

TUMORES MAMARIOS EN LA GATA

Noemí del Castillo Magán, LVM, PhD

Copropietaria y responsable del Servicio de Oncología del Centro Veterinario Surbatán (Madrid). Responsable del Servicio de Oncología del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Alfonso X El Sabio (Villanueva de la Cañada, Madrid). Profesora de Patología Médica y de la Nutrición y Profesora de Propedéutica Clínica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Alfonso X El Sabio (Villanueva de la Cañada, Madrid). Asesora de Comunicación Científica para la revista *Focus* de Royal Canin.

Se presenta una actualización de la guía GEVONC de actuación frente a los tumores de mama felinos. La escasa información existente, junto con la falta de estudios prospectivos, dificulta poder dar unas pautas claras y concisas, por lo que la autora ha preferido describir los resultados publicados para que el clínico elija la opción que considere mejor en cada caso. Lo que sí podemos concluir es que la gran mayoría de los tumores mamarios en la gata son carcinomas de alto grado, con un comportamiento biológico agresivo, por lo que la detección temprana, junto con mastectomías completas, es crucial para el pronóstico del paciente.

INTRODUCCIÓN

Los tumores de mama felinos (TMF) son la tercera neoplasia más frecuente en la gata, tras el linfoma y los tumores cutáneos; con una incidencia de 25,4 de cada 100.000 gatas al año (Scheider et al., 1969). Esta incidencia puede variar en función del área geográfica, influida por la costumbre o no de esterilizar a los animales, así como por un menor número de visitas al veterinario a lo largo de su vida en comparación con el perro. Los factores de riesgo identificados hasta el momento son la edad, la raza y el estado hormonal. Los tumores malignos (80-96%) son más frecuentes que los benignos, con una elevada mortalidad en relación con los benignos (9:1 a 4:1) (Hayes et al., 1981; Misdorp et al., 1991). El 35,13% de los TMF presentan metástasis regional en el momento del diagnóstico (De Campos et al., 2016).

Rara vez se ha descrito su presencia en machos (Hayes et al., 1981), normalmente asociada a la administración de progestágenos exógenos y con un comportamiento biológico agresivo similar al de la hembra (Skorupski et al., 2005).

La edad media de presentación es de 10-12 años, con un rango que oscila de los 7-9 años a los 12-14 años, aumentando significativamente el riesgo de aparición según aumenta la edad (Dorn et al. 1968).

Cualquier raza puede verse afectada, aunque algunos estudios indican un mayor riesgo en los gatos de raza Siamés (el doble), con una edad media de presentación más temprana (9 años) (Hayes et al., 1981; Ito et al., 1996).

Se ha demostrado la asociación entre la influencia hormonal y el desarrollo de TMF, de forma que las gatas enteras tienen 7 veces más riesgo de desarrollar TMF que las castradas (Dorn et al., 1968). Así, el riesgo de padecer TMF disminuye un 91% si se esterilizan antes de los 6 meses de

edad, un 86% si se operan a los 13 meses y un 11% si se realiza a los 24 meses de edad (Weijer y Hart, 1983). El hecho de ser hembra nulípara no influye en el riesgo de padecer TMF (Weijer y Hart, 1983; Gail et al., 1989). Aún queda por determinar la edad a partir de cual la esterilización no tiene efecto protector frente al desarrollo de TMF (Hayes et al, 1981).

Se han identificado receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en tejido mamario normal y en tumores benignos en la gata, que normalmente se pierden en los TMF malignos y en las metástasis (Millanta et al. 2000; Martin de las Mulas et al., 2000; Martin de las Mulas et al., 2002; Cardazzo et al., 2005; Morris et al., 2008; De Campos et al., 2016). Así, solo 1/3 de los TMF malignos expresan RP, y de estos, apenas la mitad RE. Estos resultados son concordantes con la alta malignidad y agresividad de los TMF (Sorenmo, 2013; De Campos et al., 2016). Además, la administración de progesterona exógena se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollo de TMF, tanto en machos como en hembras (Misdorp, 1991; Misdorp et al., 1991; Hayes et al., 1992), siendo más frecuentes los tumores benignos que los malignos (5,28 frente a 2,8). Parece ser que la administración regular de progestágenos aumenta aún más el riesgo que si esta se realiza de forma intermitente (Misdorp et al., 1991).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las gatas tienen cuatro pares de mamas (dos craneales y dos caudales). La presentación clínica de los TMF es variable, pudiendo aparecer como una masa única, que puede estar bien delimitada y móvil, o presentar un crecimiento infiltrativo hacia planos profundos, con ulceración concomitante e infección secundaria. Es frecuente la aparición de múltiples nódulos que afecten a una misma mama (presentación multinodular); aunque en ocasiones se afecta más de una mama. Según Hayes y Moonet (1985), el 60% de las gatas tienen más de un tumor en el momento del diagnóstico; existiendo un mayor riesgo de desarrollo de TMF en las mamas caudales (Hahn y col., 1994; Zappulli et al., 2005; De Campos et al., 2016). En la presentación múltiple puede existir el mismo o diferentes diagnósticos histopatológicos (Weijer y Hart, 1983). En el caso de que sean del mismo tipo, no existe consenso sobre si se trata de metástasis de un tumor primario o de tumores primarios simultáneos (Hahn et al., 1994), para algunos autores, se puede sospechar de diseminación hematológica y, por lo tanto, de enfermedad metastásica (Zapulli et al., 2005).

