

Simposio Oncología Ginecológica

En el Día a Día

MARCADORES TUMORALES

DR. CARLOS A. BAS

Marcadores Tumorales en Cáncer de Mama:

Propuesta; evaluar los diferentes marcadores humorales, tisulares, genéticos, nucleares, de secreción, receptores, oncogenes, de proliferación, de expresión génica.

Utilidad clínica y su validación científica para las diferentes etapas del estudio de la enfermedad desde el screening, seguimiento hasta la terapéutica en enfermedad avanzada.

Desarrollo:

- CA-15-3, CA 27.29
- Antígeno Carcinoembrionario (CEA)
- Receptores Hormonales (Estrógeno y Progesterona)
- Fase S, DNA
- Marcadores de proliferación Ki 67, Ciclinas D-E-p27-P21;topo isomerasa II, Tirosinkinasa.
- Her 2 neu en sus diferentes apreciaciones como: pronostico
 - § Pronostico
 - § Selección de terapia
 - § Predictor de respuesta
 - § Sensibilidad a terapia hormonal
 - § Circulante
- P 53
- UPA y PAI-1
- Catepsina D
- Ciclina E
- Expresión Génica:

- § Oncotype DX
- § Mamaprint o Róterdam

Marcadores Tumorales en Cáncer de Ovario:

CA 12-5
CEA
Germinales BGCH
 Alfa Feto P.
 LDH
 FAP

Marcadores en otras patologías Onco Ginecológicas.

Cáncer de endometrio
Cáncer de Cerviz
Patología embrionaria
Enfermedad Trofoblastica

ENDOMETRIOSIS OVARICA: SU RELACION CON EL CARCINOMA

DRA. SUSANA VIGHI

El 75% de los tumores malignos relacionados con la endometriosis se originan en el ovario.

Los tumores malignos del ovario desarrollados en endometriosis representan entre el 0.3 al 0.8% de los total de los tumores malignos de ovario.

El tipo histológico de estos tumores es en orden de frecuencia: Endometroides 70%. Células claras 14% y los restantes corresponden a tumores Serosos, Mucinosos, Epiteliales mixtos, Sarcomas del estroma endometrial, Carcinosarcomas y Adenofibromas con componente epitelial maligno.

Fundamentos de la carcinogénesis ovárica:

Los estudios de clonalidad han demostrado que los quistes endometriósicos son monoclonales.

Wells M. et al. (Int J Gynecol Pathol 2004; 23:316) en sus estudios biomoleculares han hallado pérdida de heterozigosidad en 75% de los casos asociados a adenocarcinoma , pérdida de heterozigosidad en 28% de casos sin asociación con adenocarcinoma, alteraciones en los cromosomas: 9p, 11q, 22q, y mutación del gen pten en 21% de los quistes endometriósicos ováricos.

Todos estos hallazgos avalan el potencial maligno de la endometriosis ovárica.

FERTILITY PRESERVATION

PASQUALE PATRIZIO, M.D., MBE

Yale University Fertilitu Center, New Haven,

A number of reproductive aged women are affected by cancer every year and thanks to remarkable progress in cancer therapies (chemo and radiotherapy) many are surviving their disease. It is estimated that each year about 27,000 young women will suffer from breast cancer and about 10,000 from lymphomas and leukemias. In addition there are also non-cancer medical conditions that may require chemotherapy (for example autoimmune conditions) thus jeopardizing their future reproductive potential. The options available are: A) Ovarian suppression by using GnRH analogs or antagonists as means of ovarian suppression. However, there is insufficient evidence regarding the effectiveness of this method.

B) Ovarian transposition (oophoropexy) can be offered when pelvic radiation is used for cancer treatment. Because of the risk of remigration of the ovaries, this procedure should be performed as close to the radiation treatment as possible.

C) Radical Trachelectomy can be used for stage 1A2-IB cervical cancer with <2 cm in diameter and <10 mm invasion.

D) Embryo cryopreservation is the only established fertility preservation method as it has routinely been used for storing surplus embryos after in vitro fertilization, but requires a partner and a minimum of two weeks to carry out the ovarian stimulation for oocyte collection.

E) Oocyte cryopreservation is an option particularly suitable for patients without a partner, or those with religious or ethical objections to embryo freezing.

