

Nueva modalidad de Electroquimioterapia: administración local y sistémica de bleomicina para el tratamiento de tumores no respondedores en caninos y felinos.

Tellado, Matías^{1,3}; **Maglietti, F**^{1,2}; **Olaiz, N**^{1,2}; **Michisnki, S**^{1,2}; **Marshall, G**^{1,2}

1. Laboratorio de Sistemas Complejos, Instituto de Física del Plasma, Facultad Cs. Exactas y Naturales, UBA, Argentina

2. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas CONICET, Buenos Aires, Argentina

3. Facultad de Ciencias Veterinarias, UBA, Argentina vetoncologia@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La electroquimioterapia (EQT) es un tratamiento utilizado a nivel mundial como herramienta terapéutica en oncología veterinaria y humana, enfocado en lograr el control local de la enfermedad. El método se basa en la administración de quimioterapia ya sea por vía local o sistémica seguida de la aplicación de un campo eléctrico en el área tumoral. De esta manera se incrementa la permeabilidad de la droga unas 1000 veces en el área tratada, logrando una respuesta objetiva en aproximadamente un 80% de los casos. Si bien la EQT es un tratamiento muy efectivo para el control local de neoplasias existe un 20% de casos que no responden satisfactoriamente al tratamiento.

En estos casos, es factible que se deba a una distribución no homogénea de la droga (bleomicina en este caso) en todo el tumor cuando se la administra en forma sistémica intravenosa. La hipótesis de trabajo es que en estos casos la administración local intratumoral combinada con la sistémica intravenosa podría cubrir las áreas en las que el fármaco no logra difundir adecuadamente, mejorando la respuesta.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo fue evaluar la efectividad de la EQT en caninos y felinos que tienen una respuesta inferior a la esperada o no han respondido al primer tratamiento, realizando la EQT con la aplicación de bleomicina de forma local y sistémica combinada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Selección de casos

Para el presente estudio preliminar, se han seleccionado 8 caninos y 2 felinos que cumplieran con alguno de los siguientes criterios.

1. Haber tenido baja o nula respuesta a una sesión de EQT previa.
2. Tener diagnóstico de schwannoma con mala respuesta esperada a la EQT.
3. Tener una neoplasia de gran tamaño que suponga una mala respuesta a EQT.

Todos los pacientes ingresan al estudio con estadificación oncológica de rutina y diagnóstico histopatológico.

Anestesia

El día del tratamiento, se procedió a realizar la anestesia de los pacientes: inducción con propofol I.V. (3mg/kg), diazepam I.V. (0,5mg/kg), y mantenimiento con bolo de fentanilo (2ug/kg) e isoflurano (2%).

Tratamiento

Se inicia el procedimiento con la administración en bolo intravenoso de 15UI/m² de bleomicina (bloccamicina[®]) luego de 8 minutos, se administro la bleomicina intratumoral a 0.25U/cm³ de tumor. Se realizaron las aplicaciones necesarias para cubrir íntegramente el área tumoral en un único procedimiento. Cada aplicación consiste en un tren de 8 pulsos de 1000 voltios de amplitud y 100 microsegundos de duración a 10Hz [6]. Se utilizó un generador de pulsos (electroporador) BTX ECM 830 Harvard Apparatus[®] y un electrodo de 6 agujas diseñado en el Laboratorio de Sistemas Complejos (LSC), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. (Fig. 1a, 1b) Luego de la intervención, todos los pacientes se retiraron al domicilio con la indicación de administración Amoxicilina/Ac. Clavulánico 15mg/kg cada 12 horas y Meloxicam 0.1mg/kg cada 24hs.

Controles

Se realizó el control oncológico a los 30 días del tratamiento en el cual se evaluó la calidad de vida, por percepción del propietario y el tamaño de la neoplasia por medición con calibre.

