

TUMORES MAMARIOS CANINOS Y FELINOS, ¿QUE HAY DE NUEVO?

TUMORES MAMARIOS CANINOS (TMC)

Los tumores mamarios caninos (TMC) son los más frecuentes en la perra, especialmente en países en los que no se castra de forma rutinaria a las perras jóvenes (antes de los 2 años).

El **riesgo** de estos tumores aumenta con la edad. Algunas razas parecen más predispuestas (doberman, razas de caza), si bien los tumores pueden aparecer en cualquier raza. Aunque la **etiología** es multifactorial, los principales factores de riesgo son los **hormonales**, principalmente los esteroides sexuales (estrógenos y progestágenos). La castración antes de los dos años de edad reduce el riesgo de aparición de estas neoplasias en gran medida. Además, la aparición de los TMC se asocia al uso clínico reiterado de estrógenos y progestágenos (especialmente el acetato de medroxiprogesterona), por lo que su administración no es recomendable. Otros factores asociados al riesgo son la **obesidad** en los primeros años de vida, el consumo habitual de dietas caseras desequilibradas y factores **genéticos**.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Comienza con una **historia clínica y un examen físico** completo del animal. Se deben conocer los datos sobre la fecha de aparición y el ritmo de crecimiento de los tumores. En ocasiones, los tumores llevan mucho tiempo, pero en un momento dado empiezan a crecer con rapidez; se trata de tumores inicialmente benignos, que se han malignizado.

El estado general de la mayoría de las perras con TMC suele ser bueno, ya que inicialmente, el **60% de los tumores son displasias o tumores benignos**. Ahora bien, **si los TMC no se extirpan, con el tiempo pueden transformarse en malignos**. Los tumores malignos, pueden ocasionar otros síntomas, por metástasis local (invasión local, cojeras, dolor) o a distancia (tos, intolerancia al ejercicio, anorexia), por síndromes paraneoplásicos (hipoglucemia, hipercalcemia).

Aproximadamente, el 70% de las perras con TMC tiene **más de 1 tumor mamario**, siendo en estos casos de diferentes tipos histológicos. Además, el 60% de las perras que han tenido tumores mamarios, desarrollan nuevos tumores en las mamas restantes. Por ello, hay que explorar todas *las glándulas mamarias*, anotando la localización, el tamaño en 3 dimensiones, la adherencia a piel y a planos y la ulceración. Las características clínicas asociadas a malignidad son el crecimiento rápido del/los tumores, la fijación del tumor a piel o a tejidos circundantes, los límites de la lesión mal definidos y la ulceración de la piel. Los *ganglios regionales* deben explorarse, los tumores localizados en el 1º y 2º par suelen metastatizar al ganglio axilar ipsilateral y los situados en el 4º y 5º par mamarios, lo hacen hacia los ganglios inguinales. El drenaje linfático del 3º par glandular puede ser tanto craneal como caudal. Los ganglios afectados con metástasis suelen estar aumentados de tamaño y/o de consistencia, y para confirmar su afectación, se debe hacer una citología mediante punción con aguja fina.

El principal sitio de metástasis a distancia de los TMC es el tórax, por lo que es imprescindible realizar radiografías torácicas (al menos 2 proyecciones laterolaterales) en todas las perras con TMC. Es menos frecuente que metastaticen hacia abdomen, por lo que la ecografía abdominal o la tomografía computerizada (TC) no se realizan de rutina como la radiología torácica, sólo si hay indicación clínica. Es necesario realizar analítica sanguínea previamente a la cirugía.

La citología de los tumores mamarios puede ser útil para diferenciar si el tumor es benigno o maligno; sin embargo, los tumores son muy heterogéneos, por lo que es necesario, al menos, realizar 4 muestras citológicas de cada tumor para poder establecer la naturaleza (benigno/maligno) del mismo. La decisión de extirpar quirúrgicamente los TMC no va a depender del resultado citológico, ya que los tumores benignos también se deben extirpar; sin embargo, la

citología puede ser útil para planificar una cirugía con mayor o menor agresividad o para descartar otros diagnósticos diferenciales.

