

ASPECTOS CLINICOS Y PRONOSTICO

“Una correcta y precisa
estadificación es
necesaria para planificar
un tratamiento adecuado”

CLASIFICACION DE TUMORES MAMARIOS CANINOS

Grados de Invasión (Gilbertson y col., 1986)

0: Carcinoma *in situ*.

1: Invasión del estroma circundante, pero sin invasión vascular, linfática o compromiso de ganglio linfático.

2: Presencia de invasión linfática, vascular o ganglio linfático.

3: Evidencia de metastasis.

HISTOLOGY

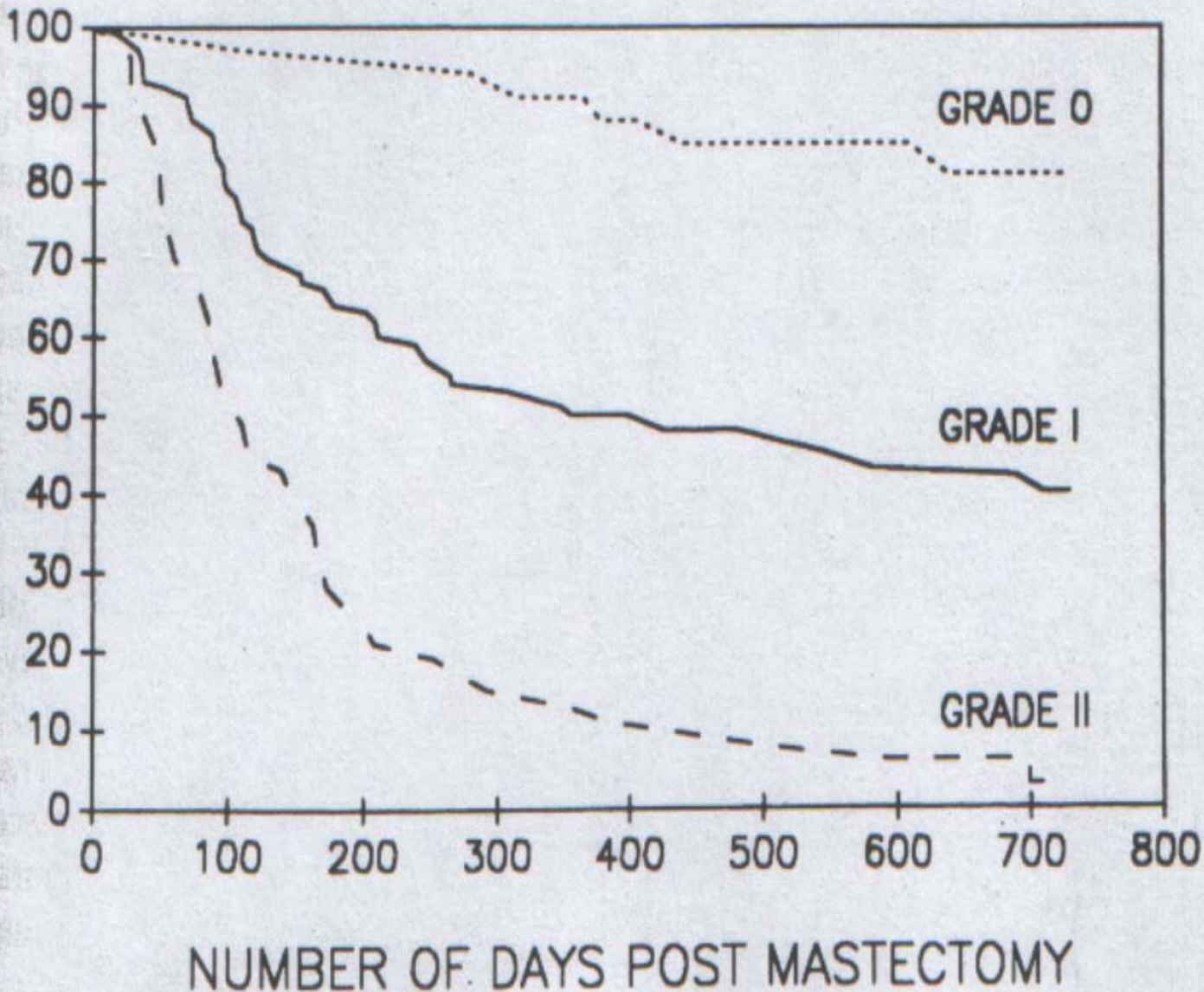


Figure 23-4. A Kaplan-Meier disease-free-interval curve comparing histologic grade following mastectomy in 158 dogs with malignant mammary tumors. Grade 0, $n = 35$; grade I, $n = 76$; grade II, $n = 47$. The three stages are significantly different; $p < 0.0001$. (Reprinted with permission, Kurzman ID, Gilbertson SR: Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg* 1:25-32, 1986.)

Graduación histopatologica de acuerdo al metodo de Nottingham.

Es utilizado en medicina humana (Elston and Ellis, 1991; Sloane et al., 1999) y mas recientemente en veterinaria (Gilbertson et al., 1983; Castagnaro et al., 1998; Karayannopoulou et al., 2001; Nieto et al., 2003; Reis et al., 2003; Karayannopoulou et al., 2005).

Características Morfologicas	
Formación de Tubulos	1 - 3
Pleomorfismo Nuclear	1 - 3
Indice Mitotico	1 - 3

Score

3 - 5 Puntos: GH 1 (Bien diferenciado).

6 - 7 Puntos: GH 2 (Moderadamente diferenciado).

8 - 9 Puntos: GH 3 (Pobrementemente diferenciado).

Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method.

Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T.C., Dessiris, A., 2005. *Journal of Comparative Pathology*. 133:246-252.

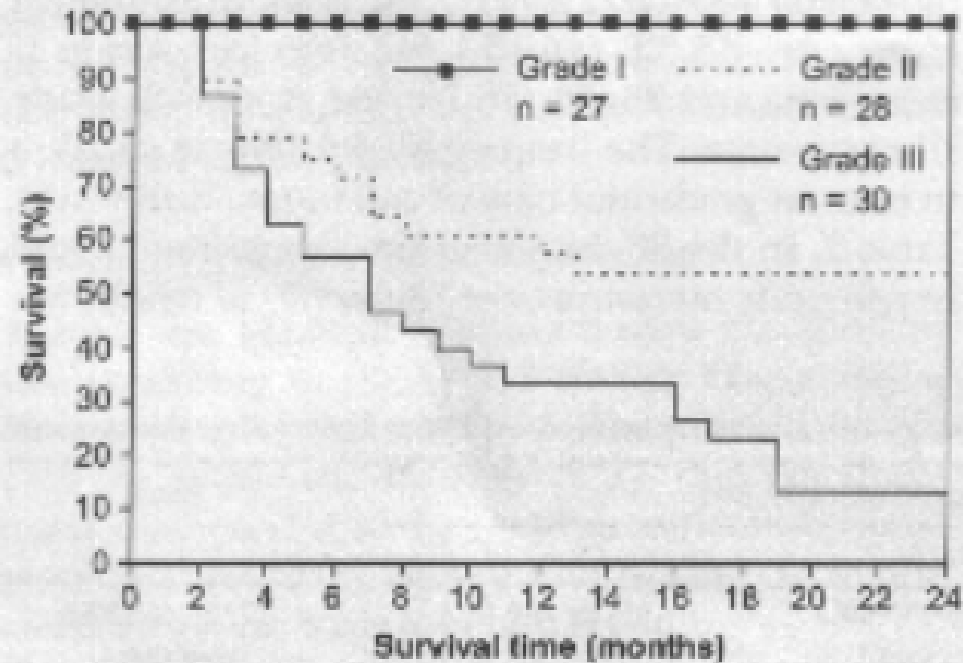
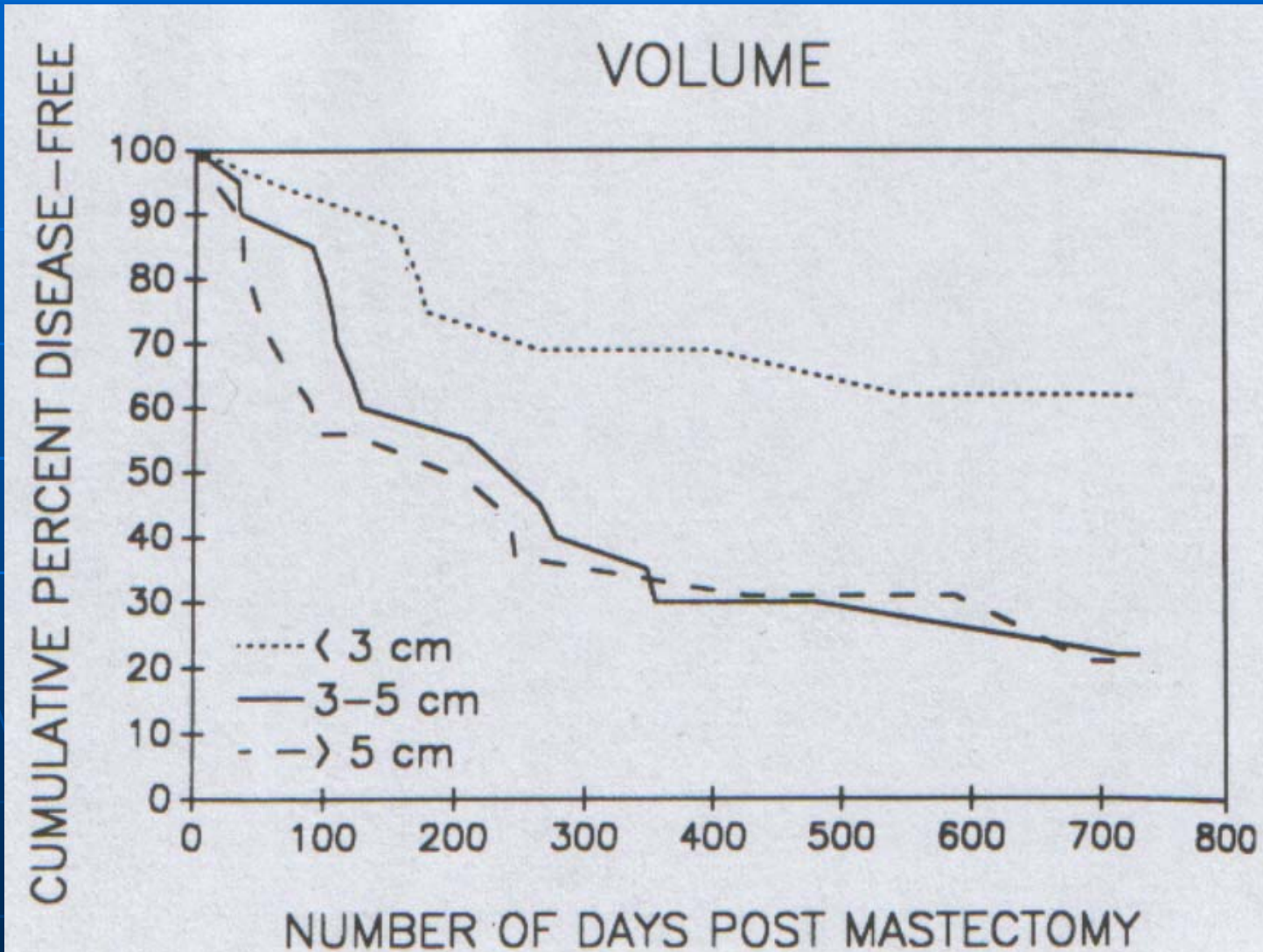


