

CITOS FORUM 2

Caso Clínico:
COMBINACIÓN DE CARBOPLATINO Y TOCERANIB FOSFATO
COMO TERAPIA ADYUVANTE EN UN MELANOMA ORAL AMELÁNICO

APARATO REPRODUCTOR
DEL MACHO PARTE I: PRÓSTATA

El Observatorio



EDICIÓN

Edición / Dirección / Área Oncológica: Pablo Cigüenza del Ojo
Responsable de la Sección Oncología Paso a Paso: Ricardo Ruano

Colaboradores: Daniel Borrás
Beatriz Cuenca Espinosa

Diseño & Maquetación: Pablo Ballesteros

Comité Científico:
Pablo Cigüenza del Ojo
Beatriz Cuenca Espinosa

Publicidad : citos-marketing@cidvet.com
Dudas & Sugerencias : citos-buzondudas@cidvet.com
Contacto para enviar Casos Clínicos, Artículos : revistacitos@cidvet.com

ISSN 2340-2849
Todos los derechos reservados.

Quedan prohibidas, sin previa autorización expresa y escrita de CITOS, la reproducción o distribución, total o parcial, por cualquier medio o procedimiento, de los contenidos de esta publicación ni incluso haciendo referencia a la origen de los mismos.

CITOS no se responsabiliza, ni necesariamente comparte el contenido y las opiniones vertidas por los autores en los trabajos publicados.

Busqueda BIBLIOTECA NACIONAL:
Título clave: Citos
Revista C I T O S editada en Madrid

EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CONGESTIVA
UPCARD® HACE SU VIDA MÁS FÁCIL

ELIMINA EL LÍQUIDO QUE SOBRA



NUEVO



UpCard[®]
Torasemida

EL DIURÉTICO CON SABOR, UNA VEZ AL DÍA.

El cumplimiento del tratamiento es clave en cardiología.

UpCard es la primera torasemida específicamente diseñada para perros.

Innovación veterinaria en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

- Altamente eficaz
- Comprimidos con sabor a beicon
- Efectos rápidos y visibles

UpCard 0,75 mg - 3 mg - 7,5 mg - 18 mg comprimidos para perros: Cada comprimido contiene: Sustancia activa: UpCard 0,75 mg 0,75 mg de torasemida; UpCard 3 mg 3 mg de torasemida; UpCard 7,5 mg 7,5 mg de torasemida; UpCard 18 mg 18 mg de torasemida. **Indicaciones de uso:** Para el tratamiento de los signos clínicos, incluyendo edema y derrame relacionados con la insuficiencia cardíaca congestiva. **Contraindicaciones:** No usar en casos de insuficiencia renal. No usar en caso de deshidratación severa, hipovolemia o hipertensión. No usar concomitantemente con otros diuréticos de asa. No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o a algún excipiente. **Precauciones especiales para su uso en animales:** En perros que presentan crisis aguda con edema pulmonar, derrame pleural y/o ascitis que requiere tratamiento de emergencia, debe considerarse el uso de medicamentos inyectables previo al inicio del tratamiento con diuréticos orales. Debe monitorizarse la función renal, el estado de hidratación y los electrolitos séricos: - Al inicio del tratamiento; - Desde las 24 horas a 48 horas después del inicio del tratamiento; - Desde las 24 horas a 48 horas después del cambio de dosis; - En caso de reacciones adversas. Mientras el animal esté en tratamiento, estos parámetros serán monitorizados a intervalos muy regulares de acuerdo con la evaluación beneficio-riesgo realizada por el veterinario responsable. La torasemida se usará con precaución en los casos de diabetes mellitus, y en perros en los que previamente se hayan prescrito dosis altas de un diurético de asa alternativo. En perros con desequilibrio electrolítico y/o de agua preexistente, antes del tratamiento con torasemida, debe corregirse esta situación. El tratamiento con torasemida no se iniciará en perros ya clínicamente estables con un diurético alternativo para el tratamiento de los signos de insuficiencia cardíaca congestiva, excepto cuando esté justificado y teniendo en cuenta el riesgo de desestabilizar la situación clínica y de provocar reacciones adversas como se indica en Reacciones adversas del Sumario de Características del Producto. **Precauciones específicas que debe tomar la persona que administre el medicamento veterinario a los animales.** Las personas con hipersensibilidad conocida a torasemida u otras sulfamidas deben administrar el medicamento veterinario con precaución. Este medicamento puede causar un aumento de la micción y/o trastornos gastrointestinales si es ingerido. Mantener los comprimidos en el blíster y los blíster en la caja hasta ser administrado. En caso de ingestión accidental, especialmente en niños, consulte con un médico inmediatamente y muéstrele el prospecto o la etiqueta. Uso veterinario - medicamento sujeto a prescripción veterinaria. N.º autorización de comercialización: EU/2/15/184. Encontrará información detallada sobre este medicamento en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/>).

vetoquinol
ACHIEVE MORE TOGETHER

INDICE

Editorial >pág 6.

CITOS FORUM 2 >pág 7.

Caso Clínico

COMBINACIÓN DE CARBOPLATINO Y TOCERANIB FOSFATO

COMO TERAPIA ADYUVANTE EN UN MELANOMA ORAL AMELÁNICO >pág 11.

APARATO REPRODUCTOR

DEL MACHO PARTE I: PRÓSTATA >pág 30.

ABORDAJE ANTIANGIOGÉNICO PARA EL TRATAMIENTO

DE LOS TUMORES NASALES CANINOS >pág 35.

El Observatorio >pág 37.



Disuelve eficazmente



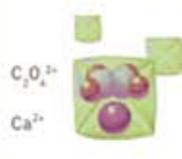
los urolitos de estruvita.

¿QUÉ SIGNIFICA SATURACIÓN DE ORINA?

ESTRUVITA



OXALATO



Para que se produzca la formación de cristales y cálculos urinarios, debe haber una concentración suficientemente alta de minerales en la orina.

En estos casos, se dice que la orina está «saturada».

¡ELIGE SEGURIDAD URINARIA CON ROYAL CANIN!

ROYAL CANIN ha llevado a cabo más de 14.000 ensayos a fin de evaluar el impacto que la dieta puede tener en la saturación de la orina.



Cuando un envase de alimento tiene este logo, **significa que la dieta está especialmente elaborada para garantizar una orina que presente unas condiciones desfavorables para la formación de cristales de estruvita y oxalato.**



Pablo Cigüenza del Ojo.
Edición / Dirección / Área Oncológica

Competencia no, llámalo compañero.

¿Competencia?, desde no hace mucho tiempo escucho esta palabra muy a menudo, y tengo que reconocer una cosa, estoy muy cansado de ella, y de la gente que la usa hasta la saciedad, desgastando su significado hasta generar uno completamente diferente, manipulado e interesado.

No entiendo por qué cuando un compañero de profesión se dedica a lo mismo que nosotros deja de ser compañero para pasar a ser competencia, con todo lo que parece implica esta palabra. Sé que sabéis de qué hablo, todos, quien más quien menos, hemos estado en alguna conversación en la que sale la frase "es mi competencia", y por lo que parece, no hace falta decir más.

Para mí, todo el mundo tiene derecho a dedicarse al campo de la veterinaria que quiera, por mi parte tendrá todo mi apoyo y ninguna objeción. Entiendo que este compañero ha encontrado las mismas motivaciones que yo para aprender más de una especialidad, o intentar especializarse, y que el mero hecho de que yo encontrase esas motivaciones primero no me da ningún derecho a vetarlo, a cercar la especialidad como si fuese mía y sólo mía.

Mientras sus motivaciones sean las de aprender, mejorar sus prácticas veterinarias para mejorar el servicio al paciente, todo mediante el uso de buenas artes profesionales, éticas y morales, nada que objetar, seguirá siendo un compañero como antes.

Si los mismos esfuerzos que se emplean para proteger lo que uno ha auto asumido como suyo y evitar que nadie más entre, se emplearan a que todos los que quieran dedicarse a una especialidad lo hicieran con garantías de calidad de formación, cantidad de conocimientos, en respeto al compañero, a la especialidad, a la Profesión...estaríamos hablando de otra cosa muy distinta de lo que tenemos ahora, y la Veterinaria alcanzaría un nivel impresionante.



CITOS FORUM 2.
 Este 5 de mayo en Madrid celebramos las II Jornadas Oncológicas CITOS FORUM, sobre Sarcomas de Tejidos Blandos.

Personalmente ha sido una experiencia increíble, llena de satisfacciones, muy cansada y un poco estresante a veces, pero estupenda. Ya os imagináis que no es nada fácil organizar este tipo de cosas, hay que estar en muchos frentes a la vez y no perder ninguno de vista, creo que salió todo muy bien, pero como siempre, cada año se van aprendiendo cosas nuevas, y como se dice, la experiencia es un grado, y de cara al año que viene intentaremos cambiar algunas cosas.

Para esta segunda edición se hizo unas pre jornadas de mañana, las cuales en primer lugar se ofreció un taller de citología sobre sarcomas, de la mano de Elena Martínez de Merlo. Las valoraciones fueron espectaculares, todos los presentes dieron muy buena nota. La combinación de Elena como ponente y la posibilidad de disfrutar de la microscopía de Olympus fue sencillamente perfecta (nuevamente gracias a Olympus por ayudarnos y cedernos un microscopio y cámara).



Más de 100 veterinarios de todas partes de España se reunieron para pasar unas cuantas horas aprendiendo de la mano de ponentes de lujo.

Tres horas muy amenas donde caso a caso los asistentes pudieron repasar o aprender a reconocer los criterios celulares para diferenciar sarcomas de distintos grados, e incluso a reconocer determinados tipos que si se pueden diagnosticar mediante citología (liposarcomas, sarcomas de células gigantes, rhabdomiomas...).

preguntar, al final fue tan provechosa como la edición anterior. No siempre se tiene a tanto ponente de tanta calidad juntos en una mesa dispuestos a contestar todas las dudas del público.



La segunda parte de la mañana fue una charla sobre Hemangiosarcoma cutáneo canino de la mano de Víctor Domingo y Ricardo Ruano, las valoraciones fueron buenas, y eso que lo tenían complicado después del taller anterior y que ya llevábamos varias horas encima.

Tras un merecido descanso se iniciaron las Jornadas propiamente dichas, con los ponentes Francisco Borrego, Elena Martínez de Merlo, Noemí del Castillo, Manuel Jiménez, Daniel Borràs y Víctor Domingo. Nuevamente gracias a ellos por venir y participar. Las charlas muy bien valoradas por los asistentes, principalmente las de Elena, Francisco y Manuel. Desde mi punto de vista tuvieron mucho nivel, y eso se ha notado en las valoraciones y en los comentarios, todos agradeciendo el esfuerzo de los ponentes por concentrar tanta información de nivel en 25 minutos de charla. Fueron dos horas y media sensacionales.

La mesa redonda fue el plato final, y a pesar de que costó un poco que los asistentes arrancaran a

En resumen, otro año más fue todo muy bien, otra experiencia buena que me motiva, como no puede ser de otra manera, a preparar las Jornadas CITOS FORUM III'17, las cuales ya he empezado a organizar.

Durante las Jornadas se repartieron unas encuestas de satisfacción para ver un poco en qué cosas se pueden mejorar, y ¡como son anónimas no puedo contestar a cada uno!, así que las analizo a continuación:

1.- El principal punto era que la parte de la mañana fue para pocas personas y muchos se quedaron con las ganas de venir. Además, de cara a los que vienen de fuera de Madrid, es más asequible venir para un día entero que para una tarde.