La citología de los ganglios regionales es el método más eficaz para evaluar la presencia de metástasis; por ello, se debe realizarla en todos los ganglios aumentados de tamaño y consistencia

Tras este plan diagnóstico y para definir la extensión del proceso tumoral, se emplea un sistema de **estadiaje clínico (tabla 1)**, que clasifica a los animales en función del tamaño tumoral, la invasión local y de los ganglios regionales y la presencia de metástasis a distancia. El sistema más empleado es el TNM modificado; en el que T hace referencia al tamaño, N a la afectación de los ganglios regionales, y M a la presencia de metástasis a distancia y que clasifica a las perras en 5 estadios clínicos:

Tabla 1. Estadiaje clínico TMC

ESTADIO CLÍNICO		T	N	M
I		1	0	0
II		2	0	0
III		3	0	0
IV		Cualquiera	1	0
V		Cualquiera	Cualquiera	1
T	Perra > 10 kg	Perra > 10 kg o Gata		
1	< 3 cm	< 2 cm		
2	3- 5 cm	2- 3 cm		
3	>5cm	>3cm		

Con el estadio clínico se obtiene un pronóstico inicial y diferentes opciones de tratamiento; por ejemplo, los estadios clínicos III (carcinoma inflamatorio) y V tienen mal pronóstico y no está recomendada la cirugía en general.

Dentro del estadio clínico III, se incluye el *carcinoma inflamatorio (CI)*, la neoplasia mamaria más agresiva y de peor pronóstico. Su ritmo de crecimiento es muy rápido (se desarrolla en 1-3 semanas) y la supervivencia es muy baja (media 1-2 meses). Los signos clínicos iniciales aparecen en la piel con o sin que exista un nódulo: edema, eritema, aumento de la temperatura, “piel de naranja”, endurecimiento y dolor. Clínicamente, se puede confundir con una dermatitis o mastitis, de ahí su nombre. Sin embargo, no se trata de un proceso inflamatorio; histológicamente, son tumores de elevada malignidad, cuya característica histológica diferencial es una masiva invasión tumoral de los vasos linfáticos de la dermis. El diagnóstico del CI es clínico (por la aparición brusca de los signos clínicos), y se puede confirmar mediante citología o biopsia.

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio histológico de la biopsia, que da el tipo histológico y el grado de malignidad en los tumores malignos, datos con los que el clínico establece un pronóstico después de la cirugía.

Es imprescindible el **estudio histológico** de la biopsia completa, para lo que se deben enviar al laboratorio todos los nódulos mamaros extirpados, claramente identificados, así como los

márgenes quirúrgicos, para que nos indiquen si los márgenes están “limpios”. Los TMC son muy variables histológicamente, lo que hace problemática su clasificación. Hay varias clasificaciones, aunque la más empleada es la publicada en 2011 que clasifica los tumores en: displasias y tumores benignos, algunos de los cuales pueden evolucionar a otros tipos histológicos de mayor malignidad y tumores malignos (ver documento adjunto).

Algunos **tipos histológicos** están asociados a un peor pronóstico. El de peor pronóstico es el carcinoma inflamatorio. En general, los tumores simples se asocian a un peor pronóstico que los complejos; los tipos histológicos de peor pronóstico son los carcinomas anaplásicos, algunos tipos especiales (rico en lípidos, carcinomas escamosos, carcinomas de células fusiformes-spindle cell), todos los sarcomas y los mixtos malignos. Los de mejor pronóstico son los carcinomas in situ y los carcinomas complejos.

Los tumores benignos son muy frecuentes y, en principio, se asocian a buen pronóstico siempre que se extirpen en su totalidad; aunque si no se extirpan, pueden progresar hacia un tumor maligno. Las displasias son lesiones benignas que pueden evolucionar a tumores mamarios benignos o malignos; las epiteliosis son consideradas como pre-malignas y evoluciona hacia carcinoma in situ si no se extirpan.