Fig. 1. Relationship between histological grade and 2-year post-surgical survival in 85 dogs with mammary carcinoma. Significance: grade I vs II, $P < 0.001$; grade I vs III, $P < 0.001$; grade II vs III, $P < 0.05$.

Resumen modificado de la Organización Mundial de la salud (WHO) del sistema de estadios clínicos para TMC (Owen, 1980).

I	T1 (<3)	N0	M0
II	T2(3-5)	N0	M0
III	T3(>5)	N0	M0
IV	Cualquier T	N1	M0
V	Cualquier T	Cualquier N	M1

VOLUMEN DEL TUMOR vs. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD (Kurzman y Gilbertson, 1986)



PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD vs. GANGLIO + (Kurzman y Gilbertson, 1986)

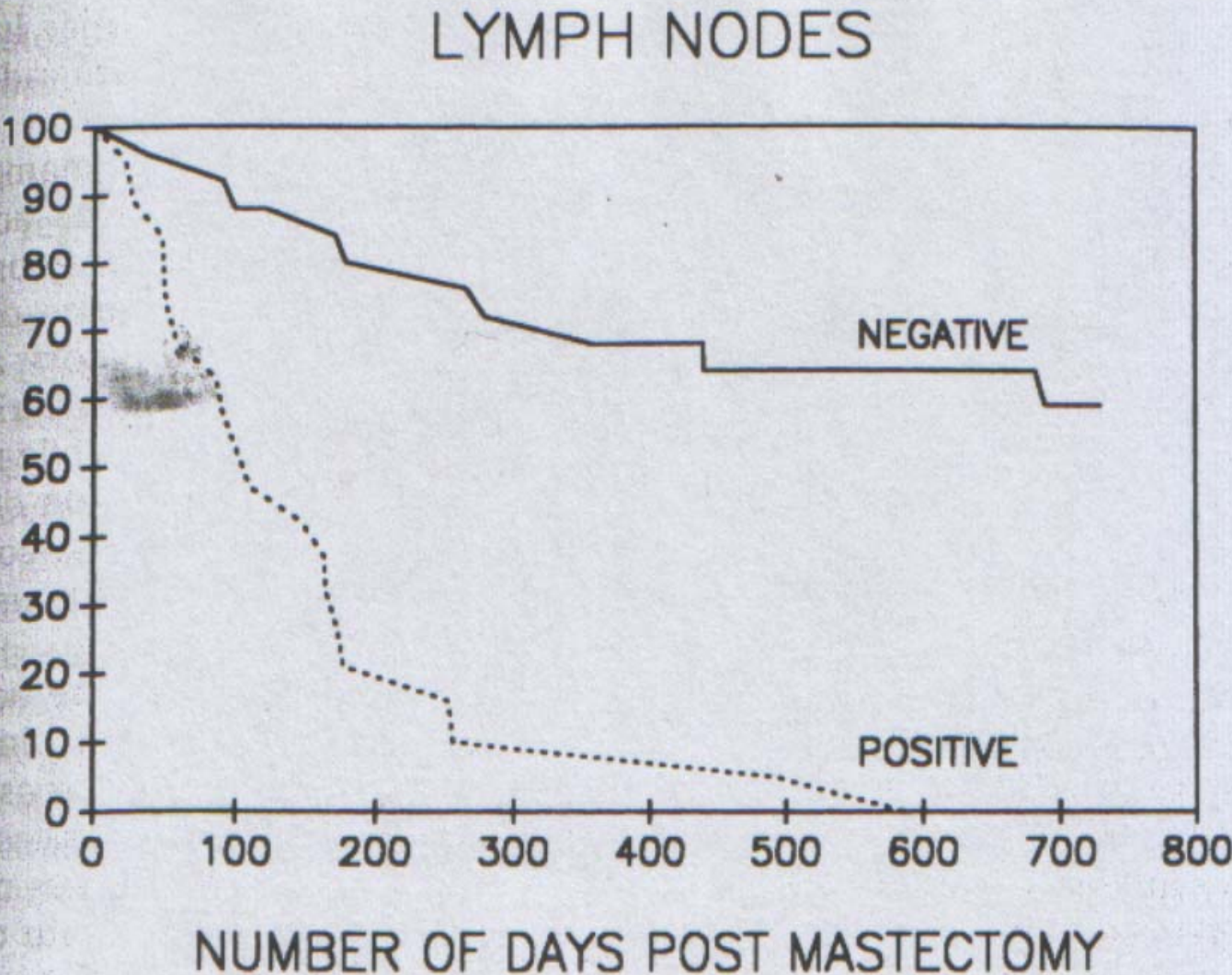


Figure 23-6. A Kaplan-Meier disease-free-interval curve comparing lymph node metastasis following mastectomy in 45 dogs with malignant mammary tumors. Dogs with negative lymph node states ($n = 26$) had a significantly longer disease-free interval than those with positive lymph nodes ($n = 19$); $p < 0.001$. (Reprinted with permission, Kurzman ID, Gilbertson SR: Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg* 1:25-32, 1986.)

