



# ESTUDIO DE TERAPIAS ADYUVANTES CON ANTIPROGESTÁGENOS Y AGENTES ANTIMETASTÁSICOS EN NEOPLASIAS MAMARIAS CANINAS

**AUTOR:** Med. Vet. Guillermo A. Hermo

**DIRECTOR:** Dra. Cristina Gobello

**CODIRECTOR:** Dr. Daniel F. Alonso

**LUGAR DE TRABAJO:** Laboratorio de Fisiología Reproductiva, FCV-UNLP /  
Laboratorio de Oncología Molecular, UNQ

# Objetivos

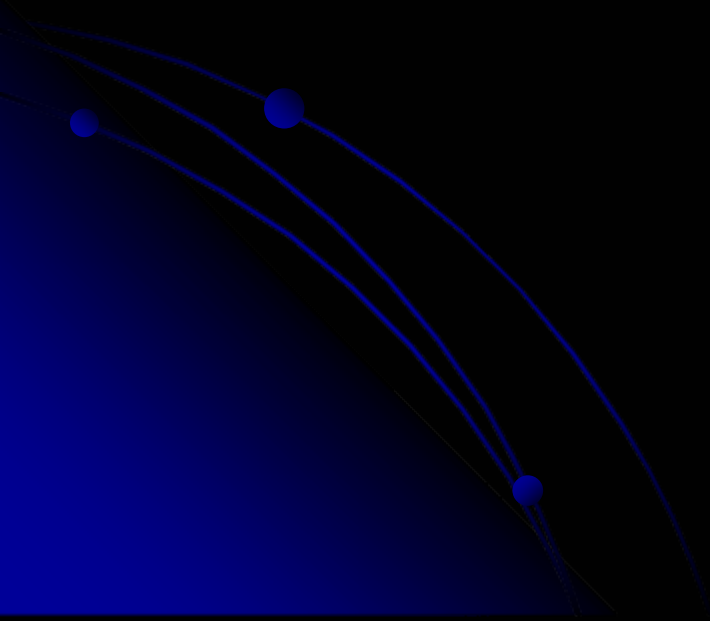
**I - PUESTA A PUNTO DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA Y ESTUDIO DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS Y PROGESTERONA EN NEOPLASIAS MAMARIAS MALIGNAS CANINAS EN DISTINTOS ESTADIOS CLÍNICOS**

**II - EXPRESIÓN DE RECEPTORES DE PROGESTERONA Y SU RELACIÓN CON LAS SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y GENERAL EN PERRAS CON TUMORES MAMARIOS ESTADIO CLÍNICO III TRATADAS QUIRÚRGICAMENTE Y CON AGLEPRISTONE**

**III - EFECTO DEL ANTIPROGESTÁGENO AGLEPRISTONE SOBRE LA REGRESIÓN TUMORAL Y TIEMPO DE SOBREVIDA GENERAL EN PERRAS CON TUMORES MAMARIOS ESTADIO V**

**IV - EFECTO DE UN ANÁLOGO DE VASOPRESINA, RESPECTO AL TIEMPO DE SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD Y SOBREVIDA GENERAL EN PERRAS CON CARCINOMAS MAMARIOS CON DIFERENTES GRADOS DE MALIGNIDAD, EN ESTADIOS CLÍNICOS III O IV TRATADAS QUIRÚRGICAMENTE**

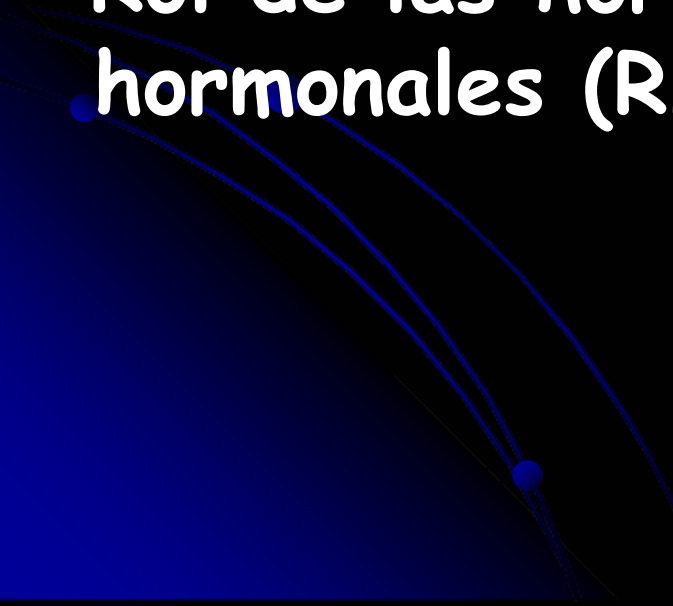
# INTRODUCCIÓN GENERAL



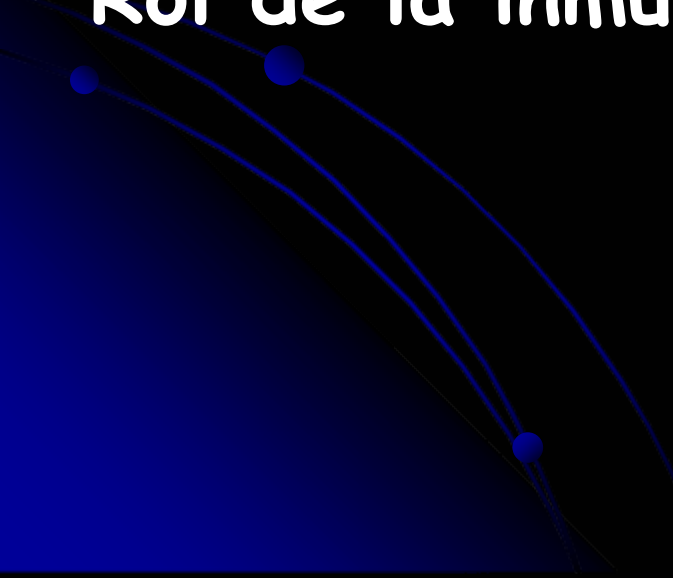
# Neoplasia de glándula mamaria (NGM) - Generalidades

- Neoplasia más frecuente en la hembra canina (Moe, 2001; Egenvall y col., 2005)
- 42 % de los tumores y el 82 % de los de órganos reproductivos (Brodey y col., 1983; Moulton, 1990)
- Aprox. 40-50% NGM malignas, 50 % podría metastatizar (Egenvall y col., 2005)

# NGM (cont. Generalidades)

- Etiopatogenia multifactorial de las NGM y metástasis
  - Rol de las hormonas sexuales y receptores hormonales (RH)
- 

# NGM - Estadificación clínica

- Importancia de la estadificación clínica y métodos complementarios de diagnóstico.
  - Rol de la inmunohistoquímica (IHQ)
- 

# 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

# NGM - Tratamientos

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

# Tratamientos innovadores

Estrategias terapéuticas: tratamientos

prolongados; con menores efectos

colaterales; blancos moleculares específicos



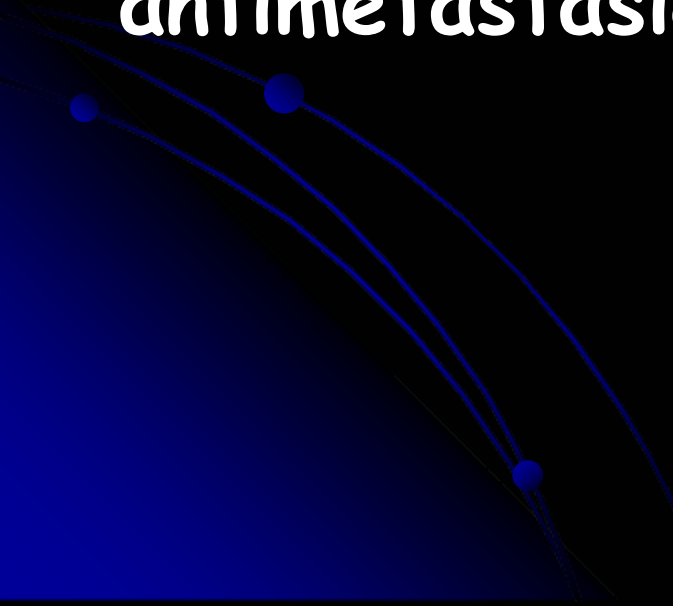
# NGM - Evaluación de la respuesta al tratamiento

- Remisión completa (RC)
- Remisión parcial (RP)
- Enfermedad estable (EE)
- Enfermedad progresiva (EP)
  
- Sobrevida libre de enfermedad
- Sobrevida general

(Therasse y col., 2000)

# OBJETIVO GENERAL

Evaluar terapias adyuvantes con antiprogestágenos y agentes antimetastásicos en neoplasias mamarias caninas



## Objetivo I

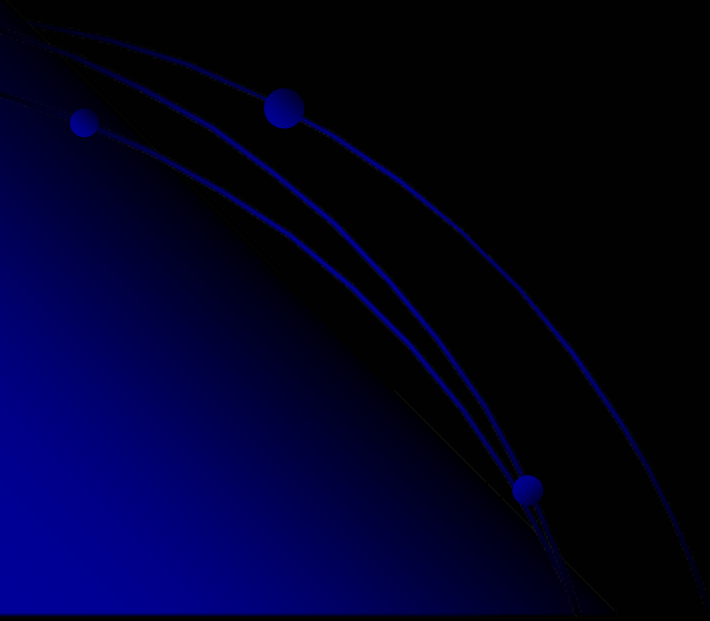
- Poner a punto la técnica de IHQ para la determinación de RE- $\alpha$ , RE- $\beta$  y RP en NGM en estadio clínico I, II, III y IV

## Hipótesis I

- La técnica de inmunohistoquímica es de utilidad para la determinación de RE y RP en NGM

- La inmunohistoquímica (IHQ), introducen datos auxiliares que complementan y enriquecen las observaciones morfohistológicas
- La técnica de IHQ es de utilidad para la determinación de receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (RP) en NGM (Ilera y col., 2006; Martín de las Mulas y col. 2002, 2004, 2005; Millanta y col., 2005; Nieto y col., 2000)

- El comportamiento biológico de una neoplasia varía con el estadio clínico del paciente



## Objetivo II

- Evaluar el efecto del aglepristone, sobre el tiempo de SLE y SG en perras con NGM en estadio clínico III tratadas quirúrgicamente en relación a la presencia de RP

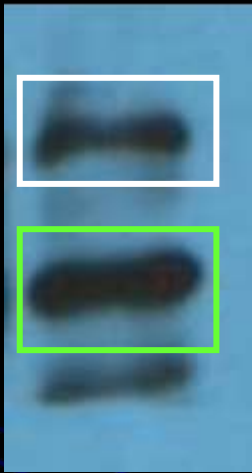
## Hipótesis II

- El aglepristone aumenta el tiempo de SLE y SG en perras con tumores mamarios en estadio clínico III tratadas quirúrgicamente

- Los esteroides sexuales están asociados al cáncer mamario (Harris y col., 1992)
- 2 isoformas de RP: la B (RP-B) y la A (RP-A) con un PM de 112 y 81 kDa, respectivamente
- Diferente distribución de isoformas de RP, podría tener implicancias en el tratamiento con antiprogestágenos (Helguero y col., 2003)