F) Ovarian tissue or Whole Ovary cryopreservation and transplantation procedures should be performed only in centers with the necessary expertise under IRB-approved protocols that include follow-up for recurrent cancer. A concern with reimplanting ovarian tissue is the potential for reintroducing cancer cells, although in 25 procedures reported thus far there are no reports of cancer recurrence.

Preservation of the reproductive capacity is often possible, but to preserve the full range of options, fertility preservation approaches should be considered as early as possible during treatment planning.

MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE MAMA

DRA. MONICA CASTRO

El cáncer de mama es una entidad clínicamente heterogénea y la clasificación histológica no determina el curso clínico molecular de la enfermedad. En los últimos años se obtuvo un enorme progreso en el campo de la biología molecular traducido a un mejor enfoque diagnóstico y terapéutico de diferentes tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer de mama.

Basados en el material patológico del tumor es posible identificar los pacientes que van a beneficiarse con un determinado tratamiento de acuerdo a la detección de determinados marcadores predictivos (pautas de la Asociación Americana de Oncología Clínica). Las técnicas de detección de estos, de mayor uso clínico en la actualidad están representadas por la inmunohistoquímica, hibridación in situ por fluorescencia entre otras.

Dentro de los nuevos blancos moleculares en cáncer de mama, especial interés ha despertado la sobreexpresión del Receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico Tipo II (Human epidermal growth factor receptor 2; HER-2), en general debido a la amplificación del gen HER2, resultando en la activación de vías de señalización que determinan la manifestación de un fenotipo tumoral de alta agresividad. Ensayos clínicos fase III demostraron los beneficios terapéuticos de la terapia con Trastuzumab (Herceptin) el anticuerpo monoclonal dirigido contra este blanco tanto en el tratamiento adyuvante como en cáncer avanzado. De todos modos y teniendo en cuenta que aproximadamente solo 20% de los tumores malignos mamarios sobreexpresan este receptor, es aún amplio el campo a explorar en esta entidad.

Diferentes métodos de diagnóstico molecular y seguimiento de respuesta a las terapias dirigidas a nivel experimental abren un nuevo enfoque con gran interés en el campo de la investigación de transferencia con la expectativa de aplicaciones clínicas concretas. Los nuevos métodos de diagnóstico molecular incluyen las técnicas de: microarrays, proteómica, metabolómica y el empleo de los métodos disponibles de diagnóstico por imágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la RMN con espectroscopia. Estos métodos no solo permiten un mejor estudio del genotipo y fenotipo tumoral sino también nos brinda una aproximación de su interacción con el microambiente circundante. La validación de estas nuevas herramientas es motivo de inclusión de los mismos en la mayoría de los estudios a gran escala actualmente en curso. A su vez los clásicos marcadores hormonales siguen siendo determinantes claves y esenciales en el manejo de esta enfermedad.

Nuevos Horizontes para el Diagnóstico y Tratamiento en Oncología Ginecológica

NUEVAS ESTRATEGIAS DIAGNOSTICAS EN ONCOLOGIA

DR. MARIANO ROLANDO GABRI

Las estadísticas indican que en las últimas décadas ha decrecido la mortalidad por cáncer. Este hecho se debe indubitablemente al cambio registrado en los hábitos laborales y alimentarios, a la mejora que se ha experimentado en la terapia en mucha de las patologías y al avance que se ha logrado en las técnicas de diagnóstico precoz de la enfermedad.

Es así que el diagnóstico temprano del cáncer es una herramienta de importancia capital que determina muchas veces el nivel de respuesta al tratamiento oncológico. La tecnología alcanzada en el campo del diagnóstico por imágenes permite en la actualidad poder confirmar la presencia de pequeñas masas tumorales que se encuentran en el orden de la unidad del milímetro.

A pesar de estos magníficos desarrollos tecnológicos, un horizonte de mejora en el diagnóstico precoz es aún posible. Un salto cualitativo es el que se plantea con la aplicación de las técnicas de biología molecular en la determinación de la denominada “Enfermedad Mínima Residual” (EMR), concepto este que hace referencia a la presencia de una inapreciable cantidad de células tumorales en el organismo que pueden dar lugar al desarrollo futuro de la enfermedad.

