

Neuro-Oncology VI: Recent Advances in Diagnosis and Treatment

Curso de postgrado del "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center",
realizado en New York. Diciembre 12-13 de 1996.

Director del Programa Dr. Mark G. Malkin

Durante los días 12 y 13 de diciembre de 1996 se dictó en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York el Sexto curso de actualización sobre Neurooncología. Este curso se dicta cada cuatro años y está a cargo de miembros del MSKCC y del "Cornell University Medical Center".

Dada la relevancia del tema y la jerarquía del Centro donde se efectuó el Curso creímos de interés una reseña pormenorizada del desarrollo del mismo.

Prevalencia y relevancia de la Neurooncología

El Prof. Jerome B. Posner, jefe del departamento de Neurología abrió el curso con el tema "Prevalencia y relevancia de la Neurooncología". En su exposición analizó los factores que consideraba justificaban un curso de Neurooncología, encañándolo en 8 puntos.

1. Los problemas neurológicos son frecuentes.
2. Esta frecuencia está en aumento.
3. La mayoría de ellos constituyen una enfermedad grave.
4. El diagnóstico es difícil.
5. El tratamiento ayuda.
6. Los problemas neurooncológicos son singulares.
7. Es necesario mayor investigación.
8. El sistema nervioso y el cáncer están relacionados.

De todos los aspectos cabe mencionar algunos. En primer lugar la frecuencia ha aumentado en los últimos años siendo en los EE.UU. actualmente de 53 nuevos casos por año por 100.000 habitantes, lo que significa casi un factor 10 en relación con los datos de hace no más de 40 años. Este aumento de la incidencia no está justificado sólo por la mejoría de los métodos de diagnóstico, dado que también se observa aumento de la incidencia en los últimos 5 años, por lo que se postula que dicho aumento es un fenómeno genuino. La gravedad de la enfermedad y la evidencia de que un tratamiento adecuado ayuda, justifica los esfuerzos. La singularidad radi-

ca en las características estructurales del Sistema Nervioso que por la existencia de la barrera hema-toencefálica no permite un adecuado pasaje de los agentes antineoplásicos. Por otra parte la ausencia de linfáticos dificulta la reabsorción de detritus y del edema. Finalmente el cáncer sistémico repercute de muchas formas sobre el sistema nervioso central, sea por siembra directa o por acción inmunológica.

Oncogenes. Genes supresores. Terapia génica

El capítulo siguiente estuvo dedicado a los oncogenes, genes supresores y a la terapia génica. Definido el oncogén como la activación inapropiada de un gen que promueve la proliferación celular, su activación es una de las causas del origen del foco de metaplasia. Se considera que el oncogén tiene expresión dominante por lo que es suficiente que un solo alelo se active para determinar la mutación. El otro mecanismo invocado es, por el contrario, la inactivación de un gen supresor del crecimiento tumoral, que tiene por función inhibir el crecimiento desordenado. Se mencionó el denominado P53 cuya función recientemente demostrada es la regulación de la angiogénesis, que tanta relación tiene con el crecimiento de los tumores malignos en el cerebro. Se analizaron los conocimientos sobre la transición cromosómica que lleva a la transformación neoplásica de una célula glial mencionándose la pérdida de la característica heterocigota de los cromosomas 17p, 10p, 9p y 19p.

Otro tipo de proteínas que están involucradas en la proliferación celular son los factores de crecimiento entre los que cabe mencionar el factor de crecimiento epidérmico (EGF), los factores de transformación alfa y beta (TGF α y TGF β) factor plaquetario (PDGF), factor fibroblástico (FGF), factor vascular endotelial (VEGF), factor de crecimiento neural (NGF) y el derivado neurotrófico (BDNF). Estos factores tienen receptores específicos a través de los que ejercen su acción. Actúan

como oncogenes cuando ocurre una mutación, ya sea del factor o del receptor celular, lo que deriva en la proliferación anormal, la migración celular e invasión.

Los protocolos actuales en estudio para la implementación de la terapia génica en el tratamiento de los tumores cerebrales se fundamentan en la utilización de un vector retroviral para transfectar el gene de Tymidina Kinasa del Herpes Simple (HSV-tk) a las células tumorales para transferirles sensibilidad a la droga antiviral Ganciclovir.

