

# Manejo de un tumor mamario canino con firocoxib: a propósito de un caso clínico.

## Introducción

Por todos es sabido que los tumores mamarios caninos (TMC) son una de las neoplasias más frecuentes en la clínica habitual, siendo el 41-50% de ellos malignos.

El riesgo de padecer un TMC aumenta con la edad de la perra (media 9 - 10 años).

Se sabe que la castración antes de los 2,5 años de edad es el único método eficaz en la prevención del desarrollo de neoplasias mamarias en la perra adulta; en cambio, si se practica cuando el animal es adulto carece de efecto protector frente a neoplasias mamarias malignas.

Habitualmente se ven afectadas con mayor frecuencia las glándulas mamarias caudales (hasta dos tercios de los TMC), siendo generalmente el número de glándulas afectadas mayor a uno, pudiendo presentarse un tumor diferente en cada mama. Así, pueden ser únicos (42%) o múltiples (58%). Cuando existen varios, éstos pueden ser del mismo (33%) o de diferente (66%) tipo histológico.

En la actualidad, el único tratamiento eficaz conocido frente a los TMC es la cirugía, siempre y cuando esta se realice en un estadio clínico I (inicial). Cuando la enfermedad está avanzada o existe metástasis a distancia (estadio clínico IV- V, **tabla I**; queda excluido de este sistema de estadio el carcinoma mamario inflamatorio) pueden plantearse tratamientos coadyuvantes a la cirugía o tratamientos paliativos.

Una de estas opciones es el empleo de moléculas Coxib (inhibidores selectivos de la COX 2). En los últimos estudios, se ha evidenciado una relación entre el aumento de expresión de la iso- forma COX 2 en determinados tejidos neoplásicos (entre ellos los TMC), y un aumento en la capacidad de angiogénesis, capacidad de metástasis e invasión, inmunosupresión y una menor apoptosis de estos tumores. Existen estudios en la actualidad que relacionan

la expresión de COX 2 en las neoplasias mamarias con la malignidad y un peor pronóstico.

## Caso clínico

Se remite al Servicio de Oncología del HCV UAX una perra bóxer entera de 12 años de edad por presencia de un tumor mamario en la quinta mama de la cadena izquierda.

Siguiendo el procedimiento de trabajo descrito para las neoplasias mamarias, se realizó una exploración general del paciente, seguida de una exploración minuciosa de ambas cadenas mamarias, tejido intermamario así como linfonódulos regionales inguinales y axilares.

La paciente presentaba, en el momento de la primera consulta, una masa de 1 cm de diámetro en la base del pezón de la quinta mama de la cadena izquierda, levemente adherida a piel, de consistencia firme y con secreción serosanguinolenta. El resto de tejido mamario e intermamario se encontraba dentro de la normalidad.

Seguidamente se realizaron radiografías torácicas en 3 proyecciones (LLD, LLI, VD), para establecer el estadio clínico, evidenciándose la presencia de una masa de 8 cm de diámetro en el lóbulo pulmonar caudal derecho y dos nodulaciones perihiliares de 1 cm de diámetro cada una.

En vista de la presencia de un estadio clínico V (**tabla I**) se presumió la presencia de un TMC maligno y se ofertaron diferentes posibilidades a la propietaria, entre ellas la realización de un TAC con contraste para la valoración de una posible lobectomía con mastectomía y ovariohisterectomía, así como para la realización de PAAF (punción- aspiración- aguja- fina) de las masas pulmonares accesibles. El resultado del TAC confirmó la presencia de varias masas pulmonares compatibles con metásta-

AUTORES:

Dra. Noemí del Castillo Magán.

Servicio de Oncología del Hospital Clínico Veterinario Universidad Alfonso X El Sabio (HCV UAX). Avda de la Universidad s/n. 28691. Villanueva de la Cañada. Madrid.

Dr. Fernando Vázquez.

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Veterinario Universidad Alfonso X El Sabio (HCV UAX). Avda de la Universidad s/n. 28691. Villanueva de la Cañada. Madrid.

TABLA I. Sistema TNM modificado para los tumores mamarios caninos excluyendo el carcinoma inflamatorio (Philbert JC y col.)

