

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO NEGRO

MEDICINA VETERINARIA

SEDE ALTO VALLE Y VALLE MEDIO



TRABAJO FINAL DE GRADO PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO:

TUMORES DE MAMA EN ANIMALES DE COMPANIA:

LA IMPORTANCIA DE PREVENIR

Autora: Aman, Hilen Guillermina

Tutor: Esp. M.V. Vaquero, Pablo Guillermo

Evaluador: Esp. M.V. Sosa, Roberto Andrés

DEDICATORIA:

A las personas que más amo:

... “don Anibal”, mi padre, que se me adelantó en el camino, pero no por eso dejó de estar presente.

... “doña Estelita”, mi madre, que sigue firme, siempre cuidando y mimando a sus polluelos.

...mi “media naranja”, Leo, que no la tuvo fácil estos últimos años haciendo de padre y madre en muchas ocasiones.

... y a mis “pichones”, Maia y León, que son mis moléculas de ATP para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS:

A todas las personas que apoyan y defienden a la “Educación pública y gratuita”, educación que les permite a millones de personas poder cumplir sus sueños.

A todos los docentes, tanto de la UNLP como los de esta Universidad que comparten sus conocimientos y experiencias con pasión.

A la “Chipi” (Silvina Busson), que no solo compartió sus casos durante su acompañamiento en las OPP sino que también se preocupó porque nunca nos falte paciente por atender.

A Mariano Palau que nos permitió experimentar la adrenalina de atender casos externos y que aún hoy sigue compartiéndonos sus experiencias diarias.

A los no docentes, que son también una parte importante de la universidad, especialmente a Leticia Lageyre, que tuvo un “lindo” trabajito con mi legajo; a Nadia Herrera Valderrama, Milagros Agüero y Sergio “Checho” Castañeda que estuvieron siempre al “pie del cañón” cuando hemos necesitados de ellos.

Al director del HEMeVe, Marcelo Alvarez, por su guía al comienzo de este trabajo y su preocupación en la continuación del mismo.

A mi tutor, Pablo Vaquero, que aceptó subirse a este barco, cuando éste ya había zarpado.

A mis compañeras/os, especialmente a Ailín, Ceci, Lore, Mica, Nadia y Pame, que me recibieron con los brazos abiertos y rápidamente me hicieron sentir parte de ellas.

A “Lilita” (Liliana Crolla) y toda su familia, que me dio asilo durante gran parte de mi estadía en Choele...Gracias, muchísimas gracias!!!

A mis amigas/os de toda la vida y aquellas/os que fui descubriendo en este maravilloso camino que es la vida, principalmente a Andrea y Cecilia, que me alentaron en todo momento.

A mis hermanos, Laura, Diego y Gerardo y, a toda mi familia política, que siempre me empujaron para que continuara.

A mis padres, Aníbal Aman y Estela Hadad, que nunca dejaron de apoyarme y de incitarme para que siguiera adelante y no aflojara, sin esa “presión” no sé si me hubiera animado a seguir.

Y por último, sobre todo, quiero agradecer a mi FAMILIA, esa que sin pensar empezó a formarse casi exactamente hace 14 años, cuando un test marcó 2 rayitas: a Leo (Leandro Celestre) y a mis hijos Maia y León, que se la re bancaron y me alentaron en todo momento a pesar de tener que sacrificar partes de sus vidas.

A todos ellos Gracias, Muchas Gracias....

INDICE

1. CAPÍTULO 1	1
1.1. GLÁNDULA MAMARIA: DESARROLLO, HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA	1
1.1.1. DESARROLLO.....	1
1.1.2. ANATOMÍA.....	6
1.1.3. HISTOLOGÍA.....	10
1.2. NEOPLASIA	15
1.2.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS	15
1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	21
1.2.3. CARCINOGENESIS	23
1.2.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS TUMORALES	25
1.2.5. AGENTES CARCINÓGENOS.....	30
1.2.6. SIGNOS CLÍNICOS DE LAS NEOPLASIAS	31
1.2.7. GRADACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES	34
1.2.8. DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS	37
1.2.9. TRATAMIENTO	39
2. CAPÍTULO 2	41
2.1. TUMORES MAMARIOS	41
2.1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE TUMORES MAMARIOS	42
2.1.2. ETIOPATOGENIA	48
2.1.3. DIAGNÓSTICO.....	50
2.1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA DE NEOPLASIAS Y DISPLASIAS MAMARIAS DE LOS ANIMALES	61
2.1.5. ESTADIFICACIÓN: Clasificación clínica de los pacientes.....	63
2.1.6. TRATAMIENTO	65
2.1.7. PRONÓSTICO.....	72

2.1.8. PREVENCIÓN.....	80
3. CAPÍTULO 3	84
3.1. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO	84
4. CAPÍTULO 4	90
4.1. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN.....	90
BIBLIOGRAFÍA	93
ANEXOS.....	101
ANEXO I. Citología: Criterios de malignidad.....	101
ANEXO II. Clasificación histológica propuesta por la OMS en 1974 y modificada en 1999.....	107
ANEXO III. Clasificación histológica de neoplasias y displasias mamarias en animales.....	109
ANEXO IV. Gradación: Grado histológico.....	118
ANEXO V. Estudio realizado sobre diferentes factores como indicadores pronósticos (Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli, 2017).....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Esquema de las mamas en perra.....	1
Figura 2: Embrión en desarrollo	3
Figura 3: Desarrollo de las glándulas mamarias	3
Figura 4: Sistema de conductos en desarrollo.....	4
Figura 5: Tejido mamario influenciado por testosterona.....	4
Figura 6: Superficie ventral de abdomen de hembra múltipara	6
Figura 7: Pezones de hembra nulípara y múltipara	7
Figura 8: Esquema de drenaje linfático e irrigación de las glándulas mamarias	8
Figura 9: Glándula mamaria en sus diferentes estadios.....	11
Figura 10: Glándula mamaria en diestro	11
Figura 11: Esquema de glándula mamaria.....	12
Figura 12: Representación de los tipos de crecimiento de las neoplasias.....	19
Figura 13: Esquema de las vías de diseminación de los tumores malignos	21
Figura 14: Etapas de las carcinogénesis	25
Figura 15: Características de las células cancerígenas	26
Figura 16: Cascada metastásica	28
Figura 17: Tumor de mama de varios centímetros.....	52
Figura 18: Tumor de mama ulcerado	53
Figura 19: Osteoartropatía hipertrófica	55
Figura 20: Caquexia tumoral	55
Figura 21: Carcinoma inflamatorio	56
Figura 22: Tumor de mama ulcerado en gata	57
Figura 23: Imágenes radiográficas de tórax (lesiones metastásicas).....	58
Figura 24: Foto de Linda (Paciente del HEMeVe).....	84
Figura 25: Foto de masa tumoral en axila izquierda de Linda	85
Figura 26: Foto de toma de muestra por PAAF	86
Figura 27: Foto de informe de examen citológico de Linda.....	86
Figura 28: Radiografía de torax de Linda.....	87
Figura 29: Foto de masa tumoral extraída (lesiones macroscópicas).....	88
Figura 30: Foto del informe histopatológico de Linda	88
Figura 31: Foto de Linda al día de hoy (noviembre 2020)	89

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Comparación entre tumores benignos y malignos	17
Tabla 2: Síndromes paraneoplásicos y tumores asociados	32
Tabla 3: Drenaje linfático de la glándula mamaria normal y neoplásica canina.....	54
Tabla 4: Nueva clasificación histológica propuesta por Goldschmidt y otros en 2010.....	61
Tabla 5: Clasificación clínica de los tumores mamarios: Sistema de estadificación de la OMS modificado	64
Tabla 6: Citología: Criterios de malignidad generales y nucleares fáciles de reconocer.....	103
Tabla 7: Clasificación histología según OMS (Organización mundial de la salud).....	107
Tabla 8: Clasificación de las neoplasias mamarias según el grado histológico	118
Tabla 9: Clasificación en grados según suma de puntos.....	119
Tabla 10: Número de casos por cada subtipo de tumor mamario canino incluido en el estudio.	120
Tabla 11: Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según la invasión linfática.....	121
Tabla 12: Tiempo medio de supervivencia (meses), tasa de supervivencia y riesgo de muerte para cada subtipo	122
Tabla 13: Tasas de recurrencia local y metástasis a distancia para cada subtipo de tumor	123
Tabla 14: Distribución de subtipos de carcinoma (169 tumores) entre los grados de malignidad	123
Tabla 15: Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según el grado de malignidad.....	124
Tabla 16: Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según los márgenes de escisión	124

INTRODUCCIÓN

La aparición de neoplasias en las especies domésticas es cada vez más frecuente y “muchas estadísticas en medicina veterinaria evidencian al cáncer como la primera causa de muerte en las mascotas, de ahí la importancia de comprender mejor su biología” (Mouly, 2014, p.351). Los tumores de mama son de los tumores más frecuentes en las hembras caninas y, teniendo en cuenta a ambos sexos, es el segundo grupo que más se presenta, detrás de los tumores cutáneos; (Cartagena Albertus, 2011) y el tercer grupo en gatas, luego de los linfomas y de neoplasias de piel (Soriano Fita, 2015). Es por eso que me parece interesante tratar esta patología en el presente informe y resaltar la influencia que tienen las hormonas sexuales femeninas en la incidencia de presentación y cómo la esterilización temprana los previene, sobre todo porque todavía hay muchas personas que creen que para castrar a sus mascotas, éstas deben haber alcanzado cierta edad o que por lo menos deben haber tenido una cría.

Esta revisión bibliográfica, aparte de desarrollar la patología en los caninos y marcar algunas diferencias con los felinos, incluye una descripción sobre la anatomía, el desarrollo y la histología de la glándula mamaria y, generalidades sobre las neoplasias, para así ayudar a comprender un poco más el comportamiento biológico de los tumores mamarios. También reporta un caso clínico atendido en el HEMeVe (Hospital Escuela Médico Veterinario) durante la OPP (orientación de prácticas profesionales) realizada durante año 2019.

1. CAPÍTULO 1

1.1. GLÁNDULA MAMARIA: DESARROLLO, HISTOLOGÍA Y ANATOMÍA

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas y mucho más grandes cuya principal función a través de su secreción es la de nutrir a las crías y proporcionarles inmunidad pasiva en los primeros días de vida (Dyce, Sack, & Wensing, 2012). Se localizan en la pared ventral de los animales y están dispuestas en dos hileras (derecha e izquierda), separadas por un surco intermamario, el cual, en las perras, es más pronunciado hacía caudal; las mamas de una misma hilera, también se encuentran separadas entre sí por surcos, pero éstos no son muy profundos (figura 1).

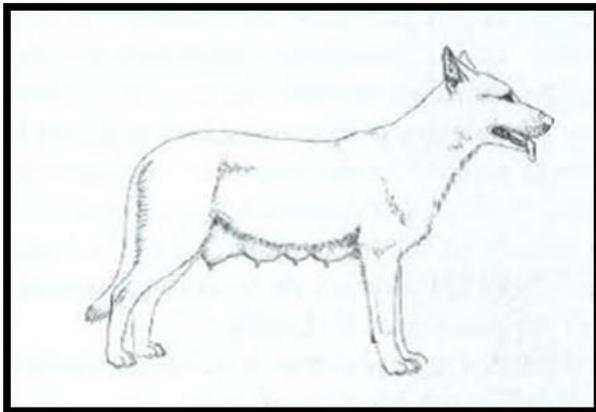


Figura 1:

Esquema de las mamas en la perra.

