

TERAPEÚTICA ONCOLOGICA

M.V. MARÍA CECILIA STANCHI

Docente del Hospital Escuela de Medicina Veterinaria. UBA.

Especialista en Clínica de Pequeños Animales. UBA.

Especialista en Oncología. CPVMBA

El cáncer es una de las enfermedades más devastadoras tanto por sus efectos sobre la calidad de vida de nuestros pacientes como sobre el entorno familiar en donde vive el animal enfermo, La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial en medicina humana va en aumento y lo mismo ocurre en los animales de compañía, considerándose la principal causa de muerte en los pacientes gerontes. Es por esto que nosotros como profesionales de la salud tenemos el deber de estar informados sobre esta problemática y sobre los tratamientos convencionales y las terapias emergentes

Se considera al cáncer como una enfermedad crónica, junto a otras como la diabetes, enfermedades cardiovasculares y renales; aunque el efecto psicológico sobre el propietario es tomado con sentimientos de frustración, negación y enojo ante la noticia de que su mascota padece cáncer.

El objetivo del tratamiento oncológico en pequeños animales debe ser la mejora en la calidad de vida del paciente.

Se debe desterrar definitivamente de nuestro accionar como médicos la famosa frase: “esperemos a ver si crece y después lo operamos”,. Este punto en muchos casos condena al paciente a no tener ninguna chance de mejoría o cura.

Antes de iniciar una terapia oncológica debemos plantearle al propietario todas las alternativas de tratamiento, pro y contras como así también el costo del tratamiento, es por esto que por lo general, la primera consulta oncológica es muy extensa y en ella es necesario aclarar todas las dudas como así también plantear la alternativa de la eutanasia en el caso de fracaso del tratamiento.

Es necesario considerar en el manejo de la terapéutica oncológica factores relacionados con el paciente (comorbilidades, performance status, etc.), factores relacionados con el propietario (incluirlo como parte del equipo de salud) y factores relacionados con la neoplasia que vamos a tratar. Es fundamental que conozcamos la extensión de la misma y su impacto sobre el paciente, si se trata de una enfermedad local, regional, regional avanzada o una enfermedad en progresión (metástasis)

La respuesta a la terapia puede ser la siguiente:

- a)** Regresión completa: desaparición completa de todos los tumores
- b)** Regresión parcial: disminución del tamaño tumoral en un 50%
- c)** Enfermedad estable: variación en menos del 25% del tamaño tumoral
- d)** Enfermedad progresiva: incremento del tamaño tumoral en más de un 25%

La terapéutica oncológica puede ser:

- Curativa (cirugía y radioterapia) o quimioterapia(TVT).
- Paliativa (quimioterapia) en linfomas, leucemias, enfermedad metastásica.

Los tratamientos con los que contamos hoy en día en oncología veterinaria son:

- Cirugía:** es de primera elección para el tratamiento de tumores sólidos, debe ser realizada considerando siempre la dosis quirúrgica, los márgenes que deben ser amplios para evitar la recidiva tumoral, debe ser realizada por cirujanos experimentados en el manejo de tejidos neoplásicos, realizando correcta hemostasia y aislando del campo quirúrgico las áreas necróticas del tumor.
- Radioterapia:** se emplea como terapia adyuvante o neoadyuvante para el control local de la neoplasia. Dependerá de la ubicación y profundidad del tejido a tratar la elección del equipo (bomba de cobalto, acelerador lineal, ortovoltaje). Los equipos e instalación son costos.
- Quimioterapia:** Muy difundida en nuestro medio. Tiene diferentes utilidades: Curativa, paliativa, adyuvante, neoadyuvante, metronómica, Esta última es una terapia novedosa que tiene como fundamento ser antiangiogénica. Todos sabemos que una neoplasia para duplicar su tamaño necesita de la formación de neovasos. Por lo tanto, su toxicidad es nula, ya que se emplean quimioterápicos a dosis bajas y repetidas y drogas antiinflamatorias no esteroides (Aines) la cuales actúan sobre la Cox2 inhibiendo el desarrollo de la neovascularización.
- Electroquimioterapia:** es una terapia que se basa en la electroporación, es decir someter a la neoplasia a un campo eléctrico habiéndose inyectado previamente por vía endovenosa un quimioterápico (bleomicina). El efecto del campo eléctrico permite que la bleomicina llegue al lecho tumoral con una eficacia ampliada 1000 veces. Se la utiliza en neoplasias fundamentalmente de cabeza, boca, cavidad nasal que sean irresecables o cuya extirpación alterarían la funcionalidad- También se está empleando en una instancia inicial junto a vacunas contra melanoma (terapia génica).
- Inmunoterapia:** emplea anticuerpos monoclonales. No está aún disponible en forma comercial.
- Terapia génica e inhibidores de blancos moleculares (terapias “target”):** consiste en la introducción de genes dentro de las células para tratar o prevenir el cáncer o en el bloqueo selectivo de ciertos pasos metabólicos. Ej: toceranib. Masitinib