Estadio	Tumor primario	Linfonódulos regionales	Metástasis a distancia
I	T1	NO	MO
II	T2	NO	MO
III	T3	NO	MO
IV	Cualquier T	N1	MO
V	Cualquier T	Cualquier T	M1

T1 < 3 cm de diámetro máximo. T2 3-5 cm de diámetro máximo. T3 > 5 cm de diámetro máximo. NO no metástasis (histológicamente). N1 metástasis (histológicamente). MO no metástasis a distancia. M1 presencia de metástasis a distancia.

Imagen 1: TAC de la metástasis pulmonar del caso expuesto. Obsérvese el gran tamaño de la metástasis del lóbulo caudal derecho antes del inicio del tratamiento (8 cm de diámetro).

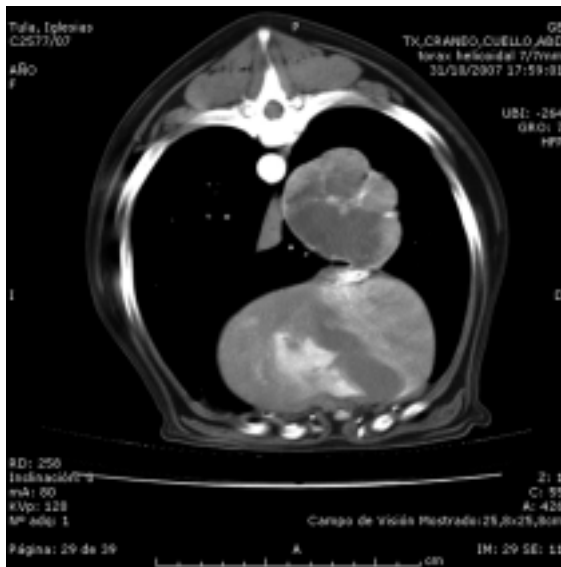


TABLA II

Evolución del hemograma, creatinemia y BUN del paciente a lo largo del tratamiento con firocoxib.

Mes	Plaquetas (200-500 mil)	Creatinina (0,20- 1,40)	BUN
0	189.000/ $\mu$ L	0,90 mg/dL	9 mg/dL
3	208.000/ $\mu$ L	1,00 mg/dL	12 mg/dL
6	249.000/ $\mu$ L	0,87 mg/dL	13 mg/dL

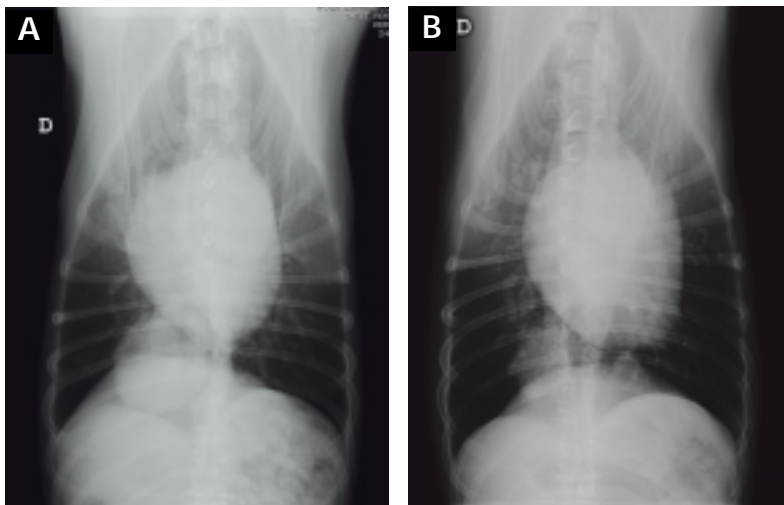
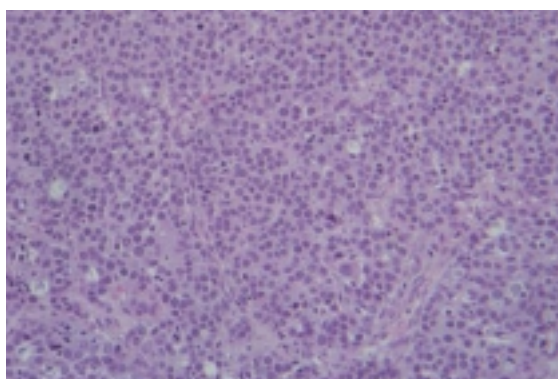


Imagen 2. Radiografías ventrodorsales del paciente. A): primera radiografía del paciente antes del inicio del tratamiento. La metástasis de mayor tamaño se aprecia en el lóbulo caudal derecho (8 cm diámetro) B: radiografía de revisión tras 3 meses de tratamiento con firocoxib. Apréciase la evidente disminución del tamaño de la metástasis del lóbulo caudal derecho.