ER y PR EN TUMORES DE MAMA CANINO

Aproximadamente el 80% de los tumores mamarios caninos expresan ER, PR o ambos (Donnay y col. 1995).

Perras enteras



Hembras juvenes



Perras con pseudogestación previa

La inmunoexpresión de ER decreció significativamente:

Tamaño del tumor

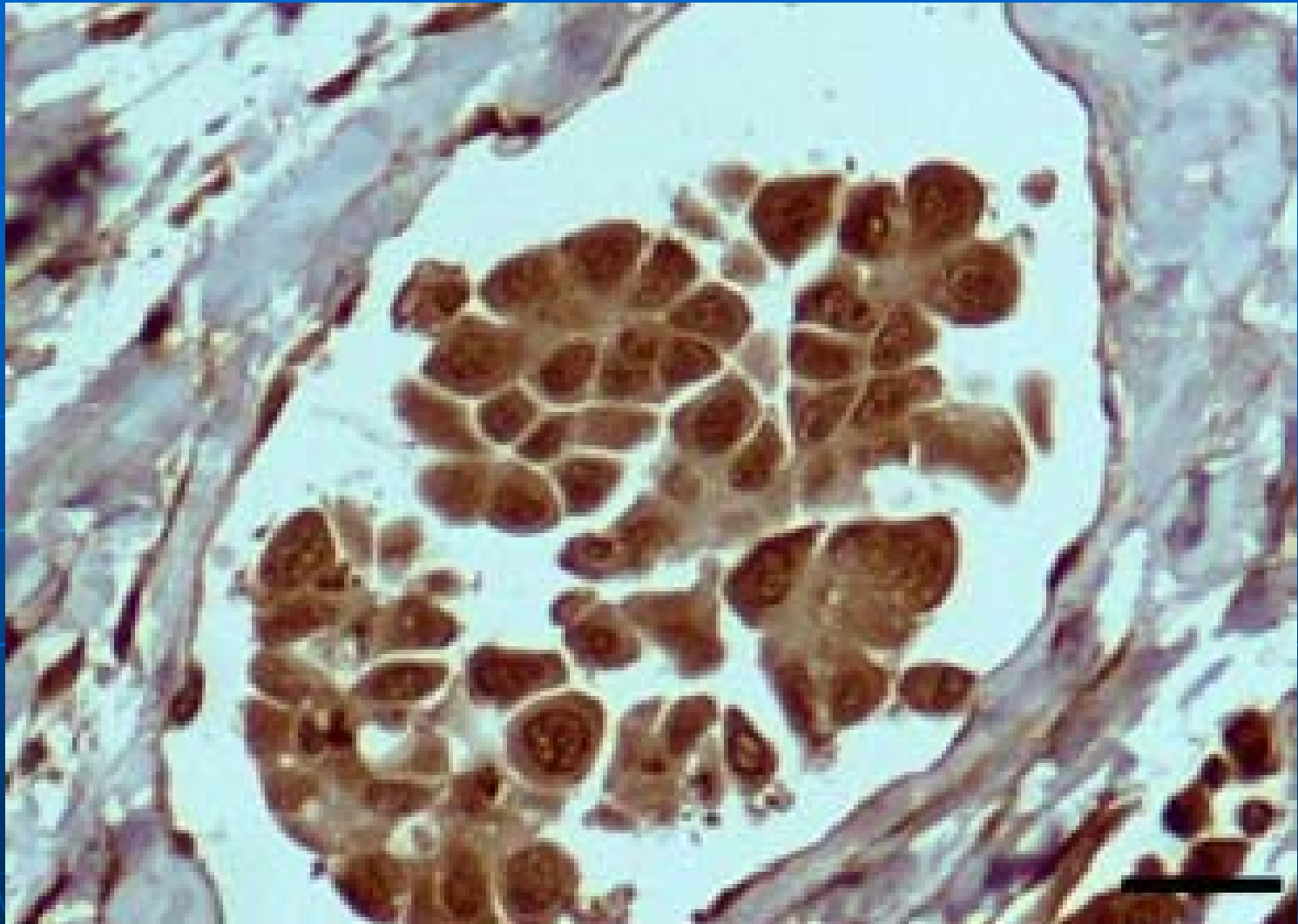


Presencia de úlceras en la piel



Metástasis

(Nieto y col. 2000).



ER y PR EN TUMORES DE MAMA CANINO

ER+ PR+

ER+ PR-

ER- PR+

ER- PR-

P4 → (+) GH → (+) IGF-1 → (+) Proliferación Celular
IGF-2

A su vez, R-GH se encuentra ↑ en algunos tipos de tumores mamarios.

Resumen factores pronosticos

BUENO

< 3 cm

No infiltrado

Ganglio linfatico (-)

RE o RP (+)

Carcinoma bien diferenciado

Carcinoma complejo

Carcinoma Tubular/Papilar

MALO

> 3 cm

Invasivo

Ganglio linfatico (+)

RE o RP (-)

Carcinoma inflamatorio

Ulceración

Sarcomas

Carcinoma pobremente
diferenciado

Carcinoma Simple / Solido /
Anaplasico

INDIFERENTE

- Edad
- Raza
- Entera / Castrada
- Peso
- Numero de tumores
- Glandula involucrada

MANEJO

CLINICO

TRATAMIENTO

- QUIRURGICO
- QUIMIOTERAPIA
- RADIOTERAPIA
- HORMONALES *
- INHIBIDORES TIROSINA KINASA*
- INMUNOTERAPIA *
- DIETA
- DESMOPRESINA *
- ESTATINAS *
- INHIBIDORES PROTEASICOS *
- CONTROL DEL CICLO CELULAR *
- CRONOFARMACOLOGIA Y CRONOTERAPIA DEL CANCER *

Evaluar y corregir antes de cualquier tratamiento los siguientes síndromes paraneoplásicos:

- Infecciones intratumorales.
- Anemia por enfermedad crónica.
- Acidosis láctica oncológica.
- Caquexia oncológica.