Dada la complejidad de la clasificación histológica, el sistema de **gradación histológica de malignidad tumoral** ayuda a completar la información; los TMC malignos se clasifican en tres grados de malignidad creciente (grados I, II y III) según tres criterios básicos (formación tubular, pleomorfismo nuclear e índice de proliferación). Los tumores de grado I se asocian a buen pronóstico, el 95% de los tumores grado I no recidivan o metastatizan tras la cirugía; mientras que el 16% de los tumores de grado II y el 60% de los de grado III se reproducen en el plazo de 2 años tras la cirugía.

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección de los TMC es quirúrgico y se establece en función de la historia y el estadio clínico (extensión de la enfermedad), la edad y el estado general del animal (presencia de enfermedades concurrentes).

Tratamiento quirúrgico. Es curativo en las perras con displasias, tumores benignos y tumores malignos en estadios clínicos I y II de bajo grado. Cuando no es curativa, al menos, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia. Por otro lado, es imprescindible para conocer el diagnóstico histopatológico del tumor. La edad no debe ser un impedimento para realizar la cirugía y, al contrario de lo que sucede en la mujer, la malignidad de los TMC aumenta con la edad. La cirugía NO debe posponerse, la recomendación de “vigilar y esperar a que crezca” es un grave error. Cuanto más precoz sea el diagnóstico y el tratamiento, las complicaciones quirúrgicas serán menores, el pronóstico mejor y se evita la malignización de las lesiones benignas.

Únicamente en los estadios clínicos III avanzados (CI) y de metástasis a distancia no se recomienda la escisión quirúrgica, en éste último caso, se puede realizar una cirugía conservadora paliativa. En perras con CI, la quimioterapia neoadyuvante y/o radioterapia pueden aumentar la supervivencia cuando se detecta precozmente, y podría permitir una resección quirúrgica después del tratamiento con quimioterapia. Se puede aumentar la calidad de vida y la supervivencia empleando antiinflamatorios, en especial con piroxicam (feldene®) ó firecoxib (previcox®) por propiedades antiproliferativas (anticox2) y quimioterapia neoadyuvante (mitoxantrona ó doxorubicina).

En general, en los TMC **la ovariectomía** en el momento de la cirugía no evita el desarrollo de nuevas neoplasias malignas; y no parece mejorar significativamente el pronóstico a no ser que se realice en proestro. Sin embargo, siempre es recomendable para evitar la aparición de

nuevas neoplasias mamarias benignas y, además, puede reducir la progresión de algunas neoplasias, por lo que se recomienda siempre la castración.

Si hay secreción láctea en las mamas se puede emplear previamente a la cirugía un inhibidor de prolactina, por ej. cabergolina (galastop®) durante 10 días. Si además, la secreción es sero-sanguinolenta o purulenta, se debe administrar un antibiótico de amplio espectro durante 10-15 días. Por otro lado, el medicamento aglepristone (alizine®) (antireceptor de progesterona) en perras enteras en fase lútea parece disminuir el tamaño de algunos tumores de mama antes de la extirpación quirúrgica.

Existen varias técnicas quirúrgicas y la elección dependerá del número de tumores, de las características clínicas, de la afectación ganglionar y del estado general del animal (Tabla 2). Una nodulectomía está indicada cuando hay un único nódulo muy pequeño (< 5 mm), no adherido, bien encapsulado y en la periferia de la glándula. Sin embargo, es más frecuente hacer una mastectomía simple o local, extirpando el tumor y la glándula afectada, cuando el tumor está cerca del pezón y es una lesión única y de tamaño intermedio (0,5- 3 cm). La mastectomía regional o parcial, la extirpación de la glándula afectada y de las mamas localizadas en la línea de drenaje linfático: mamas 1ª, 2ª y 3ª o mamas 4ª y 5ª, está indicada para tumores grandes (3-5 cm) o adheridos y/o cuando hay varios tumores en la cadena mamaria. Los tumores en la 3ª mama pueden drenar hacia el ganglio axilar y al inguinal, por lo que se recomienda mastectomía completa. Finalmente, la mastectomía completa unilateral o bilateral está indicada en tumores de gran tamaño (≥ 5 cm (> 3 cm en perras < 10 kg), ulcerados, adheridos a piel y/o a planos, o bien, cuando hay varios tumores en toda la cadena, independientemente del tamaño. Si es necesario extirpar las dos cadenas, se debe hacer por separado, esperando al menos 15 días entre ambas cirugías.