Con el incremento del conocimiento sobre las alteraciones genéticas que son específicas de las neoplasias se están investigando otras nuevas aproximaciones que incluyen:

1. Aumentar la antigenicidad de la célula tumoral para estimular la formación de anticuerpos anticáncer autólogos.
2. Modificar los T-Linfocitos para que segreguen citoquinas alrededor del tumor.
3. Inducir la expresión de genes suicidas.
4. Bloquear la expresión de un gen tumoral.
5. Activar un gen supresor.
6. Proteger al tejido normal por medio de genes que induzcan resistencia a los agentes quimioterápicos.
7. Proteger al tejido normal de la radiación mediante la sobreexpresión de genes antioxidantes.

Existen muchas limitaciones todavía para el uso de la terapia génica y se desconoce aún su verdadero valor. Los esfuerzos actuales están dirigidos al desarrollo de vectores eficientes y seguros y al control de la duración y magnitud de la expresión genética, con el fin de prevenir efectos indeseables de proyección impredecible.

Clínica y aproximación diagnóstica

Jerome B. Posner expuso sobre síntomas y signos de los tumores cerebrales y destacó que cada vez es mayor el número de pacientes en los que se detecta un tumor cerebral y permanecen oligo o paucisintomáticos. Este fenómeno fue adjudicado sin duda al perfeccionamiento y divulgación de los métodos de diagnóstico modernos.

Con respecto a la biopsia de muestra reducida (estereotáctica) Posner consideró que existen algunos aspectos que no están claramente explicados pero que significan una limitación a su aplicación. Entre los más significativos mencionó los siguientes:

1. La muestra es pequeña y más de una vez da

lugar a diagnósticos discordantes y contradictorios.

2. Toma sólo áreas parciales que suelen no ser las representativas.

3. Existen efectos colaterales, estando descrito actualmente alrededor del 6% de complicaciones hemorrágicas.

4. En los tumores de gran tamaño se suele observar un rápido aumento del tamaño del tumor, explicándose este fenómeno como un aumento del edema y el estímulo al crecimiento provocado por la acción mecánica.

Por lo tanto Posner aconsejó que de las dos opciones, cuando existe accesibilidad quirúrgica, es más seguro y efectivo proceder al abordaje directo con biopsia a cielo abierto, quedando relegada la biopsia a aquellos casos de riesgoso acceso quirúrgico o cuando exista una contraindicación general.

Diagnóstico neuropatológico. Diagnóstico diferencial.

Mark Rosenblum hizo mención de la necesidad del diagnóstico patológico correcto, mencionando situaciones en las que el diagnóstico diferencial neuropatológico puede acarrear dificultades. Mereció un comentario especial la situación que plantean, por lo menos para ellos, los focos de desmielinización de aspecto pseudotumoral, constituyendo una verdadera lesión ocupante con efecto de masa y edema perilesional, que cuando se carece del antecedente de esclerosis en placas, puede llevar al error diagnóstico. Incluso el aspecto imagenológico puede prestarse a confusión. En la experiencia del expositor las demielinizaciones pseudotumorales constituyen las lesiones más frecuentemente confundidas con gliomas, diagnosticados a veces como astrocitomas difusos u oligodendrogliomas, con indicación de irradiación cuyo resultado puede ser devastador para el cerebro en tal situación. La caracterización definitiva de la lesión se ve asegurada si se efectúan también marcaciones inmunohistoquímicas para la mielina.

Mencionó la necesidad de identificar adecuadamente al astrocitoma pilocítico ya que ello implica la seguridad de la curación quirúrgica. En el mismo sentido recordó que la entidad reconocida como Xantoastrócitoma pleomorfo, entidad también diferenciable, mantiene una interfase tumor-cerebro que permite una resección total con curación quirúrgica. Sin embargo debe dudarse de esta presunta evolución benigna cuando en el

seno del tumor se encuentren focos hemorrágicos o de células anaplásicas, ya que entonces es factible la recidiva y en ese caso con grado mayor.

Resonancia Magnética, PET y SPECT

George Krol desarrolló el tema del diagnóstico imagenológico bajo el sugestivo título "The MRI Tells (Almost) All". Actualmente la Resonancia Magnética es el método de elección para el diagnóstico de los tumores del encéfalo, aportando información sobre localización, edema y aún grado, habiendo relegado a la Tomografía Computada a los casos en los que no se puede usar resonancia o cuando se desea complementar la información (existencia de hemorragias o calcificaciones). Con respecto a la espectroscopia anunció que aún no había evidencias de su confiabilidad.

