

## Que hacer en neoplasias no operables

Vet. Matías Tellado

Un tumor se califica como irresecable para el Instituto Nacional del Cáncer cuando debido a su tamaño o extensión es muy baja la probabilidad de obtener una resección completa a juzgar por los márgenes libres de tumor. Lo importante es que en los últimos años a esta definición se le agrego que aún si fuera factible resecar el tumor con un margen libre, esta resección debe completarse con una morbilidad aceptable.

De aquí se desprende que si bien un paciente tiene un muy buen pronóstico quirúrgico, si ese procedimiento no fuera aceptado por el propietario, por su morbilidad, entonces estamos frente a un caso de **Imposibilidad quirúrgica**.

Las neoplasias en las que resulta habitual encontrarse frente a una incapacidad de resección completa con margen y morbilidad aceptable suelen ubicarse en primer lugar en **cabeza y cuello (Cavidad oral y Cavidad nasal principalmente), región perianal y recto, miembros anteriores**.

Por la frecuencia en veterinaria las neoplasias de cabeza y cuello requieren habitualmente tratamientos combinados de radioterapia electroquimioterapia e inmunoterapia para poder complementar efectividad de la cirugía o incluso para tratar a los pacientes como terapia única.

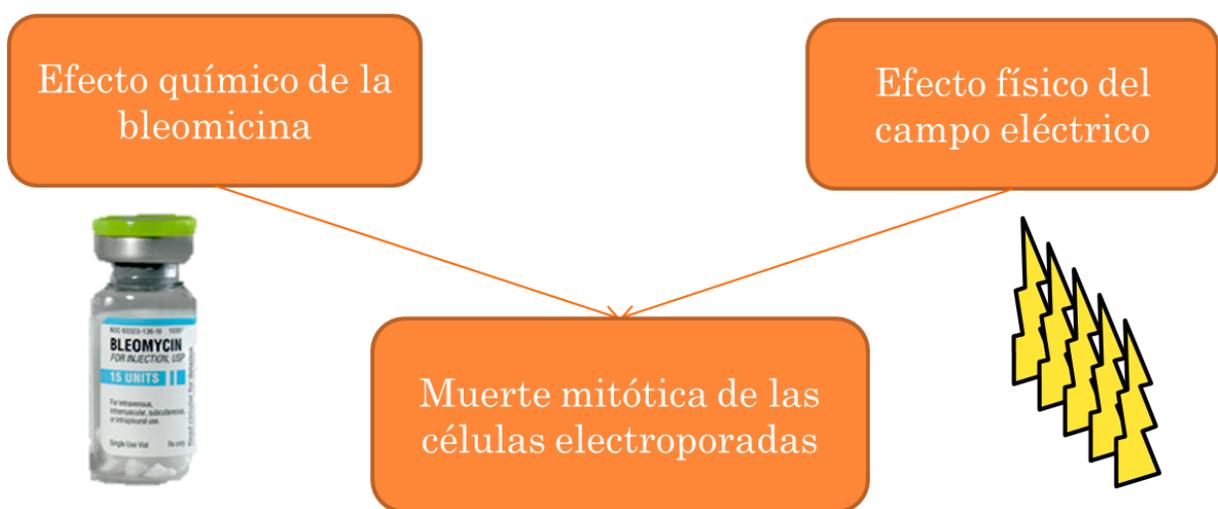
En esta oportunidad y debido a que hoy en día esta herramienta terapéutica está al alcance de la clínica veterinaria en Argentina, presentaremos a la Electroquimioterapia como terapia de control oncológico local de neoplasias no operables.

