



Dr. Hermo, G.A.¹

¹ Becario de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. Lugar de trabajo: Laboratorio de Oncología Molecular, Universidad Nacional de Quilmes. R. Sáenz Peña 180, Bernal B1876BXD Buenos Aires, Argentina. ghermo@unq.edu.ar

CANINOS



Aspectos clínicos del cáncer mamario: pronóstico, terapias estándar (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y terapias en experimentación

Pronóstico

Existen ciertos factores para la evaluación del pronóstico de la enfermedad de un paciente y es importante valorar su influencia en la evolución de la misma. Para que un factor se considere como pronóstico tiene que aportar información fiable que permita predecir la aparición de recidivas y/o metástasis tumorales, es decir, que nos permita establecer el tiempo libre de enfermedad (TLE) y la supervivencia total (ST). El TLE es el período que transcurre entre el tratamiento quirúrgico del tumor y la aparición de recidivas locales, regionales y/o metástasis. La ST muestra el tiempo entre la extirpación de la masa y la muerte del animal por el tumor u otras causas. Los factores pronóstico que nos revelan información sobre la evolución de pacientes con tumores mamaros caninos malignos (TMC) los podríamos dividir en 3.

1. Factores clínicos

- **Edad:** Los animales de edad avanzada tienen mayor probabilidad de desarrollar TMC. Sin embargo algunos autores han relacionado la menor edad con un mayor ritmo de crecimiento y con un menor TLE y ST.
- **Localización y número de neoplasias:** Los estudios publicados hasta el momento indicarían que la localización y el número de tumores no influye sobre el TLE y ST (Kurzman y Gilbertson, 1986).
- **Estadio clínico:** Basado en el tamaño tumoral, afección de ganglios linfáticos y existencia de metástasis a distancia, está relacionado con la ST (TABLA 1).

- La implicación de linfonódulos regionales predice un mayor riesgo de metástasis y acorta la ST (Kurzman y Gilbertson, 1986).
- El ritmo y tipo de crecimiento se ha relacionado con un peor pronóstico cuando es rápido e invasivo. Es muy común observar un crecimiento durante el diestro en algunas perras no castradas.
- El tamaño del tumor es un buen factor pronóstico puesto que la presencia de, al menos un tumor maligno, de gran tamaño está relacionada con más corto TLE y ST. Los tumores mayores a 3 cm. de diámetro tendrían peor pronóstico.
- La ulceración de la piel indica que se trata de una lesión de peor pronóstico, ya que es un indicio claro de la capacidad invasiva del tumor.

2. Factores histológicos.

El tipo histológico es otro factor que influye en el pronóstico (Kurzman y Gilbertson, 1986). Los tumores benignos se tratan con facilidad mediante escisión quirúrgica y por lo general conllevan un excelente pronóstico.

Aquellas neoplasias con presencia de células mioepiteliales (complejas) tienen mejor pronóstico que las simples. Los sarcomas son los tumores de peor pronóstico ya que presentan una alta probabilidad de metástasis y bajos TLE y ST. Dentro de los carcinomas simples, existe un orden creciente de malignidad: túbulo-papilar, sólido, anaplásico. Los carcinomas tubulares metastatizan con más frecuencia y más frecuentemente causan la muerte del animal. El pronóstico empeora en función de la mayor anaplasia de la neoplasia. (Hellmen y col., 1993).

TABLA 1: RESUMEN MODIFICADO DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (WHO) DEL SISTEMA DE ESTADIOS CLÍNICOS PARA TMC (MODIFICADO OWEN 1980)..

ESTADIOS DE LOS TUMORES DE GLANDULA MAMARIA EN CANINOS

ESTADIO	TUMOR PRIMARIO (T)	ESTADO DEL LINFONODULO REGIONAL (N)	METASTASIS A DISTANCIA (M)
I	Diámetro - 3cm.	No afectado	No metástasis a distancia detectada
II	Diámetro e/ 3-5 cm.	No afectado	No metástasis a distancia detectada
III	Diámetro + 5 cm.	No afectado	No metástasis a distancia detectada
IV	Cualquier T	Metástasis diagnosticada por histopatológica	No metástasis a distancia detectada
V	Cualquier T	Cualquier N	Metástasis a distancia detectada

En cuanto a los tumores benignos, los más frecuentes son adenomas simples, compuestos por células epiteliales o células mioepiteliales (este último tipo sería extremadamente raro); y adenomas complejos, compuestos por células epiteliales y mioepiteliales (comunes) y/o células basales (muy raro).

Los papilomas ductales pueden aparecer, pero son lesiones raras de observar en los caninos. Los fibroadenomas de tipo pericanalicular o intracanalicular pueden también ser reconocidos (moderadamente común).

Los tumores mixtos benignos están compuestos de células epiteliales que forman conductos (luminales y/o mioepiteliales) y células mesenquimáticas que pueden llegar a producir cartilago y/o hueso. En algunas oportunidades incluso se puede encontrar médula ósea en este tipo de lesiones.