Ronald G. Blasberg expuso sobre el PET y la posibilidad de estudiar aspectos metabólicos del tumor, de interés para el diagnóstico diferencial. Otra aplicación que consideró muy importante es la que en caso de indicación de biopsia puede guiar hacia la zona de mayor actividad metabólica que corresponde al área de mayor grado del tumor. El SPECT con Talio²⁰¹ sigue teniendo indicación para diferenciar tumor de radionecrosis cuando sea necesario.

Un tema de gran importancia fue encarado por Joy Hirsh y se refirió al papel de la Resonancia Magnética Funcional en Neurooncología. Con ejemplos contundentes mostró cómo se puede obtener la localización de las áreas elocuentes en el cerebro y establecer sus relaciones de contigüidad con los procesos tumorales. Con la información aportada por la Resonancia Magnética Funcional se espera poder mejorar el planeamiento quirúrgico y la evaluación de riesgos de cada caso en particular.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de las lesiones cerebrales fue encarado en niños y en adultos, por ausencia de Michael W. Mc Dermott por Mark M. Souveidane. Quedó bien claro y explícito que la conducta propiciada es la cirugía lo más completa posible siendo ésta la base de la conducta seguida por todo el grupo de trabajo. Dentro de esa tesitura el expositor mostró la aplicación de los métodos modernos de resección asistida por imagen interactiva y neuronavegación a cielo abierto o endoscópica. La necesidad de la resección lo más extensa posible fue fundamentada en las palabras iniciales del Prof. Posner con las que explicaba el comporta-

miento singular del encéfalo que por la ausencia de linfáticos tarda mucho en eliminar detritus y material necrótico con la consiguiente acción histotóxica que genera el edema. Mencionó también que la calidad de la resección debe ser asegurada con controles postoperatorios imagenológicos, preferentemente Resonancia Magnética precoz.

En el campo neurooncológico la cirugía espinal queda prácticamente relegada a algunos tumores primitivos óseos y a las metástasis espinales. En este sentido Mark N Bilsky diferenció los abordajes de acuerdo a la predominancia de la lesión, pero quedó en claro que en cualquier caso la cirugía tiene sólo un sentido preventivo de la lesión neurológica, ya que generalmente si ésta ya está instalada es irreversible y el acto quirúrgico terapéuticamente inútil.

El capítulo de las metástasis en particular fue desarrollado en conferencias posteriores que veremos más adelante.

Radioterapia

No queda ninguna duda actualmente de que la Radioterapia es el complemento ineludible para el tratamiento de los tumores malignos del encéfalo, en alguna de sus modalidades. Steven A. Leibi desaconsejó rotundamente la irradiación del cerebro entero "whole brain irradiation", salvo en el caso de lesiones múltiples, por las secuelas tardías que se han observado en los casos con sobrevida mayor a dos años (encefalopatía crónica radiante). Para este fin se utilizan actualmente los sistemas que tratan de obtener máxima irradiación del tumor con mínima irradiación del tejido normal adyacente. El Dr. Leibi dedicó su exposición a explicar el sistema denominado *Conformal Radiotherapy*, que por medio de colimadores de hojas múltiples adecua el campo de irradiación de las distintas entradas a la forma del tumor obtenida por imágenes. Esta técnica se está utilizando en tratamientos con dosis fraccionadas y actualmente se intenta aplicar al tratamiento con dosis única el concepto de la Radiocirugía. Sin embargo, aclaró que la Radiocirugía en el sentido de lo que se conoce actualmente (Gamma-knife o mediante aceleradores), queda restringida a lesiones de reducido tamaño y preferentemente de límites netos y que no tengan accesibilidad quirúrgica.

Quimioterapia

El Director del curso, Mark G. Malkin, dedicó su tiempo a la exposición de los protocolos de

Quimioterapia que actualmente tienen vigencia. Comentó que el número de drogas y protocolos disponibles es mucho más extenso que los que se disponían en ocasión del curso anterior, en 1992 (Neuro-oncology V). Dado que el astrocitoma maligno tiene tendencia a recidivar dentro de un margen de dos centímetros del tumor inicial y desde allí extenderse, se hace necesario actuar por vía sistémica coadyuvando con la radioterapia para bloquear esta invasión del tumor. Por el momento el protocolo convencional de PVC es utilizado en la mayoría de los gliomas malignos tratados con cirugía y radioterapia. Tienen en desarrollo protocolos a nivel experimental dirigidos sobre todo con un fin específico.