Tabla 2. Tipos de técnicas quirúrgicas en TMC

ESTADIO CLÍNICO	CIRUGÍA
I con tumores < 1 cm	Nodulectomía
I con tumores > 1 cm	Mastectomía local
II	Mastectomía local/ parcial
III	Mastectomía parcial (1 a 3 ó 4 a 5)/ completa *
IV	Mastectomía completa **
V	Valorar cirugía paliativa

* Cuando existen características clínicas de malignidad: adherencia, mala delimitación, infiltración, ulceración, crecimiento rápido...

** Existe controversia al respecto y son necesarios estudios mejores, se recomienda cirugías radicales en estadios IV siguiendo los principios de la cirugía oncológica general

En general, independientemente de la técnica **quirúrgica es necesario extirpar todos los nódulos mamarios dejando amplios y profundos márgenes alrededor** (al menos 2 cm), ya que la supervivencia total de los animales después de la cirugía de TMC no depende de la técnica empleada, siempre que se extirpen todos los nódulos y la escisión de los mismos sea completa (es decir, que el margen sea correcto).

Al realizar una mastectomía de las glándulas mamarias caudales, se extirpa el ganglio inguinal superficial, por estar anatómicamente asociado a la 5ª glándula mamaria, que debe ser siempre analizado. El ganglio axilar en cambio, sólo se extirpa cuando existe evidencia citológica de diseminación tumoral o se sospecha de ella.

Quimioterapia. La efectividad de la quimioterapia en perras con cáncer de mama es controvertida, y puede ser empleada de varias formas: **A) neoadyuvante, es decir previa a la cirugía** en aquellos animales con afectación local avanzada (carcinoma inflamatorio), **B) adyuvante posquirúrgica** en animales sin metástasis a distancia, pero con un pronóstico clínico e histológico malo, para tratar la enfermedad micrometastásica, y **C) cuando existan metástasis a distancia.**

Los quimioterápicos que han demostrado eficacia en los TMC son la doxorubicina, mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, 5-fluouracilo, carboplatino y gemcitabina. Los más empleados son doxorubicina i.v. a dosis de 30 mg/m² cada 3 semanas, o mitoxantrona i.v. a dosis de 5,5 mg/m², cada 3 semanas. Estos dos quimioterápicos se pueden administrar solos o en combinación con vincristina, ciclofosfamida y 5-fluouracilo, aunque no se desconoce si el empleo de la quimioterapia combinada aumente más la supervivencia que cuando se administra doxorubicina o mitoxantrona exclusivamente. Si la quimioterapia previa ha fallado, se puede administrar docetaxel, cada 21 días (en infusión continua iv a una dosis de 30 mg/m² precedida por dexametasona a dosis de 1 mg/kg/i.v y difenhidramina 1-3 mg/kg i.m.).

La administración posquirúrgica (durante 3 a 5 meses después de la extirpación de todos los tumores primarios y ganglios afectados) de quimioterapia está indicada sólo en aquellas perras con tumores de elevada malignidad y mal pronóstico, cuyas características clínicas (gran tamaño, ulceración, estadio clínico III o IV-afectación ganglionar axilar o inguinal) e histológicas (grado III, émbolos tumorales, elevada proliferación celular) indican la presencia de enfermedad micrometastásica, y por tanto, una mayor probabilidad de que el tumor recidive o metastatice.

Recientemente se ha señalado que la administración de quimioterapia permanentemente (días alternos) a bajas dosis (**quimioterapia metronómica**) es eficaz para reducir el crecimiento tumoral en ciertas neoplasias. Se recomienda en perras con tumores mamarios en estadios clínicos III y IV después de la cirugía, o incluso en estadios IV (metástasis a distancia). Se puede emplear ciclofosfamida a dosis de 10-12 mg/m²/24 vía oral o clorambucilo a dosis de 4-6 mg/m²/48h vía oral. Dicha terapia metronómica, se puede además combinar (en días alternos) con otros medicamentos antiangiogénicos como los antiinflamatorios no esteroideos (ver más adelante inhibidores de la COX-2).