Totalmente de acuerdo en este punto. La explicación es sencilla. Como muchos sabéis, y otros os enteraréis, CITOS FORUM es un proyecto que está organizado completamente por mí, y soportado en parte por los patrocinadores y en parte por mí,

esto implica que las cosas se vayan haciendo poco a poco, por muchas razones, pero principalmente por logística. No sabía cómo iba a ser aceptado el taller y la charla de la mañana, por lo que decidí hacer una pequeña prueba para valorarlo, y visto lo visto, para el año que viene se ampliarán las plazas de manera importante.

2.- Otro punto que se mencionó mucho es que las Jornadas son cortas, que deberían ser de fin de semana entero.

Reconozco que la tentación está ahí, pero convertirse en congreso no es la intención de las Jornadas. El objetivo es que sea un monográfico de un tumor o grupo de tumores muy concretos donde se hable, en primer lugar, de los aspectos principales de su biología, diagnóstico y tratamiento para después debatir con los expertos dudas de las charlas y aspectos novedosos y actuales.

Esto se une con otra cuestión sobre el tiempo de los ponentes, que parece corto. Yo creo que no, si os fijáis, hay muchas charlas de una hora en congresos varios sobre un tumor, y en esa hora se habla de todos los aspectos del tumor, aquí son entre dos horas y media y tres horas, así que el tiempo es suficiente, otra cosa es que el ritmo de cambio de ponentes parezca un poco estresante... algo haremos al respecto el año que viene.

3.- Varios comentaron que para los estudiantes debería ser gratis

De verdad que me encantaría, de hecho, a través de los foros y de los ponentes, se regalaron 10 entradas. Pero sinceramente, no se podían más, la razón es la de siempre, que sea gratis para el estudiante no quiere decir que sea gratis para la organización, en mi caso, sólo una persona, jejeje.

4.- Ir cambiando la ciudad de celebración
Estaría genial lo reconozco, pero logísticamente me es imposible, ya que no dispongo de delegaciones en otras ciudades, y organizar esto a distancia es complicado.

5.- Cosas varias de la ubicación.
Aquí hay un abanico muy grande cosas que algunas se pueden solventar, pero otras no. Respecto a la megafonía, se mejorará para el año que viene, me aseguraré de que el número de micrófonos sea el adecuado.

Respecto a las sillas... es que parece un tema fácil de solucionar, pero creerme que es complicado, porque los hoteles no suelen tener sillas con apoyabrazos para poner un cuaderno. La otra solución eran mesas para los asistentes, pero poner mesas para ciento y pico quitaba mucho espacio a la sala, espacio que este año no teníamos. Intentare solucionarlo.

La ubicación...esto es muy muy difícil. Lo ideal es que sea fuera de la zona de parquímetro, y de fácil aparcamiento, combinado con parada de metro y autobús al lado y cerca del aeropuerto y estación de tren. Esto en Madrid es complicado, por no decir imposible, juntar todo esto en un hotel es muy complicado, pero bueno veremos que se puede hacer, al empezar ya a organizar las III Jornadas tendré más tiempo de buscar "El Hotel" jejeje.





¡ MUÉVETE YA !

**POR EL BIENESTAR DE TU PERRO
LIBÉRALO DE LA OSTEOARTRITIS**

Previcox
firocoxib

MERIAL
UNA COMPAÑÍA SANOFI

PREVICOX® 57 MG Y 227 MG, comprimidos masticables para perros. CADA COMPRIMIDO CONTIENE Firocoxib 57 mg o Firocoxib 227 mg, óxidos de Hierro (E172) y Caramelo (E150i). Indicación: Alivio del dolor y de la inflamación asociada a la osteoartritis en el perro. Alivio del dolor postoperatorio y la inflamación asociada a la cirugía de tejido blando, ortopédica y dental en perros. Contraindicaciones: No utilizar en perros gestantes o en lactación. No utilizar en animales de menos de 10 semanas de edad o de menos de 3 kg de peso. No utilizar en animales que padezcan hemorragia gastrointestinal, disfunción sanguínea o trastornos hemorrágicos. No utilizar con corticosteroides o con otros AINEs. Reacciones adversas: Ocasionalmente se han observado emesis y diarrea. Estas reacciones son generalmente transitorias y reversibles cuando se suspende el tratamiento. En muy raras ocasiones, se han notificado casos de trastornos hepáticos y/o renales en perros a los que se les había administrado la dosis de tratamiento recomendada. Es posible que una proporción de estos perros padecieran una enfermedad hepática o renal subclínica antes del inicio de la terapia. En raras ocasiones, se han notificado casos de trastornos del sistema nervioso en perros tratados. Como sucede con otros AINEs, pueden producirse reacciones adversas graves que, en muy raras ocasiones, pueden ser mortales. Dosificación, vía y forma de administración: 5 mg/kg una vez al día. Osteoartritis: La duración del tratamiento dependerá de la respuesta observada. Debido a que los estudios de campo estuvieron limitados a 90 días, un tratamiento de larga duración deberá ser examinado con cuidado y bajo supervisión veterinaria regular. Alivio del dolor postoperatorio: Duración del tratamiento de hasta 3 días según sea necesario, empezando aproximadamente 2 horas antes de la intervención. Después de una intervención quirúrgica ortopédica y dependiendo de la respuesta observada, se podrá continuar con el tratamiento utilizando la misma pauta de dosificación diaria después de los 3 primeros días, siguiendo el criterio veterinario. Administración por vía oral: Los comprimidos masticables Previcox son óptimos para asegurar una dosificación precisa y conveniente antes de ahuyar y caramelo para facilitar su administración. Los comprimidos pueden ser masticados o no con el alimento. No exceder la dosis recomendada. Precauciones especiales: El uso en animales muy jóvenes o en animales con insuficiencia o confirmación de insuficiencia renal, cardíaca o hepática puede conllevar un riesgo adicional. En este caso, si no se puede evitar el uso, estos perros requerirán un cuidadoso control veterinario. Evitar el uso en animales deshidratados, hipovolémicos o hipotensos ya que existe un riesgo de aumento de la toxicidad renal. Debe evitarse la administración simultánea de sustancias activas potencialmente nefrotóxicas. Este producto debe usarse bajo estricto control veterinario cuando exista riesgo de hemorragia gastrointestinal, o si el animal ha mostrado anteriormente intolerancia a los AINEs. Antes de iniciar el tratamiento, y periódicamente, se recomienda realizar las pruebas adecuadas para establecer los parámetros bioquímicos hepáticos o los parámetros basales renales. Interacción con otros medicamentos: Un tratamiento previo con otros antiinflamatorios puede provocar la aparición o la agravación de los efectos adversos, por lo tanto se recomienda mantener un periodo de al menos 24 horas sin ningún tratamiento antes de comenzar el tratamiento con Previcox. La duración de este periodo de transición debe, no obstante, adaptarse en función de las propiedades farmacológicas de los productos utilizados anteriormente. No administrar Previcox simultáneamente con otros AINEs o con glucocorticoides. Cualquier ulceración del tracto gastrointestinal puede ser exacerbada por los corticoides en animales a los que se administran AINEs. El tratamiento simultáneo con moléculas que muestren una acción sobre el flujo renal, como por ejemplo diuréticos o inhibidores del enzima de conversión de la angiotensina (ECA), debe estar sujeta a control clínico. Debe evitarse la administración simultánea de sustancias activas potencialmente nefrotóxicas ya que puede haber un aumento del riesgo de toxicidad renal. Debido a que los productos anestésicos pueden afectar la perfusión renal, deberá considerarse la posibilidad de utilizar una técnica con flujos de perfusión durante la intervención a fin de disminuir las potenciales complicaciones renales cuando se utilicen AINEs durante el periodo postoperatorio. El uso simultáneo de otras sustancias activas con un alto grado de unión a proteínas, puede competir con firocoxib en la unión con éstas y provocar efectos tóxicos. Presentaciones: Caja de cartón con uno, tres o dieciocho blíster de 10 comprimidos cada uno. Fecha en que fue aprobado el prospecto por última vez: Encontrará información detallada sobre este medicamento en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> Titular de la autorización de comercialización: MERIAL, 29 avenue Tony Garnier 69007 Lyon. EMEA nº EU/2/04/045/001-006, EU/2/04/045/008-009. USO VETERINARIO - MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN VETERINARIA

COMBINACIÓN DE CARBOPLATINO Y TOCERANIB FOSFATO COMO TERAPIA ADYUVANTE EN UN MELANOMA ORAL AMELÁNICO

Miguel de la Virgen. (LV, CPCert Oncology)

Partiendo de un diagnóstico presuntivo mediante Citología, se llegó al diagnóstico definitivo de melanoma oral amelanico mediante técnica inmunohistoquímica.

Se planteó una terapéutica trimodal mediante hemimaxilectomía rostral unilateral, quimioterapia adyuvante con Carboplatino a dosis estándar de 300mg/m² en combinación con un inhibidor tirosin-kinasa (Toceranib fosfato) a una dosis de 2.65mg/kg y un inhibidor selectivo COX-2 (Mavacoxib) a una dosis de 2mg/kg cada 30 días.

Indudablemente el melanoma oral es el tumor oral maligno más frecuente en la especie canina, con un reconocido comportamiento agresivo y tasas de recurrencia y metástasis muy elevadas. Asociado tradicionalmente con un pronóstico pobre.

Está tomando relevancia en los últimos tiempos, la idea de que posiblemente la asociación de agentes citotóxicos a inhibidores de dianas terapéuticas pueda tener un efecto sinérgico^{32 II 38 1}. En este caso concreto la asociación de Toceranib fosfato, Mavacoxib y Carboplatino fue segura y bien tolerada con resultados muy satisfactorios.

LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanino aminotransferasa
AST	Aspartato aminotransferasa
AINE	Antiinflamatorio no esteroide
COX-1	Ciclooxigenasa 1
COX-2	Ciclooxigenasa 2
H-E	Hematoxilina-Eosina
HPF	High Power Field
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina



IHQ	Inmunohistoquímica
ITK	Inhibidor tirosin-kinasa
LLD	Latero-lateral derecha
LLI	Latero-lateral izquierda
lpm	Latidos por minuto
NSE	Neuron-specific enolase
PAF	Punción con aguja fina
PAAF	Punción aspiración con aguja fina
RM	Resonancia magnética
rpm	Respiraciones por minuto
TC	Tomografía Computerizada.
TLE	Tiempo libre de enfermedad
TS	Tiempo de supervivencia
VD	Ventrodorsal
VEGF	Vascular endothelial grow facto

1 Introducción al caso

El paciente fue remitido por un compañero que remite habitualmente pacientes a nuestro Servicio de Oncología y Citodiagnóstico. El motivo de la primera visita fue por un bulto en la boca. Aunque el animal está “perfecto”, nos comenta que está enfermo del corazón y tiene además artrosis en un codo. Con todo hace vida normal, siendo un animal muy feliz.

1.1 Historia clínica y anamnesis

En la primera consulta se realizó anamnesis e historia clínica detallada. El paciente es un canino macho entero, mestizo de Beagle, de 11 años de edad. Pesaba 19kg y condición corporal de 4/5. Pasa el día en una finca de invernaderos y duerme en interior.

No tiene acceso a la zona de pesticidas y herbicidas, aunque sí a los invernaderos donde



se aplican. Convive con otro perro de edad similar, ambos consumen dieta comercial senior (Eukanuba®); correctamente vacunados y desparasitados.

