



gta

**XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025**

Electroquimioterapia de tumores orales

Víctor Domingo Roa

Ldo Veterinaria, MSc, PhD

Acreditado AVEPA (Oncología)

Atypia, Oncología Veterinaria y Experimental

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias orales y maxilofaciales representan un desafío considerable en la oncología de pequeños animales, debido a su compleja anatomía, la dificultad para lograr una resección quirúrgica completa, y el impacto negativo en la alimentación y la calidad de vida de los pacientes¹. Los tratamientos convencionales, como la cirugía agresiva, la radioterapia con sus efectos secundarios locales y la quimioterapia sistémica con toxicidades asociadas, pueden no ser siempre factibles o deseables. En este contexto, las terapias basadas en electroporación, que incluyen la electroquimioterapia (ECT) y la electrotransferencia génica (GET), han surgido como alternativas de tratamiento local prometedoras para una variedad de tumores, ofreciendo en muchos casos un perfil de seguridad favorable en comparación con otras modalidades².

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES DE LA ELECTROPORACIÓN

La electroporación es un método que induce un aumento significativo en la permeabilidad de la membrana celular mediante la aplicación de un campo eléctrico controlado. Este fenómeno transitorio permite la introducción eficiente de moléculas de interés, como fármacos quimioterapéuticos o plásmidos de ADN, directamente en el interior de las células¹. La eficacia de la electroporación depende del establecimiento de un campo eléctrico suficientemente alto en el tejido diana, y los parámetros eléctricos (voltaje, duración del pulso, número de pulsos, frecuencia) deben ajustarse según el tamaño de las moléculas a introducir¹. Se utilizan principalmente dos tipos de electrodos: penetrantes (agujas) para tumores profundos y no penetrantes (placas) para lesiones superficiales¹.

La electroquimioterapia (ECT) combina la administración de un fármaco citotóxico, siendo los más utilizados la bleomicina (administrada intravenosa o intratumoralmente) y el cisplatino (administrado localmente), con la aplicación local de pulsos eléctricos. La electroporación potencia drásticamente la citotoxicidad de la bleomicina, un fármaco lipofóbico que normalmente tiene una penetración celular limitada, al facilitar su acceso al citosol y su capacidad para fragmentar el ADN. El cisplatino también ve aumentada su eficacia mediante la electroporación, aunque en menor medida. La ECT ha demostrado ser eficaz no solo en tumores cutáneos, sino también en el tratamiento de tumores orales y maxilofaciales profundos en veterinaria². Además del efecto citotóxico directo, la ECT puede inducir un "bloqueo vascular" al reducir el flujo sanguíneo tumoral, lo que contribuye a la retención del fármaco en el tumor y a la destrucción del tejido^{2,3}.

La electrotransferencia génica (GET) se basa en la administración de ADN plasmídico que codifica una proteína terapéutica (como una citoquina inmunomoduladora como la interleucina-12 (IL-12) o un antígeno tumoral como hCSPG4 en el tejido tumoral, seguido de la aplicación de pulsos eléctricos para facilitar la transfección de las células y la producción local de la proteína terapéutica. La GET busca generar una respuesta antitumoral a través de la modulación del sistema inmunitario a nivel local y sistémico. Los tejidos más comúnmente tratados con GET son la piel y el músculo, pero también se ha explorado su uso en tumores orales y maxilofaciales^{3,4}.

APLICACIONES DETALLADAS DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA (ECT) EN TUMORES ORALES Y MAXILOFACIALES EN PEQUEÑOS ANIMALES

La ECT ha sido investigada en una variedad de neoplasias orales y maxilofaciales en perros y, en menor medida, en gatos, mostrando resultados que justifican su consideración como una opción terapéutica¹.