El aspecto clínico no permite diferenciar tumores benignos de malignos, aunque estos últimos suelen ser de crecimiento más rápido, con un mayor grado de infiltración y ulceración. El tamaño del tumor en el momento del diagnóstico depende de cuándo se haya detectado y de su comportamiento biológico (Sorenmo, 2013). El carcinoma inflamatorio (CI) es una entidad poco frecuente en el gato.

Normalmente son neoplasias muy agresivas con un alto índice de metástasis, teniendo preferencia por pulmón, ganglios linfáticos regionales, pleura e hígado (Weijer et al., 1972; Stolwijk et al., 1989). Según un estudio, el 83,6% de las metástasis se identifican en pulmón, el 82,8% en ganglios linfáticos, el 42,2% en pleura y el 23,6 % en hígado (Hahn et al., 1994).

En lo referente al drenaje linfático, en condiciones normales, las glándulas mamarias craneales (torácicas) drenan hacia los ganglios linfáticos axilares y torácicos, mientras que las caudales (abdominales) lo hacen a los abdominales e inguinales (Hayden y Nielsen, 1971; Zapulli et al., 2005). Cabe destacar que, en ocasiones, la segunda glándula torácica puede drenar hacia el ganglio linfático inguinal (Raharison y Sautet, 2006; Raharison y Sautet, 2007) y que la primera glándula abdominal puede drenar hacia el ganglio linfático axilar y el inguinal. Se ha descrito el drenaje linfático de la tercera mama (primera abdominal) al ganglio linfático iliaco medial (Papadopoulou et al., 2009); no habiéndose confirmado el drenaje hacia el ganglio linfático esternal (Raharison y Sautet, 2007; Papadopoulou et al., 2009). En ocasiones, las tres primeras mamas (dos torácicas y primera abdominal) pueden drenar hacia las mismas glándulas mamarias de la cadena mamaria contralateral cuando existe un TMF, situación no descrita en gatas sanas (Papadopoulou et al., 2009).

Los tipos histológicos diagnosticados con más frecuencia son los carcinomas tubulares, papilares, sólidos, cribiformes e *in situ* (De Campos et al., 2016).

PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO

Los TMF aparecen en gatas de edad media/avanzada, por lo que dentro del procedimiento diagnóstico se debe contemplar la evaluación del estado general del paciente mediante la realización de un hemograma, bioquímica, T4 y urianálisis completo (Sorenmo, 2013).

Aunque la mayoría de los TMF son malignos, se deben tener presentes otros diagnósticos diferenciales de lesiones en las glándulas mamarias como hiperplasias y otras displasias, hiperplasia fibroadenomatosa, pseudogestación y gestación (Moore y Oglivie, 2001).

El sistema de estadiaje (TNM), es similar en la gata y en la mujer (Owen, 1980), basado en el tamaño (T, viene determinado por el diámetro mayor de la masa) del tumor primario (el T del estadio clínico lo proporciona el TMF de mayor tamaño en caso de presentación múltiple), la afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

Así, para realizar un correcto estadiaje, se deben palpar todas las glándulas mamarias y tejido intermamario de forma ordenada y sistemática, los ganglios linfáticos regionales (realizando citología de los mismos aunque su tamaño no esté aumentado, siempre que sea palpable), realizar radiografía de tórax (al menos tres proyecciones, recomendándose cuatro proyecciones (LLD, LLI, VD, DV)) e, idealmente, ecografía abdominal debido al elevado porcentaje de metástasis en ganglios linfáticos iliacos e hígado en esta especie.

Debido a la homogeneidad de estos tumores (similar a lo que sucede en la mujer), y por su eficacia diagnóstica, la citología puede ser de gran ayuda a la hora de establecer los diagnósticos diferenciales de lesiones que afectan a la glándula mamaria de la gata. A diferencia de lo que

sucede en la perra, la homogeneidad de estos tumores facilita su diagnóstico citológico (Rollón y Martín de las Mulas, 2004).

Más de una cuarta parte de las gatas presenta metástasis regional en el momento del diagnóstico (Weijer y Hart, 1983), alcanzando el 84-94 % de las gatas (Papadopoulou et al.; 2009). Los ganglios linfáticos afectados con más frecuencia son los axilares e inguinales (80%), mientras el ganglio linfático esternal se ve implicado en el 30% de los casos (Weijer y Hart, 1983).

Cabe destacar que el patrón de metástasis pulmonar en la gata difiere en relación con la perra, siendo más frecuente la presencia de un patrón miliar, así como la afectación pleural, que da lugar a efusión pleural (Morris, 2013).

El sistema de estadiaje en la gata presenta pequeñas diferencias en relación con el de la perra (Rutteman et al., 2001; McNeil et al., 2009):

- Estadio I: masas < 2 cm (T1).
- Estadio II: masas de 2-3 cm (T2).
- Estadio III:
 - o Masas > 3 cm (T3) con o sin metástasis regional (N0 o N1).
 - o T1 o T2 con metástasis regional (N1).
- Estadio IV: presencia de metástasis a distancia (M1) independientemente del tamaño y la presencia o no de metástasis regional.