Actualmente en terapia para artrosis y valvulopatía mitral. Mediante un AINE, Mavacoxib (Trocoxil, Zoetis Belgium SA) a 2mg/kg cada 30 días (1 comprimido de 30mg/mes). También un vasodilatador tipo IECA, Benazeprilo (Fortekor, Novartis SA) a 0.25mg/kg cada 24h (1 comprimido de 5mg/día). Ambos procesos perfectamente controlados.

1.2 Exploración física

Detectamos deformación en articulación húmero-cubital derecha, con apoyo lateralizado y alteración en la marcha. Periodontitis temprana (estadio 2/4 enfermedad periodontal) y masa gingival rosada de 2,2cm en la región labial dorsalmente al canino maxilar izquierdo.

Palpación abdominal sin organomegalias. Auscultación pulmonar y cardíaca normales: murmullo broncovesicular y 28 respiraciones/60s (10-30 rpm), 132 latidos/60s (80-140 lpm). Temperatura de 38.5° C (38-39,2° C).

Presión arterial sistólica de 115 mmHg (<180 mmHg) y diastólica de 60 mmHg (<120 mmHg), determinación indirecta con petMAP®.

1.3 Aproximación al diagnóstico presuntivo

La lista de problemas se reducía a: obesidad, enfermedad periodontal y masa oral. Con un diagnóstico diferencial que engloba las cuatro neoplasias orales más frecuentes en el perro^{[2] [44]}:

- Melanoma oral
- Carcinoma de células escamosas

-Fibrosarcoma

-Épulis (Ameloblastoma acantomatoso)

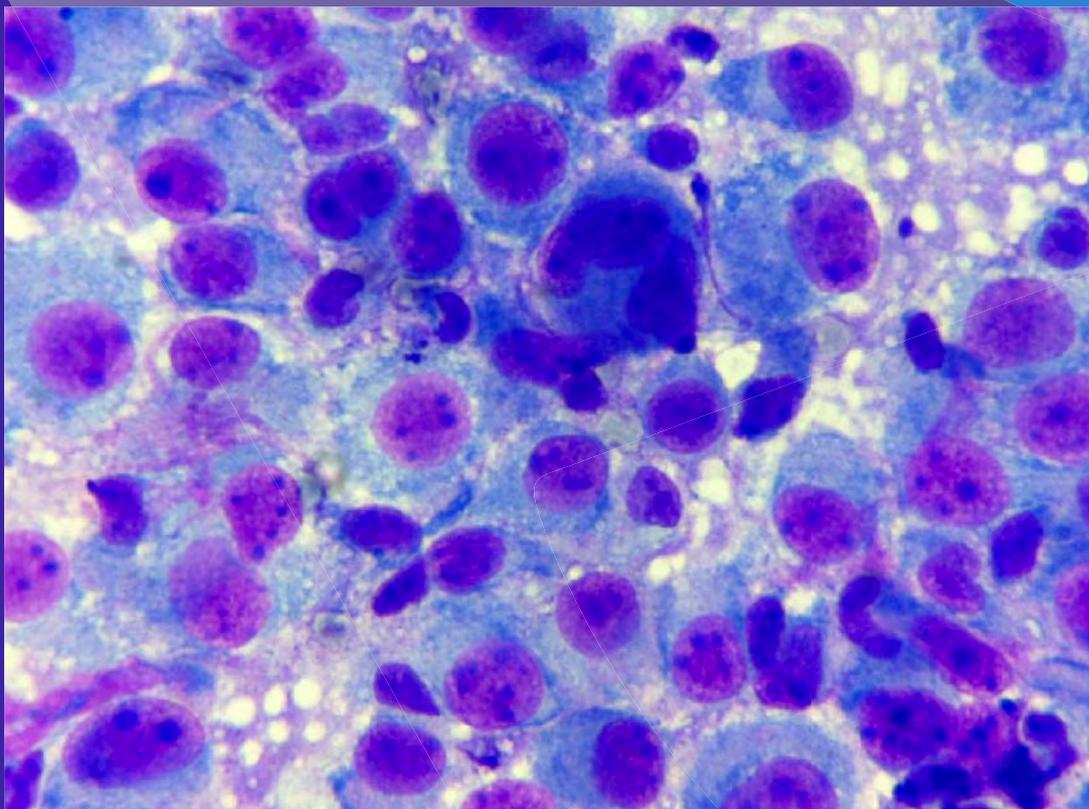
El melanoma es el tumor oral más frecuente^{[19][36][43][45]}. Aunque, Todorov et al. (1979) encontraron sobrerrepresentado el carcinoma de escamosas^[48].

1.4 Técnicas complementarias y estadiaje básico

1.4.1 Citología

Se realizó una PAF de la masa y de ambos linfonodos submandibulares. La punción se llevó a cabo con aguja hipodérmica de 23Gx25mm (azul) sin aplicar aspiración, depositando el material en el portaobjetos con una jeringa de 5 mL. La extensión se realizó mediante técnica de aplastamiento o “squash” siguiendo la secuencia del Anexo 1. Secado al aire y tinción con DiffQuick, proceso en Anexo 1. El estudio citológico se hizo en el propio centro (Anexo 2).

Figura 1- Imagen citológica de la masa oral. Población celular muy anaplásica sin gránulos de melanina y con manifiestos criterios nucleares de malignidad. Imagen citológica compatible con melanoma oral amelanítico 100x (Fotografía original).





En la Figura 1 se indentificó una población formada por células de hábitos epiteliales, discretas y mesenquimales marcadamente indiferenciadas. Los criterios citológicos que consistentemente indican malignidad son: anisocitosis, anisocariosis, nucleolos aberrantes y pleomorfismo marcado^{[5][45]}. Además de otros que resumimos en la Figura 2. Algunas células exhibían gránulos oscuros, posiblemente melanina, (Anexo 3).

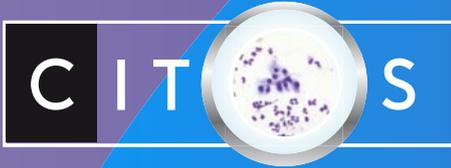
Figura 2- Resumen de los criterios de malignidad encontrados en la preparación citológica. Nótese en **negrita** resaltados los más significativos.

NUCLEARES	CITOPLASMÁTICOS	POBLACIÓN
Anisocariosis	Vacuolización	Anisocitosis
Cariomegalia marcada	*Gránulos de melanina	Pleomorfismo
Nucleolos aberrantes	Anaplasia	
Multinucleación	Celularidad elevada	
Patrón de cromatina laxa		

La imagen citológica es compatible con un melanoma oral (Anexo 2). Esta técnica se correlaciona un 78% con la Histología (Char et al. 1991)^[10]; en la que sin duda, debe basarse el diagnóstico definitivo. La Citología se utiliza como *screen* antes de la biopsia^[21], siendo preferida para buscar metástasis en linfonodos. Estas no se asocian a linfadenomegalia en un 40% de casos (Williams y Packer 2003)^[51].

Las preparaciones de linfonodos, no manifestaron alteraciones en la población. Formada por linfocitos, acompañados discretamente por células plasmáticas y polimorfonucleares; conservando las proporciones (linfocitos 75-85%). No se localizaron células de otro tejido, hallazgo típico de metástasis y malignidad^[45].

Langenbach et al. (2001)^[26], reportaron una sensibilidad y especificidad (100% y 96% respectivamente) y por otro lado, Herring et al. (2002)^[24], confirmaron una correlación del 90.5% con la Histología, para detección de metástasis linfática^[21]. Pero también



observaron que un 45.5% de las metástasis se producían en linfonodos no evaluables (retrofaríngeos medios)^[24]. Las técnicas avanzadas de imagen (TC o MR) son por tanto, fundamentales durante el estadiaje.

1.4.2 Radiografía

Para detectar metástasis en otro órgano diana, el pulmón, realizamos un estudio radiológico del tórax en 3 proyecciones, con ausencia de alteraciones radiológicas evidentes (Anexo 4). Salvo linfadenomegalia esternal, compatible con reactividad o metastástasis abdominal en bazo. Se adjunta el informe resumido (Anexo 5).

Ghirelli et al. (2013) indican una sensibilidad del 95.2% del TC para detectar cambios óseos y del 90.4% para invasión de tejidos blandos, frente a un 80.9% y un 30% de la radiografía^[18].

2 Estadio clínico

Los estadiajes en Oncología deben incluir, análisis de sangre (hemograma y bioquímica sérica). No reveló anormalidades (Anexo 7 con valores de referencia). Normalmente los pacientes oncológicos son geriátricos, en los que coexisten varias afecciones.

Era interesante un TC de cabeza y tórax, para descartar metástasis y para planificar la cirugía. Pero la propietaria se mostró reticente a la anestesia, conociendo las ventajas y consecuencias, se desestimó esta opción. A falta de pruebas avanzadas de imagen, establecimos al menos estadio II (T2 N0 M0) según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (Anexo 6).

3 Terapéutica

3.1 Primer abordaje terapéutico

Las pruebas complementarias indicaban compatibilidad con melanoma oral amelanótico,

sin evidencias de metástasis. Así la primera línea terapéutica era la cirugía con márgenes amplios^[50]. Sigue siendo la modalidad terapéutica que ofrece mayor TLE y TS^{[41][49]}. Además la maxila rostral permite conseguir márgenes completos mediante hemimaxilectomía rostral unilateral^[40].

Para que los propietarios entiendan las repercusiones estéticas y funcionales, mostramos fotos con resultados de cirugías similares. En el caso de la hemimaxilectomía rostral unilateral, los resultados son excelentes^[17] (Figura 3).

Para la intervención quirúrgica se citó en ayuno de 12 horas. Habitualmente hacemos análisis de sangre y radiografías de tórax antes de anestesiarse, pero se habían realizado recientemente (Anexo 4 y Anexo 7) y no se repitieron.

El protocolo anestésico fue uno estándar para pacientes cardiopatas (Anexo 8). Se posicionó en decúbito lateral derecho, con abre bocas. La cavidad oral fue preparada con solución de Povidona yodada y solución salina estéril al 50%.

Se planificaron márgenes de 1cm^[14], aunque también están indicados 2cm^[49] o más. La cirugía se describe en la bibliografía correspondiente^[23]. Sin entrar en detalles, describimos los puntos clave en el Anexo 10.

A las 24h se dio el alta y se pautó terapéutica ambulatoria (Anexo 9). Revisamos a las 48h y después semanalmente hasta confirmar completar la cicatrización.

Figura 3 Aspecto del resultado estético inmediatamente al finalizar la hemimaxilectomía rostral unilateral. (Imagen original).



4 Diagnóstico definitivo

La pieza quirúrgica, Figura 4, macroscópicamente midió 3.5x2.05cm, superficie rosada y brillante, consistencia dura y bien adherida. Se remitió a Anatomía Patológica fijada en abundante solución de formol al 10%, en un bote plástico de boca ancha y cierre hermético, debidamente rotulado. No se orientó, ni los bordes fueron marcados.