Quirurgico

Técnicas

- Nodulectomía
- Mastectomía
- Mastectomía en bloque
- Mastectomía radical uni o bilaterales

(Bojrab *et al.*, 1993; Wilkinson, 1971; Withrow S. J. 1975)

Ovariectomía conjuntamente con la remoción del tumor mamario ???

CUANDO LA CIRUGIA NO ESTA INDICADA ?

Mal estado general del animal.

Carcinoma inflamatorio.

Presencia de macrometastasis.

Remoción de los linfonodos regionales ???

Ganglio Axilar: Rara vez debe ser removido.

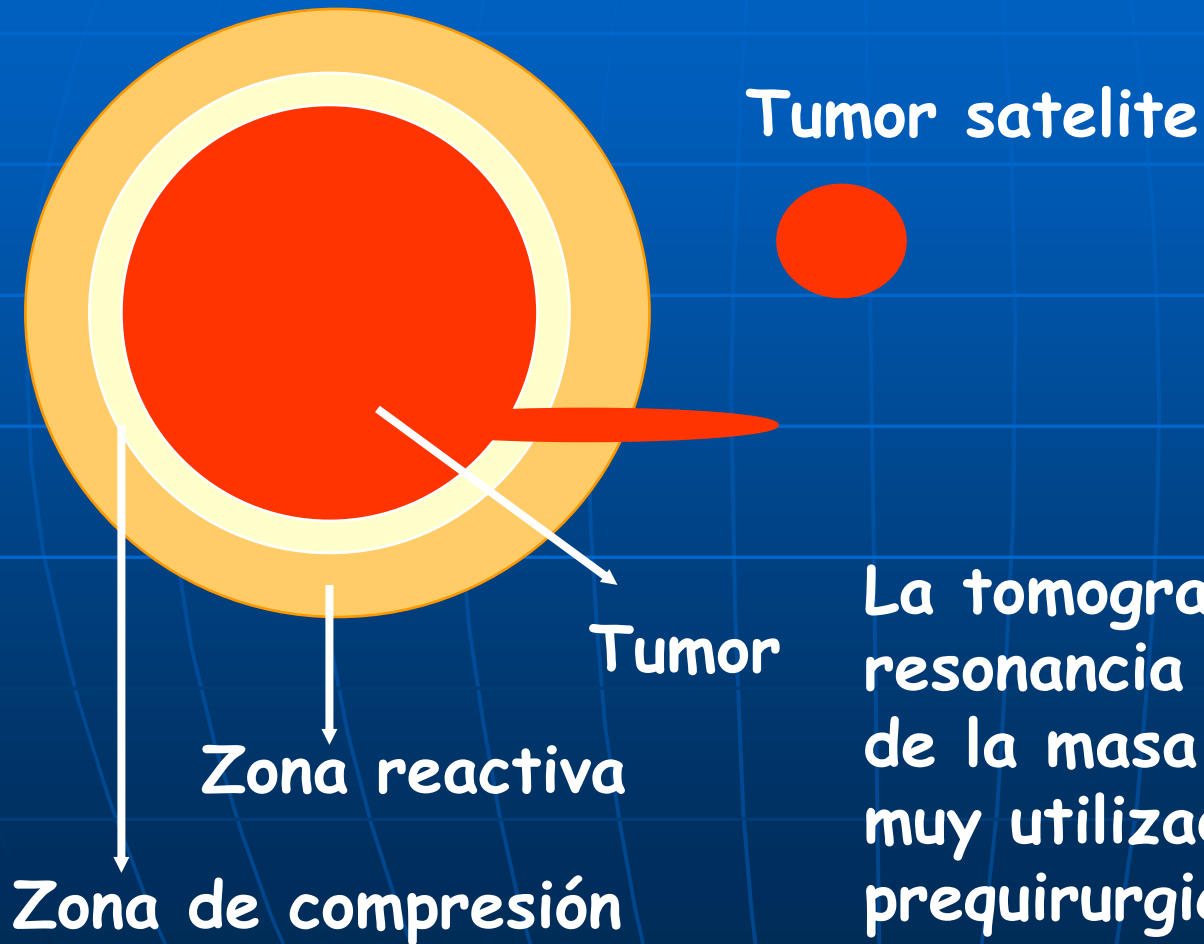
Ganglios inguinales Superficiales:

- AAF +
- Si estan aumentados de tamaño.
- Si las glandulas inguinales son las afectadas.
(Withrow y Mc Ewen, 2001).

La resección del ganglio linfatico regional es importante:

- Estadificar a la enfermedad.
- Decidir el tipo de terapia adjuvante.

CIRUGIA EN SARCOMAS



La tomografía computada y la resonancia magnética nuclear de la masa tumoral primaria es muy utilizada para la evaluación prequirúrgica de personas con sarcomas.

Fibrosarcomas

Tumores de rapido crecimiento
Tumores Invasivos
Recidiva luego de amplia resección



La reseccion quirurgica
agresiva + radioterapia,
ofrecen las mejores
probabilidades de control
de sarcomas.