Tabla 1. T en el sistema TNM de la gata.

T (tamaño)	Centímetros (mayor diámetro)
1	<2
2	2-3
3	>3

Tabla 2. Sistema TNM modificado para la gata (Mc Neill et al., 2009).

Estadio	T (tamaño)	N (linfonodo)	M (metástasis a distancia)
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1/T2/T3	N1	M0
	T3	N0	M0
IV	T1/T2/T3	N0/N1	M1

TIPOS HISTOLÓGICOS

Al igual que en la perra, la glándula mamaria de la gata presenta tres estirpes celulares; epitelial, mioepitelial y mesenquimal; siendo susceptible cada una de ellas de volverse neoplásica. La mayoría de los TMF derivan de la porción epitelial de la glándula mamaria, y en su mayoría son malignos (85-95%). Su comportamiento biológico es agresivo, la presencia de invasión linfática en el momento del diagnóstico es frecuente (Sorenmo, 2013; De Campos et al., 2016).

Se describen menos tipos histológico que en la perra:

- Hiperplasias y displasias: ectasia, hiperplasia lobular (simple, secretora, fibrosa), epiteliosis, papilomatosis, cambios fibroadenomatosos (hiperplasia fibroepitelial, hipertrofia fibroepitelial, hipertrofia mamaria). Los cambios fibroadenomatosos son más frecuentes en la gata que en la perra, y se caracterizan por la proliferación de los conductos interlobares y las células del estroma. La fibroadenomatosis es hormonodependiente, apareciendo en hembras y machos expuestos a la progesterona (tanto endógena como exógena) o en hembras gestantes. La mayoría desaparecen cuando finaliza el influjo hormonal de la progesterona (Misdorp et al., 1999).
- Tumores benignos: adenoma simple, adenoma ductal, fibroadenoma y adenoma papilar intraductal o papiloma ductal (Misdorp et al., 1999). Son tumores poco frecuentes.
- Tumores malignos: los tipos más frecuentes son el carcinoma simple (tubular, papilar) y el carcinoma sólido. Otros tipos menos frecuentes son el carcinoma quístico papilar, el carcinoma cribiforme, el carcinoma invasivo micropapilar, el comedocarcinoma, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma mucinoso y el carcinoma rico en lípidos (Misdorp et al., 1999).

Aunque se han descrito los tumores mixtos (complejos), estos son poco frecuentes, y recientemente se han reclasificado como adenomas/ carcinomas ductales (Zapulli et al., 2015).

Ya que un escaso porcentaje de TMF son lesiones benignas o displasias, siempre se debe realizar un estadio clínico previo a la valoración del tratamiento quirúrgico (Morris, 2013).

Así como el tipo histológico está directamente relacionado con el pronóstico en la especie canina, esta relación no está tan clara en la gata, por lo que se ha sugerido una nueva clasificación histopatológica, al igual que ha sucedido en la perra. Los TMF se pueden dividir en tumores de malignidad *in situ* (carcinomas no infiltrativos) y diferentes tipos de carcinomas infiltrativos. En ocasiones el carcinoma *in situ* puede ser difícil de diferenciar de una hiperplasia atípica (Zapulli et al., 2005).

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

Al tratarse de tumores que normalmente se diseminan con rapidez, se recomienda siempre la excisión completa junto con los ganglios linfáticos regionales (Morris, 2013).

A diferencia de la perra, en la gata siempre se indica la mastectomía completa o radical (unilateral cuando hay un solo TMF o bilateral cuando la gata presenta tumores en ambas cadenas), ya que cirugías agresivas han demostrado mayores tiempos libres de enfermedad. En aquellos TMF en los que haya infiltración de la piel o la fascia se debe realizar una excisión en bloque. Debido a la elevada malignidad de estas neoplasias siempre deben incluirse los ganglios linfáticos afectados (Sorenmo, 2013). El ganglio linfático inguinal se extrae junto con la glándula mamaria caudal, mientras que el axilar se retira si está aumentado de tamaño o resulta positivo a metástasis durante el estadiaje clínico (citología o biopsia), ya que no existe evidencia de que su exéresis profiláctica mejore el pronóstico (Morris, 2013). Aún queda por determinar la mejor técnica para identificar el ganglio linfático centinela en el gato, desaconsejándose el uso de tinciones azules, ya que pueden dar lugar a anemia, con cuerpos de Heinz y metahemoglobinemia (Sorenmo, 2013).

Si se realiza mastectomía completa bilateral se recomienda un intervalo de dos semanas entre cada cirugía, aunque en ocasiones es posible realizarla en una sola cirugía (Morris, 2013).

No existe evidencia de que la ovariectomía en el momento de la mastectomía tenga ningún beneficio en el tiempo de recidiva ni en la supervivencia (Morris, 2013), tampoco parece influir en el pronóstico ni en el riesgo de desarrollo de nuevas neoplasias (Misdorp et al., 1991). No

obstante, es una opción a tener en cuenta a la hora de prevenir otras enfermedades, como piómetras.