Figura 4 Aspecto macroscópico de la pieza quirúrgica que se remitió al laboratorio de Anatomía Patológica. (Imagen original)

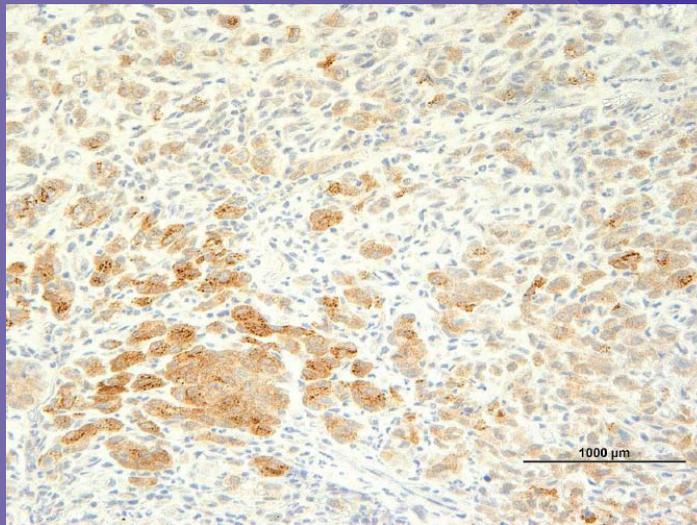


Se procesó histológicamente (H-E), microscopía adjunta (Anexo 13), y fue evaluado por el Patólogo. Quien emitió un informe (Anexo 11) de tumor anaplásico de alto grado con signos de agresividad. Exhibía cariomegalia marcada, núcleos aberrantes e índice mitótico elevado (6/HPF). La anaplasia no permitía clasificarlo morfológicamente. Como principal diagnóstico diferencial indicó el melanoma aunque recomendó realizar IHQ para confirmarlo. En un segundo examen (Anexo 12) se determinó una exéresis completa.

Por regla general los melanomas son negativos a marcadores de sarcomas como desmina y vimentina, aunque suelen ser positivos a S-100. También son negativos para anticuerpos de marcaje epitelial como citoqueratina^[40].

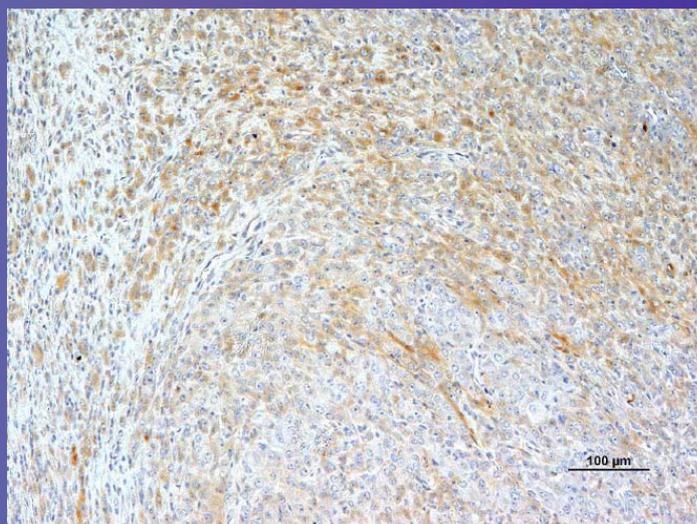
Obtuvo positividad >20% a Melan A (Figura 5 y Anexo 15). Smedley et al. (2011) sugieren que es uno de los más específicos y sensible (100% y 81.6%) para melanomas amelanícos^[44].

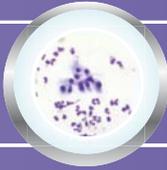
Figura 5- Microfotografía de la tinción IHQ del melanoma oral amelanico con el anticuerpo Melan-A, con más del 20% de células positivas (coloración marronácea). 100x Imagen original cortesía del Dr. Vilafranca M.



También fue positivo a S-100, 30% (Figura 6 y Anexo 16). En el mismo estudio establecen que S-100 es sensible (81.6%) para marcaje de neoplasia melanocíticas, pero poco específico (<20%); pudiendo teñir neoplasia sarcomatosas^[44], específicamente tumores de vaina nerviosa periférica (Chijiwa et al. 2004)^[11].

Figura 6- Microfotografía de la tinción IHQ del melanoma amelanico con el anticuerpo S-100, con un 30% de células positivas en marcaje citoplasmático (coloración marronácea). 100x Imagen original cortesía del Dr. Vilafranca M.





Con resultado positivo a estos dos marcadores la confirmación de melanoma amelanico es altamente probable. El factor VIII, es un anticuerpo específico de sarcomas derivados del endotelio vascular como hemangiosarcoma; para el cual no hubo marcaje celular.

No siempre es fácil, están descritos melanomas melánicos negativos a Melan A y positivos a S-100^[25]. Se acepta que asociando varios marcadores, la sensibilidad y especificidad aumentan, mejorando los diagnósticos (Smedley et al. 2003)^[44].

3.2 Segundo abordaje terapéutico

El animal presentaba un estado general muy bueno y planteamos la terapia adyuvante 21 días después de la cirugía.

Tradicionalmente se recomiendan derivados del platino como el Carboplatino^[37]. Fundamentado en una tasa de respuesta del 28% en melanomas orales no quirúrgicos (Rassnick et al. 2001). Se ha publicado que el Carboplatino no contribuye a prolongar el TS y TLE cuando se utiliza radioterapia^{[30][35]}. Aunque en pacientes que no van a recibirla, Dank et al. (2012) sostienen que aumenta el TLE, comparable a la radioterapia. Brockley et al. (2013) y Boston et al. (2014) lo rebaten^{[7][8]}.

Por una parte el centro de radioterapia más próximo, está ubicado en Lugo, a unos 800km. Y por otra parte la propietaria no consentía la anestesia para aplicar la radioterapia. Fue taxativa y la radioterapia quedó desestimada.

La quimioterapia a pesar de la información, tampoco le convencía. Así que nos preguntó por opciones menos “agresivas”. Nos planteamos si las terapias por vía oral podrían ser útiles.

Taylor et al. (2007) postulan que el melanoma oral sobreexpresa el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Así Murakami et al. (2010) describen sobreexpresión de



KIT^[29]. Ambos dianas terapéuticas de Toceranib fosfato^[47].

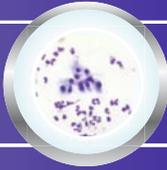
Figura 7- Relación de receptores inhibidos por Toceranib fosfato con los consiguientes efectos terapéuticos^[3] || 27 || 34].

RECEPTOR	FACTOR	PAPEL	INHIBICIÓN
VEGFR (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular)	VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)	Migración y proliferación endotelial	Antiangiogénesis
PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	Migración y proliferación endotelial	Antiangiogénesis
C-Kit (receptor del factor de crecimiento de células madre)	SCF (factor de crecimiento de células madre)	Promotor tumoral	Antiproliferativo

A propósito, Bernabe et al. (2013) indican que 2.5 - 2.75mg/kg de Toceranib fosfato alcanzan concentraciones terapéuticas, siendo seguro y efectivo frente a algunos tumores no mastocíticos^[4]; como por ejemplo respuestas completas en melanomas^[15].

Al hilo existen estudios (Pires et al. 2010), donde determinan expresión de COX. Concretamente sobreexpresión de COX-2 relacionada con capacidad de metástasis^[33]. La inhibición de COX ofrece una diana terapéutica interesante, y existen evidencias de que la inhibición de COX-2 induce apoptosis en líneas celulares (Seo et al. 2014)^[42]. La terapia metronómica puede modular su progresión. El trabajo de Choisunirachon et al. (2013) demuestra que la quimioterapia metronómica reduce la neovascularización^[12].

Sopesando las opciones, llegamos al consenso de iniciar una terapia basada en un AINE selectivo COX-2 que ya tomaba, más 50mg de Toceranib fosfato (Palladia, Zoetis Belgium SA) a una dosis de 2,65mg/kg tres días por semana (1 comprimido de 50mg Lunes, Miércoles y Viernes). El manejo de eventuales efectos adversos o toxicidad se recoge en el Anexo 17.



Y se citó en 30 días, haciendo controles semanales vía telefónica. Antes de la fecha prevista, acudieron a consulta. La dueña parecía optimista de ver la calidad de vida, y pidió información sobre quimioterapia tradicional. Quiso empezar con la primera dosis de Carboplatino. Se realizó un control analítico (Anexo 7), que no manifestaba alteraciones (valores de referencia anexados).

El carboplatino fue administrado a $300\text{mg}/\text{m}^2$ (Carboplatino Teva, Teva Genéricos España SL, Madrid) como 21.5mL disueltos en un vial de 100mL de Fisiovet (B. Braun VetCare SA. Barcelona), en infusión continua de 30 min. Tanto manipulación como administración, fueron realizadas con sistema cerrado Phaseal (Phaseal. UranoVet SL. Barcelona).

Para controlar los eventuales vómitos, se administró 19mg de Maropitant subcutáneo (Cerenia, Zoetis Belgium SA) a 1mg/kg en dosis única, equivaliendo a 1.9mL. El manejo de toxicidad se recoge en Anexo 17.

Al finalizar la sesión indicamos suspender el Palladia, pero nos preguntó ¿por qué no mantenerlo, ya que era tan bien tolerado?

Que nosotros conociésemos no existía bibliografía sobre un protocolo de Carboplatino, Toceranib fosfato y Mavacoxib. Y menos todavía, datos de toxicidad y dosificación. Únicamente Robot et al. (2012)^[38] y Pan et al. (2014)^[32] describen combinaciones con Vinblastina y Lomustina, protocolos bien tolerados. En el protocolo con Vinblastina hubo que reajustar la dosis, no así la Lomustina. Existe bibliografía sobre combinación de Cisplatino y Piroxicam, también bien tolerado^[6]. Así que decidimos probar esta combinación, advirtiendo del riesgo de elevada toxicidad.

Para monitorización se citó en 13 días, coincidiendo con el nadir del Carboplatino^[2]. Sorprendentemente la serie blanca no se vio afectada (Anexo 7). Así pautamos el Carboplatino cada 21 días, realizando análisis 13 días después; por un total de 5 dosis.



Las sesiones de Carboplatino eran muy bien toleradas sin necesidad de sedación (Anexo 18). Esto es clave a la hora de decidir la modalidad terapéutica.

5 Pronóstico

Neoplasia frecuente en perros mayores de 10 años y pigmentación oral^{[36][45][44]}. El 56% aparecen afectando a la cavidad oral^[20], siendo la mayoría gingivales^{[36][45]}. En Ramos-Vara et al. (2000) aparece la localización mandibular sobrerrepresentada, aunque probablemente la incidencia sea similar entre Mandíbula y Maxila^[48].

Es considerado un tumor con pronóstico fatal^[46]. Es agresivo, produciendo invasión local, recurrencia y metástasis frecuentes (70 - 90%)^{[36][44][45]}, con predilección por linfonodos regionales y pulmón. Otras localizaciones menos frecuentes son: serosas, médula ósea, miocardio y otras vísceras (Smith et al. 2002). Ahora se reconoce la existencia de melanomas orales bien diferenciados y mejor pronóstico^[16]. Representando hasta el 8% según Spangler y Kass (2006)^[46].

Se ha intentado identificar los factores pronóstico con mayor significación estadística.

La revisión de Smedley et al. (2011), un meta estudio con elevado grado de evidencia, establece que: la presencia de metástasis a distancia, invasión linfática, índice mitótico >4/10PF, atipia nuclear >30%/200 células, invasión ósea e índice de proliferación Ki67 > 15.9 se relacionan con peor pronóstico. Índices mitóticos >4/10HPF ofrecen TS <1 año. Un grado de pigmentación >50% se relaciona con >2 años de TS^[43].

Hay evidencia sólida de que el índice mitótico es un buen factor pronóstico^[46], aunque no hay consenso^[36]. Otros factores son menos consistentes^{[36][43][46]}.

Tan variada es la bibliografía sobre TS y TLE, como diferentes los resultados. A continuación mostramos un resumen.

