

*USO Y EFICACIA DEL SULFATO DE VINBLASTINA EN EL
TRATAMIENTO DE DISTINTOS TIPOS DE TUMORES SOLIDOS
EN EL PERRO Y GATO **

CARLOS GUNTHER

RESUMEN

Dieciocho perros y un gato con tumores sólidos de diverso tipo, no operables, fueron tratados con sulfato de Vinblastina (SVB) en forma semanal. De ellos, cuatro casos fueron diagnosticados como tumores benignos. Luego de iniciado el tratamiento, se pudo operar en forma satisfactoria a 5 de ellos (3 benignos y 2 malignos). Se obtuvo en general, una disminución del 25 a más del 50 % en el tamaño del tumor, en el 84,2 % de los casos, con una duración de vida media de 12 semanas. Al momento de la presentación del presente trabajo el 52,6 % de los animales tratado sigue con vida. Los tumores incluían carcinomas y sarcomas de diverso tipo, así como mastocitomas. Se pondera la ventaja de esta droga y la quimioterapia en general sobre otros métodos citostáticos.

*USE AND EFICIENCE OF VIBLASTINA SULFATE IN THE
TREATMENT OF DIFFERENT TYPES OF SOLID
TUMORS IN THE DOG AND CAT. **

SUMMARY

Eighteen dogs and one cat with different kind of no operable solid tumorms were treated with Vinblastine Sulfate (SVB) weekly. Four of them were diagnosticated as benign tumors. After the treatment had begone, five of the animals could be operated in a satisfactory way (3 benign and 2 malign tumors). It was obtaines in general, a diminution from 25 to more than 50 % in the zise of the tumors in 84,2 % of cases, with a average surviving time of 12 weeks. At the moment of the presentation of this work, 52,6 % of the animals treated are still alive. The neoplasms included carcinomas and sarcomas of different kinds as well as mastocytomas. It is balanced the advantages of this drug and chemotherapy in general over other cytostatic methods.

* 2do. Premio - CAPITULO III. "Patología y Clínica Veterinaria"; 6tas. Jornadas Internacionales, Facultad C. Vet. La Plata, Argentina; 1978.

ANTECEDENTES

Las neoplasias han sido tema de discusión de numerosos autores, en cuanto a su magnitud, dentro de la patología general en perros y gatos. La importancia de la misma ha sido demostrada a través de sus estudios, determinando, tanto la gran incidencia de los tumores de distinto origen en el total de la población canina y felina, cuanto sus distintas localizaciones. Así Cotchin et al (²⁷, ²⁸) habla de la presencia de tumores en el 5 % de la población canina y un 1 % en la felina, con una incidencia en el perro del 42,1 % en piel; 22,2 % en el sistema genital femenino (del cual consigna entre el 77 al 81 % como tumores de mama y solo entre el 4 al 7 % de ovario y útero); 3,4 % de huesos, y para el resto del organismo distribuye el 33,3 % restante. Entre los tumores de piel consigna un 6,2 % para los mastocitomas. En el gato la incidencia dada es del 36,5 % para tumores de piel, 12,2 % óseos y el 7 % en sistema genital femenino. Por otra parte indica la incidencia por edad, sexo, raza, etc. en relación a los mismos. Por su parte Whitehead (⁷⁸) establece en el gato que las neoplasias son menos frecuentes que en el perro, siendo las más comunes los linfomas (33 %)

que a diferencia del perro, no son generalizados, siguiéndole los del sistema genital femenino (22,7 % —con una incidencia del 17 % de tumores de mama—, tumores cutáneos (17 %), óseos (6,7 %) al igual que el aparato digestivo y el sistema nervioso, siendo la incidencia en el resto del organismo del 6,7 % con solo un 0,5 % para el aparato respiratorio. A su vez Dahme y Weiss (⁵²) relatan que el 73,7 % de los tumores de mama investigados en perro son malignos, de los cuales el 42,4 % son mixtos con metástasis generalizadas, a partir de los ocho años de edad. Señala la importancia de la parte glandular de los mismos en relación a la epitelial. Moulton et al. (⁵³) relata que encontró un 30 % de tumores de mama en la perra. Destaca la importancia de la incidencia hormonal en la aparición de los mismos subrayando la disminución del riesgo al 0,5 % por la castración antes del primer celo. Con respecto a la incidencia de los tumores de piel sobre el total, es interesante el trabajo de Ranko et al. (⁶³) que encuentra un 48 %, con predominio de los tumores de mama, que este autor incluye entre los mismos, mientras que Priester (⁶⁰) da un

28 0/o para caninos y un 18 0/o para felinos, destacando una malignidad en perros del 20 0/o y en gatos del 40,7 0/o, siendo en ambos casos mayor la incidencia de la misma en hembras que machos (gatos: 46 0/o contra 33,3 0/o y perros: 24,1 0/o contra 18,4 0/o).

Frente a la magnitud de estos resultados, no es raro que numerosos investigadores trataran de hallar una explicación y consecuentemente una solución a esta patología (⁶²), y más si tenemos en cuenta que en medicina humana la incidencia es similar. Es así como se intenta por distintas técnicas como la cirugía (^{22,65}), hormonoterapia, (^{41,48}) radioterapia, (^{8,10,18,23,37,46,52,56}) inmunoterapia, (⁵) o combinación de estos métodos, (^{24,26,41,48,50,61,79}) encontrar la posibilidad de una cura o paliativo, siendo de gran ayuda en muchos casos. Otro método nuevo ha sido la criocirugía (^{15,26}) con algunos resultados satisfactorios.

Pero la quimioterapia ha sido la que mayor resultados ha dado en casos de neoplasias diseminadas, o donde otros métodos han fallado. El uso de la misma ha sido numeroso en medicina humana siendo algunos trabajos de bastante importancia, (^{5,8,12,17,26,31,51,65,66,68}) mientras que en medicina veterinaria su uso ha sido más restringido, (^{16,20,21,23,24,50,56,57,73,74,79}) siendo, en general, las pruebas aun insuficientes para evaluar los efectos.

Desde que en 1940 se descubrió la mostaza nitrogenada y sus efectos citostáticos (³¹) ha sido, con el correr del tiempo, numero-

so el grupo de drogas investigado. Así, en 1948 se descubren los antagonistas del ácido cólico y otros antimetabolitos y en 1958 Noble, Beer y Cutts descubren los alcaloides de la Vinca (Vinca Rosea Linn) (⁴³) y su efecto C mitótico en la célula con una observación frecuente de micronúcleos. A su vez descubren su efecto en la inhibición en la síntesis del DNA con poca acción sobre el RNA y una leve acción hipoglicémica. Dentro del grupo de estos alcaloides se encuentra la Vinblastina cuya formula química estequiométrica es $C_{46}H_{58}N_4O_9$ teniendo su grupo activo en un grupo CH_3 a diferencia de la Vincristina que lo tiene en un COH^- (⁵⁵).

Se ha demostrado la acción de esta droga en la inmunosupresión de gamma globulina y la baja de la hipersensibilidad en ratas (¹) y hamsters (²), así como su acción sobre la mitosis en metafase en médula ósea sobre la serie mieloide más que sobre la eritrocítica (²⁵). Creasey y Mars (³⁰) demostraron que la mayor parte de la excreción de esta droga se produce por orina (72,5 0/o) y materia fecal (18 0/o), en los primeros días de inyectada, ya que la vía utilizada es la biliar. Se encontró en sangre, vinblastina libre, metabolitos y fracciones unidas a proteínas plasmáticas y leucocitos. La excreción de la droga puede llegar hasta los 9 o 10 días luego de su inyección. A su vez, se ha visto que la administración a dosis altas (0,2 a 0,3 mg/k) inhibe la inflamación articular en perros por inyección de cristales en la misma, por deplesión

de polimorfonucleares y consecuentemente da una supresión de la sinovitis, capacidad que se recupera por la perfusión de sangre normal (⁵⁸).

