



CONICET



EVALUACIÓN DE EFECTO DE DESMOPRESINA EN CANINOS CON NEOPLASIAS MAMARIAS

Dr. Guillermo A. Hermo

Laboratorio de Fisiología Reproductiva, FCV-UNLP /
Laboratorio de Oncología Molecular, UNQ

Perú 2009

ANTECEDENTES

Tumores mamarios caninos (TMC)

- Neoplasia mas frecuente en la hembra canina (Moe, 2001; Egenvall et al.,2005)
- 42 % de los tumores y el 82 % de los de órganos reproductivos (Cotchin, 1954)
- Aprox.40-50% TMC malignos, y el 50 % podría metastatizar (Egenvall et al., 2005)

TMC (cont.)

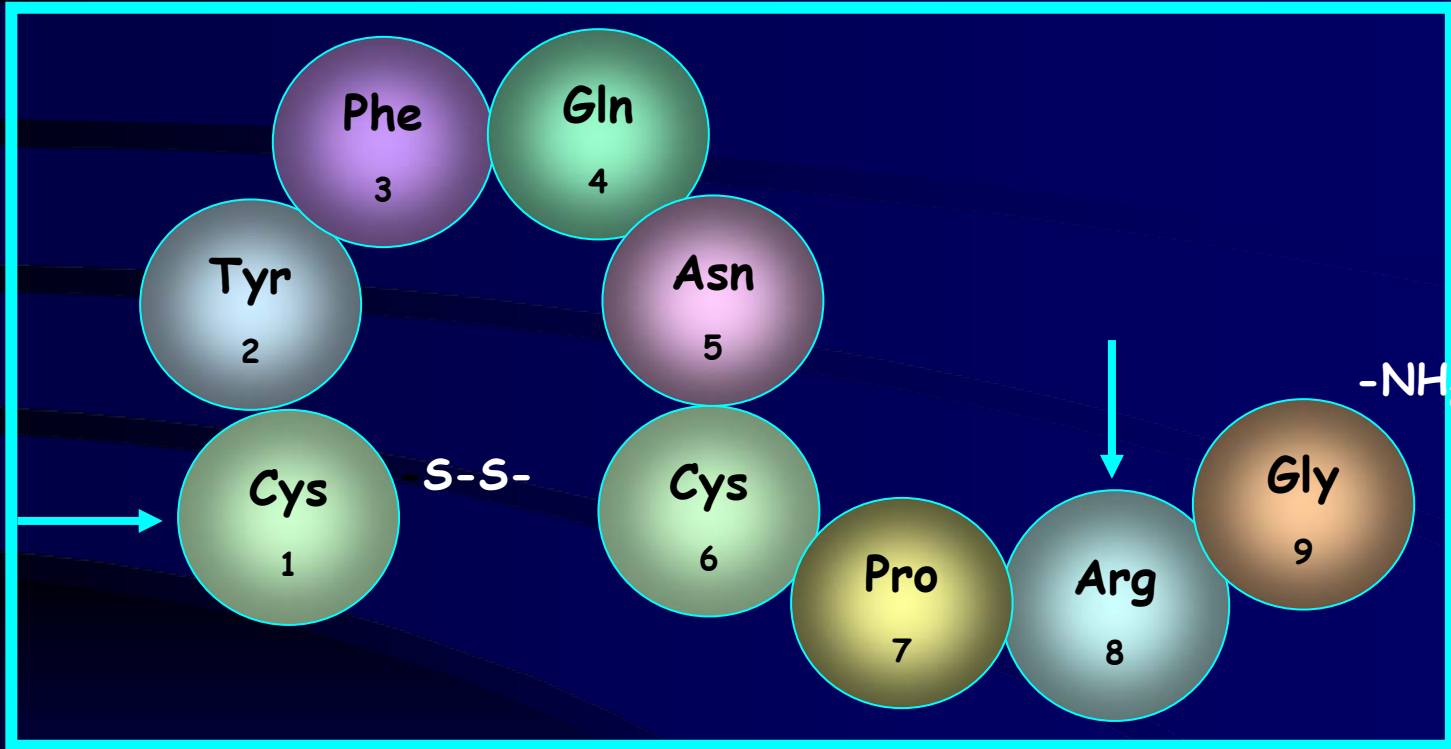
- **Tratamiento de elección es quirúrgico**
(Johnston, 1993)
- **Quimioterapia ???** (Karayannopoulou et al., 2001; Loar, 1986; Ogilvie et al., 1989; Porier et al., 2004; Rutteman, 1995; Theilen and Madewell, 1987)
- **Tamoxifeno ???** (Morris et al., 1993)

Tratamiento quirúrgico

- ↑ diseminación y crecimiento de las células tumorales malignas (Baker et al., 1989; Mutter et al., 1999)
- Confirmación mediante PCR (Brown et al., 1995; Galan et al., 2002)
- Presencia de células tumorales epiteliales en ganglio linfático drenante (Carter et al., 2000)

Desmopresina (DDAVP)

- Derivado sintético de la hormona antidiurética
- Actividad procoagulante y fibrinolítica (activador del plasminógeno tisular)