Imagen 3. Histología del tumor primario. Presencia de células epiteliales formando cordones sólidos (carcinoma sólido, 40x).



sis (imagen 1), siendo la citología no diagnóstica. Así mismo, se practicó una ecografía abdominal resultando dentro de la normalidad.

En función de los resultados obtenidos, y dada la negativa de la propietaria a la toma de biopsia del TMC para el establecimiento de un diagnóstico definitivo, se optó por la toma de muestra por PAAF (a pesar de sus limitaciones para los TMC debido a la variabilidad de tejidos que integran la glándula mamaria) siendo ésta compatible con carcinoma mamario.

Al tratarse de un estadio V inoperable se optó por tratamiento paliativo. Estudios recientes relacionan la expresión de la isoforma COX 2 en los TMC con un menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia total. Dichos estudios sugieren el empleo de moléculas Coxib para el manejo de neoplasias mamarias de alto grado de malignidad y estadios clínicos avanzados, por lo que se decidió iniciar un tratamiento a base de firocoxib (Previcox<sup>®</sup>, Merial) a razón de 5 mg/kg/día durante 3 meses y con descansos entre cada trimestre de 5 días. No se prescribieron inhibidores de la bomba de protones ni antiH<sub>2</sub>. Al inicio del tratamiento se combinó el firocoxib con una única dosis de mitoxantrona (Novantrone<sup>®</sup>, Meda Pharma) a 3 mg/m<sup>2</sup> que se retiró del plan terapéutico al producir anorexia y gastroenteritis leve en el paciente.

Se realizaron controles mensuales y, posteriormente, trimestrales tanto radiográficos como analíticos (prestando especial atención a los valores de BUN y creatinina que pudieran indicar daño gastrointestinal y/o renal) (tabla II).

La tolerancia del paciente al fármaco fue excelente, experimentando una mayor vitalidad y ganas de jugar según el propietario. A los 3 meses del inicio del tratamiento se evidenció una significativa disminución del tamaño de la metástasis pulmonar del lóbulo caudal derecho (3 cm de diámetro) y desaparición de las nodulaciones perihiliares (imagen 2). El tumor primario se mantuvo sin variaciones.

A los 6 meses del inicio del tratamiento con firocoxib la masa pulmonar se dividió en dos masas de aproximadamente 1 cm de diámetro cada una. El tumor primario había aumentado levemente su tamaño (1,5 cm de diámetro) desapareciendo la adherencia a piel y la secreción. Así mismo, se detectaron nuevos TMC en las glándulas mamarias primera y tercera de la cadena izquierda y segunda y quinta de la cadena derecha, todas ellas de alrededor de 1 cm de diámetro.

Tras 9 meses de tratamiento el paciente acudió a la consulta de Oncología por sintomatología neurológica aguda en las últimas 48 horas con debilidad del tercio posterior, racha convulsiva de 1 minuto que remitía sin necesidad de tratamiento, desorientación, disminución de respuesta a estímulos y pérdida de visión. Se practicó radiología torácica con presencia de metástasis masiva pulmonar. Ante la sospecha de metástasis en SNC y el pobre pronóstico se practicó eutanasia humanitaria.

La necropsia reveló la presencia de carcinoma sólido como tumor primario (imagen 3) con metástasis

en pulmones, riñones y cerebro (imagen 4) mostrando aspectos histológicos de carcinoma túbulo papilar y áreas mucinosas (imagen 5). El tumor primario mostró un alto grado histológico de malignidad expresando elevado índice mitótico y anaplasia, así como áreas de necrosis (imagen 6). El parénquima renal sano y la mucosa gastrointestinal se encontraron dentro de la normalidad tanto macroscópica como microscópicamente.

