Los sarcomas adrenales son neoplasias se presentan como masas abdominales, frecuentemente asintomáticas o con síntomas por invasión de tejidos adyacentes. Los pacientes inician los estudios en atención primaria con estudios de imágenes. La cirugía continúa siendo el pilar fundamental en el tratamiento siendo determinante en la sobrevida la calidad de ésta, dada por el estado de los márgenes microscópicos. Si bien esta patología es extremadamente rara, consideramos importante su consideración en el diagnóstico diferencial de lesiones adrenales no funcionantes, así como el trabajo multidisciplinario para el tratamiento y control evolutivo de estos pacientes.

S412

Rehabilitación oral en pacientes con defectos maxilares y mandibulares. Serie de casos y revisión de la literatura.

Autores: Rodríguez, Y.L.; Masquijo Bisio, P.A.; Venditti, M.E.; Adan, R.; Rzepka Valsangiacomo, M.

Resumen: Introducción y antecedentes: El cáncer de Cavidad Oral es la sexta causa de muerte alrededor del mundo. La cirugía con intenciones curativas sigue siendo hoy en día el abordaje primario. Las secuelas funcionales y estéticas que traen aparejados dichos tratamientos deben ser resueltas, para lograr una rápida inserción a la vida de relación de los pacientes. Son por ello el Odontólogo general y el Cirujano Maxilofacial, actores indispensables en el equipo interdisciplinario de salud.

Objetivo: El propósito del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura y presentar la experiencia de la Unidad Funcional de Cabeza y Cuello, del Instituto Oncológico Ángel Roffo en la implementación de las diferentes técnicas rehabilitadoras, en pacientes oncológicos, que han sido sometidos a cirugías ablativas de cavidad oral. **Materiales y métodos:** Se presentan 6 casos clínicos de pacientes con defectos tanto en maxilar superior como en mandíbula, rehabilitados protésicamente mediante la utilización de técnicas con diferente grado de complejidad, ajustadas a las necesidades estructurales, funcionales, estéticas y psíquicas de cada paciente en particular. **Resultados:** Caso clínico 1: Paciente con defecto de Brown tipo IIb, rehabilitado con prótesis removible tipo swing lock, de retención dentomucosa. Caso clínico 2: Paciente desdentado total bimaxilar, sometido a cirugía de velo de paladar, rehabilitado mediante la utilización de implantes oseointegrados de anclaje cigomático y confección de prótesis implantomucosoportada. Caso clínico 3: Paciente con defecto de Brown tipo IIId reconstruido mediante prótesis mucosoportadas. Caso clínico 4: Defecto mandibular reconstruido mediante un injerto Microvascularizado de peroné inmediato y rehabilitación implanto protésica diferida. Caso clínico 5: Paciente con defecto de Brown tipo IIb rehabilitado mediante prótesis parcial removible obturatriz de acrilato. Caso clínico 6: prótesis parcial removible inferior por defecto mandibular. **Conclusiones:** Concluimos la necesidad de integrar al odontólogo y al cirujano maxilofacial en el equipo interdisciplinario de Salud. Es importante la rehabilitación del componente bucal, para mejorar la calidad de vida del paciente. Los resultados satisfactorios de los diferentes sistemas han sido documentados con un buen pronóstico a largo plazo, lo que permite avalar su utilización.

S413

Analgesia intraoperatoria con opioides subaracnoideos para cirugía mayor abdominal y pélvica.

Autores: Gómez, L.A.; Escalante, M.L.; Vera, L.G.

Resumen: Introducción y antecedentes: La analgesia subaracnoidea (AS) con opioides, principalmente morfina, es una herramienta establecida para el tratamiento del dolor postquirúrgico. Durante la práctica habitual los pacientes reciben además de la AS, opioides adicionales intravenosos rutinariamente durante el intraoperatorio, probablemente porque no existe disponibilidad en todos los ámbitos de monitores para medir la profundidad anestésica, administrándose muchas veces más anestésicos de lo que el paciente realmente necesita. Durante el presente estudio utilizamos la medición del índice bispectral (BIS) para mantener una adecuada profundidad anestésica y los signos de activación del sistema nervioso simpático, como indicadores de analgesia inadecuada. Fue nuestra hipótesis de trabajo que, dado que la AS se realiza previo al inicio de la cirugía, su acción analgésica podría ser suficiente per sé o reducir el requerimiento de analgésicos durante el intraoperatorio. **Objetivo:** Evaluar la analgesia AS combinando un opioide de acción rápida y breve (fentanilo) con otro de inicio lento, pero de duración prolongada (morfina) en cirugías abiertas (no laparoscópicas) oncológicas del abdomen y/o pelvis con duración mayor a 3,5 horas. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 7 pacientes con edad media 39,3 años (rango 18-53). Al ingreso a quirófano se realizó AS con morfina 7-10mcg/kg + fentanilo 0,3-05mcg/kg. Durante cirugía se consideraron como signos de analgesia inadecuada, aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial sistólica del 15% y/o reducción del 15% del índice de perfusión. Aquellos pacientes positivos al menos en 2 de estas mediciones recibieron analgesia adicional. Se ajustó la dosis de sevoflurano para mantener valores de BIS entre 40 a 60. **Resultados:** Los procedimientos tuvieron una duración media de 347 minutos (210-480). Seis pacientes mostraron signos de analgesia adecuada durante la incisión quirúrgica y el intraoperatorio. Un paciente requirió analgesia adicional ante la incisión inicial y durante el intraoperatorio, por lo que recibió remifentanilo 0,1mcg/kg/min. **Conclusión:** La administración de AS provee analgesia clínicamente útil para cirugías abdominales y pélvicas de alto impacto, evitando la necesidad de opioides en el intraoperatorio o reduciéndola a un mínimo. La información del monitoreo de la profundidad anestésica puede ser útil para titular la administración de anestésicos y de opioides intraoperatorios.

S414

La combinación de bloqueos de la pared abdominal con opioides subaracnoideos brinda analgesia intraoperatoria eficaz para cirugía de citorreducción y quimioterapia hipertérmica.

Autores: Gómez, L.A.

Resumen: Introducción y antecedentes: La cirugía de citorreducción más quimioterapia hipertérmica (HIPEC) produce intenso dolor somático (laparotomía xifopubiana) y visceral (resección peritoneal y de órganos abdominales sumada a irritación por la quimioterapia) siendo uno de los procedimientos abdominales más dolorosos. Observaciones previas sugerían que la morfina subaracnoidea (SA) podría brindar analgesia visceral prolongada y que esta podría complementarse con la adición de un opioide de acción rápida (fentanilo) y con un bloqueo de la pared abdominal, dado que la morfina no alcanza su acción máxima hasta los 150 minutos luego de su inyección. **Objetivo:** Evaluar la analgesia intraoperatoria resultante de combinar analgesia SA con fentanilo-morfina con anestesia local del plano transversus abdominis (TAP) en pacientes tratados con HIPEC. **Materiales y métodos:** Se incluyeron 3 pacientes I, II y III de 25, 52 y 65 años respectivamente con diagnóstico de mesotelioma (I) y de pseudomixoma peritoneal (II y III). Tres horas antes de la inducción recibieron pregabalina 150mg, paracetamol 1g y maltodextrina 25g PO. Al ingreso a quirófano se realizó analgesia SA con morfina 7mcg/kg (I) o con morfina 7mcg/kg + fentanilo 0,3mcg/kg (II y III) y, luego de la inducción anestésica, el bloqueo subcostal oblicuo bilateral ecoguiado del TAP con bupivacaína 1,5mg/kg.

Durante la cirugía se consideraron como signos de analgesia inadecuada, implicando necesidad de administrar opiáceos, aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial sistólica del 15% y/o reducción del 15% del índice de perfusión. La profundidad anestésica se monitorizó con el índice bispectral, ajustando la dosis de sevoflurano para mantener valores entre 40 a 60. Resultados: Los procedimientos duraron 615 (I), 1360 (II) y 647 (III) minutos. El paciente I requirió fentanilo 0,1mg en el intraoperatorio; los pacientes II y III no requirieron suplementos analgésicos. La ausencia o el mínimo requerimiento intraoperatorio de opioides es sumamente favorable respecto a lo comunicado por otros autores que han reportado, en pacientes sometidos a HIPEC, un consumo intraoperatorio de 0,2 a 5,2mg fentanilo utilizando anestesia general o anestesia general más analgesia epidural torácica. Conclusión: La combinación de analgesia espinal con bloqueo TAP provee adecuada analgesia intraoperatoria a pacientes que son tratados con HIPEC. Estos beneficios podrían aplicarse en otras cirugías abdominales mayores.

RESÚMENES PRESENTACIÓN POSTER INVESTIGACIÓN CLÍNICA

S415

Carcinoma sarcomatoide de pulmón tipo pseudomesotelioma. Reporte de caso y revisión bibliográfica.

Autores: Macharashvili, I.; Ortega Chahla, E.; Pujovich, S.; Zatta Cobos, G.; Carrizo, F.; Pérez, E.C.

Resumen: Introducción: El carcinoma sarcomatoide de pulmón (CSP) constituye un grupo de neoplasias que representa el 0.1 a 0.4% de los tumores de pulmonares, caracterizadas por presentar histología de NSCLC con diferenciación sarcomatoide. El diagnóstico preoperatorio resulta un desafío asociándose a peor pronóstico, con limitadas opciones terapéuticas. Objetivos: Realizar análisis descriptivo de un caso clínico de un paciente con CSP de crecimiento pleurotrópico. Compararse dichos hallazgos con los reportados en la bibliografía. Materiales y métodos: Se describe el caso basado en el análisis de una historia clínica de nuestra institución. Se realizó revisión de bibliografía sobre CSP. Resultados: Paciente masculino de 64 años comienza con dolor costal. TC de tórax: lesión en arcos costales derechos que involucra pleura, sin invasión pulmonar. Biopsia. AP: Neoplasia maligna con diferenciación mesenquimática. Se realiza resección de block costal desde 4ta a 6ta costilla, pleurectomía. AP: Carcinoma poco diferenciado tipo sarcomatoide. Presenta paraplejía. RNM de columna: compromiso de T1 a T10 con lesión de PB que infiltra médula. Conclusión: El CSP es un tumor extremadamente infrecuente con mayor incidencia en hombres y tabaquistas. Tiene dos formas de presentación, una parenquimatosa y una endobronquial. Inusualmente, como ocurre en el caso, se presenta como un nódulo periférico (a veces indetectable) con ávido crecimiento hacia pleura y pared torácica recubriendo el pulmón sin afectarlo. Se lo denomina carcinoma pseudomesoteliosarcomatoso y obliga a realizar el diagnóstico diferencial con mesotelioma sarcomatoide. La IHQ es el pilar para la identificación del CSP. La positividad de marcadores epiteliales y de queratina, con negativización de marcadores mesoteliales, confirma el diagnóstico. El CSP se asocia a peor pronóstico en comparación al adenocarcinoma y carcinoma escamoso (OS 9.9, 25.2 y 16.8 meses respectivamente) con sobrevida a 5 años de 15%. Presenta un curso agresivo, con rápida recaída local luego de la resección. Patrón metastásico similar a NSCLC. Poca información existe en cuanto al tratamiento. Se han realizado estudios comparando 1L basado en platino vs sin platino, evidenciando leve aumento de OS (7.3 vs 5 meses), sin cambios en el PFS (2 meses). En conclusión, se describe una infrecuente patología, que requiere un diagnóstico preciso por presentar múltiples diagnósticos diferenciales, con poca sobrevida y sin evidencia de un tratamiento eficaz.

S416

Diseminación neural a SNC de carcinoma epidermoide de piel: reporte de un caso y revisión bibliográfica.

Autores: Arzuaga, M.C.; Aimo, I.; Macharashvili, I.; Domínguez, M.; Ortega, E.; Pujovich, S.; Zatta Cobos, G.; Pérez, E.C.