Con respecto a los tumores malignos, los carcinomas complejos (compuestos por células epiteliales y mioepiteliales) son los mayormente encontrados. Los carcinomas simples pueden ser, tubulopapilares (frecuentes), sólidos (comunes) y anaplásicos moderadamente frecuentes (Hellmen, 2005).

Los carcinomas anaplásicos son extremadamente malignos y su tratamiento solamente con cirugía pareciera tener un valor muy cuestionable. También hay otros tipos especiales de carcinomas menos frecuentes de observar. Los carcinomas de células escamosas pueden ser separados de los fibrosarcomas por la detección de la expresión de filamentos de actina.

El carcinoma mucinoso ha sido reportado, pero es raro de ver en caninos. Este es un carcinoma rico en lípidos, el cual es caracterizado por células tumorales con vacuola en su citoplasma que contienen lípidos neutros (Espinosa de los Monteros y col., 2003).

Los sarcomas mamarios son más frecuentes de observar en las perras respecto a otras especies. La razón de esto se desconoce. Los fibrosarcomas son usualmente tumores de rápido crecimiento con un centro necrótico y a menudo con un patrón histológico de crecimiento expansivo. Los osteosarcomas pueden ser puros o combinados, por ejemplo puramente óseos o combinados con zonas cartilaginosas (Hellmen, 2005).

Los carcinosarcomas son tumores raros compuestos por células malignas morfológicamente similares a células epiteliales (luminales o mioepiteliales) y células malignas semejantes a células de tejido conectivo (Hellmen, 2005).

El reporte de histopatología debe incluir siempre el grado de infiltración y el grado histológico de malignidad (por ejemplo el grado de diferenciación, grado nuclear, índice mitótico, invasión linfática o vascular). Estos valores pueden ser usados para indicar malignidad y el alto riesgo de recurrencia y metástasis pulmonar. El grado de malignidad histológica usualmente se expresa en una escala de 1 a 3 grados, donde el grado 3 tiene los peores pronósticos (Dhame y Weiss, 1989; Hampe y Misdorp, 1974; Jubb y Kennedy, 1970; Misdorp, 1988; Misdorp et al., 1999).

Últimamente, muchos de los trabajos publicados sobre tumores mamarios caninos (Castagnaro y col., 1998;

Gilbertson y col., 1983; Hermo y col., 2007; Karayannopoulou y col., 2001; Karayannopoulou y col., 2005; Nieto y col., 2003; Reis y col., 2003) optan por realizar una graduación histopatológica basada en método de Nottingham, de medicina Humana (Elston and Ellis, 1991; Sloane et al., 1999), que es el método de referencia para pacientes humanos que padecen tumores mamarios.

De acuerdo a este método, la graduación histológica de los carcinomas deriva de la estimación de tres características morfológicas (formación de túbulos, pleomorfismo nuclear e índice mitótico), cada una puntuada con 1 a 3 puntos. La puntuación individual para cada característica al final es sumada obteniéndose el grado tumoral siguiente: 3-5 = puntos bien diferenciado (grado I); 6-7 puntos = moderadamente diferenciado (grado II); 8-9 puntos = pobremente diferenciado (grado III).

Para la graduación histológica en grados, para osteosarcomas mamarios, podría utilizarse la clasificación realizada por Kirpensteijn (Kirpensteijn et al., 2002). Esta los clasifica como bajo (grado I), intermedio (grado II) o alto grado (grado III).

3. Nuevos factores pronóstico

Se han adaptado a la Medicina Veterinaria técnicas que se utilizan en el cáncer de mama de la mujer. El análisis del ADN mediante citometría de flujo determina el contenido de ADN de un tumor y su ploidía (número de dotaciones cromosómicas completas que contiene un núcleo celular) (Rooney y Henry, 1993). La fracción de la fase S (síntesis de ADN) del tumor permite establecer que los tumores aneuploides (cantidad anormal de ADN) y con elevada fracción de la fase S tienen mal pronóstico. El marcador Ki-67 permite establecer la fracción de crecimiento tumoral o el grado de proliferación nuclear (Gómez D. y Alonso D. 1998). La detección de receptores hormonales se puede realizar mediante pruebas inmunohistoquímicas. Un estudio realizado en Berlín, ha demostrado por técnicas de inmunohistoquímica contra citoqueratina, que en el 84,4% de los nódulos linfáticos analizados presentaban émbolos de células tumorales o micrometástasis. Con esta técnica podrían ser detectadas micrometástasis con más de 50 células tumorales (Busch y Rudolph, 1995).

