

ELECTROQUIMIOTERAPIA COMO HERRAMIENTA TERAPÉUTICA EN MELANOMA ORAL EN CANINOS

Tellado M.N¹; Maglietti F.², Olaiz N.², Michinski S.², Marshall G².

1. Facultad de Cs. Veterinarias UBA - mtellado@fvet.uba.ar
2. LSC, Dpto Computación, FCEyN, UBA.

INTRODUCCIÓN: El melanoma oral canino es una enfermedad oncológica que progresa de un estadio local a uno avanzado rápidamente, los signos clínicos de dolor, sialorrea, sangrado y halitosis son habituales y más tardíamente se observa el desarrollo de metástasis. Los tratamientos convencionales no han mostrado un buen control de la enfermedad, en parte debido a que la cirugía pocas veces logra la resección completa y la quimioterapia e inmunoterapia requieren bajas cargas tumorales para ser efectivas. (Bergma, 2007; Spugnini y col., 2009; Finocchiaro y Glikin, 2008) La electroquimioterapia (EQT) es un tratamiento local que consiste en la administración por vía sistémica de un agente antineoplásico (bleomicina en este caso) con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo eléctrico en el tumor. Este campo provoca la apertura de poros en la membrana celular que permiten el ingreso del fármaco, aumentando la toxicidad en el interior del tumor unas 1000 veces. Como la bleomicina es escasamente permeable a la membrana celular, ésta no ingresa en células que no hayan sido “electroporadas”, o lo hace en muy baja concentración (Mir, 2006).

OBJETIVO: El objetivo del presente trabajo fue analizar la respuesta local de la EQT en melanomas orales caninos y su impacto sobre la calidad de vida de los pacientes.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Para realizar este estudio se trataron 12 caninos con diagnóstico histopatológico de melanoma oral. En todos los casos la cirugía de resección completa con margen completo resultaba inviable o no fue aceptada por los propietarios. A todos los pacientes, se les realizó un examen clínico-oncológico con métodos complementarios para una correcta estadificación. Se seleccionaron sólo los casos que presentaban neoplasia local única o múltiple.

MATERIALES Y MÉTODOS: El día del tratamiento, se procedió a realizar la anestesia inhalatoria de los pacientes, luego se tomaron las fotos y se midieron las neoplasias, registrando así las medidas iniciales. Posteriormente se administró un bolo intravenoso de bleomicina (Blocamicina[®]) a una dosis de 15000 UI/m² de superficie corporal durante un lapso de 30-45 segundos. El tratamiento de electroporación se inició a los 8 minutos de la administración de la

droga (para permitir la adecuada distribución) y se extendió hasta los 40 minutos posteriores a la administración. En todos los casos se aplicó el campo eléctrico en la zona del tumor hasta cubrirlo completamente más un margen de seguridad de 1cm, en una única sesión de tratamiento. Cada aplicación consistió en un tren de 8 pulsos de 1000 voltios/cm y 100 microsegundos de duración a 1Hz. (Mir y col., 2006). Para el tratamiento se utilizó un generador de pulsos BTX ECM 830, Harvard Apparatus y un electrodo de 6 agujas diseñado en el Laboratorio de Sistemas Complejos FCEyN, UBA. Luego de la intervención, todos los pacientes se retiraron al domicilio con la prescripción de amoxicilina/ac. clavulánico (Clavamox[®]) 15mg/kg/bid y meloxicam 0,1mg/kg/sid (Meloxivet[®]). En todos los casos se realizó un control oncológico a los 7,14, 28 y 90 días luego de la intervención, evaluando la calidad de vida y el tamaño de la neoplasia.

RESULTADOS: Todos los pacientes mostraron una excelente recuperación anestésica. No se observaron casos de hemorragia ni inflamación severa asociada al tratamiento. No se evidenció ninguna reacción adversa por el uso de la bleomicina. La respuesta y los efectos secundarios a los 7, 14, 28 y 90 días se encuentran en la tabla 1. A los 90 días, se observó una respuesta completa en el 41.6% de los casos y una respuesta parcial en el 41.6% de los casos, alcanzando una respuesta objetiva en el 83,2% de los pacientes con una mejora en la calidad de vida (Gráfico 1).