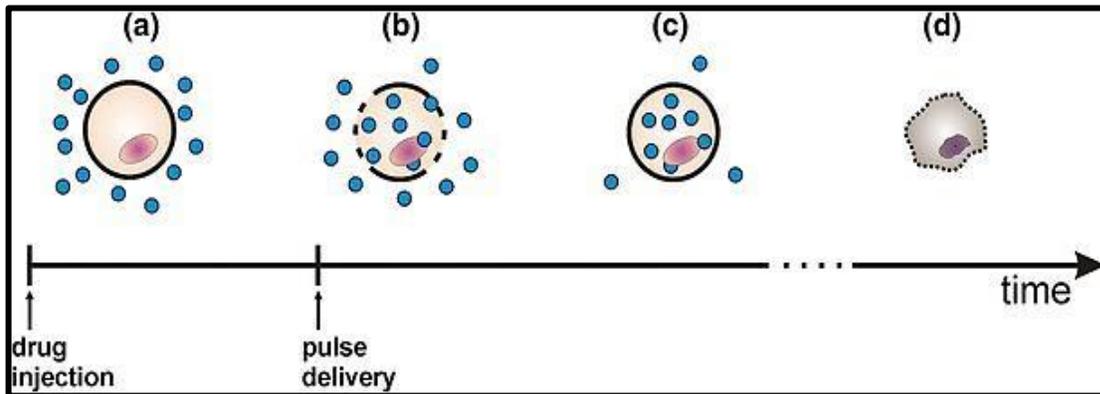
La electroquimioterapia (ECT por sus siglas en inglés) es un novedoso tratamiento utilizado en Europa desde 2006 para el tratamiento de tumores cutáneos y subcutáneos de cualquier histología que consiste en la administración por vía sistémica de un agente antineoplásico con baja permeabilidad celular, seguido de la aplicación de un campo eléctrico sobre la superficie del tumor. Este campo provoca la apertura de poros en la membrana celular que permiten el ingreso de dicho agente aumentando de esta forma su

toxicidad en interior del tumor unas 1000 veces. El agente más utilizado es bleomicina, aunque existen estudios con cisplatino y doxorubicina. Como la bleomicina es escasamente permeable a la membrana celular, esta no ingresa en células que no hayan sido “electroporadas”, o lo hace en muy baja concentración [1]. Este tratamiento se utiliza cuando la posibilidad de resección quirúrgica completa resulta inviable o cuando el margen de resección realizado resultó incompleto o mínimo. Esta situación se da frecuentemente en neoplasias de la cavidad oral o cavidad nasal en donde la obtención de un margen de seguridad puede resultar dificultosa o incluso imposible [2, 3, 4, 5].

La utilidad de la electroquimioterapia en regiones anatómicas en las que la terapéutica implicaría una intervención quirúrgica radical o no aceptada por los propietarios de las mascotas está cobrando importancia en los últimos años. La aplicación como método de adyuvancia local en el área cicatrizal permite aumentar el intervalo libre de enfermedad de los pacientes. [6]

La experiencia latinoamericana en veterinaria se limita a Brasil con 26 clínicas que realizan electroquimioterapia y Argentina con un servicio en la Ciudad de Buenos Aires. A nivel mundial la técnica está considerablemente más extendida en animales domésticos y humanos principalmente en Europa.





Esquema que muestra el fundamento de la electroquimioterapia. Se muestra en a) la droga rodeando las células sin lograr ingresar a las mismas, en b) al aplicar el campo eléctrico se forman defectos en la membrana que permeabilizan ésta a la bleomicina c) Los defectos se resuelven dejando la droga en el interior para que se ejerza el efecto de endonucleasa sobre el ADN. D) sobreviene el proceso de muerte celular.

## El Procedimiento

El procedimiento se inicia con una consulta con el oncólogo veterinario para realizar el diagnóstico de certeza de la enfermedad y la estadificación oncológica de rutina del paciente para cumplir los criterios de inclusión para esta herramienta terapéutica. El día del tratamiento, el anestésista procede a realizar la anestesia general inhalatoria del paciente, luego se toman las fotos y se mide la masa a tratar con calibre en tres dimensiones, largo, ancho y altura, identificando esas medidas como medidas iniciales. Posteriormente se administra un bolo intravenoso de bleomicina (blocamicina<sup>®</sup>) a una dosis de 15U/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante un lapso de 30 segundos. El tratamiento de electroporación se inicia a los 8 minutos de la administración de la droga (para permitir la adecuada distribución del fármaco) y se extiende hasta los 40 minutos posteriores a la administración, siguiendo las recomendaciones del ESOPE (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy). En todos los casos se trata el área completa de la neoplasia más un margen de 1 cm a cada lado del borde palpable de la neoplasia. Para el tratamiento se utiliza un generador de pulsos (electroporador) En este momento existen diversas marcas y modelos adecuados para electroporación in vivo que utilizan diversos electrodos para tal fin. Cada aplicación consiste en un tren de 8 pulsos de 1000 voltios/cm de amplitud y 100 microsegundos de duración a una