### Discusión

La gran variedad de TMC hace difícil su clasificación, existiendo más de 10 tipos diferentes de neoplasias mamarias malignas cada una de ellas con un comportamiento biológico y pronóstico independiente. Dentro de éstos, el carcinoma sólido, dada su agresividad, es uno de los de más pobre pronóstico, pero éste siempre debe interpretarse junto con el estadio clínico de la neoplasia y la descripción histopatológica del tumor en cuestión. En el caso expuesto, un carcinoma sólido con metástasis pulmonar masiva (estadio V) no permite augurar una esperanza de vida más allá de los 1-3 meses sin tratamiento.

Existen pocas opciones terapéuticas para los TMC además de la cirugía. En el caso de neoplasias con un estadio clínico IV- V, la cirugía puede combinarse con tratamientos médicos o administrarse únicamente tratamiento médico sin cirugía. Los más conocidos son las combinaciones de 5- fluorouracilo con doxorubicina, ciclofosfomida con metotrexato o mitoxantrona sola o combinada con vincristina y/o ciclofosfamida.

Las últimas investigaciones describen la posibilidad del manejo de las neoplasias mamarias caninas con fármacos inhibidores selectivos de la molécula COX 2 (moléculas Coxib). Así mismo, existen estudios clínicos publicados recientemente (ECVIM 2007, SEVC 2007) que arrojan resultados esperanzadores para el manejo de neoplasias caninas que sobreexpresan COX 2 con firocoxib, entre ellos los TMC.

La molécula COX 2 es la iso- forma inducible del ácido araquidónico que se expresa en situaciones de inflamación, dolor y algunas neoplasias, aunque también se ha visto que es constitutiva en algunos tejidos como la tráquea, los testículos y el riñón en la especie humana. Existen diversos estudios en Medicina Veterinaria que evidencian la sobreexpresión de esta isoforma en determinadas neoplasias, como los carcinomas mamarios caninos (tabla III).

En el caso de los TMC se ha demostrado una relación estadística entre la sobreexpresión de COX 2 y un mayor ritmo de crecimiento, adherencia a piel, mayor malignidad histológica y un menor tiempo libre de enfermedad y supervivencia total. Por lo tanto, el manejo de los TMC con firocoxib podría ser una opción razonable.

En el caso que nos ocupa, la tolerancia al firocoxib ha sido excelente manteniéndose en todo momento la funcionalidad digestiva y renal dentro de la normalidad y sin presencia de efectos secundarios.

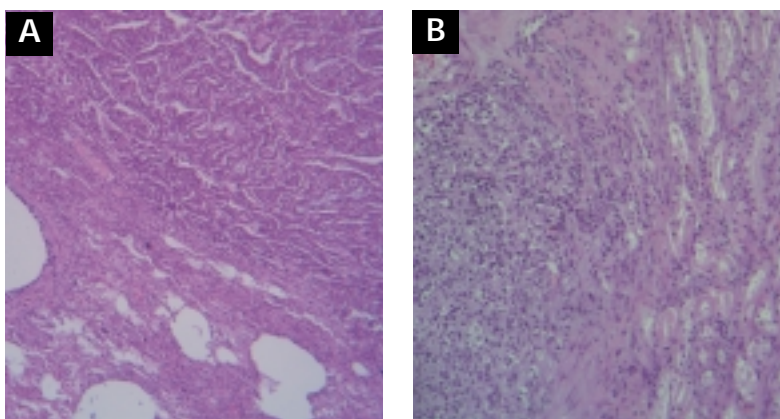
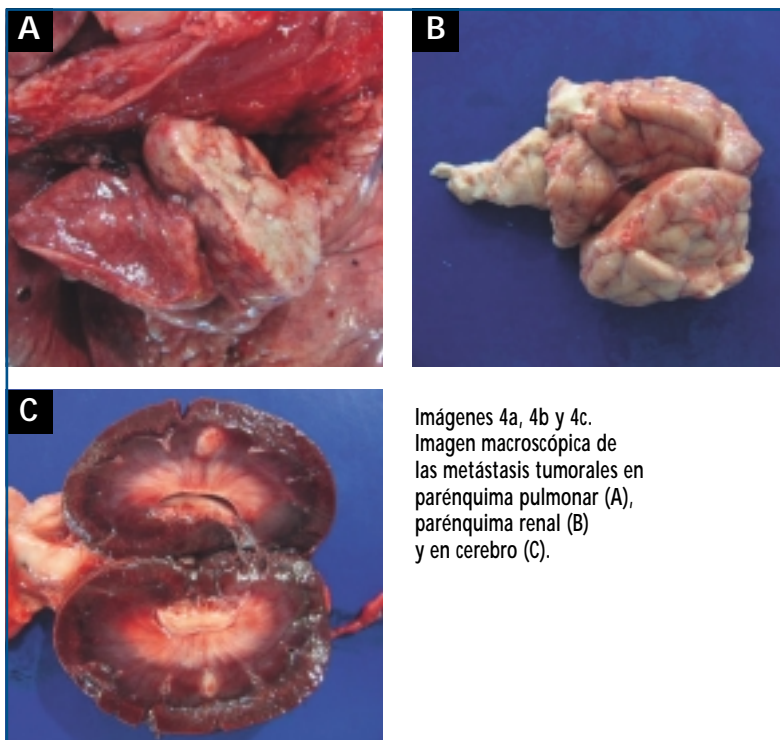