Otros tratamientos.

Hay pocos estudios que indiquen la eficacia de terapias antihormonales en los TMC. Ya se ha comentado el empleo de un antireceptor de progesterona (**aglepristone**, alizine®) en perras enteras en fase lútea, que puede disminuir el tamaño tumoral antes de la extirpación quirúrgica, especialmente en fase lútea.

Por otro lado, se ha comprobado que los TMC tienen niveles elevados de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), y que dichos niveles aumentan con la malignidad tumoral. En la actualidad, hay estudios que evalúan la eficacia de **inhibidores de COX-2**, por ej firocoxib en perras con TMC, solos o en combinación con quimioterapia oral metronómica, especialmente en perras con estadios V.

Otros medicamentos que potencialmente pueden ser empleados de esta forma son los **inhibidores de la tiroxin kinasa** (toceranib®, masitinib®), aunque hacen falta estudios que indiquen su eficacia.

Por otro lado, se ha demostrado en un estudio que la administración de **desmopresina** (DDAVP) a dosis de 1 mcg/kg i.v. 30 minutos antes de la cirugía y 24 h después de la misma, mejora la supervivencia en perras con tumores de elevada malignidad.

PRONÓSTICO

En la tabla 3 se resumen los factores pronóstico demostrados en estudios clínicos en perras con TMC. La edad es un factor pronóstico negativo, a diferencia de lo que sucede en la mujer. El estadio clínico y el grado histológico de malignidad son los principales factores; por lo que todos los tumores con estadio IV (afectación ganglionar), y/o de gran tamaño (> 3 cm; > 5 cm), y/o con grado histológico de malignidad III tienen elevadas probabilidades de recidivar/metastatizar después de la cirugía (> 60%). La presencia de invasión linfática, o de bordes quirúrgicos inadecuados, son factores asimismo de mal pronóstico.

El índice de proliferación Ki-67 es un marcador inmunohistoquímico que se puede solicitar al laboratorio para que lo realice en la biopsia, ya que si el índice de Ki-67 es > 15% las probabilidades de metástasis y/o recidiva son elevadas.

Tabla 3. Factores indicativos de mal pronóstico en TMC

Edad avanzada
Estadio clínico Estadios III, IV y V peor pronóstico
Crecimiento rápido
Tamaño grande (>3 cm)
Ulceración de la piel y adherencia
Tipo histológico (de menor a mayor malignidad) CIS (carcinoma in situ) Carcinoma complejo Carcinomas simples Carcinomas anaplásico Carcinoma rico en lípidos Carcinosarcoma y sarcoma Carcinoma inflamatorio
Grado histológico de malignidad Grado I: buen pronóstico Grado II: intermedio Grado III: mal pronóstico (60% muerte a los 2 años por tumor)
Receptor estrógeno negativo
Elevado índice de proliferación Ki-67

TUMORES MAMARIOS FELINOS (TMF)

Los tumores mamarios felinos (TMF) son los terceros en incidencia en esta especie. A diferencia de lo que sucede en la perra, la mayoría (80-96%) son malignos. El riesgo de padecer cáncer mamario aumenta con la edad; en gatas jóvenes (< de 5 años) es muy poco probable que aparezca un tumor maligno. Sin embargo, en gatas menores de 3 años es frecuente la aparición de displasias, sobre todo el complejo hipertrofia fibroadenoma (CHF), una displasia provocada por progestágenos, que puede aparecer después del primer celo o por tratamientos con medroxiprogesterona o proligestrona. Para evitar la aparición de estos tumores, se debe castrar a las gatas antes de los 2 años de vida, y en gatas enteras, debemos evitar los tratamientos con estrógenos o progestágenos; ya que su administración (especialmente el acetato de medroxiprogesterona) favorece la aparición de TMF, incluso en machos.