Quimioterapia

En lo referente al uso de quimioterapia como tratamiento adyuvante a la cirugía o como tratamiento único en enfermedad macroscópica (tumores inoperables o estadio IV), los estudios publicados hasta el momento son escasos y confusos, por lo que en este apartado se expondrán los pocos resultados al respecto, por lo general poco concluyentes.

Aunque existen estudios que evidencian la eficacia de la quimioterapia en líneas celulares *in vitro* (Prop et al., 1986; Muleya et al., 1999), no existe evidencia de su beneficio como terapia adyuvante a la cirugía. En un estudio con 67 gatas (sin grupo control) que recibieron doxorubicina posterior a la cirugía se describió una supervivencia de 448 días (Novosad et al., 2006). Por otro lado, en otro estudio con 73 gatas (con un grupo control de 36 gatas tratadas solo con cirugía), se describió un aumento del tiempo libre de enfermedad y de la supervivencia total en las gatas que recibieron doxorubicina y ciclofosfamida postoperatoria (676 días de tiempo libre de enfermedad en las gatas que recibieron quimioterapia frente a 372 días en las gatas que no recibieron quimioterapia; y 1998 días frente a 414 días de supervivencia total respectivamente) (Mc Neil et al., 2009). De Campos et al. (2014), trataron 16 gatas con un estadio clínico III o grado histológico de malignidad (GHM) II o III, con carboplatino adyuvante a la cirugía, apreciando un aumento en la supervivencia (428 días frente a 387 días de supervivencia total en el grupo control) que no fue estadísticamente significativo. En otro estudio, se realizó tratamiento con mitoxantrona adyuvante a la cirugía (en ausencia de un grupo control), observándose un tiempo libre de enfermedad de 360 días y una supervivencia total de 480 días (Cunha et al., 2015).

En lo referente al uso de la quimioterapia en el manejo de TMF con enfermedad macroscópica, algunos citostáticos pueden tener cierta eficacia (doxorrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vincristina) (Stolwijk et al., 1989). Según algunos estudios, la asociación de doxorrubicina y ciclofosfamida podría inducir respuesta en el 50% de los TMF inoperables o en estadio IV (MacEwen, 1990; Vail y MacEwen, 2000).

Existen diferentes protocolos de quimioterapia descritos:

- Estadio III o IV: doxorrubicina (20-30 mg/m² ó 1 mg/kg cada 3 semanas IV) + ciclofosfamida (100 mg/m² durante 3 días cada 3 semanas PO). Se observó más de un 50% de respuesta (Stolwijk et al., 1989).
- Estadio III o IV: doxorrubicina (25 mg/m² ó 1 mg/kg IV) y ciclofosfamida (50 mg/m² cada 4 días cada 3 semanas PO) (Mc Neil et al., 2009).
- Cirugía + carboplatino (200 mg/m² cada 3 semanas IV, 4 dosis): supervivencia media de 428 días (De Campos et al., 2004).
- Cirugía y doxorrubicina en tumores menores de 2 cm: supervivencia media de 450 días (Mc Neil et al., 2009).
- Cirugía y doxorrubicina: supervivencia de 1998 días (Mc Neil et al., 2009).
- Cirugía, doxorrubicina y meloxicam: supervivencia de 460 días (Borrego et al., 2009).
- Cirugía y mitoxantrona (6mg/m² cada 3 semanas IV, 4 dosis): supervivencia de 450 días (Cunha et al., 2015).

Un estudio reciente que comparó la evolución de gatas tratadas solo con cirugía y gatas tratadas con cirugía y quimioterapia adyuvante no encontró diferencias significativas en la supervivencia en función de la técnica quirúrgica, el tamaño, el estadio y el diagnóstico histopatológico. Sin embargo, cuando dividieron a las gatas en dos grupos en función del tamaño (menos de 2 cm y más de 2 cm), sí encontraron diferencias

significativas, demostrando mayores supervivencias en las gatas sometidas a mastectomía completa y quimioterapia (Mc Neil et al., 2009).

Por lo tanto, no se puede establecer el verdadero beneficio de la quimioterapia en el tratamiento de los TMF, ya que los estudios publicados hasta el momento son retrospectivos y, la gran mayoría, sin grupo control.

No obstante, en base a los principios de la oncología, GEVONC recomienda el uso de quimioterapia adyuvante en gatas con estadios clínicos III y IV, o en gatas con TMF con un grado histológico de malignidad (GHM) II o III.

Otras terapias

Otra alternativa, hoy en día, podría ser el uso de la terapia antiangiogénica con ciclofosfamida (Hayes y Mooney, 1985) o toceranib fosfato (Borrego, 2014); aunque cabe destacar que apenas existen publicaciones al respecto, y las que hay contienen un bajo número de pacientes, con lo que esta opción debe plantearse con cautela. Según un estudio realizado por Borrego (2017, datos sin publicar), toceranib fosfato administrado a 17 gatas con tumores de mama no operados, a razón de 2,3-3,25 mg/kg/48 horas, demostró beneficio clínico (enfermedad estable, remisión parcial, remisión completa durante al menos 2 meses) en el 64,7% de las gatas y una tasa de respuesta del 35,2%.