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

Los primeros informes sobre el uso de ECT en esta localización incluyeron respuestas favorables en tumores como el ameloblastoma y el melanoma maligno oral canino, utilizando principalmente bleomicina y diferentes configuraciones de electrodos. Se observaron regresiones tumorales significativas y en algunos casos remisiones completas, lo que alentó la exploración adicional de esta técnica. Estudios con mayor número de casos, como el de Simčič et al. (2020), demostraron una alta tasa de respuesta (90.9%) en perros con carcinoma de células escamosas (CEE) oral no tonsilar tratados con ECT y bleomicina intravenosa⁵. Es importante destacar que los tumores más pequeños (<2 cm) mostraron una respuesta completa sin recurrencia en todos los casos, lo que sugiere un pronóstico favorable en estas situaciones. La tasa de recurrencia general (27.3%) fue comparable o incluso mejor que la obtenida con radioterapia o cirugía. La toxicidad local fue generalmente leve (hinchazón, necrosis) y no se observó toxicidad sistémica significativa⁵. Por otra parte Moretti et al. (2022) también reportaron respuestas paliativas con mejora en la calidad de vida en casos de CCE oral tratados con ECT repetida⁴. En casos de melanomas orales, el estudio prospectivo de Tellado et al. (2020) en 67 perros reveló una tasa de respuesta objetiva del 70.1%, con un 20.9% de remisión completa. Los resultados fueron significativamente mejores en tumores en estadios I y II, con tasas de respuesta del 93.3% y tiempos de progresión más largos¹⁸. La ausencia de invasión ósea se identificó como un factor predictivo crucial para un mayor tiempo hasta la progresión y una mayor supervivencia. La calidad de vida mejoró en perros con tumores en estadios I-III que lograron una respuesta (RC o RP). Se utilizaron diferentes electrodos, incluyendo el de seis agujas para la mayoría de los casos y el de aguja única para invasión del conducto nasal⁶.

Se han descrito casos y pequeñas series de otros tumores tratados con ECT, incluyendo ameloblastomas acantomatosos, fibrosarcomas y sarcomas de tejidos blandos, con respuestas variables que van desde remisiones completas hasta enfermedad progresiva⁵. Torrigiani et al. (2019) trataron sarcomas de tejidos blandos no orales en la cabeza con ECT, observando una tasa de respuesta del 75% con ECT como monoterapia⁷.

DISCUSIÓN

La evidencia acumulada indica que las terapias basadas en electroporación, en particular la ECT, representan una modalidad terapéutica valiosa para el tratamiento local de ciertos tumores orales y maxilofaciales en pequeños animales, especialmente el CCE oral y el OMM. La respuesta favorable observada en tumores más pequeños y en estadios iniciales con ECT sugiere que la detección temprana y la intervención con esta técnica podrían mejorar significativamente los resultados. La ausencia de invasión ósea también se ha identificado como un factor pronóstico positivo importante para la eficacia de la ECT en el OMM, probablemente debido a la dificultad de lograr una distribución homogénea del campo eléctrico en el tejido óseo y tumoral. La elección adecuada de los electrodos y la planificación del tratamiento mediante modelos numéricos para optimizar la distribución del campo eléctrico son cruciales para el éxito de la ECT, especialmente en la compleja anatomía oral⁸.

Si bien la ECT generalmente se considera bien tolerada con efectos secundarios locales manejables como hinchazón y necrosis, es importante señalar que se han reportado casos de toxicidad local más severa asociada con parámetros eléctricos más agresivos². En comparación con la cirugía extensa o la radioterapia, la ECT podría ofrecer una alternativa menos invasiva en ciertos casos, con una recuperación más rápida y una mejor preservación de la función³. Sin embargo, es fundamental una cuidadosa evaluación preoperatoria para determinar si un paciente es un buen candidato para la ECT y para planificar adecuadamente el tratamiento.

Una limitación importante en la interpretación de la evidencia actual es la heterogeneidad de los estudios, incluyendo el tamaño de muestra generalmente pequeño, la inconsistencia en la estadificación de los tumores orales, la diversidad de los protocolos de tratamiento y las discrepancias en los criterios de evaluación de la respuesta tumoral. La falta de datos específicos para gatos en muchas áreas también dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos en perros. Para mejorar la calidad de la investigación en este campo, se recomienda la adopción de guías de reporte clínico estandarizadas, como las publicadas en oncología humana, y su extrapolación al uso veterinario.