Usos clínicos de DDAVP

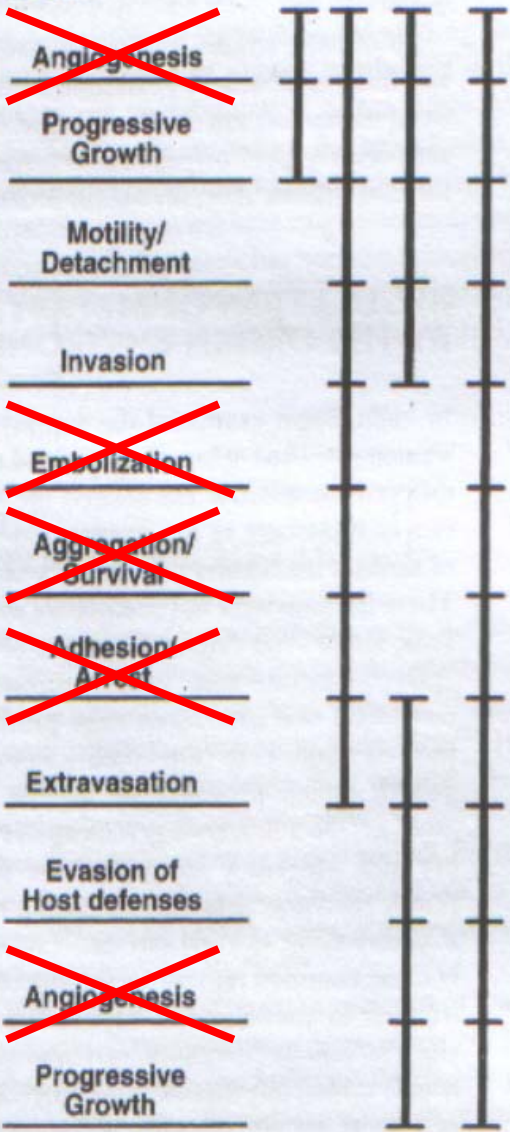
- Diabetes insípida central
- Enf. De Von Willebrand
- Hemofilia A
- pre-quirúrgico en cirugías con abundante sangrado (Authement et al., 1989; Papich, 2000; Richardson and Robison, 1985)
- Desórdenes hemostáticos x enfermedad hepática o renal crónica
- By pass cardiopulmonar

Actividad procoagulante

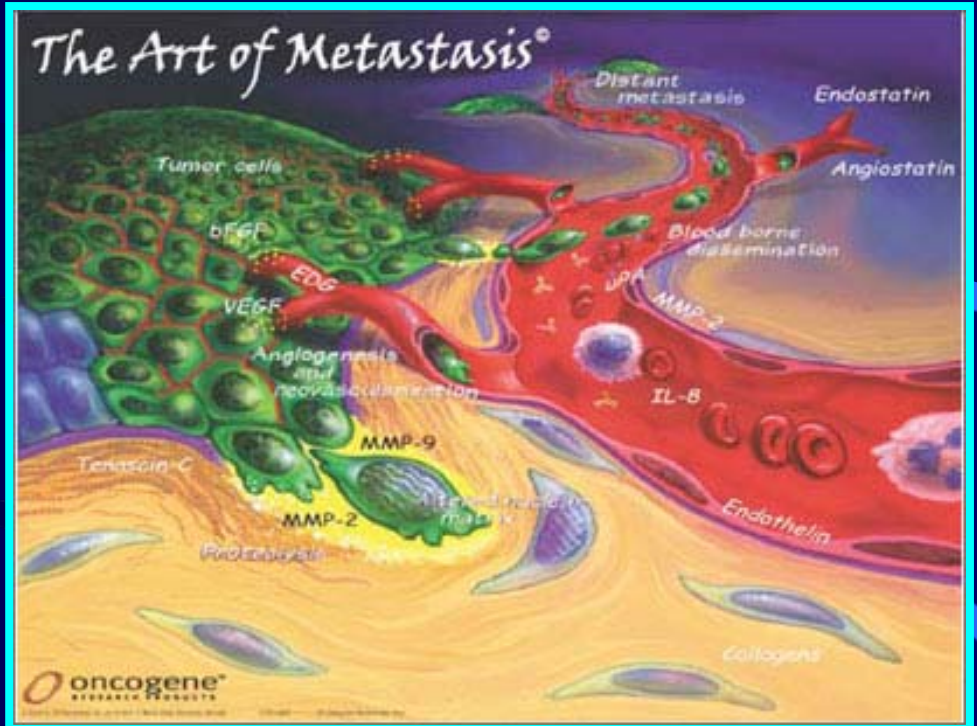
- Receptor v2 en endotelio vascular
- Receptor v2 en monocitos →
IL-1 → endotelio vascular →
liberación de factor 8, fVW y
activador del plasminógeno tisular

- **Inhibición de la colonización pulmonar**
(Alonso et al., 1999)
- **Decrece el numero de metastasis ganglionares y pulmonares en un modelo murino de manipulación y excision quirurgica de tumores mamarios agresivos** (Giron et al., 2002)

Primary Neoplasm



Metastases



Células tumorales en circulación sanguínea

- Nutrientes inadecuados
- Destrucción inmune
- Daño mecánico

Otros posibles mecanismos de acción antimetastásicos

- **Alteración en expresión de P-selectina en células endoteliales y plaquetas** (Kanwar y col.1995; Wun y col., 1995)
- **Lisis de células tumorales metastásicas a partir de la producción de óxido nítrico del endotelio vascular** (Yamada y col., Hirano, 1997)
- **Liberación de angiostatina** (Ripoll y col., 2004)
- **FVW** (Tarraube y col., 2006)

OBJETIVO

- Efecto antimetastásico
- Seguridad
- Tiempo de sobrevida libre de enfermedad (SLE)
- Sobrevida general (SG)



Available online at www.sciencedirect.com



The Veterinary Journal 178 (2008) 103–108

The
Veterinary Journal

www.elsevier.com/locate/tvj

Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: A pilot study

Guillermo A. Hermo ^{a,*}, Perla Torres ^b, Giselle V. Ripoll ^a, Alejandra M. Scursoni ^{a,d},
Daniel E. Gomez ^a, Daniel F. Alonso ^a, Cristina Gobello ^c

^a *Laboratory of Molecular Oncology, Department of Science and Technology, Quilmes National University, Argentina*

^b *Faculty of Veterinary Medicine, La Pampa National University, Argentina*

^c *Animal Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, La Plata National University, Argentina*

^d *Department of Pathology, Garrahan Hospital, Buenos Aires, Argentina*

Accepted 21 June 2007

MATERIALES Y METODOS

Animales

- 21 perras enteras
- Tumores operados por 1ra vez con diagnóstico histopatológico diferido de TM maligno
 - Estadíos clínicos III y IV
 - Consentimiento escrito de propietarios