Se ha demostrado también que la Vinblastina interfiere en el paso metabólico del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y de la urea (⁶⁹).

Con respecto a los resultados obtenidos por la acción de esta droga, los mismos varían de autor a autor, habiendo sido la mayor parte de los trabajos estudiados, realizados en el hombre, donde la acción sobre los linfomas y enfermedad de Hodgkin no puede

discutirse, (^{7,29,71}) pero variando enormemente las apreciaciones en otros tipos de tumores, generalmente sólidos (^{5,8,11,19,29,40,44,45,46,51,57,68,69,71,80}).

El autor decidió como consecuencia del poco uso de esta droga y de la quimioterapia en general en medicina veterinaria, a evaluar el efecto del Sulfato de Vinblastina (SVB) en el tratamiento de tumores sólidos de distinto origen en perros y gatos, donde el estado del animal o del tumor no permitieran el uso de otro tipo de tratamiento (quirúrgico) salvo la eutanasia.

MATERIAL Y METODOS

Se usó para esta experiencia, animales que llegaban a una primera consulta en la práctica diaria, con tumores que, en el momento de la misma, no eran quirúrgicos por la extensión ó ubicación de los mismos, y/o porque el estado general no permitía una intervención quirúrgica. Generalmente eran animales en que otros colegas habían decidido que la única solución para evitar un sufrimiento posterior, era la eutanasia. Se usó como droga el Sulfato de Vinblastina (SVB) por vía endovenosa en concentración de 1 mg/cc diluida en agua destilada, salvo en un gato, al que le fue administrado en forma intramuscular, en dosis que variaron entre 0,02 a 0,1 mg/k en forma

semanal, aumentando a razón de 0,01 mg/k semana a semana. Se trató a 19 animales en el lapso aproximado de 20 meses, siendo 18 de ellos caninos y 1 felino. El sexo de este último era macho, mientras que los caninos presentaban 11 hembras y 7 machos. Se consideró como favorable la evolución con un tratamiento mínimo de 4 semanas y una reducción en el tamaño del tumor de por lo menos un 25 0/o.

Breve descripción de cada caso.

Caso 1: Canino (C), Hembra (H), de 10 años (A), raza Pintcher enano. 1ra. consulta por grandes tumores de mama de evolución previa de aproximadamen-

te 2 1/2 meses que afectan 4ta. y 5ta. mama de ambos lados de consistencia duro elástico, síndrome febril y estado general deficiente. Se instituye una terapéutica con antibióticos, SVB (0,02 mg/k), régimen higiénico dietético, y a los cuatro días el animal se recupera en el estado general. Se continúa con el SVB una vez por semana, disminuyendo el tumor de tamaño progresivamente durante 4 semanas hasta estabilizarse, y aumentando las dosis hasta 0,05 mg/k durante 19 semanas en que el tumor se ulcera. A partir de allí comienza el decaimiento rápido del animal que cinco días después es sacrificado a pedido del dueño. No se permitió la necropsia. Previamente tampoco se había permitido la intervención quirúrgica, la cual hubiera sido posible a las 5 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.

Caso 2: C Macho (M), 4A Indefinido. Primera consulta por lesión ulcerosa con focos necróticos en paladar duro que abarca zonas blandas circundantes de evolución de 2 meses. Se diagnostica tumor de paladar. El animal había sido deshauciado por otros dos colegas previamente. Se pide Rx de la zona que muestra posible sarcoma osteolítico. Se comienza con SVB una vez por semana en dosis de 0,02 mg/k con ya una gran mejoría a la semana de tratamiento. Se producen, al continuar el mismo, episodios de hemoptisis aislados, que deciden a repetir la Rx que confirma el diagnóstico radiológico anterior por lo que se decide realizar una biopsia. La misma es realizada a las 8 semanas de iniciado el tra-

tamiento, a pesar de la mejoría evidenciada. La misma arroja como resultado un adenocarcinoma de glándula salival. A consecuencia de ello se aumenta gradualmente la dosis del SVB hasta llegar a 0,1 mg/k semanalmente. Luego de 64 semanas el animal aún sigue con vida y su estado general es satisfactorio.

Caso 3: C H 8A raza Bracco. Primera consulta por tumores de mama de 2 meses de evolución que van de la 2da. a 5ta. mama lado derecho y 4ta. y 5ta. mama lado izquierdo con inserción alta hacia dorsal. No es posible la cirugía. Se pide Rx de torax s/p. Se inicia tratamiento con SVB en dosis de 0,02 mg/k, disminuyendo el tamaño del tumor y haciéndose más pedunculado hasta que 3 semanas después se ulcera. En ese momento se decide intervenir quirúrgicamente, ya que entonces sí era posible, realizándose la mastectomía total. El estudio histopatológico dio como resultado un adenocarcinoma de mama con focos necróticos. Se continúa en consecuencia durante 5 semanas más el tratamiento luego de la intervención. La recuperación del animal fue satisfactoria y hasta el presente no presenta síntomas de recidivas o metástasis alguna.

Caso 4: C H 10A raza Boxer. Primera consulta por tumor en distal de miembro posterior derecho desde falanges hasta distal del metatarso con piel negra y brillante con focos ulcerados, y que había evolucionado rápidamente en el mes previo a la consulta. Se pide Rx de tórax s/p y de la zona que arroja un tumor blando sin com-

promiso óseo. Se comienza con SVB en dosis de 0,02 mg/k y tópicos a base de Violeta de Gen-ciana así como Asiaticoside por vía parenteral durante 2 semanas. En ese momento había ya una mejoría por lo que se siguió con los tópicos y el SVB aumentando este último 0,01 mg/k semanalmente hasta llegar a 0,1 mg/k. La mejora es sensible semana a semana, epitelizando las úlceras y disminuyendo de tamaño el tumor. A pesar de la mejoría evidenciada se practica una biopsia a las 8 semanas que da como resultado un Mastocitoma. A partir de allí también comienza una proliferación de pelo en la zona del tumor donde antes la piel del mismo era brillante, que se intensifica semana a semana. Desgraciadamente el animal a las 14 semanas de tratamiento enferma de Carré, llegando a la faz nerviosa por lo que debe ser sacrificado.

Caso 5: C M 14A Raza Caniche. Tumor blando de paladar inferior es la causa de la primera consulta. Como antecedente, había sido operado por dicha causa 1 1/2 años antes por otro colega sin realizar el estudio histopatológico. El tumor había recidivado 6 meses antes de la consulta. A su vez presentaba en ese momento el animal, tambaleo del tren posterior, otitis catarral bilateral, el ganglio submaxilar derecho nodulado y duro a la palpación y estado general deficiente. Se inicia un tratamiento para tratar de levantar el estado general del paciente y SVB en dosis de 0,02 mg/k. Luego de 3 semanas de tratamiento el animal había decaído aún más, por lo que fue sacrificado a pesar de que el gan-

glio, como el tumor, habían disminuído de tamaño. El estudio histopatológico del tumor dio como resultado un Fibrosarcoma.

Caso 6: C M 13A raza Caniche. La primera consulta es realizada por problemas respiratorios. El exámen semiológico muestra tos, rales bronquiales y un soplo cardíaco. Se pide una Rx de tórax que muestra una posible neoplasia en la base cardíaca y proceso congestivo en cuerpo pulmonar por lo que se sospecha un posible tumor con metástasis en pulmón. Por esa causa se indica solamente SVB en dosis de 0,03 mg/k aumentando hasta 0,05 mg/k. El animal mejora paulatinamente algo, manteniéndose por 23 semanas, en que vuelve al cuadro original empeorando rápidamente por lo que es sacrificado.

No se permite la necropsia.