Resumen: Introducción: Los carcinomas de piel no melanomas constituyen los tumores más prevalentes de toda la economía, siendo el de células escamosas (CCE) segundo en frecuencia, pero biológicamente más agresivo que el de células basales. Afecta piel fotoexpuesta, comúnmente cabeza y cuello de hombres blancos mayores. Ocurre por proliferación maligna de células queratinizantes epidérmicas o sus apéndices. Tiene una diseminación más rápida y severa pudiendo generar destrucción local de tejidos blandos, cartílago y hueso. La mayoría se diagnostican tempranamente y curan con tratamiento local. Una minoría metastatiza a estructuras regionales, predominantemente ganglios linfáticos. La invasión del sistema nervioso central (SNC) por CCE es rara y poco documentada. Objetivos: Analizar descriptivamente un caso clínico evaluado en la sala de internación de clínica oncológica. Comparar dichos hallazgos con los reportados en la bibliografía. Materiales y métodos: Análisis descriptivo tipo serie de casos de diseminación neural de CCE y revisión sistemática de la literatura. Resultados: Paciente masculino de 62 años, comienza con dolor periorbitario y lesión eritematosa malar derecha. Biopsia: CCE infiltrante. Se realiza cirugía. AP: CCE infiltrante de 0.8 x 0.4 x 0.25 cm. Márgenes comprometidos. IOAHR. Se realiza resección de pared anterior de seno maxilar y piso de órbita derecha por técnica de MOHS. AP: Nervio infraorbitario y hueso: infiltración por CCE moderadamente diferenciado, queratinizante. Márgenes comprometidos. Realiza radioterapia adyuvante (6000 cGy). Tras PLE de 20 meses presenta diplopía y visión borrosa en OD. RNM: recaída maseterina derecha, pterigoidea y esfenoidal con compromiso de grasa y músculos periorbitarios. Realiza 1L con 5-FU, cisplatino y cetuximab. Posterior 13° ciclo presenta compromiso imagenológico en V par derecho, tronco y

protuberancia. Realizó una 2L con paclitaxel con resultados desfavorables. Conclusión: El CCE suele ser una patología localizada y de buen pronóstico. La invasión del SNC es extremadamente rara identificándose algunos factores de riesgo como: invasión perineural y localización periorbitaria, como se aprecia en nuestro caso clínico. Los síntomas neurológicos consisten en dolor periorbitario, diplopía y visión borrosa. El tratamiento quirúrgico es el gold standard. La radioterapia adyuvante se indica ante compromiso perineural, ganglionar y márgenes positivos. La quimioterapia incluye esquemas basados en 5-FU, cisplatino y cetuximab.

S501

Meningitis carcinomatosa: una complicación infrecuente en carcinoma diferenciado de tiroides.

Autores: Calabretta, J.M.; Iglesias, L.; Quintans, F.; Carrera, J.M.; Giglio, R.; Califano, I.

Resumen: La meningitis carcinomatosa (MC) es una complicación infrecuente, de difícil diagnóstico, tratamiento limitado y mal pronóstico, extremadamente infrecuente en cáncer de tiroides. Caso clínico: Paciente de 60 años, sexo femenino, diagnóstico de carcinoma folicular de tiroides. Presentó en su seguimiento metástasis óseas metacrónicas (cuerpo de cuarta vértebra cervical, clivus y esternón respectivamente) tratadas con yodo 131 (dosis acumulada total: 550 mCi), radioterapia 3D y pamidronato endovenoso. Posteriormente metástasis pulmonares múltiples que progresan. Se indicó sorafenib 800 mg/día. Evolucionó con respuesta parcial y lesiones óseas estables. Luego de 6 meses se constató paresia de pares craneales IX, X y XII. Sin cambios en resonancia magnética (RMN) del sistema nervioso central. Ante sospecha de MC, se inicia corticoterapia empírica, por imposibilidad de realizar punción lumbar (PL) diagnóstica. Evolucionó con lesión de pares craneales VI y III izquierdo. RMN 3 TESLA: refuerzo irregular de meninges. Con diagnóstico clínico e imagenológico de MC se suspendió sorafenib y se continuó con cuidados de soporte. Conclusión: La MC es una entidad rara, de mal pronóstico con supervivencia promedio de 2 a 4 meses a pesar de su tratamiento. Se describe más frecuentemente en carcinomas de pulmón, mama, melanoma y linfomas. Solo hay un caso publicado al momento de MC secundaria a carcinoma de tiroides. Los tratamientos específicos de la MC están limitados por la capacidad de lograr concentraciones útiles en la localización y la toxicidad de las mismas. Si bien en otros tumores hay referidos tratamientos con quimioterapia intratecal, no hay evidencias que avalen su uso en cáncer de tiroides. No hay referencia sobre el uso de inhibidores de tirosina quinasa en estos casos.

S502

Simulación de SPECT Paratiroides con fantasmas de tecnología 3d. Adquisición en rango 180° vs 360°.

Autores: Sanabria, Pablo; Veliz, E.M.; Virzi, Nicolás; Benítez, Enrique; Rodríguez, Eduardo.

Resumen: En el presente trabajo se diseñó y probó un fantoma fabricado con tecnología 3d PLA. El mismo simula la anatomía y fisiología tiroidea y paratiroidea. Dado que el SPECT -CT de paratiroides está indicado para la localización de adenomas, adenocarcinomas, hiperplasias y otras patologías paratiroides. Se hace imprescindible poner a punto los parámetros de adquisición del sistema SPECT-CT para estudiar una glándula cuyo tamaño es muy inferior a la resolución de los equipos. Una de las cuestiones a resolver es adquirir en rango de 180° vs 360°. La primera opción significa menor tiempo, pero se puede perder calidad de imagen. Materiales: fantoma diseñado con tecnología 3d con material PLA, cilíndrico con dos insertos que simulaban las tiroides de 10 ml cada uno. Dos insertos que simulaban las lesiones paratiroides de 0,3ml de volumen cada una ubicadas en el inferior de cada inserto tiroideo. 100 uci (microcuries) de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (^{99m}Tc -Tecnecio pertechnetato) y 10 a 20 uci (microcuries) de $^{99m}\text{TcO}_4^-$ en cada inserto paratiroideo. Equipo SPECT GE Infinia Hawkeye. Se adquirieron las imágenes manteniendo todos los parámetros iguales excepto el rango que fue 180° y 360° con y sin autocontorno, con y sin corrección de atenuación por rayos x. Se midieron los índices de captación relativas Paratiroides/Tiroides en cortes coronales. Resultados: Se encontraron diferencias de 10 a 15 % en la captación relativa para la adquisición con rango de 360° con respecto al rango de 180° con medio atenuador aire. Dicha diferencia se a 5% cuando se realizó la corrección por atenuación. Conclusiones: para este modelo (fantom y atenuación en aire) hay diferencias significativas en el contraste cuando no se corrige por atenuación entre rango 360° y el de 180°. Cuando se realiza la corrección por atenuación dicha diferencia se compensa, lo cual permite adquirir el estudio en las mismas condiciones que en 360° pero en la mitad de tiempo requerida.

S503

Infiltración de médula ósea como sitio metastásico en pacientes con cáncer de mama. Experiencia del Instituto de Oncología Ángel Roffo.

Autores: Almada, C.; Boixadera, L.; Zapata Camaaño, G.; López, V.; Albi, L.; Savignano, M.; Roganovich, G.; Cagnoni, A.; Durand, A.; Serer, J.; Aguilar, A.; Rojas Bilbao, E.; Pelorosso, F.; Pulero, C.; Cáceres, V.

Resumen: La presencia de metástasis en la médula ósea (mo) puede ocurrir durante el desarrollo de la enfermedad metastásica. Los datos existentes sobre el tratamiento más seguro y eficaz son limitados. el objetivo de este trabajo es evaluar, en pacientes con cáncer de mama y diagnóstico histológico de compromiso de mo, sus características clínicas, tratamientos instaurados y los resultados obtenidos. Materiales y método: se evaluaron de forma retrospectiva las historias

clínicas de 11 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama avanzado con compromiso de mo, ingresadas a la base de datos de la unidad funcional de tumores femeninos (UFTF) del IOAR, entre enero de 2012 y julio de 2018. Se revisaron las historias clínicas de pacientes recaídos/progresados y estadio IV de novo, registrándose: edad, inmunohistoquímica, sitios metastásicos y sobrevida libre de progresión (slp). Resultados: la mediana de edad de los pacientes fue de 40 años. Del total de los pacientes registrados (11): 4 recaídos/progresados y 7 metastásicos de novo. 10 de los 11 pacientes (90.9%) eran subtipo luminal B y 1 (9.09%) luminal A. 4/11 pacientes recibieron hormonoterapia (HT) como tratamiento ante el diagnóstico de infiltración de mo: tamoxifeno (3) - inhibidor de aromatasa (1); 3/11 recibieron inhibidor de aromatasa/cdk 4/6: inhibidor de aromatasa/palbociclib (2) - inhibidor de aromatasa/ribociclib (1); 3/11 quimioterapia: doxorubicina (2) - paclitaxel/bevacizumab (1) y se desconoce el tratamiento instaurado en 1 paciente. 4/11 de los pacientes tenían metástasis viscerales concomitantes, 6/11 óseas, nodal y partes blandas y exclusivamente óseas 1/11. La mediana de pfs global en meses fue de 14. En las pacientes que recibieron hormonoterapia fue de 14 meses y en las que recibieron quimioterapia fue de 18 meses. No fueron incluidos en el cálculo de pfs 2 pacientes, ya que iniciaron tratamiento y aún no progresaron. Conclusiones: -La mediana de pfs de nuestra población fue de 14 meses. -El compromiso de mo no debe catalogarse como un sitio de mal pronóstico a corto plazo. -El diagnóstico de infiltración de médula ósea no debe condicionar el tratamiento a indicar.

S504

Caracterización de las crisis epilépticas (clasificaciones ILAE 1981 y 2017) y su respuesta al tratamiento en una cohorte de pacientes con tumores gliales en un Instituto Universitario.

Autores: González Roffo, María A.; Casas Parera, Ignacio; Báez, Alejandra; Quintans, Fernando; Castellanos Oropeza, Paola; Sánchez Retamar, María C.

Resumen: Objetivos: Los objetivos principales fueron: clasificar la crisis epiléptica (CE) como el síntoma de presentación y su aparición durante el curso de la enfermedad en pacientes con tumores primarios del sistema nervioso central (SNC), y la correlación entre las clasificaciones ILAE 1981 y 2017. Los objetivos secundarios fueron cuantificar: 1) los pacientes cuyos tipos de crisis se reclasificaron; 2) los pacientes que recibieron fármacos antiepilépticos (FAE) como monoterapia; 3) los pacientes cuyos FAE fueron modificados, y (4) para evaluar el control de las CE con los FAE. Material y método: se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, observacional y clínico de 168 pacientes diagnosticados con tumor primario del SNC durante el período enero de 2010 a marzo de 2013. Utilizamos la clasificación de tumores del SNC de la OMS 2007 y la clasificación ILAE 1981 y su correlación con la de 2017. Resultados: Ochenta y dos casos con tumores gliales fueron analizados; se excluyeron 5 casos infratentoriales. Setenta y cuatro por ciento (57/77) tuvieron epilepsia secundaria con un 79% como síntoma inicial y un 21% durante el curso de la enfermedad. Los tipos de CE fueron: 39% parcial simple (de inicio focal sin alteración de la conciencia), 13% parcial compleja (de inicio focal con conciencia alterada), 11% secundariamente generalizada tónico-clónica (T-C) (focal a bilateral T-C), y 37% generalizada T-C (de inicio generalizada motor T-C). Después de la reclasificación de las CE, las de inicio generalizado motor T-C disminuyeron del 37% a 17%, y las CE focales a bilaterales T-C aumentaron a 31%. El tratamiento con FAE se modificó en el 71% de los pacientes a favor del levetiracetam. La terapia de profilaxis se suspendió en 20/75 pacientes (27%). Entre los pacientes que recibieron monoterapia con levetiracetam, el 95% estuvieron libres de CE con un rango de dosis de 1000 a 2500 mg/día. Conclusión: Una anamnesis rigurosa a los pacientes y familiares/testigos permite un mejor diagnóstico y caracterización de las CE. Las CE de inicio focal son el tipo más frecuente en pacientes con tumores gliales. El levetiracetam como monoterapia fue adecuado para estos pacientes. La versión ampliada de la Clasificación ILAE 2017 resultó conveniente y práctica.

S505

Tumor odontogénico y su transformación en carcinoma de células escamosas primario de mandíbula.

Autores: Escovich, Livia; Marisa, Paz; López, Edgardo; Mardenlli, Fabiana; Campi, Carlos; Fachile, Juan Cruz; Moschini, Andrea; Giannacaro, Carolina; Marceloni, Yanina; Palomino, Judith.

Resumen: El carcinoma de células escamosas primario intraóseo es una lesión rara que afecta casi exclusivamente a los maxilares. Introducción: El tumor odontogénico queratoquístico, de origen odontogénico rodeado de una membrana de epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con un comportamiento agresivo e infiltrante. Tumor de células escamosas intraóseo primitivo debe tener tres criterios: -Ausencia de úlcera sobre la mucosa supra yacente. -Ausencia de tumor primario a distancia en el momento del diagnóstico o por lo menos 6 meses posteriores al diagnóstico. -Evidencia histológica de carcinoma de células escamosas. Debido a la dificultad diagnóstica y a la rareza de la presentación de esta entidad presentamos un nuevo caso con el objetivo de aportar sobre esta infrecuente patología. Caso clínico: Hombre de 56 años. Inicio de patología 5 meses, asintomática, crecimiento gradual. No refiere antecedentes personales de interés ni hábitos nocivos. Examen extraoral: asimetría facial región mandibular lado derecho. Examen intraoral: abombamiento de tablas vestibular y lingual del maxilar inferior renitente a la palpación y con movilidad dentaria ánteroinferior, sin solución de continuidad en la mucosa. Exámenes de laboratorio de rutina, radiografía panorámica donde se observa lesión radiolúcida que afecta la totalidad de la mandíbula, un canino inferior retenido en región ánteroinferior de la mandíbula. Se solicita una tomografía multislice.