Son diversos los aspectos que se pueden encarar mediante la Quimioterapia.

En primer lugar, bloquear la angiogénesis del tumor. La Thalidomida está siendo utilizada con ese fin mediante la ingesta oral de tabletas con tomas diarias. Se puede actuar modificando la BHE (en realidad barrera sangre-tumor), para permitir el ingreso de los quimioactivos dentro del tumor. El Manitol en infusión única pretratamiento quimioterápico es el método más explorado. Actualmente está en estudio un nuevo compuesto, el RMP-7 (Receptor Mediated Permeabilizer), que se administra en forma conjunta con el Carboplatino. Otra técnica en ensayo es la aplicación por vía quirúrgica en el lecho del tumor en pastillas (pellets) de polímeros biodegradables impregnados con Carmustina, con el objeto de permitir una eliminación constante y biológicamente activa del quimioterápico con alta concentración a nivel del tumor. Esta técnica, por analogía se ha dado en llamar *del caballo de Troya*.

Mencionó también la existencia de derivados con afinidad mayor hacia las células de estirpe astrocitaria pero que no estaban siendo ensayados en el SKCC.

Tienen en prueba en fase 1 el ácido Fenilbutírico (PBA), pero exclusivamente para gliomas recidivados. El PBA es oxidado en la mitocondria y transformado en ácido Fenilacético (PAA). En la mujer embarazada, niveles altos de PAA están asociados con detención del desarrollo fetal y ambos, PBA y PAA, demostraron *in vitro* acción citostática. Hasta el presente lo han ensayado en 36 pacientes, 8 de los cuales han estabilizado su enfermedad con mejoría del cuadro clínico.

Otro producto que también están utilizando en gliomas recidivados es el denominado SU101, que es un inhibidor del factor plaquetario (PDGF). Este producto y su metabolito, el SU20, han

demostrado franca actividad antitumoral en estudios preclínicos. En el SKCC hasta el momento han tratado 29 pacientes de los cuales 11 han estabilizado su enfermedad.

Jonathan Finlay habló sobre la utilización, en niños, de altas dosis de quimioterápicos con rescate de médula ósea. Esta técnica tiene aplicación sobre todo en el niño pequeño, en quien la radioterapia está contraindicada. Definió el siguiente esquema que utilizan actualmente en niños: en pacientes menores de 3 años, cirugía radical y luego quimioterapia con rescate de médula ósea; en mayores de 3 años cirugía radical y luego quimioterapia. Si un control postoperatorio no muestra tumor residual no aplican radioterapia si por el contrario existe tumor residual, entonces completan con radioterapia.

Linfomas del SNC

La Dra. Lisa M. Deangelis encaró el tema de los linfomas primarios del SNC. Resaltó el hecho característico de la remisión con glucocorticoides. Esta remisión no sólo es clínica sino también imagenológica, corroborada incluso con biopsia de la zona sospechosa, que puede resultar negativa si el paciente se encuentra bajo tratamiento con corticoides. La remisión, siempre transitoria, suele ser la causa de desorientación en el diagnóstico, lo que genera una postergación del tratamiento definitivo.

Los linfomas son generalmente de ubicación profunda paraventricular. En tales casos desaconsejan la cirugía y los tratan con radioterapia y quimioterapia adyuvante, previa verificación biopsica, que en estos casos consideran que tiene indicación precisa. Pese a una respuesta inicial muy favorable, la recidiva lamentablemente es la regla.

Una situación especial la generan los pacientes con SIDA y linfomas, en quienes la aplicación de quimioterapia debe ser cuidadosamente evaluada dadas las alteraciones existentes del estado general.

En caso de diseminación por LCR puede estar indicado el Metotrexate por vía intratecal.

Metástasis cerebrales

Las metástasis cerebrales fueron tratadas por el Prof. Jerome B. Posner. El diagnóstico generalmente no plantea problemas cuando se conoce la enfermedad de base. Cuando se desconoce, y las imágenes no son claras, puede ser necesaria la biopsia.