# Isoformas de RP por Western Blot

Útero

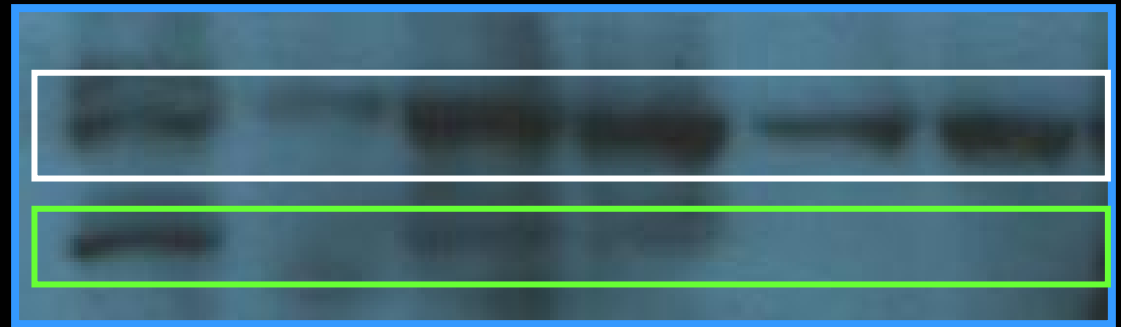


C-19

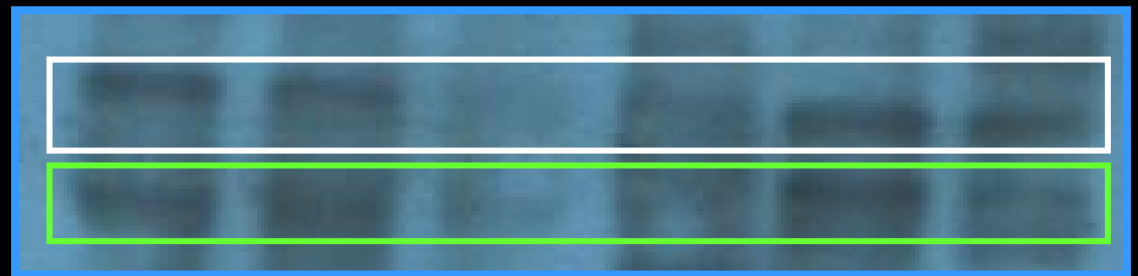
RP-B 112kDa

RP-A 81kDa

Tumores mamarios



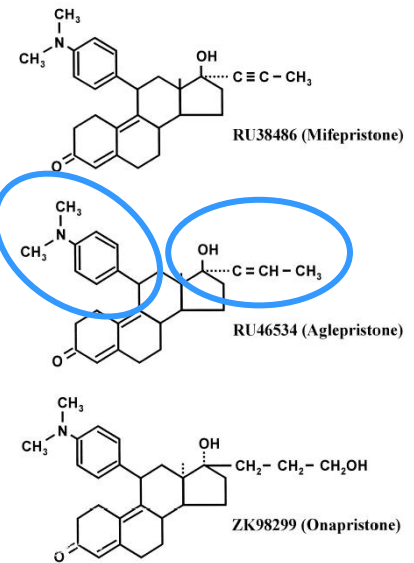
C-19



Ab-7

# Antiprogestágenos

- Alta afinidad por el RP, con una constante de disociación pM-nM (Hurd y Moudgil, 1988 ; Terakawa y col., 1988).
- Dominio de unión al ligando (Hoffmann y Schuler, 2000)
- Unión es competitiva y reversible (Hoffmann y Schuler, 2000)
- Cadena hidrofóbica lateral en C17 (Baulieu, 1985; Baulieu, 1987)
- Grupo dimetil-amino, en el anillo aromático C11 (Baulieu, 1985; Baulieu, 1987)

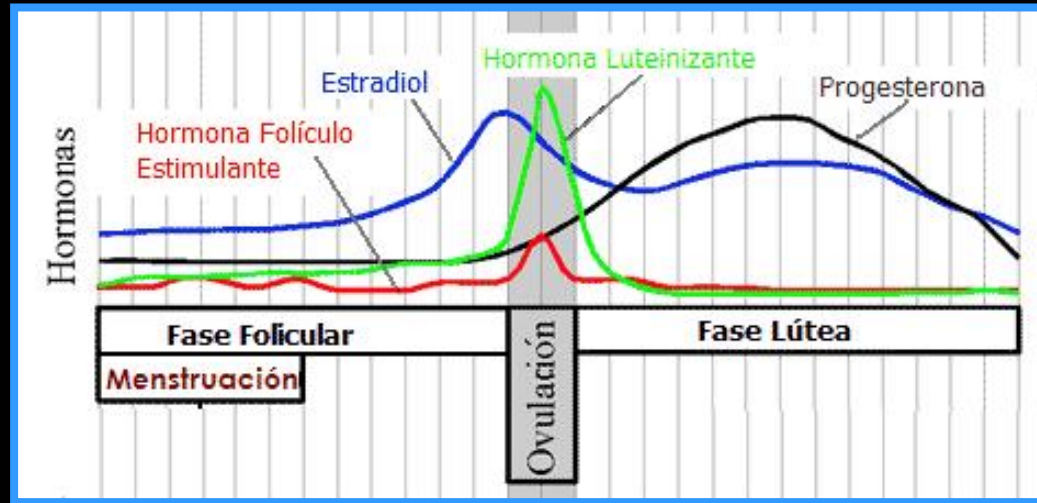


## Antecedentes

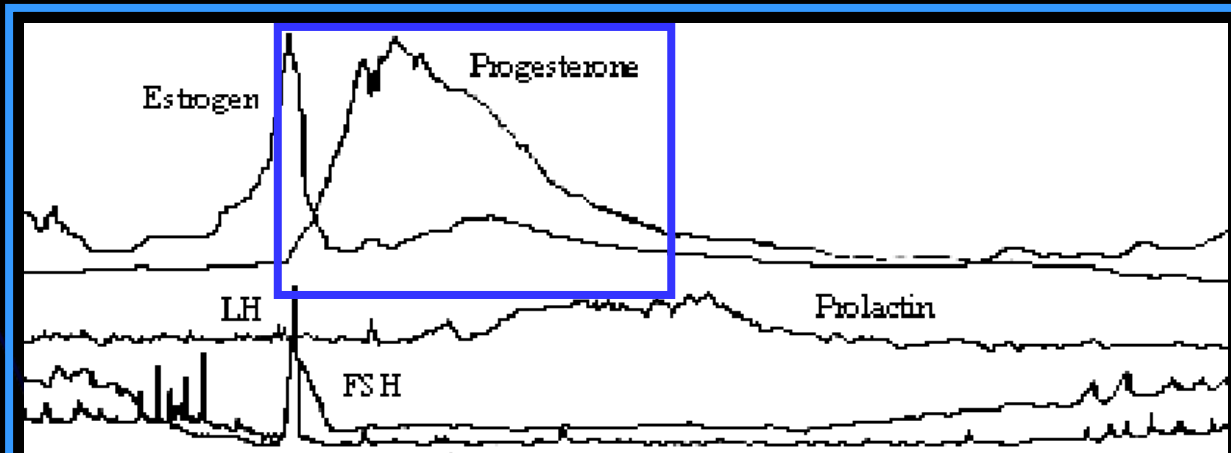
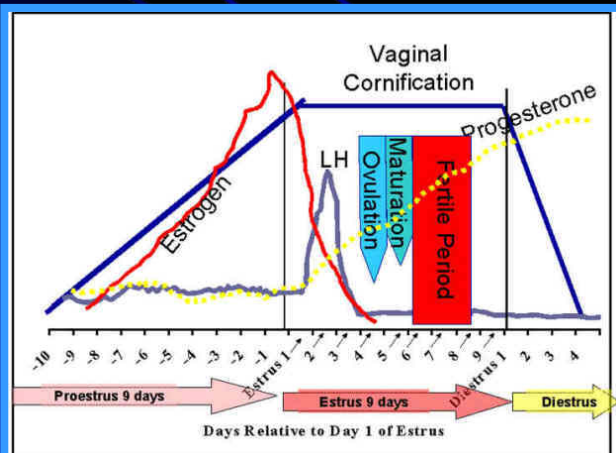
- Onapristone (ZK 98.299), el mifepristone (RU 486) y el ZK 112.993 inhibidores carcinomas mamario en modelos murinos (Schneider y col., 1992; Montecchia y col., 1999; Vanzulli y col., 2005) y en líneas celulares (Schneider y col., 1990)
- No existen, en la hembra canina, estudios similares usando antiprogestágenos

# Por que podrían ser de utilidad en la perra ?

## Mujer



## Perra



## Objetivo III

- Evaluar el efecto del aglepristone sobre la regresión tumoral y SG en perras con NGM en estadio clínico V

## Hipótesis III

- El aglepristone produce regresión tumoral y aumento de la SG en perras con tumores de mama en estadio clínico V

- Las metástasis pulmonares de NGM son generalmente la causa de muerte en las mascotas que padecen una cáncer mamario
- No existe unanimidad respecto al tratamiento de metástasis de NGM
- Mifepristone demostró regresión parcial o estabilización de las metástasis en un 53 % de mujeres afectadas (Maudelonde y col., 1987; Michna y col., 1989; Bakker y col., 1990, Horwitz, 1992)

## Objetivo IV

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

## Hipótesis IV

- La DDAVP aumenta el tiempo de SLE y SG en perras con tumores mamarios estadíos III y IV y con diferentes grados histológicos de malignidad, tratadas quirúrgicamente.

## 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

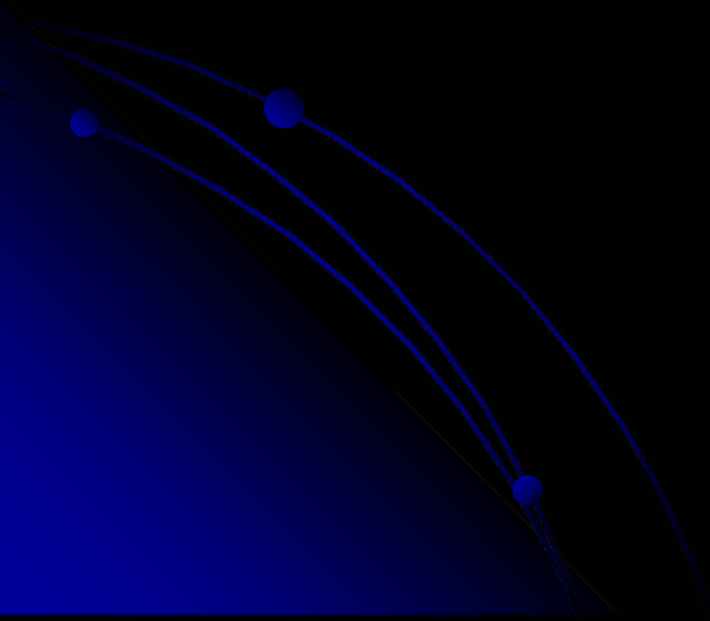
## Antecedentes

- Desmopresina (DDAVP) es un análogo sintético de la hormona antidiurética vasopresina
- La DDAVP pudo inhibir las metástasis a los ganglios linfáticos y al pulmón, en un modelo murino de cáncer de mama (Alonso y col., 1999; Giron y col., 2002)

## Mecanismo de acción por la cual media efectos antimetástasicos

- Mediado por receptor V2
- Aumento de tPA (Alonso y col., 1999)
- P-selectina en las células endoteliales y plaquetas (Kanwar y col.1995; Wun y col., 1995)
- Liberación de oxido nítrico a partir del endotelio vascular (Yamada y col., Hirano, 1997)
- Induce liberación de angiostatina (Ripoll y col., 2004)
- FVW (Tarraube y col., 2006)

# MATERIALES Y MÉTODOS



## Objetivo I

- Animales

n: 51

Edad: 8-15 años

Peso: 5-40 Kgs

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

- Mastectomía

Mastectomia radical

- Diseño experimental

Observacional, descriptivo de sección transversal (Peterson, 1985)

## Estudio histopatológico

Misdorp y col. (1999)

## Determinación de receptores hormonales

Walker y col. (1998); Mote y col. (2001)

### Anticuerpos primarios:

RE- $\alpha$ : MC-20, Santa Cruz Biotechnology

RE- $\beta$ : Y-19, Santa Cruz Biotechnology

RP: C-20 Santa Cruz Biotechnology

Se calculo el % en aprox. 1000 células neoplásicas

- Análisis estadístico

Se consideró positivo todo corte  $\geq 20$  % de células tumorales positivas (Allred y col., 1998; Barnes y col., 1998)

- Se realizó una estadística descriptiva con los animales positivos de acuerdo a los diferentes estadios clínicos (Graph Pad Instat.Inc, 2000)

## Objetivo II

- Animales

n: 21

Edad: 8-15 años

Peso: 5-40 Kgs

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

- Mastectomía

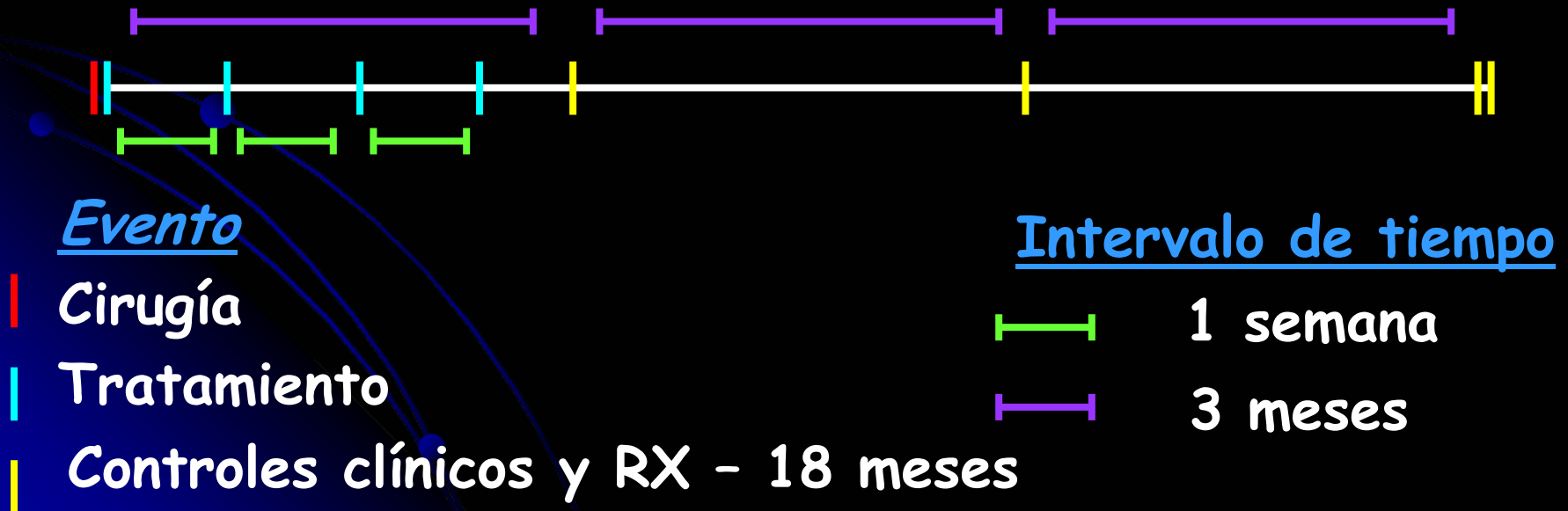
Mastectomia radical

- Diseño experimental

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

## Diseño experimental (Cont.)

- AGLE: Aglespristone (Alizine<sup>®</sup>, Virbac, Francia) 10 mg/kg/sem./4 sem. (n=11)
- PLCB: correspondiente volumen (0,33 cc/kg) (n=10)



## Estudio histopatológico

Misdorp y col. (1999)

## Determinación de receptores hormonales

Walker y col. (1998); Mote y col. (2001)

### *Anticuerpos primarios:*

C-20: ambas isoformas del RP (Aupperlee y col., 2005); el Ab-7 con RP-A (Clarke y col., 1987); el Ab-6 con la RP-B (Clarke y col., 1987)

Se calculo el % en aprox. 1000 células neoplásicas

- Análisis estadístico

Se consideró positivo todo corte  $\geq 20$  % de células tumorales positivas (Allred y col., 1998; Barnes y col., 1998)

- Se realizó una estadística descriptiva con los animales de cada grupo (Graph Pad Instat.Inc)

- Análisis estadístico (Cont.)