Tratamiento

1. Quirúrgico

La cirugía es el método de elección para las neoplasias mamarias caninas, salvo en presencia de enfermedad metastásica, carcinoma inflamatorio o mal estado general del animal. Las técnicas incluyen nodulectomía, mastectomía, mastectomía en bloque, mastectomía radical uni o bilaterales (Bojrab et al., 1993; Wilkinson, 1971; Withrow S. J. 1975). Los pro y los contras de la escisión radical versus la local son ampliamente discutidos. La elección de la técnica adecuada depende del tamaño del tumor, del número de mamas afectadas, la



localización, fijación a los tejidos circundantes y el estado sanitario general del paciente (Rosenberg et al., 1989). La remoción de los linfonodos regionales, si bien es un tema de controversia, el autor de esta revisión recomendaría realizarla si el examen citológico de los mismos revela la presencia de células tumorales o los tumores son mayores a 3 cm. de diámetro. Esto es debido a que como se comentó anteriormente, los tumores de más de 3 cm. de diámetro son unos de los de peor pronóstico (Kurzman y Gilbertson, 1986) y por lo tanto es probable que ya hallan comenzado a diseminarse, por lo que su estudio histopatológico nos daría mayor información para la estadificación clínica de ese animal y su posterior tratamiento y pronóstico.

2. Quimioterapia

Puede ser indicada para tratar metástasis establecidas, citoreductiva para un tumor primario infiltrado, adyuvante o neoadyuvante a la cirugía. Los siguientes protocolos son a modo de ejemplo, ya que debería evaluarse las diferentes variables de cada caso particular antes de elegir y realizar un protocolo quimioterápico.

Los protocolos incluyen, doxorubicina en dosis de 30mg/m² intravenosa (IV) cada 3 semanas con un mínimo de 2-3 aplicaciones, combinación de ciclofosfamida en dosis de 1 mg/kg/día por medio oral, vincristina 0,0125 mg/kg IV una vez por semana y metotrexato 0,3-0,5 mg/kg IV semanalmente. (Hahn, 2001; Harvey y Gilbertson, 1977). La doxorubicina se ha descrito que produjo remisión parcial de metástasis pulmonar en dos perras con adenocarcinoma a los 12-18 meses luego de la terapia (Hahn, 2001). También se puede suplantar la doxorubicina por mitoxantrona, es similar a la primera pero su toxicidad es menor. Las dosis utilizadas son: mitoxantrona (combinada o no) 3-5 mg/m²; doxorubicina 30 mg/m²; vincristina, 0,75 mg/m²; ciclofosfamida, 150-200 mg/m² (Brodey, 1966). Siempre hay que realizar un análisis de sangre (recuento de leucocitos) y electrocardiograma previo al tratamiento. Si el tratamiento va a estar compuesto solo por mitoxantrona o doxorubicina, esta debe administrarse cada 21 días. Si se usa en combinación con otros fármacos la frecuencia varía (Hahn et al., 1992; Ogilvie et al., 1989; Tilley y Smith, 1998).

Otro protocolo quimioterápico adyuvante, consiste en la aplicación 5-fluorouracilo a razón de 150 mg/m² EV, seguido inmediatamente de ciclofosfamida a razón de 100/m². Esto se realiza 1 vez por semana comenzando 1 semana post cirugía (Karayannopoulou M. y col., 2001). El objetivo es atacar células tumorales en diferentes estadios del ciclo celular. El 5-fluorouracilo actuaría en la fase S del ciclo celular, mientras que la ciclofosfamida por ser un agente alquilante actúa en todas las fases del ciclo celular.

La quimioterapia ocasiona en los animales que la reciben inmunodepresión, quedando en consecuencia más expuestos a las enfermedades infecciosas. Debido a ello, se indica en estos pacientes antibióticoterapia en determinadas circunstancias.

Algunas recomendaciones durante el uso de quimioterapia son:

- Hemograma y recuento de plaquetas antes de cada quimioterapia.
- Comenzar la quimioterapia con al menos 2.000 neutrófilos/ul. y 50.000 plaquetas/ul.
- Utilizar las drogas quimioterápicas a dosis máximas.
- Con el uso de G-CSF o GM-CSF y trasplantes autólogos de médula ósea, la intensificación de la dosis es clínicamente posible. Por otro lado, nuevos trabajos sobre receptores en tumores para G-CSF y GM-CSF podrían poner en duda su uso en ciertas circunstancias (Gabri y col., 1999). Por el momento su uso clínico está justificado.

Indicaciones para la realización de quimioterapia en animales con cáncer mamario.

- Cuando halla evidencia de invasión vascular o linfática.
- Alto grado de anaplasia.
- Ganglio linfático +.
- Invasión del plano músculo-aponeurótico.
- Presencia de metástasis.
- Como adyuvante en tumores de más de 3 cm.
- Tumores ampliamente infiltrados, con fin citoreductivo.

3. Hormonales

Debido a las características de sus ligandos, moléculas pequeñas y fácilmente modificables, los receptores nucleares se han convertido en blancos de agentes farmacológicos de interés terapéutico. La síntesis de compuestos agonistas o antagonistas de los receptores nucleares, receptor de estrógeno (RE) y receptor de progesterona (RP) principalmente, han llevado al desarrollo de drogas que actualmente son usadas como contraceptivos o potencialmente útiles en el tratamiento y prevención del cáncer de mama en caninos.