El tratamiento dependerá de si el tumor primitivo está o no controlado y en este último caso, si se puede controlar. En lesiones accesibles, únicas o hasta 3 lesiones, indican siempre la cirugía seguida de radioterapia en el lecho quirúrgico con un margen de seguridad. No indica la irradiación del cerebro entero salvo en los casos de más de 3 metástasis. Considera que la Radiocirugía sólo está indicada en lesiones pequeñas, profundas, no accesibles a la cirugía, y refiriéndose a la aplicación de la Radiocirugía en las metástasis agregó: *although a promising technique Radiosurgery has not been established as equal or superior to ablative surgery, with respect to efficacy and side effects.*

La braquiterapia fue utilizada ocasionalmente. Mencionó una técnica en desarrollo que es la irradiación con microemisores de fotones, que consiste en un generador artificial de radiación gamma que se introduce en el seno del tumor produciendo la irradiación desde dentro hacia afuera y minimizando la exposición al cerebro normal.

Con respecto a la quimioterapia, hizo una consideración conceptual de tipo general y es que dado que la radioterapia altera la estructura vascular y por lo tanto, al menos hipotéticamente, estaría dificultada la penetración de las drogas, éstas deberían ser administradas antes de la radioterapia.

Terminó su exposición con una sentencia que merece traslación literal: *The more aggressive approach to brain metastases not only increases the survival enhances the quality of that individual life.*

Metástasis epidurales y leptomenígeas

El tema de las metástasis epidurales fue desarrollado por Russel K. Portenoy, destacando el significado clínico del dolor como primer síntoma y que con frecuencia es hipovalorado por el médico. En el período inicial, antes de la gran invasión, el tratamiento ideal es la radioterapia local. La descompresión quirúrgica puede estar indicada ante síntomas neurológicos compresivos incipientes raramente en la paraplejia aguda, en donde además suele ser inefectiva. Como medicación adyuvante, los corticosteroides a grandes dosis.

Las metástasis leptomenígeas, si bien raras, pueden presentarse a cualquier nivel. El Dr. Malkin destacó la utilidad de la cisternografía con Tc^{99m}DTPA para detectar bloqueo de circulación del LCR. Esta cisternografía tiene además valor pronóstico, dado que los pacientes sin bloqueo tienen mejor evolución. Mencionó la experiencia que se

está llevando a cabo mediante la inyección directa y reiterada en ventrículos, vía reservorio de Omayya, de quimioterápicos (Metrotrexate, Cytarabina de liberación lenta [DTC-101]) o células productoras de un vector retroviral, que circulando por el LCR llegan a células tumorales, las transfectan y le transfieren un gen de interés terapéutico. Sin embargo, la realidad actual es que poco se puede hacer hoy día con las metástasis leptomenígeas.

Efectos secundarios del tratamiento

Complicaciones de la quimioterapia. La quimioterapia puede generar complicaciones neurológicas severas. A veces es difícil discernir cuánto corresponde a la patología original y cuánto es efecto neurotóxico. El Prof. Posner analizó los distintos aspectos y describió las distintas entidades que se pueden presentar:

1. Encefalitis aguda con un cuadro delirante. Se puede presentar con la mayoría de los quimioterápicos. Un hecho a destacar es que esta encefalitis también puede ser el resultado de tratamientos prolongados con corticoides. El diagnóstico de situación puede ser muy difícil, dado que el cuadro suele ser adjudicado a persistencia del edema cerebral por lo que, por el contrario, llevaría a intensificar el tratamiento con corticoides.

2. Encefalitis crónica con demencia. Generalmente es el resultado de tratamientos con altas dosis o tratamientos reiterados y prolongados.

3. Amaurosis. Disfunción cerebelosa. Crisis convulsivas. Neuropatías periféricas. Pueden presentarse con diversos quimioterápicos y dependen de la sensibilidad individual.

4. Meningitis aséptica y mielopatía pueden asociarse al tratamiento con drogas administradas por vía intratecal.

Complicaciones de la Radioterapia. Fueron desarrolladas por Lisa M. Deangelis, quien encarró, no sólo las producidas por tratamiento directo de lesiones del sistema nervioso, sino también la repercusión sobre éste de tratamientos oncológicos por patología extraneurológica.

Como consecuencia de la irradiación del encéfalo pueden aparecer:

1. Efectos precoces. Son los que aparecen en los primeros tramos de la irradiación. Son más frecuentes cuando se irradia el cerebro entero. Se manifiesta como un cuadro de hipertensión endocraneana y se deben al aumento del edema por disrupción de la barrera hematoencefálica. A veces son tan grandes que pueden llevar a la suspensión

del curso de la radioterapia, lo que no es aconsejable. El tratamiento se basa en la administración de corticoides, si es necesario a altas dosis.