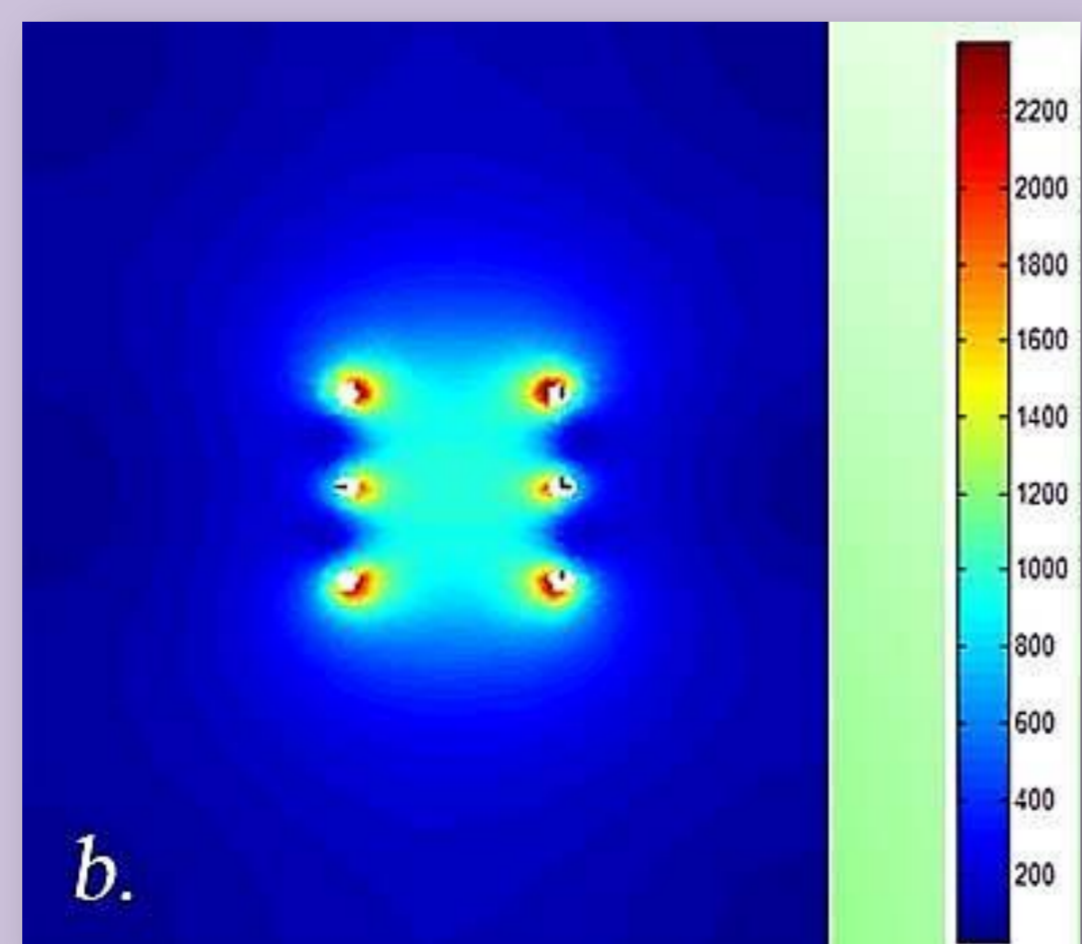
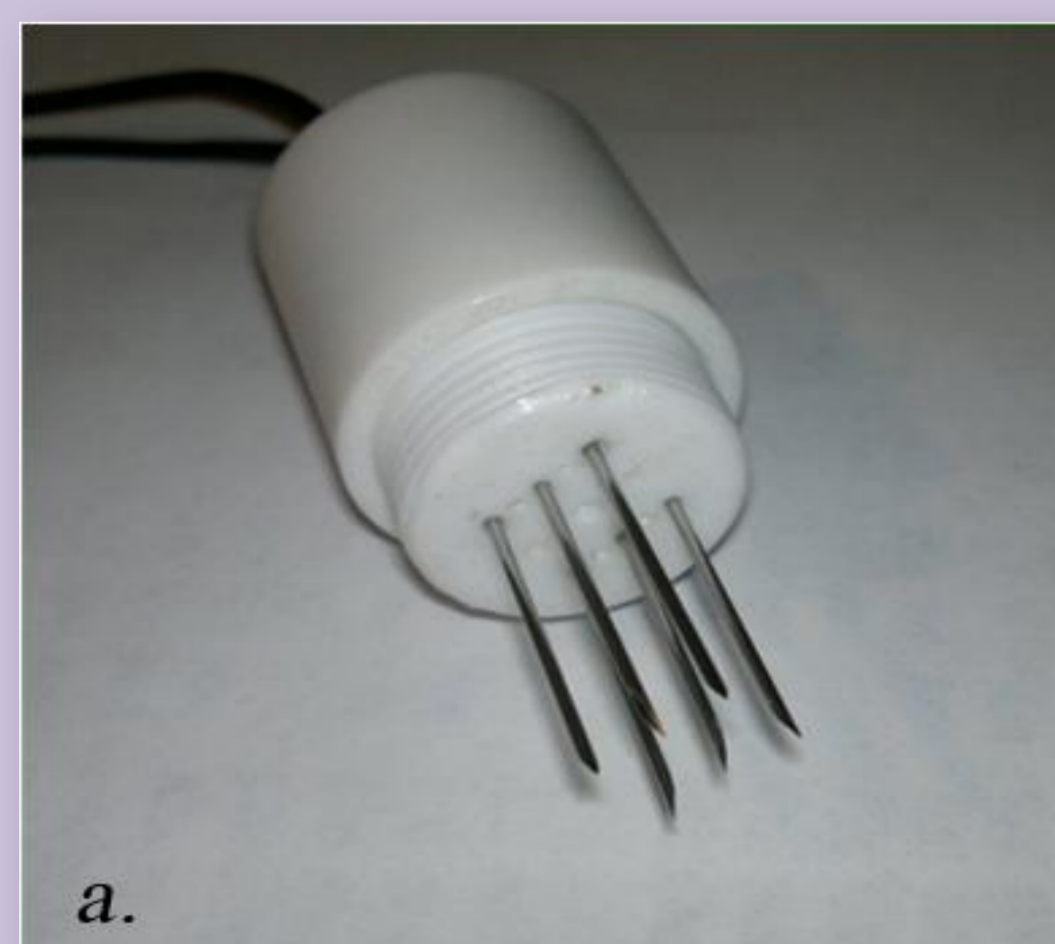