Figura 8- Tabla resumen con los datos bibliográficos mas recientes sobre tiempos libres de enfermedad y tiempos de supervivencia.

Autores	TLE	TS
Boston et al. (2014)		
Estadio II	-	240 días
Cirugía	-	354 días
Cirugía + Carboplatino	-	352 días
Brockley et al. (2009)		
Estadio II	-	246 días (56-436)
Sólo cirugía	-	495 días (246-1460)
Cirugía + Carboplatino	-	389 días (21-560)
Dank et al (2012)		
Etadio II	259 días	387 días
Carboplatino (300mg/m ²)	540 días	487 días
Tuohy et al. (2014)		
Estadio II	>187 días	818 días
Cirugía + Quimioterapia	241 días	396 días

TLE: tiempo libre de enfermedad. TS: tiempo de supervivencia.

Para estadio II, con un índice mitótico >4/10HPF, elevado pleomorfismo y atipia nuclear, sin invasión ósea y escisión quirúrgica completa; cabe esperar un pronóstico pobre. Posiblemente un TS inferior a 1 año.

Sabemos que la cirugía prolonga el TS (150 y 318 días), con menos del 35% de animales vivos al año^{[2][36][41][50]}. Pero las recurrencias son frecuentes, tasas entre 41 y 48%^{[14][41][49][50]}.

Desconocemos el potencial de la quimioterapia, y su combinación con Toceranib fosfato y Mavacoxib^{[7][8][49]}, aunque según reportan Dank et al. (20112) aumenta el TLE^[14].



6 Seguimiento del caso

Después de 5 dosis de Carboplatino, revisamos mensualmente. En cada visita se explora y medimos presión arterial. Y en meses alternos análisis de sangre (Anexo 7) o radiografías de tórax (Anexo 19).

El hematocrito disminuyó así como AST y ALT se elevaron. No tuvo efecto sobre el animal. La anemia remitió después de la última administración de Carboplatino. No necesitamos modificar el protocolo. Actualmente se mantiene el Toceranib fosfato 3 días por semana, en combinación con Mavacoxib cada 30 días.

7 Discusión

A diferencia de lo que cabía esperar, el paciente sigue vivo. Hasta la fecha ha alcanzado los 600 días de TLE. Sin detectar recurrencias ni metástasis a distancia (Anexo 19), con una tolerancia excelente a la terapia.

Siendo críticos con nuestro trabajo, subrayamos la necesidad imperiosa de apoyarse en pruebas de imagen avanzadas durante el estadiaje. A falta de TC y/o RM deberíamos haber utilizado radiografías dentales, aunque poco sensible es una prueba poco invasiva y más económica. Pensamos que idealmente conseguir 2cm de márgenes quirúrgicos podría repercutir beneficio. Con el tiempo y en los posteriores casos de melanoma oral, removemos los linfonodos regionales en el mismo acto quirúrgico, así completamos el estadiaje. En cualquier caso la cirugía sigue siendo la terapia que mejor logra controlar la enfermedad local y que mayor TS y TLE ofrece^{[2][36][41][50]}.

Se debería haber marcado y orientado los márgenes de la pieza de biopsia, es realmente



sencillo teñir los márgenes con tintas de distintos colores. Un reducido número de marcadores inmunohistoquímicos disminuye la sensibilidad y especificidad de la prueba; verdaderamente son económicamente costosos y debido a la escasez de demanda de esta prueba, los laboratorios encuentran poco rentable ofrecer anticuerpos más específicos como PNL2 o NSE [40][44].

El grado de pigmentación de los melanomas orales puede ser extremadamente variable, y no es infrecuente, que como en este caso, tumores clasificados como amelánicos en Histología, muestren unos pocos gránulos de melanina dispersos por la preparación^[5].

El Carboplatino se postula ineficaz a la hora de aumentar TS y disminuir riesgo de metástasis. Siendo críticos con la bibliografía, la dosis utilizada en los estudios, es inferior a la dosis recomendada habitualmente. Siendo todos ellos, estudios retrospectivos con el consiguiente sesgo. Sí parece aceptado, que la terapia con Carboplatino puede ser una buena opción terapéutica en ausencia de radioterapia para aumentar el TLE^[14]. A pesar de ello, hay que informar a nuestros clientes de las posibilidades que la radioterapia ofrece. Es una modalidad excelente para el control local y paulatinamente, en España, van apareciendo centros que ofrecen mejores prestaciones. Se ha demostrado eficacia sobre esta neoplasia radiosensible, además se puede incluir linfonodos o sus lechos en el campo a tratar.

En cuanto al uso de otros protocolos quimioterapéuticos, es puramente anecdótico y ninguno de ellos consigue respuestas aceptadas.

En Medicina Humana recientes descubrimientos ponen a los inhibidores de dianas terapéuticas y a la inmunoterapia en el punto de mira de la terapia contra el melanoma. Así mismo en Medicina Veterinaria se va avanzando en este sentido. Posiblemente se haga poca referencia a lo largo de esta disertación al uso de la vacuna del melanoma (Oncept. Merial Duluth SA, USA). Los estudios en los que se basa su eficacia tienen un



bajo grado de evidencia y en los últimos años se piensa, como apoya el estudio de Otnod (2013), que no aumenta el TS y TLE entre perros que la reciben y el resto. Aunque realmente es muy bien tolerada. No por ello desechamos esta modalidad terapéutica, de hecho existen estudios prometedores^[22].

En cuanto a inhibición de dianas terapéuticas, la información es limitada y reconocemos la necesidad de promover estudios prospectivos, randomizados y doble ciego, que evalúen su seguridad y eficacia. Tanto en monoterapia como en combinación con agentes citotóxicos y cirugía.

Hay que añadir que a pesar de que el fabricante recomienda realizar análisis de orina para monitorizar la toxicidad de Toceranib fosfato, no se realizaron en este caso. Es preciso recoger orina para cada control y remitir a laboratorios externos. Si bien es cierto que se podría realizar la toma de la muestra en la clínica mediante cistocentesis, reduciendo así las molestias para el cliente.

Los inhibidores tirosin-kinasa recientemente se han identificado como causa de hipertensión sistémica tanto en humanos como en animales. La presión arterial fue monitorizada y siempre se mantuvo inferior a 180mmHg. Posiblemente el efecto del Benazeprilo (Fortekor, Novartis SA) está actuando a este nivel, así como un posible efecto nefroprotector. Aunque evidentemente no podemos demostrar estas hipótesis.

Para concluir resumimos, en ocasiones se rompe el dogma que señala al melanoma como una afección mortal, observándose melanomas con buen pronóstico. En el resto, cuando los factores pronóstico lo indican, es fundamental actuar con contundencia. Aplicando cirugías amplias, protocolos quimioterapéuticos y radioterapéuticos con intención curativa y cuando tengamos más información sobre seguridad y eficacia, asociar inhibidores de dianas terapéuticas e inmunoterapia.

Pensamos que cuantas más acciones emprendamos contra el melanoma, mejores resultados se pueden lograr.



Aunque estadísticamente y desde el punto de vista de la Medicina basada en la evidencia, un caso aislado como este, no tiene ningún valor. Aquí ponemos de manifiesto que la asociación de Carboplatino a dosis estándar con Toceranib fosfato y Mavacoxib, como terapia adyuvante de melanoma oral canino agresivo, puede ser bien tolerado y ofrecer un TLE de más de 600 días.



¡TU PORTAL DE ONCOLOGIA!

- ***Consultas de especialidad***

Consultas diagnósticas, quimioterapia, consultas de revisión (Comunidad de Madrid)

- ***Diagnóstico Citológico - CIDVET***

Informes en 24 horas, incluyen secuencia de imágenes explicativas (Todo el territorio nacional)

- ***Revista de Online - CITOS***

Revista de citología y oncología. Trimestral y completamente gratuita su descarga o visualización

- ***Cursos Online***

Cursos de citología veterinaria. Permanentes en el portal. Cada dos meses se añadirán nueva unidad didáctica

ONKOS -

Vet. Pablo Cigüenza del Ojo

LV, GPCert Oncology

Email: info@onkos.es

Teléfono: 699.19.38.94

Horario atención:

9:00 a.m. – 20:00 p.m. (de lunes a viernes)

www.onkos.es

APARATO REPRODUCTOR DEL MACHO PARTE I: PRÓSTATA

1.- ASPECTO NORMAL DE LA PRÓSTATA

Existen diferentes métodos de obtención de muestras, desde la punción ecoguiada a masajes uretrales, y en función de cuál se utilice podremos obtener más o menos cantidad de material, siendo la punción el método que más concentración de células recoge.

Al ser una glándula, nos encontraremos abundantes agregados de células poligonales, que le dan un aspecto como de panal de abeja. Los límites son evidentes, de citoplasma ligeramente eosinófilo con un aspecto granulado por la presencia del material basófilo que presenta. Los núcleos son redondos, central de tamaño medio (poner micras) de cromatina fina y regular, de aspecto granular.

En el caso en que se obtengan muestras mediante masaje, podremos ver otras células:

- . Células de urotelio: individuales o en grupo, más grandes que las de la próstata, con relación N:C más reducida, citoplasma sin aspecto granulado, basófilo.

- . Células escamosas: grandes poligonales, muy basófilas con núcleos picnóticos o en expulsión.

Si son más inmaduras, casi intermedias, puede ser difícil distinguir las de las prostáticas.

2.- LESIONES QUÍSTICAS

Todo dependerá de la causa que los provoque, realmente a nivel citológico, sólo veremos material en los producidos por trastornos inflamatorios e infecciosos, donde se verá una mezcla de epiteliales prostáticas, neutrófilos en diferentes grados de degeneración y detritus, podremos ver la presencia de agentes infecciosos.

3.- PROSTATIS

O inflamación de la próstata. La principal variante es la supurativa, con un predominio claro de neutrófilos, donde en el caso de que sea séptica, estos tendrán cariólisis y un citoplasma tóxico (vacuolizado), en función de la cronicidad del proceso, podremos tener un número variable de macrófagos espumosos con carga fagocitaria (neutrófilos, bacterias principalmente). Si la muestra es obtenida mediante punción, la presencia de bacterias siempre será patológica, ya que es estéril, si la hemos cogido por masaje o lavado ya no podemos asegurarlos, tendremos que verlo en el interior de los neutrófilos.

Además, siempre veremos una concentración variable de células prostáticas las cuales presentarán ciertas displasias (aumento de la basofilia, anisocitosis y anisocariosis). Además, este ambiente puede provocar una metaplasia escamosa, la cual veremos más adelante.

4.- HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Típico de perros mayores enteros, provocado por un desequilibrio de las hormonas sexuales.

La imagen citológica es de grandes agregados de células epiteliales, con un buen grado de organización en el cual además podremos ver acinis. El citoplasma será igual al de una célula normal, quizás algo más abundante y basófilo, los núcleos serán redondos de cromatina reticular y similar entre ellas y la relación N:C se mantiene.

5.- METAPLASIA ESCAMOSA

Esta alteración se puede ver en dos situaciones, bien por fenómenos irritativos crónicos o por el efecto hormonal en tumores de Sertoli (o tratados con estrógenos exógenos).