2. Efectos tardíos primarios. Aparecen dentro de las primeras semanas de tratamiento y pueden presentarse como un cuadro de deterioro neurológico, como un síndrome de somnolencia o como un cuadro de lesión focal.

Corresponde probablemente a áreas de demielinización visibles en la Resonancia Magnética, que al PET se presentan como focos de hipometabolismo. Es importante el diagnóstico diferencial con recidiva. El tratamiento se basa en la administración de corticoides. Un cuadro grave lo constituyen las lesiones profundas y suelen ser irreversibles.

3. Efectos tardíos alejados. La radionecrosis es el más frecuente. Se presenta dentro de los dos años de finalizada la irradiación, por lo tanto es una manifestación de pacientes con mayor supervivencia. El cuadro clínico y las características imagenológicas imitan al tumor original y el diagnóstico diferencial se hace muy dificultoso. Se mencionó el uso de SPECT con Talio²⁰¹, que tiene afinidad específica por el astrocito, del PET analizando el metabolismo (la radionecrosis es hipometabólica a diferencia del tumor) y la Espectroscopia, que diferencia la composición química de ambas lesiones. El tratamiento se efectúa con corticoides. En casos muy excepcionales con gran efecto de masa puede estar indicada la cirugía.

Otro efecto tardío es la disfunción global del SNC expresada por alteraciones cognitivas, que corresponden a una encefalopatía crónica, en esencia una aceleración del envejecimiento, acción común de la irradiación de material biológico. Esta encefalopatía crónica se expresa en la resonancia como atrofia córticosubcortical, con demielinización paraventricular. En estos casos se hace necesario el diagnóstico diferencial con el Hakim, no siempre posible. Ante la duda está indicada la colocación de una derivación ventricular. En el SKCC observaron una mejoría acentuada en muchos de los pacientes derivados, pero ninguno retrogradó totalmente el cuadro clínico como suele observarse en el Hakim genuino.

Las neoplasias radioinducidas son raras, se presentan generalmente en áreas que han recibido una dosis menor. Aparecen dentro de los 10-20 años del tratamiento y pueden ser confundidas con recidiva tardía del mismo tumor. Se tratan con cirugía o incluso nueva radioterapia, medida francamente discutible.

Otro capítulo importante lo constituyen las

vasculopatías, que pueden expresarse por cualquiera de los cuadros vasculares típicos, habiendo observado en ocasiones la génesis de un Moya-Moya secundario a la oclusión vascular.

Sobre la médula espinal no se han observado complicaciones precoces. Los efectos tardíos iniciales, por el contrario, pueden ser muy importantes, expresándose por una mielopatía severa cuya manifestación clínica inicial puede ser el Signo de Lhermitte. Aparece dentro de los 3-4 meses después de la irradiación y puede ser reversible. Los efectos tardíos alejados son muy graves y constituyen una mielopatía atrófica irreversible. No tienen tratamiento, siendo la prevención el único tratamiento posible.

Complicaciones neurológicas del cáncer sistémico

Los síndromes paraneoplásicos tienen presentación proteiforme y requieren de un diagnóstico diferencial preciso para poder actuar etiológicamente. Así, la degeneración cerebelosa paraneoplásica debe diferenciarse de las producidas por neurotoxicidad de drogas, en particular los pacientes tratados con hidantoínas, por lo que se aconsejó no medicar con hidantoínas a los pacientes con metástasis cerebrales. Si son diagnosticados precozmente, los síndromes paraneoplásicos pueden beneficiarse de la plasmaféresis.

Los temas siguientes estuvieron dedicados al dolor, su fisiopatología y tratamiento, de importancia para la oncología sistémica. Se desarrollaron aspectos de la farmacología molecular y genética molecular del dolor, de la evaluación del dolor por su componente esencial subjetivo, de la terapia medicamentosa moderna y del aporte de la anestesiología al tratamiento del dolor canceroso.

Finalizó el curso con consideraciones filosóficas sobre el enfermo con cáncer intratable, bajo el título *When All's Said and Done* (Cuando todo está dicho y hecho), trayendo a colación la tendencia actual a introducir en los Estados Unidos una ley de suicidio asistido.

En síntesis, una valiosa y fascinante experiencia que nos abre nuevos panoramas, nos reafirma conceptos que tenemos, nos ratifica conductas que seguimos aquí en Argentina y nos enseña el camino de lo por hacer.

León Turjanski