Aunque los TMF pueden aparecer en cualquier raza, la raza siamés tiene 1,5 veces más riesgo de tener estos tumores; en esta raza, suelen ser de mayor malignidad.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO

La aproximación diagnóstica es igual que la descrita en la perra. La edad es muy importante ya que el complejo hipertrofia fibroadenoma (CHF), es una displasia exclusiva de esta especie, que aparece en gatas jóvenes (menores de 3 años), o después de un tratamiento con progestágenos (apareciendo entonces en gatas de cualquier edad). Sin embargo, en gatas mayores castradas y sin tratamientos hormonales, la probabilidad de ser un tumor maligno es muy elevada (> 80%). Además, debemos realizar una exploración general de la gata, y de las dos cadenas mamarias y de los ganglios regionales (axilares e inguinales).

La mayoría de las gatas se presentan con una **única neoplasia**, que suele ser **maligna** y con **gran capacidad invasiva local y a distancia**, por lo que a veces, aparecen signos sistémicos como anorexia y menor actividad. Si están afectadas varias mamas, suele tratarse del mismo tumor que invade las glándulas adyacentes.

Las características de los TMF asociadas a malignidad, son el crecimiento rápido, la fijación del tumor a piel o a tejidos circundantes, los límites mal definidos, la ulceración de la piel y el tamaño (>3cm). Las displasias (el CHF) en gatas jóvenes, también pueden tener estas características clínicas. La citología de los tumores mamarios es útil para diferenciar si el tumor es una displasia, benigno o maligno.

Las gatas tienen 4 pares de mamas, los tumores localizados en el 1^{er} y 2^o par suelen metastatizar al ganglio axilar ipsilateral, mientras que los situados en el 3^{er} y 4^o par mamarios, lo hacen hacia los ganglios inguinales. Sin embargo, puede haber comunicaciones linfáticas entre el 2^o y el 3^{er} par, e incluso, entre ambas cadenas mamarias. Para confirmar la afectación ganglionar, debemos hacer una citología del ganglio.

Es imprescindible realizar radiografías torácicas en todos los casos y, muchas veces ecografía abdominal, así como una analítica sanguínea completa. Los carcinomas metastatizan por vía linfática al tórax, principalmente a los ganglios mediastínicos, al parénquima pulmonar (con patrones diversos: nodular o miliar) y, frecuentemente provocan derrame pleural (más frecuente que en la perra).

Después de hacer este plan diagnóstico, debemos clasificar a los animales, mediante el **estadaje clínico** (Tabla 4), similar al descrito en la perra. Hay 4 estadios clínicos:

Estadio clínico I o local. Tumor/es T1 (<2 cm), T2 (2-3 cm), sin metástasis ganglionar ni a distancia. **Estadio clínico II o local avanzado.** Tumores T3 (> 3 cm), con gran invasión local, incluyendo “carcinoma inflamatorio”, sin metástasis ganglionar ni a distancia. **Estadio clínico III o regional.** Cualquier T, con metástasis ganglionar axilar o inguinal y sin metástasis a distancia.

Estadio clínico IV o de metástasis a distancia. Cualquier T, con o sin metástasis ganglionar, con metástasis a distancia.

Tabla 4. Estadaje clínico en TMF

Estadio clínico	Tamaño	N (ganglios regionales)	Metástasis
I	T1 < 2cm	N 0	M 0
II	T2 2-3 cm	N 0	M 0
III	T3 > 3cm	N 0, 1	M 0
	T1,2	N 1	M 0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los estadios clínicos II y IV tienen mal pronóstico y no está recomendada la cirugía en general. El carcinoma inflamatorio es muy poco frecuente en la gata, aunque puede suceder después de la cirugía de un tumor altamente maligno.