Comparabilidad de los grupos:

Test de Fisher (Graph Pad InStat)

Kruskal-Wallis (Med Calc)

SLE y SG:

log rank test, kaplan-Meier (Graph Pad InStat)

Influencia de variables sobre la SLE y SG:

Análisis multivariado de regresión logística  
(GraphPad InStat)

## Objetivo III

- Animales

n: 20

Edad: 8-15 años

Peso: 5-40 Kgs

Estadio clínico: V (Rutteman y col., 2001)

Signos radiológico de metástasis pulmonar

- Diseño experimental

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

## • Diseño experimental (Cont.)

Aglespristone (Alizine®<sup>®</sup>, Virbac, Francia) 10 mg/kg/día/10 días/semanalmente (n = 10)

Placebo: correspondiente volumen (0,33 cc/kg) (n = 10)



### Evento

- | Tratamiento - hasta muerte
- | Controles clínicos y RX

### Intervalo de tiempo

— 1 semana

- Análisis estadístico

Comparabilidad de los grupos:

Test de Fisher (GraphPad InStat)

Carga tumoral, presencia de efusión pleural, patrón de metástasis, presencia de tumor primario:

Chi<sup>2</sup> (GraphPad InStat)

Respuesta al tratamiento:

Chi<sup>2</sup> (GraphPad InStat)

SG:

log rank test, de Kaplan-Meier (GraphPad InStat)

Influencia de variables sobre SG:

Análisis multivariado de regresión logística (Med Calc)

## Objetivo IV

- Animales

n: 32

Edad: 8-15 años

Peso: 5-40 Kgs

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

- Mastectomía

Mastectomia radical

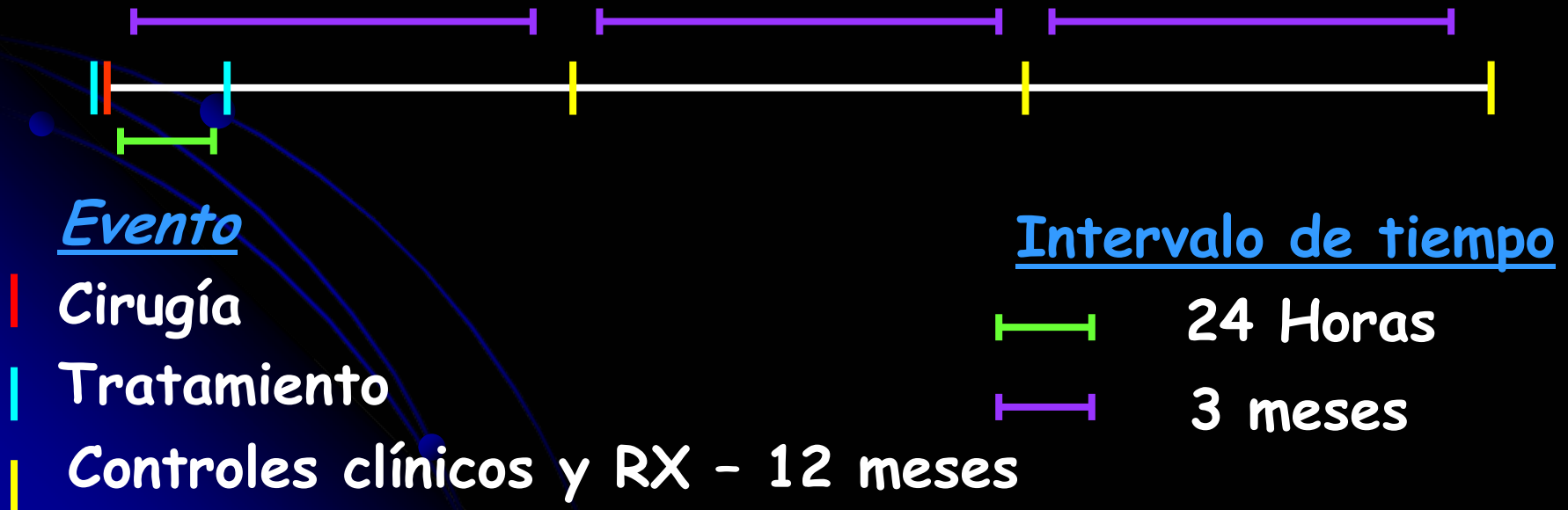
- Diseño experimental

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

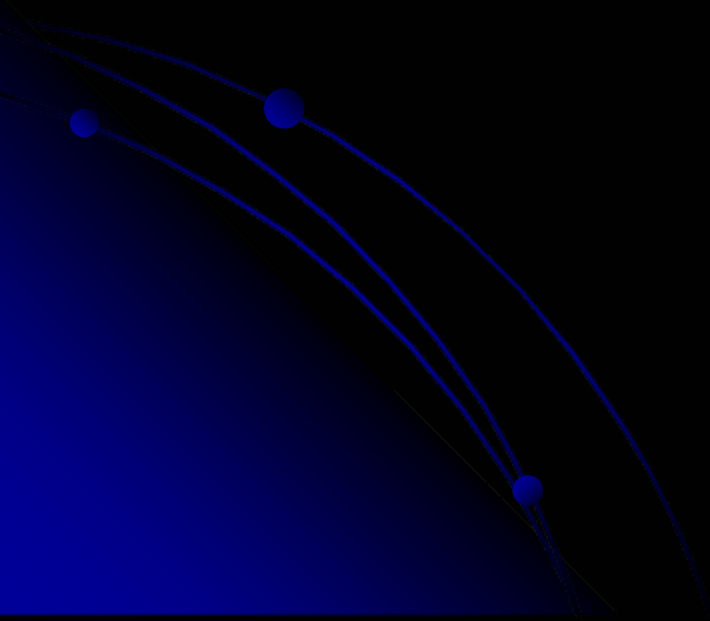
(Graph Pad Instat)

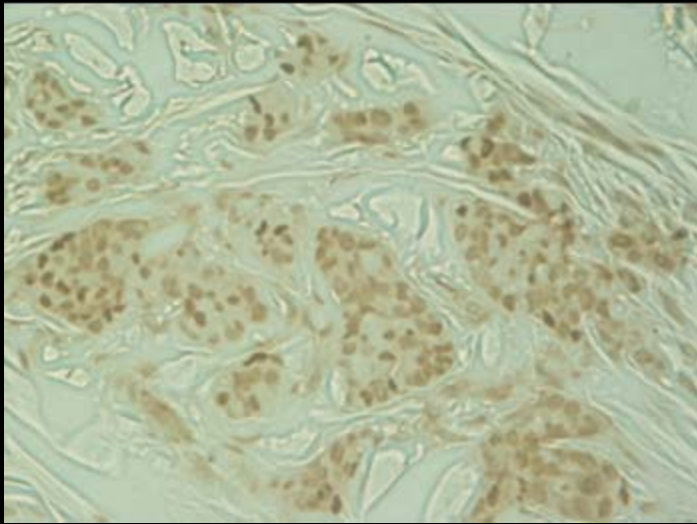
Grado histológico: Kruskal-Wallis

(Graph Pad Instat)

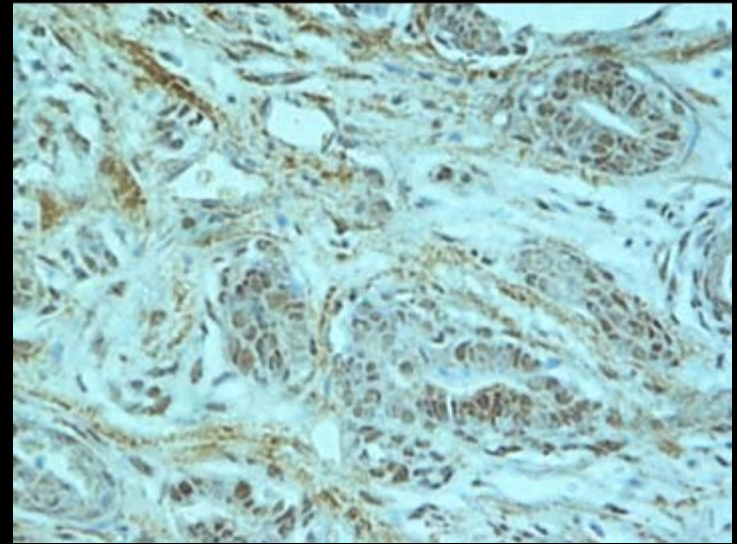
También, la influencia de esas variables sobre la SLE y SG, fueron analizadas mediante un análisis multivariado de regresión logística (Med calc)

# RESULTADOS

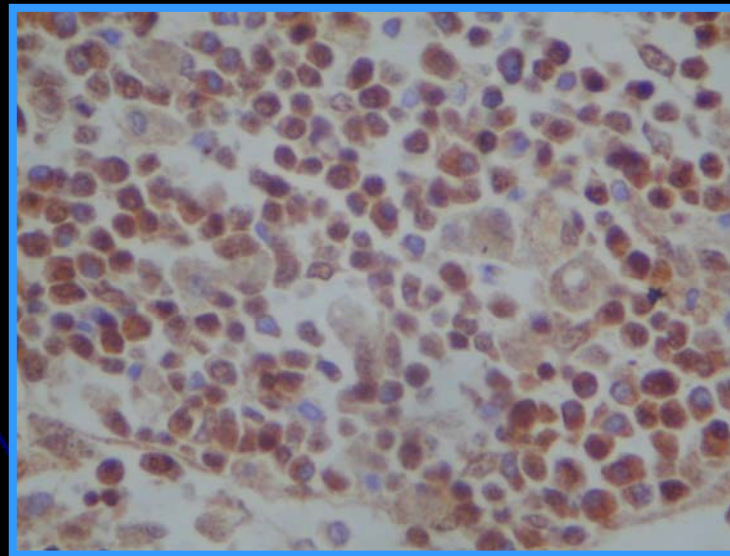




RE- $\alpha$ : MC-20 (20 x)



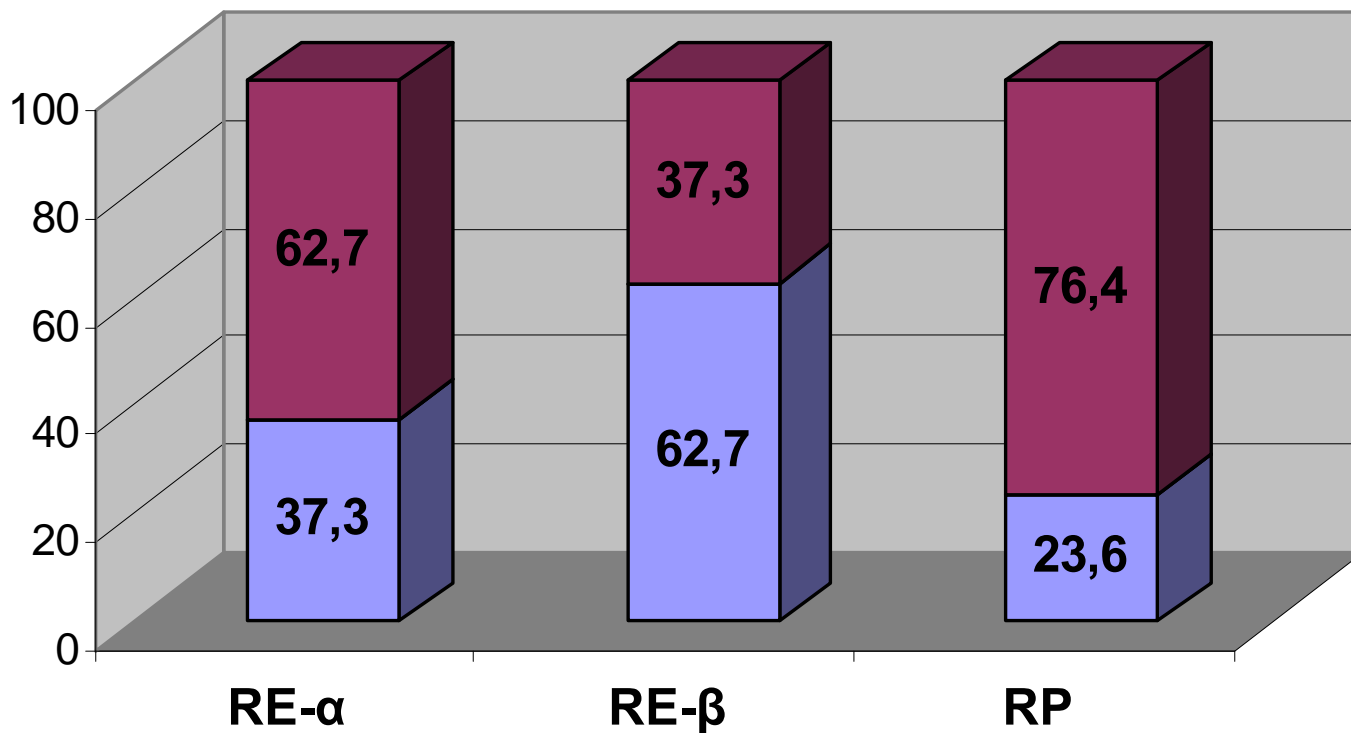
RE- $\beta$ : Y-19 (20 x)