frecuencia de entre 1 y 5000 Hz. Actualmente existen varios protocolos de procedimiento a distintas frecuencias, tiempos y tensión con distintos electrodos, que logran resultados similares.

Luego de la intervención, todos los pacientes se retiran al domicilio con la indicación de administración Amoxicilina/Ac. Clavulánico 15mg/kg cada 12 horas y Meloxicam 0.1mg/kg cada 24hs. En todos los casos se realizan los controles oncológicos a los 7,14, 28 y 90 días de la intervención, evaluando calidad de vida del paciente, el tamaño de la neoplasia y el estadio de la enfermedad.



Equipo para electroquimioterapia Fabricado en Argentina para uso Veterinario. Electrodo descartable para uso en neoplasias

**En la Ciudad de Buenos Aires, hemos formado desde hace 6 años un equipo de trabajo multidisciplinario en la Ciudad de Buenos Aires, con profesionales especializados en distintas áreas vinculadas a las ciencias de la salud, lo que nos permite brindar una atención de excelencia a pacientes oncológicos veterinarios derivados logrando en estos años todos los objetivos planteados, priorizando lo asistencial y trasladando los datos obtenidos de más de 500 pacientes a la investigación clínica.**

## Casos clínicos

Los siguientes casos ejemplifican las aplicaciones más habituales del método.

El caso “**Tulula**” es un paciente felino, hembra, castrada de 9 años con un carcinoma del puente nasal de progresión aguda, con examen general normal, serologías de FIV y FeLV negativas y con estadio II (WHO).

Los propietarios no aceptaron la intervención quirúrgica en este paciente y se procedió a realizar una única sesión de electroquimioterapia.

En la foto 1 se observa la lesión primaria en el puente nasal y una lesión accesoria en la piel del cartílago nasal derecho incipiente. Se realizó una sola sesión de ECT cubriendo la lesión de mayor tamaño y todo el plano nasal observándose a los 60 días una remisión completa, sin evidencia de neoplasia y con una sobrevida libre de enfermedad de 3 años hasta la fecha. (Foto 2).



Foto 1 lesión principal día 1 carcinoma de grado 2, nótese una lesión accesoria nasal (flecha)

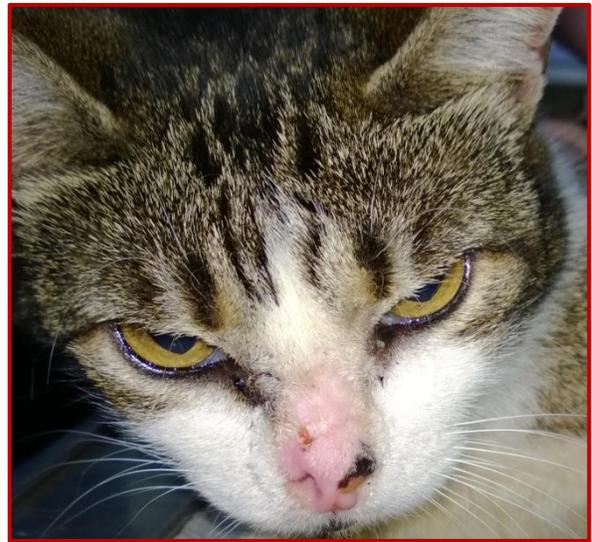


Foto 2 remisión completa con ausencia de lesión (día 60)

El caso “**Filiberto**” es un paciente canino macho Schnautzer de 8 años con un Mastocitoma semi-maduro grado 2 (Patnaik) y estadio IIa WHO [7] que luego de la adyuvancia con 4 ciclos semanales de vinblastina  $2\text{mg}/\text{m}^2$  y prednisolona  $2\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$ , no alcanzó una remisión tal que justifique la resección quirúrgica con el debido margen que el mastocitoma requiere. Al realizar el plan quirúrgico resulta que la resección debería incluir casi la totalidad del esfínter anal con la consiguiente disminución de la calidad de vida del paciente por el riesgo de incontinencia fecal.