Se realiza biopsia. Resultado anatomopatológico: tumor odontogénico queratoquístico. Tratamiento descompresión y achicamiento progresivo del quiste. A los 3 meses el paciente refiere dolor y se observa solución de continuidad del lado derecho sobre el reborde alveolar y adenopatías homolaterales. Se realiza biopsia: carcinoma de células escamosas intraóseo. El paciente no acepta el tratamiento quirúrgico, ni quimioterapia y radioterapia. Las tomografías intratratamiento la respuesta al tratamiento parcial y el tumor progresa con exteriorización en basal mandibular a los tres meses del inicio del tratamiento quimioterápico y radiante. Discusión: El tumor odontogénico queratoquístico es un quiste cubierto por un epitelio queratinizado y es el más agresivo y recurrente de los quistes odontogénicos. Tienen una alta probabilidad de transformación maligna. Conclusiones: Es fundamental realizar un estudio anatomopatológico de toda la pared del epitelio quístico odontogénico debido a que el retraso en el diagnóstico por tratarse de patologías asintomáticas o de hallazgo radiológico favorecen la transformación maligna. El tratamiento de elección siempre que se pueda llevar a cabo es la realización de una exéresis con amplios márgenes de seguridad asociando un tratamiento radio y/o quimioterápico en función del estudio anatomopatológico definitivo.

S506

Rehabilitación vocal en un paciente con cáncer de laringe tratado con radioterapia.

Autores: Levin, Daiana; Sánchez Valverde, Mariné; Brotzman, Gabriela; Pereira, David; Zeballos, Gonzalo; Adan, Roque.

Resumen: Introducción: La incidencia de cáncer de laringe a nivel glótico se especifica para el tipo histológico predominante, carcinoma escamoso o epidermoide. Las adenopatías en carcinomas glóticos tempranos son poco frecuentes, por lo tanto, el tratamiento inicial para los tumores Tis, T1a, T1b, T2 - N0 - M0 suele abordarse mediante radioterapia o microcirugía láser. Las indicaciones para cada tratamiento dependerán del estadio y tamaño del tumor, evaluando también las comorbilidades y la calidad de vida post tratamiento. La radioterapia presenta una alta expectativa de curación con preservación de órgano. Sin embargo, genera un gran impacto a nivel funcional y psicosocial. Numerosos estudios sugieren que los pacientes con cáncer de laringe experimentan alteraciones en la voz hasta diez años después de finalizar la RT a causa de los efectos fisiopatológicos de la misma. Hasta el momento, pocos estudios han investigado los resultados de la fonoterapia y su beneficio sobre la función vocal, la comunicación y la calidad de vida de dichos pacientes, a pesar de las alteraciones mencionadas. Objetivos: -Determinar los momentos de la intervención fonoaudiológica en pacientes con cáncer de laringe tratados con radioterapia. -Describir la metodología de evaluación clínica y objetiva de la función fonatoria. -Identificar los factores que colaboran en la mejoría de la calidad vocal, comunicación y calidad de vida del paciente. Material y métodos: Paciente femenino, de 78 años con diagnóstico de carcinoma escamoso moderadamente diferenciado, infiltrante de laringe, EI (T1bN0M0) con indicación de Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT) con una dosis de 66 Gy. Controles por servicio de otorrinolaringología mediante fibrolaringoscópica. Abordaje pretratamiento: Entrevista en el servicio de fonoaudiología: se conversa sobre las posibles secuelas tempranas de la IMRT, se otorgan pautas de higiene y salud vocal. Análisis objetivo de la voz mediante programa PRAAT, análisis perceptual con escala GRB y encuesta de calidad de vida con VHI 30. Abordaje intratratamiento Se explican y aplican pautas de salud vocal a su vida diaria, haciendo foco en la hidratación, el uso de la voz confidencial y el reposo vocal; aprender el tipo respiratorio utilizado para el habla; trabajar la postura combinada con la relajación muscular diferencial para optimizar el tono muscular. Abordaje post tratamiento Se repite la evaluación con: PRAAT, GRB y VHI, a fin de documentar los cambios en los parámetros vocales. Realiza ejercitación postural, muscular y respiratoria, trabajando dosificación. Rehabilitación vocal propiamente dicha: Al mes de finalizar la RT se renuevan objetivos. Mediante la rehabilitación vocal propiamente dicha se buscó aprehender la respiración costodiafragmática aplicada al habla, lograr una coordinación fono-respiratoria-articular adecuada, disminuir la acción muscular exacerbada a nivel faringolaríngea, estimular la resonancia facial y dar musicalidad a la voz espontánea. Por medio de ejercicios específicos se buscó estimular la mucosa cordal, disminuir la fuerza de contacto entre pliegues vocales, trabajar su elongación y acortamiento, ampliar orofaringe. Resultados: Abordaje pretratamiento: El análisis acústico PRAAT arrojó los siguientes resultados: Tipo de voz aperiódica. Contorno de onda irregular con morfología de una onda de ruido. Contorno de F0 con roturas y desaparición en la línea de tiempo. Contorno de energía irregular e inestable, inicia y termina de forma abrupta. Se evidencia gran intensidad de ruido durante toda la emisión. Presencia de armónicos únicamente en la franja más grave del espectrograma. La escala GRB arrojó los siguientes resultados: Grado: 2 - moderado Aspereza: 3 - severo Soplo: 2 - moderado. Los Resultados de VHI fueron los siguientes: Subescala Funcional: 28 Subescala Física: 37 Subescala Emocional: 30 Puntaje total: 95. Abordaje intratratamiento: La paciente adquiere el tipo respiratorio costo diafragmático. Con dificultad logra disociar cadenas musculares y desplazar la tensión en la zona de la musculatura del cuello disminuyendo el trabajo exacerbado de la musculatura laringofaríngea. Mediante praxias labiales y linguales, la paciente genera mayor actividad en la musculatura orofacial. Abordaje post tratamiento Periodo de máximo déficit. La paciente logra un tiempo espiratorio mayor con la consonante fricativa /s/. Mejora movilidad costal en la inhalación y sostén en la cincha abdominal en la exhalación. Los moldes vocálicos con producción áfona progresan mediante feedback con espejo. Se repite evaluación con PRAAT, el cual arroja los siguientes resultados: Clasificación de voz tipo caótica. Onda sonora con morfología de una onda de ruido, un contorno de F0 apenas perceptible en el inicio de la emisión de forma abrupta y un contorno de energía muy irregular. Índices de perturbación alterados. No se visualizan armónicos. La escala GRB arrojó los siguientes resultados: Grado: 3 - severo Aspereza: 3 - severo Soplo: 3 - severo Resultados arrojados por el VHI: Subescala Funcional: 37 Subescala Física: 40 Subescala Emocional: 34 Puntaje total: 111 Rehabilitación vocal propiamente dicha: Se trabaja mediante ejercicios de tracto vocal semicerrado (TVSO), emisiones con vocales, sílabas, palabras y frases cotidianas. Se realizan de forma progresiva, en primera instancia dentro de notas cómodas y luego ampliando el rango tonal, ascendente-descendente, ligados, glissandos.

Se estimula la musicalidad en base al contenido. Completado los siguientes tres meses de fonoterapia, se le propone realizar controles quincenales durante 2 meses y luego mensuales, hasta completar el año. Tres meses de tratamiento El análisis acústico PRAAT arrojó los siguientes resultados: Tipo de voz aperiódica. Contorno de onda irregular. Contorno de F0 regular. Contorno de energía irregular, observándose dificultad al comienzo de la fonación. Se evidencia ruido durante toda la emisión. Presencia de armónicos visibles hasta el segundo formante, visualizándose subarmónicos en dicha parte del espectro. Índices de perturbación alterados. Resultados de Escala GRB: Grado: 2 – moderado Aspreza: 2 – moderado. Soplo: 1 – leve Los resultados de VHI fueron los siguientes: Subescala funcional: 0 Subescala Física: 2 Subescala Emocional: 0 Puntaje total: 2 Control anual El análisis acústico PRAAT arrojó los siguientes resultados: Tipo de voz aperiódica. Contorno de onda irregular. Contorno de FO regular. Contorno de energía regular. Se observa leve dificultad en el comienzo de la fonación. Presencia de armónicos visibles hasta el tercer formante, visualizándose subarmónicos. Resultados Escala GRB: Grado: 2 – moderado Aspreza: 2 – moderado Soplo: 1 – leve Los resultados de VHI fueron los siguientes: Subescala funcional: 0 Subescala Física: 2 Subescala Emocional: 0 Puntaje total: 2. Conclusiones: Se considera que la fonoterapia puede brindar mejoras significativas sobre la función vocal, la comunicación y la calidad de vida del paciente, siendo fundamental acompañarlo durante el transcurso de la radioterapia, monitoreando y trabajando desde un enfoque higiénico vocal, para luego comenzar con la rehabilitación propiamente dicha. Es de gran importancia contar con una visión multidimensional de la voz, mediante métodos que incluyan y correlacionen las escalas de autoevaluación y los estudios perceptuales, acústicos y visuales. Esto permitirá lograr un abordaje interdisciplinario y holístico hacia el paciente con cáncer de laringe tratado con radioterapia.

S507

Análisis acústico y evaluación del habla traqueoesofágica en un paciente con laringectomía total.

Autores: Brotzman, G.; Sánchez Valverde, M.; Levin, D.; Zeballos, G.; Adan, R.

Resumen: Antecedentes: Como consecuencia de la laringectomía total, los pacientes pierden su voz natural, la recuperación del habla con voz sustitutiva de la fuente de sonido es un gran objetivo de rehabilitación. El habla traqueoesofágica se produce por la vibración de la mucosa del segmento faringoesofágico a expensas de la administración de aire pulmonar a través de una prótesis de voz. El habla que se origina se sabe que contiene más componentes de ruido y menos regularidad que la voz laríngea, no obstante, es considerada el método gold estándar para la rehabilitación del paciente con laringectomía total por la superioridad de sus parámetros acústicos. Los resultados de la rehabilitación del habla desde la perspectiva de un paciente son evaluados principalmente por los cuestionarios de calidad de vida. Objetivos: • Analizar las características acústicas del habla traqueoesofágica. • Evaluar la calidad de vida relacionada con el nuevo método de habla. Lugar de aplicación: Servicio de Fonoaudiología del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, Universidad de Buenos Aires. Material y métodos: Paciente de 74 años, sexo masculino con antecedente de laringectomía total efectuada en septiembre de 2015 y radioterapia post operatoria. Efectuó punción traqueoesofágica para implante secundario de prótesis de voz, en agosto de 2017. Al mes del implante, se procede a la grabación de la voz para análisis acústico: vocal sostenida /a/, tiempo máximo tiempo de fonación /a/, diferencia de presión sonora entre máximo y mínima sonoridad de la voz (susurro) en el habla corrida, con Software Praat. Posteriormente se administra la encuesta con el "Voice Handicap Index" (VHI30) que proporciona una evaluación más detallada sobre la calidad de vida relacionada con la nueva voz. Resultados: 1. Análisis Acústico Vocal /a/ sostenida Prótesis: Provox Vega 25,5 fr. 10mm FO: 105 Hz. (Valores de Referencia 100 a 160 Hz) Energía Total: 79 dB (Valor de referencia > 20 dB) F1: 844 Hz (Valor de referencia 600 a 900 Hz) F2: 1430 Hz (Valor de referencia 1300 a 1700 Hz) F3: 2951 Hz (Valor de referencia 2300 a 3000 Hz) HNR: 6.25 (Valor de referencia Mayor a 20 dB) Tiempo Máximo de Fonación /a/: 19 segundos Diferencia de presión sonora entre máximo y mínima sonoridad de la voz (susurro): 6 dB Habla corrida: rango total de valor F0 102 Hz a 132 Hz; rango total de energía 55 dB a 87 dB. 2. Encuesta "Voice Handicap Index" (VHI30) Puntajes obtenidos: Sub escala funcional 9; Sub escala física 7 y Sub escala emocional 10. Conclusiones: Un objetivo en el proceso de rehabilitación para quienes usan el habla traqueoesofágica es obtener una óptima habilidad para controlar su voz en las diferentes situaciones contextuales. La capacidad de comunicación funcional incluye el control de la sonoridad y la fluidez ajustadas al ambiente en el que se desarrolla la conversación. El paciente ha mostrado óptimos resultados acústicos, incluso con valores cercanos a los esperados con la voz laríngea masculina. Si bien, un HNR más alto refleja una mejor calidad de voz, el valor hallado se corresponde a las diferencias anatómo-fisiológicas entre el segmento faringoesofágico y la glotis. El entrenamiento del habla traqueoesofágica contribuye notoriamente a elevar la calidad de vida de estos pacientes.

S508

Experiencia en el Instituto Ángel Roffo en Tratamiento Radioterápico de los Tumores de Orofaringe.

Autores: Mondillo R.; Gómez J.

