

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**

**Trabajo de Tesis realizado como requisito para optar al título de
DOCTOR EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**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, Cátedra de Fisiología,
Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP / Laboratorio de Oncología Molecular,
Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes**

MIEMBROS DEL JURADO:

Dr. Lucas Colombo - Instituto Oncológico Roffo (UBA) - CONICET

Dr. Jorge Errecalde - FCV- UNLP

Dra. Nora Mestorino - FCV- UNLP

La Plata, 2009

AGRADECIMIENTOS

- En primer lugar el mayor agradecimiento es a mi esposa, Flavia, por el aguante de mi locura!! No se si me habrás entendido muchas veces, pero si se que supiste bancar y aconsejarme cuando mas lo necesitaba.
- A mis Directores, la Dra. Cristina Gobello y al Dr. Daniel Alonso, por haberme abierto las puertas y enseñado a trabajar en Investigación Científica, por el afecto recibido y por haberme dejado trabajar con libertad.
- Al Dr. Daniel Gómez, por su confianza y permitirme incorporarme al laboratorio.
- A la Dra. Lanari, por su amabilidad y confianza para trabajar en su laboratorio.
- A los veterinarios amigos que me cubrieron guardias en todo este tiempo. A Walter, Nacho De Santadina, Nacho Duarte, Rima, Daniela y Mariana. Bueno, entre los amigos el Rima se gano una mención especial. Gracias, por cubrir guardias de un día para el otro, vacaciones y demás; y sobre todo por ser un gran amigo.
- A mi secretaria, Teresa, por su ayuda administrativa y el buen manejo hacia los propietarios de las mascotas enfermas.
- A todos mis amigos/as del Laboratorio de Oncológica Molecular, de la UNQ (Fer, Georgina, Giselle, Hernán, Juan, Laura, Mariano, Pablo, Vale “Pochi”, Vale

“Segatori”, Victoria, Vivi). Con una mención especial para Giselle, que fue la que me guió en mis primeros pasos en el laboratorio, y me ayudo desinteresadamente cuando no entendía algo, a pesar de su trabajo.

- A todos mis amigos del Laboratorio de Carcinogénesis Hormonal, del IBYME (Caro, Ceci, Juan, Julieta, María, Paola, Rocío, Seba, Vicky, Virgi, Viqui), por recibirme y ayudarme en el trabajo de mesada.
- A la Cátedra de Fisiología de la FCV-UNLP por darme un lugar de trabajo.
- A todas las chicas (Carla, Guada, Paula y Yani) y chicos (Pablo y Patricio), del Laboratorio de Endocrinología Reproductiva de la FCV-UNLP.
- A las patólogas, Dra. Alejandra Scursoni y Dra. Silvia Vanzulli, por su instrucción respecto a diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímica.
- A la Dra. Miriam Villanueva y al Servicio de Radiología de la FCV-UNLP por su ayuda y la amabilidad brindada.
- A la Morris Foundation (USA), Laboratorio Virbac (Francia), Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (Argentina) y CONICET (Argentina) por el financiamiento económico brindado para este proyecto.

- Por ultimo, agradezco y dedico esta Tesis a mis padres, por su ejemplo de lucha y perseverancia que marcaron mi camino.

PUBLICACIONES PARCIALES

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. 4tas 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.

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. 6tas Jornadas Internacionales de Veterinaria Practica. Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. 14 y 15 de agosto de 2009.

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. (aceptado, Anales de Veterinaria, Universidad de Murcia, España).

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

Hermo, G.; Soldati, R.; Wargon, V.; Scursioni, 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 (aceptado, Universidad del Zulia, Venezuela).

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN	5
MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
RESULTADOS	40
DISCUSIÓN.....	73
CONCLUSIONES FINALES.....	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82
ANEXO I.....	101

ABREVIATURAS

AGLE: aglepristone

DAB: diaminobencidina

DDAVP: desmopresina

FVW: factor de von Willebrand

GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas

IHQ: inmunohistoquímica

KV: kilovolt

MA: miliámperes

NGM: neoplasia de glándula mamaria

PBS: buffer fosfato salino

PLCB: placebo

RE: receptor de estrógeno

RH: receptores hormonales

RP: receptor de progesterona

SD: desvío standard

SEM: error standard

SG: sobrevida general

SLE: sobrevida libre de enfermedad

V: volumen