Caso 7: C M 11A raza Boxer. La primera consulta se efectúa por un tumor ulcerado entre los dedos 2do. y 3ro. del miembro anterior izquierdo. Como antecedente había sido operado por un tumor similar hacia 1 1/2 años, sin practicarsele el estudio correspondiente, y había recidivado desde hacía 2 meses, creciendo rápidamente. Se aplicó SVB en dosis de 0,02 mg/k pero a pesar de ello, el tumor siguió creciendo, aunque a un ritmo más lento. Se practicó una biopsia que dio como resultado ser un Mastocitoma. A pesar de aumentar la medicación hasta una dosis de 0,1 mg/k el tumor siguió en su crecimiento por lo que se aconsejó la amputación.

Caso 8: C M 8A raza mestizo pintcher. Como antecedente. 1 1/2 años antes de la primera consulta había sido operado de un tumor en la zona perianal, cuyo resultado histopatológico, según el dueño, habría sido de Lipoma. A partir de allí se fue extendiendo la lesión por la que vino a consulta. El sujeto presentaba una tumoración ulcerosa extendida en la zona perianal, que seguía con un engrosamiento de la piel que era de color rojo violáceo, así como algo queratinizada, desde la zona antes mencionada hacia abajo, y los costados hasta la zona periescrotal, escrotal y peniana. La evolución se había incrementado enormemente en los últimos 2 meses. A su vez el sujeto presentaba una astenia generalizada. Una Rx de tórax dio sospechosa. Se indica terapia para levantar al sujeto además de Asiaticoside por vía parenteral y SVB en dosis de 0,02 mg/k. Hay una pequeña mejoría del estado general por 3 semanas, en que el animal presenta súbitamente un síndrome febril, astenia generalizada y se escucha un soplo cardíaco. A todo esto, la zona tumoral estaba con la piel más flácida, floja y de un color no tan azulado. El animal es atendido todos los días por cuatro días, a pesar de lo cual sigue decayendo, y, al quinto día no aparece a consulta. Al día siguiente, al ser llamado el dueño por teléfono, se informa que el animal había fallecido el día anterior y ya había sido enterrado por lo que no se pudo practicar una necropsia del mismo.

Caso 9: C H 13A raza indefinida. El animal es traído a consulta

en forma urgente ya que en el término de 3 días se le había formado una tumoración sublingual, que se extendía hasta la zona faríngea y que le dificultaba enormemente la respiración, impidiéndole en absoluto la deglución, no pudiendo tragar ni siquiera líquidos. Se lo hidrata por vía parenteral, y como no presentaba otro síntoma, se le indica SVB a dosis de 0,03 mg/k. Ya a los 5 días comienza a tragar líquidos y respira normalmente, por haber disminuído la tumoración, y 3 días después comienza a tragar papillas por lo que se suspende la administración de sueros. Se siguió con el SVB por cuatro semanas desde el inicio del tratamiento, en que el sujeto es dado de alta, no habiendo presentado ningún otro tipo de sintomatología similar hasta la fecha. El dueño, en su momento, no permitió realizar una biopsia, para determinar la causa de la tumoración, por lo que no se pudo determinar la misma.

Caso 10: C H 8A raza Boxer. Como antecedente había sido operada por hipertrofia de los pezones 1 año antes sin practicarsele el estudio histopatológico correspondiente. La primera consulta fue por la pérdida de una secreción mucopurulenta por vagina, y a la palpación se notó una masa duro elástica del tamaño de un pomelo en el vientre. A su vez, presentaba un cuadro febril. Se trató con terapéutica clínica por estar al cuidado de terceros, los que no se comunicaron más con el profesional. Dos meses más tarde, el dueño lo trajo a consulta, habiendo recuperado el estado ge-

neral, pero estando más flaca, con ascitis y aumento de tamaño de la tumoración. Una Rx de vientre dio como resultado ascitis sin piómetra, a pesar de que la secreción vaginal seguía. La tumoración se palpaba a la altura del mesogastrio. Se trató con SVB (0,02 mg/k) Lasix y ergotamina, siguiendo a los 6 días solo con el SVB, disminuyendo las pérdidas en dicho lapso. 7 semanas después estaba mucho mejor, con reducción del cuadro ascítico, y a la palpación, el tumor había disminuído de tamaño. Se pidió otra Rx que dio hepato y esplenomegalia. Por dicha causa se decidió realizar una laparotomía exploratoria, operación que tuvo efecto 15 días después, encontrándose una colecta ascítica de color sero sanguinolento, un tumor quístico de ovario del tamaño de una mandarina, esplenio y hepatomegalia, gran cantidad de pequeños tumores diseminados por peritoneo y el útero con la pared fibrosada. Ante este cuadro el dueño optó por la eutanasia. Al abrir el útero se encontró una colecta mucopurulenta. Se realizó un estudio histopatológico sobre hígado, bazo, pulmón, útero, ovario y epiplón que dio como resultado un Angiosarcoma de ovario, con metástasis en epiplón, pulmón, e hígado y endometritis crónica con metaplasia del tejido conectivo uterino. El animal, hasta el momento de la eutanasia, vivía en forma normal, a pesar del cuadro hallado en la cirugía.

Caso 11: C H 10A raza indefinido. La primera consulta se efectúa por un tumor de mama, del tamaño de una nuez, bien infil-

trado de una evolución de 2 meses, en la 3ra. mama derecha, de consistencia duro elástica. Se decidió realizar un tratamiento de 4 semanas con SVB, que se inició con una dosis de 0,03 mg/k, al cabo de las cuales el tumor había disminuído de tamaño y su forma era más piriforme. Entonces sí se practicó la cirugía. El exámen histopatológico dio un Adenoma. No hubo complicaciones hasta la fecha.

Caso 12: C H 12A raza Ovejero Aleman. Se realiza la primera consulta por un tumor de mama inflamado, infiltrado y ulcerado, de una evolución previa de 2 1/2 meses, que abarcaba 4ta. y 5ta. mamas del lado izquierdo, y que provocaba la claudicación del miembro posterior del mismo lado. Tenía a su vez pequeños mastomas en otras mamas. Se instituyó un tratamiento a base de antibióticos, tópicos a base de Violeta de genciana y SVB (0,02 mg/k). Al cabo de 4 días, al ceder algo la inflamación y la claudicación como consecuencia, se siguió solamente con los tópicos y el SVB, que se fue incrementando semana a semana, durante 4 semanas, hasta una dosis de 0,05 mg/k, siendo, al cabo de ese lapso, el tumor mucho más chico, y habiendo la ulceración no progresado, sino hasta aparentemente hecho una regresión, ya que no drenaba como al comienzo del tratamiento. Se decide entonces realizar la mastectomía. La biopsia de la misma arroja como resultado Papilomatosis de conductos galactóforos, con gran sorpresa del autor, ya que, macroscopicamente, el tumor tenía toda la

apariencia de una neoplasia maligna. Debido a esta última idea, es que luego de la cirugía, y hasta el resultado de la biopsia, se siguió en forma preventiva con el SVB. El animal no presentó inconvenientes hasta la fecha.

Caso 13: C M 12A raza Caniche. Se efectúa la primera consulta por disnea, decaimiento general, fiebre y se constata a su vez aumento de volumen y consistencia más dura y forma abollonada del ganglio submaxilar izquierdo, sin dolor a la palpación, un testículo atrófico y otro tumoral, polidipsia, poliurea. A la palpación rectal, la próstata era normal, pero la palpación del vientre revela una tumoración duro elástica del tamaño de una mandarina. Se indica una terapia a base de antibióticos, lisado renal, SVB (0,01 mg/k) y se solicita Rx de abdomen y tórax así como análisis de orina, que el dueño no realiza. Se siguió el tratamiento con SVB por 4 semanas, habiendo en ese lapso un mejoramiento del estado general, pero al cabo de ese tiempo, se acentuó la disnea, rales bronquiales y hubo una gran recaída del cuadro general que llevó al paciente a la muerte pocos días después. No se permitió la necropsia. A la palpación sin embargo, se notaba las tumoraciones de menor tamaño que al empezar el tratamiento.