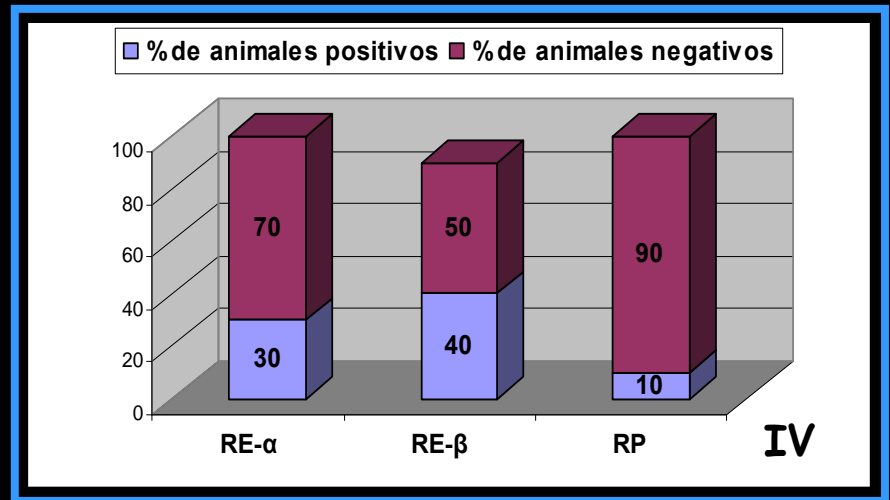
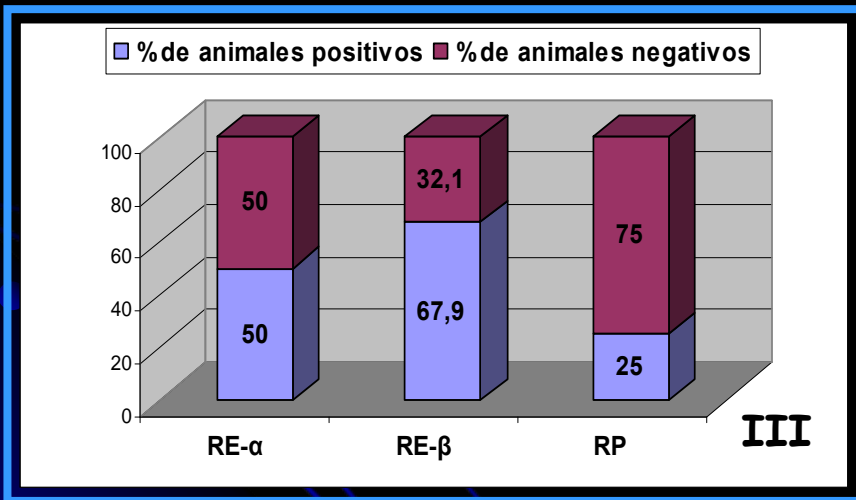
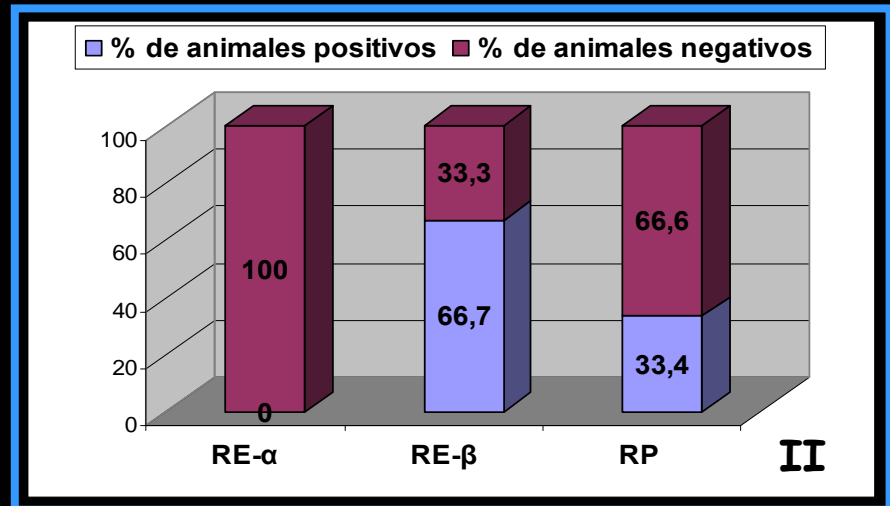
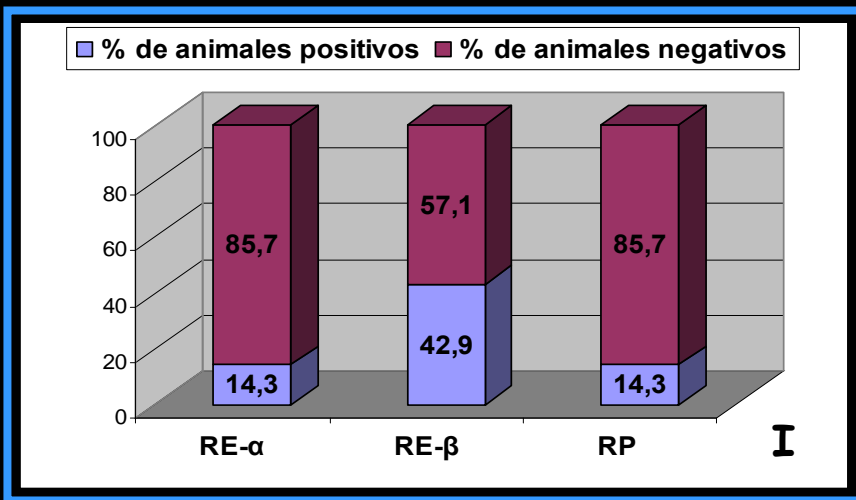
RP: C-20 (40 x)

Objetivo I

■ % de animales positivos ■ % de animales negativos

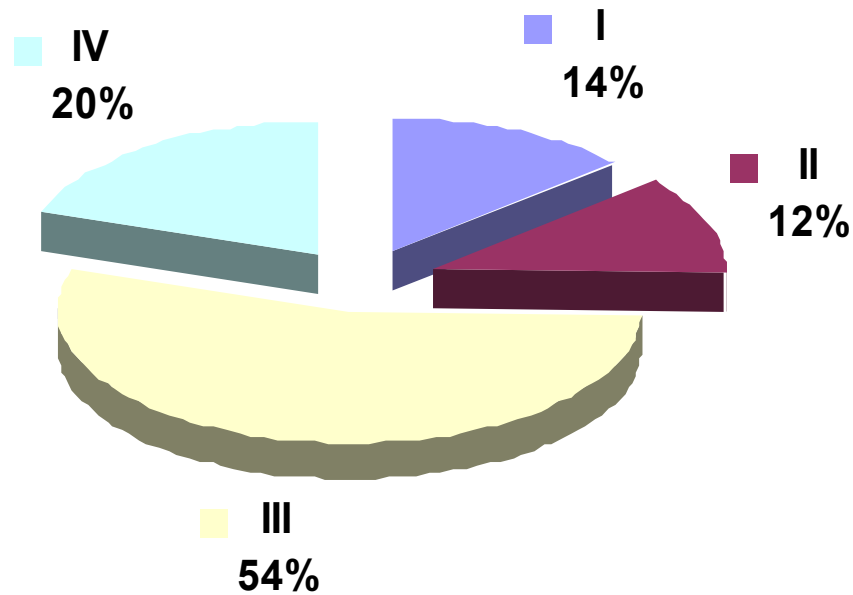


Porcentaje de animales positivos a RH



Porcentaje de animales positivos a RH en cada estadio clínico

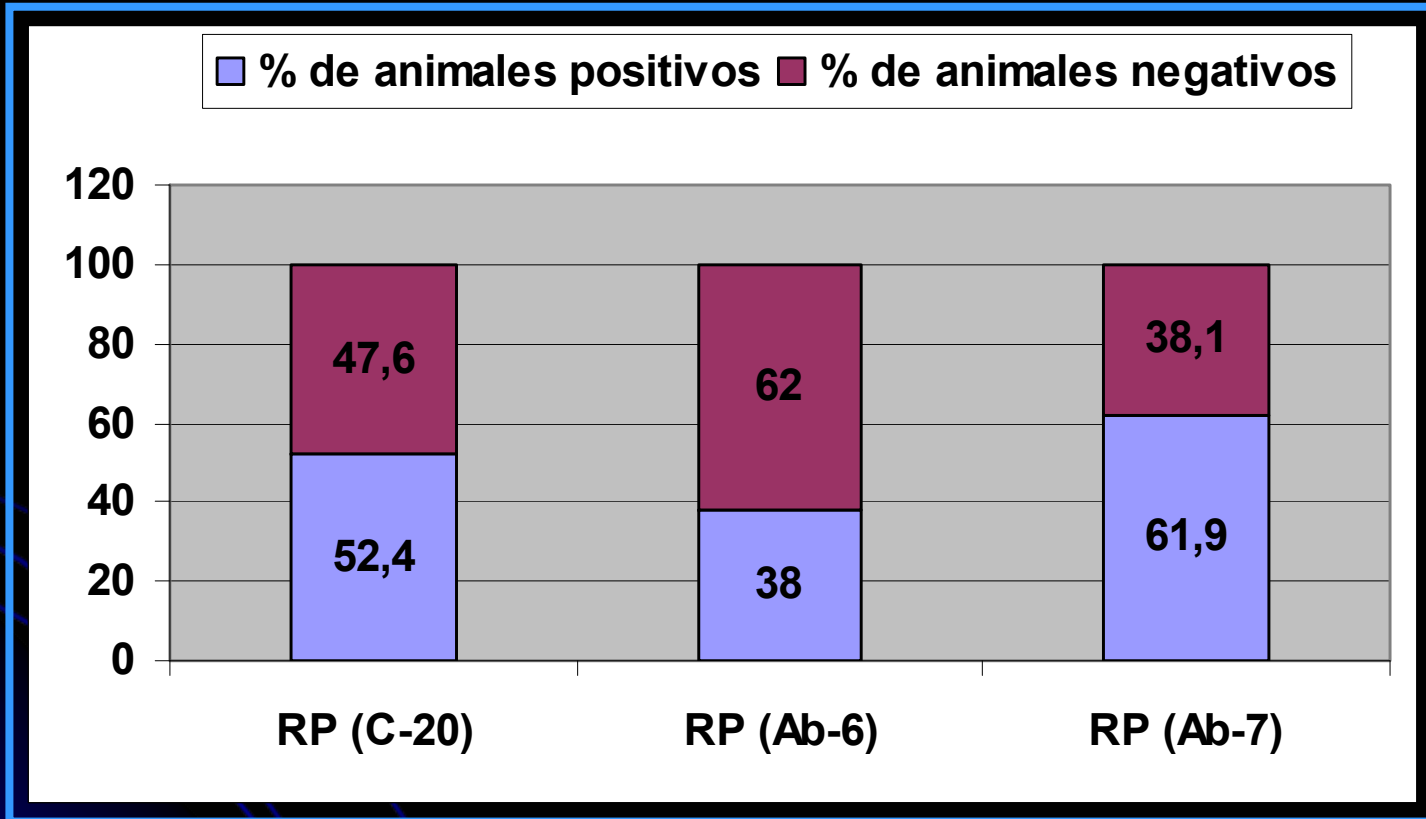
## Porcentaje de animales en cada estadio clínico