Imagen 5: Aspectos histológicos de las áreas de metástasis tubulopapilares en pulmón (100x) (A) y renal (100x) (B).

TABLA III. Neoplasias que sobreexpresan COX 2 en Medicina Veterinaria.

PERRO	
<b>COX 2 (+)</b>	<b>COX 2 (-)</b>
Carc. células transición.	Linfoma.
Car. céls escamosas oral.	Mastocitoma.
Carc. céls escamosas cutáneo.	Hemangiosarcoma.
Carcinoma nasal.	Sarcoma histiocítico.
Melanoma oral.	
Carcinoma prostático.	
Carcinoma renal.	
Carcinoma de colon.	
Tumores mamarios caninos.	
Osteosarcoma.	
GATO	
<b>COX 2 (+)</b>	<b>COX 2 (-)</b>
Car. céls escamosas oral.	Carc. céls escamosas cutáneo.
Carc. células transición.	Linfoma.
	Carcinoma: Mamario, Pulmonar, Intestinal.
	Sarcoma asociado a inyección.

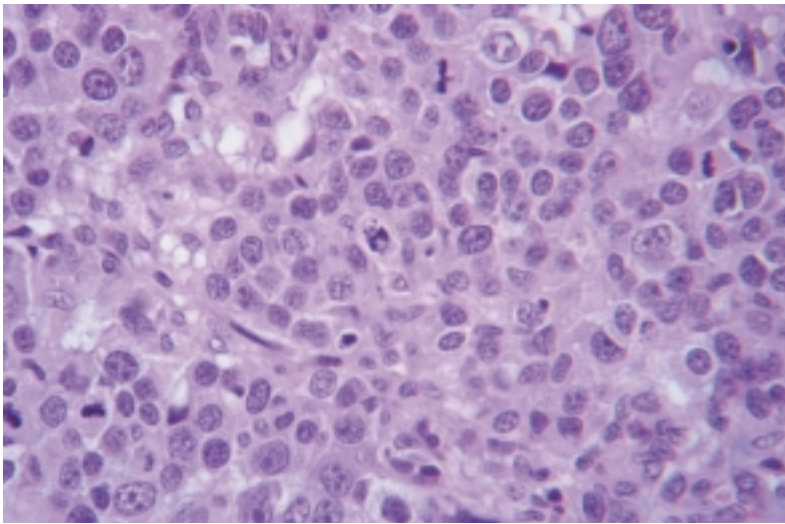


Imagen 6. Apréciese el alto grado de mitosis y anaplasia del tumor primario (400x, inmersión).