PRONÓSTICO

Como cabe esperar tras lo expuesto hasta el momento, el pronóstico de los TMF es, cuanto menos, reservado. Así, el tiempo medio de supervivencia entre la detección del TMF y la muerte es de 10-12 meses (Perez-Alenza et al., 2004; Zappulli et al., 2005).

Recientemente se han evaluado, los factores pronósticos en los TMF, concluyendo que los factores pronóstico fiables son la afectación ganglionar, la invasión vascular, el tamaño tumoral y el GHM. Sin embargo, tanto el tipo histológico como el estadio clínico requieren estudios posteriores que permitan validar su capacidad como factores pronósticos (Zapulli et al., 2015).

Factores pronóstico clínicos

Raza. Parece ser que las gatas comunes europeo tienen mejor pronóstico que las de raza pura; con peor pronóstico en las gatas de raza Siamés (MacEwen et al., 1984).

Edad. Existe controversia acerca de si la edad es un factor pronóstico, con estudios que indican que a mayor edad peor pronóstico (Weijer y Hart, 1983; MacEwen et al., 1984) y otros que lo cuestionan (Ito et al., 1996).

El **tamaño** del tumor en el momento de la consulta está relacionado con el pronóstico, relación significativa cuando el tamaño es superior a 3 cm (T3) (Viste et al., 2002; Novosad et al., 2006; Mills et al, 2015). Así, según diversos autores, tumores con T3 presentan supervivencias de 4-12 meses (MacEwen et al., 1984; Hayes y Mooney, 1985; Ito et al, 1996; Viste et al., 2002); y tumores T1/T2 pueden alcanzar los 2 años de supervivencia (Weijer et al., 1972; Weijer et al., 1983; MacEwen et al., 1984; Ito et al., 1996; Viste et al., 2002). Podría considerarse que el tamaño es uno de los principales factores pronóstico, determinando el riesgo de desarrollo de

metástasis y la administración de quimioterapia adyuvante (Sorenmo, 2013).

El **estadio clínico** se relaciona con un pronóstico pobre y una baja supervivencia en los estadios III y IV (MacEwen et al., 1984; Ito et al., 1996; Zappulli et al., 2005). Sin embargo, apenas existen estudios que evalúen la importancia del estado de los ganglios linfáticos en el pronóstico de los TMF. En un estudio retrospectivo con 202 gatas, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos (N1) se relacionó de forma significativa con una menor supervivencia (Weijer y Hart., 1983). En otro estudio con 92 gatas se describió que la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos implicaba una supervivencia igual o menor a 9 meses desde el momento del diagnóstico (Seixas et al., 2002).

El **tipo de cirugía** también se ha relacionado con el pronóstico, ya que mastectomías completas mejoran notablemente el tiempo libre de enfermedad (MacEwen et al., 1984; Ito et al. 1996). La cirugía con márgenes libres confirmados por histopatología mejora el pronóstico (Weijer y Hart, 1983; MacEwen et al., 1984). En un estudio retrospectivo con 53 gatas, la supervivencia mejoró si se realizaban mastectomías completas (Ito et al., 1996). Para algunos autores, los TMF menores de 2 cm pueden tratarse de forma efectiva con cirugía como único tratamiento, obteniéndose supervivencias de hasta más de 3 años (mastectomías completas).

Quimioterapia. Los animales con TMF con enfermedad macroscópica que responden al tratamiento con doxorrubicina y ciclofosfamida presentan mayores supervivencias (283 días) que los que no responden (57días) (Stolwijk et al., 1989).

Factores pronóstico histopatológicos

Grado histológico de malignidad (GHM). Existen múltiples publicaciones acerca de marcadores histopatológicos pronóstico, pero su utilidad clínica es cuestionable, a excepción del GHM (solo aplicable a carcinomas, no a sarcomas), ya que ha demostrado ser factor pronóstico en relación al tiempo libre de enfermedad y la supervivencia total, tanto en análisis univariados como multivariados (Castagnaro et al., 1998; Millanta et al., 2006; Seixas et al., 2011).

El GHM se basa en la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y celular, y el índice mitótico (Elston y Ellis, 1991; Castagnaro et al., 1998). Así, el pronóstico es favorable para los TMF con un GHM I o II, con el 100% de las gatas vivas al año y el 50% respectivamente, mientras que el 0% de las gatas con TMF con GHM III alcanzaron el año de supervivencia (Castagnaro et al., 1998).

Mills et al. (2015), proponen una modificación del GHM de Elston y Ellis (1991), con el objetivo de correlacionarlo mejor con la supervivencia. Según esta modificación del GHM, la supervivencia fue de 27-31 meses para el I, 12-14 meses para el II y de 5-8 meses para el III, resultando estadísticamente significativo. Según este estudio, el 58,3% de los carcinomas de mama felinos fueron GHM II y el 39,8% III, con una escasa representación del grado I (1,9%). De Campos et al. (2016) relacionan el grado histológico con la supervivencia, de forma que los TMF con un GHM I presentaron una supervivencia media de 1628 días, 262 días los de grado II y 78 días los de grado III.