Resumen modificado de la Organización Mundial de la salud (WHO) del sistema de estadios clínicos para TMC (Owen 1980 / modificado Rutteman et al. 2001)

ESTADIO	TUMOR PRIMARIO (T)	ESTADO DEL LINFONODULO REGIONAL (N)	METASTASIS A DISTANCIA (M)
I	Diámetro - 3 cm.	No afectado	No metástasis a distancia detectada
II	Diámetro e/ 3,1-5 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

Valoración Clínica

- Tumoral: tamaño, consistencia y adherencias
- Semicuantitativa en grados (0-1-2-3) de ganglios axilares e inguinales (sin punción)
- Laboratorio de rutina

Diseño experimental

- Longitudinal, prospectivo, aleatorizado con grupo placebo y simple ciego (Campell, 1994, Petrie & Watson, 1999)

Tratamientos

- DDAVP: 2 aplicaciones, pre y poscirugía 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ev en solución fisiológica (n=11)
- Placebo: 2 aplicaciones, pre y poscirugía de solución fisiológica ev (n=10)

Histopatología (tumor mas maligno)

- **Clasificación de Misdorp** (Misdorp et al. 1999)
- **Metodo de Nottingham** - formación de tubulos - pleomorfismo nuclear - indice mitotico (Elston & Ellis, 1991; Sloane et al., 1999)
- **Clasificación de Kirpensteijn et al.** (2002)

Variables a analizar

- SLE
- Recurrencia local
- Recurrencia regional (ganglios)
- Diseminación a distancia (metástasis)
- SG

Seguimiento

- > 12 meses
- Evaluaciones clínicas trimestrales
- Rx de tórax cada 3 meses

Análisis de supervivencia

- **Método de Kaplan-Meier**
- **Log-rank test** (MedCalc® versión 7.3.0.1, 2004 - GraphPad Prism)

Comparabilidad de los grupos

- Test de Kruskal-Wallis para variable continuas y test de Fisher para discontinuas (GraphPad - InStat)

Influencia de las variables en tiempo de SLE y SG

Analisis de regresión múltiple (MedCalc®
versión 7.3.0.1, 2004)

RESULTADOS

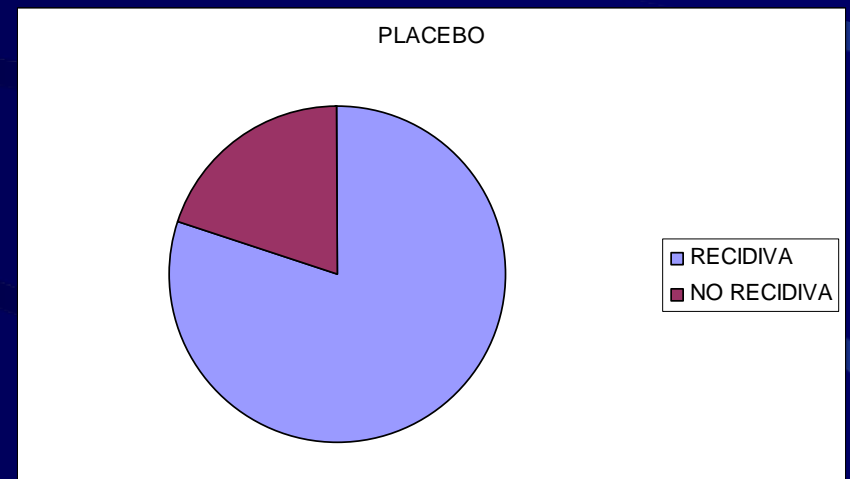
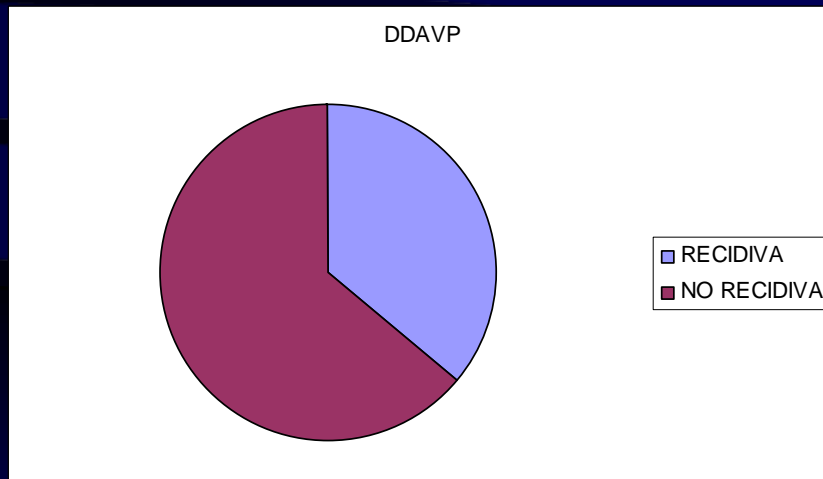
- Comparabilidad de los grupos
- No se encontraron efectos colaterales relacionados con los tratamientos en ninguno de los casos

Tiempo de SLE

Histopatología: Carcinomas

DDAVP: 4/11 (36%)

PLACEBO: 8/10 (80%)