Fig. 1a Electrodo de 6 agujas. **Fig. 1b** Simulación computacional del campo eléctrico. Escala en volts/cm, el área central entre las agujas es óptima para producir el fenómeno de permeabilización

CONCLUSIONES

- ❖ La EQT realizada mediante administración combinada de bleomicina por vía local y sistémica permitiría mejorar la respuesta en tumores que no presentan per-se una respuesta satisfactoria al tratamiento convencional de EQT.
- ❖ La calidad de vida y funcionalidad de los pacientes tratados con EQT es excelente en la mayoría de los casos, estando asociada a la reducción del tamaño tumoral y a la mejora del dolor.
- ❖ Es posible que la mejora en la respuesta observada se fundamente en una correcta distribución de la droga en el tumor con la administración combinada por vía local y sistémica. Si bien se ha demostrado una buena respuesta en múltiples sesiones de EQT, ésta modalidad permitiría obtener resultados similares en un solo procedimiento.

RESULTADOS

Todos los pacientes tuvieron una excelente recuperación anestésica inmediata. No se observaron casos de hemorragia y ningún paciente mostro inflamación severa asociada al tratamiento. La respuesta observada en los pacientes se determinó usando los criterios de respuesta tumoral de la World Health Organization (WHO) observándose, luego del tratamiento combinado, respuesta completa en 5 casos, respuesta parcial en 3 casos y enfermedad estable en 2 casos, evaluados luego de 30 días del tratamiento. (Figura 3)



Figura 2a. Caso 8 Canino Rottweiler con un Fibrosarcoma grado 2 luego de la primera sesión de EQT. Enfermedad estable (SD). **Figura 2b.** Caso 8 con Respuesta Completa (CR) luego de la sesión de EQT con bleomicina local y sistémica combinada.



Acerque su dispositivo móvil y descargue este poster y más información sobre electroquimioterapia

