



Estimados colegas:

Como ya sabéis, el GEVONC nace con mucha ilusión y muchos proyectos, entre ellos la idea de que unificar criterios y difundir un procedimiento de trabajo común a todos aunaré nuestros esfuerzos en la misma dirección y, lo que es más importante, redundará en el beneficio de nuestros pacientes.

Por lo tanto, hemos decidido elaborar una serie de “Guías de actuación” frente a las neoplasias más frecuentes empezando por uno de los tumores que se nos presentan prácticamente a diario en la consulta, los tumores de mama caninos (excluyendo los carcinomas inflamatorios y los tumores mamarios felinos de los que elaboraremos las guías pertinentes) El documento se divide en dos secciones; una primera de “Indicaciones” en la que se exponen hechos contrastados y demostrados, y una segunda de “Recomendaciones” que aún no se han sometido a los estudios suficientes que permitan asegurar su aplicación en este tipo de neoplasias pero sí existen indicios de su efectividad.

Esperamos que os guste y, sobre todo, que os sea de utilidad.



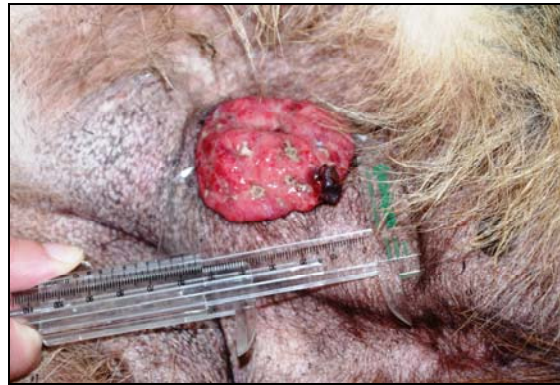
GUÍA DE ACTUACIÓN EN LOS TUMORES MAMARIOS CANINOS

(no aplicable al carcinoma inflamatorio)

SECCIÓN A: INDICACIONES

1. Realizar **ovariohisterectomía** antes del primer celo (probabilidad de desarrollar tumores de mama caninos, TMC, disminuye al 0.05%) No se demuestra una mayor relación entre la esterilización a esta edad y el desarrollo de incontinencia urinaria. Si se realiza entre primer y segundo celo la probabilidad de padecer TMC aumenta al 8% y después del segundo celo al 26% (24). La ovariohisterectomía después de los 2.5 años de edad no tiene efecto protector frente a TMC. Nota: El riesgo de incontinencia es mayor en ovariohisterectomías/ ovariectomías practicadas en perras menores de 3 meses de edad, por lo que se recomienda la esterilización de hembras mayores de 3 meses y menores de 1 año.
2. Evitar la administración de **progestágenos** pues aumentan el riesgo de aparición de TMC (32).
3. **Sistema TNM**/ procedimiento diagnóstico:
 - a. Es interesante conocer el ritmo de crecimiento (saber cuándo aparecieron) (15) y si ha tenido TMC con anterioridad.
 - b. Conocer el T de todos los nódulos (el T lo da el diámetro mayor de cada masa), de forma que a mayor T peor pronóstico (12, 33). Lo más habitual es que se presente más de un nódulo y que cada uno tenga un tipo histológico diferente.

T	Perro > 10 kg	Perro < 10 kg
1	< 3 cm	< 2 cm
2	3- 5 cm	2- 3 cm
3	>5cm	>3cm



- c. La presencia de úlceras e infiltración se asocia a malignidad (9, 18).
- d. PAAF de linfonodos aumentados (inguinales/ axilares) (9). Siempre que sea posible también se realizará PAAF de los linfonodos clínicamente normales.