Fuente: König & Liebich (2011).

1.1.1. DESARROLLO

Las glándulas mamarias son de origen ectodérmico (porciones secretoras y conductos) y mesodérmico somático (mesénquima relacionado con el ectodermo, del que se va a diferenciar el tejido conectivo y adiposo). Los esbozos de estas glándulas aparecen en los embriones de ambos

sexos, aunque el desarrollo solo se completa en las hembras ya que éste está regulado por las hormonas sexuales femeninas y porque la testosterona ejerce un efecto inhibitor sobre el mismo (García Monterde & Gil Cano, 2013). Es así que, en la hembras el desarrollo se da en dos etapas: la primera, prenatal y, la segunda, postnatal, durante la pubertad y gestación, culminando al inicio de la lactación (König & Liebich, 2011). Aunque en la perra no requiere de la gestación para continuar con su desarrollo, ya que debido a la particularidad de su ciclo estral, lo hace con cada uno de ellos.

DESARROLLO PRENATAL

En la etapa prenatal se forman dos engrosamientos lineales en el ectodermo, llamados crestas o líneas mamarias, que se extienden a ambos lados del cuerpo entre lo que serán los miembros torácicos y pelvianos (figura 2 A), que terminan desplazándose hacia ventral con el crecimiento fetal. Estas crestas luego sufren fragmentaciones a intervalos regulares, y sobre las áreas remanentes, el mesodermo somático sufre una condensación, quedando así formadas las denominadas eminencias o botones mamarios, que son los esbozos de las futuras glándulas mamarias (figura 2 B). Puede ocurrir que este proceso no se desarrolle eficazmente y queden restos de cresta que den lugar a botones accesorios los cuales en el adulto se desarrollaran como pezones supernumerarios, los cuales como el resto del tejido es susceptible de sufrir transformaciones neoplásicas (Noden & de Lahunta, 1990; Arteaga Martinez & García Peláez, 2013).

Del botón mamario, el ectodermo crece a modo de cordones hacia el mesénquima, en respuesta a proteínas inductoras de este último, formando lo que se conoce como yemas mamarias primarias a partir de las cuales luego surgen yemas secundarias, que siguen creciendo y ramificándose en

profundidad para formar, al ahuecarse, el sistema de conductos (figura 3) (Arteaga Martínez & García Peláez, 2013).

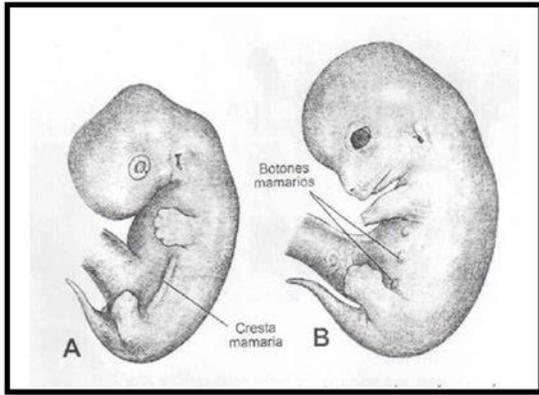


Figura 2:

Embrión en desarrollo con los botones mamarios (B) formados a partir de la cresta mamaria (A).
Fuente: Desconocida (2016).

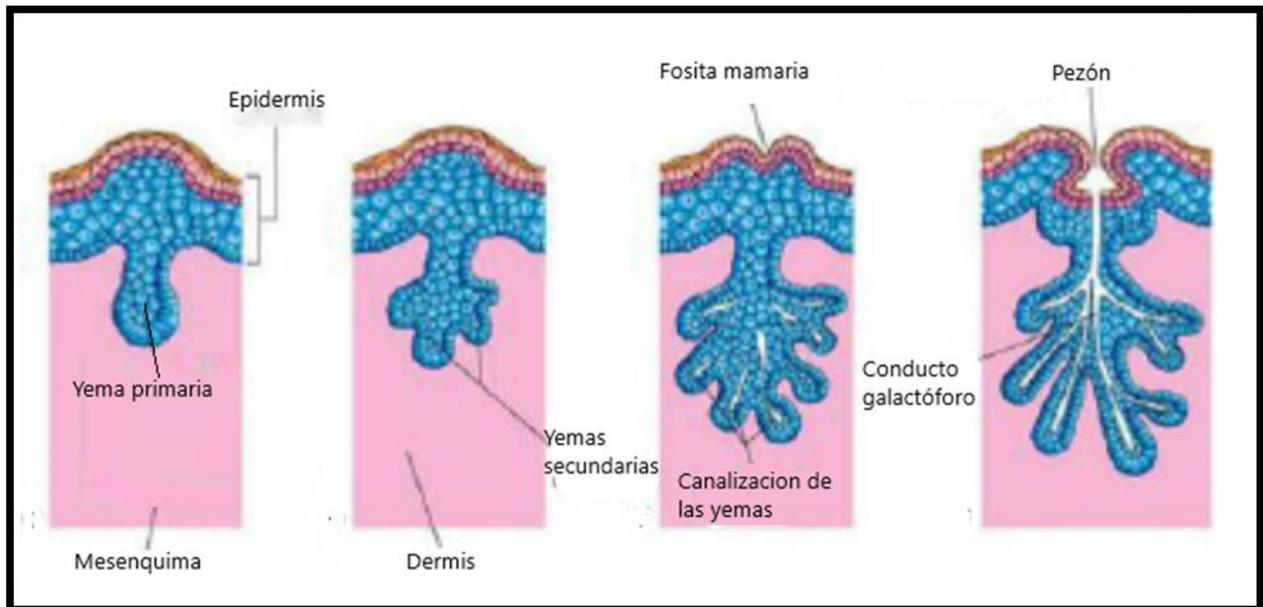


Figura 3:

Desarrollo de las glándulas mamarias: sección transversal a la altura de un botón mamario.
Fuente: Moore, Persaud & Torchia (2013).

Los conductos principales, denominados galactóforos, que varían en cantidad según la especie, entre 8-14 para las perras y entre 5-7 para las gatas (García Monterde & Gil Cano, 2013; Noden & de Lahunta, 1990), se abren en una pequeña fosa epitelial, que luego del nacimiento se convertirá en el pezón por proliferación del mesénquima subyacente (figura 4). Los conductos galactóforos en esta etapa no poseen alvéolos y el mesénquima que los recubre completa la glándula, siendo el aparato de sostén y nutrición de la misma y cuyas células se diferencian en fibroblastos, células de músculo liso, capilares y adipocitos (Arteaga Martinez & García Peláez, 2013; Sadler, 2012).

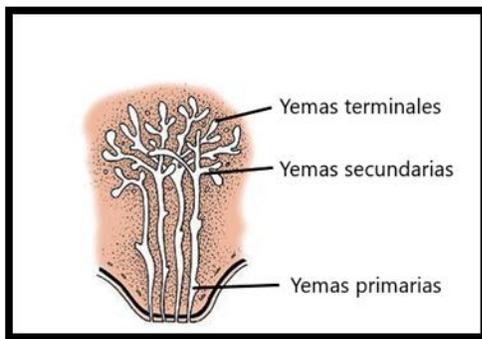


Figura 4:

*Sistema de conductos en desarrollo creciendo proximalmente desde la punta del pezón fetal canino y felino (se esquematizan solo 4 yemas primarias).
Fuente: Dyce, Sack & Wensing (2012).*

En los machos, la secreción de testosterona por los testículos en desarrollo inhibe el crecimiento de las mamas y provoca la separación del futuro tejido de los conductos y su involución (figura 5), quedando como rudimentos no funcionales (Carlson, 2014).

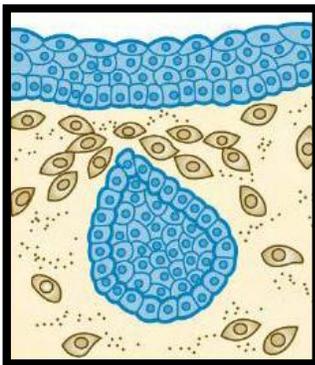


Figura 5:

*Tejido mamario sin sistema de conductos por la influencia de testosterona.
Fuente: Carlson (2014).*

DESARROLLO POSTNATAL

Durante el desarrollo postnatal, hasta la pubertad, la glándula mamaria es pequeña y sufre un crecimiento al mismo ritmo que lo hace el cuerpo (crecimiento isométrico). Luego, cuando el ovario entra en actividad, se produce un desarrollo a un ritmo mayor (crecimiento alométrico), donde los conductos menores proliferan rápidamente cuando los niveles de estrógenos son altos, y sufren una pequeña regresión durante las fases restantes del ciclo estral (proliferan más conductos que los que regresionan). Junto a la proliferación de los conductos, se produce desarrollo del estroma que les da sostén y nutrición, el que se da por crecimiento de tejido conjuntivo y de tejido adiposo y, por el desarrollo complementario de células mioepiteliales, de los sistemas vasculares y linfáticos. Mientras en las demás especies el desarrollo ocurre hasta un punto en que se frena y continúa cuando se produce la primera gestación, en la perra, debido a su particular ciclo estral (cuerpo lúteo funcional el mismo tiempo que dura una gestación, 60-65 días), la glándula mamaria continúa su desarrollo durante cada ciclo, aún en ausencia de gestación (Prieto Ocejo, 2018; König & Liebich, 2011).

Durante la gestación, o en el caso de la perra durante la fase lútea también, aparte de continuar el desarrollo de los conductos, que no solo crecen en longitud, sino que también sufren divisiones, se presenta un desarrollo lóbulo-alveolar marcado. En esto participan las hormonas ováricas, como la progesterona, e hipofisarias, como la prolactina (PRL), hormona de crecimiento (GH) y adrenocorticotrofina (ACTH). La progesterona induce la formación de yemas celulares en las terminaciones de los conductos que van a dar origen a los alvéolos, las cuales desplazan al tejido adiposo; la PRL estimula el desarrollo del epitelio lóbulo-alveolar (secretor); la GH, el crecimiento

de los conductos; y la ACTH, a través de los glucocorticoides, el crecimiento mamario en general (Prieto Ocejo, 2018).

1.1.2. ANATOMÍA

Los caninos presentan 5 mamas por cada hilera, aunque ocasionalmente pueden ser 4 (principalmente en animales de talla pequeña) o 6, que se extienden desde la región torácica hasta la inguinal, y cada una se denomina según su ubicación: mama torácica craneal (puede no estar), torácica caudal, abdominal craneal, abdominal caudal e inguinal, estas últimas dos son las más desarrolladas. En los gatos, las mamas son 4 por hilera y se ubican sobre la región torácica y abdominal. (König & Liebich, 2011). El patrón de distribución es a menudo escalonado, en donde las mamas derechas e izquierdas no se encuentran en la misma línea (figura 6), lo que favorece la accesibilidad a las mamas por parte de las crías cuando el animal se encuentra en decúbito lateral (Dyce et al., 2012).