Cuando hablamos de drogas quimioterápicas debemos conocer su mecanismo de acción, toxicidad, metabolismo, frecuencia, dosis, etc

Es fundamental que utilicemos responsablemente a las drogas quimioterápicas ya que pueden traer trastornos al operador como al medio ambiente (usar máscaras protectoras, guantes, camisolines, descartar adecuadamente el material utilizado)

Evitar las extravasaciones de las drogas endovenosas ya que éstas tienen una acción vesicante, son irritantes y provocan necrosis perivascular. Pesar al animal antes de cada aplicación del quimioterápico y calcular la dosis de acuerdo a la tabla de conversión a m² minimiza el riesgo de aumentar la toxicidad.

Las drogas quimioterapicas son no selectivas, actúan sobre las células en rápida división y no distinguen entre si son neoplásicas o son somáticas. Es por esto que las que más van a verse afectadas por el tratamiento son las células de la médula ósea, las del tracto gastrointestinal y las de la piel, debido a su alta fracción de crecimiento. Por otra parte , estas drogas tienen diferente efecto mielosupresor: potente (doxorubicina, vinblastina, ciclofosfamida), moderado (clorambucilo, 5 FU) y leve (L asparginasa, vincristina, bleomicina)

Otro punto importante es que la quimioterapia nunca debe ser usada en reemplazo a la cirugía y debe tenerse siempre presente el estado general del paciente y sus enfermedades preexistentes-

El máximo efecto de la quimioterapia se logra cuando se combinan drogas con diferente mecanismo de acción. Es el clásico ejemplo de los protocolos para linfoma (COP, CHOP, Wisconsin)

La presencia de toxicidad en pequeños animales es muy baja, esto es una real ventaja comparado a los tratamientos en medicina humana. De todas formas tenemos que considerar que existen toxicidades generales de los quimioterápicos (medular, digestiva, cutánea, alergias) y otras toxicidades particulares para cada droga : cardiotoxicidad (doxorubicina), renal (platinos), cistitis hemorrágica (ciclofosfamida), neurológica (5Fluoruracilo, vincristina)

Estas pueden clasificarse en disitintos grupos de acuerdo a su origen y mecanismo de acción:

- **Agentes alquilantes inespecíficos de ciclo celular** (ciclofosfamida, lomustina)
- **Antibióticos:** inhiben la síntesis de ADN y ARN, formando compuestos estables (doxorubicina, mitoxantrona)
- **Antimetabolitos:** interfieren en la biosíntesis de los ácidos nucleicos (5Fu)
- **Enzimas:** inhiben la síntesis proteica al privar a las células tumorales del aminoácido asparagina (L asparaginasa)
- **Hormonas:** producen interferencia con los receptores celulares que estimulan el crecimiento (prednisona)
- **Alcaloides vegetales:** causan interrupción del ciclo celular (vincristina, vinblastina)
- **Otros agentes:** carboplatino, cisplatino, pamidronato, piroxicam
- **Inhibidores de la tirosin kinasa:** actúan sobre el c kit (toceranib, masinitib, imatinib)

Agentes alquilantes: Entrecruzan el ADN, inespecíficos del ciclo celular.

- **Ciclofosfamida**

- **Formulación:** tabletas de 50mg, frascos de 200mg y 1g.
- **Dosis:** oral, 50 mg/m²/día; inyectable, 150mg/m² c/3 sem
- **Vía:** oral o endovenosa
- **Almacenamiento:** sin reconstituir a T° ambiente; reconstituida 24 hs a T° ambiente y 6 hs refrigerado
- **Toxicidad:** anorexia, vómitos, leucopenia, cistitis química
- **Indicaciones:** Linfoma, sarcoma de tejidos blandos(VAC), neoplasia mamaria(+ doxorubicina)

- **Lomustina (CCNU, Citostal)**

- **Formulación:** cápsulas 10, 40 y 100 mg.
- **Dosis:** 60 a 90 mg/m² cada 4 a 6 semanas
- **Vía:** oral
- **Almacenamiento:** T° ambiente
- **Toxicidad:** severa y rápida leucopenia, hepatotoxicidad
- **Indicaciones:** mastocitoma, linfoma y algunos tumores cerebrales (lipofílica)