Los pasos a seguir ante una gata con tumores de mama son los mismos que los descritos en la perra

La confirmación del diagnóstico se realiza con el estudio histológico de la biopsia, aunque la citología de los tumores mamarios felinos es útil para confirmar la sospecha clínica de un tumor maligno o de una displasia. No obstante, el diagnóstico definitivo debe ser histológico. La clasificación aceptada por la OMS los clasifica en **displasias/ hiperplasias**, principalmente la hipertrofia fibroepitelial, denominada también complejo hipertrofia fibroadenoma mamario ó cambio fibroadenomatoso. **Tumores benignos y Tumores malignos**, que pueden ser carcinoma “in situ” (el de menor malignidad), túbulo-papilar, sólido, cribiforme, de células escamosas, mucinoso, carcino-sarcoma, carcinoma o sarcoma en tumor benigno y Tumores no clasificados.

El grado histológico de malignidad (I, II y III) se establece con parámetros semejantes a lo señalado en los tumores mamarios de la perra y completa la información pronóstica que da el tipo histológico.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico. La escisión quirúrgica de los TMF puede ser curativa en muchos casos, mejora la calidad de vida y además permite el estudio histopatológico del tumor. La cirugía de un TMF nunca debe posponerse dada la elevada agresividad de los mismos. Únicamente en los estadios clínicos local avanzado (tumores de gran tamaño y adherencia) y en el de metástasis a distancia no se recomienda la escisión quirúrgica; aunque se puede realizar una cirugía conservadora y paliativa si las metástasis son de pequeño tamaño.

La edad es un factor a tener en cuenta; ya que si aparecen nódulos mamarios de crecimiento rápido en una gata menor de 3 años, probablemente sea una displasia mamaria (CHF), por lo que la retirada del producto hormonal (progestágeno), la castración y el empleo de medicamentos anti-hormonales (ver tratamiento hormonal) suele ser suficiente. Solamente en algunos casos en los que después de estas medidas la displasia no se ha reducido completamente, puede ser necesario extirpar quirúrgicamente la lesión mamaria.

Por otro lado, en una gata adulta, en ningún caso la edad debe impedir la escisión quirúrgica, siempre que el estado clínico del animal sea estable, no tenga enfermedades concurrentes graves (fallo renal, hipertiroidismo) y descompensadas y el riesgo anestésico sea moderado.

En general, la ovariectomía en el momento de la cirugía de los TMF no evita el desarrollo de nuevas neoplasias malignas, ni mejora el pronóstico de los tumores malignos, sin embargo siempre es recomendable para evitar la aparición de nuevas neoplasias mamarias benignas y otras enfermedades.

Las técnicas quirúrgicas mencionadas utilizadas descritas para la perra son las mismas que en la gata, aunque la escisión de los TMF debe ser **siempre agresiva**. La **nodulectomía** (extirpación del tumor pero no de la glándula) está contraindicada en la gata. Se puede hacer **mastectomía simple o local** si el tumor es de pequeño tamaño (< 1 cm), dejando siempre un margen amplio de 3 cm alrededor. Si el tumor mide 1 cm o más, pero es menor de 2 cm, se puede hacer **mastectomía regional** (1ª y 2ª mamas o 3ª y 4ª) o completa, aunque siempre es recomendable la mastectomía completa, ya que se ha comprobado que la 2ª mama puede drenar al ganglio inguinal, y que la 3ª puede hacerlo al axilar. Si el tumor mide 2 cm o más, especialmente si alcanza los 3 cm, el pronóstico es malo, y se recomienda siempre una **mastectomía completa radical**, y como es probable que el tumor esté invadiendo la cadena mamaria contra-lateral, posteriormente se debe hacer mastectomía de la otra cadena.

Los ganglios axilares deben extirparse si están afectados (macroscópicamente o mediante citología) y respetarse en caso contrario, los inguinales, se quitan siempre que se extirpe la mama inguinal.

Quimioterapia. La quimioterapia en TMF se puede emplear de varias formas: adyuvante posquirúrgica: después de la cirugía en casos con un pronóstico clínico e histológico malo (Tabla 5), para tratar la enfermedad micrometastásica, o bien, cuando existen metástasis a distancia después de haber extirpado los tumores primarios.