CONCLUSIONES

Las terapias basadas en electroporación representan un área de la oncología veterinaria en rápida evolución con un potencial significativo para el tratamiento de tumores orales y maxilofaciales en



gta

XXIV Congreso de Especialidades Veterinarias
ZARAGOZA - 25-26 abril 2025

pequeños animales. La ECT ha demostrado ser una modalidad eficaz para el control local del CCE oral y el OMM en perros, particularmente en tumores más pequeños y en estadios tempranos, ofreciendo una alternativa con una toxicidad local mínima en muchos casos. La GET y las terapias combinadas ECT/GET están emergiendo como estrategias interesantes, especialmente para el OMM, con el objetivo de mejorar las tasas de respuesta, la supervivencia a largo plazo y potencialmente inducir respuestas inmunes antitumorales sistémicas. Sin embargo, para consolidar el papel de las terapias basadas en electroporación en la oncología oral y maxilofacial veterinaria, se necesitan estudios adicionales con cohortes de pacientes más grandes y homogéneos, utilizando protocolos de tratamiento estandarizados y criterios de evaluación de respuesta

Referencias Bibliográficas:

1. Nemec A, Milevoj N, Lampreht Tratar U, Serša G, Čemažar M and Tozon N (2020) Electroporation-Based Treatments in Small Animal Veterinary Oral and Maxillofacial Oncology. *Front. Vet. Sci.* 7:575911. doi: 10.3389/fvets.2020.57591123
2. Tellado M, Mir LM and Maglietti F (2022) Veterinary Guidelines for Electrochemotherapy of Superficial Tumors. *Front. Vet. Sci.* 9:868989. doi: 10.3389/fvets.2022.868989
3. Cutrera J, Torrero MN, Shiomitsu K, Mauldin N, Li S. Intratumoral bleomycin and IL-12 electrochemogenetherapy for treating head and neck tumors in dogs. *Methods Mol Biol.* (2008) 423:319–25. doi: 10.1007/978-1-59745-194-9_2413
4. Campana LG, Clover AJP, Valpione S, Quaglino P, Gehl J, Kunte C, et al. Recommendations for improving the quality of reporting clinical electrochemotherapy studies based on qualitative systematic review. *Radiol Oncol.* (2016) 50:1–13. doi: 10.1515/raon-2016-000625
5. Simčič P, Lowe R, Granziera V, Pierini A, Torrigiani F, Lubas G. Electrochemotherapy in treatment of canine oral non-tonsillar squamous cell carcinoma. A case series report. *Vet Comp Oncol.* 2020;18:428–432. <https://doi.org/10.1111/vco.1253032> ...
4. Moretti G, Dentini A, Beccati F, Arcelli R, Matteo ID, Giovannini G and Bufalari A (2022) Palliative repeated electroporations of oral tumours in dogs: A case series. *Front. Vet. Sci.* 9:1004811. doi: 10.3389/fvets.2022.100481131
6. Tellado MN, Maglietti FH, Michinski SD, Marshall GR, Signori E. Electrochemotherapy in treatment of canine oral malignant melanoma and factors influencing treatment outcome. *Radiol Oncol* 2020; 54(1): 68-78.26
7. Torrigiani F, Pierini A, Lowe R, Simčič P, Lubas G. Soft tissue sarcoma in dogs: a treatment review and a novel approach using electrochemotherapy in a case series. *Vet Comp Oncol.* 2019;3:234–41. doi: 10.1111/vco.1246237
8. Ramos SC, Dias-Pereira P, Luís AL, MacFarlane M, Santos AA. Electrochemotherapy in dogs and cats-A review. *Vet Comp Oncol.* 2024 Sep;22(3):311-321. doi: 10.1111/vco.12980. Epub 2024 Jun 12. PMID: 38866596.