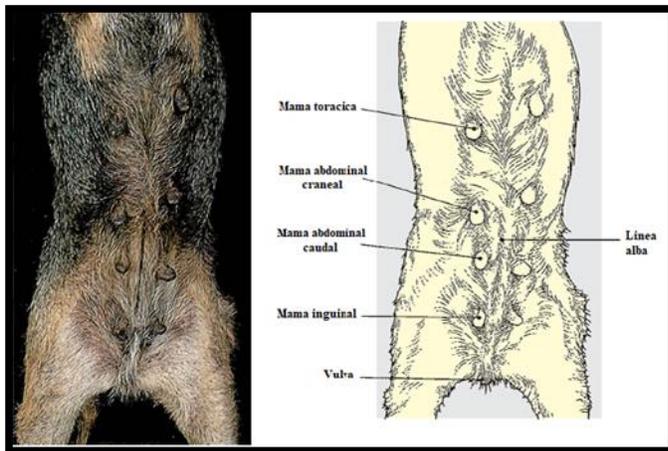


Figura 6:

Superficie ventral de abdomen de una hembra múltipara. Se observa las dos hileras de cuatro mamas cada una, lo cual es normal en razas pequeñas. En el esquema de la derecha se observa bien la disposición escalonada que adoptan las hileras.

Fuente: Done, Goody, Evans, & Stickland (2010)

La glándula mamaria consta de un cuerpo y un pezón, el tamaño del primero y el largo del segundo varían según el individuo y dependen del estado funcional de la mama (lactancia o reposo) (König & Liebich, 2011). El tamaño en su conjunto es específico de cada raza y aumenta con las gestaciones, aunque en la perra, también con los sucesivos ciclos estrales. Son pequeñas en hembras nulíparas (figura 7 A), generalmente ocultas entre el pelaje, pero grandes y colgantes hacia el final de la gestación y durante la lactancia, donde debido a su aumento de tamaño, se aproximan las unas a las otras adoptando un aspecto coniforme. Involucionan luego del destete, pero no lo suficiente como para alcanzar el tamaño previo a la lactación (figura 7 B) (Dyce et al., 2012).



Figura 7:

Pezones de hembra nulípara y múltipara.
A: Paz, hembra de 1 año de edad, con un solo celo, nulípara en quien los pezones son menos evidentes. **B:** Fiona, hembra de 5 años de edad, múltipara, nótese el desarrollo de los pezones.

Fuente: Propia (2020).

Las mamas se encuentran fijadas a la pared ventral del cuerpo, por el aparato suspensorio de las mamas, que no es otra cosa que láminas laterales y mediales elásticas provenientes de las fascias

del tronco, desde las que se originan otras laminillas que penetran a la glándula (König & Liebich, 2011).

IRRIGACIÓN

Las mamas torácicas se encuentran irrigadas por ramas mamarias procedentes de la arteria torácica lateral (rama de la axilar) y por ramas perforantes de la arteria torácica interna; la mama abdominal craneal es irrigada por ramas de la arteria epigástrica craneal superficial (una de las arterias de la bifurcación de la torácica interna), ésta se anastomosa a la altura del ombligo, con la epigástrica caudal superficial (rama de la arteria pudenda) encargada de irrigar a las mamas inguinales y abdominales caudales (figura 8 B). Las venas son satélites (Getty, 1990).

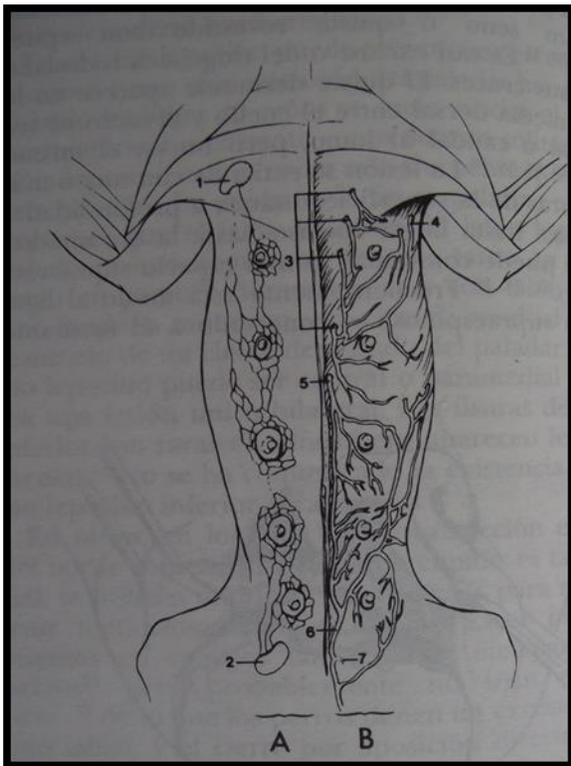


Figura 8:

Esquema de drenaje linfático e irrigación de las glándulas mamarias:

A) *Drenaje linfático de las glándulas mamarias: 1. Ganglio linfático axilar. 2. Ganglio linfático inguinal superficial.*

B) *Irrigación de las glándulas mamarias: 3. Ramas perforantes de la arteria torácica interna. 4. Arteria torácica lateral. 5. Arteria epigástrica craneal superficial. 6. Arteria epigástrica caudal superficial. 7. Arteria pudenda externa*

Fuente: Desconocido (2011)

DRENAJE LINFÁTICO

El drenaje linfático de las glándulas mamarias torácicas y de la abdominal craneal es hacia los linfonódulos axilares (propio y accesorio), mientras que las glándulas abdominal caudal e inguinal lo hacen hacia el linfonódulo inguinal superficial (figura 8 A); puede ocurrir que la abdominal craneal drene hacia el inguinal superficial en vez de hacerlo hacia los axilares (Dyce et al., 2012; Getty, 1990). Praderio (2016) afirma que existen comunicaciones, aunque no de manera constante, entre glándulas contiguas de una misma hilera, pero no con las de la hilera contralateral. Sin embargo, Fossum et al. (2009) afirman que: “(...) existen conexiones linfáticas entre las glándulas y a través de la línea media” (p.732). En el caso de la gata, las torácica drenan hacia los axilares (propio y accesorio) y las abdominales hacia el inguinal superficial, incluyendo al inguinal superficial accesorio si estuviera presente (Dyce et al., 2012; Getty, 1990). Praderio (2016) sostiene que normalmente no hay conexiones entre las glándulas mamarias craneales y las caudales, y que, al igual que en las perras, tampoco hay comunicación entre ambas hileras.

INERVACIÓN

En lo que respecta a la inervación, las glándulas mamarias torácicas la reciben a través de ramas mamarias laterales y mediales de las ramas cutaneas de los nervios intercostales, y las glándulas abdominales e inguinales reciben de las ramas cutaneas ventrales de los nervios iliohipogástrico craneal (L1) y caudal (L2), ilioinguinal (L3) y genitofemoral (L 3 y/o L4) (König & Liebich, 2011; Getty, 1990).

1.1.3. HISTOLOGÍA

Histológicamente la glándula mamaria se clasifica como glándula compuesta túbulo-alveolar ramificada y, tiene una morfología diferente cuando está inactiva a cuando está activa (embarazo y lactación). Estas modificaciones están provocadas por los cambios hormonales que ocurren durante la gestación, que preparan a la glándula para la lactación, aunque en la perra, como ya se mencionó, en la fase lútea del ciclo estral, ocurren cambios similares.

La glándula mamaria, como el resto de las glándulas, está compuesta por parénquima (sistema de conductos y unidades secretoras que derivan del ectodermo) y estroma (tejido conjuntivo, tejido adiposo que derivan del mesodermo). Cuando la glándula está inactiva, el parénquima es escaso y el estroma abundante, mientras que cuando está activa ocurre a la inversa, parénquima abundante y estroma escaso (figura 9 y 10) (Claver, Sanchez , Juega Sicardi, & von Lawzewitsch, 1987).

PARENQUIMA:

La glándula mamaria está formada por lóbulos, 8-14 en la perra y 5-7 en la gata, que se encuentran separados por bandas de tejido conjuntivo denso y tejido adiposo. Estos lóbulos adoptan una disposición radial desde el pezón y a su vez, se subdividen en lobulillos, que son las unidades secretoras de la glándula con sus conductos excretores intralobulillares. Cada lóbulo es una glándula independiente, cuyo conducto excretor, el conducto galactóforo posee su propia desembocadura sobre el pezón (figura 11) (Claver et al., 1987).

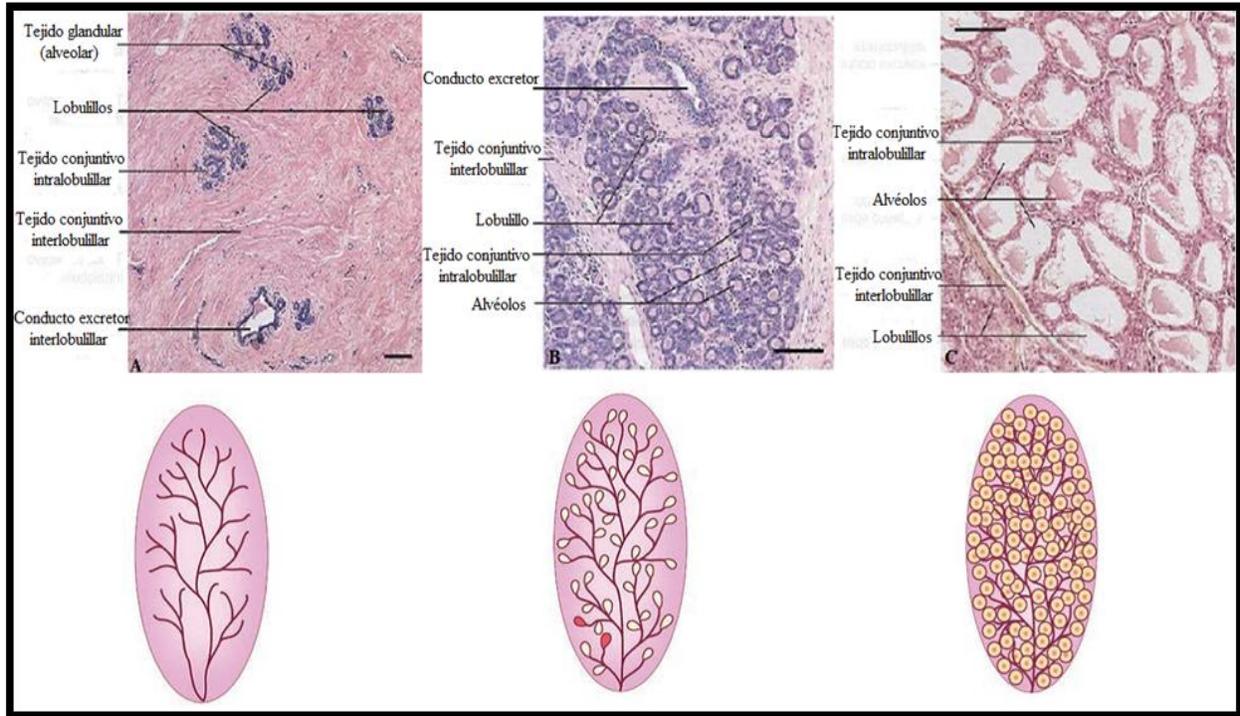


Figura 9:

Glándula mamaria en sus diferentes estadios: Arriba: Cortes histológicos de glándula mamaria teñidos con hematoxilina y eosina. Abajo: Esquema de los mismos.