Resumen: Introducción: Según los registros del Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR), realizados entre los años 1974 y 1994, los tumores de Orofaringe representan el 21,7% de todos los tumores de vías aero-digestivas registrados, siendo el alcohol y el tabaquismo los principales factores de riesgo y con mayor incidencia en hombres respecto a las mujeres. Se ha asociado como factor etiológico a este tipo de tumores la infección por el virus del papiloma humano (HPV) que se diagnostica mediante técnicas de hibridación in situ (FISH) y la determinación por inmunohistoquímica de la proteína P16. La mayoría de los tumores de Orofaringe se presentan en formas irresecables por extensión a la nasofaringe, fosa pterigomaxilar o invasión

de la pared faríngea posterior. Es por esto que la radioterapia juega un rol fundamental en el tratamiento de este tipo de tumores y la asociación de quimio y radioterapia concurrente ha demostrado mejores resultados que la radioterapia sola en estadios avanzados. **Objetivo:** Evaluar las características de los pacientes admitidos en el Servicio de Radioterapia del IOAR con cáncer de orofaringe, el tipo de tratamiento radiante utilizado, la efectividad de este y su perfil de seguridad respecto a las toxicidades halladas en los controles intra-tratamiento y posterior. **Materiales y métodos:** Este estudio corresponde a un diseño observacional, de corte transversal. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de orofaringe, que hayan recibido tratamiento radioterápico y de los cuales se tenga información del seguimiento, desde enero 2015 hasta junio 2018. Se tuvieron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, sublocalización del tumor, tipo histológico, presencia de proteína P16, tipo de radioterapia recibida y dosis de esta, duración del tratamiento, quimioterapia recibida, tipo de toxicidad a la radioterapia, grado de esta y persistencia de la misma al control alejado (3 meses aprox.) alejado de radioterapia y respuesta al tratamiento. En aquellos pacientes de los cuales se tenga seguimiento completo se intentará comunicación telefónica a fin de completar los datos faltantes. **Resultados:** El estudio se llevó a cabo en el mes de agosto de 2018. Se reclutaron 51 pacientes en total desde enero 2015 hasta junio 2018, de los cuales 76% fueron hombres y 12 % mujeres, con un rango etario de 37 a 75 años, con edad promedio de 57 años. Del total de pacientes: 48% se localizó en amígdala, 26% en base de lengua, 24% en un sitio inespecífico y 2% en paladar blando. El estadio de presentación más frecuente fue el IV, representando el 74% del total, siendo 38% estadio IVa, 32% IVb y 4% IVc. Del total de pacientes sólo el 54% presentaban registro de P-16 y de ellos resultó positiva en el 59.26%. Aquellos pacientes que presentaron P-16 positiva tuvieron mayor respuesta al tratamiento y menos tasa de recidiva a la fecha. Respecto al tratamiento radioterápico 8% recibió radioterapia tipo 3D y 92% del tipo IMRT con menor tasa de toxicidad en esta última. El 34% (17) de los pacientes debió suspender el tratamiento por diferentes motivos: ya sea por intercurencia clínica, toxicidad y/o falla del equipo, de los cuales sólo 7 pacientes no pudieron completar el tratamiento. El tiempo promedio de Split fue de 7 días. Respecto a la toxicidad de la radioterapia: el 81.25% de los pacientes presentó mucositis, siendo la toxicidad G1 la más frecuente (56.25%), el 66.42% presentó disfagia, siendo la toxicidad G1 la más frecuente (41.67%) y sólo el 2% llegó a G4. El 66,6% presentó xerostomía, siendo la toxicidad G1 la más frecuente (66.6%). El 60.42% presentó disgeusia siendo la toxicidad G1 la más frecuente (56.25%) y el 64.58% presentó epitelitis siendo la toxicidad G1 la más frecuente (58.33). Se realizó control alejado post-radioterapia en 45 pacientes y las toxicidades persistentes a las 12-15 semanas fueron: Mucositis G1 13.33%, Disfagia G1 24.44%, Disfagia G 2y3 2.22% respectivamente, Disgeusia G1 40%, Xerostomía G1 16% y Epitelitis G1 9.09%. La respuesta al tratamiento fue favorable en la mayoría de los pacientes, pero sólo contamos con seguimiento a largo plazo en 36 de los 50 pacientes, de los cuales 11.1% no tuvieron respuesta al tratamiento y 19.4% presentaron recaída o progresión de la enfermedad con un promedio de Libre de Recaída o Progresión de 4.78 meses. **Conclusiones:** Según el análisis de los resultados obtenidos podemos concluir que la tolerancia al tratamiento radioterápico en nuestra institución es buena y las toxicidades por la misma no llegan hasta el momento a grados de severidad tipo 3, salvo casos excepcionales. Respecto al tipo de radioterapia podemos concluir que la modalidad 3D para este tipo de tumores se encuentra en desuso desde mediados de 2015. Por último, consideramos que existe un subregistro en la determinación la proteína P-16 por inmunohistoquímica y en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes por lo que deberíamos implementar estrategias para mejorar nuestros registros, para mejorar la calidad de nuestros trabajos estadísticos a fin de detectar problemáticas en la calidad de atención y buscar soluciones pertinentes.

S509

Efecto inhibitorio del dietilestilbestrol sobre el crecimiento de cepas bucales de *Candida albicans*.

Autores: Muthular, M.; Passero, P.; Bálsamo, F.; Jewtuchowicz, V.; Miozza, V.; Brusca, M.I.; Pérez, C.

Resumen: Introducción: *Candida albicans* es uno de los microorganismos más frecuentemente involucrados en diversas infecciones y podría provenir de la cavidad bucal del paciente, tanto de nichos de caries como de enfermedad periodontal. El desarrollo de resistencia a los medicamentos disponibles y otros factores justifican la búsqueda de nuevas alternativas antimicóticas. **Objetivo.** Estudiar en forma comparativa los efectos in vitro del medicamento antitumoral dietilestilbestrol (Deeb) y del fluconazol (Flz) sobre el crecimiento de cepas clínicas de *Candida albicans* aisladas de pacientes con patologías odontológicas y médicas. **Materiales y métodos:** Se emplearon siete cepas de *C. albicans*: a) una estándar ATCC 90028 sensible a Flz (ATCC); b) cuatro bucales de sendas pacientes oncológicas con enfermedad periodontal (period 8, 9, 10 y 11); c) dos bucales de un paciente con SIDA y candidiasis orofaríngea: c1) una sensible a Flz (2-76) y c2) una r-esistente a Flz (12-99). Se evaluó el crecimiento celular y la concentración inhibitoria mínima (CIM) por técnicas espectrofotométricas estandarizadas (M27-A3, CLSI). Se calculó la concentración inhibitoria 50 % (CI50) por análisis de funciones mediante el programa Graph Pad. **Resultados:** El dietilestilbestrol inhibió el crecimiento de *Candida albicans*, tanto sensible como resistente al fluconazol. Los datos se ajustan adecuadamente a curvas teóricas saturables de tipo concentración del inhibidor versus respuesta. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) fueron para Deeb y Flz, respectivamente, las siguientes: 105,00 µM y 16,00 µM (ATCC); 63,95 µM y 10,25 µM (period); 103,00 µM y 13,80 µM (2-76); 22,95 µM y 1432 µM (12-99). **Conclusiones:** El dietilestilbestrol tiene actividad antimicótica sobre cepas aisladas de pacientes con patologías odontológicas y médicas. Muestra mayor potencia sobre la cepa resistente al fluconazol.

S510

Prevalencia y relación cito-histológica de la patología tiroidea.

Autores: Garavaglia, G.; Coletes, E.; Pozo, M.; Fernández, G.; Amarilla, L.; Warriner, F.; Yacobucci, J.; Rodríguez, R.; Gómez, M.; Grisendi, S.; Serrano, M.

Resumen: Introducción: Los tumores tiroideos son un grupo heterogéneo de neoplasias. La edad y el tipo histológico modifican su pronóstico por lo que su diagnóstico precoz, mediante la PAAF constituye un procedimiento eficaz y costo-efectivo para su evaluación. Debe ser realizada bajo guía ecográfica y control citológico. Este método acelera la resolución quirúrgica en caso de patologías malignas. Objetivo: Describir y correlacionar las características epidemiológicas y citológicas con diagnósticos histopatológicos de resecciones de tiroides en pacientes mayores de 50 años en nuestra institución y compararlo con otras series. Materiales y métodos: Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de serie de casos, de pacientes mayores 50 años con resección de tiroides diagnosticados mediante examen histopatológico entre el 2015-18. Las muestras se procesaron con la técnica histológica de rutina y especiales. Los diagnósticos se basaron según la clasificación de tumores de los órganos endócrinos-OMS-2017. Se comparó los resultados definitivos con los informes citológicos de la PAAF realizados en nuestra institución. Resultados: Se efectuaron un total de 90 resecciones de las cuales 68% fueron neoplasias siendo 67% primarias, 1% secundaria y 32% no neoplásicas. De las primarias un 63% son epiteliales, 41% malignas y 22% benignas. De las malignas la más frecuente fue el carcinoma papilar 36%. El 3% de las neoplasias primarias no epiteliales fueron linfomas no Hodgkin B. Con referencia al sexo, el 83% eran femeninos siendo el carcinoma papilar (n:27) el más frecuente y un 17% masculinos con igual frecuencia entre el carcinoma papilar y la hiperplasia (n:5). La mayor parte correspondían al rango de 60-79 años (n:67). Solo 59 tenían PAAF en el hospital, 29% Bethesda II y 24% Bethesda VI y III, 97% de diagnósticos correctos y 3% de error diagnósticos. La PAAF de tiroides en nuestra institución presentaba una sensibilidad 96%, especificidad 97%, falsos positivos 3,3%, falsos negativos 3,5% y un valor predictivo positivo y negativo de 96 y 97% respectivamente. Conclusiones: Observamos que la patología neoplásica epitelial maligna es la más común siendo el carcinoma papilar el más prevalente. La relación H:M fue de 1:5. El rango etario más frecuente fue de 60-79 años. Se identificó mayor porcentaje de Bethesda III por falta de datos clínicos, laboratorio y ausencia de control en las punciones. En comparación a resultados publicados no observamos diferencias significativas.

S511

Transformación somática de sarcoma de Ewing de tumor germinal gonadal no seminomatoso.

Autores: Domínguez, M.; Aimo, I.; Macharasvili, I.; Bilbao, E.; Arzuaga, C.; Ortega, E.; Pujovich, S.; Zatta, G.; Pérez, E.C.

Resumen: Introducción: El cáncer testicular es la malignidad más común. Afecta hombres entre 15-35 años. Son tumores de células germinales. Se clasifican en: seminomatosos y no seminomatosos. El componente no seminomatoso del CE se produce por diferenciación a formas extraembrionarias o somáticas (teratoma) pudiendo dar lugar a tumores secundarios (3-6%) como el rhabdomyosarcoma, carcinoma poco diferenciado o PNET. La transformación de teratoma a PNET es un evento raro que ocurre a través de las líneas celulares ectodérmicas formando parte de la familia de tumores del sarcoma de Ewing. Se presenta un caso clínico de transformación somática a sarcoma de Ewing de TG no seminomatoso. Caso Clínico: Paciente masculino de 21 años presenta aumento del tamaño de testículo derecho. Realiza orquiectomía radical. AP informa TG no seminomatoso mixto (Teratoma maduro e inmaduro 70%, saco vitelino 20% y carcinoma embrionario 10%). TC: compromiso nodal retroperitoneal, supraclavicular y mediastinal. Marcadores post-orquiectomía LDH 635 U/L, AFP 1724 UI/ml y BHCG 60 mUI/ml. Realiza 1L esquema BEP con negativización de marcadores y persistencia de conglomerado retroperitoneal, determinado como irresecable. PLE 6 meses, progresa nodal retroperitoneal, laterocervical y mediastinal, marcadores tumorales negativos. PET-TC sin captación patológica. Estudio histopatológico de masa retroperitoneal: transformación somática maligna a Sarcoma de Ewing (CD99 60%; CD56 70%, FLY-1+, Ki67 30%). Realiza 2L esquema VIP. Valoración: Enfermedad estable. Discusión: La transformación neuroectodérmica de TG determina un evento adverso en la evolución natural de la enfermedad oncológica. El diagnóstico de sospecha e histológico resulta de crucial importancia para direccionar el tratamiento, dado que suelen ser resistentes a esquemas basados en platino. Ante transformación sarcomatosa, cirugía es el tratamiento de elección. La presentación metastásica es frecuente, por lo que se suele instaurar un régimen quimioterápico similar al utilizado en sarcoma de Ewing (VAC-IE), demostrando alguna efectividad en enfermedad irresecable, disminuyendo carga tumoral y utilizado como terapia puente para la cirugía curativa. El hallazgo de PNET residual posterior a tratamiento basado en platino se asocia a mayor riesgo de recaídas y peor sobrevida. Estudios prospectivos demostraron un período libre de recaída entre 9-90 meses utilizando como esquema principal 4 ciclos de VAC/IE.

S512

Eficacia y toxicidad del tratamiento con Inhibidores de checkpoints inmunológicos en pacientes oncológicos: Experiencia del Hospital Italiano La Plata.

Autores: Zatta Cobos, G.; Berutti, S.; Carlini, A.; Carrera, J.; Durand, A.; Mohamed, F.; Pérez, E.; Daniele, S.