Antiestrógenos:

El tamoxifeno, es un anti-estrógeno administrado como terapia de sostén, está actualmente atrayendo el interés de los especialistas, dado sus potenciales beneficios en el control del cáncer. Es un anti-estrógeno sintético no esteroide análogo al clomifeno y mixto, con efectos agonistas y antagonistas. La manifestación de estas diferentes acciones depende de la especie y del tejido considerado (Gottardis et al., 1988; Misdorp W. 1988; Mol et al., 1997; Jordan, 1998). Por ejemplo, en humanos existen efectos antagonistas en la glándula mamaria mientras que en el útero se observan efectos agonistas (Morris et al., 1993). El preciso mecanismo de acción de tamoxifeno es todavía incierto, se piensa que podría deberse a un bloqueo competitivo de receptor de estrógeno (RE) pero posiblemente tenga otros mecanismos de acción desconocidos (Kitchell, 1995). Puesto que no todas sus acciones farmacológicas pueden ser explicadas en base a su actividad antagonista del receptor de estrógeno, se ha sugerido que parte del efecto antitumoral podría estar relacionado con la actividad inhibitoria de la proteína quinasa C (PKC). El tamoxifeno tiene la capacidad de unirse al dominio catalítico de la PKC. Es importante remarcar que la actividad de la PKC puede estar alterada en ciertos tumores. Los tumores de mama tienden a presentar mayores niveles de PKC que el





tejido normal. En muchos casos el potencial metastático de células cancerosas se correlaciona con la actividad de la PKC. Las células más agresivas tienen la actividad de la PKC más alta en comparación con las células menos agresivas (Kazanietz 2000; Kitchell, 1995). El tamoxifeno es utilizado en mujeres para el tratamiento de tumores positivos al RE. Por el momento la información disponible acerca de la eficacia y seguridad del tamoxifeno en el tratamiento de tumores de glándula mamaria en caninos es insuficiente para su actual uso clínico. En un estudio, de respuestas a corto plazo se observaron diferencias significativas en 16 perras con carcinomas mamarios que recibieron tamoxifeno a una dosis de 0,4 a 0,8 mg/kg/día vía oral durante 4 a 8 semanas. (Kitchell, 1995). En este estudio varias perras fueron sacadas de protocolo debido a los efectos colaterales del tamoxifeno. No obstante, son necesarios más estudios para ajustar el régimen de administración y disminuir la tasa de efectos colaterales tales como piometra, hiperplasia vaginal, incontinencia urinaria, fiebre y alopecia, que pueden limitar el uso de tamoxifeno en perras (Hoffmann y Schuler, 2000; Misdorp W. 1988; Morris et al., 1993). Por lo tanto por el momento no se recomienda su uso.

La disponibilidad de antiprogesteranos como aglepristone en el mercado europeo (Misdorp, 1988) plantea su potencial beneficio en el tratamiento de tumores de glándula mamaria de caninos positivos a los receptores de progesterona.

Progestágenos:

Es corrientemente sabido los mecanismos por los cuales el estradiol y la progesterona regulan la proliferación y diferenciación de las células del epitelio uterino y esto mismo es aplicado «igualmente» a la mama.

Mientras que algunos estudios sugieren que tumores de mama RP + responden tan bien como tumores RP - (deduciendo que el RP no estaría involucrado en esta respuesta), otros sugieren problemas metodológicos producidos por RP falsos - en estos no respondedores (McGuire y col., 1985), y que los RP por supuesto, son necesarios para obtener una respuesta a las antiprogesterágenos.

Antiestrógenos y antiprogesterágenos:

Como se comentaba anteriormente en medicina humana, el uso de antiestrógenos en carcinomas mamarios con RE positivos es rutinario. Este es el caso del tamoxifeno (antiestrógeno no esteroide), el cual presenta también otros potentes y beneficiosos efectos antitumorales (inhibición de proteinquinas A y C, inhibición de calmodulina-canales de calcio, modificaciones de la fluidez de la membrana plasmática de las células tumorales, estimulación de las fosfolipasas, inhibición de P-glicoproteína, inhibición de angiogénesis, estimulación de la apoptosis, regulación de factores de crecimiento, pero a su vez posee efectos netamente estrogénicos en la hembra canina, que cuestionan fuertemente su extrapolación.

Por otra parte, los competidores de los RP como el onapristone (ZK 98.299), el mifepristone (RU 486) y el ZK 112.993 demostraron ser potentes inhibidores de los tumores mamarios y sus metástasis en roedores (Schneider y col., 1992; Montecchia y col., 1999; Vanzulli y col., 2005) y en

líneas celulares humanas (Schneider y col., 1990). También los antiprogesterágenos se han utilizado en pacientes humanos con metástasis de tumores mamarios con resultados favorables. Un estudio con mifepristone demostró regresión parcial o estabilización de las metástasis en un 53 % de las mujeres afectadas (Maudelonde y col., 1987). Otros trabajos con estas drogas en humanos evidenciaron estabilización de la enfermedad (Maudelonde y col., 1987; Michna y col., 1989; Bakker y col., 1990, Horwitz, 1992).