Caso 14: C H 12A raza Pointer. Se efectúa la primera consulta por ulceración en el espacio interdigital del miembro posterior derecho. La lesión había sido tratada durante 6 meses previo a la consulta como una supuesta pio-

dermitis sin resultado. Se hace una biopsia de la misma que arroja como resultado un Adenoma de glándula sudorípara apócrina. Se hace tratamiento de SVB en dosis de 0,05 mg/k por 5 semanas, secando la zona. Vuelve a recaer a los 4 meses en que se repite el tratamiento durante 4 semanas más, en que vuelve a mejorar, sin otra complicación hasta la fecha. Debe destacarse que el dueño se opone, por razones de edad, a la amputación.

Caso 15: C H 12A raza Indefinida. La primera consulta se efectúa por un pequeño mastoma de la 5ta mama derecha ulcerada, por lo que se aconseja la cirugía. No se efectúa la misma y vuelve a consulta recién 10 meses después, con tumores que abarcan desde la 2da. mama derecha y la 3ra. izquierda hacia caudal, siendo los mismos a base de grandes masas inflamadas y ulceradas, inoperables en ese estadio, y claudicación del miembro posterior derecho. Se indica una terapéutica a base de antibióticos, tópicos a base de Violeta de Genciana y SVB (0,02 mg/k). A los 4 días cede la inflamación así como algo la claudicación, por lo que se continúa con los tópicos y el SVB. Al cabo de 6 semanas el tumor ha decrecido en forma notable de tamaño, por lo que se decide realizar la mastectomía total bilateral. El estudio histopatológico del material da como resultado un Carcinosarcoma. Luego de la cicatrización, que se efectúa en aproximadamente 15 días, se sigue, en forma preventiva, con el SVB en dosis de 0,05 mg/k por 5 semanas más, sin registrarse recidivas ni metástasis

hasta la fecha. Una Rx de tórax tomada antes de la cirugía fue s/p.

Caso 16: C M 5A raza Scotch Terrier. En una consulta por tenesmo vesical con polacuria, al palpar la zona púbica se descubre una tumoración en la misma. Como consecuencia de ello se realiza un tacto rectal, descubriéndose hiperplasia de próstata. Se trata de cistitis y se indica aparte un lisado de próstata y, al tiempo, hormonas femeninas, sin resultado sobre el tumor. Un análisis de fosfatasa ácida arroja un resultado de 30 UB. Como consecuencia de la falta de respuesta, se comienza con SVB (0,02 mg/k) durante 4 semanas, comprobándose, al cabo de ese lapso, la disminución del tamaño de la tumoración. Se mantiene actualmente la medicación.

Caso 17: C H 10A raza Caniche. Viene a consulta por mastomas múltiples pero pequeños. A la palpación se descubre ganglios submaxilares de forma abollonada por lo que se pide una Rx de tórax, la cual da una imagen de Bronconeumonía crónica (sospechosa). El animal no tenía antecedentes de cuadro respiratorio alguno. Se da SVB (0,03 mg/k) como única medicación por 4 semanas, reduciéndose el tamaño de los ganglios y los mastomas. Se pide nueva Rx de tórax que en esta oportunidad muestra una imagen de leves procesos congestivos en campos pulmonares. Por esta causa, se afirma más la sospecha de metástasis pulmonar. Se continúa hasta la fecha con el tra-

tamiento instituido a dosis de 0,05 mg/k sin inconvenientes, descartándose la cirugía.

Caso 18: C H 13A raza Indefinida. Viene a consulta por síndrome febril y gran inflamación de ganglio submaxilar izquierdo que impide la deglución. Se nota a su vez un tumor pequeño pero ulcerado en ventral del periné, tumor en la zona poplítea, del tamaño de un huevo de gallina, del miembro posterior izquierdo, ambos de una evolución de aproximadamente 6 meses. A su vez presentaba un pequeño tumor cerca de la 2da. mama izquierda, cuya evolución llevaba años. Se medica durante 4 días con antibióticos, al cabo de los cuales desaparecen los síntomas de la consulta, pero quedando a la palpación los ganglios de forma abollonada; Se pide Rx de tórax s/p y se comienza con el SVB (0,02 mg/k) aumentando la dosis hasta 0,05 mg/k durante 6 semanas, con disminución del tamaño de los 3 tumores descriptos, por lo que se decide la cirugía. La histopatología de los mismos arroja para el tumor de zona poplítea y perimamario un Sarcoma fuscelular y para el tumor de zona perianal un proceso inflamatorio. A consecuencia de ello se continúa con el SVB por 5 semanas más en forma preventiva, sin recidivas hasta la fecha.

Caso 19: Felino M 10A raza Indefinida. Viene a consulta por una tumoración en codo izquierdo de una evolución de aproximadamente 2 meses, con la movilidad

bastante restringida. El animal tenía como antecedente una espondilosis anquilosante, a consecuencia de una hipervitaminosis A. Se pide una Rx de codo que da un Osteosarcoma y una Rx de tórax sospechosa. Se indica SVB en dosis de 0,02 mg/k pero por vía intramuscular. Durante 4 se-

manas el tamaño de la tumoración cede, pero luego comienza a crecer nuevamente, apareciendo, a las 7 semanas de comenzado el tratamiento, síntomas respiratorios que deciden la eutanasia del sujeto. No se permite la necropsia.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se observa los datos más importantes de cada caso descrito, como ser el sexo, edad, raza, tiempo de evolución aproximado de cada tumor previo al tratamiento, diagnóstico histopatológico, semanas de tratamiento efectivo con el SVB, tiempo de sobrevida, tipo de mejoría observada en el tumor, así como si fueron o no operados luego de iniciado el tratamiento.

Sobre 19 casos tratados, se determinó, por medio de la histopatología, el tipo de tumor en 11 casos siendo dado el diagnóstico en un caso por radiología, con un total de 12 casos diagnosticados (62,1 %) y no pudiendo realizarse el diagnóstico de laboratorio en los 7 casos restantes, aunque la sintomatología y los exámenes complementarios y evolución de los mismos, pueden hacer sospechar neoplasias malignas

en los casos 1, 7, 8, 13 y 17, considerándose benigno el caso 9 por su etiología confusa y evolución rápida y dejando sin diagnóstico preciso el caso 16 a pesar del resultado de la Fosfatasa ácida practicada al mismo.

De los 12 casos diagnosticados, se observa que 9 (75 %) eran neoplasias malignas y 3 benignas (Tabla 2), así como el lugar de asentamiento del posible tumor primario.

Los tipos de tumores malignos encontrados por histopatología y radiología incluyeron 2 adenocarcinomas, 2 mastocitomas, 3 sarcomas, un carcinosarcoma y un osteosarcoma (Tabla 1).

La edad de los animales varió de 4 a 14 años de edad, con un promedio de 10,3 años. (Tabla 3). La sobrevida mínima al tratamiento fue de 3 semanas

y la máxima lleva 64 semanas, con un promedio de 12 semanas.

De los 15 animales tratados con posible neoplasia maligna, 6 (40 %) siguen con vida (Tabla 1). El tiempo de sobrevida disminuye sensiblemente de la 4ta. a la 16ta. semana de tratamiento pero a partir de allí se estabiliza. (Tabla 3). Debe tomarse en cuenta, que entre los animales tratados y con vida, hay algunos que no han llegado aún a ese tiempo de sobrevida. Entre los animales que no sobrevivieron, el tiempo mínimo de sobrevida al tratamiento fue de

3 semanas con un máximo de 25 semanas con un promedio de 10,3 semanas (Tabla 1).