Se aplicó ECT local con bleomicina luego de la cual se puede observar una respuesta completa luego de 60 días de realizada una única sesión de ECT. (Fotos 3, 4 y 5) El paciente actualmente se encuentra en remisión completa luego de 2 años de tratamiento y no recibe otro tratamiento por esta enfermedad.



Foto 3 Filiberto masa de 2.4 cm (día 1)



Foto 4 Filiberto (día 45)



Foto 5 Filiberto Remisión Completa (día 60)

El Caso “**Camila**”, es una paciente canino hembra castrada de 11 años con un melanoma amelanótico de alto grado, en la zona caudal de la oro faringe, en relación al paladar blando, el paciente se encontraba en estadio III T2a N1 M0 (WHO) [7] la masa mostraba un crecimiento abrupto luego de haber sido resecada parcialmente un mes antes de la consulta oncológica.

Se propuso la utilización de ECT con bleomicina luego de la cual se pudo observar una respuesta completa luego de 50 días de realizada una única sesión de ECT. (Fotos 6 y 7).

La paciente presentó metástasis pulmonar a los 5 meses de la intervención por lo cual se practicó la eutanasia presentó una muy buena respuesta local

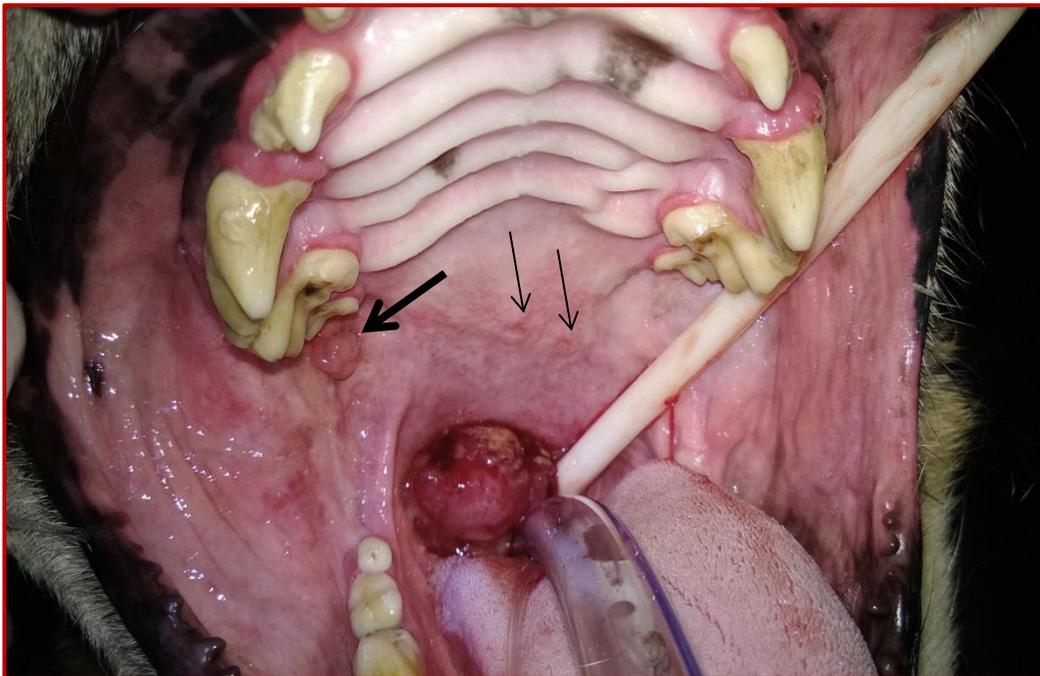
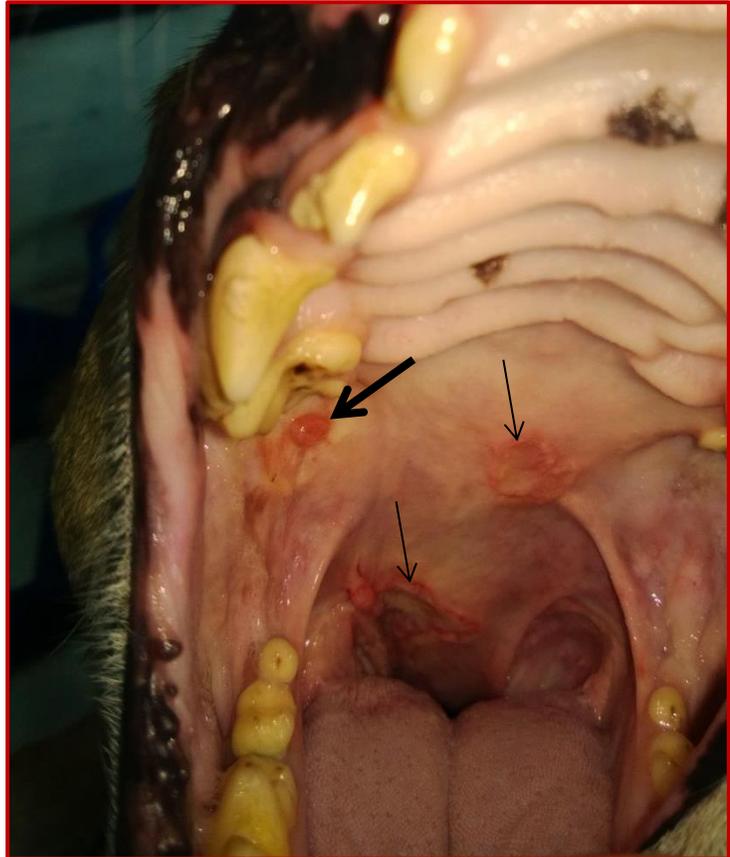