No existen, en la hembra canina, estudios similares usando antiprogesterágenos. El aglepristone (RU 534) es un bloqueante de los RP disponible en el mercado veterinario mundial. En la perra, el aglepristone compite con los receptores uterinos para la progesterona (P4), con una tasa de fijación tres veces mayor que la hormona endógena sin tener actividad antigluco corticoide (Philibert, 1994). En cuanto al rol de antiprogesterágenos, hacen su aparición los de última generación por no tener efectos antigluco corticoide como presentaban los compuestos de primera generación como el RU486.

Considerando que la progesterona, por intermedio de sus receptores tiene efectos proliferativos y carcinogénicos sobre los tejidos mamarios de las perras (Frank y col., 1979), se están llevando a cabo estudios clínicos para describir su eventual efecto adyuvante en perras con neoplasias mamarias en distintos estadios clínicos (Hermo, 2005).

Agonistas GnRH:

Agonistas sintéticos de GnRH tales como nafarelina, leuprolide, deslorelina, buserelina y goserelina estimulan la producción y liberación, con diferente potencia, de gonadotrofinas por la glándula pituitaria. Inversamente, agonistas de GnRH, cuando son utilizados a dosis sostenidas en el tiempo inhiben reversiblemente el eje gonadal, luego de un corto período de estimulación. Esta inhibición es producida por la downregulation de los receptores de GnRH en la glándula pituitaria anterior (McRae y col., 1985).

La continua administración o la formulación de agonistas GnRH de depósito mostraron una supresión reversible de la función reproductiva en caninos machos y hembras durante más de un año en algunos estudios (Dube y col., 1987; Corrada y col 2005; Gobello y col., 2003; Inaba y col., 1996; McRae y col., 1985; Trigg y col., 2001; Vickery y col., 1989).

La goserelina se usó satisfactoriamente cada 21 días por 12 meses en perras con tumores mamarios (Lombardi y col., 1999). Un significativo avance en este campo ha sido el desarrollo de formulaciones de liberación lenta, en donde estos agonistas GnRH pueden ser fácilmente implantados subcutáneamente cada varios meses o cada año, dependientemente del componente con que hallan sido formulados.

Agonistas dopaminérgicos:

Dado que muchas veces el tumor de glándula mamaria se presenta conjuntamente con pseudopreñez, puede darse un desarrollo adicional del mismo. En este caso, el manejo con drogas antiprolácticas está indicado para permitir la evaluación detallada del tumor antes de la cirugía. Puede emplearse cabergolina a 5 ug/kg/día PO 1 semana antes de la cirugía. (Murrel, 1991).

¿Se puede predecir si un paciente va a responder a la terapia seleccionada?:

En oncología clínica la posibilidad de predecir la respuesta a determinadas drogas antes de establecer una terapéutica, es de suma importancia. En medicina humana ésto resulta muy importante, incluyendo habitualmente el tratamiento sistémico con hormonoterapia y quimioterapia. Para el primer caso las drogas más utilizadas son los antiestrógenos, y también se pueden administrar bloqueadores de la aromatización periférica de andrógenos, análogos de LHRH o análogos de somatostatina, entre otros. En medicina veterinaria no sucede lo mismo, ya que no hay estudios hechos sobre terapia hormonal con valor predictivo.

Castración en forma concomitante a la mastectomía:

En cuanto a trabajos publicados, no existe una aceptación unánime si la castración aporta beneficios en la perra con tumores mamarios. Hay trabajos que reportan que la ovariectomía realizada conjuntamente con la mastectomía redundaba en una mayor supervivencia (Sorenmo y col., 2000), mientras que otros no notan beneficio alguno (Schneider y col., 1969; Yamagami y col., 1996).

Tampoco está claro el impacto que tendría la castración de una perra con tumores mamarios en donde haya una alta expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya que los estrógenos regulan negativamente la expresión de este receptor. Los tumores mamarios caninos que expresan EGFR o una variante oncogénica del c-erbB2 son uno de los de peor pronóstico (Matsuyama y col., 2001), por lo tanto podría ser importante tenerlo en cuenta cuando se decide realizar una ovariectomía u ovariectomía conjuntamente a la mastectomía.

En el caso del trabajo de Sorenmo y col. no hay una estratificación de los estadios clínicos en los diferentes grupos y los tumores más anaplásicos entraron dentro del grupo control. Quizás esas diferencias entre los trabajos citados, se deban a que no fueron evaluados los puntos comentados y/o tampoco fueron evaluados los receptores hormonales y/o otros marcadores hormonodependientes de valor predictivo.

En la pura teoría, un animal portador de un TMC podría beneficiarse con la castración, si ese tumor posee un gran porcentaje de receptores hormonales (RE y RP), mientras que en caso contrario podría ser incluso hasta contraproducente (Ej bajo o nula expresión de RE y/o RP y alta expresión de EGFR y/o c-erb B2. Tampoco sabemos cual es el porcentaje mínimo de receptores hormonales que justifique la realización conjunta de la ovariectomía. Si lo supiéramos, también habría que validar la técnica para su cuantificación. En resumen, todavía nos queda un largo camino por recorrer.