Fibrosarcomas

- Las metastasis, en general, suelen ser tardias.
- Para sarcomas de grado 3, aparte de la radioterapia local, es recomendable la quimioterapia, debido a su alto poder metastasico.
- Fibromas de rapido crecimiento (??).
Fibrosarcomas de bajo grado (??).

QUIMIOTERAPIA - INDICACION

- Cuando halla evidencia de invasión vascular o linfática.
- Alto grado de anaplasia.
- Ganglio linfático +.
- Invasión del plano musculo-aponeurotico.
- Presencia de metastasis.
- Como adyuvante en tumores de mas de 3 cm ??

Quimioterapia

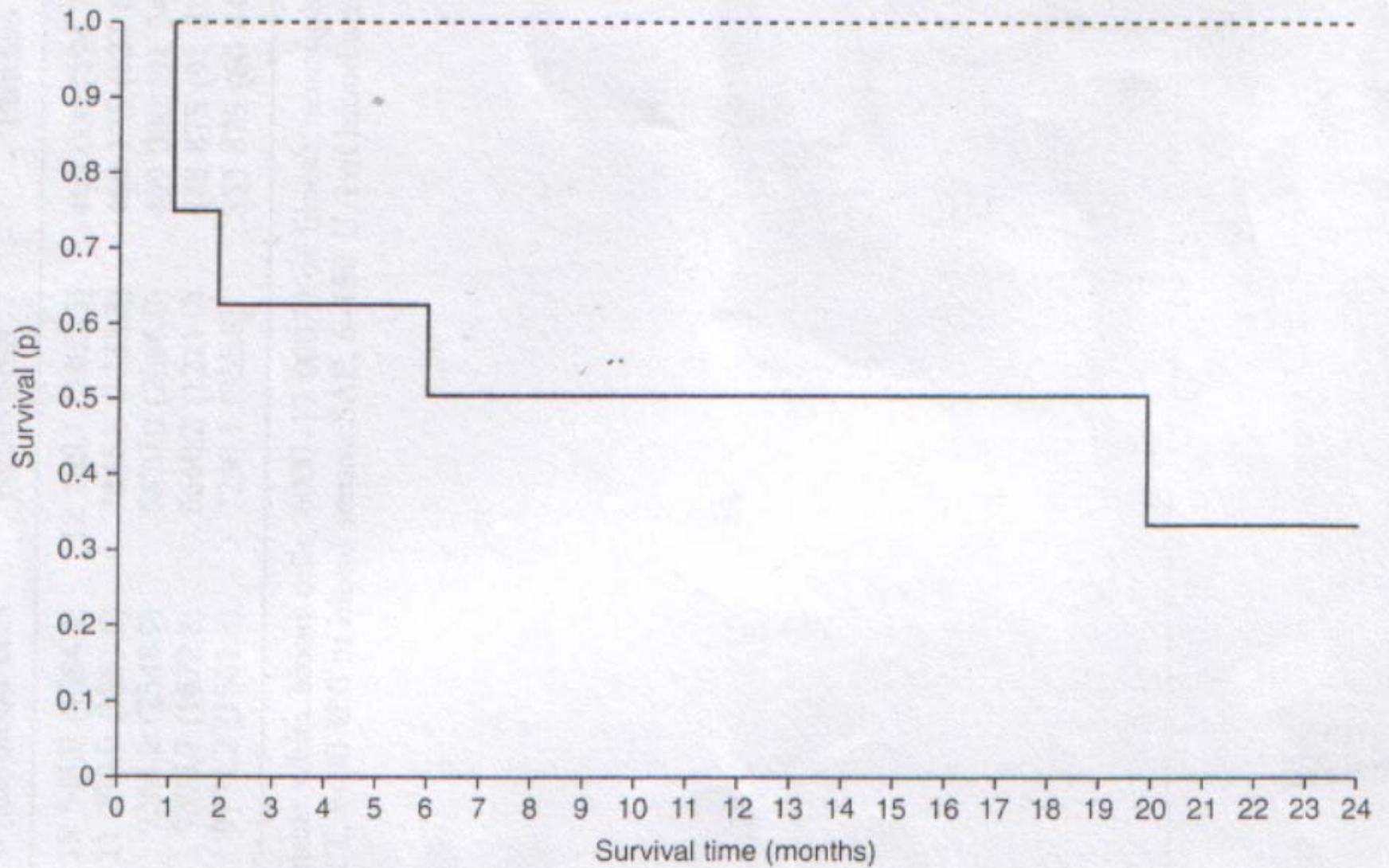
- Doxorubicina en dosis de $30\text{mg}/\text{m}^2$ intravenosa (IV) cada 3 semanas con un mínimo de 2 aplicaciones.
Produjo remisión parcial de metástasis pulmonar en dos perras con adenocarcinoma a los 12-18 meses luego de la terapia (Hahn, 2001).
- Ciclofosfamida en dosis de $150\text{-}200\text{ mg}/\text{m}^2/21$ días EV;
Vincristina $0,0125\text{ mg}/\text{kg}$ IV una vez por semana;
Prednisolona $2\text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$.
- Metotrexato $0,3\text{-}0,5\text{ mg}/\text{kg}$ IV semanalmente.
- Mitoxantrona (combinada o no) $3\text{-}5\text{ mg}/\text{m}^2$.
- Ciclofosfamida/Cisplatino (como monodrogas.)
- Mínimo efecto tumoral (Withrow y Mac Ewen, 2001)

Quimioterapia

Adjuvant post-operative Chemotherapy in Bitches with mammary Cancer (Karayannopoulou M. y col., 2001).