Tanto el índice mitótico como la presencia de invasión linfática y metástasis en el ganglio linfático se correlacionan con el pronóstico (Castagnaro et al., 1998; Seixas et al. 2011).

Tabla 4. Factores pronósticos en los TMF (adaptado de Morris, 2013).

Factor pronóstico	Descripción
T (en su mayor diámetro)	< 3 cm: MS 21-24m >3 cm: MS 4-12 m
Estadio clínico	I: MS 29 m II: MS 12,5m III: MS 9 m IV: MS 1 m
Tipo de cirugía	Radical reduce las recidivas
GHM	Bien diferenciado: 100% vivas al año de la cirugía Poco diferenciado: 0% vivas al año de la cirugía
Índice mitótico	< 2 figuras mitóticas/campo: mejor pronóstico

MS: mediana de supervivencia

Cox 2. La expresión de Cox 2 en los TMF también se ha relacionado con el pronóstico, pero estos resultados deben interpretarse con cuidado debido a la relación entre esta isoenzima y la angiogénesis (hecho directamente relacionado con la supervivencia) (Millanta et al., 2006). Así, según un Millanta et al. (2006), la expresión de elevados niveles de Cox 2 se relacionó con un peor pronóstico, probablemente por la relación entre Cox 2 y la capacidad de metástasis del tumor. Según De Campos et al. (2016), las gatas con una alta expresión de Cox 2 presentan una supervivencia media de 189 días, mientras que las gatas con bajos índices de expresión presentan una supervivencia media de 1400 días. Estos resultados podrían justificar el empleo de AINE en el manejo de los TMF, aunque por el momento se cuestiona su efectividad (Borrego et al., 2009).

Ki-67. Ki-67 es una proteína nuclear que se emplea como indicador de proliferación, considerado factor pronóstico en el cáncer de mama en la mujer y estudiado en diferentes ocasiones en los TMF (Millanta et al., 2002; Dias et al., 2004; De Campos et al. 2016). Soares et al. (2016) estudiaron la expresión de Ki-67 en 96 gatas con TMF y concluyeron que un índice de expresión mayor o igual al 14% se relaciona con el tamaño, una pobre

diferenciación, la presencia de áreas de necrosis, negatividad para los receptores de estrógenos y una menor supervivencia. Además, la expresión de Ki67 se relacionó con la presencia de metástasis regional y a distancia.

Otros marcadores estudiados y relacionados con la supervivencia son AgNOR (Castagnaro et al., 1998), PCNA (Preziosi et al., 1995) y Her2/neu (Millanta et al., 2005; De Campos et al., 2016) (aunque otros estudios no se han relacionado con la supervivencia (Rasotto et al., 2011)).

Tabla 3. Diferencias entre los tumores mamarios de la perra y de la gata (adaptado de Morris, 2013).

Factores	Gata	Perra
Etiología	Hormonal	Hormonal. Obesidad en edades tempranas
Incidencia	Edad media 10-12 años Predisposición en Siamés y razas Orientales Normalmente en hembras enteras Raro en machos	Edad media 6-10 años Predisposición en Caniche, Teckel, Cocker Normalmente en hembras enteras Raro en machos
Estadio clínico	Normalmente IV	Normalmente inferior a V
Diagnóstico histopatológico	80-90% malignos Principalmente carcinomas	50% benignos Diversos tipos
Tratamiento	Mastectomía radical	Depende del estadio clínico
Quimioterapia	Resultados no concluyentes, aunque se sugiere la efectividad de la doxorubicina	No resultados concluyentes
Factores pronósticos	Tamaño Estadio clínico GHM Tipo de cirugía	Tamaño Estadio clínico GHM Tipo histológico

CONCLUSIONES

Los TMF son neoplasias, por lo general, de elevada malignidad, siendo en su mayoría carcinomas con un GHM II o III. La escasez de estudios y la variabilidad entre los mismos hace difícil dar unas pautas unificadas en cuanto a tiempos de supervivencia y tratamientos coadyuvantes estandarizados. Se acepta unánimemente que el momento del diagnóstico, el tamaño en el momento de la consulta (punto de corte en 3 cm de diámetro) y el tipo de cirugía (siempre deben realizarse mastectomías completas, uni o bilaterales) se relacionan directamente con el pronóstico. Por otro lado, algunos estudios parecen evidenciar que el uso de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina, combinada o no con ciclofosfamida, puede mejorar los tiempos libres de enfermedad y de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Borrego. Fosfato de toceranib (Palladia) como nueva terapia en tumores mamarios caninos y felinos. Tesis doctoral. Datos sin publicar. 2017.
- Borrego J. Propective study of toceranib phosphate (Palladia) in feline mammary tumors. *Proceedings Annu Meet ESVONC*. 2014; 116.
- Borrego JF, Cartagena JC, Engel J. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Vet Comp Oncol*. 2009; 7:213–221.
- Cardazzo B, Zappulli V, Frassinetti F, Patarnello T, Castagnaro M and Bargelloni L. Full-length sequence and expression analysis of estrogen receptor alpha mRNA in feline mammary tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 96: 109–118.
- Castagnaro M, Casalone C, Bozzetta E, De Maria R, Biolatti B and Caramelli M. Tumour grading and the one-year post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *J Comp Pathol*. 1998; 119: 263–275.
- Castagnaro M, Casalone C, Ru G, Nervi GC, Bozzetta E and Caramelli M. Argyrophilic nucleolar organiser regions (AgNORs) count as indicator of post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res Vet Sci*. 1998; 64: 97–100.
- Cunha S, Corgozinho K, Souza H, Silva K, Reis AM. Adjuvant chemotherapy with mitoxantrone for cats with mammary carcinomas treated with radical mastectomy. *JFMS*. sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/1098612X14567159. 2015
- De Campos C, Camargo F, Eunice G, Dantas, G. Use of Surgery and Carboplatin in Feline Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging. *In vivo*. 2014; 28: 863-866.
- De Campos C, Damasceno K, O Gamba C, Ribeiro A, Machado C, Lavallo G, Cassali G. Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *JFMS*. 2016. Vol 18 (12): 11003-1012.
- Dias Pereira P, Carvalheira J and Gartner F. Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue –an immunohistochemical study. *Vet J*. 2004; 168: 180–185.
- Dorn CR, Taylor DON, Schneider R, Hibbard HH & Klauber MR. Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costas counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County. *Journal of the National Cancer Institute*. 1968.
- Elston CW & Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991; 19: 403–410.
- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, Mulvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989; 81: 1879–1886.
- Gimenez F, Hecht S, Craig LE and Legendre AM. Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *J Feline Med Surg*. 2010; 12: 214–224.