Resumen: Introducción: Importantes avances terapéuticos contra el cáncer (Ca) han sido desarrollados en el campo de la inmunoterapia en los últimos 5 años, especialmente con inhibidores de checkpoints inmunológicos como el del CTLA-4, PD-1 y su ligando. Los estudios randomizados que han evaluado estos fármacos demostraron un 15 al 20% de control de enfermedad a los 5 años, con un perfil de toxicidad diferente a las terapias citotóxicas. Objetivo: Evaluar la experiencia obtenida en cuanto a eficacia y seguridad de esta terapia oncológica.

Materiales y métodos: Estudio observacional y retrospectivo de 32 pacientes, con enfermedad oncológica avanzada y que realizaron tratamiento con anti CTLA4 o anti PD-1 entre enero de 2014 y junio de 2018. Se recolectaron datos de las historias clínicas través de un registro de Acces, que permitió el análisis de los datos obtenidos, donde se asentó información relevante de la historia clínica. **Resultados.** De los 32 pacientes fueron excluidos 9 por no contar con valoración al momento del análisis de datos. De los 23 restantes, 21 fueron tratados con Anti PD1, 8 (34%) a pacientes con diagnóstico de Ca. de pulmón, 7 (30%) Ca. de riñón, 5 (22%) Ca. escamoso de cabeza y cuello y 1 (4%) Ca de vejiga. Dos pacientes con diagnóstico de melanoma fueron tratados con Anti CTLA-4 correspondiendo al 8% del total. **Resultados:** La tasa de respuesta objetiva fue de 39% (respuesta completa: 13% y respuesta parcial 26%), enfermedad estable 34% y una media de duración de respuesta de 8 meses (mínima 2 meses – máxima 27 meses). En cuanto al perfil de toxicidad el 50% de los pacientes desarrollaron toxicidad grado 1-2: astenia 58%, endocrinas 11%, Rash 11%, gastrointestinal 11% y un solo paciente manifestó neumonitis leve, de aparición temprana entre el 1er y 2do ciclo de aplicación. Los eventos adversos grado 3-4 se presentaron en el 23% y fueron de expresión tardía entre el 4to y 12vo ciclo de aplicación manifestándose como nefritis, rash diseminado e hiperglucemia, sin identificarse muertes relacionadas al tratamiento. **Conclusión:** Nuestra experiencia coincide con la información derivada de los estudios pivotaes. Uno de cada 3 pacientes presenta respuesta a los inhibidores de checkpoints inmunológicos con estabilidad sostenida de la misma, independientemente del diagnóstico oncológico. Este trabajo confirma la utilidad y el rol actual de esta terapia en la oncología moderna con un perfil de toxicidad aceptable y manejable.

S513

Sarcoma epitelioides. Correlación clínico-patológica de una serie de 18 casos.

Autores: Barbás, Nadia; Llanos, Pablo; Arbat, Julieta; Carballo, Pilar; Llanos, Anabella; Carrizo, Fernando.

Resumen: Introducción: El sarcoma epitelioides es una neoplasia muy infrecuente que se origina típicamente en extremidades distales de adolescentes y adultos jóvenes. Presenta una alta tasa de recurrencia y metástasis, principalmente a pulmón, piel y ganglios linfáticos. Existe una variante llamada "Proximal", localizada a nivel de pelvis, región genital y perineal, que cursa con un comportamiento más agresivo. El tratamiento en casos metastásicos se basa en esquemas quimioterápicos de doxorubicina, ifosfamida o pazopanib, que presentan pobre respuesta. **Objetivo:** Evaluar el comportamiento de los sarcomas epitelioides en base a una correlación clínica patológica de una serie de 18 casos. **Material y métodos:** Se separaron del archivo del Departamento de Patología del Instituto Roffo los casos diagnosticados como sarcoma epitelioides entre 2007 y 2017. Se revisaron los preparados histológicos y se recopilieron las historias clínicas para confeccionar una tabla de seguimiento. **Resultados:** Se revisaron y confirmaron 18 casos con diagnóstico de sarcoma epitelioides, con 8 pacientes hombres y 10 mujeres. Siete correspondieron a la variante clásica y 11 a la proximal, con un promedio de edad de 40 y 42 años, respectivamente. La localización más frecuente para la variante clásica fueron las extremidades y para la variante proximal, la región genital. El tiempo de evolución promedio referido de la lesión previo al diagnóstico fue de 2,6 años, y el tamaño tumoral varió entre 1 y 22 cm, con 6,5cm de promedio. Se obtuvo datos de seguimiento en 13 pacientes. En 2 de los casos clásicos se presentaron recidivas, uno de ellos con metástasis pulmonares. En los pacientes con variante "proximal", 3 tuvieron recidivas y 4 metástasis a pulmón y/o a ganglios linfáticos. Los pacientes con recidivas, topografía genital o perineal, o cirugías incompletas, recibieron radioterapia adyuvante, mientras que los pacientes con enfermedad metastásica fueron tratados con esquema quimioterápico basado en doxorubicina e ifosfamida. **Conclusión:** El sarcoma epitelioides es una neoplasia infrecuente que puede presentarse de forma indolente pero que tiene un comportamiento agresivo. Es importante identificar las variantes clásica y proximal debido al diferente pronóstico que conllevan.

S514

Cambio de plataforma analítica de hematología.

Autores: Rocculi, M.; López Delgado, N.; Coggiola, O.

Resumen: Introducción: El proceso de verificación de métodos se emplea para establecer el desempeño de un nuevo sistema de medición, y compararlo con el que está en uso y será reemplazado. Asimismo, si el nuevo equipo cumple con los requerimientos del fabricante y de calidad, permite implementar estrategias de control de calidad interno (CCI). **Objetivos:** Verificar un contador hematológico de última generación (N), determinar desempeño (six sigma: s), compararlo con el que está en uso (V), y establecer punto operativo. **Materiales y métodos:** A partir de la instalación en el 2018 de N, se evaluó con 3 niveles CCI el carrier over, la precisión intra corrida (CV%), y el rango de linealidad para WBC, RBC, HGB, HTO y PLT. Seguidamente se estableció según EPI 15 A2: precisión (I%), veracidad (ES%), error analítico (ET%), s, error sistemático crítico (ESc%). Se pasaron en los dos equipos 27 hemogramas durante 5 días y se estudió correlación (Bland -Altman, Passing-Bablok, Deming y regresión lineal simple) y diferencia de medias de s (?d). **Requerimiento de calidad (TEa%):** Variabilidad Biológica. Programa estadístico: Med Cal. **Resultados:** La verificación de N arrojó CV% < CV% límites del fabricante y "arrastre" menor 1%. La linealidad de los CCI dio R2 >0.99 (p<0.05). El ET% fue menor que el TEa% salvo para CCI HTO bajo. Un parámetro tuvo s <2; tres entre 2 y 3; y > 3 el resto. La comparación de equipos dio R: 0.99 (p<0.001), Bland -Altman dentro +/- 1.69 SD y ?d no significativa (p<0.001). Los ESc% de HTO, WBC y PLT <1.97 y entre 2,76-3.33 para HGB y RBC. **Conclusiones:** La nueva plataforma cumplió con las especificaciones del fabricante, y los ET% con el requisito de Variabilidad Biológica (excepto para HTO). Los equipos son conmutables y los desempeños semejantes. El punto operativo reveló la necesidad de multirreglas para WBC, HTO y PLT; y 1 S2.5 para HGB y RBC; no obstante, la asignación de reglas proseguirá mensualmente hasta que se logre la estabilidad analítica, oportunidad en la que se reconsiderará el requisito para HTO.

S516

Hipofisitis autoinmune como diagnóstico diferencial de metástasis hipofisaria en melanoma metastásico en tratamiento con anti pdl 1. Reporte de caso y revisión de literatura.

Autores: Aimó, I.; Pérez, E.C.; Ortega Chahla, E.; Pujovich, S.; Zatta Cobos, G.; Bence, P.; Llanos, A.; Cinat, G.

Resumen: Introducción: Los inhibidores checkpoint inmunológico, son anticuerpos monoclonales que bloquean moléculas involucradas en la regulación de la actuación de las células T, incluyendo el CTLA-4, el PD-1 y su ligando. Dado su mecanismo de acción, tienen el potencial de desencadenar procesos autoinmunes. De destaca por su gravedad la hipofisitis autoinmune (HA). Objetivos: Describir un caso clínico de melanoma metastásico con probable diagnóstico de metástasis hipofisaria (MH) simulando HA y comparar con datos disponibles en bibliografía. Materiales y método: Análisis descriptivo de la historia clínica de caso clínico evaluado en nuestra institución y revisión de la bibliografía. Caso Clínico: Paciente de 63 años con melanoma en tratamiento con pembrolizumab. Posterior al cuarto ciclo presenta, cefalea, insuficiencia suprarrenal y diabetes insípida, asociados a alteraciones visuales. Laboratorio evidencia panhipopituitarismo y en RMN de SNC engrosamiento difuso de glándula pituitaria. Se plantea como diagnósticos diferenciales HA vs MH. Se inicia tratamiento sustitutivo hormonal y esteroideo a dosis inmunosupresora. Nueva RMN muestra persistencia de la lesión, interpretándose progresión a SNC dadas las características imagenológicas, falta de respuesta a esteroides y el perfil hormonal de afectación s hipotalámico (ADH). Discusión: Tanto la HA en paciente tratados con inhibidores anti PD-1, como las MH asilada son eventos infrecuentes. LA HA es una entidad clínica más común en hombres y de edad avanzada. Los síntomas varían según el eje involucrado; la cefalea es común, mientras que las alteraciones visuales son infrecuentes. La evaluación diagnóstica debe incluir pruebas bioquímicas e imagenológicas. Los déficits involucran los ejes adrenal, tiroideo y gonadal con frecuencias similares. RMN de hipofisitis es inespecífica y no permite diferenciar de otras causas. Biopsia es el gold estándar para establecer diagnóstico y distinguir la HA de MH. El tratamiento sustitutivo y esteroideo debe iniciarse al detectar deficiencia hormonal. Deficiencias de tiotropina y gonadotropina pueden recuperarse a diferencia del eje corticotropo. Marcadores clínicos como la presentación aguda con hipopituitarismo, niveles de prolactina normales, lesión hipo intensa en las imágenes y ausencia de diabetes insípida llevan a pensar en HA. El compromiso de la hormona antidiurética y la falta de respuesta a esteroides de la lesión orientan en el caso presentado a MH.

S601

Segmentación de Radioventriculograma mediante contornos activos.

Autores: Sanabria, Pablo Javier.

Resumen: Introducción: El radioventriculograma en reposo es un estudio que permite cuantificar la fracción de eyección ventricular izquierda (Fevi). Una de las indicaciones es evaluar cardiotoxicidad inducida por agentes quimioterapéuticos. El cálculo de este parámetro depende de la segmentación del ventrículo en las imágenes. Existen dos métodos; el manual y el semiautomático basado en detectores de bordes por gradientes. En el presente trabajo aplicamos un algoritmo basado en contornos activos. El mismo consiste en curvas paramétricas que se mueven para encontrar los límites del objeto en forma iterativa a partir de una región mayor o menor del objeto o estructura a segmentar. Objetivos: utilizar un método de segmentación alternativo a los disponibles en los equipos comerciales, basado en contornos activos. Para la segmentación del ventriculograma y el cálculo de la Fevi. Materiales y métodos: Radioventriculografías en reposo de 30 pacientes (26 mujeres y 4 varones) del instituto de Oncología Ángel Roffo obtenidos en el servicio de medicina nuclear y con una fevi mayor a 50% calculadas por el método manual. Equipo SPECT-CT Infinia Hawkeye. Se administraron de 20 a 30 milicurios de ^{99m}Tc -glóbulos rojos. La segmentación manual de las imágenes se realizó con el software Xeleris (control) y el algoritmo de contornos activos se implementó en lenguaje de programación Matlab con 100 iteraciones por el mismo operador. Se compararon las Fevis por estos métodos y se verificaron visualmente la correcta detección de los bordes de los ventrículos izquierdos. Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre los métodos de segmentación manual vs el algoritmo de contornos activos. Todos los ventriculogramas fueron segmentados correctamente con el algoritmo implementado. FEVI manual (63,66 $\pm$ 7,01%) vs. FEVI por contornos activos (63,59% $\pm$ 7,07%). Conclusiones: en numerosas publicaciones el algoritmo de contornos activos ha probado su eficacia en la segmentación de estudios anatómicos como Tomografía computada y Resonancia Magnética nuclear. En el presente trabajo verificamos su utilidad también en estudios de medicina nuclear que requieren medidas cuantitativas como el ventriculograma.

S602

Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE): reporte de un caso con sitios metastásicos de presentación infrecuente.

Autores: Ospino, C.; Reyes, S.; Díaz, M.C.; Rzepka Valsangiacomo, M.; Masquijo Bisio, P.; Venditti, M.E.; Rojas Bilbao, E.; Adur, A.; Cuartero, V.; Dioca, M.