Foto 6. Camila (día 1) Se aprecia la masa obliterando parcialmente la vía aérea desde el paladar blando. Puede observarse compromiso de tejido linfático asociado a mucosas (flecha gruesa) y dos lesiones satélite pequeñas (flechas finas).

La intervención quirúrgica de neoplasias orales en medicina veterinaria presenta limitaciones considerables, debido principalmente a que en el momento de detección de las mismas, el tamaño de la neoplasia suele ser muy grande y en muchos casos con compromiso de la órbita, retro-orbita o cavidad nasal. La calidad de vida y funcionalidad

de los pacientes tratados con ECT es excelente en la mayoría de los casos, y suele estar asociada a la reducción del tamaño de la neoplasia y a la considerable mejora del dolor.

Foto 7. Camila (día 50) Se aprecia la reducción completa de la masa liberando por completo la vía aérea. Puede observarse la reducción parcial del de tejido linfático asociado a mucosas (flecha gruesa) y el lecho de las neoplasias tratadas sin evidencia de carga tumoral en la masa principal y en las dos lesiones satélite pequeñas (flechas finas).



La ECT permite un adecuado control local de la enfermedad, si bien esto no tiene implicancias directas en la progresión metastásica, prolonga la sobrevida global, debido fundamentalmente a que se reduce significativamente la práctica de la eutanasia por progresión local del tumor.

Es importante aclarar que en neoplasias que se tratan de forma precoz la tasa de respuesta completa es muy alta y la tasa de metástasis se ve también reducida, en la medida que disminuye el tiempo en que las células neoplásicas con capacidad metastásica están viables en el paciente.

## REFERENCIAS

- 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- Spugnini EP, Vincenti B, Baldi F, Citro G and Baldi A: **Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors.** *Anticancer Res* 26: 4585-4590, 2006.
- 7- **WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.** WHO Offset Publications, 1979, 48:22-27
- 8- Tozon N, Kodre V, Sersa G and Cemazar M: **Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy.** *Anticancer Res* 25: 839-846, 2005.