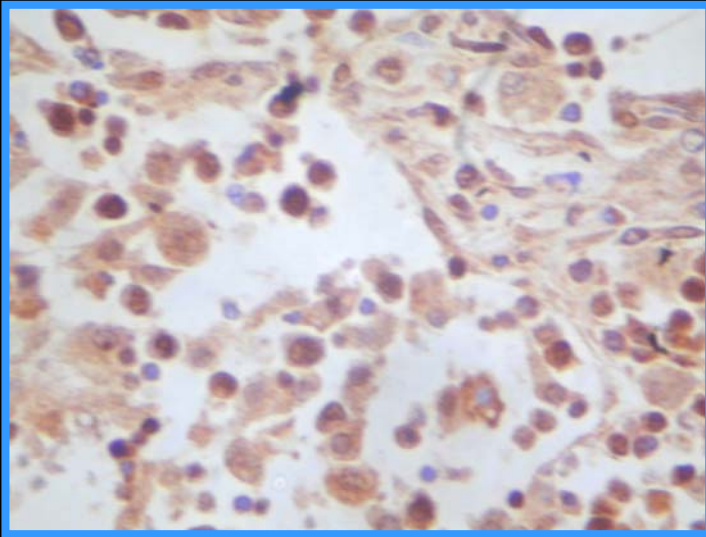


Porcentaje de los distintos estadios clínicos  
en 51 caninos hembras

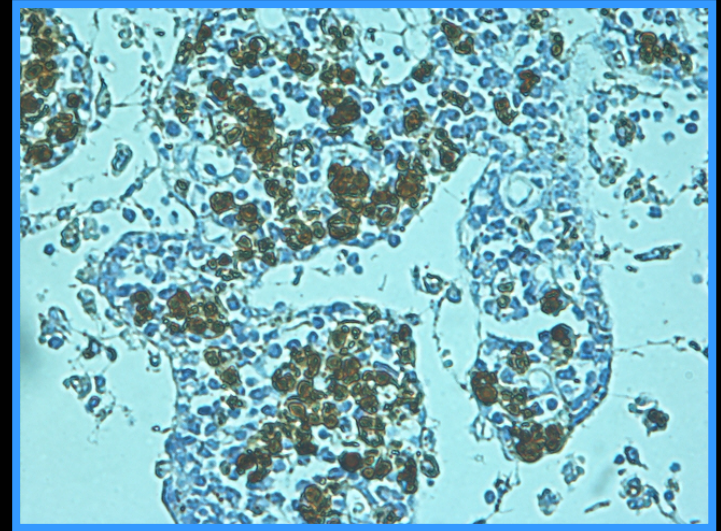
# Estadística descriptiva

# Objetivo II

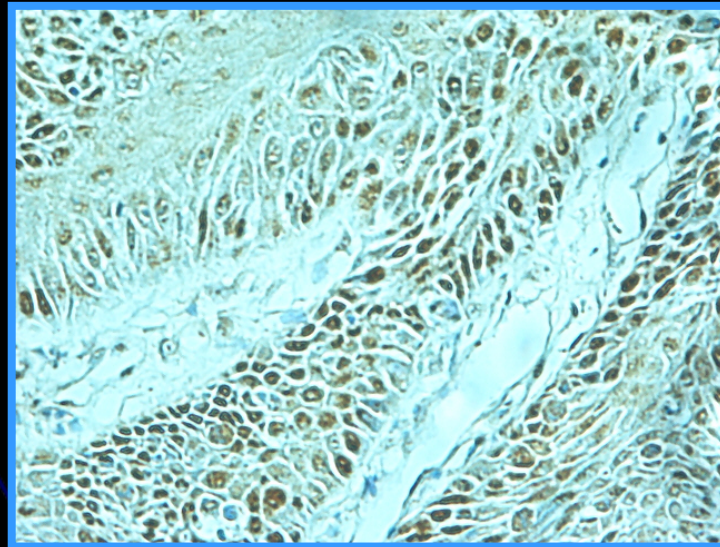




RP: C-20 (40 x)



RP-B: Ab-6 (40 x)



RP-A: Ab-7 (40 x)

## Comparabilidad de los grupos

Edad, peso, diámetro tumor mas grande, volumen de los tumores, grado histológico:  
ns

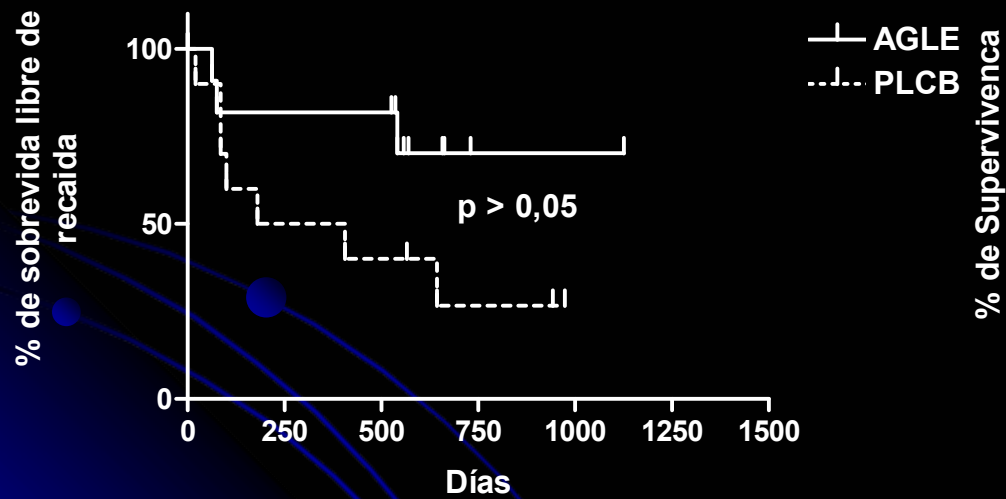
KM: Vemos resultados por separado

Análisis multivariado de regresión logística:  
ns

# Curvas de SLE - SG AGLE Vs. PLCB

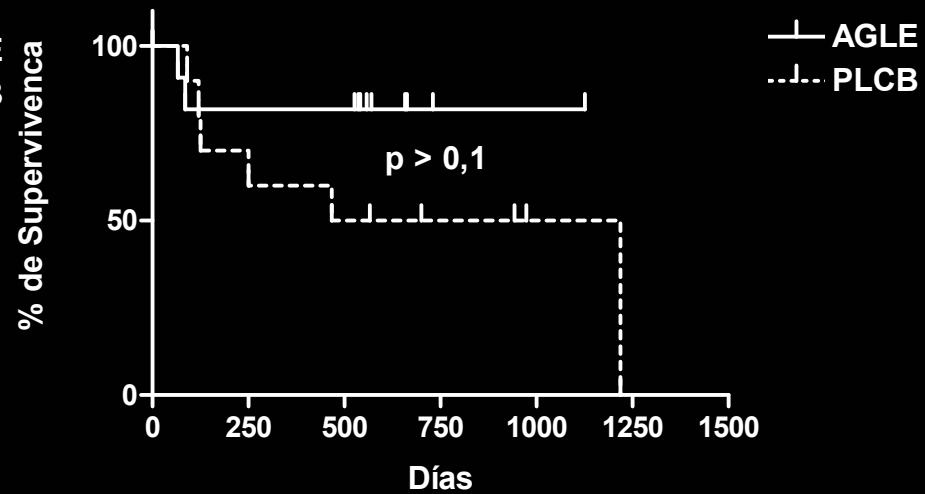
## Sobrevida libre de enfermedad

### A



## Sobrevida General

### B



# Curvas de SLE - SG

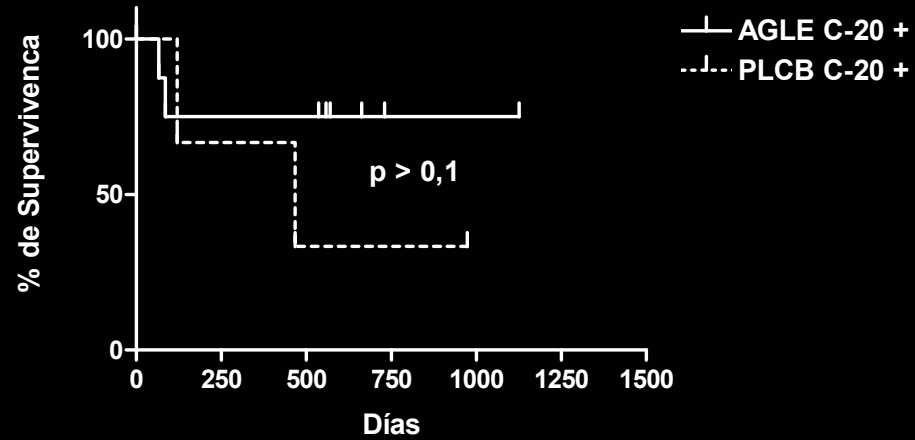
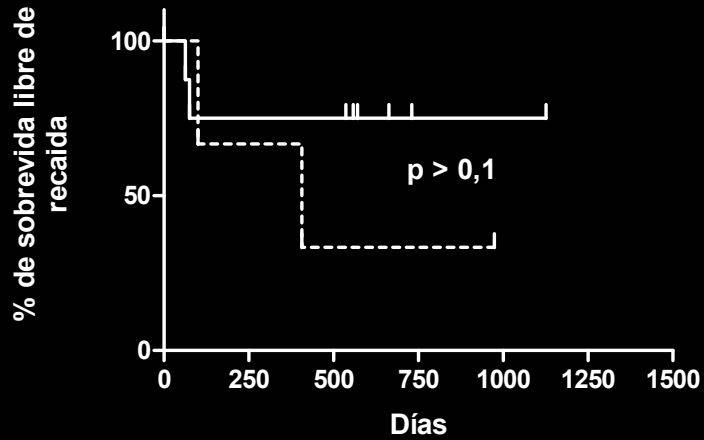
## AGLE Vs. PLCB - Ac C-20

Sobrevida libre de enfermedad

**A**

Sobrevida General

**B**

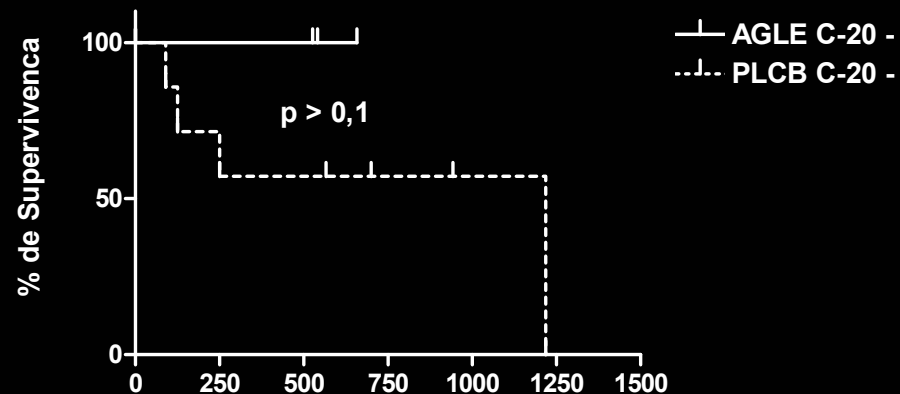
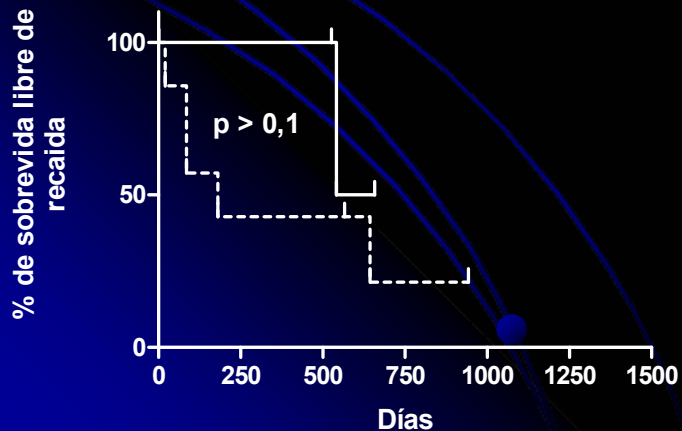