Drenaje linfático mamario en condiciones normales (4):

- 1ª y 2ª linfonodo axilar ipsilateral
- 4ª y 5ª linfonodo inguinal superficial ipsilateral
- 3ª cualquier linfonodo, con más frecuencia axilar

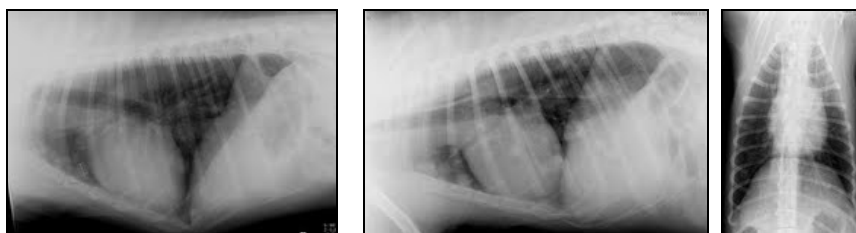
Este drenaje puede verse alterado cuando aparecen TMC (16):

- 1ª y 2ª linfonodo esternal
- 3ª linfonodo iliaco medial
- 4ª linfonodo axilar
- 5ª linfonodo poplíteo y vasos linfáticos mediales del muslo

Tabla: Drenaje linfático en las glándulas mamarias normales y neoplásicas en la perra (30)

Glándula mamaria	Drenaje linfático normal	Drenaje linfático neoplásico
1ª	Linfonodo (lcn) axilar	Lcn axilar/ esternal
2ª	Lcn axilar	Lcn axilar/ esternal
3ª	Lcn axilar/ inguinal	Lcn axilar/ inguinal/ iliaco medial
4ª	Lcn inguinal	Lcn inguinal/ axilar
5ª	Lcn inguinal	Lcn inguinal/ poplíteo/ vasos linfáticos mediales del muslo

- e. PAAF de las masas mamarias para diferenciar entre inflamación y otras neoplasias (lipoma, mastocitoma...) cuando no sea evidente que se trata de un TMC.
- f. Realizar radiografías de tórax (3 proyecciones: LLD, LLI, VD o DV)



- g. Es interesante, pero no imprescindible, realizar ecografía de abdomen. Sí está indicado si se confirma la presencia de metástasis en tórax.
- h. En ocasiones será necesaria la biopsia incisional/escisional para el planteamiento terapéutico (29).

Con todos los datos anteriores se establece el estadio clínico. Estadio según la OMS (modificado). N1 y M1 relacionados con peor pronóstico.

ESTADIO	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
IV	Cualquiera	1	0
V	Cualquiera	Cualquiera	1



4. **Tratamiento** en función del TNM:

En la actualidad el tratamiento más efectivo es la cirugía. Así:

ESTADIO CLÍNICO	CIRUGÍA
I con tumores < 1 cm en su T mayor	Nodulectomía
I con tumores > 1 cm en su T mayor	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...

** Aunque existe controversia al respecto y son necesarios estudios más exhaustivos, GEVONC recomienda cirugías radicales en estadios IV siguiendo los principios de la cirugía oncológica general.

NOTAS:

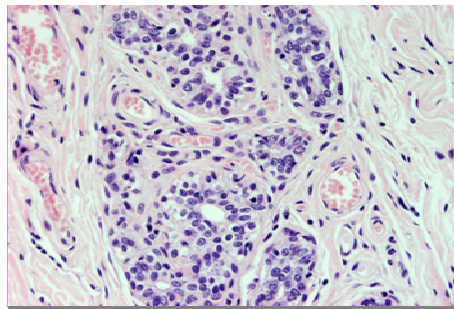
- Siempre se elegirá la cirugía menos agresiva para el paciente que permita unos márgenes adecuados (al menos 2 cm).
- Cuando hay nódulos en varias mamas, se deben extirpar todos (mastectomía regional o completa). Aunque los tumores sean potencialmente benignos por sus características clínicas (pequeño tamaño, crecimiento lento...) siempre está indicada la cirugía puesto que con el tiempo tienden a malignizar (29).
- El **60%** de las perras operadas de TMC desarrollan nuevos tumores en la cadena mamaria ipsilateral después de una mastectomía regional (31) (ver * y **).