Resumen: Los sitios de mayor frecuencia de metástasis del Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) involucran hígado, ganglios linfáticos y peritoneo. Las metástasis al sistema nervioso central (SNC) son infrecuentes y ocurren entre el 2 - 5% siendo asociadas HER2 (+). Las metástasis en mucosa oral constituyen el 1,8% de los casos. El objetivo del trabajo es la presentación de un caso clínico de categoría infrecuente de un Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) con

metástasis en sistema nervioso central (SNC) y cavidad oral con revisión de la literatura. El caso clínico presenta a masculino de 34 años con antecedentes de reflujo gastroesofágico (RGE), esofagitis y ausencia de antecedentes heredofamiliares. Diagnóstico por vídeo endoscopia digestiva alta (VEDA): Adenocarcinoma moderadamente diferenciado en UGE, Estadio IV (metástasis sincrónicas en hígado y nodal supra/infra diafragmático). Recibe primera línea de quimioterapia (Epirubicina, Oxaliplatina y Capecitabina), respuesta parcial y mantenimiento con Capecitabina. Presenta progresión hepática bilateral, retroperitoneal y adrenal izquierda. Complicaciones: crisis comiciales y foco motor, metástasis a nivel frontoparietal izquierda, se indica radioterapia holocraneana DT 3000 cGy. Biopsia de lesión en cavidad oral, informe anatomía patológica inmunohistoquímica: Metástasis de Adenocarcinoma coincidente con tumor primario, HER2 positivo. Evolución desfavorable con progresión de síntomas neurológicos y muerte. El HER2 se encuentra sobreexpresado en los Adenocarcinomas de UGE en 10-22%. Para el caso de las metástasis cerebrales, se han asociado con mayor frecuencia los Adenocarcinomas HER2 positivos, siendo coincidente con el caso presentado. Ambas localizaciones metastásicas confieren mal pronóstico. La incidencia de metástasis de cáncer gástrico y UGE en la cavidad oral y SNC es infrecuente. En el caso de lesiones orales, si bien la patogenia no está aún definida, la inflamación crónica gingival juega un rol preponderante. Las lesiones en cavidad oral deben ser tomadas en cuenta para el diagnóstico diferencial (granuloma piógeno, hemangiomas), por lo cual la biopsia es mandatoria.

S603

Re-exposición con Oxaliplatino e Irinotecan en cáncer colo-rectal metastásico: experiencia institucional.

Autores: Ortega Chahla, E.; Cresta Morgado, P.; Guerra, F.; Pérez, E.; Pujovich, S.; Zatta Cobos, G.

Resumen: Introducción: El cáncer colo-rectal (CCR) representa la causa de más de 300000 muertes por año a nivel mundial. Si hablamos de enfermedad metastásica, la sobrevida global a 5 años alcanza sólo el 6% mundialmente. La introducción de oxaliplatino e irinotecan permitieron prolongar la sobrevida global mediana hasta 24 meses. Se define como resistencia a terapias oncológicas, como la falta de respuesta o la pérdida de la misma a un esquema quimioterápico específico. Sin embargo, dos estrategias han surgido para sortear dicho problema: terapia de re-exposición como rescate en pacientes severamente pre-tratados e intervalos libres de quimioterapia, obteniendo un beneficio clínico en un grupo de pacientes severamente pre-tratados. Objetivos: Realizar análisis retrospectivo de casos de pacientes re-tratados con Oxaliplatino e Irinotecan en el IOAHR con diagnóstico de cáncer de colon o recto recaído o metastásico desde Enero 2012 hasta Julio 2018. Analizar las principales toxicidades Grado 3 y 4 presentadas por el tratamiento. Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes ingresados en nuestra institución para tratamiento dichas drogas en contexto de re-exposición a las mismas. Se recopiló información de historias clínicas de dichos pacientes. Se utilizó el modelo de regresión de Cox para evaluar la significancia del tiempo a la progresión con el primer tratamiento en relación con el tiempo a la progresión de la re-exposición. Resultados: Se analizaron un total de 25 pacientes que fueron re-inducidos con Oxaliplatino e Irinotecan. Se excluyeron aquellos que realizaron metastasectomía, quedando un total de 12 pacientes analizados. El 70% eran de sexo femenino. La edad promedio era de 52,2 años. El 58.3% correspondía a estadio IV de inicio. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo libre de progresión en el escenario de la reinducción en aquellos pacientes que presentaron un período libre de enfermedad o progresión mayor a 12 meses en el primer tratamiento ($p=0,012$). No se encontró diferencia estadísticamente significativa con otras variables. El 17% de pacientes tratados con oxaliplatino presentó neurotoxicidad G3/4, y un 25% de los tratados con Irinotecan presentaron toxicidad gastrointestinal G3/4. Discusión: El presente trabajo evidencia que dicha estrategia constituye un abordaje eficaz y seguro especialmente para aquellos pacientes que presentan un período libre de progresión primario mayor a 12 meses.

S604

Experiencia en el tratamiento de esteseuroblastoma.

Autores: Giglio, L.

Resumen: El esteseuroblastoma o neuroblastoma olfatorio es un tumor maligno poco frecuente, (3%) de las neoplasias intranasales, que se localiza en el tercio superior del septum nasal con posibilidad de extensión intracraneana. Debido a dicha localización los síntomas son poco específicos, lo que hace difícil el diagnóstico precoz. A si mismo, el manejo terapéutico de dicha patología es complejo ya que no se cuenta con un sistema uniforme de estadificación ni de consenso sobre su tratamiento debido a que solo existen reportes de casos. Presentamos nuestra experiencia. No hay consenso en el abordaje terapéutico en el esteseuroblastoma. Se muestra aquí una técnica (IMRT con VMAT y guía semanal con imágenes), que posibilita cumplir con la dosis requerida en el volumen blanco, sin superar los constraints de las estructuras circundantes: nervios ópticos, quiasma y globos oculares.

S605

Irradiación ganglionar total en pacientes con enfermedad grave injerto vs. huésped refractaria al tratamiento después del trasplante alogénico de células madre.

Autores: Krause, Stephanie A.; Colombo, M. Soledad; Molina, M. Angélica; Sardi, Mabel E.; Farías, Rubén; Mairal, Liliana.

Resumen: Introducción: La enfermedad injerto vs huésped refractaria a corticoides es la mayor causa de morbilidad y mortalidad posterior al trasplante alogénico de células madre. El uso de la irradiación nodal total (TNI) se ha reportado como una terapia inmunomoduladora para diferentes enfermedades incluyendo la enfermedad grave injerto vs. huésped (GVHD). Objetivo: -Presentar una opción de tratamiento poco frecuente, efectiva y rápida, con poca toxicidad, aplicada a dos casos clínicos que fueron ingresados en el servicio entre 2017 y 2018, como segunda línea de tratamiento para GVHD. Caso clínico 1: -Paciente masculino de 21 años de edad con diagnóstico de LLA en 2017. Noviembre/17: trasplante de MO. Se utilizó como profilaxis para GVHD: CsA+Micofenolato mofetilo+CFMT (3/5). -Al día +20 post-trasplante: GVHD aguda cutánea con requerimiento de bajas dosis de corticoides. -Febrero/18: GVHD cutáneo grado III (rash con compromiso >50% de la superficie corporal, (biopsia positiva), liquen plano oral, GVHD hepático probable (NO confirmado por biopsia), en contexto de abandono de inmunosupresores. Recibe CsA + Metilprednisolona 2mg/kg/día por 8 días con respuesta parcial cutánea y luego continuó con metilprednisolona 2 mg/kg/día. -Julio/18: ingresa con tratamiento de corticoides en altas dosis, presentando eritema facial, en tórax superior y liquen plano oral en progresión. Caso clínico 2: -Paciente femenina de 32 años de edad con diagnóstico de Leucemia mieloblástica aguda M2 en 2013. Realizó inducción con esquema 7/3. Luego consolidación con HDAC. Tuvo Remisión hematológica con persistencia molecular AML/ETO positivo. -En Agosto/16: trasplante de MO. Agosto/17: Enfermedad injerto vs huésped crónico cutáneo y en cavidad oral refractario a tratamiento con corticoides. Examen físico: Liquen plano en boca, lesiones en cara interna de brazos y en abdomen, placas hiperpigmentadas. -Evolución: remisión completa a los 3 meses del TNI, con disminución de dosis de corticoides. Tratamiento: -Se realizó Irradiación nodal total (Manto, Y- invertida, bazo) con técnica tridimensional conformada, única fracción a 100 cGy, en ambos casos. CONCLUSIÓN. -La eficacia del TNI aparenta ser óptima, con bajo costo, baja tasa de toxicidad y complicaciones y con respuesta clínica en 1:2 pacientes a 6 meses. - Parece ser más efectivo aún, si el tiempo desde la aparición de GVHD y el inicio de TNI es corto (menor a 180 días), y si es utilizado como segunda línea de tratamiento.

S607

Implementación y factibilidad de la determinación de la mutación de EGFR en Cáncer de Pulmón a No Pequeñas Células (CPNPC) mediante biopsia líquida en un hospital público universitario.

Autores: Gabay, C.; Rusjan, M.D.N.; Krasnapolski, M.; Bonet, M.; Rojas Bilbao, E.; Castro, M.

Resumen: Introducción: En la actualidad, la caracterización molecular del Cáncer de Pulmón es estándar de atención. Aproximadamente el 85% del CPNPC se presenta como enfermedad avanzada al diagnóstico. En este contexto, la obtención de tejido suficiente para diagnóstico histológico y molecular representa un enorme desafío. La utilización de métodos menos invasivos, como la biopsia líquida, que determinan la presencia de cftDNA (DNA tumoral libre circulante) representan una herramienta prometedora en el campo de diagnóstico y seguimiento molecular. La detección de las mutaciones de EGFR (EGFRm) en plasma por RT PCR mediante el kit de Therascreen (Kit de Mutación EGFR RGQ) mostró una sensibilidad y especificidad del 65.4% y 100 %, respectivamente. A su vez, el método es útil para detectar Resistencia a TKIs (Inhibidores de Tirosin Kinasa) previa a la progresión clínica. Las ventajas de utilizar PCR como método de diagnóstico de EGFRm, en relación a otros métodos de detección disponibles más sensibles, incluyen su simplicidad y menor costo. Métodos: Se incluyen, en forma prospectiva, pacientes con CPNPC positivos para la mutación de EGFR (n=40). Las muestras de plasma son colectadas en forma basal, a los 3 meses, luego cada 6 meses y a la progresión. El presente reporte es el primer análisis interino donde se evalúa la concordancia de EGFR mutado en tejido y en plasma con la implementación del test de Therascreen (Qiagen). A su vez, se testea otro kit de detección en plasma disponible EGFRm detection kit (EGFR Plasma Mutation Analysis Kit, Entrogen) (n=10). Se evalúa la dinámica de detección de EGFRm en plasma en relación a la evolución de la enfermedad Resultados: Desde Febrero del 2017 hasta la fecha, en forma prospectiva se determinó el estado de la mutación de EGFR en plasma en 18 pacientes de una serie de 22 con EGFRm en tejido. Las mutaciones presentes en tejido fueron: L858R (n=10) (56%), del19 en (n= 7) (39%), del19+T790M en (n= 1) (5%). Todas las mutaciones de EGFR detectadas en plasma, a nivel basal, coincidieron con las detectadas en tejido. Los kits de detección Therascreen y Entrogen mostraron similar sensibilidad (61.1% y 66% respectivamente). Solo un paciente mostró discordancia entre ambos kits (Therascreen negativo, entrogen DEL19+T790M). La mediana de edad de la población analizada (n=18) fue de 59 (51-76) años. La mayoría de la población: eran mujeres (88%), no tabaquistas (58%), y tenían enfermedad estadio IV (58%). El sitio más frecuente de metástasis fue hueso (n=7). Con una mediana de seguimiento de 18 meses (12-23), a 7/15 (56%) pacientes que presentaron evidencia clínica de progresión de enfermedad se les detectó la también EGFRm en plasma (progresión plasmática). Dos pacientes presentaron la mutación T790M en plasma sin evidencia de progresión de enfermedad hasta el último seguimiento (Julio 2018) y una paciente negativizó la mutación de resistencia en plasma con 40 días de tratamiento con Osimertinib. Observamos también que dos pacientes con mutaciones detectadas fuera de rango para ser consideradas positivas en un momento de la enfermedad se volvieron positivas durante el seguimiento. Conclusiones Se trata del primer trabajo que muestra una cohorte de pacientes con EGFRm, analizados en forma prospectiva por sucesivas biopsias líquidas, en una institución pública Argentina. Se logró obtener exitosamente cftDNA y analizarse posteriormente por dos kits comerciales. La sensibilidad de ambos kits fue comparable a reportes previos. El estudio continúa activo y se espera analizar más muestras a fin de dilucidar la dinámica de EGFRm en relación al comportamiento clínico del CPNPC.

S608

NECPANEPACAL 2: Un estudio multicéntrico descriptivo de atención primaria y continua en cuidados paliativos en Argentina, cohorte de cáncer de pulmón.

Autores: Gabay, C.; Castro, M.; Tranier, R.; Sandjian, S.; De Lellis, S.; Saurí, A.; Tripodoro, V.A.; De Simone, G.G.