Con respecto a la semiología de los parámetros observados en el tamaño de los tumores, se vio una disminución de menos del 25 % del mismo en 1 (5,3 %) caso, disminución relativa (25 al 50 %) del tamaño en 9 casos (47,4 %), y gran reducción de tamaño (más del 50 %) en 7 casos (36,8 %), siendo imposible determinar la variación en 1 caso y en otro habiendo aumento del tamaño del mismo (Tabla 4).

TABLA N° 1
 PARAMETROS MAS IMPORTANTES TOMADOS EN CUENTA EN CADA CASO

Caso N°	Especie	Sexo	Edad años	Raza	Lugar de asent. del tumor	Evol. ant. trat. (meses)	Diagnóstico confirm.	Tpo. trat. (sem.)	Tpo. sol. rev. (sem.)	Fue operado	Dismin. tumor
1	C	H	10	Pint. E	mamas	2,5	no se realizó	19	19	no	**
2	C	M	4	Ind.	palad. sup.	2	Adenocar. gl. saliv.	64	64 ^o	no	***
3	C	H	8	Bracco	mamas	2	Adenocar. c/loc. necr.	8	56 ^o	si	**
4	C	H	10	Boxer	m. post. der.	1	Mastocitoma	14	14 ^o	no	***
5	C	M	14	Caniche	palad. inf.	6	Fibrosarcoma	3	3	no ^{oo}	*
6	C	M	13	Caniche	tórax	sin det.	no se realizó	23	25	no	?
7	C	M	11	Boxer	m. ant. izq.	2	Mastocitoma	8	8	no	no
8	C	M	8	Mz. pint.	zona pectoral escr. y den.	2	no se realizó	3	3	no ^{oo}	**
9	C	H	13	Ind.	zona faring.	súbita	no se realizó	4	47 ^o	no	***
10	C	H	8	Boxer	abdomen	sin deter.	Angiosarcoma de ovario c/met. en bazo, pulmón hígado y espión y endomet. cron. c/metapl. tel. conectivo.	9	9	si	***
11	C	H	10	Ind.	mamas	2	Adenoma	4	27 ^o	si	***
12	C	H	13	Ov. Al.	mamas	2,5	Papiloma. cond. galact.	6	24 ^o	si	***
13	C	M	12	Can	Tórax abdomen gangl. test.	sin deter.	no se realizó	4	5	no	**
14	C	H	12	Pointer	m. post. der.	6	Adenoma gl. sud. apocr.	9	25 ^o	no	***
15	C	H	12	Ind.	mamas	10	Carcinoma	11	18 ^o	si	**
16	C	M	5	Set. Terr.	próstata	sin deter.	no se realizó	8	8 ^o	no	**
17	C	H	10	Caniche	mamas, tórax ganglios	sin deter.	no se realizó	9	9 ^o	no	**
18	C	H	13	Ind.	mamas, gangl. periano, m. post.	sin deter.	Sarcoma fusocelular	11	13 ^o	si	**
19	F	M	10	Ind.	Tórax, hueso	2	Osteosarcoma	7	7	no	**

o: Siguen con vida al momento de la presentación del Trabajo.

*: Muró por encefalitis a consecuencia de un Carre.

oo: Operados 1 1/2 años antes por el mismo problema

ooo: Diagnóstico radiológico

*: Disminución de menos del 25 o/o — ** Disminución entre un 25 al 50 o/o — *** Disminución de más del 50 o/o.

TABLA N° 2

Posible asent. del tumor primario	Casos N°	Neoplasias Malig. N°	Tumores Benig. N°	Sin estudio
mama solamente	5	2	2	1
boca y faringe	3	2	—	1
miembros (tej. Bland.)	3	2	1'	—
tórax	1	—	—	1
Localiz. varias	4	1	—	3
Abdómen	1	1	—	—
Próstata	1	—	—	1
Hueso	1	1*	—	—
TOTAL	19	9	3	7

* Confirmado por radiología.

A su vez, de los casos tratados, 6 de ellos (31,6 %) fueron operables después de iniciado el tratamiento (Tabla 5) con una sobrevi-

da de 5 de ellos y la eutanasia, por la extensión de las lesiones en el otro caso.

TABLA N° 3

DISTRIBUCION DE LOS ANIMALES TRATADOS POR EDAD Y SEMANAS DE SOBREVIDA EN CASOS DE NEOPLASIAS MALIGNAS

Edad Años	Animales Nro.	S O B R E V I D A			
		4 semanas	8 semanas	16 semanas	* 20 semanas
4	1	1	1	1	1*
5	1	1*	1*	—	—
8	3	2	2	1	1*
10	4	4	3 (1*)	1	1
11	1	1	1	—	—
12	2	2	1*	—	—
13	2	2	2	1*	1
14	1	—	—	—	—
Total	17	13 (1*)	11 (3*)	4 (1*)	4 (2*)

* Animales que siguen viviendo.

Uno de los animales tratados (Tabla 1 caso 3) murió a consecuencia de una encefalitis por enfermedad de Carre.

Dos animales que presentaban tumores no operables en un pri-

mer estadio (Tabla 1, casos 11 y 12), al disminuir por el tratamiento el tamaño e inserción de los mismos, pudieron ser intervenidos quirúrgicamente, estableciéndose posteriormente por histopatología la benignidad de los tumores.

DISCUSION

Averbach et al⁹ resumen la idea de la lucha contra el cáncer afirmando la premisa de la prolongación de la vida en condiciones más favorables, por medio de los distintos métodos empleados contra el avance de las neoplasias.

Si bien en medicina humana los distintos tipos de medios empleados para luchar contra este mal han sido diversos, como ser radio-

terapia en sus distintas formas (8, 10, 18, 23, 37, 46, 52, 56), criocirugía (15, 26) citostáticos (5, 8, 12, 17, 26, 31, 51, 65, 66, 68) etc. o su combinación (24, 26, 41, 48, 50, 61, 78) ayudados por la cirugía; en medicina veterinaria, su uso es más restringido (16, 21, 24, 50, 73 79), a pesar de emplearse en muchos países los mismos métodos que en medicina humana.

TABLA Nº 4

NUMERO DE CASOS EN COMPARACION CON EL PORCENTAJE DE
DISMINUCION DE TAMAÑO DE LOS TUMORES MALIGNOS

O/o de disminución en el tamaño del tumor	Número de casos
* (menos del 25 O/o)	1
** (del 25 al 50 O/o)	9
*** (más del 50 O/o)	3
Aumento de tamaño	1
No se determinó (a)	1

(a) Se observó en forma temporaria una disminución de la sintomatología clínica.

En nuestro país, la experiencia en el tratamiento de tumores no operables es prácticamente nula,

salvo el uso del SVB en el tumor venéreo del perro (⁴⁵), con un excelente resultado.

TABLA N° 5

POSIBILIDAD DEL USO DE LA CIRUGIA ANTES Y DESPUES DEL USO DEL SVB Y SOBREVIDA DE LOS CASOS OPERADOS

Lugar asent. tumor	Casos (Nro.)	Inoperables antes trat. (Nro.)	Inoperables después trat. (Nro.)	Sobrevida operados (Nro.)
mama solamente	5	5	1	4
boca y faringe	3	3	3	—
miembros (tej. Bland.)	3	3	3	—
tórax	1	1	1	—
local. varias	4	4	3	1
abdomen	1	1	0	0*
próstata	1	1	1	—
hueso	1	1	1	—

* Fue sacrificado en el acto quirúrgico por la extensión de las lesiones.

El uso de la quimioterapia, a comparación con otros métodos, es un medio más barato y de más fácil manejo, y con resultados satisfactorios que pueden alentar a usarla, con la esperanza de por lo menos mantener en estado satisfactorio durante un tiempo más, al paciente.