Sobrevida libre de enfermedad

**A'**

Sobrevida General

**B'**

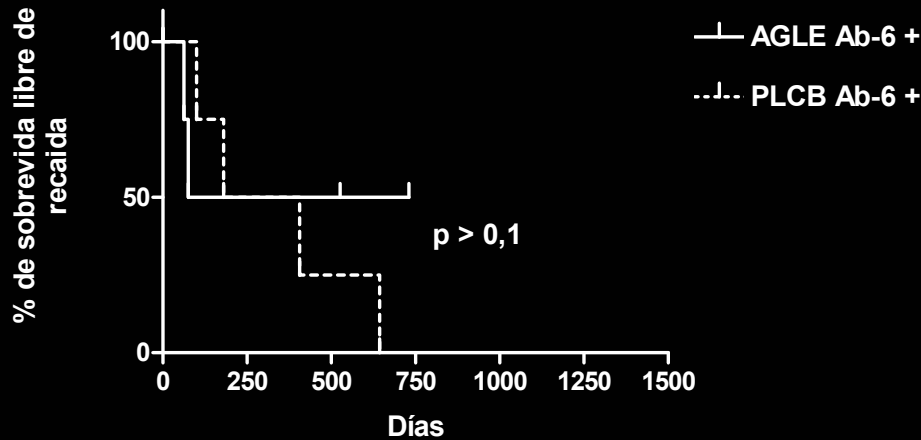


# Curvas de SLE - SG

## AGLE Vs. PLCB - Ac Ab-6

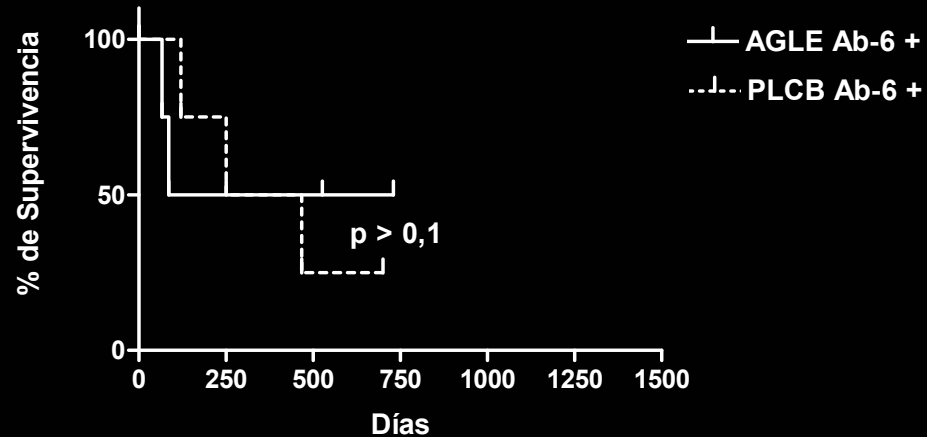
Sobrevida libre de enfermedad

**A**



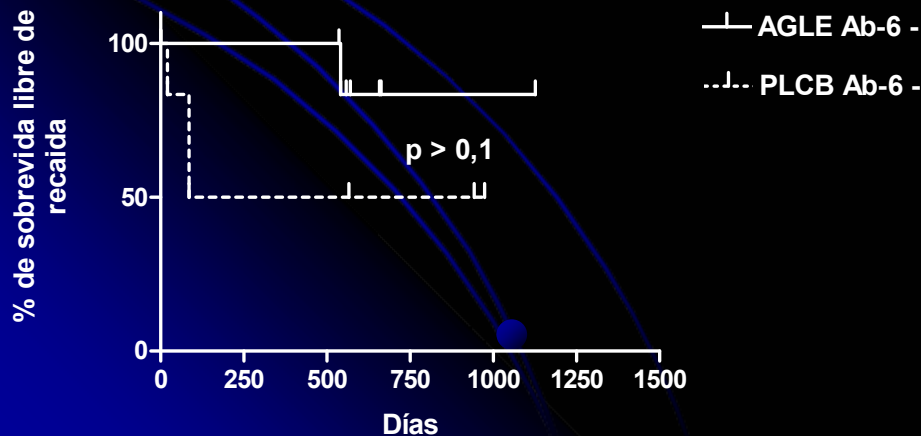
Sobrevida General

**B**



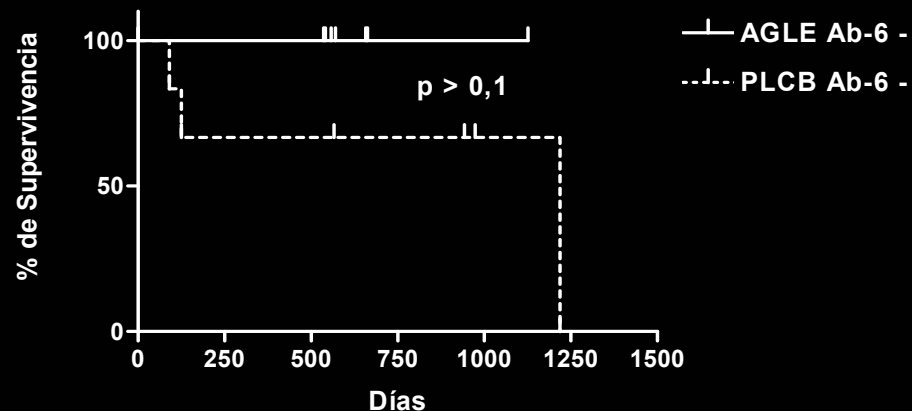
Sobrevida libre de enfermedad

**A'**



Sobrevida General

**B'**

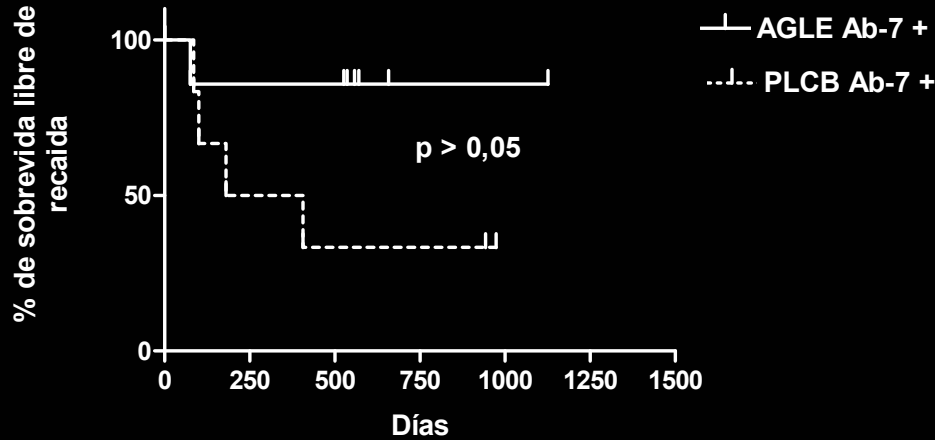


# Curvas de SLE - SG

## AGLE Vs. PLCB - Ac Ab-7

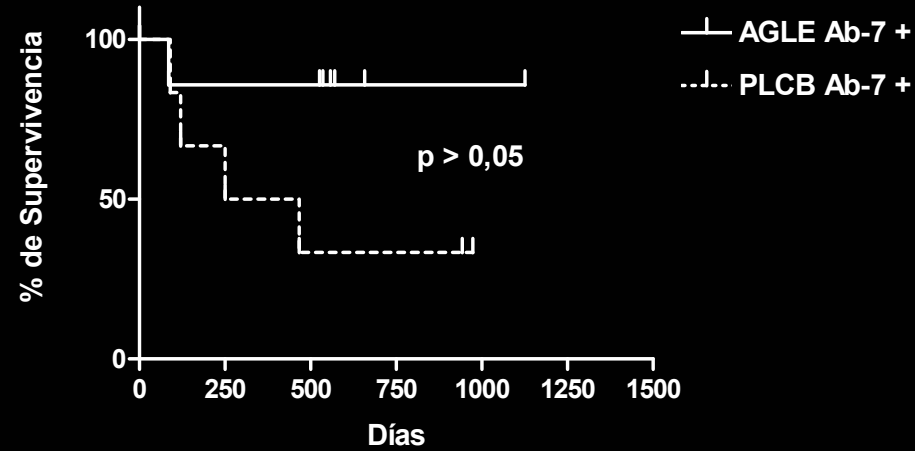
Sobrevida libre de enfermedad

**A**



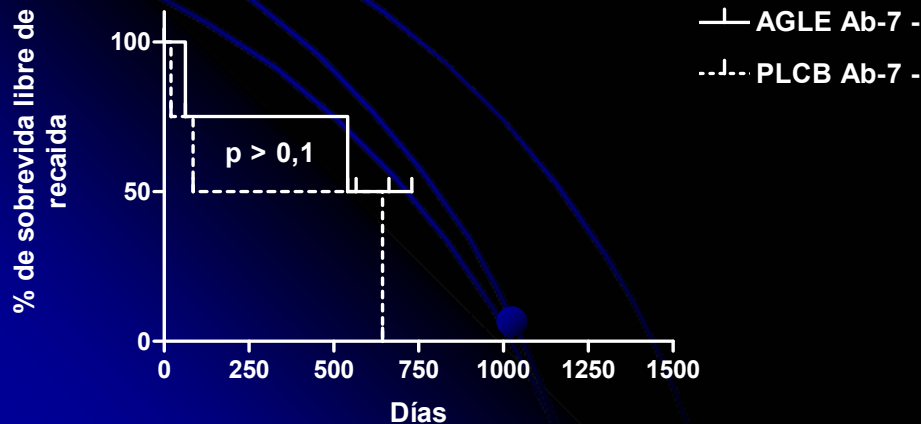
Sobrevida General

**B**



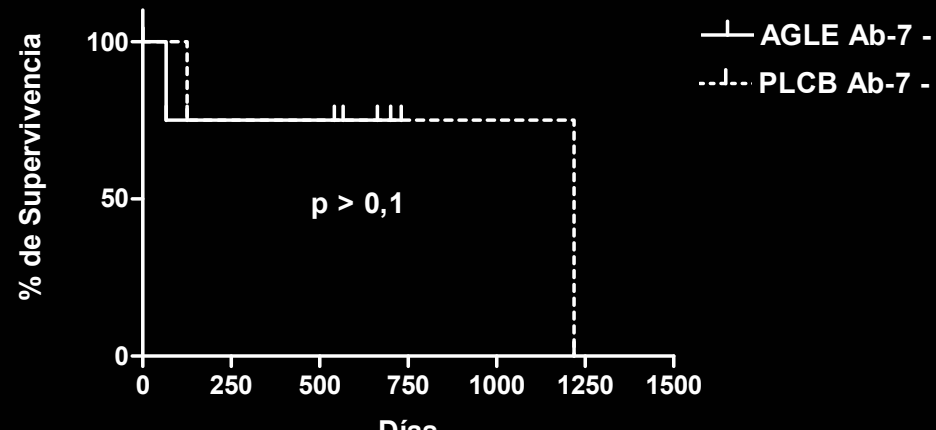
Sobrevida libre de enfermedad

**A'**



Sobrevida General

**B'**

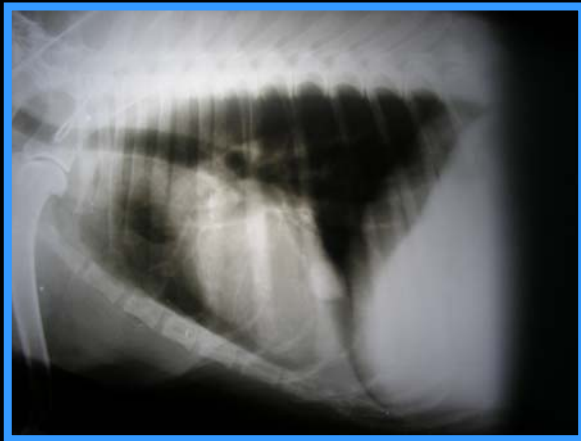


# Radiografías de tórax con Metástasis - PLCB -

## Objetivo III



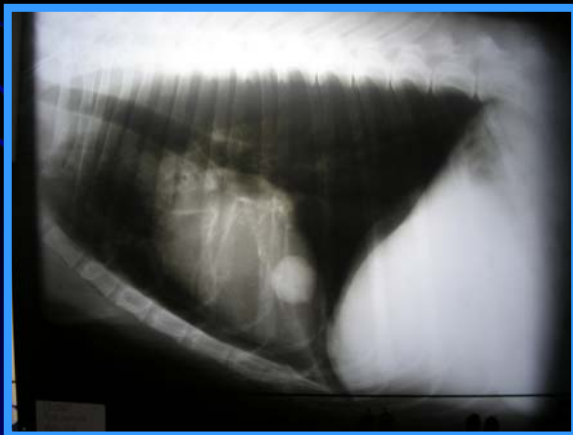
# Radiografías de tórax con Metástasis - PLCB -



Caso 3- Antes



Caso 2- Antes

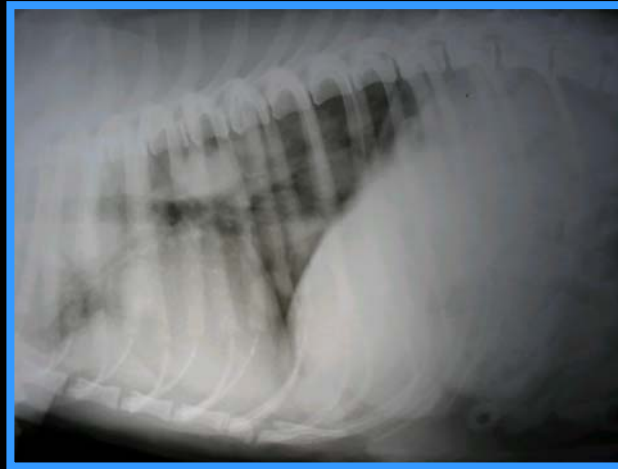


Caso 3- Después (62 días)



Caso 2- Después (17 días)