- Hayden DW & Nielsen SW. Feline mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice*. 1971; 12: 687–698.
- Hayes HM, Milne KL & Mandell CP. Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *Veterinary Record*. 1981; 108: 476–479.
- Hayes, Misdorp W, Romijn A & Hart AA. The significance of ovariectomy and progestagens in the development of mammary carcinoma in cat. *Tijdschr Diergeneeskd*. 1992; 117: 2–4.
- Hayes AA and S Mooney. Feline mammary tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1985; 15: 513–520.
- Ito T, Kadosawa T, Mochizuki M, Matsunaga S, Nishimura R and Sasaki N. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J Vet Med Sci*. 1996; 58: 723–726.
- Jeglum KA, deGuzman E and Young KM. Chemotherapy of advanced mammary adenocarcinoma in 14 cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1985; 187: 157–160.
- MacEwen EG, Hayes AA, Harvey HJ, Patnaik AK, Mooney S. and Passe S. Prognostic factors for feline mammary tumors. *J Am Vet Med Assoc*. 1984; 185: 201–204.
- MacEwen EG. Spontaneous tumors in dogs and cats: models for the study of cancer biology and treatment. *Cancer and Metastasis Review*. 1990; 9: 125–136.
- Martin de las Mulas JM, van Niel M, Millan Y, Blankenstein MA, van Mil F and Misdorp W. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domest Anim Endocrinol*. 2000; 18: 111–125.
- Martin de las Mulas J, van Niel M, Millan Y, Ordas J, Blankenstein MA, van Mil F, et al. Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumorous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. *Res Vet Sci*. 2002; 72: 153–161.
- McNeill CJ, Sorenmo KU, Shofer FS, Gibeon L, Durham AC, Barber LG, et al. Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*. 2009; 23: 123–129.
- Millanta F, Calandrella M, Bari G, Niccolini M, Vannozi I and Poli A. Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues. *Res Vet Sci*. 2005; 79: 225–232.
- Millanta F, Calandrella M, Vannozi I and Poli A. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Vet Rec*. 2006; 158: 821–824.
- Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M and Poli A. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 98: 115–120.
- Millanta F, Lazzeri G, Mazzei M, Vannozi I and Poli A. MIB-1 labeling index in feline dysplastic and neoplastic mammary lesions and its relationship with postsurgical prognosis. *Vet Pathol*. 2002; 39: 120–126.
- Millanta F, Calandrella M, Citi S, Della Santa D and Poli A. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Vet Pathol*. 2005; 42: 30–34.