El uso de la biología molecular en el diagnóstico de la EMR, se basa en la reacción en cadena de la polimerasa asociada a la de retro-transcripción (RT-PCR). Este procedimiento permite amplificar específicamente secuencias de ARNm que se encuentren en muy baja cantidad de copias en el organismo con una sorprendentemente alta especificidad. La aplicación de la RT-PCR es capaz de indicar la presencia de unas pocas células tumorales circulando en el torrente sanguíneo, un fluido con una alta celularidad, ya que permite hacer visible la expresión de un gen positivamente expresado -marcador molecular- por las células malignas.

La elección del marcador molecular adecuado se realiza buscando que el mismo sea un indicador indubitable de la presencia de la célula transformada en el organismo. Es por ello que los genes que se expresan con alta especificidad de estirpe son postulados como buenos marcadores para este tipo de técnicas. Uno de los marcadores moleculares estudiados es la tirosinasa, una enzima clave en la vía de síntesis de la melanina cuya expresión está limitada a células de origen neuroectodérmico como los melanocitos y que mantiene su expresión aún después del evento de transformación maligna. Ciertos grupos de investigación han explorado la detección de tirosinasa en sangre periférica como indicador de la existencia de melanoma residual, como pronóstico de la progresión de la enfermedad y aún relacionado a la respuesta del paciente al tratamiento con citostáticos. La falta de protocolos estandarizados en el manejo de las muestras entre los diversos laboratorios y la ausencia de procedimientos de optimización, hace difícil la evaluación de los resultados reportados por los distintos grupos. Sin embargo, publicaciones recientes y resultados propios indican que la tirosinasa puede constituirse en un confiable marcador pronóstico de la enfermedad en pacientes con melanoma de estadíos altos.

En pos de sumar estrategias que permitan optimizar la detección molecular de tirosinasa circulante, en el Laboratorio de Oncología Molecular de la Universidad Nacional de Quilmes, hemos desarrollado un sistema de diagnóstico molecular basado en la detección por RT-PCR anidada del ARNm de la enzima tirosinasa con el fin de evaluar su utilidad como marcador pronóstico para melanoma. Las condiciones de amplificación fueron optimizadas *in vitro*, evaluadas en modelos animales y aplicadas al diagnóstico sobre una población de pacientes en estadíos III libres de enfermedad. Este proyecto está enmarcado en un programa prioritario de la Universidad en el cual se evalúa el desarrollo de marcadores moleculares como herramientas diagnósticas y pronósticas en cáncer. Otros marcadores para carcinomas y retinoblastoma están en proceso de desarrollo y evaluación.

El diagnóstico a través de técnicas de biología molecular se presenta de manera innegable como una alternativa con alto potencial para el diagnóstico de enfermedad residual mínima e inclusive como herramienta pronóstica en cáncer.

QUIESCENT GESTATIONAL TROPHOBLASTIC DISEASE

DR. LAURENCE COLE

The USA hCG Reference Service the clinical service I direct consults on the management of over 100 cases of gestational trophoblastic disease each year, throughout the USA. Most of the cases that we consult on are cases of hydatidiform mole (<200 mIU/ml) not responding to chemotherapy and cases of gestational trophoblastic neoplasm or choriocarcinoma (<200 mIU/ml) not responding to chemotherapy. Many have persistent low hCG values, persisting for months with little change. As found from histology in cases receiving hysterectomy, these women have an inactive form of gestational trophoblastic disease comprising only syncytiotrophoblast cells. This slow growing disease does not respond to chemotherapy. We know of one case that died from complications of needless chemotherapy. We now call this condition quiescent or inactive gestational trophoblastic disease. In our experience with 103 cases, 73 cases received chemotherapy. In no case was the chemotherapy successful. We could define quiescent gestational trophoblastic disease as disease with hCG <200 mIU/ml and no clear decline or increase in hCG concentration. Yes, month hCG results can waiver (for instance: 75, 90, 60, 70, 50 ...) but have no clear declination or inclination pattern. In the experience of the USA hCG Reference Service , 22% of cases lead to persistent disease with clearly elevating hCG results. The proportion is lower for cases with hydatidiform mole history (10%) and higher for those with gestational trophoblastic neoplasm or choriocarcinoma history (35%). As found, the presence of quiescent gestational trophoblastic disease has can be confirmed by showing the absence of any measurable hyperglycosylated hCG, the invasion promoter, in the circulation. Similarly, persistence can initially be demonstrated by the new detection of any hyperglycosylated hCG in the circulation. We emphasize again that these case do not respond to chemotherapy and all therapy should be avoided for this inactive condition.