TABLA IV

**Factores pronóstico en los TMC tras tratamiento quirúrgico**  
(Glibertson y col.; Benjamin y col.)

	RECIDIVA EN 1 AÑO	RECIDIVA EN 2 AÑOS	MORTALIDAD
<b>TAMAÑO</b>			
• < 3 cm de diámetro	30%	40%	
• > 3 cm de diámetro	70%	80%	
<b>INVASIÓN DE LINFONÓDULOS</b>	90%	100%	
<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>			
• Papilar			20%
• Ductal			65%
• Otros			15%
<b>ESTADÍO HISTOLÓGICO</b>			
0: <i>In situ</i>	10%	20%	
I: Invasión local, bien diferenciada	40%	40%	
Invasión local, moderada diferenciación	40%	63%	
Invasión local, pobre diferenciación	40%	77%	
III: Invasión linfática, vascular	85%	95%	

\* El estadio clínico es el factor pronóstico más importante en los TMC, siendo el estadio V de muy pobre pronóstico.

darios. Además, los resultados en el control y manejo de la enfermedad han sido muy satisfactorios, manteniéndose controlada una neoplasia, de muy pobre pronóstico especialmente al encontrarse en un estadio V, con una excelente calidad de vida y con una supervivencia total de 9 meses desde el inicio del tratamiento (**tabla IV**). La diferencia de los resultados obtenidos entre la neoplasia mamaria primaria y las metástasis podría explicarse por la sospecha de que los comportamientos biológicos del tumor primario y de la metástasis podrían diferir significativamente, así como la expresión de COX 2. Así mismo, cabe esperar que las metástasis cerebrales y renales se desarrollaran en el último mes de tratamiento. Una metástasis en el SNC de un tumor de tan agresiva neoplasia presentaría un ritmo de crecimiento rápido que desembocaría en sintomatología clínica. Así mismo, en la ecografía abdominal

realizada durante el establecimiento del estadio clínico no se apreció ninguna anomalía en el parénquima renal.

Aunque se necesitan estudios más exhaustivos acerca del empleo de firocoxib para el control de las neoplasias mamarias caninas, se puede contemplar, con esperanzas optimistas, el uso de dicha molécula como parte del tratamiento coadyuvante / paliativo de los TMC. ❖

## Bibliografía

1. Del Castillo N, Calvo A. Tumores mamarios caninos: ya tengo el diagnóstico ¿y ahora qué? Revista Centro. Abril (2005).
2. Earnest, DL; Hixson, LJ; Alberts, DS. Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitor potential for cancer chemoprevention. J Cell Biochem Suppl. Vol. 161: 156-66 (1992).
3. Hayes A. Cancer, cyclo-oxygenase and nonsteroidal anti-inflammatory drugs- can we combine all three? Veterinary and Comparative Oncology, 5 (1): 1- 13 (2007).
4. Heller DA, Clifford CA, Goldschmidt MH, Holt DE, Shofer FS, Smith A; Sorenmo KU. Cyclooxygenase- 2 Expression is Associated with Histologic Tumor Type in Canine Mammary Carcinoma. Vet Pathol. Nov: 42 (6): 776- 80 (2005)
5. Lloret A, Aceña MC, Planellas M, Pastor J, del Castillo N, Cartagena JC. Use of a Veterinary Coxib, Firocoxib, in canine cancer patients: preliminary results. ECVIM, Budapest. September 2007.
6. Lloret A, Aceña MC, del Castillo N, Cartagena JC, Pastor J, Peña M, Planellas M, Roura X, Ruiz R, Tabar. L. Resultados preliminares del uso de firocoxib en perros con neoplasias malignas. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales. 27 (4) (2007).
7. Misdorp, R.; Else, W.R.; Hellmén, E.; Lipscomb, T.P. Histological classification of Mammary Tumors of the Dog and The Cat. W.H.O. Bulletin. Vol. VII (1999).
8. Pérez- Alenza, D; Peña, L; Del Castillo, N; Nieto, I. Factor influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. Journal of Small Animal Practice. Vol. 41: 287 (2000).
9. Pérez-Alenza D.; Peña, L.; Del Castillo, N. Carcinoma inflamatorio mamario en la perra: incidencia y factores de riesgo. XXXV Congreso Nacional de A.V.E.P.A. Madrid. 13-15 octubre (2000).
10. Philibert, JC; Zinder, PW; Glickman, T; Knapp, DW; Waters, DJ. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. Journal of Veterinary Internal Medicine. Jan-Feb; Vol. 17 (1): 102-6 (2003).
11. Queiroga FL, Pérez- Alenza MD, Silvan G, Peña L, Lopes C, Illera JC. Cox 2 Levels in Canine Mammary Tumors, Including Inflammatory Mammary Carcinoma: Clinico- pathological Features and Prognostic Significance. Anticancer Research (2005).