- Millanta F, Silvestri G, Vaselli C, Citi S, Pisani G, Lorenzi D, et al. The role of vascular endothelial growth factor and its receptor Flk-1/KDR in promoting tumour angiogenesis in feline and canine mammary carcinomas: a preliminary study of autocrine and paracrine loops. *Res Vet Sci.* 2006; 81: 350–357.
- Mills SH, Musil KM, Davies JL, Hendrick S, Duncan C, Jackson ML, Kidney B, Philibert H, Wobeser BK and Simko E. Prognostic value of histologic grade for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Veterinary Pathology.* 2015, Vol. 52(2): 238-249.
- Misdorp W, Romijn A and Hart AA. Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors. *Anticancer Res.* 1991; 11: 1793–1797.
- Misdorp W, Else R, Hellmen E, et al: Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat, Washington, DC. American Registry of Pathology. 1999.
- Moore AS and Ogilvie GK. Mammary tumors. In: Ogilvie GK and Moore AS (eds). *Feline oncology. A comprehensive guide to compassionate care.* Trenton, NJ: Veterinary Learning Systems. 2001: 355–367
- Morris JS, Nixon C, Bruck A, Nasir L, Morgan IM and Philbey AW. Immunohistochemical expression of TopBP1 in feline mammary neoplasia in relation to histological grade, Ki67, ERalpha and p53. *Vet. J*2008; 175: 218–226.
- Morris J. Mammary Tumours in the Cat: Size matters, so early intervention saves lives. *Journal of Feline Medicine and Surgery.* 2013; 15: 391.
- Muleya JS, Nakaichi M, Taura Y, Yamaguchi R and Nakama S. In-vitro anti-proliferative effects of some anti-tumour drugs on feline mammary tumour cell lines. *Res Vet Sci.* 1999; 66: 169–174.
- Novosad CA, Bergman PJ, O'Brien M, McKnight JA, Charney SC, Selting KA, et al. Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2006; 42: 110–120.
- Owen LN. *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals.* World Health Organization, Geneva. 1980.
- Papadopoulou PL, Patsikas MN, Charitanti A, Kazakos GM, Papazoglou LG, Karayannopoulou M, et al. The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: a lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Anat Histol Embryol.* 2009; 38: 292–299.
- Papadopoulou PL, Patsikas MN, Charitanti A, Kazakos GM, Papazoglou LG, Karayannopoulou M, et al. The lymph drainage pattern of the mammary glands in the cat: a lymphographic and computerized tomography lymphographic study. *Anat Histol Embryol.* 2009; 38: 292–299.
- Perez-Alenza MD, Jimenez A, Nieto AI and Pena L. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Res.* 2004; 6: R300–307.
- Preziosi R, Sarli G, Benazzi C and Marcato PS. Detection of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) in canine and feline mammary tumours. *J Comp Pathol.* 1995; 113: 301–313.

- Prop FJ, Weijer K, Spies J, Souw L, Peters K, Erich T, et al. Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. I. Sensitivity of mammary tumor cells in culture to cytostatic drugs. A preliminary investigation of a predictive test. *Anticancer Res.* 1986; 6: 989–994.
- Raharison F and Sautet J. Lymph drainage of the mammary glands in female cats. *J Morphol.* 2006; 267: 292–299.
- Raharison F and Sautet J. The topography of the lymph vessels of mammary glands in female cats. *Anat Histol Embryol.* 2007; 36: 442–452.
- Rasotto R, Caliarì D, Castagnaro M, Zanetti R and Zappulli V. An immunohistochemical study of HER-2 expression in feline mammary tumours. *J Comp Pathol.* 2011; 144: 170–179.
- Rollón E, de las Mulas J. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in canine and feline mammary lesions: comparison with histopathological diagnosis. *Proceedings IV EVSSAR Congress.* 2004.
- Rutteman G, Withrow S, MacEwen E. Tumors of the mammary gland. In: Withrow S, MacEwen E. 4th edition. *Small animal clinical oncology*, ed 3, Philadelphia. WB Saunders. 2001.
- Schneider R, Dorn CR and Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst.* 1969; 43: 1249–1261.
- Seixas F, Palmeira C, Pires MA, Bento MJ and Lopes C. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Vet J.* 2011; 187: 65–71.
- Soares M, Ribeiro R, Carvalho S, Peleteiro M, Correia J and Ferreira F. Ki-67 as a Prognostic Factor in Feline Mammary Carcinoma: What Is the Optimal Cutoff Value? *Veterinary Pathologia.* 2016. Vol 53 (1): 37-43.
- Sorenmo KU, Deanna R. Worley, and Michael H. Goldschmidt. In: Withrow and Mc Ewen's. 5th edition. *Small Animal Clinical Oncology. Part IV. Specific malignancies in the Small Animal Patient. Chapter 27. Tumours of the mammary gland.* 538-556. Elsevier. ISBN: 978-1-4377-2362-5. 2013.
- Stolwijk JA, Minke JM, Rutteman GR, Hoekstra J, Prop FJ and Misdorp W. Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. II. Comparison of in vivo and in vitro adriamycin sensitivity. *Anticancer Res.* 1989; 9: 1045–1048.
- Skorupski K, Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH, Miller CA, Sorenmo KU. Clinical Characteristics of Mammary Carcinoma in Male Cats. *J Vet Intern Med.* 2005; 19: 52–55.
- Vail DM & MacEwen EG. Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Investigation.* 2000; 18: 781–792.
- Viste JR, Myers SL, Singh B and Simko E. Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator *Can Vet J.* 2002; 43: 33–37.
- Weijer K and Hart AA. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1983; 70: 709–716.
- Weijer K, Head KW, Misdorp W & Hampe JF. Feline malignant mammary tumours. I. Morphology and biology. Some comparison with human and canine mammary carcinomas. *Journal of the National Cancer Institute.* 1972; 49: 1696–1704.

- Weijer K, Hart AA. Prognostic factors in feline mammary carcinoma, *J Natl Cancer Inst.* 1983; 70:709–716.
- Zappulli V, De Zan G, Cardazzo B, Bargelloni L and Castagnaro M. Feline mammary tumours in comparative oncology. *J Dairy Res.* 2005; 72: 98–106.
- Zappulli V, Rasotto R, Caliarì D, Mainenti M, Peña L, Goldschmidt MH, Kiupel M. Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Vet Pathol.* 2015; 52(1): 46-60.