# Radiografías de tórax con Metástasis - **AGLE** -



Caso 1 - Antes



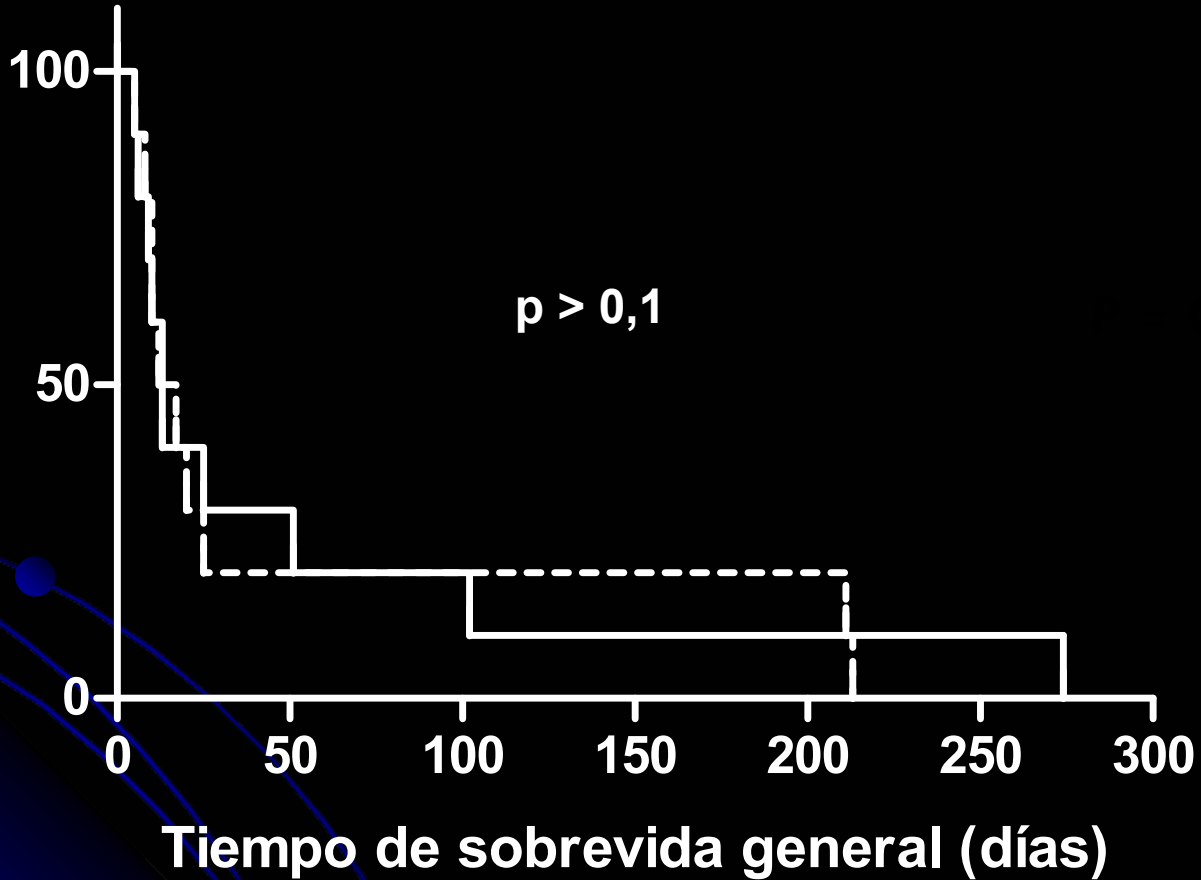
Caso 1 - Después (50 días)

Similar distribución ( $p = 1$ )

Kaplan-Meier: SG = AGLE 13 días vs.  
PLCB 14,5 días,  $p = 0,8$

Ninguna de las variables influenció sobre el tiempo de SG ( $p = 0,9$ )

Probabilidades de  
sobrevida %



Tiempo de supervida general (días)

## Objetivo IV

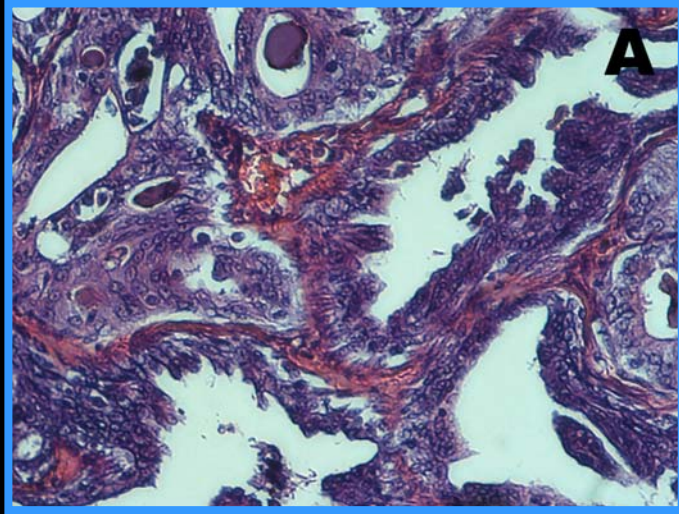
### Comparabilidad de los grupos

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

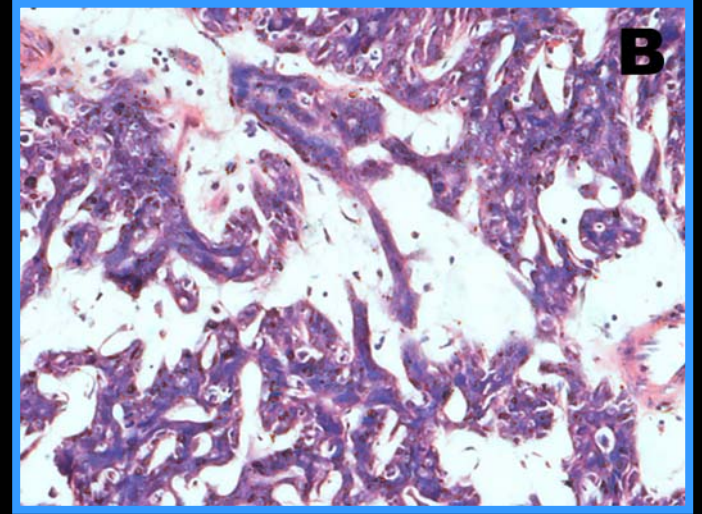
Análisis multivariado de regresión logística:  
ns

KM: Vemos resultados por separado

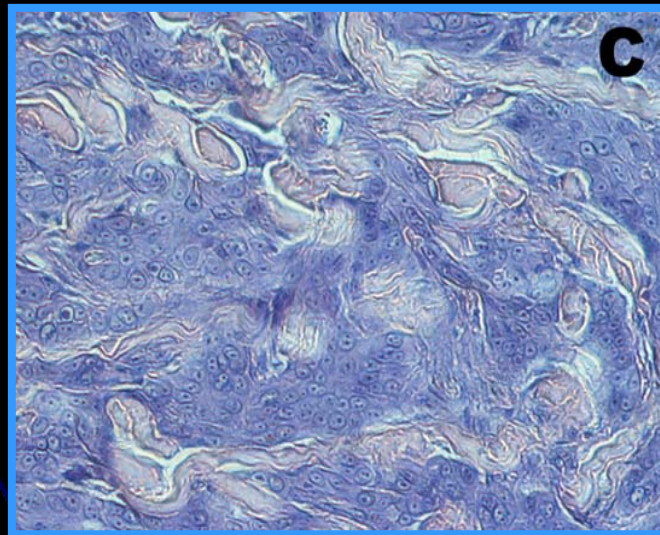
# Resultados histopatológicos



**GH 1**

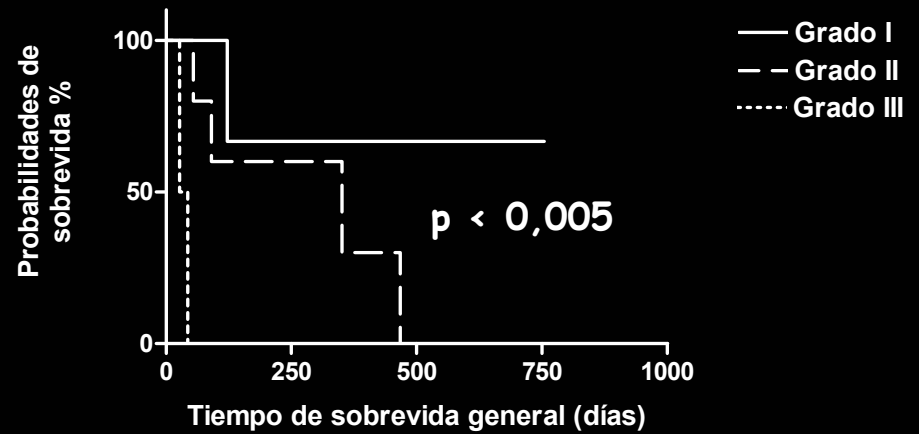
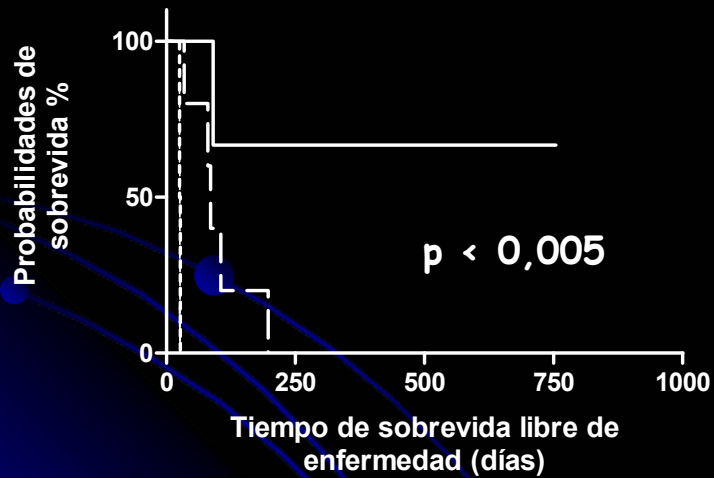