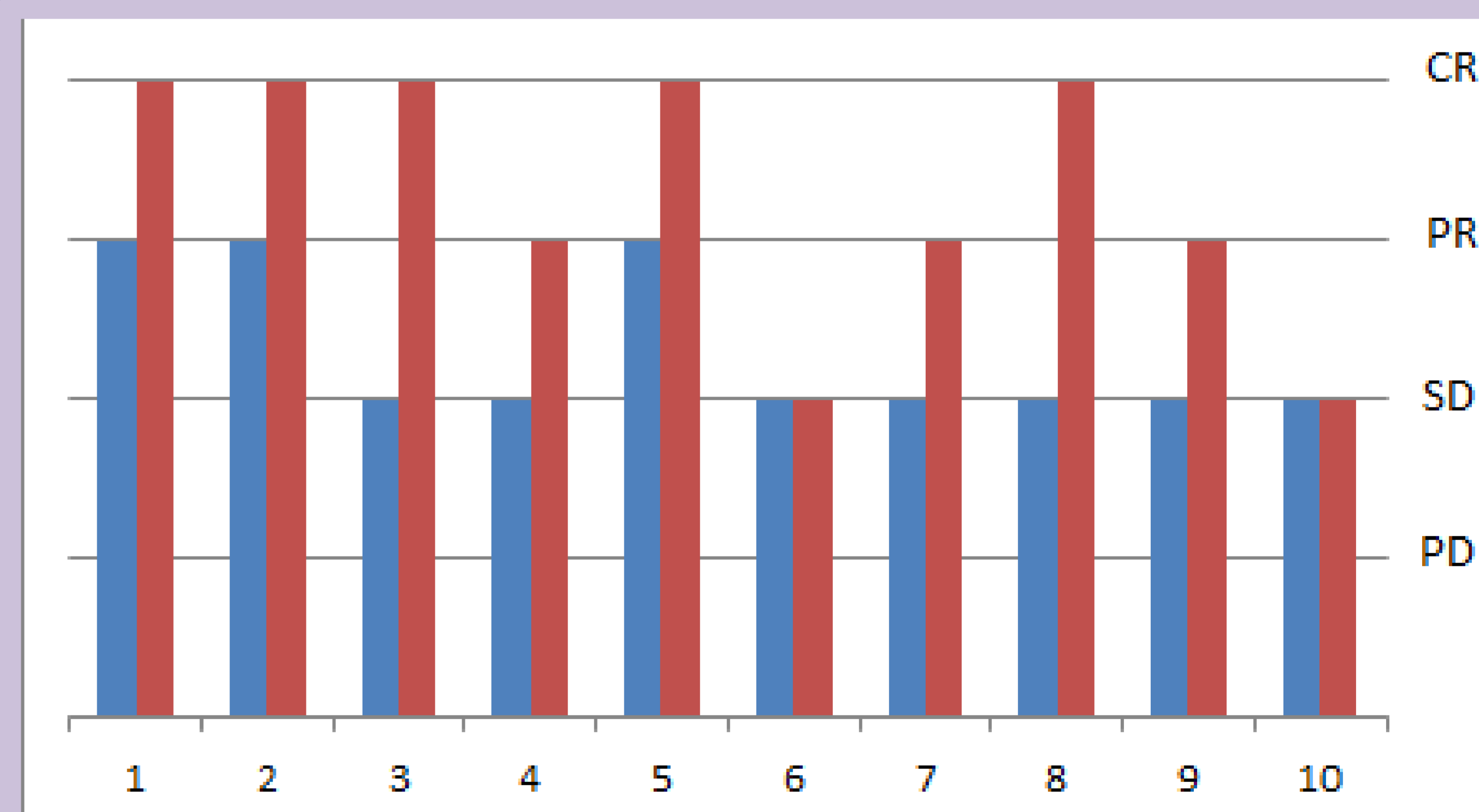


Fig. 3 Las barras azules muestran la respuesta luego de una primera sesión de EQT con bleomicina sistémica o respuesta esperada en schwannomas o neoplasias de gran tamaño. Las barras rojas muestran la respuesta a los 30 días de la EQT en el mismo paciente, combinando bleomicina local y sistémica.

PD Enfermedad Progresiva, **SD** Enfermedad estable, **PR** Respuesta Parcial, **CR** Respuesta completa.
 1. Canino, Labrador, Mastocitoma; 2. Felino, Mestizo, Fibrosarcoma; 3. Felino, Mestizo, Schwannoma; 4. Canino, Mestizo, Carcinoma escamoso; 5. Canino, Labrador, Carcinoma escamoso; 6. Canino, Yorkshire Carcinoma sólido diferenciado; 7. Canino, Mestizo, Schwannoma; 8. Canino, Rottweiler, Fibrosarcoma; 9. Canino, Labrador, Carcinoma escamoso; 10. Canino, Mestizo, Sarcoma de células redondas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mir LM (2006) Bases and rationale of the electrochemotherapy. Eur J Cancer Suppl 4:38-44.
2. Bergma PJ (2007) Canine Oral Melanoma. Clinical Techniques in Small Animal Practice 22, 2:55–60.
3. Ramos-Vara JA, Beissenherz ME, Miller MA, Johnson GC, Pace LW, et al. (2000) Retrospective Study of 338 Canine Oral Melanomas with Clinical, Histologic, and Immunohistochemical Review of 129 Cases. Vet Pathol 37:597–608.
4. 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.
5. Cemazar M, Tamzali Y, Sersa G, Tozon N, Mir LM, et al. (2008) Electrochemotherapy in Veterinary Oncology. J Vet Intern Med 22: 826-831.
6. Gehl (2003) Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. Acta Physiol Scand 2003, 177, 437–447
7. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publications, 1979, 48:22-27
8. Spugnini EP, Baldi F, Mellone P, Feroce F, D'Avino A, Bonetto F, Vincenzi B, Citro G, Baldi A (2007) Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans. Journal of Translational Medicine, Vol. 5 (48).