4. Radioterapia

La radioterapia puede emplearse como terapia adyuvante posquirúrgica o en el tratamiento de tumores inoperables o en metástasis óseas (Mc Leod y Thrall Da 1999). No hay muchos datos referidos a su eficacia en el tratamiento de tumores mamarios caninos.

La falla en el tratamiento quirúrgico se debe entre otras cosas a una ablación incompleta, debido a restos tumorales

que pueden quedar en el margen operatorio. La radiación a menudo fracasa en el centro del tumor, donde existen grandes volúmenes de células, muchas en condiciones hipóxicas pero rara vez falla en la periferia, donde las células están en cantidades reducidas y bien vascularizadas. En contraste, el alcance de la cirugía está limitado por la necesidad de preservar tejidos normales vitales adyacentes al tumor. Si la cirugía fracasa en estas circunstancias, en general se debe a la presencia de células cancerosas residuales en la periferia del campo quirúrgico (Mc Leod y Thrall Da 1999). La radioterapia puede practicarse antes o después de la resección quirúrgica de un tumor. Si la demora entre cirugía y radioterapia es prolongada, las células tumorales residuales pueden tener el tiempo suficiente para repoblar el campo quirúrgico perdiéndose las ventajas de la misma. Si la radioterapia es demasiado precoz en el período postoperatorio, puede afectarse el período cicatrizal. En líneas generales, un retraso de 1,5 a 3 semanas antes de iniciar la radioterapia parece ser lo más conveniente. La radioterapia preoperatoria también posee ciertas ventajas, reduciendo el tamaño tumoral previo a la cirugía, puede facilitar la ablación. La radiación ionizante también puede influir sobre la viabilidad de las células tumorales y reducir la probabilidad de implantación o diseminación neoplásica que podría acontecer como secuela de la manipulación operatoria (Perez y Brady, 1987).

5. Inhibidores proteasicos (en experimentación)

Si bien la invasión tumoral es el atributo que, en última instancia, determina la agresividad biológica y la progresión de la enfermedad, la mayoría de las estrategias terapéuticas tradicionales se basan en la inhibición de la proliferación o en la destrucción de las células neoplásicas, pero no en la reducción de sus propiedades invasivas. Se ha desarrollado un grupo de inhibidores sintéticos de metaloproteinasas (MMPs) (enzimas encargadas de degradar la matriz extracelular en el proceso invasivo), que actualmente son evaluados en estudios preclínicos. Entre ellos debemos destacar el BB-94 o batimastar, que inhibe las MMPs al ocupar el sitio del Zn en la enzima, y ciertas tetraciclinas modificadas (doxiciclina, minociclina), cuyo mecanismo de acción exacto se desconoce (Gómez y Alonso, 1998).

6. Inhibidores en la ruta biosintética del colesterol (en experimentación)

Las acciones antitumorales de la lovastatina en modelos experimentales animales de carcinoma mamario, se observaron incluso luego de administrar dosis relativamente bajas de 1 a 2 mg diarios por kilo de peso corporal. La utilidad de la lovastatina, así como el de estrategias alternativas que reduzcan la síntesis del colesterol, en el tratamiento del cáncer mamario, podría incluso extenderse hacia el terreno preventivo (Gómez y Alonso, 1998).

7. Inmunoterapia

La inmunoterapia fue también descrita para el tratamiento de las neoplasias mamarias. Su finalidad es la de estimular el sistema inmune para posibilitar la inhibición del creci-





miento tumoral. Se ha logrado mejores resultados cuando la masa tumoral se reduce previamente con alguno de los métodos anteriores. La estimulación del sistema inmune puede realizarse con levamisol en dosis de 5mg/kg tres veces por semana durante 3 meses (Harvey y Gilbertson, 1977). Otros estudios no lograron demostrar efectos favorables (Mc Ewen et al., 1985; Mc Ewen y Withrow, 1996). La inmunoterapia se ha intentado con *Corynebacterium parvum* y bacilo de Calmette-Guerin, pero esta modalidad no ha sido aprobada.

El elevado número de receptores c-erbB2 en tumores mamarios humanos (entre un 25-30% de estos, representan una sobre-expresión del receptor) ha llevado a utilizar a esta molécula como «target» en el tratamiento. Distintas drogas han mostrado ser efectivas en bloquear la señalización originada en la célula por este receptor. Pero el descubrimiento más esperanzador es que un anticuerpo monoclonal y parece ser más efectivo en los estadios avanzados de la enfermedad. La estrategia de intentar bloquear los receptores mediante el empleo de proteína antireceptores (anticuerpos antireceptores) ha sido frecuentemente empleada in vitro, pero en el caso de trastuzumab, se ha llegado a estudios clínicos altamente satisfactorios con pacientes humanos. Todavía no se cuenta con estudios de este tipo en veterinaria.

8. Alimentación

Una teoría publicada en 1989, (Shofer et al 1989) y citada en varios textos (Alenza et al., 1998) sugiere que el consumo

de una dieta hiperproteica e hipograsa en perras con cáncer mamario puede prolongar su tiempo de supervivencia.