CONCLUSIONES: La intervención quirúrgica de neoplasias orales en medicina veterinaria presenta limitaciones considerables. Esto es debido principalmente, a que en el momento del diagnóstico, la masa suele ser de gran tamaño, y en algunos casos con compromiso de la órbita, retro-órbita o cavidad nasal. La calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes tratados con EQT son excelentes en la mayoría de los casos, y suelen estar asociadas a la reducción del tamaño tumoral y a la disminución del dolor. La EQT permite un adecuado control local de la enfermedad, si bien esto no impide la progresión metastásica, prolonga la sobrevida debido, fundamentalmente, a que se reduce la práctica de la eutanasia por compromiso local del tumor.

REFERENCIAS

- 1- Bergma PJ (2007) Canine Oral Melanoma. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 22, 2:55–60.
- 2- Spugnini E, Citro G and Baldi A (2009). Adjuvant electrochemotherapy in veterinary patients: a model of planning of future therapies in humans. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 28:114
- 3- Finocchiaro LME, Glikin GC: (2008) Cytokine-enhanced vaccine and suicide gene therapy as surgery adjuvant treatments for spontaneous canine melanoma. *Gene Therapy*, 15:267-276]
- 4- Mir LM (2006) Bases and rationale of the electrochemotherapy. *Eur J Cancer Suppl* 4:38-44.
- 5- Mir LM, Gehl J, Sersa G, Collins C, Garbay JR, Billard V, Geersten P, Rudolf Z, O'Sullivan G, Marty M. (2006) Standard Operating Procedures of the Electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivery by the Cliniporator (tm) by means of invasive or non-invasive electrodes. *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 4, págs. 14-25)

Tabla 1.

Controles	Respuesta	Evaluación clínica
7 días	No evaluable	Inflamación local moderada n=12 Pérdida de apetito por 48 hs n=1
14 días	No evaluable	Reducción de la inflamación inicial n=12 Incremento de la halitosis n=7
28 días	No evaluable	Mejora en la calidad de vida* n=10 No mejoraron su calidad de vida a pesar del tratamiento n=2
90 días	CR n=5 (41,6%) PR n=5 (41,6%) SD n=1 (8,3%) PD n=1 (8,3%)	Mejora de la calidad de vida en pacientes con OR* n=10 (83,2%) Persisten los signos clínicos SD n=1 (8,3%) Eutanasia debido a la invasión nasal de la enfermedad, con deterioro clínico PD n=1 (8,3%)

Referencias:

CR (Respuesta Completa) ante la desaparición toda evidencia clínica de cáncer

RP (Respuesta Parcial) ante una reducción mayor al 50% de la neoplasia

SD (Enfermedad Estable) reducción menor al 50% o un incremento menor del 25% del tamaño de la neoplasia,

PD (Progresión de la enfermedad) ante un incremento superior al 25% del tamaño de la neoplasia o en presencia de nuevas lesiones

OR (Respuesta objetiva = CR +PR)

*Se considera una mejora en la calidad de vida ante una disminución de los signos clínicos de la enfermedad y a un estado de bienestar referido por el propietario comparable al que el paciente tenía antes del diagnóstico de cáncer.