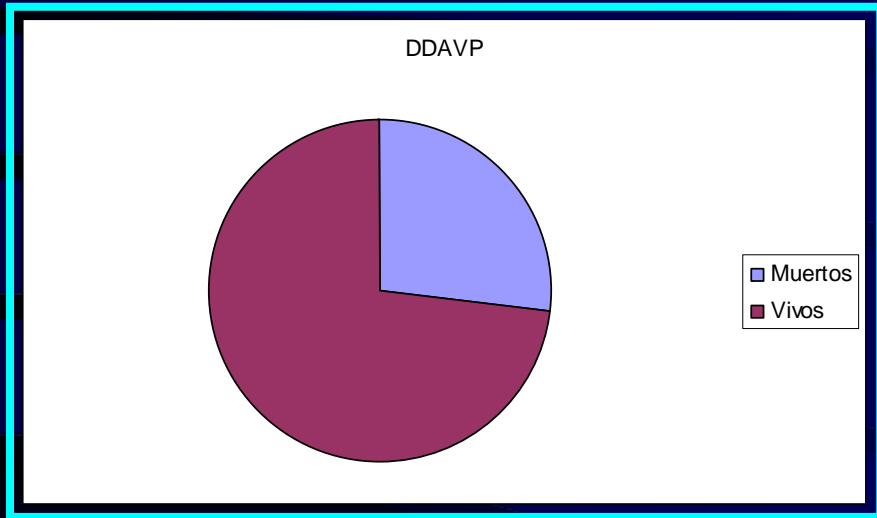


Recidiva

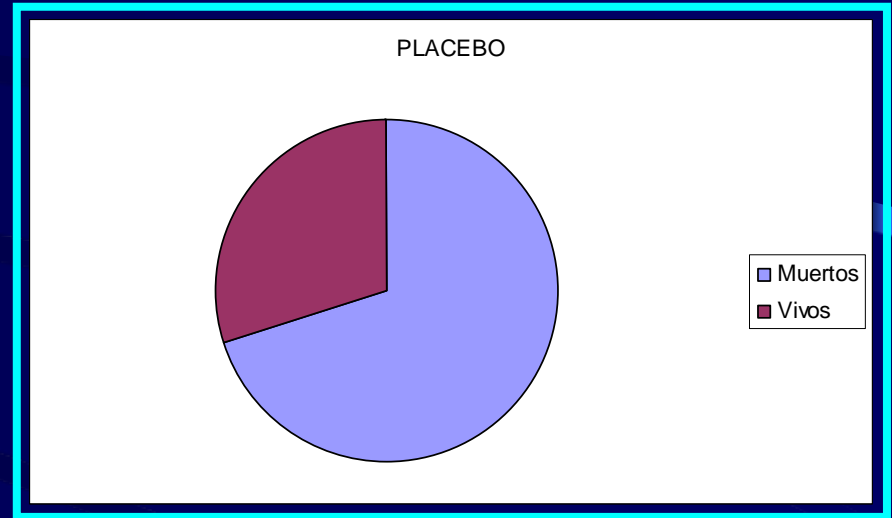
	Tasa de Recurrencia local	Metástasis pulmonares
PLACEBO	30 %	70 %
DDAVP	9 %	27 %

SG

DDAVP: 3/11 (27 %)



PLACEBO: 7/10 (70 %)



DISCUSION

- Resultados en línea con los descriptos en un modelo murino (Giron, 2002)
- PLACEBO: Resultados similares a los publicados. 50 % de las perras recidivan alrededor del día 200 post cirugía (Kurzman and Gilbertson, 1986)

- La manipulación quirúrgica induce a las células tumorales a tomar acceso a la circulación sistémica o linfática y a la dispersión de varios tipos de células malignas
- DDAVP podría mejorar la hemostasia en el territorio operatorio, reducir la formación y supervivencia de émbolos tumorales

CONCLUSIONES

En este grupo de animales la
DDVAP fue efectiva en el tratamiento
TGM malignos en el periodo de estudio

Journal of the American Animal Hospital Association (enviado)

Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally-advanced canine mammary carcinoma and its relation to histological grade

Guillermo A. Hermo ^{a,d}, Esteban Turic ^b, Daniel Angelico ^b, Alejandra M. Scursoni ^c, Daniel E. Gomez ^a, Cristina Gobello ^d, Daniel F. Alonso ^a

^a Laboratory of Molecular Oncology, Department of Science and Technology, Quilmes National University; ^b Biogenesis-Bago S.A.; ^c Laboratory of Pathology, Bernal Medical Offices; ^d Animal Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, La Plata National University, Buenos Aires, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Los candidatos a terapia adyuvante:

- Tumores primarios de más de 5 cm sin compromiso ganglionar (estadio clínico III), y tumores de cualquier tamaño ganglio + (estadio clínico IV) (Rutteman y col., 2001)
- Tumores de alto grado histológico (GH) (Karayannopoulou y col., 2005)
- Tumores con signos histológicos de invasión vascular o linfática

Objetivo

Evaluar el efecto de DDAVP perioperatoria y su relación con el GH en NGM

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

n: 32

Edad: 8-15 años

Peso: 5-40 Kgs

Estadio clínico: III y IV (Rutteman y col., 2001)