Antibióticos

- **Doxorrubicina**

- **Formulación:** frascos de 10-50 mg
- **Dosis:** 30 mg/m² en perros grandes, 1mg/kg en perros menores de 10 kg cada 3 semanas. Dosis acumulativa: 180 a 240 mg/m³
- **Administración:** ev., cada 3 semanas
- **Almacenamiento:** a T° ambiente (sin diluir); refrigerada 4 meses (ya diluida)
- **Metabolismo:** hepático
- **Toxicidad:** leucopenia y trombocitopenia, cardiotoxicidad, nefrotoxica en felinos
- **Indicaciones:** linfoma, carcinoma tiroideo, carcinoma mamario, sarcoma (VAC)

- **Mitoxantrona**

- **Formulación:** 20 mg
- **Dosis:** 5,5mg/m² en perros cada 3 semanas
- **Vía:** endovenosa
- **Almacenamiento:** a temperatura ambiente; no congelar
- **Metabolismo:** hepático
- **Toxicidad:** mielosupresión moderada, no es cardiotóxica ni provoca reacción alérgica.
- **Indicaciones:** eficacia moderada en linfoma, carcinoma de cél. escamosas, carcinoma de cél. transicionales, neoplasia mamaria.

Antimetabolitos: Interfieren en la biosíntesis de los ácidos nucleicos. Inhiben las reacciones enzimáticas normales.

- **5-Fluoruracilo (5-flu)**

- **Formulación:** ampollas o frascos de 500mg y 5g; crema o solución tópica al 1-2%
- **Dosis:** 5-10 mg/kg/semana endovenosa
- **Almacenamiento:** T° amb, protegida de la luz
- **Metabolismo:** Hígado, y excretado en la orina
- **Toxicidad:** Neurotoxicidad. No usar en gatos, mielosupresión.
- **Indicaciones**
 - uso limitado por la neurotoxicidad
 - tópico: carcinoma de cel escamosas
 - ev: tumores gastrointestinales

Enzimas: Inhiben la síntesis proteica al privar a las células tumorales de la asparagina.

- **L-Asparaginasa**

- **Formulación:** frascos de 10.000 UI
- **Dosis:** 10.000-20.000 UI/m² ó 400 UI/kg semanal
- **Vía:** IM.
- **Almacenamiento:** refrigerado
- **Metabolismo:** No conocido exactamente
- **Toxicidad:** reacción alérgica y anafiláctica
- **Indicaciones:** linfoma, leucemia linfoblástica. Se puede combinar con otros agentes quimioterápicos.

Hormonas: Producen interferencia con los receptores celulares que estimulan el crecimiento.

- **Prednisona**

- **Formulación:** tabletas de 8 y 40 mg
- **Dosis:** 30-40 mg/m² diario o día por medio
- **Vía:** oral, EV
- **Almacenamiento:** T° ambiente
- **Metabolismo:** hígado y se excreta en orina
- **Toxicidad:** polidipsia, poliuria, síndrome de Cushing Iatrogénico
- **Indicaciones:** linfoma, mastocitoma

Alcaloides vegetales: Causan interrupción del ciclo celular.

- **Vincristina**

- **Formulación:** frascos ampolla de 1m
- **Dosis:** 0,5-0,7 mg/m² por seman
- **Vía:** endovenosa estrict
- **Almacenamiento:** refrigerado; preparado máximo 1 seman
- **Metabolismo:** hepático, se excreta por bili
- **Toxicidad:** neurotoxicidad, mielosupresor lev
- **Indicaciones:** TVT, linfoma, sarcoma

- **Vinblastina**

- **Formulación:** frasco ampolla 10mg
- **Dosis:** 2mg/m² semanal
- **Vía:** endovenoso estricto
- **Almacenamiento:** reconstituida y refrigerada se conserva 30 días.
- **Metabolismo:** depuración plasmática rápida, excreción biliar
- **Toxicidad:** mielosupresión marcada, extravasación necrosis tisular severa
- **Indicaciones:** mastocitoma, linfoma

Otros agentes

- **Carboplatino**

- **Formulación:** frascos de 50-150 y 450 mg
- **Dosis:** 250-300 mg/m² cada 3 semanas
- **Vía:** Ev diluido en dextrosa al 5%; intralesional; intracavitaria.
- **Almacenamiento:** estable a T° ambiente durante 2 años; reconstituida estable por 8 hs
- **Mecanismo de acción:** entrecruzamiento del ADN
- **Metabolismo:** hígado y riñon
- **Toxicidad:** mielosupresión
- **Indicaciones:** carcinomas y sarcomas (OSA)