5. **Diagnóstico histopatológico:**

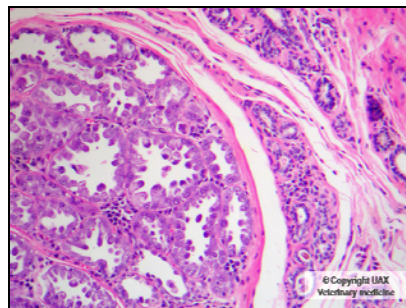
- TODOS LOS TMC DEBEN SER REMITIDOS PARA SU ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO (7). La clasificación de TMC recomendada es: Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R y Zapulli V. Vet Pathol 2011, 48:117 (*en bibliografía "8"*). De mejor a peor pronóstico:

GEVONC
AVEPA

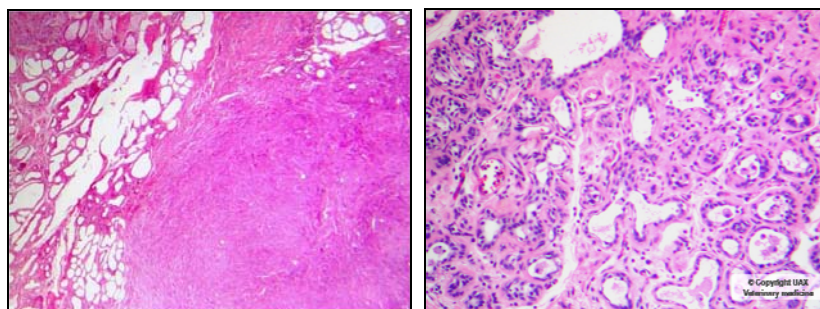
Mama normal



Carcinoma *in situ*

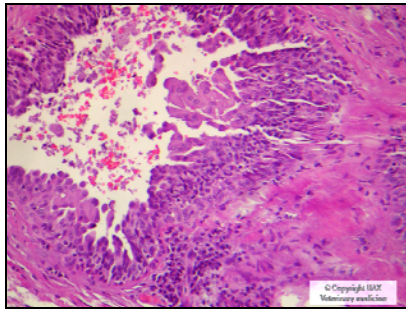


Carcinoma complejo

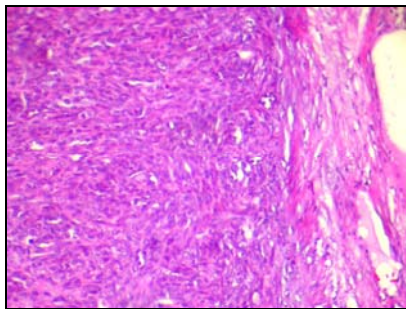


GEVONC
AVEPA

Carcinoma simple (túbulo- papilar, sólido, anaplásico)

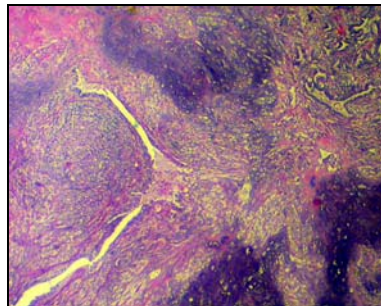


Carcinoma simple tubular



Carcinoma sólido

Carcinosarcoma y sarcoma



Carcinosarcoma



- b. La mayoría de las veces nos encontramos frente a diferentes TMC, siendo el de mayor malignidad el que emitirá el pronóstico. En líneas generales (a excepción del carcinoma inflamatorio) los sarcomas tienen peor pronóstico que los carcinomas (9, 15).
- c. Se deben identificar todas las mamas para un correcto seguimiento posterior.
- d. El diagnóstico debe incluir el grado histológico de malignidad (GHM). A mayor GHM peor pronóstico (15, 19).
- e. Si hay presencia de enfermedad microscópica valorar una nueva cirugía con el fin de eliminar las células neoplásicas con márgenes.
- f. La tinción con Ki- 67 de las neoplasias malignas aporta información adicional pronóstica. A mayor expresión de Ki- 67 peor pronóstico y mayor riesgo de metástasis (17, 23).