A: En reposo. **B:** En gestación (en el caso de la perra en fase lútea, también) en donde hay mayor cantidad de tejido glandular que ocupa casi todo el lobulillo y los alvéolos se encuentran con secreción en su interior. **C:** En lactación, los alvéolos de gran tamaño, llenos de secreción desplazan casi totalmente al tejido conjuntivo, tanto intralobulillar como interlobulillar, el cual queda escaso.

Fuente: **A)** Brüel, Christensen, Trantum-Jensen, Qvortrup, & Geneser, (2015); **B)** Prieto Ocejo, (2018).

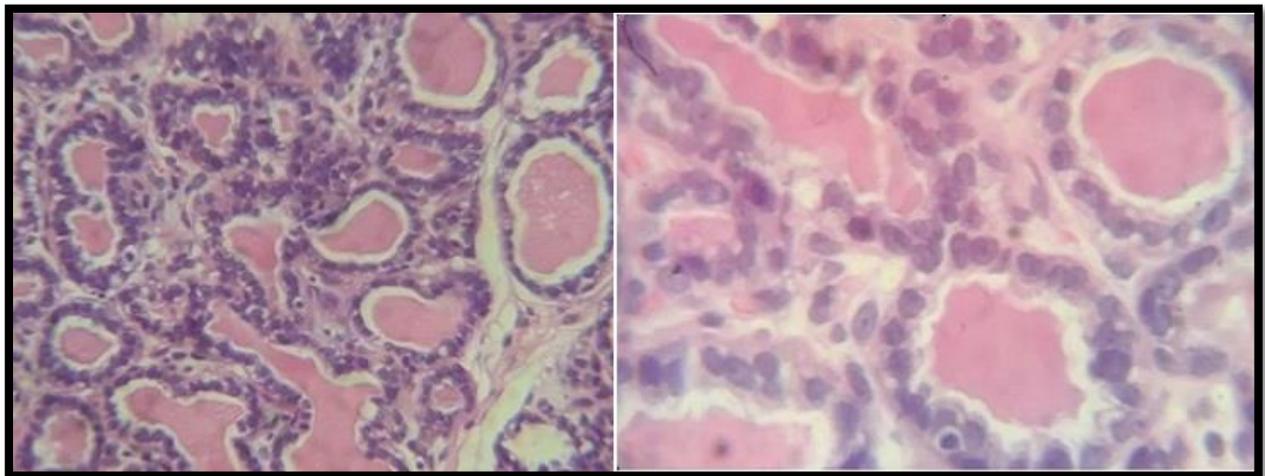


Figura 10:

Foto de glándula mamaria en diestro, nótese la distensión de los alvéolos, los cuales se encuentran llenos de producto de secreción y, la escasez de tejido conjuntivo.

Fuente: Pablo Vaquero (2020)

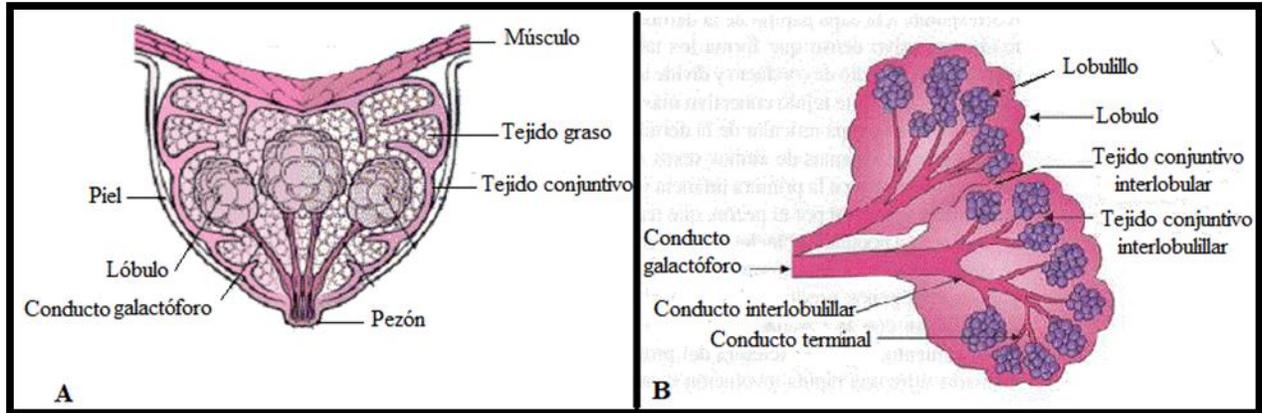


Figura 11:

Esquema de la glándula mamaria: A: Dibujo esquemático de la estructura de la glándula mamaria en estado activa. B: Esquema de dos lóbulos con sus lobulillos y el tejido conjuntivo que los separa.

Fuente: **A)** Modificado de Kosir (2019); **B)** Brüel et al., (2015).

Las unidades secretoras son túbulo-alvéolos ramificados, que cuando la glándula está inactiva se encuentran realmente como túbulos ramificados. El epitelio que los tapiza es cúbico simple, pero por el aumento en los niveles de estrógenos durante la fase folicular del ciclo estral se hace más cilíndrico y su luz se ensancha un poco. Cuando la glándula está activa, existe una proliferación celular en los lobulillos que provoca que las unidades secretoras aumenten en número y sufran dilataciones acabando por convertirse en verdaderos túbulo-alvéolos, lo cual va acompañado también de ramificaciones de los conductos intralobulillares; el epitelio en esta etapa se transforma en cilíndrico simple y la secreción se hace histológicamente visible en forma de gotas lipídicas dentro del citoplasma celular o en la luz de los alvéolos (Brüel, Christensen, Tranum-Jensen, Qvortrup, & Geneser, 2015; Ross & Wojciech, 2016)

El sistema de conductos excretor comienza con los intralobulillares, dentro del lobulillo, que desembocan en un conducto terminal, varios de éstos confluyen en conductos interlobulillares para terminar en un conducto galactóforo, el cual antes de abrirse como conducto papilar en el pezón

se dilata un poco formando un seno, el seno galactóforo. El epitelio de este sistema pasa de cúbico simple en los intralobulillares a cilíndrico simple en el galactóforo, en el seno es cúbico o cilíndrico biestratificado, y plano estratificado en el conducto papilar el cual se continua con la epidermis que cubre el pezón. Cuando la glándula está activa el sistema de conductos se ensancha para facilitar el flujo de la leche (Brüel et al., 2015; Ross & Wojciech , 2016).

Entre el epitelio y la membrana basal se encuentran células mioepiteliales. A nivel de la unidad secretora son estrelladas, con prolongaciones ramificadas que envuelven a los alvéolos y a nivel de los conductos son fusiformes colocándose paralelas al eje de los mismos, donde forman una capa continua. Cuando la glándula está en lactancia, aumentan en número y en tamaño (Brüel et al., 2015; Ross & Wojciech , 2016).

ESTROMA:

El estroma, conformado por tejido conjuntivo denso y tejido adiposo en cantidad variable, forma tabiques, dividiendo el parénquima en los lóbulos y lobulillos (los interlobulillares son los que tienen más tejido adiposo); sobre esos tabiques discurren vasos sanguíneos, linfáticos y fibras nerviosas (Brüel et al., 2015; Ross & Wojciech , 2016).

Cuando la glándula está activa el estroma disminuye de forma considerable, por disminución en la cantidad de tejido conjuntivo y de tejido adiposo, y aumenta la vascularización. El tejido adiposo disminuye porque las células adiposas pierden sus reservas de grasa pudiendo quedar completamente vacías, pero vuelve a acumular grasa una vez que ha cesado la lactación (Brüel et al., 2015; Ross & Wojciech , 2016).

El estroma de la glándula mamaria está formado por tejido conjuntivo laxo rodeando a las unidades secretorias y conductos terminales (tejido conjuntivo intralobulillar), y por tejido conjuntivo denso y fibroso que rodea al resto de los conductos, lóbulos y vasos sanguíneos mayores (tejido conjuntivo interlobulillar e intralobular). En el tejido intralobulillar se encuentran presentes linfocitos, células plasmáticas y escasos adipocitos, los cuales, como se mencionó anteriormente, se encuentran en mayor cantidad en el tejido interlobulillar (Brüel et al., 2015; Claver et al., 1987; Ross & Wojciech , 2016).

1.2. NEOPLASIA

Neoplasia significa crecimiento nuevo. Actualmente se la define como una alteración del crecimiento celular, desencadenada por mutaciones adquiridas, que afectan a una sola célula y a su progenie, dándole a las células neoplásicas la ventaja de supervivencia y crecimiento, lo que les permite su proliferación excesiva y autónoma de las señales fisiológicas de crecimiento (Kumar, Abbas, & Aster, 2015). Las neoplasias no son totalmente independientes, dependen del huésped para nutrirse e irrigarse, compitiendo con las células normales por los sustratos para satisfacer sus necesidades metabólicas (Ouchen, 2008).

Las mutaciones causantes de cáncer se pueden producir sobre cuatro tipos de genes reguladores: los protooncogenes transformándose en oncogenes, involucrados en los procesos de división, crecimiento y diferenciación celular; los genes supresores de tumores que inhiben la proliferación, al ser los responsables de la regulación del ciclo celular; los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y los genes que reparan el ADN (Kumar, et al., 2015).

Una neoplasia puede aparecer de muy variadas formas, desde masas sólidas pequeñas hasta lesiones muy difusas e infiltrativas. Si bien el término “tumor” significa aumento de tamaño de un tejido, en la actualidad se lo utiliza como sinónimo de neoplasia. Mientras que “cáncer” es el término con el que se designan a las neoplasias malignas (Salas Garrido, 2017).

1.2.1. CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS

A grandes rasgos las neoplasias pueden ser benignas o malignas, según el comportamiento clínico que poseen.

TUMORES BENIGNOS:

“(…) su aspecto macroscópico y microscópico parece relativamente inocente; es decir; se queda localizado, sin propagación hacia otros lugares y es susceptible de extirpación quirúrgica local; como es natural, por lo general, el enfermo sobrevive” (Kumar, et al., 2015, p.266). Las células de estos tumores son similares, incluso muchas veces iguales, a las células del tejido que les dio origen y las principales diferencias histológicas están dadas por el mayor número de células en mitosis (Zapata, 2017).

TUMORES MALIGNOS:

“(…) pueden invadir y destruir las estructuras adyacentes, y propagarse hacia sitios remotos (metastatizar), causando la muerte” (Kumar, et al., 2015, p.266). Esto último sucede si no son diagnosticados con el tiempo suficiente como para ser extirpados quirúrgicamente o no responden satisfactoriamente a tratamientos con quimioterapia o radioterapia. Se los denomina “cáncer”, ya que al invadir los tejidos lo hacen como las patas de un cangrejo (de donde deriva la palabra en latín). Las células tumorales se diferencian de la célula que les dio origen y, cuanto más diferentes son, se habla de tumor indiferenciado (Zapata, 2017).