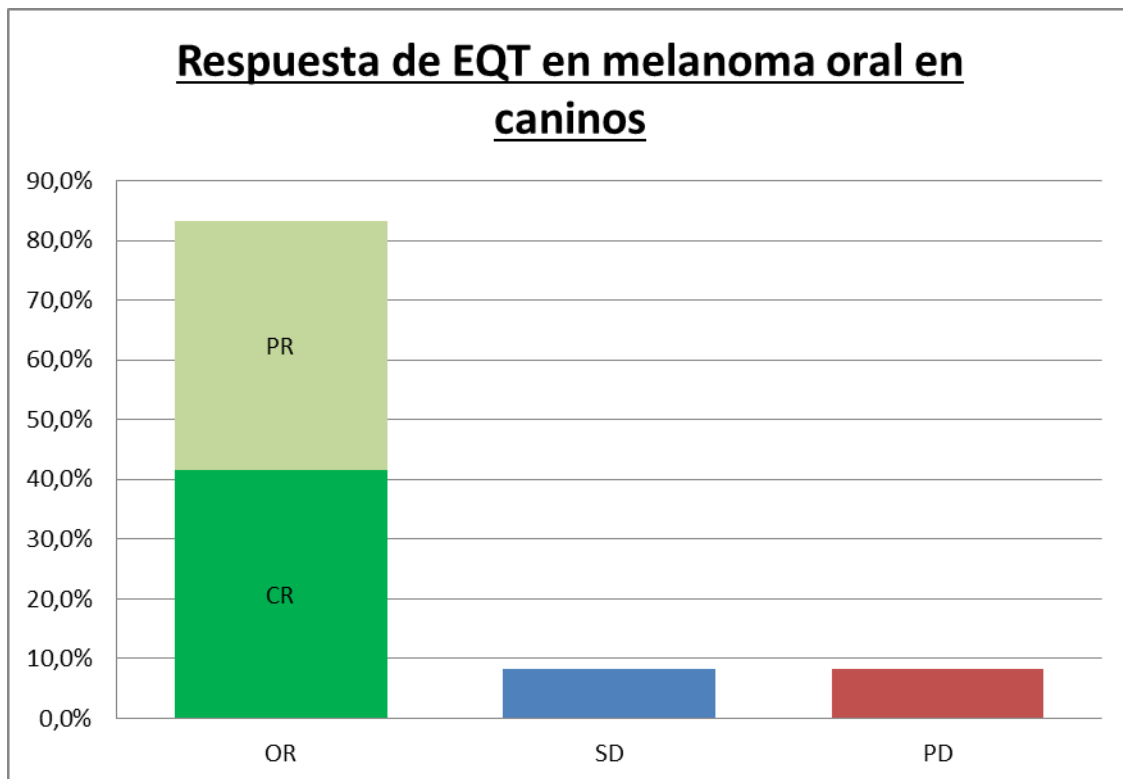


Gráfico 1. Respuesta observada a los 90 días del tratamiento de una única sesión de EQT. La OR (CR+PR) es del 83,2%.



Foto 1. Paciente con melanoma fusocelular grado 2 y estadio II T2a N0 M0 a la izquierda (día 1) previo al tratamiento. A la derecha luego de una aplicación de EQT (día 90).

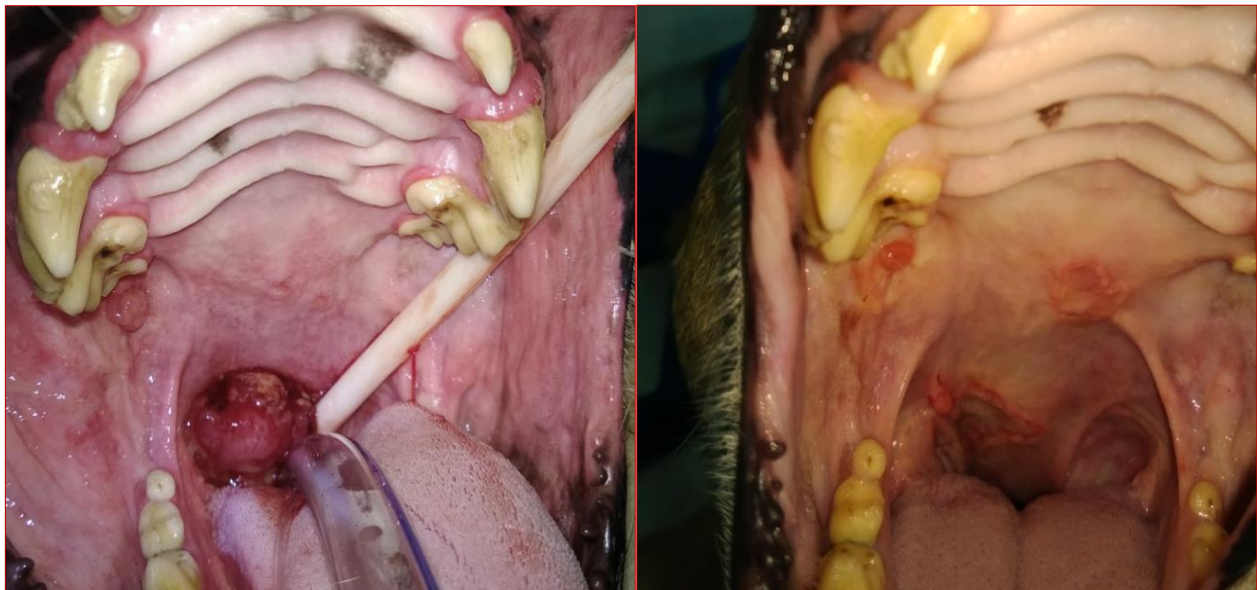


Foto 2. Paciente con melanoma amelánico grado 3 y estadio III T2a N1 M0 a la izquierda (día 1) previo al tratamiento. A la derecha (día 90) luego de una aplicación de EQT que liberó la vía aérea.