- **Cisplatino**

- **Formulación:** frascos de 10, 50 y 100 mg
- **Dosis:** 70 mg/m² con diuresis salina 3 hs antes y 1 hs después de la administración
- **Vía:** ev, intracavitaria o intralesional
- **Almacenamiento:** seco es estable a T° amb por 20 hs, no se refrigera.
- **Mecanismo de acción:** entrecruzamiento de ADN
- **Toxicidad:** mielosupresión, nefrotoxicidad
- **Indicaciones:** carcinomas, sarcoma de partes blandas

- **Pamidronato**

- **Formulación:** frascos de 30-90 mg
- **Dosis:** 1mg/kg endovenosa por 2 hs, hacer diuresis salina 1 hs antes y 3 hs después
- **Vía:** EV
- **Almacenamiento:** T° ambiente
- **Mecanismo de acción:** bifosfonato, inhibe la metástasis ósea y la hipercalcemia.
- **Metabolismo:** excreción renal
- **Toxicidad:** náuseas, fiebre, constipación
- **Indicaciones:** MTS óseas, hipercalcemia del cáncer

- **Piroxicam**

- **Fórmula:** cápsula de 10-20 mg
- **Dosis:** 0,3 mg/kg/ día oral
- **Vía:** oral, siempre con protector gástrico
- **Almacenamiento:** a T° ambiente
- **Mecanismo:** anticarcinomatoso, antiangiogénico
- **Toxicidad:** nefrotoxicidad, irritación gastrointestinal
- **Indicaciones:** carcinomas, carcinoma de cél de transición.

Protocolos

Protocolos de quimioterapia metronómica

- **Protocolo con ciclofosfamida**
 - Ciclofosfamida 10 a 15 mg/m² oral c/ 48 hs
 - Piroxicam 0,3 mg/kg o Firocoxib 5mg/kg
- **Protocolo con clorambucil**
 - Clorambucilo 4 a 5 mg/m² oral c/ 48 h
 - Piroxicam 0,3 mg/kg o Firocoxib 5mg/kg
- **Protocolo con Imatinib**
 - Imatinib 10mg/kg oral Lunes, Miercoles y Viernes
 - Piroxicam 0,3 mg/kg oral Martes, Jueves y Sabado
 - Ciclofosfamida 10mg/m² oral Martes, Jueves y Sabado

Protocolos para linfoma

Protocolo COP	
Ciclofosfamida	50mg/m ² oral 4 días por semana o cada 48 horas o 300mg/m ² cada 3 semanas
Vincristina	0,5 mg/m ² EV una vez por semana durante 8 semanas
Prednisona	40 mg/m ² oral cada 24 horas durante la primera semana; después 20mg/m ² oral cada 48 horas durante 7 semanas

Protocolo CHOP	
Ciclofosfamida	200-300mg/m ² oral en el día 10 del ciclo
Doxorrubicina	30mg/m ² (o 1mg/kg si < 10kg) EV en el día 1 del ciclo.
Vincristina	0,75mg/m ² EV día 8 y 15 del ciclo
Prednisona	40mg/m ² cada 24hs durante la primer semana; después 20mg/m ² oral cada 48 horas en el intervalo de días del 8 al 21 del ciclo.
Trimetoprima-sulfametoxazol	15mg/kg oral cada 12 horas

Protocolo para mastocitoma

Prednisona	40mg/m ² oral cada 24 horas durante 1 semana; después 20mg/m ² oral cada 48 hs
Vinblastina	2mg/m ² cada 7 días 4 aplicaciones y luego cada 15 días

Prednisona	40mg/m ² oral cada 24 horas durante 1 semana; después 20mg/m ² oral cada 48 hs
Lomustina	60-80mg/m ² oral cada 3 a 6 semanas

Imatinib	10mg/kg oral lunes, miércoles y viernes. Se puede agregar prednisona los martes, jueves y sábado. Indispensable el uso de gastroprotectores
----------	---

Protocolos de sarcomas de tejidos blandos y hemangiosarcoma

Protocolo VAC (ciclo de 21 días)	
Vincristina	0,75 mg/m ² EV los días 8 y 15 del ciclo
Doxorrubicina	30mg/m ² EV el día 1 del ciclo
Ciclofosfamida	200-300 mg/m ² oral en el día 10 del ciclo
Trimetoprima-sulfametoxazol	15mg/kg oral cada 12 hs

Protocolo para Osteosarcoma

Carboplatino	300mg/m ² EV cada 3 semanas un total de 5 dosis
--------------	--

Doxorrubicina	30mg/m ² EV cada 3 semanas un total de 5 dosis
---------------	---