Mastectomía

Mastectomia radical

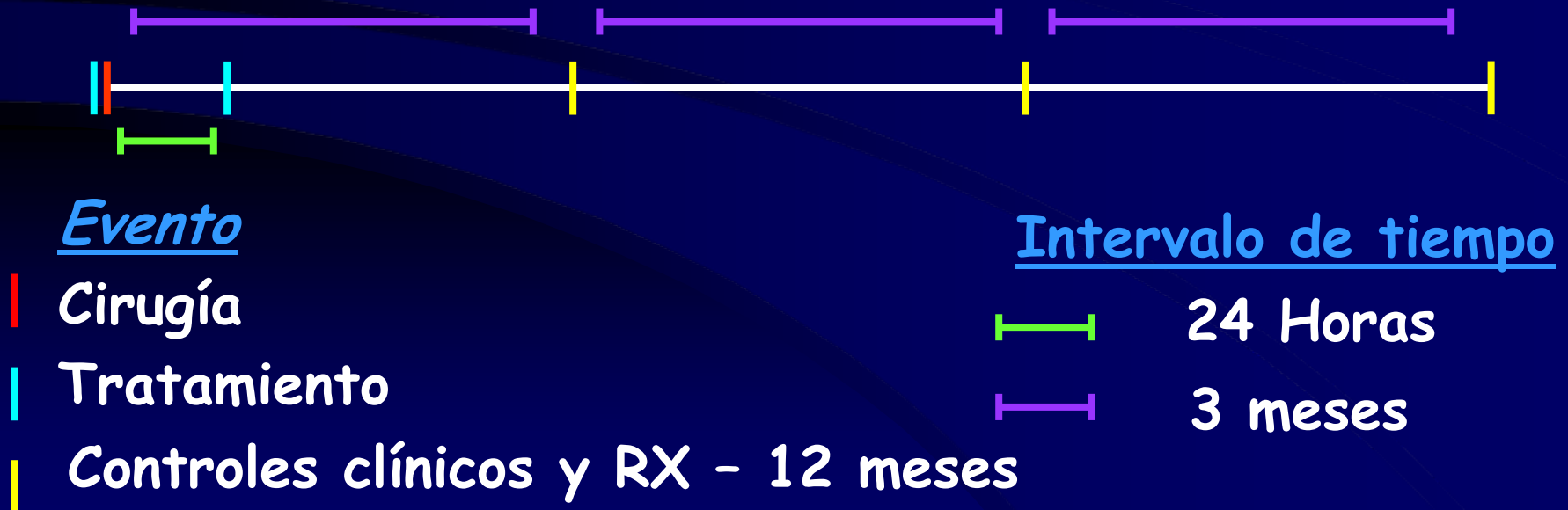
Diseño experimental

Longitudinal, prospectivo, aleatorizado con grupo placebo y simple ciego (Campell, 1994, Petrie & Watson, 1999)

Diseño experimental (Cont.)

DDAVP: Desmopresina (Desmopresina Biogénesis-Bago ®, Argentina) 1 ug/kg/ 30 min. antes y 24 hs. post. a la cirugía (n=21)

PLCB: correspondiente volumen (0,2 cc/kg) (n=11)



Estudio histopatológico

Misdorp y col. (1999)

Grado histológico (Elston y Ellis, 1991; Karayannopoulou y col., 2005; Kirpensteijn y col. 2002; Sloane y col., 1999)

Análisis estadístico

Edad, peso, diametro tumor mas grande,
Volumen de los tumores: Test de Fisher

(Graph Pad Instat)

Grado histológico: Kruskal-Wallis

(Graph Pad Instat)

También, la influencia de esas variables sobre la SLE y SG, fueron analizadas mediante un análisis multivariado de regresión logística (Med calc)

RESULTADOS

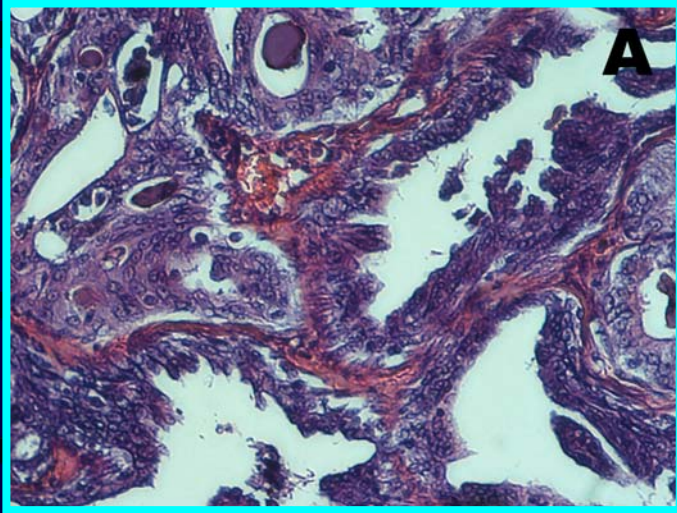
Comparabilidad de los grupos

Edad, peso, diametro tumor mas grande,
Volumen de los tumores, y grado histológico:
ns

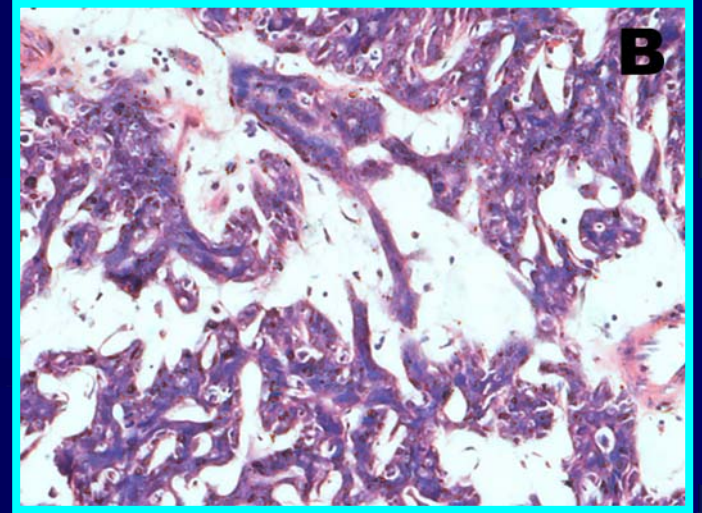
Análisis multivariado de regresión logística:
ns