6. **Seguimiento:**

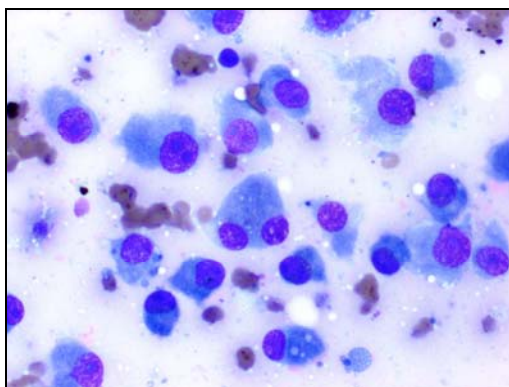
- a. Tumores con características clínicas de malignidad o tumores malignos en un tumor benigno: revisiones cada 6 meses durante 2 años.
- b. Tumores malignos: revisiones cada 3 meses durante 2 años.

Cada revisión consistirá en:

- a. Historia clínica y examen físico.
- b. Palpación de las mamas operadas para la detección temprana de recidivas.
- c. Palpación del resto de mamas y tejido intermamario para la detección temprana de nuevas neoplasias.
- d. Radiografías de tórax (idealmente 3 proyecciones)

SECCIÓN B: RECOMENDACIONES

1. La realización de una PAAF puede ser de utilidad para la diferenciación de tumores malignos y benignos (sensibilidad 79- 88,6%; especificidad 73- 100%). Para evitar los errores inherentes a la heterogeneidad de estos tumores se deben tomar varias muestras de diferentes áreas. Dicha PAAF es una prueba de elección para diferenciar los tumores de mama de otros tumores cutáneos como el lipoma y el mastocitoma (2, 21).



Osteosarcoma en un tumor de mama

2. Realización de ovariectomía en el momento del tratamiento quirúrgico de los TMC para la prevención de piómetras, neoplasias genitales y, en cierta medida, para la prevención del desarrollo de displasias y neoplasias mamarias benignas. En relación al pronóstico de los TMC malignos, aunque hay controversia y en algunos estudios la OHE no se asocia a un mejor pronóstico (20, 31), en otros estudios sí se asocia la OHE con un mejor pronóstico (3, 27), por lo que sí se recomienda.
3. El empleo de desmopresina en el momento de la cirugía y el día posterior parece relacionarse con un mejor pronóstico en el manejo de TMC malignos (10).
4. Se sugiere el empleo de quimioterapia en tumores de elevada malignidad (GHM III) o en estadios clínicos III y IV, como adyuvante postquirúrgico después de la cirugía; así como en estadio clínico V (metástasis a distancia) (1, 11, 13, 14, 25):



- 4.1 5 FU (150 mg/m² IV 1 vez a la semana /4 dosis) + CFX (100mg/ m² IV o PO 1 vez a la semana/4 dosis)
- 4.2 MTX 5 mg/ m² IV cada 3 semanas (3 a 5 dosis) + AINE's (preferentemente COX 2)
- 4.3 Gemcitabina 800 mg/ m²/semana IV 4 dosis
- 4.4 Doxorubicina 30 mg/ m² IV 3 semanas 4-5 dosis
- 4.5 Terapia metronómica oral. Indicada en casos en estadio clínico V (metástasis a distancia) empleando una combinación de un medicamento oral anticox (Cox 2 o Cox 1-2)/24h y un quimioterápico oral (CFX 15 mg/ m²/24h o clorambucilo/4 mg/ m²/24h)