En citología veremos la presencia de células muy grandes, sin cohesión alguna en la mayoría de los casos, con un citoplasma eminentemente basófilo, la apariencia es que sean aplanadas y

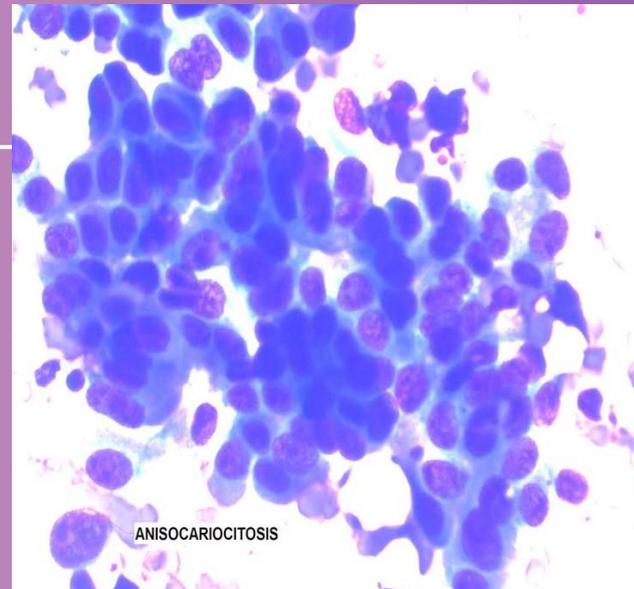
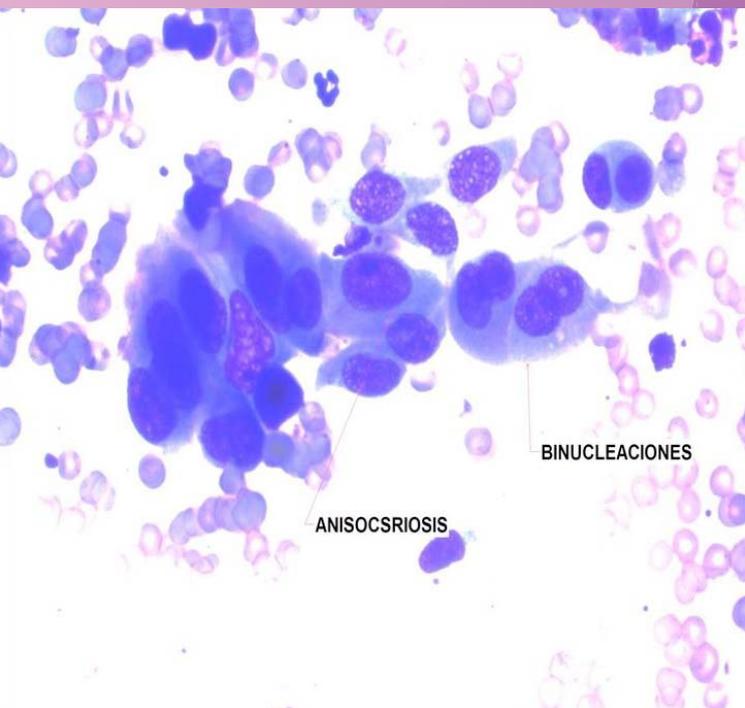
con núcleos picnóticos o en cariorrexis (muy similar a células escamosas)

6.- CARCINOMAS

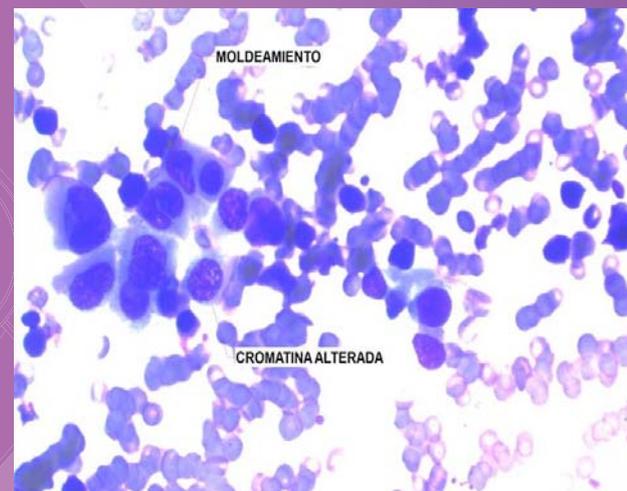
Se pueden originar del urotelio o de la glándula prostática. Citológicamente podremos ver un incremento de la celularidad exfoliada con criterios marcados de anisocitosis y anisocariosis, cariomegalia, alteración de la cromatina y un aumento muy significativo de la relación N:C. La mayoría de las veces los nucléolos serán prominentes de tamaño normal, sin diferencias entre las células, pero podremos ver ocasiones en donde si estarán con un aspecto aberrante. Los grupos tendrán menor cohesión y un mayor grado de desorganización. Podremos ver acinis, y cuando los veamos la mayoría de las veces será un carcinoma del urotelio del sistema genital.

Será importante realizar un estudio de los ganglios locales.

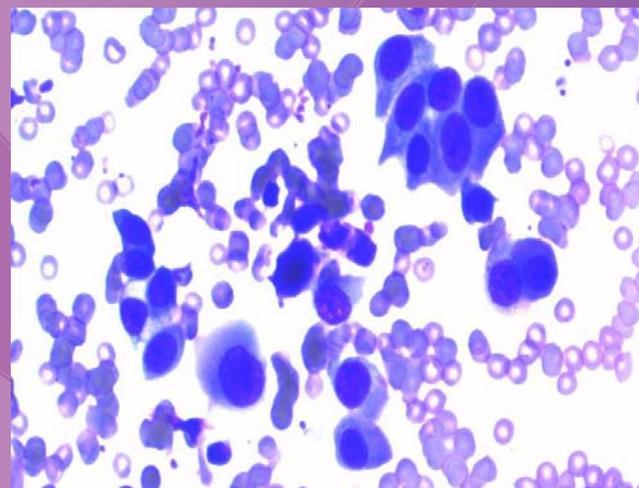
Carcinoma



Carcinoma 2

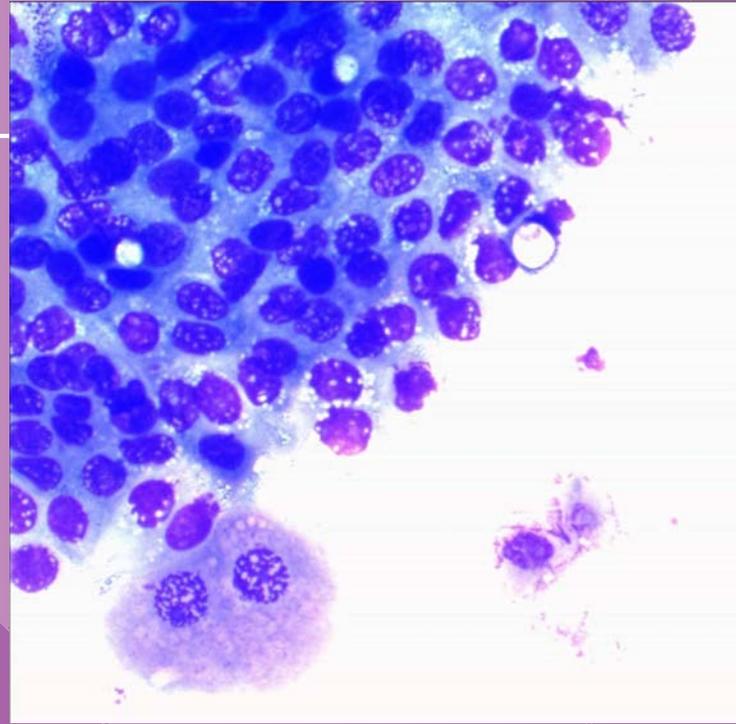
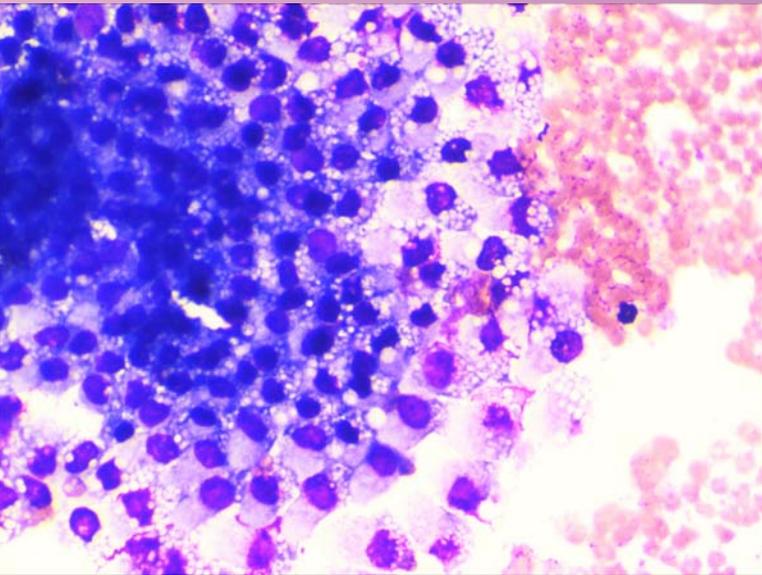


Carcinoma 3



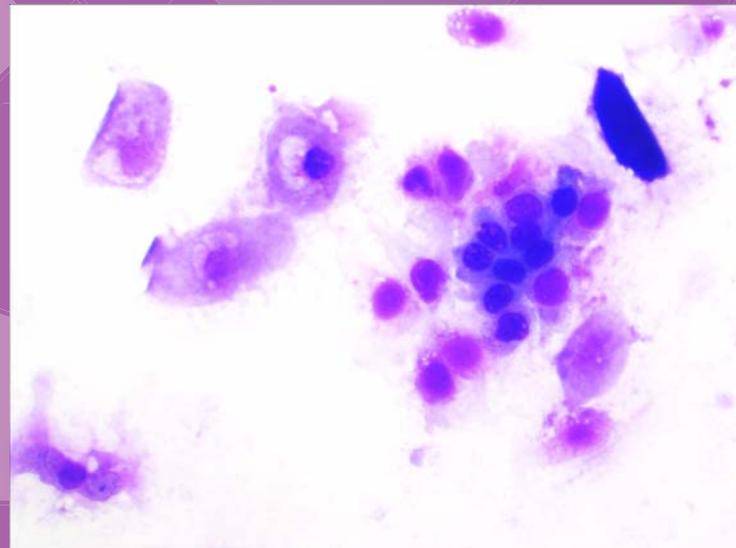
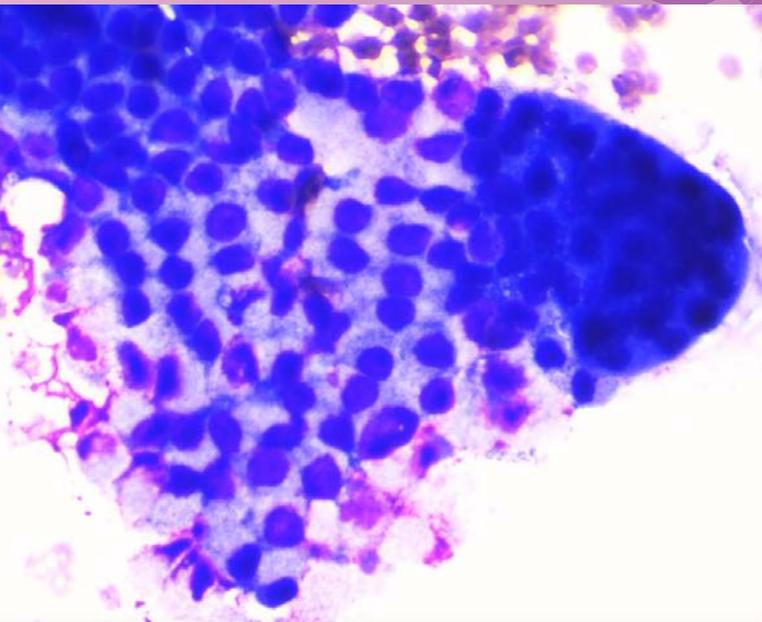
Carcinoma 4