Resumen: Introducción: En Argentina, una de cada 6 muertes es secundaria a cáncer, siendo el cáncer de pulmón el de mayor mortalidad (9230 muertes anuales). Estos pacientes requieren recursos múltiples y complejos. La identificación temprana de estas necesidades para una atención paliativa adecuada genera beneficios en términos de calidad de vida y sobrevida global (SVG) en cáncer de pulmón. El programa NECPAL comenzó como una iniciativa del observatorio QUALY (colaborador de OMS) para programas públicos en atención paliativa en el instituto catalán de oncología (Barcelona, España). Donde la implementación de un modelo basado en la atención paliativa promueve una adecuada y coordinada atención en el sistema de salud. El mismo está basado en la prevalencia de la evolutividad de las enfermedades crónicas con baja expectativa de vida o enfermedades avanzadas, ambos casos causales de una gran demanda de recursos. Objetivo: El objetivo de este estudio es la implementación y evaluación de un programa de cuidados paliativos en 3 centros de Buenos Aires y la potencial articulación con atención domiciliar que permita, la identificación de manera integrada de las necesidades de estos pacientes a través del instrumento multifactorial validado NECPAL-CCOMS-ICO® desarrollado para identificar con gran sensibilidad a los pacientes con cáncer y la necesidad de cuidados paliativos en cada nivel de atención. En este caso, se reporta la cohorte de cáncer de pulmón del Instituto Ángel H. Roffo. Métodos: Se categorizaron pacientes con pregunta sorpresa positiva (PS), (Le sorprendería que este paciente falleciera en los próximos 12 meses). Si el profesional respondía "NO", el paciente era considerado PS+. Luego entonces era considerado NECPAL + SI presentaba al menos uno de los parámetros adicionales de la herramienta NECPAL. Todos aquellos clasificados como NECPAL + eran considerados con necesidad de atención paliativa. Se utilizó un modelo de regresión COX para el análisis de los predictores de SVG. Resultados: Desde septiembre 2016 hasta Julio 2017, fueron evaluado 206 pacientes con Cáncer de Pulmón, donde 82 fueron PS y NECPAL +. La Mediana de edad fue de 64 años (35-82). Un 46 % presentaron estadio IVB (8th), un 18 % IVA, un 19,5% estadios localmente avanzado y 7 pacientes tenían estadios tempranos. Solamente seis tenían histología compatible con carcinoma de células pequeñas. Los hombres representaron un 59% de la cohorte. Cinco de los 82 pacientes reclutados no recibieron tratamiento oncospecífico debido a ECOG, comorbilidades o elección del paciente. En la evaluación multidimensional realizada (n=44) la causa más frecuente de intervención paliativa temprana fue soporte emocional seguido de alivio de síntomas. La Mediana en el score de Gijon fue de 5, en el score funcional Barthel 100, solamente 4 pacientes fueron parcial o totalmente dependientes al momento de la evaluación. El síntoma más severo en la escala ESAS fue la fatiga seguido de disnea. El valor Mediano de la escala Zarit (5,59) fue interpretado como cuidadores con baja carga. La evaluación de distress emocional tuvo un valor mediano de 7,5 a través del DME. En el análisis multivariado, incluso tomando valores de $p < 0,20$ y empleando stepwise forward, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la combinación de predictores de SVG. Una explicación plausible de la ausencia de diferencias en la SVG en el modelo empleado podría ser que el número de pacientes no sea suficiente para detectarlas (bajo poder estadístico). Observamos también un bajo número de pacientes con bajo PPF (11/78), así como deterioro nutricional (14/78) y funcional severo (5/78), a pesar de tratarse de una cohorte con alta proporción de enfermedad avanzada. Conclusiones: Este programa agrega un método prospectivo y directo de medición, en oposición a estimación, de la prevalencia de la necesidad de atención paliativa en pacientes con cáncer de pulmón.

S609

Insuficiencia renal aguda en posoperatorio inmediato de exeresis de tumor retroperitoneal y nefrectomía izquierda.

Autores: Aguilar, J.; Cuomo, G.; Vargas, E.; Diaz, C.; Boschini, P.; Steinhaus, M.; Reyes, V.; Flores, S.; Royano, C.

Resumen: Introducción: Los fenómenos vasomotores renales que se presentan en un riñón influenciado por fenómeno obstructivo en riñón contralateral pueden condicionar el desarrollo de fracaso renal en pacientes posquirúrgicos con factores de riesgo predisponentes. Caso clínico: Paciente masculino de 41 años con antecedente de tumor retroperitoneal que afecta cavidad abdominopelvíana desplazando estructuras hacia la derecha, causando efecto de masa y desplazamiento de estructuras con atrofia renal izquierda, en quien se realiza exeresis de tumor y nefrectomía izquierda; en posoperatorio inmediato evoluciona con insuficiencia renal aguda anúrica con parámetros de repuesta a volumen negativos, descartando causas frecuentes de obstrucción post renal (con catéter doble Jota izquierdo normo insertado); sin embargo se evidencia por EcoDoppler renal con aumento significativo del índice de resistencia arterial (índice de resistencia = 1), demostrando la existencia de lesión de la microvasculatura renal. Se realiza tratamiento dialítico de urgencia por hiperkalemia sintomática, recuperando ritmo diurético en menos de 24hs de iniciada la diálisis, y posterior descenso de niveles de creatinina e índice de resistencias arteriales renales < 0.7 . Discusión: El paciente evoluciona en su posoperatorio inmediato de nefrectomía izquierda a insuficiencia renal AKI III con aumento de las resistencias arteriales renales y requerimiento de hemodiálisis, se consideró cuadro secundario a proceso vasomotor e inflamatorio que afectó al riñón contralateral previamente sano, lo que constituye presentación poco habitual de esta entidad, teniendo en cuenta y descartando diagnósticos diferenciales causales de IRA en posoperatorio inmediato como obstructivos, hipoperfusivos e infecciosos. Conclusión: Teniendo en cuenta que los riñones funcionan como unidad funcional y no como órganos independientes, la lesión de uno de ellos genera una cadena inflamatoria y fenómenos vasomotores intraparenquimatosos que afectan toda la unidad funcional renal alterando las resistencias arteriales.

S610

Coma Mixedematoso: un desafío en la evaluación del paciente crítico.

Autores: Pinto, G.; Pérez, N.; Ruiz, D.; Reyes, V.; Steinhaus, M.; Boschini, P.

Resumen: Introducción: La complicación más grave del hipotiroidismo es el Coma Mixedematoso, infrecuente y elevada mortalidad. En quienes han abandonado el tratamiento, las manifestaciones y complicaciones son más severas en comparación con los pacientes debutantes como este caso. La mortalidad histórica es de 80%, se redujo a 25% dado a los avances en técnica de diagnóstico y tratamiento. Caso clínico: Paciente masculino de 62 años, ingresa a UTI del Roffo, con IRAAKIN III, que presentó anorexia de 5 días de evolución. Antecedentes de carcinoma de laringe glótico Estadio II carcinoma escamoso de pulmón derecho E. IV B con metástasis SNC. Medicación Habitual: difenilhidantoína 100mg c/8hs, Pregabalina 150 mg/d. Omeprazol 20mg/d. Al ingreso: TA 100/60, FC 75, PVC Aspirativa. Temp 35.2°C. Apache 18. Presenta Estupor, Palidez mucocutánea, deshidratado, hipoventilación basal derecha. Abdomen depresible, distendido, Laboratorio: HTO20 HB6.9 Urea131 Cr5.88 Orina Na84 K21 Cl68 FENA>1.5 EAB: 7.30/26/85/-12/12.6/94.5% TSH 48 T4L 0.07. Inicia tratamiento hemodiálisis e infusión de levotiroxina carga EV, según protocolo. Con curva hormonas tiroideas y seguimiento endocrinológico. Discusión: Son factores de mal pronóstico: diagnóstico tardío, hipotermia, hipotensión, bradicardia, ARM, alteración de conciencia, uso de sedantes y Scores pronósticos menos favorables (SOFA>4 APACHE>18). En ocasiones el diagnóstico no es claro, pero hay scores que ayudan en el screening en paciente crítico. La administración de Levotiroxina de carga intravenosa cumple con el objetivo de completar el pool hormonal periférico, evidenciando rápida mejoría. Se continua con mantenimiento de 100 mcg/diario. La terapia con corticoides se agrega ante la posibilidad de insuficiencia suprarrenal relativa. El éxito terapéutico debe: 1- Reconocer la causa precipitante. 2- Administración precoz de levotiroxina e hidrocortisona. 3- Medidas de sostén. Conclusión: 1- Paciente sometidos a tratamiento oncológico pueden tener en 30% de los casos efectos adversos sobre el sistema endocrino con mayor frecuencia entre 1-3 años. 2- Implementar el Score diagnostico como herramienta en la detección de casos. 3- Si se sospecha se trata con levotiroxina en forma Endovenosa, rectal o en su defecto oral.

S611

Caracterización de la mortalidad intrahospitalaria en el Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" (UBA) durante el año 2017.

Autores: Wu, H.; Babini, L.; Durand, A.; Bengochea, L.

Resumen: Introducción: El uso de quimioterapia en el final de la vida es un indicador de la calidad de la atención del paciente oncológico con enfermedad avanzada. La caracterización y el análisis de la mortalidad intrahospitalaria (MIH) en una institución monovalente permite evaluar la gestión sanitaria desde la perspectiva de la calidad de atención institucional. Objetivos: Caracterizar la MIH que acaeció en el Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo" (IOAR) durante el año 2017, determinar la tasa de pacientes a quienes les haya sido indicada quimioterapia al final de su vida y otras características demográficas. Materiales y métodos: De un total de 219 pacientes con historia clínica abierta en el IOAR y fallecidos durante el 2017 dentro de la Institución, se eligió una muestra al azar (estadísticamente significativa, IC: 95%), de 64 historias clínicas. Se consignó la distribución de edades, sexo, causa de muerte, tipo de tumor y la indicación de quimioterapia y procedimientos invasivos durante los últimos 45 días de la vida. Resultados: La muestra se compuso de 30 hombres y 34 mujeres. La edad promedio de fallecimiento para los hombres fue de 58.1 años (DS: 13) y de 56.7 años para las mujeres (DS: 15.2). El 70,3% de los pacientes contaba con cobertura en salud, mientras que el restante 29.7% no. Los diagnósticos tumorales más frecuentes fueron cuello uterino (15.6%), digestivo alto (12.5%), pulmón (12.5%), colorrectal (12.5%), mama (7.8%) y hepato-bilio-pancreático (7.8%). En los últimos 45 días de su vida, 22 pacientes (34.4%) recibieron tratamiento oncoespecífico. A 4 (6.2%) les fue indicado y a 38 (59.4%) no les fue indicado ni lo recibieron. De quienes lo recibieron, 10 (45,5%) fallecieron por progresión de enfermedad, 6 (27%) por intercurrentes infecciosas, 2 (9%) por toxicidad del tratamiento quimioterápico, 2 por otras intercurrentes (9%) y otros 2 por causas combinadas. Conclusión: La tasa de pacientes que han recibido tratamiento quimioterápico en los últimos días de su vida es un indicador que va ganando importancia en el ámbito de la salud pública, así como en la racionalización en la indicación de quimioterápicos, evitando el ensañamiento terapéutico y mejorando la calidad de vida del paciente. El presente relevamiento constituye un acercamiento inicial para evaluar esta problemática a nivel institucional en un hospital monovalente de referencia, y plantear objetivos en pos de mejorar la calidad de atención en oncología.

S613

Radioterapia de intensidad modulada en paciente con progresión ganglionar retroauricular.

Autores: Kenzo, Higa.

Resumen: Paciente de 67 años de edad, sexo femenino, con antecedentes de Carcinoma mamario derecho en 2004, realizó tratamiento conservador y posterior radioterapia en volumen mamario derecho y áreas ganglionares. En 2012 presenta primera recaída a nivel cervical izquierdo y en región supraclavicular izquierda, realiza tratamiento con quimioterapia, con pobre respuesta por lo que decide realizar tratamiento con Radioterapia 3D. Posteriormente 2016 presenta segunda recaída a nivel cervical derecho por el cual realiza tratamiento con Radioterapia 3D. En 2017 presenta lesión indolora en ambas regiones retroauriculares, de varios meses de evolución, con crecimiento progresivo. Se toma biopsia que informa metástasis

de Carcinoma de origen Mamario y se realiza estadificación con PET/TC. En la cual se observa múltiples formaciones nodulares en región retroauricular. Se realizó tratamiento con quimioterapia. Presentando pobre respuesta al mismo, por lo que realiza tratamiento con radioterapia de intensidad modulada (IMRT), ya que presentó zonas donde se observó superposición con los tratamientos previos y la localización dificultosa de la lesión. Pese a esto se logró una conformación con la técnica, lo suficientemente acotada, para realizar un tratamiento de alta precisión y eficacia. Comentarios: La planificación con una técnica de IMRT permite aumentar la conformación de las curvas de isodosis, logrando alcanzar formas más complejas, disminuir en gran medida la dosis entregada en los órganos circundantes y también permite el escalamiento de las dosis en los volúmenes blanco. La exclusión de las estructuras circundantes, otorgan la posibilidad de una mejor tolerancia del tratamiento y disminución de la toxicidad. Gracias a estas premisas se nos permite realizar re-irradiaciones, ya que podemos entregar una dosis efectiva en el órgano blanco y disminuir al máxima la dosis reciba por los órganos circundantes.