KM: Vemos resultados por separado

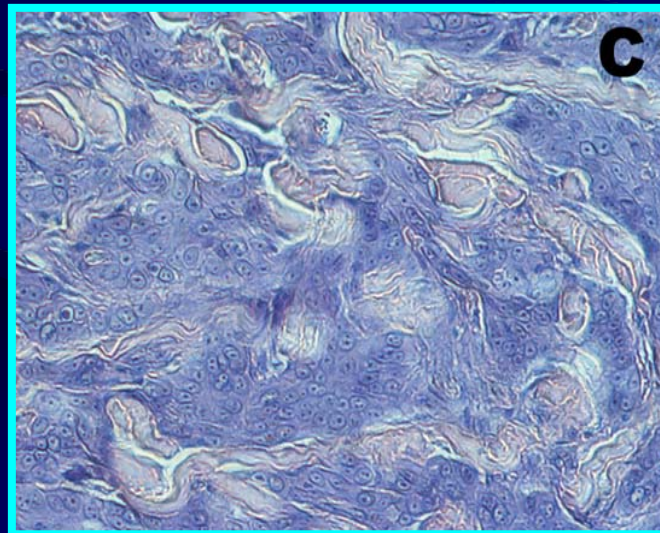
Resultados histopatológicos



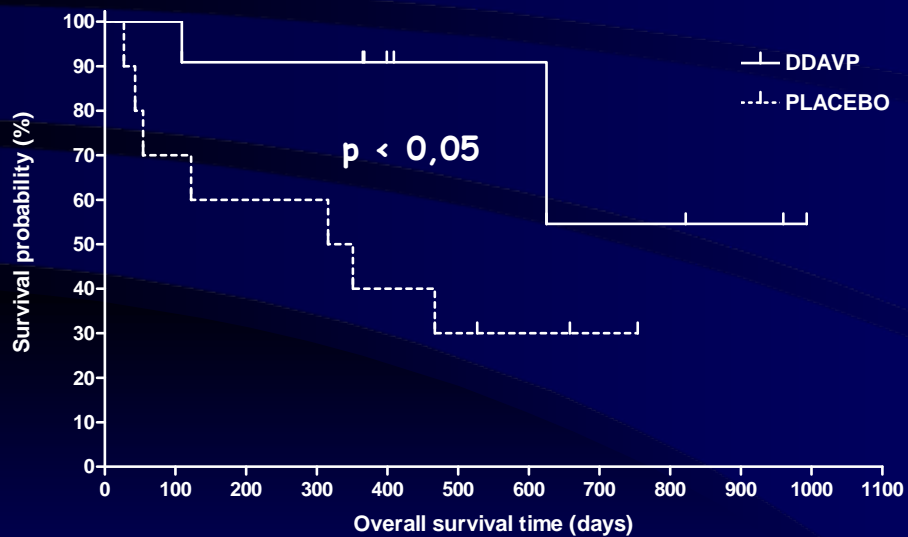
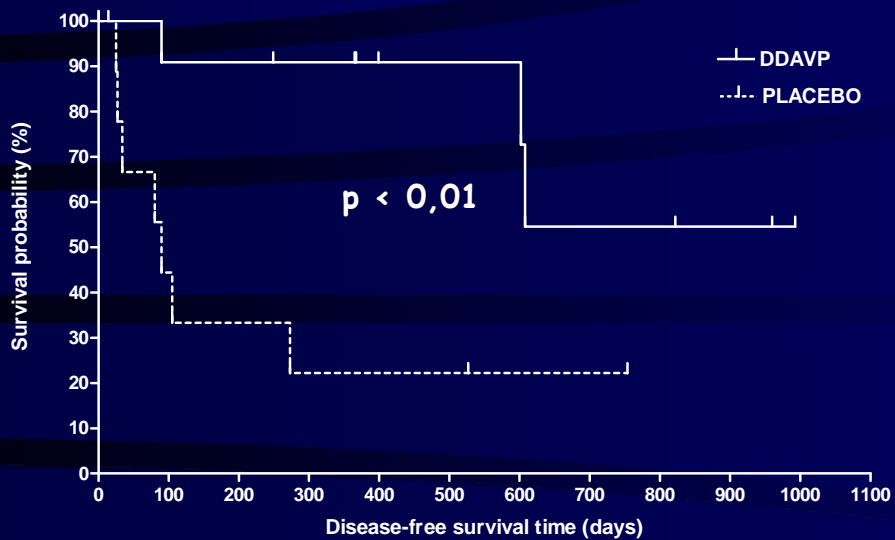
GH 1



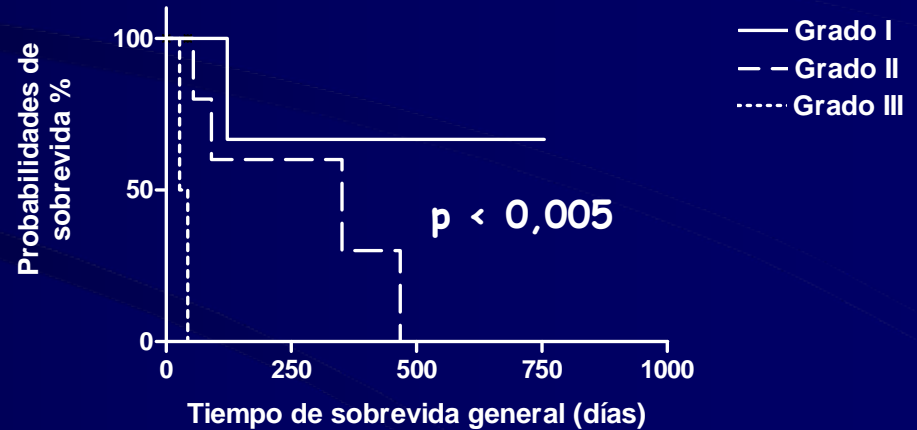
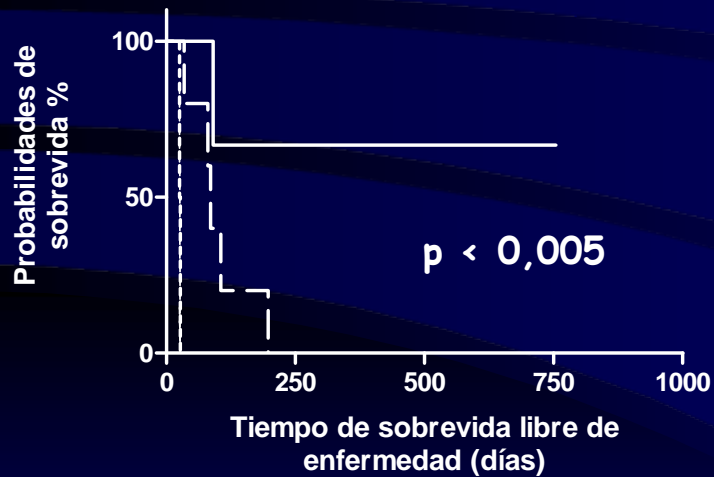
GH 2