De los citostáticos existentes el autor eligió para esta experiencia el Sulfato de Vinblastina (SVB). Esta droga ha demostrado en medicina humana su eficacia en procesos linfomatosos (^{7, 71}), rabdomiosarcomas (⁵) y eficacia relativa en tumores broncogénicos

(^{8, 11}), pero los autores no se ponen de acuerdo con respecto a su eficacia con relación a los tumores sólidos (^{19, 29, 44, 51, 68, 80}). En Medicina Veterinaria de Animales Pequeños, aparte de la ya mencionada eficacia en el tumor venéreo del perro, se habla de su eficacia en osteosarcomas (⁵⁷). A pesar de ello, el éxito obtenido en el caso descrito fue muy relativo calificándose el mismo de pobre desde el punto de vista clínico, ya que el animal tuvo que ser sacrificado por las presuntas metástasis en pulmón y los intensos dolores que sufría, síntomas descritos en la literatura (³⁸).

Con respecto a los tumores de mama, el uso de esta droga en Medicina Humana, ha dado resultados disímiles (¹⁹, ²⁹, ⁸⁰), pero en la perra, aparentemente, su eficacia es mucho mayor, ya que en todos los casos usados ha dado disminución del tamaño, permitiendo de este modo poder llegar a la cirugía de los mismos, actuando de una manera tal, que parecería que "concentrase" el tumor. Sobre los 5 casos presentados se pudo operar a 4 de ellos con excelentes resultados (80 %), no aconsejándose la cirugía en otro caso por sospecharse metástasis pulmonar. En todos los casos en que se sospecha metástasis, el autor no aconseja la cirugía, ya que no se actuará sobre el total de los tumores existentes.

Un dato a tomar en cuenta de los resultados de este trabajo, es el concepto de aplicar la quimioterapia previa a la cirugía para facilitar la misma, en vez de aplicar la quimioterapia como complemento quirúrgico solamente, método este último, que de todas maneras debe aplicarse, al igual que en Medicina Humana.

Con respecto a los Mastocitomas entre los tumores de piel, cuando estos están ulcerados y son de crecimiento rápido, existe el criterio de usar la radioterapia con efectos breves y aleatorios o la amputación del miembro afectado, si se halla localizado en uno de ellos (⁵⁴). En uno de los casos tratados en el presente trabajo, el efecto con el SVB fue excelente, llegándose hasta el crecimiento de pelo en los lugares afectados, si bien en el otro caso el fracaso fue rotundo. De todas maneras, el autor considera que debe tratar-

se con la quimioterapia siempre, previo a otros métodos heroicos, ya que estos últimos, de todas maneras, pueden aplicarse en cualquier momento.

Es bien sabido que la cirugía nasomaxofacial es muy difícil en Medicina Veterinaria, por no decir imposible (³⁴), por lo que el recurso que queda en neoplasias de esta zona, es algún método citostático, aunque sus resultados son definidos como pobres, por sus recidivas inmediatas, según Brodey (²¹). Contra este panorama, el resultado obtenido en esta área, con un adenocarcinoma de glándula salival fue excelente, ya que, no solo no dio metástasis, sino que, luego de más de un año, el perro sigue en muy buenas condiciones físicas con un estado general satisfactorio. Por el contrario, un caso de fibrosarcoma, que fue recidiva, no tuvo efecto con la Vinblastina, por lo que el autor reitera el concepto de no operar, por lo menos hasta haber hecho un tratamiento previo, siempre y cuando se sospeche una neoplasia maligna, o cuando la droga ya no tiene más efecto.

Los tumores malignos del aparato genital, son generalmente de evolución relativamente corta, tanto en el hombre como en el perro. A pesar de ello se puede, con los citostáticos, evitar este desenlace, generalmente por metástasis a otros órganos, por un tiempo, con condiciones de vida aceptables y sin trastornos, que estos tumores pueden llegar a ocasionar (⁷⁰).

A su vez, en el presente trabajo, el SVB aparentemente inhibe el crecimiento del tumor de próstata, ya que no sólo lo reduce de tamaño, sino que lo mantiene estable por varias semanas. Se aclara

que un análisis de Fosfatasa Ácida dio 30 UB. Si bien este dato en el perro, no es patognomónico de cáncer de próstata, como en el hombre, en dicha cantidad puede hacer sospechar el mismo.

En cuanto a los tumores de tórax, sabemos que por lo general son metástasis de tumores de otros órganos y generalmente inoperables, por lo que el uso de citostáticos es una de las pocas formas de tratar de inhibirlos, actuando el SVB con una eficacia moderada (8, 11), como se ratifica en este trabajo.

En general el tiempo de sobrevida de 12 semanas de promedio, al compararlo con el tiempo de sobrevida de medicina humana, es satisfactorio, así como la sobrevida del 40 % en el total del trabajo, si tomamos en cuenta a su vez, que, por lo general los animales fueron sacrificados al comenzar con síntomas de sufrimiento, no prolongándose la agonia de los mismos como se realiza en medicina humana. Debe tomarse en cuenta, por otro lado, que todos los animales tratados habían sido ya deshauciados previo al inicio del tratamiento o se les había dado un tiempo de vida corto. Lo realmente significativo es que dos casos (13,3 %) llevan ya más de 1 año de sobrevida sin complicaciones, si tomamos en cuenta el promedio de vida del hombre y del perro. Por el otro lado, en los animales operados, no se ha observado, a pesar del tiempo transcurrido, ningún tipo de sintomatología que indique recidivas o metástasis.

Las dosis dadas a los animales tratados fueron bajas si se comparan con las dadas en me-

dicina humana (19, 31, 39, 68, 70, 71, 72, 75, 80), para evitar en lo posible los efectos tóxicos hallados en las descripciones de los trabajos con el SVB en el hombre y los animales (29, 47, 75, 76, 80). Se usó el concepto de mg/k en lugar del de m^2 (mg/m^2) (35, 59), ya que el cálculo, a más de ser más práctico, no trajo ninguna sintomatología tóxica, presentándose solamente en dos casos náuseas postprandiales, que cesaron al disminuir las dosis y un caso de periflebitis por extravasación del líquido inyectado. Tampoco se usó el concepto aplicado al hombre de provocar los síntomas tóxicos (68) de saturación, y luego dar dosis de mantenimiento, por sus peligros evidentes, ya que los animales tratados no estaban internados (en todos los casos se trató de pacientes ambulatorios), siendo por lo tanto mucho más difícil superar los mismos. Es de hacer notar que Johnson et al (42) consideran al ácido glutámico como el antídoto de esta droga. En el caso del felino, sin embargo, a pesar de ser inyectada la solución de SVB por vía intramuscular, no produjo ningún tipo de lesión local o manifestación tóxica general. No se creyó prudente en grandes masas tumorales, por las dificultades técnicas, emplear el método intraarterial (4), y tampoco se dio la droga por vía bucal (14, 39, 44, 49) por lo engorroso de seguir todos los días al animal o responsabilizar al dueño de la posología diaria, aunque es un método a tener en cuenta en el futuro.

El efecto teratogénico demostrado por algunos autores (3,33),

es una contraindicación a tomar en cuenta en animales gestantes.

Otro efecto a tener en cuenta, es la baja de las defensas producida por esta droga (^{1, 58}), y un caso fatal, en esta experiencia por la enfermedad de Carre, hace pensar seriamente en vacunar a los animales previo a la iniciación del tratamiento, dando tiempo a que se instale la inmunidad correspondiente, la que ya no es afectada por la inyección de la droga (²).

Tampoco debe olvidarse el efecto antiinflamatorio del SVB (⁵⁸), pero su efecto sobre médula ósea y plaquetas, mencionado en Medicina Veterinaria (¹³), no fue comprobado por el autor a las dosis e intervalos dados, a pesar de los exámenes periódicos de sangre efectuados, que mayormente no variaron de la normal. No pudo establecerse al respecto lo que ocurre con el felino.