HPB



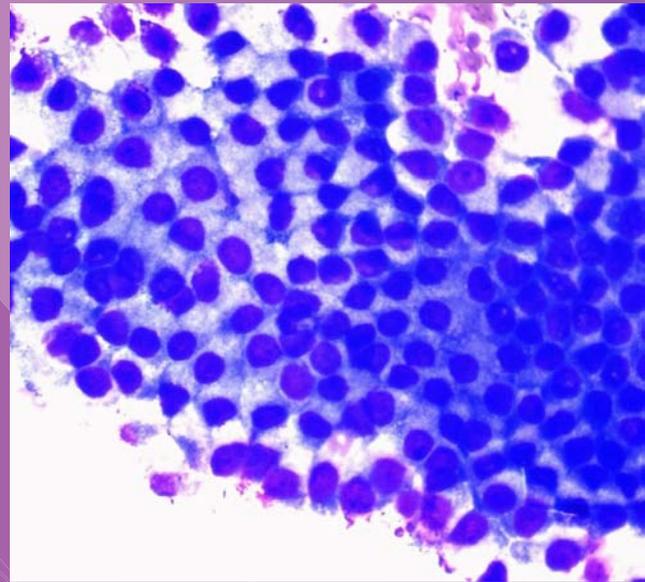
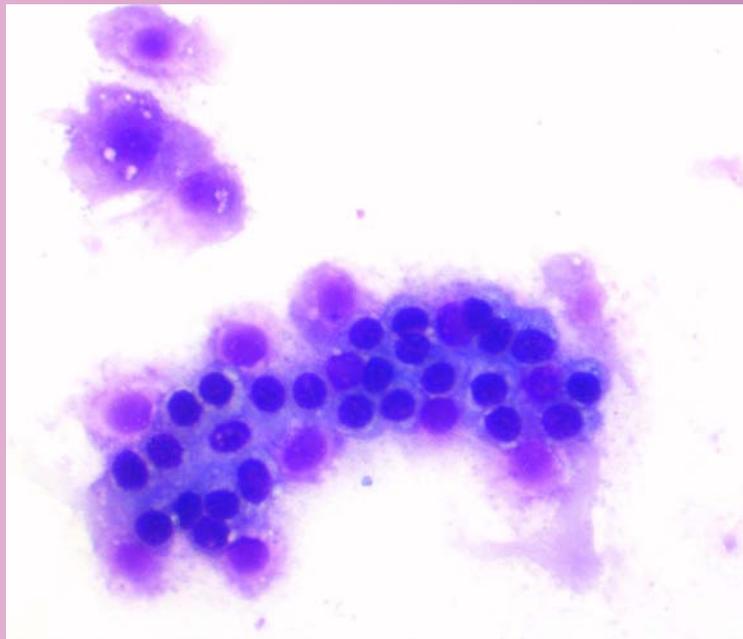
Metaplasia 1

HPB 2

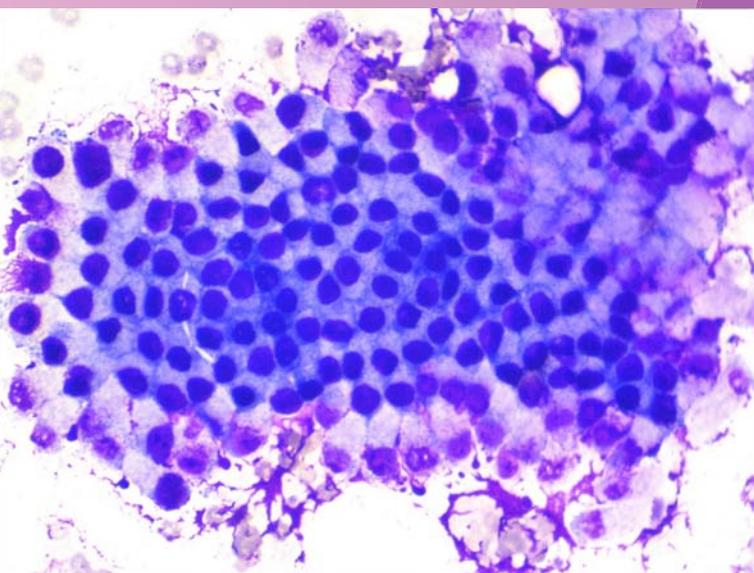


Metaplasia 2

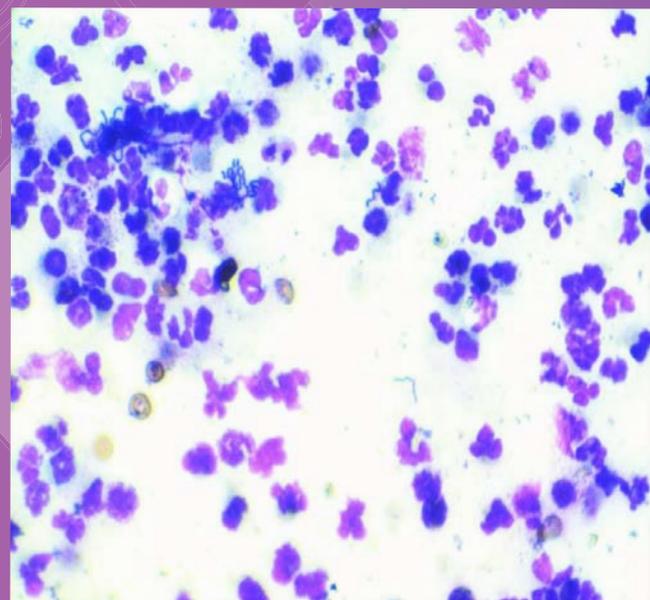
Metaplasia 3



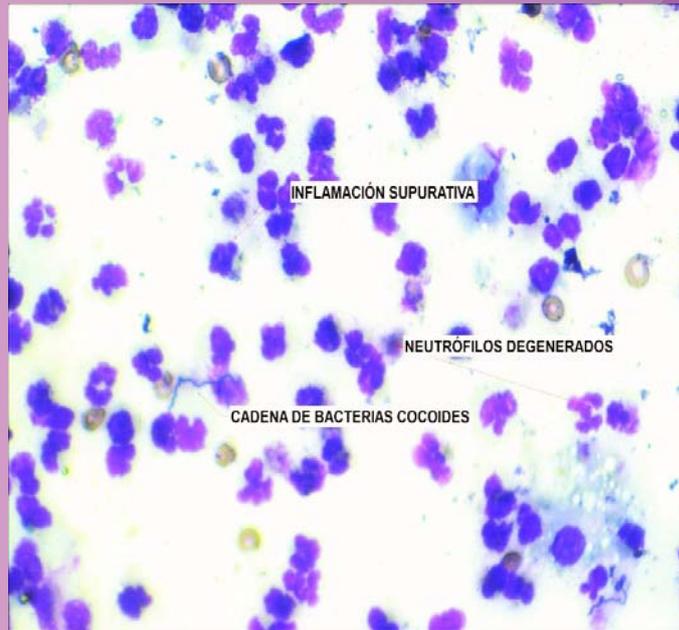
Prostata Normal 2



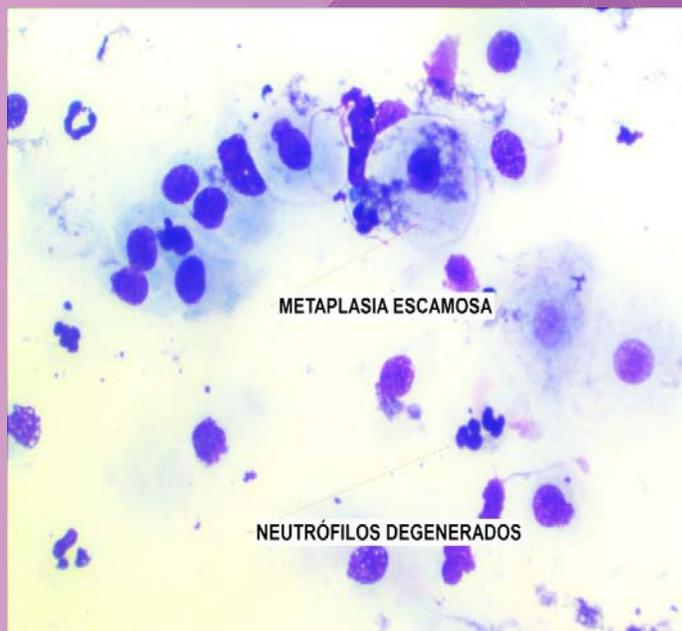
Prostata Normal



Prostatitis



Prostatitis 2



Prostatitis 3

Palladia®

El gran avance en la terapia oncológica multidirigida

PALLADIA® es un inhibidor selectivo de los receptores de la tirosín quinasa y el primer tratamiento contra el cáncer antiangiogénico y antiproliferativo desarrollado específicamente para los mastocitomas caninos



Palladia™
Toceranib fosfato

COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene toceranib fosfato equivalente a 10 mg, 15 mg o 50 mg de toceranib. Puede encontrar la información más completa sobre este producto en el prospecto del mismo.
Especies de destino: Perros. **Indicaciones de uso, especificando las especies de destino:** Tratamiento de mastocitomas cutáneos caninos no extirpables recurrentes Patnaik grado II (grado intermedio) o III (grado elevado).
Contraindicaciones: No usar en perras gestantes o lactantes o en perros previstos para la reproducción. No usar en caso de hipersensibilidad a la sustancia activa o al excipiente. No usar en perros menores de 2 años o con peso inferior a 3 kg de peso vivo. No usar en perros con hemorragia gastrointestinal. **Advertencias especiales:** La cirugía debería ser el tratamiento de elección para cualquier mastocitoma tratable mediante cirugía.
Precauciones especiales de uso: Los perros deben examinarse cuidadosamente. Puede ser necesario reducir o suprimir la dosis para controlar los efectos adversos. El tratamiento debe revisarse semanalmente durante las primeras seis semanas y posteriormente cada 6 semanas o a los intervalos que el veterinario considere apropiados. Las evaluaciones deben incluir valoraciones de signos clínicos citados por el dueño del animal. **Uso durante la gestación, la lactancia o la puesta:** No usar en perras gestantes o lactantes o en perros previstos para la reproducción. Se sabe que otros compuestos de la clase antiangiogénica de agentes antineoplásicos incrementan la embrioletalidad y las anomalías fetales. Dado que la angiogénesis es un componente crítico del desarrollo embrionario y fetal, es esperable que la inhibición de la angiogénesis después de la administración de Palladia dé lugar a efectos adversos en la gestación de las perras. **Posología y vía de administración:** Vía oral. Los comprimidos pueden administrarse con o sin comida. La dosis inicial recomendada es de 3,25 mg/kg de peso vivo, administrada cada dos días. La dosis dada debería basarse en valoraciones veterinarias realizadas semanalmente durante las primeras seis semanas y después, cada seis semanas. La duración del tratamiento depende de la respuesta al mismo. El tratamiento deberá continuar en caso de enfermedad estable, o respuesta parcial o completa, siempre que el producto se tolere suficientemente bien. En caso de progresión del tumor, es poco probable que el tratamiento tenga éxito, debiendo revisarse éste. **Tiempo de espera:** No procede. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Pfizer Ltd. Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ Reino Unido. **NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** UE/2/09/100/001 (comprimidos de 10 mg) UE/2/09/100/002 (comprimidos de 15 mg) UE/2/09/100/003 (comprimidos de 50 mg)

ABORDAJE ANTIANGIOGÉNICO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS TUMORES NASALES CANINOS

Víctor Domingo¹, Ricardo Ruano², Noemí del Castillo³, Carmen Aceña⁴, Eva Rollón⁵, Enrique Rodríguez Grau-Bassas⁶, Elena M Martínez-Merlo⁷

¹Clinica Veterinaria Recuerda/Hospital Veterinario Sur, Granada, ²H.V. Mediterráneo, Madrid, ³HCV Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, ⁴Dpto. Patología Animal, Universidad de Zaragoza, ⁵Clinica Veterinaria Canymar, Cádiz, ⁶Dpto. Patología animal, IU Sanidad Animal, Universidad de las Palmas de Gran Canaria, ⁷Dpto. Medicina y Cirugía Animal, Universidad Complutense, Madrid, Spain.