El quimioterápico más frecuentemente empleado y probablemente más eficaz es la doxorubicina a dosis de 30 mg/m², cada 21 días. En su lugar, se puede emplear la mitoxantrona ® a dosis de 5-6 mg/m² cada 21 días. Se recomienda un total de 4 a 6 ciclos después de la cirugía. Estos dos quimioterápicos se pueden administrar solos o en combinación con vincristina y ciclofosfamida, aunque no se ha demostrado que la quimioterapia combinada sea más eficaz que la simple.

Puesto que la mayoría de los TMF son malignos y cuando se diagnostican están ya avanzados (con afectación ganglionar regional), la administración posquirúrgica (después de la extirpación de todos los tumores primarios y ganglios afectados) está indicada en muchos casos. Sin embargo, no existe un protocolo específico para este tipo de neoplasias, y hay controversia en relación a su eficacia.

En un estudio, la supervivencia total de las gatas tratadas postquirúrgicamente con doxorubicina fue de 448 días y el tiempo libre de enfermedad de 255 días, similares a las reportadas en gatas sin quimioterapia. Sin embargo, otro estudio demuestra que cuando se realiza mastectomía radical unilateral, la supervivencia de las gatas tratadas con doxorubicina es mayor que las de las no tratadas con quimioterapia (1.998 días versus 414 días, respectivamente).

Hacen falta estudios clínicos sobre la eficacia de quimioterapia metronómica (oral a dosis bajas) en gatas con tumores mamarios.

Tratamiento hormonal y otras terapias. Las displasias mamarias felinas poseen un elevado número de receptores de estrógeno y progesterona y, el CHF está ocasionado por un exceso

de progesterona. La administración del bloqueante del receptor de progesterona (aglepristona, alizine®) a dosis de 20 mg/kg/semana, disminuye y puede llegar a eliminar el CHF. Se puede emplear a 10 mg/kg el primer y segundo día y posteriormente, una administración semanal a 20 mg/kg hasta que desaparece la displasia mamaria (entre las 4 y 9 semanas de tratamiento). Además de aglepristona se recomienda la ovariectomía y, sólo en algunos casos en los que tras estas medidas la displasia mamaria no ha desaparecido completamente, está indicada la mastectomía.

La inmunoexpresión de Cox-2 es mayor en TMF malignos que en benignos, por lo que el uso de medicamentos anticox-2 podría estar indicado. En un estudio en el que se trataron gatas con TMF de elevado grado de malignidad con doxorubicina y meloxicam, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia de las gatas tratadas, pero hacen falta más estudios. Recientemente se ha descrito que el empleo de toceranib (inhibidor de los receptores tiroxina quinasa) en gatas con enfermedad macroscópica, puede ser una alternativa terapéutica, aunque hacen falta más estudios.

Como conclusión, la combinación de un diagnóstico precoz, de cirugía agresiva (muchas veces de ambas cadenas en dos cirugías separadas) y de quimioterapia postquirúrgica son las herramientas que aumentan la supervivencia en gatas con TMF malignos.

Pronóstico

El principal factor pronóstico es el tamaño tumoral; junto con el estadio clínico (la afectación ganglionar) y el grado histológico de malignidad (Tabla 5).

Tabla 5. Factores indicativos de mal pronóstico en TMF

Crecimiento rápido
Tamaño (Supervivencia media después de cirugía) Tumores > 3 cm: 4-6 meses Tumores 2-3 cm: 9 meses Tumores < 2 cm: más de 3 años
Ulceración de la piel y adherencia
Estadio clínico Estadios local avanzado (II) y metástasis a distancia (IV) peor pronóstico. Estadio regional (metástasis ganglionar inguinal/axilar) (III) peor que local (I)
Tipo histológico (de menor a mayor malignidad) CIS (carcinoma in situ) Carcinomas túbulo-papilar Carcinoma Sólido Sarcomas
Grado histológico de malignidad Grado I: buen pronóstico Grado II: intermedio Grado III: mal pronóstico

Elevado índice de proliferación Ki-67

Tipo de cirugía realizada (supervivencia media después de la cirugía)

Mastectomía regional: 216 días

Mastectomía completa unilateral: 566 días

Mastectomía completa bilateral: 917 días