- 1) 5-Fluorouracilo: 150mg/m²
- 2) Ciclofosfamida: 100 mg/m²

4 dosis - 1 por semana - comenzando 1 semana post cirugía



- Group A: bitches with mammary cancer treated by surgical excision alone
- - - Group B: bitches with mammary cancer treated by adjuvant post-operative chemotherapy

Recomendaciones

- Utilizar las drogas quimioterapicas a dosis maximas.
- Hemograma y recuento de plaquetas antes de cada quimioterapia.
- Comenzar la quimioterapia con al menos
2.000 neutrofilos/ul.
50.000 plaquetas/ul.
- Exepción a esta regla. Trambocitopenia debida a la neoplasia (por sindrome paraneoplasico o infiltracion medular).

- Con el uso de *G-CSF* o *GM-CSF* y trasplantes autologos de medula osea, la intensificacion de la dosis es clinicamente posible.
- Por otro lado, nuevos trabajos sobre receptores en tumores para *G-CSF* y *GM-CSF* ????
- La administracion de agentes quimioterapicos en base al ASC ha sido cuestionado para animales < a 10 kg., debido al incremento de su toxicidad (Anington y col., 1994).
- Doxorubicina - Cisplatino - Melfalan

Hormonal

Un estudio realizado por Cappelletti y col. Indicaría que los niveles de ER podrían ser modulados mediante el uso de tamoxifeno y etretinato, solos o en combinación.

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).

Agrandamiento vulvar / descarga vaginal / incontinencia / piometra de muñon / infecciones en el tracto urinario / signos de estro (Kitchell y Fidel, 1992; Morris y Dobson, 1993).

Pseudopreñez + tumor: Cabergolina a 5 ug/kg/dia PO
1 semana antes de la cirugía (Murrel, 1991).

Análogos LHRH (Sartin y col., 1995)

Goserilin

34 perras con RE +

Radioterapia

- La radioterapia puede practicarse antes o después de la resección quirúrgica de un tumor.
- 1,5 a 3 semanas post-cirugía sería el momento ideal de comenzar la radioterapia.
- Indicada principalmente para tumores infiltrativos y carcinoma inflamatorio y sarcomas.
- Efecto aditivo de la Hipertermia.

Inmunoterapia

Levamisol: En dosis de 5 mg/kg tres veces por semana durante 3 meses (Harvey y Gilbertson, 1977).

Corinebacterium parvum + BCG (Parodi y col., 1983).

Muramil tripeptido (Teske y col., 1998).

Otros estudios no lograron demostrar efectos favorables (Mc Ewen *et al.*, 1985; Mc Ewen y Withrow, 1996).

Vacuna homóloga + INF α
INF α + IL-2 (Maure, 2006).

ErbB2 / Trastuzumab.

Dieta

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 sobrevida.

Estatinas

Uso de lovastatina en carcinoma inflamatorio

(De Lema, M.; Ontiveros L. 4^{tas.} Jornadas de veterinaria practica de pequeños, grandes animales y bromatología, 2005)

5 perras con "carcinoma inflamatorio "

Lovastatina 10 mg/a - piroxicam - cimetidina

Mejoraron el estado clinico general

Mecanismos de acción de las estatinas

Arresto en G1 del ciclo celular (Jakobisiak y col., 1991; Keyomarsi y col., 1991; Crick y col., 1998; Vogt y col., 1996; Ghosh y col., 1999; Lee y col., 1998; Macaulay y col., 1999; Rao y col 1999; Wang y col., 1999).

Arresto en G2/M (Jakobisiak y col., 1991; Park y col., 2001).

Muerte celular (Ghosh y col., 1999; Macaulay y col., 1999; Wang y col., 1999).

Reduce el proceso metastasico a traves de la reduccion de la expresion del gen de MMP-9 (Wang y col., 2000).

Reduce el proceso angiogenico (Graff y col., 2004).

Inhiben a la P-Glicoproteina (Wang y col., 2001).

Inhibidores tirosina kinasa (SU11654)

London C. y col. Phase I dose-scalating study of SU11654, a small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor, in dogs with spontaneous malignancies. *Clinical Cancer Research*. Vol. 9, 2755-1768. 2003.

VEGF
PDGF
c-kit

Mastocitomas
Linfomas
TUMORES MAMARIOS
Hemangiosarcomas
Osteosarcomas
Mieloma multiple
Carcinoma de celulas escamosas

b)

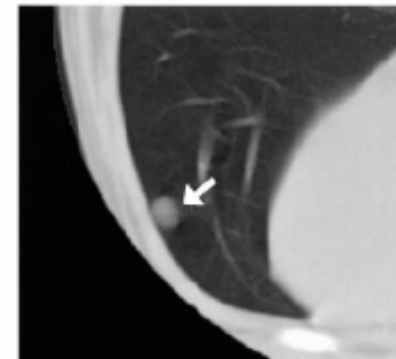


Fig. 4 Response of MCTs possessing Kit ITDs to SU11654 therapy. *a*, patient #13 had a recurrent grade III MCT that had failed treatment with both surgery and chemotherapy. PCR of genomic DNA revealed that the tumor possessed an ITD in Kit. This patient began SU11654 therapy, and a partial remission was achieved by week 9 of treatment. This patient remains on SU11654 therapy for 74+ weeks. *b*, patient #46 had a chemotherapy resistant diffuse grade II MCT. PCR of the genomic DNA demonstrated the presence of a Kit ITD. The patient began SU11654 therapy, and a partial remission was achieved by week 6 of treatment. This patient remains on SU11654 therapy for 42+ weeks.