GH 3

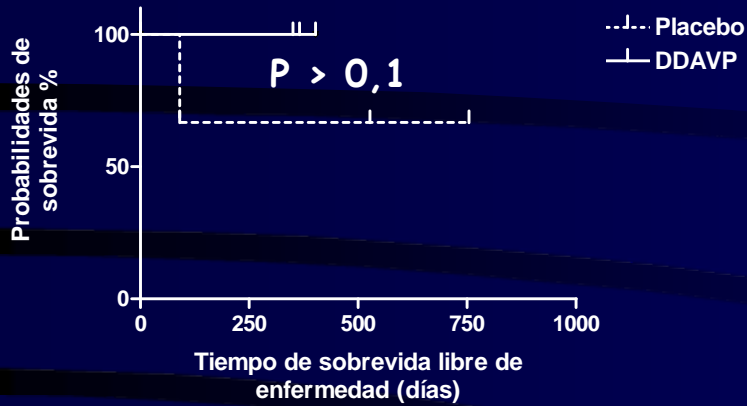


Curvas de SG según GH - PLCB

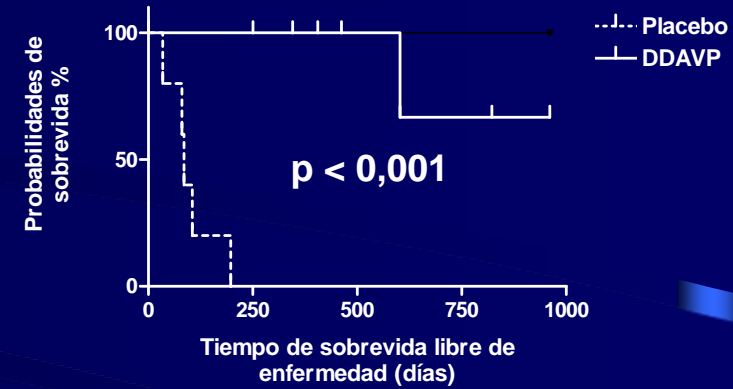


Curvas de SLE según GH - DDAVP Vs. PLCB

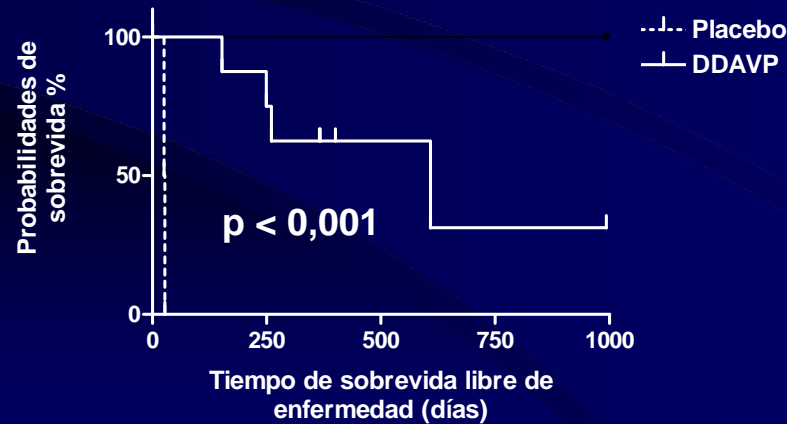
Grado I



Grado II

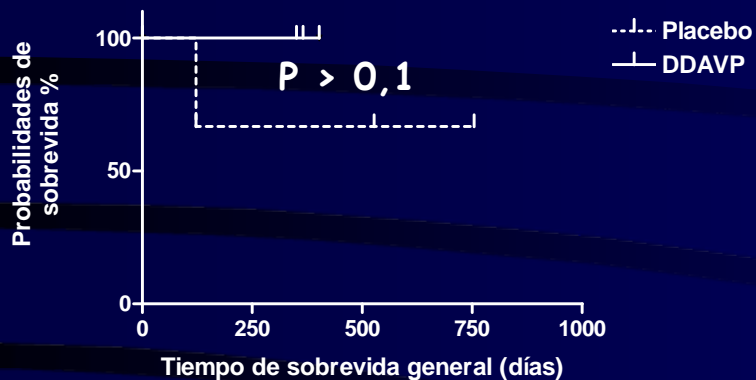


Grado III

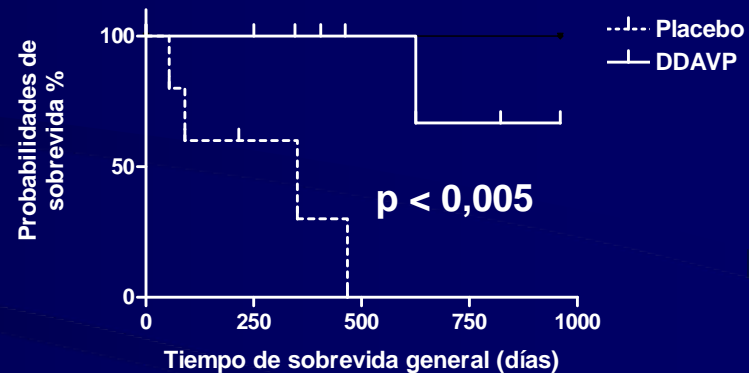


Curvas de SG según GH - DDAVP Vs. PLCB

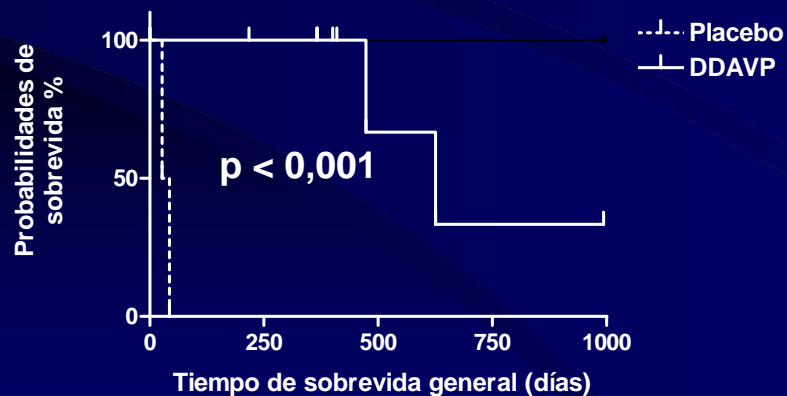
Grado I



Grado II



Grado III



DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

- Se confirma el efecto beneficioso de DDAVP, sobre SLE y SG en un ensayo clínico con esta droga
- La DDAVP parece ser segura en la dosis utilizada