9. Control del ciclo celular (en experimentación)

Hay potenciales estrategias terapéuticas en estudio intentando controlar el ciclo celular. Ellas son: bloqueantes de la interacción CDK-ciclinas, bloqueo de la fosforilación, inhibición de síntesis de ciclinas, activación de la degradación de ciclinas y inhibición de moléculas CDK (TABLA1).

10. Prevención de las metástasis (en experimentación)

Estudios experimentales en modelos murinos se han orientado a la búsqueda de distintas sustancias con efectos biológicos sobre la invasión y diseminación de las células cancerosas, y han arrojado interesantes resultados como potenciales agentes antiinvasivos o antimetastásicos (Alonso y col. 1999).

Recientemente, se investigó el efecto de la desmopresina, (DDAVP, 1-diamino-8-D-arginina vasopresina), un péptido sintético análogo a vasopresina con propiedades procoagulantes y profibrinolíticas, que actuó previniendo la diseminación metastásica regional y a distancia en un modelo preclínico de manipulación y escisión quirúrgica de tumores subcutáneos de un carcinoma mamario altamente agresivo en ratones. En este estudio, se reportó que, aplicado antes y después de la cirugía, este péptido tiene la capacidad de inhibir dramáticamente la diseminación hacia los ganglios linfáticos

TABLA1: COMPUESTOS TERAPÉUTICOS QUE CONTROLAN EL CICLO CELULAR.

Compuesto	Familia	Especificidad	Características
Olomoucina	Purina	CDK1, CDK2 y CDK5 >> CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis
Roscovitina	Purina	CDK1, CDK2 y CDK5 >> CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación en algunos casos
Purvalanol	Purina	CDK1, CDK2, CDK5	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M.
NU 2058 y NU 6027	Purina/Pirimidina	CDK1, CDK2	Inhibición en el crecimiento de células tumorales.
UCN-01*	Alcaloide	CDK1, CDK2, CDK4	Inhibición en el crecimiento y apoptosis. Induce G1/S e interrupción de G2/M. en los En tratamientos clínicos ha demostrado alguna actividad en melanoma, linfoma y sarcoma
Indirubina-5-ácido sulfónico	Indirubinas	CDK1> CDK5 > CDK2 >> CDK4	La indirubina es el componente activo de una receta china tradicional contra la leucemia
Flavopiridol*	Flavonoide	CDK1, CDK2, CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación. En tratamientos clínicos ha demostrado alguna actividad en linfoma y cáncer de colon y renal.
Kenpaullone	Paullone	CDK1> CDK2 >> CDK4	Retrasa la progresión del ciclo celular e inhibe el crecimiento de las células tumorales in vitro.
Butirolactona I	Producto natural	CDK1> CDK2	Aislado del aspergillus. Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación en algunos sistemas.
Himendialdisina	Producto natural	CDK1, CDK5 > CDK2 >> CDK4	Aislado de una esponja marina
SU 9516	Indolinona	CDK2	Disminuye la fosforilación de RB y la activación de Caspasa 3. Provoca el bloqueo de G0/G1 y G2/M.
CINK4	Triamino-pirimidina	CDK4/6-ciclina D1	Provoca desfosforilación de RB e interrumpe en cultivos y tumores pequeños en un modelo de xenoinjerto
PD 0183812	Pirido-pirimidina	CDK4, CDK6 > CDK2	Interrupción de G1 en células RB positivas en correlación con hipofosforilación RB
Fascapicina	Producto natural	CDK4	Interrumpe G1 y desfosforilación RB en sitios que son específicos para Kinasa CDK4

* Los asteriscos refieren a compuestos probados en tratamientos clínicos Humanos. CDK ciclina dependiente de kinasa, RB, retino blastoma. Modificado Nat. Rev. Cáncer 1 (2001), 222

regionales y también disminuir de manera significativa la colonización hepática en pulmón de células metastásicas del carcinoma mamario (Giron y col., 2002).

Adicionalmente, la producción tumoral de sustancias trombolíticas (Giger y col., 1982), enzimas proteolíticas (Alonso, 1999), factores inhibidores de la coagulación (Forrester, 1992), factores que dañan el endotelio y exponen el colágeno subendotelial (Honn y Tang, 1992), implicados en la diseminación metastásica, aportan fundamentos importantes para la utilización de análogos sintéticos de vasopresina.

El objetivo de un trabajo veterinario, fue evaluar el efecto de DDAVP sobre el período libre de enfermedad y sobrevida, en perras con TMC sometidas a mastectomía.