INTRODUCCIÓN

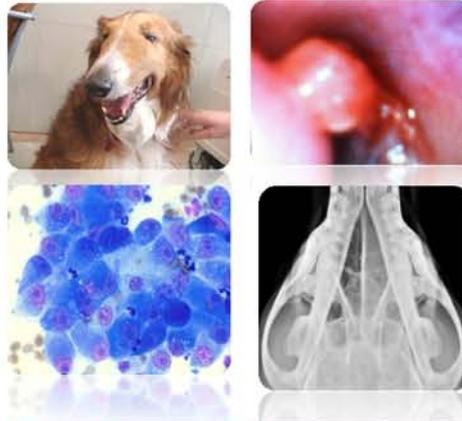
Los tumores nasales caninos son un tipo de neoplasia muy invasiva que representa el 1% de todos los tumores en el perro. El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar el beneficio clínico, el tiempo medio de supervivencia (MST) y los efectos adversos (AE), en perros con tumores nasales que recibieron medicamentos con propiedades antiangiogénicas como terapia única.

MATERIAL Y MÉTODOS

Trece perros con tumores nasales fueron tratados con toceranib fosfato (Palladia®) y un inhibidor COX-2 +/- terapia metronómica. Cuatro recibieron una combinación de toceranib con terapia metronómica (2 clorambucilo y 2 ciclofosfamida) y 9 una combinación de toceranib con un inhibidor COX-2 (8 firocoxib, 1 meloxicam). El beneficio clínico (definido como la mejoría de los signos clínicos: disminución del sangrado o de la descarga nasal, disminución de los estornudos, etc.) fue evaluado los días 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360 tras iniciar el tratamiento. Los efectos adversos se registraron siguiendo los criterios del VCOG-CTCAE.

Animales y evaluación de la respuesta

- 13 Perros con tumores nasales:
 - 10 carcinomas y 3 sarcomas
 - 4 tratados con toceranib + terapia metronómica
 - 9 tratados con toceranib + AINE



Tratamientos

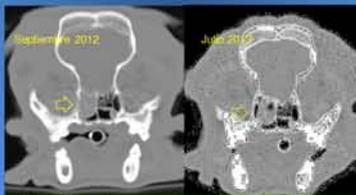
DOSIS DE TOCERANIB mg/kg	Toceranib	
Media	2.58	
SD	0.18	
Max.	3.00	
Min.	2.3	
PROTOCOLO DE TOCERANIB		
	n	
Lunes - Miércoles - Viernes	12,00	
Cada 48 horas	1,00	
TOTAL	13,00	
TRATAMIENTOS ADICIONALES		
	n	%
Firocoxib	8,00	61,5
Meloxicam	1,00	7,7
Firocoxib + clorambucilo	2,00	15,4
Firocoxib + ciclofosfamida	2,00	15,4
TOTAL	13,00	100,0%

RESULTADOS

Diez animales tenían carcinomas y 3 sarcomas nasales. El beneficio clínico se observó en 11/13 (84.6%) perros (8/10 carcinomas, 1/3 sarcomas). El tiempo medio de supervivencia fue de 323 días (rango entre 171 y 476 días). Los AE se describieron en 5/13 perros (38.5%), aunque solo fueron motivo de retirada en 2 animales. (15.4%)

Beneficio clínico

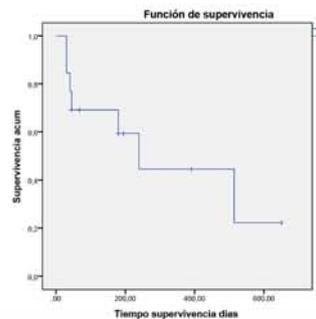
Beneficio clínico	Día 30	
Si	9	84,6%
No	4	15,4%
Beneficio clínico Epitelial VS mesenquimal		
	> Día 30	
Mesenquimales (n=3)	1	33%
Epiteliales (n=10)	8	80%



Ejemplo de enfermedad estable después de 13 meses

Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Mediana	
		Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico
323,582	77,795	171,105	476,060	240,000	67,699



Efectos adversos

Sin efectos adversos	8	61,5%
Algún efecto adverso	5	38,5%
Tipo:		
Dermatológicos grado 1	1	7,7%
Neutropenia grado 1	1	7,7%
Gastrointestinales gradp2	2	15,4%
Hepatotoxicidad grade 4	1	7,7%
Motivo de retirada	2	15,4%

CONCLUSIONES

La mayor parte de los perros toleraron muy bien este tratamiento, el cual parece un tipo de terapia prometedora. Desafortunadamente, la respuesta clínica objetiva no pudo ser analizada por razones económicas, debido al coste de los estudios de TAC. La MST parece superior a la alcanzada con otros tratamientos médicos descritos anteriormente basados en protocolos de quimioterapia. Sin embargo, son necesarios estudios prospectivos para determinar de forma más certera el impacto real de este tipo de terapia en los tumores nasales caninos.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD DE COMBINAR CCNU Y FOSFATO DE TOCERANIB EN USO CONTINUO EN PERROS CON TUMORES: FASE I DE ESTUDIO DE CÁLCULO DE DOSIS

En la introducción nos comentan que el toceranib es inhibidor de la tirosin kinasa, que actúa sobre diferentes receptores de esta familia (TK) como son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), kit y Flit-3.

Nos comenta que, aunque está registrado para su uso en mastocitomas caninos, hay tumores que expresan VEGF y que por tanto tendría capacidad potencial de actuar frente a ellos, algunos son carcinoma de células escamosas, carcinomas inflamatorios, tumores vasculares... Además, hay estudios retrospectivos que han demostrado que tiene efectos sobre carcinoma mixto mamario, adenocarcinoma de la glándula apocrina del saco anal, carcinoma de tiroides, carcinomas nasales...

Basándose en la idea general de que los tratamientos citotóxicos basados en la combinación de varios fármacos suelen ser más eficaces que las monoterapias, han iniciado un estudio para combinar el toceranib a sus dosis estándar cada 48 horas con lomustina cada 3 semanas, recogiendo datos sobre dosis segura y efectos secundarios, y de paso ver la eficacia sobre diferentes tumores.

Para el estudio podía entrar perros diagnosticado por citología o histología de un tumor medible de cualquier tipo histológico y cualquier grado y que pesen al menos 15 kg. Sólo no entraban los diagnosticados de mastocitoma, ya que los efectos gastrointestinales asociados a estos tumores podrían confundirse con efectos secundarios del tratamiento. Antes de empezar el tratamiento se le exploraba, se les realizaba analítica completa, ratio proteína/creatinina en orina y presión arterial.

El toceranib se administraba a una dosis de 2.75 mg por kg cada 48 horas durante los cuatro ciclos de lomustina y 7 días más tras el cuarto ciclo. La dosis inicial de lomustina fue de 40 mg por metro cuadrado cada 3 semanas hasta realizar cuatro ciclos, a la vez se administraba denamarin para paliar la hepatotoxicidad de la lomustina. El aumento de la dosis se basa en el diseño clásico de cohortes de 3+3, subiendo la dosis de 10 mg en 10 mg hasta alcanzar la dosis máxima tolerada.

Previo a cada ciclo de lomustina, a los pacientes se le hacían las mismas pruebas que para entrar en el estudio, y el UPC se realizaba cuando había riesgo o sospecha de proteinuria tras las pruebas del inicio del estudio.

Respecto a los efectos gastrointestinales, se podía dar un tratamiento de soporte, pero no se limitaba a un descanso de 7 días de toceranib, a antieméticos o protectores gástricos. Para la hipertensión el tratamiento de soporte se basaba en un ieca y/o amlodipina.

Aunque no era un objetivo de esta fase del estudio, se estudió la respuesta tumoral a los días 0,21,41,63 y 84.

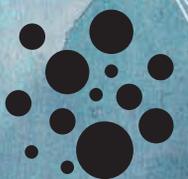
El estudio cuenta con 13 perros entre 6 y 12 años, entre 20 y 40 kilos de peso. La dosis límite de lomustina fue de 60 miligramos por metro cuadrado, dosis a la cual todos desarrollaron neutropenias de grado 4.

Como conclusiones el artículo menciona que se puede usar lomustina a 50 mg por metro cuadrado cada 3 semanas en combinación con 2.75 mg por kg de toceranib cada 48 horas, y que a pesar de existir una reducción de un 28 % de la dosis de la lomustina, se ha visto eficacia antitumoral (una respuesta completa en un linfoma multicéntrico, cuatro respuestas parciales en otro linfoma multicéntrico, un sarcoma de tejido blando de grado III, un carcinoma prostático y otro indiferenciado).

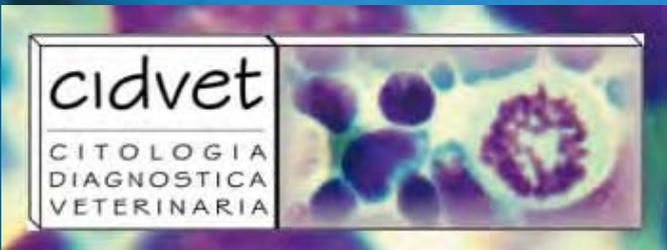
Existe un lugar donde el veterinario
es valorado y respetado.
En Urano, compartimos tus éxitos y
trabajamos con un objetivo común,
hacer mejor tu profesión.



Urano, siempre con el veterinario
uranovet.com


urano[®]vet

CID



PABLO CIGÜENZA DEL OJO
Móvil: 699 193 894
e-mail: info@cidvet.com

Laboratorio especializado en la interpretación de muestras citológicas, tanto de pequeños animales como de grandes (principalmente équidos). Profesionalidad y rapidez son las principales características de CIDVET.

Nuestro centro dispone de microscopía óptica de última generación y equipamiento fotográfico de máxima calidad, para así obtener mayor precisión en el diagnóstico y ofrecer una mayor calidad en los informes.

Tras la recepción de la primera muestra, CIDVET le proveerá de los portaobjetos, el fijador y las fundas de envío de sus futuros envíos..

Envío de muestras:
MRW
Teléfono : 91 328 20 48
Abonado: 30392

Horario de atención:
Lunes a Viernes:
10:00 a 20:00
Sábados:
10:00 a 13:00

CITOS

The word "CITOS" is displayed in a white, sans-serif font within a white rectangular border. The letter "C" is positioned on a reddish-brown square background. The letters "I", "T", and "S" are on a dark purple background. The letter "O" is replaced by a circular inset image showing a microscopic view of a cell nucleus with a prominent nucleolus and chromatin.