DIFERENCIAS ENTRE TUMORES BENIGNOS Y MALIGNOS

Para diferenciar tumores benignos y malignos se debe tener en cuenta cuatro factores, los que se resumen en la tabla 1:

Tabla 1:

Comparación entre tumores benignos y malignos

CARACTERÍSTICAS	BENIGNOS	MALIGNOS
DIFERENCIACIÓN	Bien diferenciados. Con pocas o nulas alteraciones morfológicas. Generalmente conservan las características del tejido que les dio origen y las funciones de las células originarias.	Variada gama de diferenciación celular. Cuanto más indiferenciados, más alteraciones morfológicas. Generalmente pierden la estructura del tejido originario, y suelen adquirir funciones distintas a las de sus células progenitoras.
CRECIMIENTO	Habitualmente progresivo y lento, pueden llegar a pararse e involucionar. Las figuras mitóticas son escasas y normales.	Generalmente errático y rápido. Presencia de numerosas figuras mitóticas y anormales, a medida que son más indiferenciados.
INVASIÓN LOCAL	No invaden ni infiltran, están delimitados, rodeados de una cápsula fibrosa que los separa del tejido circundante. Masa de células unidas, en expansión.	En su mayoría son invasivos e infiltrativos del tejido que los rodea.
METÁSTASIS	No hay, permanecen en el lugar de origen.	Frecuentes, más habitual con los tumores primarios grandes, de rápido crecimiento y muy indiferenciados.

Fuente: Elaboración propia. Basado en Kumar, Abbas & Aster (2015).

DIFERENCIACIÓN:

Se refiere a qué tan parecidas (diferenciadas) o no (indiferenciadas) son las células, según su forma y función, respecto de sus precursoras. Así, las neoplasias que son bien diferenciadas suelen conservar sus capacidades funcionales de su equivalente normal, mientras que las más

indiferenciadas, al dejar de parecerse a la célula normal que le dio origen, dejan de cumplir su función, o, incluso, adquieren funciones nuevas (síndrome paraneoplásico). En general, los tumores benignos están bien diferenciados, mientras que los malignos pueden estar desde bien diferenciados a totalmente indiferenciados (anaplásicos); la falta de diferenciación se asocia a alteraciones morfológicas de la célula.

Las displasias, que ocurren principalmente en los epitelios, son disturbios en la maduración de las células, las que presentan una variedad de alteraciones. Se las consideran lesiones precursoras del cáncer aunque, cuando la displasia es de bajo grado, puede revertir completamente si desaparece la causa desencadenante; diferente es el caso de alto grado, donde la mayoría de las veces evoluciona a cáncer invasivo. “Si la alteración es intensa y afecta a todo el espesor del epitelio, pero la lesión no penetra la membrana basal, se habla de neoplasia preinvasiva o de carcinoma in situ” (Kumar, et al., 2015, pág. 271).

RAPIDEZ DE CRECIMIENTO:

Tiene relación con índice mitótico. Si bien los tumores malignos se caracterizan por poseer un crecimiento más rápido que los benignos, poseen velocidades muy variadas; los hay de crecimiento lento (años), como de crecimiento muy rápido (provocan la muerte en semanas o meses).

INVASIÓN O INFILTRACIÓN LOCAL:

Los tumores benignos tienen crecimiento expansivo sin invasión de tejidos adyacentes, sus células se mantienen en estrecha relación y generalmente se encuentran rodeados de una cápsula fibrosa que los separa del tejido circundante, producida por fibroblastos que se activan como

resultado de la hipoxia que les genera la presión del tumor; esta cápsula no impide el crecimiento del tumor, pero si lo delimita bien del tejido sano. En cambio, los tumores malignos poseen un crecimiento invasivo, donde van infiltrando y destruyendo el tejido circundante sin delimitarse bien del tejido sano; los que son de crecimiento lento, pueden inducir la elaboración de una cápsula, que los contiene por un tiempo. La mayoría de los tumores malignos no respetan los límites anatómicos normales y, penetran la pared del órgano que los contiene, lo que dificulta o imposibilita su extirpación quirúrgica, cosa que no sucede con los benignos ya que la cápsula los delimita bien y permite su resección completa. Las diferencias en cuanto al tipo de crecimiento se ven representadas en la figura 12.

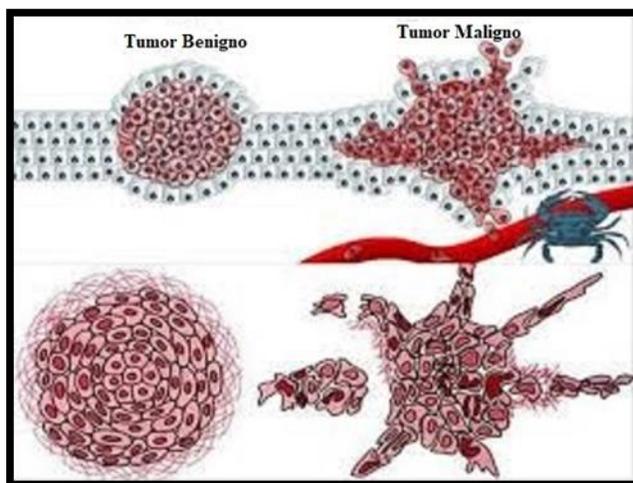


Figura 12:

Representación de los tipos de crecimientos de las neoplasias.

Fuente: Ministerio de salud- Brasil, (2014).

METÁSTASIS:

Es la propagación del tumor a sitios físicamente alejados del tumor primario, lo que es propio de los tumores malignos, aunque no todos lo hacen; los benignos no metastatizan.

En general, la probabilidad de que un tumor primario metastatice se correlaciona con la falta de diferenciación, una invasión local agresiva, un crecimiento rápido y un tamaño voluminoso. No obstante se conocen muchas excepciones. Lesiones de crecimiento lento, bien diferenciadas y pequeñas, a veces metastatizan de forma llamativa y, a la inversa, lesiones grandes y de crecimiento rápido permanecen localizadas durante años (Kumar, et al., 2015).

Las posibles vías de diseminación son: 1) Linfática, 2) Hematógena (ambas se esquematizan en la figura 13) y 3) Siembra directa.

- 1) **Vía linfática:** “(...) las metástasis aparecen en los ganglios linfáticos y casi siempre sigue una secuencia ordenada: primero afectan los linfáticos que drenan de modo directo la región del tumor y luego aparecen en las siguientes escalas ganglionares” (Granados García & Herrera Gómez, 2010, pág. 106). Este tipo de propagación es la vía más común para los carcinomas.

- 2) **Vía hematógena:** se produce principalmente por invasión de capilares, vénulas o venas ya que las arterias son más difíciles de atravesar. Las células tumorales siguen el flujo venoso que drena el sitio donde se encuentra el tumor primario y, generalmente, se detienen en el primer lecho capilar que encuentran: hígado (todo el drenaje portal va a él) y pulmones (la sangre de las venas cavas fluye hacia ellos). “En cambio, cuando se trata de tumores primarios de pulmón, las metástasis aparecen en la circulación general y afectan diferentes órganos, por ejemplo cerebro, suprarrenales, etc.” (Granados García & Herrera Gómez, 2010, pág. 106). Este tipo de propagación es el más frecuente para los sarcomas.

3) **Siembra directa:** las células neoplásicas se desprenden implantándose en la superficie de otros órganos de la misma cavidad en la que se encuentra el tumor primario, lo que es facilitado por el frotamiento entre vísceras y el escaso líquido que las lubrica, o se transfieren de un lugar a otro por contacto directo, como en el caso del T.V.T. “(...), las células tumorales pueden ser trasplantadas accidentalmente durante procedimientos quirúrgicos, por medio de instrumentos de cirugía, guantes y agujas hipodérmicas” (Salas Garrido, 2017, p.251).

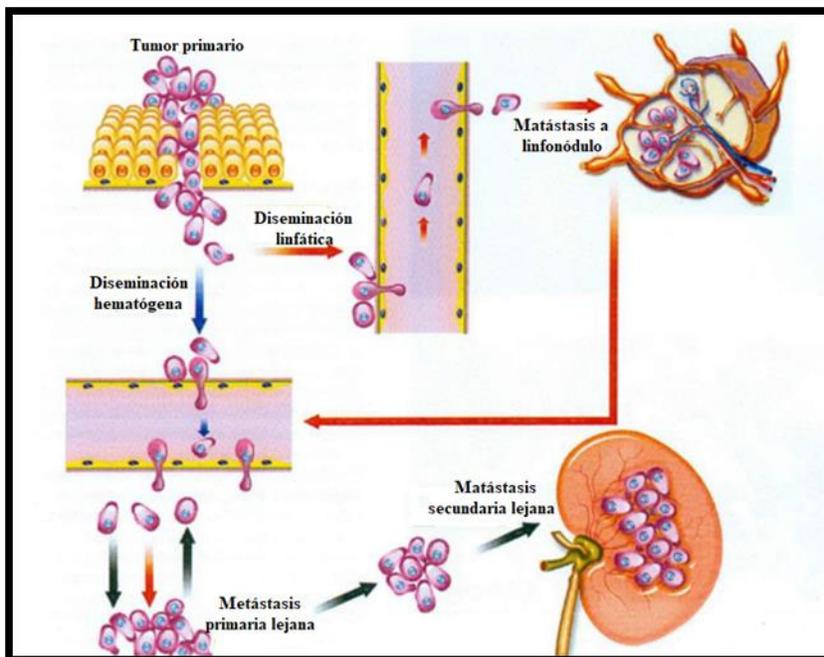


Figura 13:

Esquema de las vías de diseminación de los tumores malignos.

Fuente: Salas Garrido, (2017).

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es una de las causas más importantes de fallecimiento en los animales de compañía, siendo la principal en los animales gerontes (Diessler, 2009). “Estudios de mortalidad muestran que la muerte es causada por cáncer en aproximadamente el 15-30% de los perros y en el 26% de los gatos y que el cáncer es la enfermedad mortal más común” (Bronden, Flagstad, & Kristensen, 2007, p.1).

Hay poca información sobre la incidencia de diferentes tipos de cáncer en caninos y mucha menos en felinos. Lo que se encuentra disponible son registros, muchos de los cuales han sido de corta duración, y en los cuales los diferentes criterios de inclusión, métodos de recolección y de estimación de población de referencia hacen que las comparaciones sean complicadas (Bronden et al., 2007). Estos registros se han realizado a partir de la recolección de casos en la clínica diaria, algunos incorporan datos obtenidos de diferentes instituciones, mientras que otros de una sola institución.

La prevalencia de tumores en mascotas se viene incrementando. Este aumento puede ser real, debido a un incremento en la incidencia de cáncer o a un aumento de la población de riesgo canina para el desarrollo de cáncer, dado por la mayor expectativa de vida de los animales de compañía. Así mismo puede ser consecuencia de una mayor preocupación de los propietarios por sus mascotas; mayores posibilidades para la realización de exámenes citológicos e histopatológicos; aumento del interés en el estudio de neoplasias; presencia de mayor número de patólogos veterinarios (San Martín Macedo, 2005).

Existen diferencias en la incidencia y prevalencia de las distintas formas neoplásicas entre países y regiones, tanto por la influencia climatológica, el nivel diagnóstico, así como por la variabilidad de razas en el tiempo y entre países (Torres González-Chávez, et al., 2015).