También está demostrado que el uso de los quimioterápicos es el método más ventajoso con respecto a otros, como la cirugía, radioterapia, inmunoterapia, etc., por sus formas sencillas

de aplicación, amplia existencia a nivel de mercado, falta de aparataje complicado y a veces peligroso para el operador, y fundamentalmente, su costo relativo, sumamente económico con respecto a los otros métodos, que en nuestro país, muchas veces, es el factor determinante para realizar o no una terapéutica dada.

Por último, ha sido demostrado también, que dentro de la quimioterapia en general, el SVB ha sido útil en muchos casos donde otras drogas y aún métodos han fracasado (⁴⁰).

Todo lo expuesto no es óbice para dejar abierta la posibilidad de hacer un tratamiento combinado con otras drogas o métodos de acuerdo a las indicaciones y pautas de crecimiento del tumor (⁶⁶) y la posibilidad práctica y criterio del médico actuante, pero haciendo incapié en la lucha contra este flagelo en Medicina Veterinaria como una experiencia útil (el perro es un animal de experimentación natural en este campo por padecer neoplasias similares a las del hombre) a aprovechar en la lucha contra el cáncer en la Medicina Humana.

CONCLUSIONES

Se trató 19 animales (18 caninos y 1 felino) afectados de diferentes tipos de tumores no operables con SVB por vía endovenosa encontrándose que existe una respuesta satisfactoria tanto en la sobrevida de los animales tratados

como en la disminución del tamaño del tumor, que no es igual para todos los animales, pero que se mantiene por lo general, un tiempo relativamente largo.

Esta circunstancia puede ser aprovechada por el cirujano para

llevar a ser operables tumores que, en un principio, no lo eran, con resultados post-operatorios satisfactorios.

A pesar de haber usado una dosis mucho más baja que la usada en medicina humana y descripta por algunos autores, las respuestas en los distintos pacientes, si bien varió de uno a otro, fue buena en líneas generales, con la ventaja de no tener efectos tóxicos generales ni producir cambios significativos sobre el sistema hematopoyético, tan común en el hombre, y descripta en el perro a dosis más altas.

Debe prevenirse, sin embargo, sobre la acción del SVB sobre las defensas, las cuales deprime, dejando al animal a merced de las distintas enfermedades infecciosas pero destacando su falta de acción sobre la inmunidad específica formada. Por otro lado, si bien en este trabajo las hembras tratadas estaban vacías y no pudo confirmarse el efecto teratogénico del SVB, diversos autores describen el mismo, por lo que es aconsejable no tratar hembras gestantes.

La ventaja, con respecto a otros métodos, de la quimioterapia en nuestro país, es evidente, por su sencilla administración, costo relativo mucho más barato, falta de un equipo complicado de obtención difícil y que a veces puede significar algún peligro para el operador, existencia suficiente en el mercado y seguimiento a lapsos regulares y cómodos para el dueño del paciente (generalmente semanales).

Debe destacarse a su vez que dentro de la quimioterapia, el SVB ha actuado allí donde otras drogas han fallado, y, a veces, hasta donde la radioterapia no produjo efecto alguno.

Finalmente, se destaca la importancia de la lucha contra el cáncer en el perro, por ser un animal de experimentación natural ya que padece neoplasias similares a las del hombre, y su importancia en el mantenimiento ante el dueño, del animal en condiciones generales aceptables, a pesar de conocerse el desenlace que fatalmente se ha de producir.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Aisemberg AC y Wilkes B: *Studies of the suppression of immune response by the Perwinkle Alkaloids Vincristine and Vinblastine*. J. Clin Invest. 43: 2394, 1964.
- 2 Amiel JL et al: *Study of the immunosuppressive effect of chemical compounds used in anticancer chemotherapy*. Europ. J. Cancer 3(1): 47, 1967.
- 3 Animal malformations caused by cancer drugs. *Science News Letter* 84: 105, 1963.
- 4 Apostol JV et al: *Vinblastine given by arterial infusion for solid tumors* Proc Am A Cancer Res 7(9): 3, 1966.
- 5 Arduino LJ: *Chemotherapy in urologic cancer*. Surg Clin N Am 45: 1351, 1965.
- 6 Armstrong JG: *Vinblastine sulfate in the treatment of cancer. A review*. Clin Med 73: 41, 1966.
- 7 Armstrong JG y Oclander G: *Los alcaloides de la Vinca en el tratamiento de la Leucemia*. Pren. Med. Arg. 53: 1536, 1966.
- 8 Aronovitch M et al: *Alkylating agents, antimetabolites, alkaloids and X-rays in the treatment of inoperable bronchogenic carcinoma*. Med Serv J Canada 20: 171, 1964. *Can Chemo Abstr* 5: 1586, 1964.

- 9 Averbach R et al: *Mycosis Fungoides: Comparison of various chemotherapeutic agents. Abstracts of papers. Ninth Int. Cancer Congress p. 624 Int. Union Against Cancer October 23-9, 1966 Can Chemo Abstr 7 (522) 1966.*
- 10 Banks WC, Roberts R, Morris E, y Hussey DH: *Radiotherapy techniques in Veterinary Medicine JAVMA 160: 446, 1972.*
- 11 Bleehen NM y Jelliffe AM: *Vinblastine sulfate in the treatment of malignant disease. Brit J Cancer 191: 268, 1965.*
- 12 Bock HE: *Chemotherapie des Krebses. Helv Med Acta 29 (5-6) 49, 1962.*
- 13 Boggs DR et al: *Leukokinetic studies VII: Morphology of the bone marrow and blood of dogs given Vincristine sulfate. Blood 23: 53, 1964.*
- 14 Bond WH et al: *Dose response comparison of oral and intravenous forms of VLB (Vinblastine sulfate). Proc. Am A Cancer Res 3: 211, 1961.*
- 15 Borthwick R: *Cryosurgery and its role in the treatment of malignant neoplasms. J.S. An Pract 13: 369, 1972 a*
- 16 Bostock DE y Owen LN: *Chemotherapy of canine and feline neoplasia. J S An Pract 13: 359, 1972.*
- 17 Bottelli HJA y Fustinoni O: *Tratamiento de los carcinomas bronquiales con ciclofosfamida, vincristina y metotrexato en combinación sinérgica secuencial. Pren Med Arg. 65: 156, 1978.*
- 18 Bradley PA y Harvey CE: *Intranasal tumors in the dog. An evaluation of prognosis. J S An Pract 14: 459, 1973.*
- 19 Brandson DE et al: *The treatment of solid tumors with Vinca Leukoblastine. Proc Am Ass Cancer Res 12 (371): 93, 1971.*
- 20 Brick JO, Roenigh WJ, y Wilson GP: *Chemotherapy of malignant lymphoma in dogs and cats. JAVMA 153: 47, 1968.*
- 21 Broder RS: *The biological behaviour of canine oral and pharyngeal neoplasms. J S An Pract 11: 45, 1970.*
- 22 Prodey RS, Sauer RM y Medway W: *Canine bone neoplasms. JAVMA 143: 471, 1963.*
- 23 Buhles W y Theilen GH: *Preliminary evaluation of bleomycin in feline and canine squamous cell carcinoma. Am J Vet Res 34: 289, 1973.*
- 24 Cardeilhac PT: *Recent approaches to the treatment of neoplastic diseases in animals. JAVMA 156: 335, 1970.*
- 25 Cardinali G et al: *Comparative studies of stathmokinetic effects of VCR (vinorelbine), VLB (vinblastine) and colchicine. Proc Am A Cancer Res 4 (36): 10, 1963.*
- 26 Clinical Veterinary Oncology de The Vet Clin of N Am WB Saunders Co (ed) Philadelphia Feb 1977.
- 27 Cotchin E. Douglas SW y Platt M: *Neoplasms in small animals. Vet Rec 63: 67, 1951.*
- 28 Cotchin E. *Neoplasia in the dog. Vet Rec 66: 879, 1954 b*
- 29 Cousal of Drugs: *Antineoplastic agents derived from the Beriwinkle plant. Vinblastine sulfate (Velban) JAMA 191: 749, 1965.*
- 30 Creasey WA y Marsh JC: *Metabolism of Vinblastine (Velban) in dog. Proc. Am Assoc. Cancer Res 14 (228): 57, 1973.*
- 31 Ching LT et al: *Chemotherapeutic agents in childhood malignancies. Mayo Clin Proc. 45: 36, 1970.*
- 32 Dahme E y Weiss W: *Zur Systematic der Mamatumoren des Hundes. Dtsch. Tierärztl Wochenschr 65: 458, 1958.*
- 33 De Myer W: *Cephalic malformations induced by Vinblastine. Neurology 14: 262, 1964. Cancer Chemo Abstr. 5: 490, 1964.*
- 34 Ettinger SJ: *Veterinary Internal Medicine. WB Saunders Co (ed) Philadelphia, 1975.*
- 35 Freireich EJ et al: *Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey and man. Cancer Chemo Rept 50: 219, 1966.*
- 36 Frye FL, Carney J. Cuevel JPE: *Generalized eruptive histiocytoma in dog JAVMA 155: 1465, 1969.*
- 37 Gillette El: *Veterinary radiotherapy JAVMA 157: 1707, 1970*
- 38 Gustafsson P. y Wolfe E.: *Bone metastasizing lung carcinoma in a cat. Cornell Vet. 58: 425, 1968.*
- 39 Hodes ME et al: *Vinkaleucoblastine IV: A summary of two and one half years experience in the use of vinblastine. Cancer Chemo Rep — 16: 401, 1962.*
- 40 Hor Y et al: *The alkaloids of Vinca Rosea Linn in malignant tumors. Oncology 21: 214, 1967.*