- **DDAVP puede contribuir a una rápida encapsulación de tejido tumoral residual**
(Alonso y col., 1999)
- **Rol del FVW** (Terraube y col., 2006)
- **Pronostico relacionado con la graduación histológica de las NGM, especialmente en los casos de carcinoma simple**
(Rutteman y col., 2001)

- Este compuesto podría ser un excelente candidato como adyuvante a la intervención quirúrgica, en cánceres mamarios agresivos en pequeños animales

CONCLUSIONES

FINALES

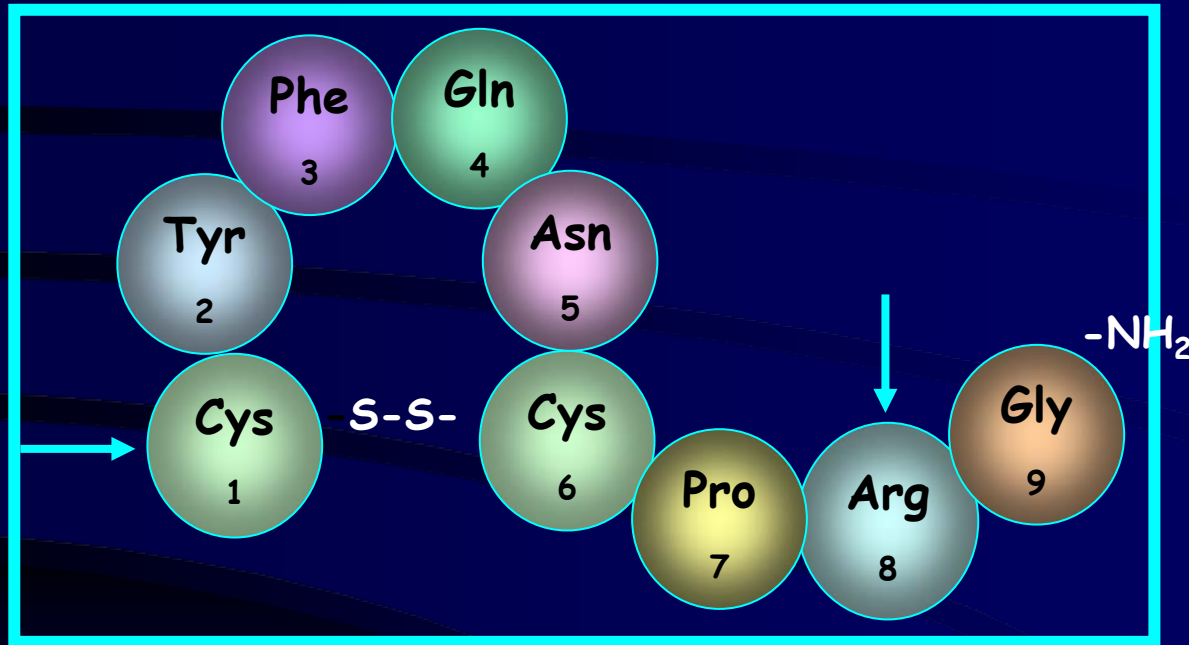
- Confirma nuestros resultados previos con respecto al efecto perioperatorio beneficioso de DDAVP sobre la SLE y SG
- Adicionalmente, aquí se comprobó que la efectividad del tratamiento y el pronóstico están relacionados con la graduación histológica

PROYECTOS FUTUROS

Clínica

- Evaluar el efecto de DDAVP en forma conjunta con drogas quimioterapicas
- Explorar el efecto de DDAVP sobre el fVW como mediador del efecto antimetástasico

Molecular y estudios murinos e *in vitro*



FINANCIACIÓN

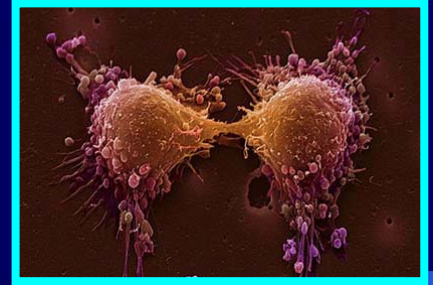
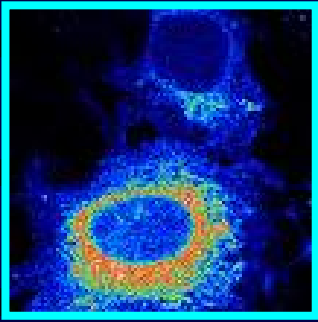


PICT 14255 D. Alonso



Grant. D05CA-059 C. Gobello

CONTACTO



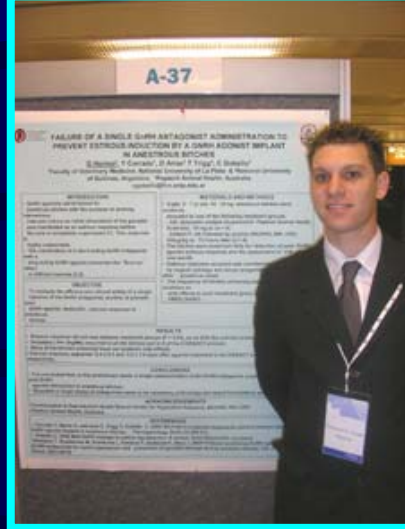
www.oncoveterinaria.com.ar

www.oncoveterinaria.com.ar/foro/

ghermo@unq.edu.ar

VETERINARIA DR. HERMO
ONCOLOGÍA VETERINARIA
www.oncoveterinaria.com.ar





MUCHAS
GRACIAS !!!