Del análisis de diferentes registros y artículos surge que aproximadamente el 20% de las consultas en la clínica diaria corresponden a neoplasias y que éstas son mucho más frecuentes en caninos que en felinos, predominando en hembras en alrededor de un 60%. Se presentan

principalmente en animales mayores de 5 años, con mayor frecuencia entre los 7 y 8 años. Las razas más afectadas varían según los países, pero la gran mayoría coincide en que las cruas son las primeras en la lista y dentro de las puras el Bóxer, seguido de Ovejero Alemán, Collie, Doberman y Gran Danés. Los tumores más frecuentes son los de piel, aunque en hembras predominan los de glándula mamaria; los tumores genitales debidos a T.V.T tienen una alta prevalencia en localidades con alta densidad de perros vagabundos y/o sin control por parte de los propietarios.

1.2.3. CARCINOGENESIS

Kumar et al. (2015) explican que la carcinogénesis es el proceso por el cual una célula normal se convierte en una célula cancerígena. Para que se produzca un tumor en el organismo, tiene que haber primero, un agente iniciador, ya sea físico, químico o biológico, que es el que da origen a una célula iniciada, la cual tiene un cambio en el ADN. Algunos tipos de tumores para desarrollarse no solo necesitan del agente iniciador, sino también uno o más agentes promotores, los cuales pueden ser los mismos o distintos que el iniciador y que, actuando en el tiempo, van induciendo cada vez más cambios en el ADN.

“(…). El cáncer ocurre por la acumulación escalonada de diversas mutaciones que actúan de forma complementaria hasta producir el tumor completamente maligno” (Kumar, et al., 2015, p.322). El número de mutaciones necesarias para el desarrollo de cáncer, depende del tipo de neoplasia, pudiendo ser tan bajo como diez (caso de algunas leucemias en humanos) o tan alto como miles (caso de cáncer de pulmón asociado a consumo de cigarrillo).

Los tumores malignos evolucionan en etapas, las cuales, muchas veces se reconocen morfológicamente: primero una hiperplasia seguida de un tumoración benigna que aumenta de tamaño progresivamente para terminar transformándose en maligna.

ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS:

- 1°. **Iniciación:** una mutación genética altera de forma permanente el ADN nuclear dándole a la célula un potencial replicativo ilimitado o ventajas a nivel de supervivencia y crecimiento con respecto a otras células de su medio.
- 2°. **Promoción:** una nueva mutación o serie de ellas se acumulan favoreciendo la formación de grupos celulares anormales (clones) con capacidad para competir con sus vecinas, lo que hace, muchas veces, que la expansión provoque una masa reconocible. En períodos iniciales puede observarse como una lesión preneoplásica, pero con el avance se transforma en una neoplasia benigna o *in situ*, en el caso de las neoplasias malignas.
- 3°. **Progresión:** el clon de células anormales sufre nuevas mutaciones, por lo que perpetúa su crecimiento y proliferación y, como consecuencia de la pérdida de regulación celular invaden y destruyen el tejido circundante y causan metástasis. Sin este último paso el tumor puede permanecer benigno y localizado.

Las etapas son las mismas para los diferentes tipos de cáncer, lo que puede variar es el tiempo de desarrollo de cada una y/o el tipo de genes afectados, de aquí la heterogeneidad de las distintas neoplasias (Granados García & Herrera Gómez, 2010). En la figura 14 se observa un esquema de las etapas con ejemplos de mutaciones que pueden sufrir las células.

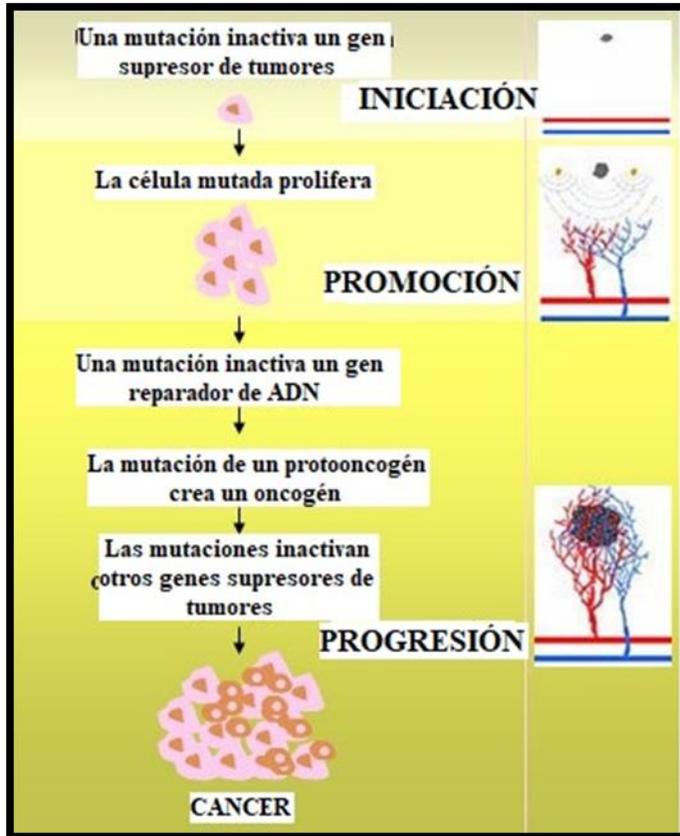


Figura 14:

Etapas de la carcinogénesis con ejemplos de mutaciones.

Fuente: *Sociedad Española de Oncología Médica (2019)*

1.2.4. CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Las células tumorales adquieren ciertas propiedades que son las que les permiten sobrevivir. Las mismas se encuentran resumidas en la figura 15 y a continuación se describen brevemente según lo que expresan Kumar y otros (2015):

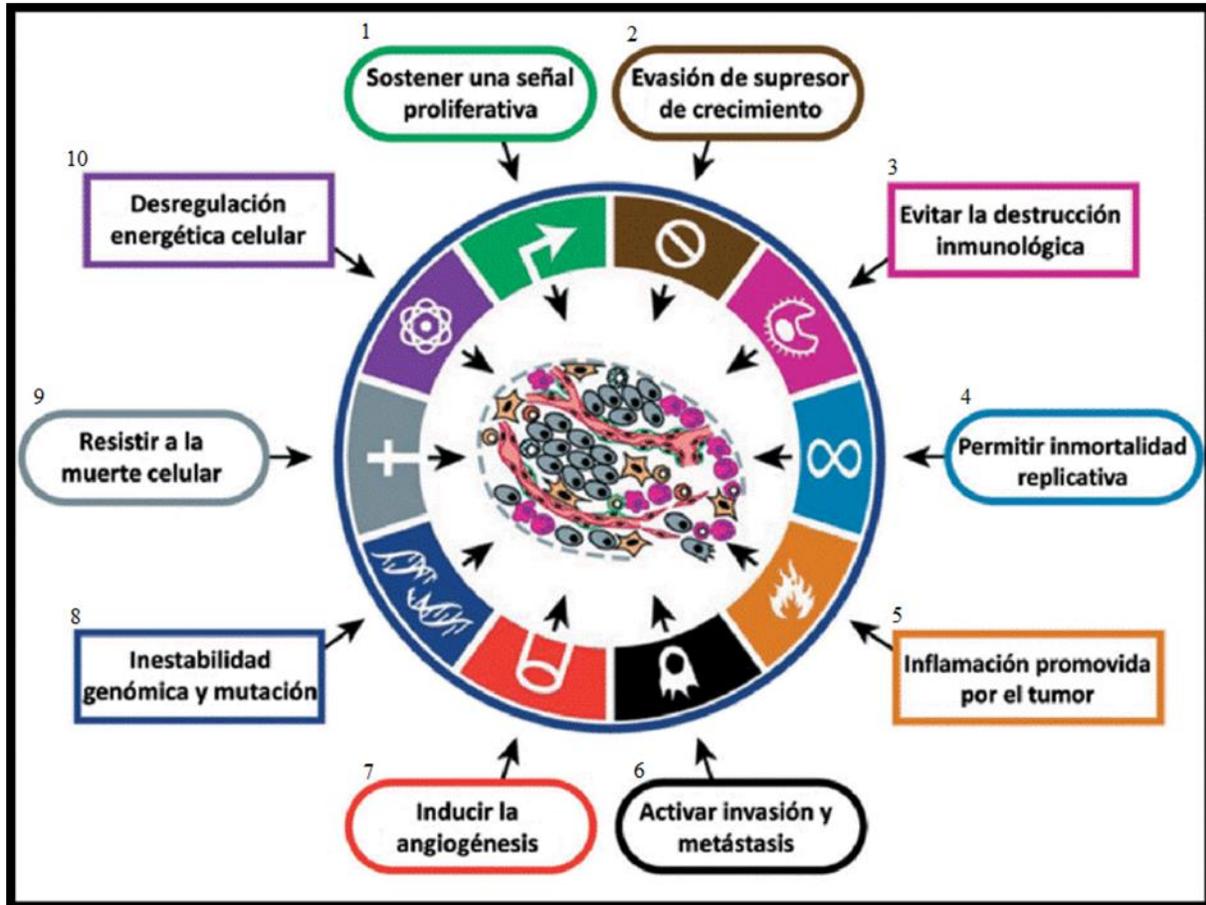


Figura 15:

Características de las células cancerígenas.
 Fuente: Hanahan & Weinberg (2011)

- 1) **Sostener una señal proliferativa:** capacidad de proliferar sin estímulos externos, lo que está dado por activación de oncogenes, los cuales se generaron por mutaciones de los protooncogenes.

- 2) **Evasión de supresores de crecimiento:** falta de respuesta a las moléculas que inhiben la proliferación celular, por inactivación de genes supresores de tumores. Cuando estos genes están intactos, si llegase a expresarse algún oncogén, inducen la detención permanente del ciclo celular o la apoptosis.

- 3) **Evitar la destrucción inmunológica:** las células neoplásicas elaboran mecanismos para evadir el sistema inmunitario, entre ellos generar inmunodepresión mediada por la inhibición de factores estimulantes y/o por la estimulación de factores inhibidores de la inmunidad.

- 4) **Permitir inmortalidad replicativa:** las células tumorales adquieren inmortalidad por medio de tres mecanismos, los cuales estarían interrelacionados. Mutaciones en genes supresores, con lo que se inactivan las señales de senescencia; activación de telomerasas, con lo que se restablecen los telómeros, perdiendo la capacidad de limitar la cantidad de divisiones y; presencia de “células madres cancerosas” con capacidad de autorrenovarse (como cualquier célula madre) las que pueden surgir por mutaciones de célula madre propiamente dicha o de células somáticas maduras y diferenciadas que adquieren esta capacidad.

- 5) **Inflamación promovida por el tumor:** se desconoce el mecanismo por el cual las células tumorales inducen respuesta inflamatoria, pero de ella surgen enzimas y distintos factores que son liberados por las células inflamatorias o por la degradación del tejido. Los efectos de esta respuesta son: liberación de factores que inducen proliferación, eliminación de supresores del crecimiento (moléculas de adhesión intercelulares y entre células y estroma), aumento de la resistencia a la muerte celular (macrófagos asociados al tumor expresan moléculas de adhesión lo que impide que las células desprendidas cursen con su muerte natural), inducción de angiogénesis, activación de la invasión y las metástasis, evasión de la destrucción inmunitaria (se genera un microambiente inmunosupresor por la liberación de diferentes factores).