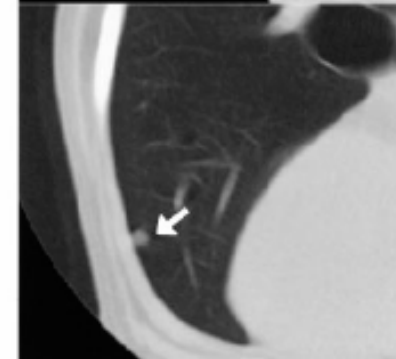
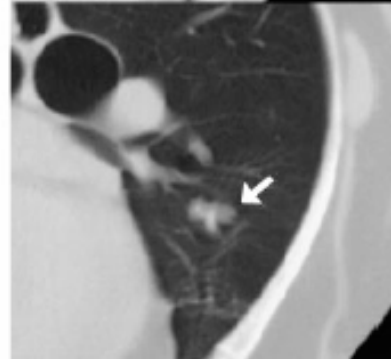
**Patient #27:
Metastatic Mammary Carcinoma**

**Patient #44:
Metastatic Soft Tissue Sarcoma**

**Before
Treatment**



Week 6



Week 18

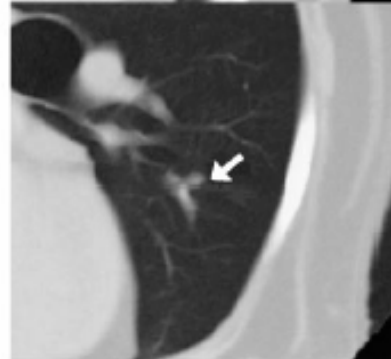


Fig. 6 Serial spiral CT scans demonstrating regression of pulmonary nodules after SU11654 therapy. Spiral CT was performed on a patient with metastatic mammary carcinoma (#27) and a patient with metastatic undifferentiated sarcoma (#44) before beginning SU11654 therapy, 6 weeks after treatment initiation, and again at 18 weeks after treatment initiation. Both of these patients experienced significant regression of multiple pulmonary nodules. The course of regression for each dog is demonstrated by the identical CT image presented before treatment, at 6 weeks, and at 18 weeks. The pulmonary nodule of interest for each dog is indicated by the *arrow*. Both patients remain on SU11654 therapy 60+ and 47+ weeks, respectively.

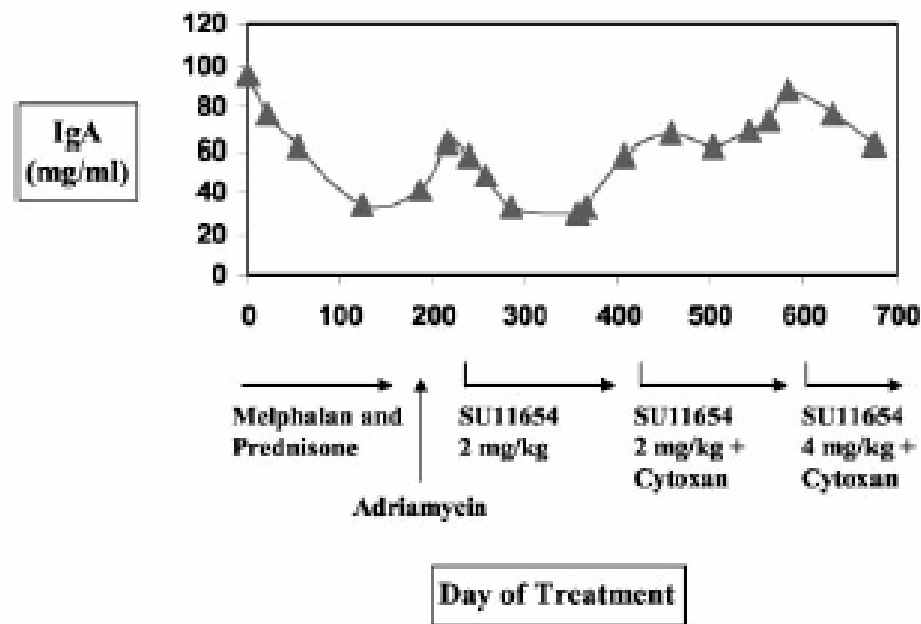


Fig. 7 Reduction in serum IgA levels in a patient with multiple myeloma in response to SU11654. Patient #8 was treated for multiple myeloma (IgA monoclonal gammopathy) with melphalan and prednisone resulting in a partial response to therapy for ~6 months. After failing this standard treatment, the patient was given a single dose of doxorubicin with no response. SU11654 therapy was subsequently initiated at 2 mg/kg EOD, and the serum IgA level slowly decreased over a period of ~6 months to that achieved previously with chemotherapy. A rise in the serum IgA was then noted, and pulse dose cyclophosphamide was administered q 3 weeks, whereas the patient continued on SU11654 resulting in stabilization of the IgA level. When the SU11654 dose was increased to 4 mg/kg EOD, another decline in the IgA level occurred. This patient remains on therapy 76+ weeks.

OTRAS TERAPIAS EN EXPERIMEN- TACION

Control del ciclo celular

Tabla 4: 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.
Kenpauillone	Paullone	CDK1 > CDK2 >> CDK4	Retrasa la progresión del ciclo celular e inhibe el crecimiento de las células tumorales <i>in vitro</i> .
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.
Himentialdisina	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

Crono farmacología y cronoterapia en cáncer

Objetivos:

Restaurar la naturaleza rítmica perdida de la función celular.

Estrategias:

Administrar el agente anticanceroso en el momento del día en que tenga mejores posibilidades para destruir a las células malignas.

Muchas Gracias !!!