S614

BRT en lesión pulmonar única.

Autores: Giovenco, M.; Scarabino, M.; Farias, R.; Ducrey, M.; Mairal, L.; Sardi, M.

Resumen: Avances técnicos en radioterapia como guía por imágenes, inmovilización mejorada del paciente, sistemas de seguimiento del tumor y complejos sistemas de planificación de tratamiento han permitido realizar entregas precisas y altamente conformadas de grandes dosis de radiación con fines ablativos. De esta manera, han surgido nuevas indicaciones para los regímenes de hipofraccionamiento extremo: radiocirugía estereotáctica (SRS) y radioterapia estereotáctica corporal (SBRT). Nuestro objetivo es presentar un caso tratado con método SBRT personalizado de un paciente con antecedente de cáncer de colon con una lesión pulmonar única, especificando evaluación del movimiento tumoral, inmovilización, protocolo de adquisición de imágenes, planificación, fraccionamiento, prescripción, entrega y control de tratamiento.

S615

BrBraquiterapia Intersticial de alta tasa de dosis en pacientes con cáncer de Labio. Experiencia del servicio de Oncología Radiante. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo.

Autores: Correa, M.; Salum, C.; Rey, L.; Menéndez, P.; Roth, B.

Resumen: Dentro de los tumores de la cavidad oral el cáncer de labio representa el 20%, siendo el carcinoma de células escamosas la histología más frecuente. El pronóstico y la historia de la enfermedad dependen del tamaño tumoral y el lugar de su localización, sin embargo, al tratarse de una patología que está asociada a la exposición solar y tabaquismo que afecta en su mayoría a hombres en edad avanzada, la selección de la terapia se limita por el estado y las comorbilidades del paciente. Dentro de las modalidades de tratamiento local se incluye la cirugía, la radioterapia externa y la braquiterapia. Para los pacientes que presentan recaída de la enfermedad posterior a la cirugía, las alternativas y los resultados de las mismas representan un reto para el equipo tratante. **Objetivo:** Analizar los resultados en control local en pacientes con cáncer de labio tratados entre febrero del 2012 a noviembre del 2017 con braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis (BQT/HDT) como tratamiento inicial o ante recaída posterior a la cirugía. **Materiales y métodos:** Se realizó la evaluación retrospectiva de 3 pacientes con diagnóstico de cáncer de labio, con edad promedio de 87 años, no candidatos a cirugía o radioterapia de haz externo por múltiples comorbilidades, quienes fueron tratados en el Instituto de Oncología Ángel H. Roffo con braquiterapia intersticial de alta tasa de dosis usando fuente radioactiva de Iridio 192, la dosis fue determinada mediante el sistema de Paris utilizando Rx ortogonales, prescribiéndose a 3-5 mm de la lesión macroscópica una dosis de 5Gy dos veces por día con intervalo mínimo entre sesión de 6 horas, completando una dosis total de 45Gy (BED=67,5Gy). **Resultados:** Tres pacientes con carcinoma escamoso de labio inferior T2-T3 sin compromiso ganglionar al momento del procedimiento. Dos de diagnóstico inicial y uno con recaída a nivel local posterior a cirugía. El implante se realizó bajo anestesia local, previa asepsia y antisepsia, a lo largo del área preestablecida para las agujas intersticiales. Se insertan agujas rígidas siguiendo la comisura interna, manteniendo 1 cm entre ellas, posteriormente son remplazadas por catéteres plásticos especiales para BQT/HDR. Al paciente en cada sesión se le coloca en cavidad una protección plomada de 2-3 mm para disminuir la dosis en hueso. Las toxicidades agudas reportadas fueron epitelitis GI y mucositis GII en todos los casos, como toxicidad crónica se reportó hipopigmentación y fibrosis en el área irradiada. Con un seguimiento promedio de 14 meses (10-24) hasta la última consulta registrada, en ninguno caso se reportó recaída local de la enfermedad. **Conclusión:** En pacientes con cáncer de labio de diagnóstico inicial o ante recaída, quienes por múltiples comorbilidades asociadas no son aptos para el acto quirúrgico y/o tratamientos prolongados, la braquiterapia de alta tasa de dosis representa una excelente alternativa logrando control local y supervivencia con resultados estéticos y funcionales aceptables.

S616

Rol de la radioterapia de consolidación en pacientes son diagnóstico de linfoma Hodgkin y no Hodgkin. Experiencia del servicio de Oncología Radiante. Instituto de Oncología Ángel H Roffo.

Autores: Mosquera, M.; Pimentel, L.; Capraro, J.; Menéndez, P.; Roth, B.

Resumen: El rol de la radioterapia en linfoma ha sido ampliamente discutido, al obtener resultados similares en sobrevida global y sobrevida libre de progresión con quimioterapia prolongada; esta discusión es en especial en estadios avanzados, donde estudios prospectivos y retrospectivos han evaluado el uso de la radioterapia de consolidación y teniendo en cuenta la amplia variedad de factores que influyen en esta patología se han obtenido resultados mixtos sin detectar un claro beneficio adicional en la sobrevida, a expensas de mayor toxicidad, lo que ha generado que el médico oncólogo sea cada vez, más selectivo con el uso de la radioterapia de consolidación. Por lo tanto, se quiso evaluar el rol de la radioterapia en linfoma, tanto en estadios tempranos como avanzados. **Objetivos:** Evaluar la respuesta al tratamiento con radioterapia en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin en contexto consolidativo. **Objetivos específicos:** • Valorar la respuesta al tratamiento inicial combinado o no en pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin • Determinar toxicidades agudas con el tratamiento radiante • Identificar el rol de la radioterapia con intención radical, consolidativa o de rescate. **Metodología:** Análisis retrospectivo de 77 pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin y no Hodgkin, tratados en el Instituto oncología Ángel H Ro en el periodo comprendido entre el 2014 hasta el 2018 quienes, fueron evaluados en el departamento de radioterapia. Se seleccionaron 72 pacientes y se excluyeron aquellos quienes, con reciente diagnóstico, no finalizaron la terapia inicial. Se evaluó el número de pacientes que realizaron radioterapia de consolidación, teniendo en cuenta la repuesta durante el tratamiento de quimioterapia de inicio y las toxicidades ocasionadas. En quienes no realizaron tratamiento radiante de consolidación se evaluó si en algún momento de la enfermedad realizaron este tipo de tratamiento y su finalidad. **Resultados:** La edad promedio fue de 52 años, predominando en edades menores para el linfoma Hodgkin promedio 36 años y 58 años para el linfoma no Hodgkin. De los 72 pacientes seleccionados, el 30,5% (22 pacientes) fueron diagnosticados con Linfoma Hodgkin clásico, siendo en un 54,5% variante esclerosis nodular. El 69,4% (50 pacientes) restantes pertenecían al diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin siendo la mayoría de histología agresiva en un 58% variante difusa de células grandes tipo B. De los 22 pacientes, pertenecientes al diagnóstico de linfoma Hodgkin, el 77,3% (17) realizó radioterapia de consolidación como terapia inicial de estos la mayoría, el 59% eran estadio temprano predominantemente estadio II. Con indicaciones más seleccionadas y menor población, el tratamiento radiante de consolidación fue indicado en pacientes en estadio avanzado (III-IV), en un 27% (6) predominio estadio IV, de los cuales un 83,3% (5) eran bulky (masa mediastinal =10 cm o mayor a un tercio del diámetro transversal interno del tórax). De los 17 pacientes tratados con radioterapia de consolidación el 82,4% (14) obtuvo respuesta completa, documentada por PET/TC negativo score deuville 1, 2 y 3, en donde el 85,7% (12) habían logrado respuesta completa al finalizar la quimioterapia y el 14,2% había presentado una respuesta parcial (PET/TC positivo). En el 17,6% (3) de la población restante, el 33,3% (1) presentó respuesta parcial y el restante fueron evaluados por imágenes de manera extrahistológica, quienes al examen físico presentaban respuesta favorable al tratamiento. El 22,7% (5) de pacientes con LH ante terapia inicial fueron refractarios primarios al tratamiento con quimioterapia de primera línea, el 80% (4) realizó radioterapia, de estos el 75% (3) la realizó en contexto paliativo, el 25% realizó radioterapia de rescate posterior a segunda línea, obteniendo respuesta completa. En cuanto a los 50 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin (LNH), el 36% (18 pacientes) recibieron radioterapia como parte de tratamiento inicial con intención consolidativa o radical, definitiva; de los cuales el 72% (13) de los pacientes comprendía estadios tempranos I-II, predominantemente estadio I, en menor proporción algunos pacientes presentaban enfermedad voluminosa (bulky) o presentaron, PET positivo con repuesta parcial, al finalizar el tratamiento quimioterapéutico inicial en un 11% (2). Con respecto, a la valoración de respuesta al tratamiento inicial, se observó una respuesta completa en el 62% (31 pacientes), evaluada por PET/TC. De estos pacientes, el 19,3% (6) recayó a nivel locorregional y algunos a distancia, de los cuales ninguno había realizado tratamiento radiante de consolidación, como terapia inicial; ante dicha recaída el 50% (3 pacientes) logro una respuesta completa posterior a la quimioterapia y trasplante autólogo. La población restante realizó radioterapia en contexto paliativo. Por otra parte, el 80,7% (25 pacientes) de los 31, que obtuvieron respuesta completa, se encuentran en periodo libre de enfermedad hasta la fecha, el 52% (13) de ellos había realizado radioterapia de consolidación, quienes en su mayoría presentaron un PET/TC negativo al finalizar el tratamiento quimioterapéutico. En cuanto a toxicidades agudas las más frecuentes fueron el eritema en piel (epitelitis GI) y astenia, entre otras menos frecuentes de acuerdo al campo de irradiación se documentó mucositis conjuntivitis y disfagia. **Conclusiones:** - Radioterapia de consolidación: • Ofrece alta tasa de curación en estadio temprano, con una tasa aceptable de toxicidades agudas • Brinda una respuesta y control de enfermedad, sobre todo en aquellos que obtuvieron una respuesta completa al finalizar la quimioterapia e incluso en aquellos con PET/TC positivo intra-quimioterapia. en especial en LH. • Parece evitar la recurrencia de enfermedad, teniendo una respuesta más sólida en los LH • Su uso depende principalmente de la quimioterapia inicial administrada y de la respuesta del paciente a esa quimioterapia. -En estadios avanzados la enfermedad bulky fue una de las principales indicaciones de consolidación.

RESÚMENES PRESENTACIÓN POSTER, PSICOONCOLOGÍA

S401

Modalidad de intervención psicológica (MIPIP) en pacientes con cáncer de mama.

Autores: Monteagudo, V.P.; Marturano, S.M.

Resumen: La mujer que debe operarse de cáncer de mama se encuentra en estado transitorio de regresión, privación. Necesita recibir un acompañamiento psicológico que calme su angustia psíquica. La investigación realizada se basó en dos objetivos: Implementar técnicas psicológicas durante el pre, intra y postquirúrgico inmediato (durante la internación), como fortalecedoras de los efectos psicopreventivos y terapéuticos en la paciente durante el proceso quirúrgico (MIPIP). Inferir si en los desencadenantes emocionales planteados por las pacientes operadas de cáncer de mama, se observan diferentes categorías de conflictos entre las cirugías de la mama derecha y las intervenidas de la izquierda. Dicha investigación se plasmó en tres etapas. Primero se realizó un estudio de casos retrospectivo ex post-facto, clínico terapéutico, basado en las

las historias clínicas de 60 pacientes mujeres operadas de cáncer de mama acompañadas con la modalidad de intervención en psicoprofilaxis pre, intra, postquirúrgica inmediata (MIPIP). Se realizó un análisis documental del contenido de esas historias clínicas. En la segunda etapa de la investigación se trató con 30 pacientes mujeres operadas de cáncer de mama, que recibieron psicoprofilaxis quirúrgica, fueron acompañadas con MIPIP. Se realizó un diseño cuasi experimental de estudio de casos, clínico terapéutico, prospectivo con evaluaciones pre y postquirúrgicas con Entrevista en profundidad, de enfoque cualitativo con evaluación cuantitativa de la MIPIP, estudio de eficacia de técnica Escala Likert y se realizó en la tercera etapa de la investigación. Las estrategias empleadas fueron la Observación Natural Participativa y la Evaluación Sistemática. Las técnicas practicadas fueron el Análisis documental de las historias clínicas, la Observación Participante y la Evaluación de MIPIP. Los resultados muestran que las pacientes operadas de mama derecha tienen conflictos vinculados con la madre (desde su rol como hijas) o con el ser mamá: duelos, dependencia afectiva, violencia familiar, problemas familiares, familiares a cargo. Las enfermas intervenidas de mama izquierda, conflictos relacionados con la pareja y con el ser mujer: estado civil afectado, problemas afectivos, sexuales, laborales, económicos. Conclusión: la función materno-filial fue observada en la mama derecha y la función sexual-social en la izquierda. Las pacientes atravesaron sus cirugías en mejores condiciones psicofísicas.



UBA
Universidad
de Buenos Aires

AUSPICIANTES