Conociendo que, a diferencia de los quimioterápicos, los análogos de la vasopresina a la dosis utilizada (Papich, 2000), no poseen efectos colaterales en el perro y que los resultados preliminares en ratones fueron alentadores (Giron y col., 2002), resultó de interés evaluar el efecto de la DDAVP en caninos hembras con TMC en estadios avanzados. Se evaluaron a 21 perras con tumores mamarios en estadio clínico III o IV, de las cuales 11 recibieron DDAVP en forma perioperatoria (ug/kg 30 minutos antes y 24 hs. después de la cirugía en forma EV) y las 10 restantes recibieron solución fisiológica por la misma vía. Cuatro (36%) y 8 (80%) de las perras de los grupos DDAVP y placebo tuvieron recidiva locoregional o metástasis dentro del período de estudio. La media de tiempo libre de enfermedad fue significativamente más alta en los animales tratados con DDAVP (Animales controles: 85 días Vs. Animales tratados con DDAVP: 608 días; $p < 0,01$ log-rank test). Tres (27%) y 7 (70%) pacientes de los mismos grupos murieron dentro del periodo de estudio. El análisis estadístico también evidenció diferencias significativas en la media del tiempo de sobrevida entre los grupos (DDAVP: >600 días Vs. placebo: 333 días; $p < 0.05$ log-rank test) (Hermo y col., 2007).

Las diferencias significativas obtenidas en este trabajo están en línea con las previamente descritas en un modelo murino, en el cual se observó diferencias en la aparición de metástasis entre un grupo tratado con DDAVP y el control de 12 y 87%, respectivamente; (Giron y col., 2002).

Si bien todavía no han determinado el mecanismo preciso antimetastásico de la DDAVP se hipotetiza que la DDAVP podría mejorar la hemostasia en el territorio operatorio favoreciendo la encapsulación de un eventual residuo tumoral, como también reducir la formación y supervivencia de émbolos tumorales que pudieran haber accedido a la circulación sanguínea o linfática (Alonso, y col., 1999; Giron, y col., 2002). La reducción de los émbolos tumorales se debería a que DDAVP incrementa la fibrinólisis intravascular (Mannucci y col., 1975; Gader y col., 1973), disolviendo el escudo protector de fibrina de las células tumorales circulantes y reduciendo la agregación de las células tumorales (Alonso y col., 1999).

La DDAVP puede cambiar la hemodinamia del flujo sanguíneo o modificar la adherencia de células tumorales, por alteración en la expresión de P-selectina en células endoteliales (Kanwar et. al., 1995; Keck et. al., 2001). La DDAVP también puede inducir lisis de células metastásicas tumorales mediante la producción de óxido nítrico por el endotelio

vascular (Yamada et. al, 1993; Hirano, et. al. 1997). Por lo tanto DDAVP decrecería la implantación de células metastásicas liberadas durante y después de la manipulación quirúrgica. Por otra parte, se dispone de evidencias preliminares que sugieren que la DDAVP podría inducir la formación de angiostatina al actuar sobre carcinomas mamarios agresivos, inhibiendo la angiogénesis tumoral (Ripoll y col., 2004).

Se concluye que en este grupo de caninos con tumores mamarios malignos DDAVP redujo significativamente el TLE y la ST de animales con TMC malignos durante el período de estudio. Estos resultados preliminares sugieren un potencial clínico en la aplicación de DDAVP en el tratamiento de TMC caninos, lo que justifica futuros estudios en un mayor número de animales.



11. Crono farmacología y cronoterapia en cáncer

La posibilidad que la acción de un medicamento variara con la hora del día fue planteada en 1814 por el médico francés Julien Virey. Las funciones celulares del organismo están programadas en función del tiempo. No es de extrañar que la eficacia y el metabolismo de un medicamento varíen en función del momento del día en que es administrado. Existe actualmente información sobre variaciones diarias en la actividad de numerosos medicamentos. Los tejidos normales presentan ritmos circadianos en las funciones celulares. Estas funciones rítmicas se pierden o modifican en el tejido tumoral. En el tejido sano los ritmos de las mitosis son de 24 hs. y llega en algunos casos a ser tan breves como 8 horas. Por lo tanto el objetivo de la cronoterapia sería no solo controlar el crecimiento tumoral sino restaurar la naturaleza rítmica perdida de la función celular. Dos estrategias son posibles. Según la primera, el ritmo de vulnerabilidad tumoral será utilizado para administrar el agente anticanceroso en el momento del día en que tenga mejores posibilidades para destruir a las células malignas. Según la segunda, el ritmo circadiano de sensibilidad del paciente a la droga anticancerosa será computado a fin de administrar la mayor cantidad de droga posible en el momento del día en que el paciente mejor tolere el tratamiento (Golombek, 2002).

En los últimos años se ha consolidado la opinión de que es prioridad aumentar la tolerancia a la quimioterapia en los pacientes cancerosos. El aumento en la frecuencia del tratamiento y la utilización de las dosis lo mas elevadas posibles, es la única posibilidad para reducir la aparición de clones de células tumorales quimiorresistentes, causa mayor de la ineficiencia de los tratamientos (Golombek, 2002).

Hay resultados de estudios hechos en base a terapias circadianas utilizando algunos de los principales grupos de agentes citotóxicos en medicina humana. No hay datos concluyentes en medicina veterinaria. Se demuestra la ventaja de los esquemas circadianos en la disminución de los efectos secundarios y el incremento de intensidad de la dosis segura de diversas clases de drogas (Golombek, 2002).

Bibliografía

* Puede ser solicitada a ghermo@unq.edu.ar