- 6) **Activar invasión y metástasis:** las células tumorales penetran en los vasos sanguíneos o linfáticos y establecen un crecimiento secundario en un lugar alejado. Esto es llevado a cabo en etapas. Fases (Figura 16):

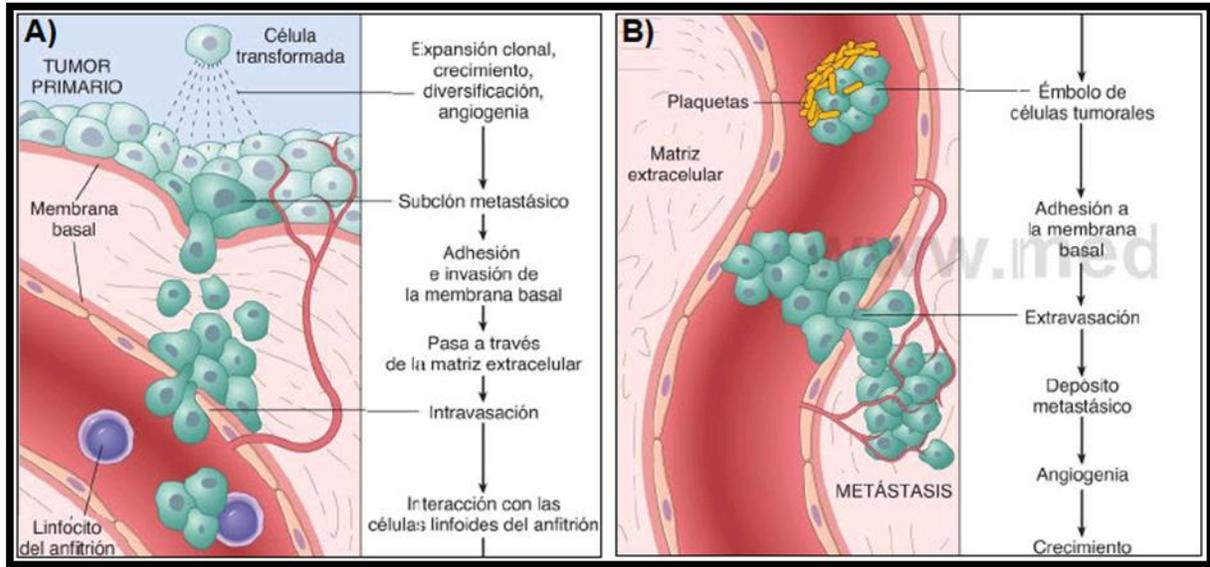


Figura 16:

Cascada metastásica A) Invasión de la matriz extracelular. B) Diseminación y colonización.
Fuente: Kumar, et al., (2015).

- A) Invasión de la matriz extracelular: las células tumorales se separan entre sí y de la membrana basal o estroma por debilitamiento de uniones intercelulares y de moléculas de adhesión, producen degradación de la membrana basal y del tejido conjuntivo intersticial por medio de enzimas proteolíticas producidas por ellas mismas o induciendo la formación por parte de células del estroma y, adquieren movimiento, el cual es estimulado por citoquinas de las propias células tumorales o por factores quimiotácticos producidos por la degradación de la matriz extracelular.
- B) Diseminación vascular, alojamiento de las células tumorales y colonización: una vez en circulación, las células tumorales forman émbolos por agregación entre ellas y con células

de la sangre, especialmente plaquetas y, para acantonarse en el sitio secundario, utilizan las mismas moléculas y enzimas que les permiten desprenderse del sitio primario. La mayoría de las metástasis ocurren en el primer lecho capilar que encuentran (principalmente pulmón e hígado) y otras suceden, por tropismo existente entre las células tumorales y tejidos específicos.

- 7) **Inducir angiogénesis:** las células tumorales promueven la formación de nuevos vasos a partir de capilares preexistentes porque, como cualquier célula, necesitan nutrientes, oxígeno y deshacerse de los productos de desechos. Los nuevos vasos, son más permeables y dilatados que los normales, lo que facilita el ingreso de las células tumorales y con ello la metástasis. En una primera etapa, la mayoría de los tumores no inducen angiogénesis, por lo que permanecen con un pequeño tamaño o como tumores *in situ* por un tiempo, luego por una desregulación en la que se producen más factores promotores que inhibidores de la angiogénesis, comienzan a crecer.

- 8) **Inestabilidad genómica y mutación:** producen aberraciones genéticas en determinados cromosomas que aumentan las tasas de mutaciones, acelerando la transformación y posterior progresión del tumor, esto es debido a que no tienen o pierden la capacidad para reparar el daño del ADN.

- 9) **Resistir a la muerte celular:** evaden la apoptosis por mutaciones de genes que la regulan, por lo que son células que no mueren nunca. En condiciones normales, ante determinadas situaciones, como un daño en el ADN, desregulación de ciertas oncoproteínas, pérdida de

adhesión a membrana basal, se activan señales que desencadena la apoptosis, evitando así la probabilidad de que dicha célula se convierta en neoplásica.

10) **Desregulación energético celular:** las células tumorales tienen un tipo particular de metabolismo, glucólisis aeróbica, por medio del cual se produce una gran captación de glucosa con transformación a lactato, independientemente de la cantidad de oxígeno. De esta forma las células tumorales, que se dividen rápidamente, se aseguran tener disponible los productos intermediarios del metabolismo, necesarios para la síntesis de los componentes celulares. Este metabolismo, normalmente ocurre en las células de tejidos en crecimiento y cesa cuando el tejido deja de crecer, pero persiste en las células tumorales por acción de los oncogenes y pérdida de función de los genes supresores. La glucólisis aeróbica le proporciona mucho menos energía a las células que la respiración aeróbica (metabolismo de las células normales en presencia de oxígeno).

1.2.5. AGENTES CARCINÓGENOS

Los agentes carcinógenos son aquellos capaces de producir daño genético e inducir la transformación de las células normales a neoplásicas. “El daño (o mutación) inicial puede obedecer a exposiciones ambientales, heredarse en la línea germinal o resultar espontáneo y aleatorio, es decir, encajar en la categoría de la <<mala suerte>>” (Kumar, et al., 2015, p.280).

Estos agentes pueden ser:

- **Carcinógenos químicos** (la mayoría requieren activación metabólica para transformarse en carcinógenos activos): Ejemplos de estos son pesticidas, las aflatoxinas B1, fungicidas,

algunas plantas tóxicas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (humo del cigarrillo, grasa de carne cocida, carnes y pescados ahumados), progestágenos, andrógenos, entre otros.

- **Carcinógenos físicos (radiación):** rayos UV de la luz solar, rayos X y otros tipos de radiaciones ionizantes, cuadros de inflamación crónica producida por adyuvantes vacunales o parásitos como *Spirocerca lupi*.
- **Carcinógenos biológicos:** virus oncogénicos como Virus del Papiloma canino, de la Inmunodeficiencia felina, de la Leucemia felina, entre otros.

1.2.6. SIGNOS CLÍNICOS DE LAS NEOPLASIAS

“No existen manifestaciones típicas de cáncer” (Granados García & Herrera Gómez, 2010, p.4).

Los signos aparecen a consecuencia de que los tumores provocan alteraciones y lesiones en el lugar de localización, sea ésta primaria o secundaria (metástasis), porque pueden comprimir estructuras vitales (tumores benignos), destruir tejido funcional (tumores malignos), producir sustancias que actúan localmente (por ej., histamina y heparina), promover procesos obstructivos al crecen en la luz de un órgano (por ej., intestino), o bien ulcerarse y generar hemorragias e infecciones a nivel local. “Los tumores malignos, además, pueden producir sustancias de naturaleza peptídica con actividad endocrina, que van a actuar a distancia en el organismo, induciendo una serie de signos que se conocen con el nombre de síndromes paraneoplásicos” (Blanco Toledo & Stanchi, 2017, p.81).

SINDROMES PARANEOPLÁSICOS

“Un síndrome paraneoplásico es un complejo de síndromes sistémicos que ocurre en pacientes con cáncer debido a los efectos remotos del tumor o de sus metástasis” (Cartagena Albertus, 2011, p.22) y son distintos a los producidos por el efecto físico directo de ellos.

En muchas ocasiones estos síndromes provocan mayor daño que el mismo tumor, incrementando la morbilidad y mortalidad del cáncer, por eso es importante su diagnóstico y tratamiento. A su vez el seguimiento de ellos permite controlar la evolución del paciente, la respuesta al tratamiento o recidiva de la enfermedad (Blanco Toledo & Stanchi, 2017).

Los diferentes signos que pueden aparecer están asociados a distintos tipos de tumores y a menudo, son el primer signo de malignidad y hasta el más característico, pudiendo dejar así, en evidencia tumores ocultos. Pueden afectar cualquier aparato o sistema, de modo que se observan síndromes paraneoplásicos endocrinos, hematológicos, gastrointestinales, dermatológicos, renales y otros (tabla 2).

Tabla 2:

Síndromes paraneoplásicos y tumores asociados

TIPO DE SIGNOS	ASOCIADOS CON
SIGNOS ENDOCRINOS	
<ul style="list-style-type: none">• Hipercalcemia	<ul style="list-style-type: none">- Linfoma.- Adenocarcinoma de glándulas apocrinas de los sacos anales.- Mieloma.- Tumores paratiroideos.- Tumores mamarios.- Timoma.

SIGNOS ENDOCRINOS (cont.)

- Hipoglucemia
 - Insulinoma.
 - Tumores hepáticos.
 - Tumores de glándulas salivales.
 - Leiomioma/leiomiosarcoma.
 - Tumores de células plasmáticas.
 - Linfoma.
 - ACTH ectópico
 - Tumor pulmonar primario
-

SIGNOS HEMÁTICOS

- Hipergammaglobulinemia
 - Mieloma múltiple.
 - Linfoma.
 - Anemia
 - Múltiples tumores.
 - Eritrocitosis
 - Tumores renales.
 - Linfoma.
 - Fibrosarcoma nasal.
 - Tumores hepáticos.
 - Tumor venéreo transmisible.
 - Neutrofilia, leucocitosis
 - Linfoma.
 - Múltiples tumores.
 - Trombocitopenia, coagulopatías, CID
 - Linfoma.
 - Mastocitoma.
 - Hemangiosarcoma.
 - Tumor tiroideo.
 - Tumor mamario.
 - Tumores nasales.
 - Carcinomas.
-

SIGNOS GASTROINTESTINALES

- Caquexia
 - Múltiples tipos de tumores.
 - Úlcera gastroduodenal
 - Mastocitoma.
 - Gastrinoma.
-

SIGNOS CUTÁNEOS

- Alopecia
 - Carcinoma pancreático felino.
 - Eritema (flushing)
 - Mastocitoma
 - Feocromocitoma
 - Otros
 - Dermatofibrosis nodular
 - Cistoadenoma renal/cistoadenocarcinoma.
 - Eritema necrolítico migratorio
 - Glucagonoma.
 - Necrosis cutánea de los pies
 - Linfoma en gatos
-

SIGNOS CUTANEOS (cont.)

- Pénfigo vulgar
- Linfoma en perros

SIGNOS RENALES

- Glomerulonefritis/síndrome nefrótico
- Mieloma múltiple.
- Policitemia vera.
- Leucemia linfocítica.
- Otros

SIGNOS NEUROLOGICOS

- Miastenia grave
- Timoma.
- Osteosarcoma.
- Carcinoma biliar.