- 41 Hottendorf GH y Nielsen SW: *Canine mastocytoma— A review of clinical aspects.* JAVMA 154: 917, 1969.
- 42 Johnson IS et al: *Antitumor principles derived from Vinca Rosea Linn I: Vincalukoblastine and Leurosine.* Cancer Res 20: 1016, 1960.
- 43 Johnson IS: *Historical background of Vinca Alkaloid research and areas of future interest.* Cancer Chemo Rept 52: 445, 1968.
- 44 Johnston B et al: *The use of Vinblastine sulfate (viban) in advanced malignancies of the female reproductive tract.* Proc Am A Cancer Res 5: 32, 1964.
- 45 Julio AO: *Recomprobación del efecto terapéutico radical del sulfato de Vinblastina sobre el tumor de Sticker o linfosarcoma venéreo de los perros.* Rev. AVEPA 5 (2): 25, 1977.
- 46 Kirk RW: *Current Veterinary Therapy.* WB Saunders Co (ed) Philadelphia, 1968.
- 47 Lampkin B: *Skin Reactions to Vinblastine.* Lancet 1: 891, 1969.
- 48 Lear I y Ling GV: *Adenocarcinoma of the canine prostate gland.* Cancer 22: 1329, 1968.
- 49 Louis J: *The oral administration of intravenous drugs.* Cancer Res 7 (172): 44, 1969.
- 50 Modovani G, Friedman M, y Miller DG: *Treatment of canine malignant lymphoma with surgery and chemotherapy* JAVMA 148: 153, 1966 a.
- 51 Monaco H: *Present status of chemotherapy in gynecological cancer.* Obst. Gynec. Lat. Am. 21 (1/2): 58, 1963. Cancer Chemo Abstr 4: 3359, 1963.
- 52 Moulton JE: *Tumors in domestic animals.* Univ of Calif. Press, Berkeley 1961.
- 53 Moulton JE et al: *Canine mammary tumors.* Path Vet 7: 289, 1970.
- 54 Muller GH y Kirk RW: *Small Animal Dermatology.* WB Saunders Co (ed) Philadelphia, 1976.
- 55 Neuss N et al: *Vinca Alkaloids XXI: Structures of the oncolytic alkaloids Vinblastine (VLB) and Vincristine (VCR).* J Am Chem Soc 86: 1440, 1964.
- 56 Osborn CA, Low DG y Perman V: *Neoplasms of the canine and feline urinary bladder. Clinical findings, diagnosis and treatment.* JAVMA 152: 247, 1968 a.
- 57 Owen LN y Bostock DE: *Clinical management of neoplasia 2—Chemotherapy and Immunotherapy* JS An Pract 19: 223, 1978.
- 58 Phelps P y Mc Carty DJ Jr: *Crystal induced inflammation in canine joints II: Importance of polymorphonuclear leukocytes.* J Exp Med 124: 115, 1966.
- 59 Pinkel D: *The use of body surface area as an criterion of drug dosage in cancer chemotherapy.* Cancer Res 18: 853, 1958.
- 60 Priester WA: *Skin tumors in domestic animals* J Natl Can Inst 50: 457, 1973.
- 61 Pround AJ y Preece AW: *Measurement and treatment of mammary carcinoma in bitches.* Vet Rec 89: 371, 1971.
- 62 Quevedo JM.: *Los tumores malignos en los animales.* Rev. del Centro de Est. de Agr. y Vet. de la UBA 105 (Abr.): 16, 1922.
- 63 Rahko T: *Statistic study of tumors in dog.* Acta Vet Scand 9: 328, 1968.
- 64 Rickard CG y Post JE: *Cellular and cell-free transmission of a canine mastcell leukemia.* from *Leukemia in Animals and Man.* Bendixon HJ 6 de.) Kargel, Basel, 1968.
- 65 Saegesser F: *The surgery of malignant tumors.* Helv Med Acta 29 (5—6): 445, 1962.
- 66 Schabel FM: *The use of tumor growth kinetics in planning "curative" chemotherapy of advanced solid tumors.* Cancer Res 29: 2384, 1969.
- 67 Schneider R, Dorn CR y Taylor DON: *Factors influencing canine mammary cancer development and post surgical survival.* J Nat Can inst. 43: 1249, 1969.
- 68 Silva ARM et al: *Chemotherapy of breast cancer.* Surg Gynec Obst 121: 494, 1965.
- 69 Smart CR et al: *Clinical experience with Vinblastine sulfate (NSC-49842) in squamous cell carcinoma and other malignancies.* Can Chem Rep 34: 31, 1964.
- 70 Spigel SC y Coltman CA Jr.: *Vinblastine (NSC-49842) and Bleomycin (NSC-125066) therapy for disseminated testicular tumors.* Can Chem Rep Part 1 58: 213, 1974.
- 71 Stecher E et al: *Cytostatic treatment with Vinblastine (Velbe).* Med Welt 10: 519, 1963.
- 72 Still RM: *The Vinca alkaloids in female genital cancer.* J obst and Gynaec Brit Gwlt 73: 621, 1966.
- 73 Theilen GH: *Personal communication,* 1974.
- 74 Theilen GH: *Veterinary medical oncology.* From *Veterinary Internal Medicine* WB Saunders Co (ed) Philadelphia, 1975.
- 75 Vaitkevicius VK et al: *Cytological and clinical observations during vincalukoblastine therapy of disseminated cancer.* Cancer 15: 294, 1962.

- 76 Vinca alkaloids and salivary gland pain (Letters to the Editor). *Lancet* 1: p 213, 1967 (Rose MC), - 336, 1967 (White AG), p 503, 1967 (De Veber CL).
- 77 Votaw ML y Bull FE: *Drug Therapy for neoplastic disease in adults. Med Clin of N Am* 53: 1265, 1969.
- 78 Whitehead JE: *Neoplasia in the cat. Vet SM An Clin* 62: 357, 1967.
- 79 Wilkinson GT: *The treatment of mammary tumors in the bitch and comparison with the cat. Vet. Rec.* 89: 13, 1971.
- 80 Wright TL et al: *Vinblastine in neoplastic disease. Can Res* 23: 169, 1963.