BIBLIOGRAFÍA

1. Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, Dow SW, Biller BJ. Low Dose Cyclophosphamide Selectively Decreases Regulatory T Cells and Inhibits Angiogenesis in Dogs with Soft Tissue Sarcoma. *JVIM*. 2011. 25: 920- 6
2. Cassali GD, Gobbi H, Malm C, Schmitt FC. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytology*. 2007. June (18): 191- 6
3. Chang SC, Chang CC, Chang TJ, Wong ML. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *J Am Vet Med Assoc*. 2005; Nov 15;227(10):1625-9
4. Christensen GC. The mammae. In: Evans HE, Christensen GC editors. *Miller's anatomy of the dog*. 2nd edition. Philadelphia. WB Saunders. 1979: 101- 6
5. Ettinger SJ, Fledman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine Expert Consult*. 7th edition. Saunders. 2011
6. Fossum TW. *Small Animal Surgery Textbook*. 3rd edition. Mosby. 2008
7. Fowler EH, Wilson GP, Koester A. Biologic behaviour of canine mammary neoplasms based on a histogenic classification. *Vet Pathol* 1974; 11:212- 29
8. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zapulli V. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*. 2011. Jan: 48 (1). 117- 31
9. Hellmén E, Bergstrom R, Holmberg L. Prognostic factors in canine mammary gland tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol*. 1993; 30: 20- 7
10. Hermo GA, Torres P, Ripoll GV *et al*. Perioperative desmopressin prolongs survival in surgically treated bitches with mammary gland tumours: a pilot study, *Vet J*. 2008, 178(1); 103-8
11. Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis TC *et al*. Adjuvant postoperative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J Vet Med Series A* 2001; 48(2):85–96.
12. Kurzman ID, Gilberston SR. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg*. 1986; 1 (1): 25- 32
13. Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *JVCO*. 9 sep 2011. DOI:10.1111/j. 1476- 5829. 2011. 00280. X
14. Marconato L, Lorenzo RM, Abramo F *et al*. Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Vet Comp Oncol*. June 2008;6(2):90-101
15. Misdorp W, Hartam AAM. Prognostic factors in canine mammary cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1976; 56: 779- 86
16. Pasitkas MN *et al*. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch a lymphographic study. *Anat Histol Embriol*. 2006; 35: 228- 34
17. Peña L, Nieto AI, Pérez Alenza MD, Cuesta P, Castaño M. Immunohistochemical detection of Ki 67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathological variables. *J Vet Invest*. 1998; 10: 237- 46
18. Pérez Alenza MD, Peña L, Nieto A, Castaño M. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Anali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 1997. 33: 581- 5
19. Pérez Alenza MD, Peña L, del Castillo N, Nieto A. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. *JSAP*. 2000; 41: 287- 91
20. Philibert JC, Snyder PW, Glickman N. Influence of Host Factors on Survival in Dogs with Malignant Mammary Gland Tumors. *Vet Intern Med*. 2003; 17:102–106
21. Rollón E, Martín de las Mulas J. The accuracy of fine- needle aspiration cytology in canine and feline mammary lesions: comparison with histopathological diagnosis. IV EVSSAR Congress. Oral Communication. 2004



22. Root MV. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *JAVMA*. 2007; 231 (11): 1665- 67
23. Sarli G, Preziosi R, Benazzi C *et al*. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *J Vet Diagn Invest*. 2002; 14(1):25-34
24. Schneider R, Dorn CR, Taylor DON. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst*. 1969; 43 (6): 1249- 61
25. Simon D, Schoenrock D, Baumgartner W *et al*. Postoperative Adjuvant Treatment of Invasive Malignant Mammary Gland Tumors in Dogs with Doxorubicin and Docetaxel 2006. *J Vet Intern Med* 20 (5): 1184-1190
26. Simon D, Schoenrock D, Nolte I, Baumgärtner W, Barron R, Mischke R. Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Vet Clin Pathol*. 2009. Dec: 38 (4): 521-8
27. Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med*. 2000 May-Jun;14(3):266-70
28. Sorenmo. Canine Mammary Gland Tumors. *Vet Clin Small Anim*. 2003; 33: 573- 596
29. Sorenmo K U, Kristiansen V M, Cofone M A *et al*. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol*. 2009; 7(3):162-72.
30. Sorenmo Ku, Rasotto R, Zappulli, Goldsmicht MH. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. *Veterinary Pathology*. 2011; 48 (1): 85- 97
31. Stratmann N, Failing K, Richter A *et al*. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg*. 2008; 37(1):82-6.
32. Stovring M, Moe L, Glatte E. A population based case- controled study of canine mammary tumors and clinical use of medroxyprogesterone acetate. *APMIS* 1997; 105 (8): 590- 6
33. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashik. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on the TNM and histological classification. *J Vet Med Sci* 1996; 58 (7): 1079- 83.
34. Yamagami T, Kobayashi T, Takahashi K *et al*. Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. *J Small Anim Pract*. 1996; 37 (10):462-4)