**GH 2**



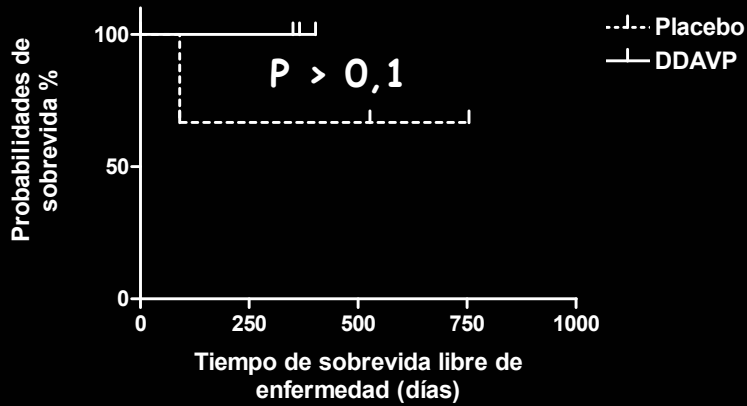
**GH 3**

# Curvas SLE y SG según GH - PLCB

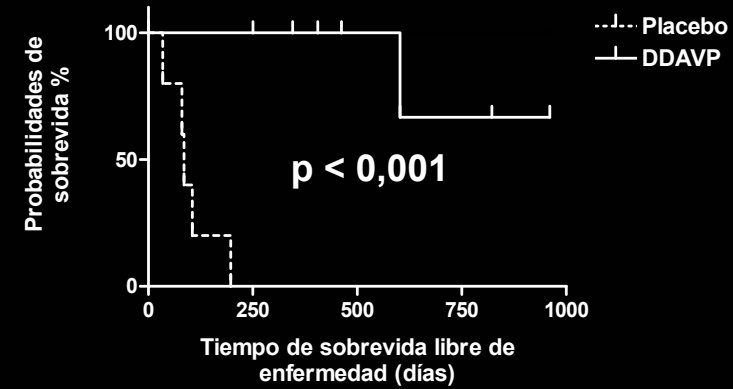


# Curvas de SLE según GH - DDAVP Vs. PLCB

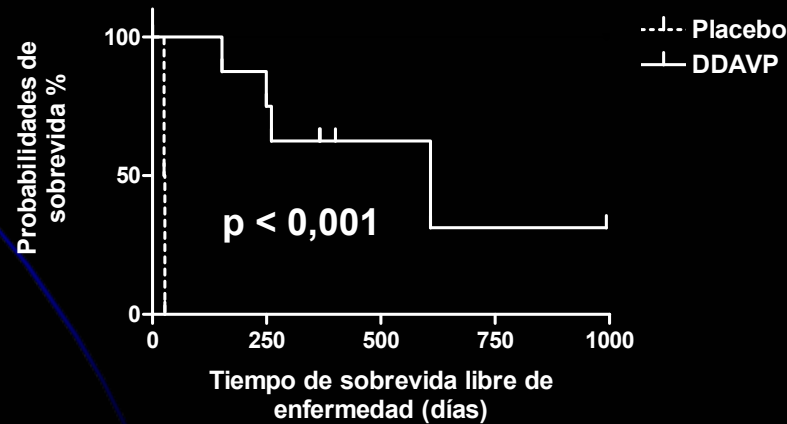
### Grado I



### Grado II

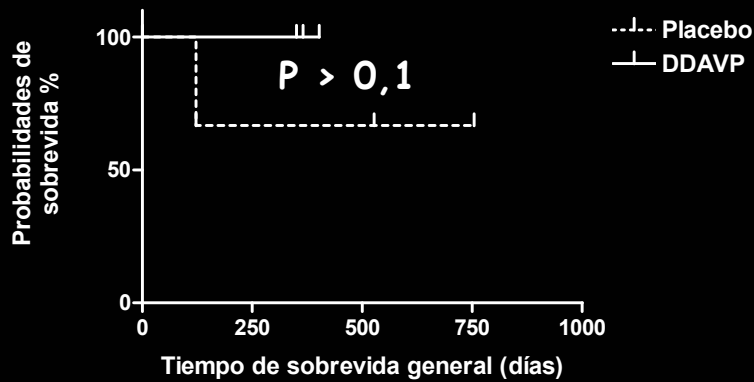


### Grado III

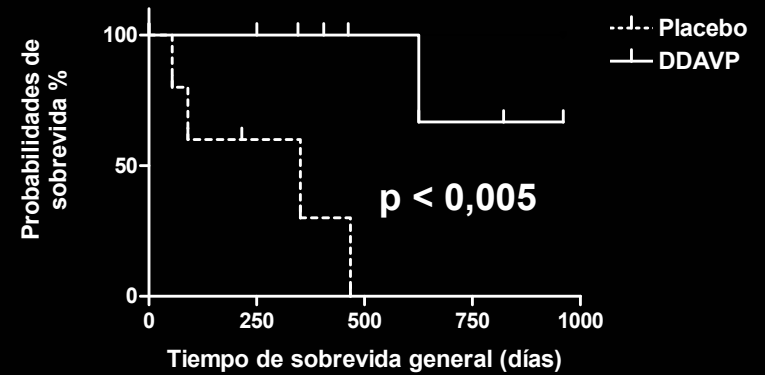


# Curvas de SG según GH - DDAVP Vs. PLCB

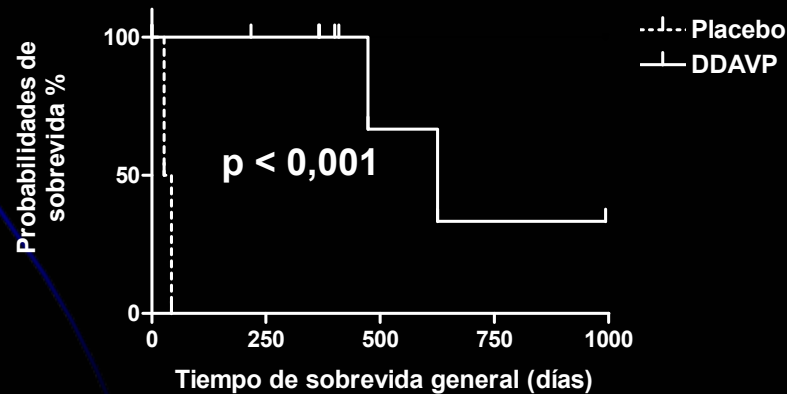
### Grado I



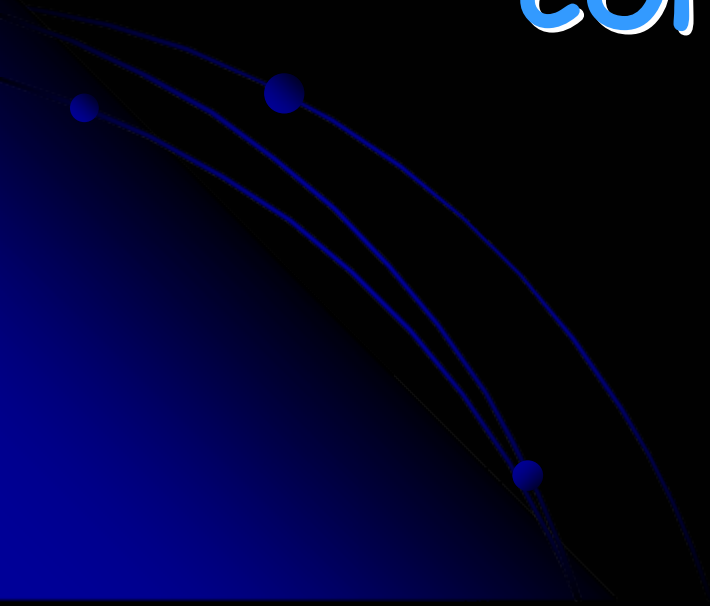
### Grado II



### Grado III



# DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES



# Objetivo I

- Más de la mitad de caninos expresaron RE y/o RP
- Más de la mitad de las pacientes que fueron traídas a la consulta en estadio clínico III
- Elevada expresión de RE- $\beta$
- Se concluye que los RE- $\alpha$ , RE- $\beta$  y RP están expresados en los 4 estadios clínicos

## Objetivo II

- No pudo dilucidarse si el agleristone tuvo un efecto benéfico
- Tampoco fue posible, a través de la descripción de las isoformas, vislumbrar su efecto molecular
- Es el primer trabajo en que describen isoformas de RP en NGM
- Todas las curvas de los animales AGLE conservan la misma orientación

- Aumento del n
- Aglepristone en estadios clínicos más bajos de la enfermedad
- En combinación a quimioterapia convencional a dosis bajas y/o por períodos más prolongados
- El hallazgo más alentador de este trabajo resulto ser alto % de expresión de RP

## Objetivo III

- No conocimiento de la inmunoexpresión de RP y sus isoformas
- Biodisponibilidad de la droga dentro de las metástasis
- Necesidad de otras técnicas de diagnóstico por imágenes para ver efecto de la droga

- Predominio de otras vías de señalización
- Otro esquema de tratamiento o combinación con drogas quimioterapicas
- Estos resultados no deberían frenar la exploración e investigación del efecto de los antiprogestágenos en metástasis de NGM caninas

## Objetivo IV

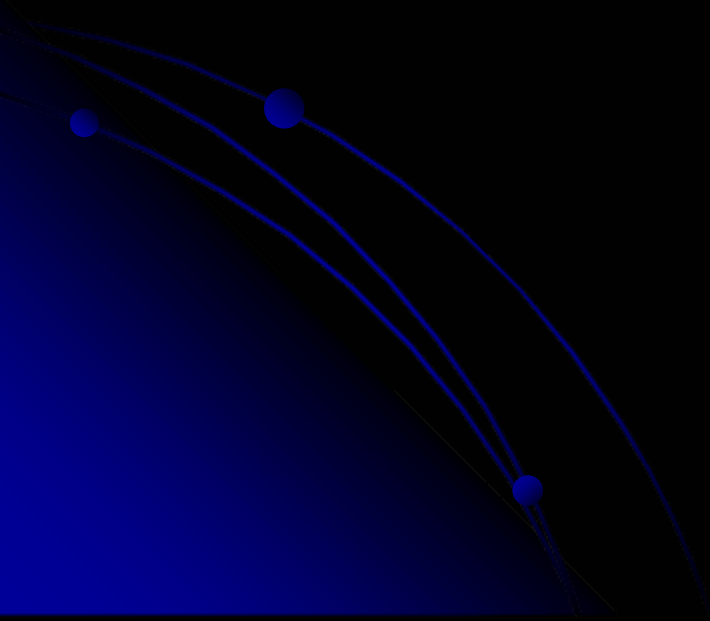
- Se confirma el efecto beneficioso de DDAVP, sobre SLE y SG en un ensayo clínico con esta droga
- La DDAVP parece ser segura en la dosis utilizada
- Otros modelos experimentales, han demostrado que la manipulación aumenta la diseminación locoregional y distante de las células malignas

- 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)


- Esta terapia perioperatoria podría prolongar el tiempo de SLE y el tiempo de SG, en perras con carcinomas mamarios de alto grado
- Este compuesto podría ser un excelente candidato como adyuvante a la intervención quirúrgica, en cánceres mamarios agresivos en pequeños animales

CONCLUSIONES

FINALES

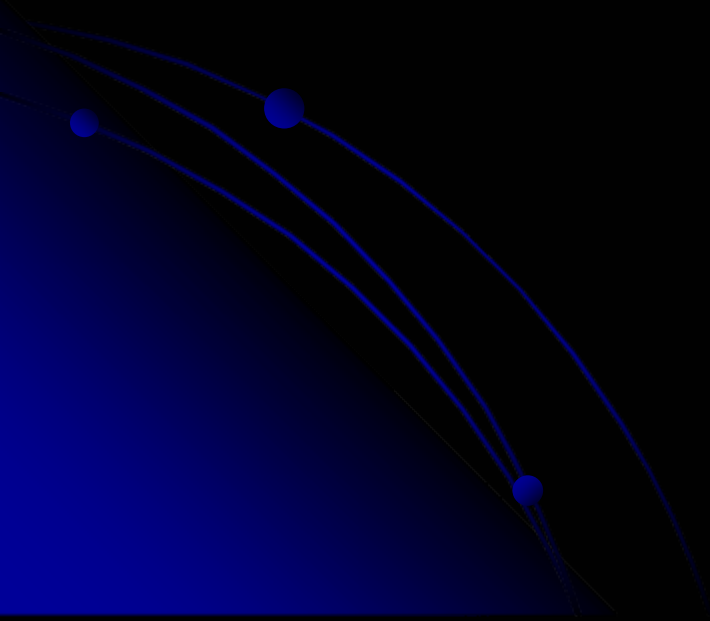


- IHQ con anticuerpos MC-20, Y-19, Ab-6, Ab-7, fué de utilidad para la determinación de RE y RP en NGM de la hembra canina, y sus diferentes isoformas
- Uno de los hallazgos alentadores fué el porcentaje de expresión de RE- $\beta$  y RP
- Con el número de animales que aquí se trabajó no pudo dilucidarse si el aglepristone tuvo un efecto benéfico y (nos) quedan pendientes mayor número de trabajos al respecto

- 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
- 

- Este Trabajo de Tesis demuestra como nuevas terapias contra el cáncer, amplían los tratamientos convencionales o generan conocimientos de la biología celular y molecular
- Esta información podría ser aprovechada para la investigación de nuevas drogas o esquemas de tratamiento

# PROYECTOS FUTUROS



- Evaluar la correlación del RE- $\beta$  con el GH
- Continuar evaluando en efecto de aglepristone con otro esquema de tratamiento y/o monitorización con otros métodos de diagnóstico complementarios
- Explorar el efecto de DDAVP sobre el fVW como mediador del efecto antimetástasico

# FINANCIACIÓN



PICT 14255 D. Alonso



C. Gobello



Grant. D05CA-059 C. Gobello

# PUBLICACIONES

**Hermo, G.;** Torres, P.; García, P.; Corrada, Y.; Ripoll, G.V.; Audisio, S.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F.; Gobello, C. (2005) Evaluación de los efectos de la desmopresina en caninos con neoplasias mamarias: resultados preliminares. 4 tas Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica de pequeños, grandes animales y bromatología. 5-6 de agosto, Mar del Plata, Argentina (resumen).

Ripoll, G.V.; **Hermo, G.;** Torres, P.; Gobello, C.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. (2005) Evaluación de la desmopresina (DDAVP) perioperatoria en caninos con tumores mamarios espontáneos. 50° Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Mar del Plata, Argentina (resumen).

**Hermo, G.;** Ripoll, G.V.; Torres, P.; Gobello, C.; Farina, H.G.; Turic, E.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. (2006) Uso veterinario de la desmopresina como adyuvante perioperatorio durante la extirpación de tumores sólidos. Veterinaria Cuyana 2:12-25.

Ripoll, G.V.; **Hermo, G.;** Torres, P.; Gobello, C.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F. (2005) Evaluación de la desmopresina (DDAVP) perioperatoria en caninos con tumores mamarios espontáneos. Medicina (Buenos Aires) 65 (Supl. 2):73-74 (resumen).

**Hermo, G.;** Torres, P.; Ripoll, G.V.; Gomez, D.E.; Alonso, D.F.; Gobello, C. (2006) Evaluation of perioperative desmopressin in dogs with spontaneous mammary gland tumors. 31st World Small Animal Veterinary Congresso WSAVA. 11-14 de octubre p 848. Praga, Republica Checa (resumen).

Hermo, G.; Torres, P.; Ripoll, G.V.; Scursoni, A.; Gomez, D.; Alonso, D.; Gobello, C. (2008) Perioperative desmopressin prolongs disease-free and overall survival in surgically treated bitches with mammary gland tumors. The Veterinary Journal 178; 103-108.

**Hermo, G.;** Turic, E.; Angélico, D.; Scursoni, A.; Gomez, D.; Gobello, C.; Alonso, D. (2009) Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally-advanced canine mammary carcinoma and its relation to histological grade (enviado, Journal of the American Animal Hospital Association).

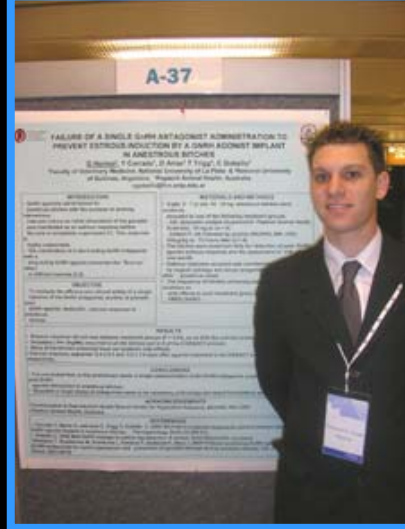
**Hermo, G.;** Soldati, R; Wargon, V.; Scursoni, A.; Lanari, C.; Gobello, C. (2009) Expresión de receptores hormonales en neoplasias mamarias malignas caninas en distintos estadios clínicos. (2009) 6 tas Jornadas Internacionales de Veterinaria Practica. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. 14 y 15 de agosto de 2009 (resumen; enviado).

**Hermo, G.; Turic, E.; Angélico, D.; Gomez, D.; Alonso, D. (2009) Efecto de la desmopresina en perras con carcinomas mamarios de diferentes grados de malignidad. 6 tas Jornadas Internacionales de Veterinaria Practica. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. 14 y 15 de agosto de 2009 (resumen; enviado).**

**Hermo, G.; Villanueva, M.; Segura, P.; Alonso, D.; Gobello, C. (2009) Evaluación del efecto del antiprogéstágeno, aglepristone, sobre la regresión tumoral y sobrevida en perras con tumores mamarios estadio V. Archivos de Medicina Veterinaria, Chile (enviado).**

**Hermo, G.; Turic, E.; Angélico, D.; Gomez, D.; Alonso, D. (2009) Evaluación de la desmopresina como neoadyuvante quirúrgico en perras con tumores mamarios. Revista de Medicina Veterinaria, Argentina (enviado).**

**Hermo, G.; Soldati, R.; Wargon, V.; Scursoni, A.; Lanari, C.; Gobello, C. (2009) Puesta a punto de la inmunohistoquímica y expresión de receptores de estrógenos y progesterona en neoplasias mamarias malignas caninas en distintos estadios clínicos. Revista Científica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad del Zulia, Venezuela. (enviado).**



**MUCHAS  
GRACIAS !!!**