- Neuropatía periférica
- Insulinoma.
- Otros

OTROS SIGNOS

- Osteopatía hipertrófica
- Tumor pulmonar primario.
- Rabdomiosarcoma de la vejiga de la orina.
- Tumor esofágico.
- Metástasis pulmonar.

- Fiebre
- Múltiples tumores.

Fuente: Cartagena Albertus, 2011

1.2.7. GRADACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES

Son sistemas para expresar de forma semicuantitativa el nivel de diferenciación (grado) y la propagación del cáncer dentro del paciente (estadio) que sirven como parámetros de gravedad clínica de la enfermedad y permiten establecer un pronóstico y un tratamiento (Kumar et al., 2015).

GRADACIÓN:

Hace referencia a la malignidad del tumor y está determinada por el aspecto citológico de las células tumorales, en los cortes histológicos, basándose en el grado de diferenciación y número de

mitosis que poseen en su interior. Cada enfermedad neoplásica posee un esquema de gradación y los criterios varían según el tipo de tumor. Se clasifican en cuatro grados (I a IV) a medida que se vuelven más indiferenciados (American Cancer Society, 2015).

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos explica que: en los tumores de grado I, las células tumorales y la organización del tejido del tumor tienen una apariencia cercana a la normal y que son tumores que tienden a crecer y a diseminarse lentamente; mientras que en los tumores de grado III y IV, las células y el tejido no se ven como las células y el tejido normales y que son tumores que tienden a crecer rápidamente y a diseminarse con más rapidez que los tumores de un grado menor. Salvo los tumores de mama y próstata que tienen su propio sistema de clasificación, el resto usa el siguiente:

- **GX:** No es posible asignar un grado (grado indeterminado)
- **G1:** Bien diferenciado (grado bajo)
- **G2:** Moderadamente diferenciado (grado intermedio)
- **G3:** Escasamente diferenciado (grado alto)
- **G4:** Indiferenciado (grado alto).

ESTADIFICACIÓN:

Hace referencia a la extensión de la enfermedad. Existen diferentes sistemas de estadificación pero el más aceptado globalmente es el TNM, el cual fue creado por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Este sistema varía con el tipo de tumor, pero tiene principios generales:

- **T:** describe el sitio del tumor primario, brinda información sobre las características, como su tamaño, cuánto ha invadido el órgano en que se originó y si se ha extendido a los tejidos más cercanos.
 - **TX:** indica que el tumor no se puede medir.
 - **T0:** significa que no existe evidencia de un tumor primario (no se puede localizar).
 - **Tis:** significa que las células cancerosas crecen sólo en la capa más superficial del tejido, sin invadir los tejidos más profundos. También se le puede llamar cáncer in situ o precáncer.
 - **T1 a T4:** describen el tamaño del tumor y/o la cantidad de extensión en estructuras cercanas. Cuanto mayor sea el número T, más grande es el tumor y/o más ha invadido a los tejidos cercanos.

- **N:** describe si hay propagación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos.
 - **NX:** significa que no se pueden evaluar los ganglios linfáticos cercanos.
 - **N0:** significa que los ganglios linfáticos cercanos no contienen cáncer.
 - **N1 a N3:** describen el tamaño, la ubicación y/o el número de ganglios linfáticos cercanos afectados por el cáncer. Cuanto mayor sea el número N, más es la propagación a los ganglios linfáticos cercanos.

- **M:** indica si el cáncer se ha propagado (ha hecho metástasis) a partes distantes del cuerpo.
 - **M0:** significa que no se encontró evidencia de propagación del cáncer.
 - **M1:** significa que el cáncer se ha propagado a órganos o tejidos distantes.

Como se dijo, cada cáncer tiene su propia versión de este sistema, por lo que las letras y los números no siempre significan lo mismo. En algunas neoplasias las categorías T hacen referencia al tamaño del tumor principal, en otras describen cuán profundamente ha crecido en el órgano donde se originó, o si el tumor ha crecido en estructuras cercanas, independientemente de su tamaño (American Cancer Society, 2015).

1.2.8. DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS

“Diagnosticar correctamente un proceso tumoral en un paciente veterinario no sólo tiene importancia desde un punto de vista clínico, sino que es fundamental para informar de forma adecuada al propietario y ofrecerle todas las alternativas de tratamiento posible” (Cartagena Albertus, 2011, p.51), ya que el tratamiento y pronóstico difirieren considerablemente dependiendo del tipo de neoplasia (Kumar et al., 2015).

A través de una correcta anamnesis, examen clínico, diagnóstico por imagen y análisis de laboratorio se establece la presencia de una o más masas en un lugar determinado, se conoce evolución, características que poseen, presencia de metástasis, de síndrome paraneoplásico y se determina el estado general del paciente (Cartagena Albertus, 2011).

Lo que resta es identificar la masa, para lo cual los métodos más utilizados son la citología y la histología. En muchas ocasiones y sobre todo en el caso de tumores muy indiferenciados, con estos métodos es muy difícil descubrir la naturaleza de los mismos, por lo que se han desarrollado técnicas más sofisticadas, como inmunohistoquímica, citometría de flujo y diagnóstico molecular para poder hacerlo (Kumar et al., 2015).

La citología, permite estudiar las células en forma aisladas, obtenidas de cavidades corporales, de órganos sólidos o de masas corporales. Es un método de gran utilidad, ya que permite diferenciar, de forma rápida y sencilla, procesos inflamatorios de neoplásicos y/o determinar el procedimiento diagnóstico que debe seguirse en búsqueda del diagnóstico definitivo; cuando se trate de procesos neoplásicos, también puede establecer la naturaleza de las células y su grado de benignidad o malignidad. La citología tiene sus limitaciones cuando se trata de neoplasias, ya que no brinda información sobre la arquitectura del tejido que le dio origen, no permite determinar si el tipo de crecimiento es expansivo o infiltrativo, si hay invasión o no de vasos sanguíneos por parte de las células tumorales, por lo que sólo es el primer paso o complemento de un estudio histopatológico y no debe sustituir a éste. (Cartagena Albertus, 2011).

El estudio histopatológico, permite observar el tejido en su conjunto y diferenciar un proceso inflamatorio de uno neoplásico, a su vez, dentro de éste uno benigno de uno maligno y, la invasividad de la masa si es maligna (Cartagena Albertus, 2011). Para el estudio histopatológico, la toma de muestra es por biopsia, la cual puede ser escisional (extirpación completa de la masa) incisional (porción representativa de la masa), esto último se realiza cuando no es posible la extracción de la masa en su totalidad (Kumar et al., 2015).

La inmunohistoquímica permite, al detectar moléculas determinadas pertenecientes a la célula que da origen a la enfermedad, identificar con exactitud tumores muy indiferenciados y que por histopatología se parecen, determinar a partir de una lesión metastásica el origen del tumor primario cuando este no es evidente y, detectar moléculas con importancia pronóstica o terapéutica (Kumar et al., 2015).

La citometría de flujo mide y cuantifica rápidamente algunas características físicas y químicas de las células o partículas suspendidas en líquido, y se usa para detectar antígenos u otras estructuras celulares expresados por los tumores (Kumar et al., 2015).

El diagnóstico molecular, a través del estudio de moléculas de ADN, ARN y proteínas, no solo permite llegar a un diagnóstico, sino también predecir el comportamiento y establecer un pronóstico, determinar presencia de enfermedad residual mínima, diagnosticar predisposición hereditaria al cáncer, e indicar tratamiento específico contra oncoproteínas que sólo están presentes en determinados tipos de canceres (Kumar et al., 2015).

Estos últimos 3 están lejos de emplearse en forma rutinaria dentro del campo de la medicina veterinaria, dado la escasez de laboratorios especializados, complejidad de las técnicas y costos de las mismas.

1.2.9. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer no solo está destinado a tratar de curar la enfermedad sino también a mantener la calidad de vida del paciente (tratamiento paliativo). El tratamiento curativo (cirugía, quimioterapia, radioterapia, tratamientos nutricionales, inmunoterapia, entre otros) puede ser: local, generalmente destinado al tumor primario (cirugía y radioterapia) o puede ser sistémico (quimioterapia, inmunoterapia), como es el caso para algunos tipos de cánceres como linfoma y leucemia; puede ocurrir que se utilice combinación de ambos con la finalidad de retrasar o prevenir metástasis. El tratamiento paliativo incluye un montón de terapias diseñadas para mejorar la

calidad de vida del paciente sin que ello signifique que aumente el tiempo de supervivencia (Cartagena Albertus, 2011).

2. CAPÍTULO 2

2.1. TUMORES MAMARIOS

Los tumores de mama en caninos son muy frecuentes, corresponden al segundo grupo luego de las neoplasias de piel, pero si sólo se toma en cuenta a las hembras, representan el primero de la lista (Cartagena Albertus, 2011).

Alzate Gaviria (2015) afirma que los tumores mamarios son las neoplasias más corrientes en las perras enteras, representando cerca de la mitad de todos los casos de enfermedad oncológica. La incidencia de tumores mamarios es mucho mayor que en cualquier otro animal domesticado. Aproximadamente la mitad de los tumores mamarios son malignos y la mitad de ellos han hecho metástasis para el momento del diagnóstico inicial.

Los mejores cuidados que se les han brindado a los animales de compañía en las últimas décadas han hecho que aumente la expectativa de vida de ellos y también que aumente la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad, entre las que se encuentran las neoplasias. Para el caso de los tumores mamarios la incidencia varía entre países e incluso entre regiones de un mismo país, según tengan o no la costumbre de realizar castraciones como método de control poblacional, siendo menor en aquellos lugares donde esta práctica es llevada a cabo. Diessler (2009) afirma: “En los EE.UU. la incidencia ha decrecido por la práctica común de la ovariectomía temprana, mientras que en países europeos, hispanoamericanos o asiáticos con alta proporción de hembras intactas, llega a 53,3 %” (p.55).

En felinos las neoplasias mamarias son menos comunes que en perros, constituyen aproximadamente el 17% de todas las neoplasias felinas, pero corresponden al tercer tipo de tumor más frecuente, siendo aproximadamente el 90% malignos (Fossum et al., 2009). El tercer lugar lo tienen luego de los linfomas y tumores de piel (Soriano Fita, 2015).

2.1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DESARROLLO DE TUMORES MAMARIOS

Existen varios factores que influyen en el desarrollo de tumores mamarios, es decir en la incidencia de aparición de los mismos: la edad y la influencia hormonal son los más importantes.

EDAD

Velandia Ríos & Hartmann Aguilera (2014) refieren que la incidencia de tumor de mama en perras aumenta con la edad y que muchos autores coinciden en determinar que el mayor riesgo de presentación se encuentra entre los 7 y los 13 años. Owen (citado por Alzate Gaviria, 2015) afirma que:

La incidencia de neoplasias en caninos se incrementa de acuerdo con la edad debido a que las células de los perros más viejos han pasado más ciclos celulares y han estado expuestos a factores carcinógenos de tipos endógenos y/o exógenos por un tiempo más largo que las células de los animales más jóvenes. (p.39)

La incidencia máxima se presenta entre los 8 y los 11 años, siendo raros en perros menores de 5 años, a menos que hayan sido tratados con hormonas exógenas (progestágenos). Los perros más jóvenes tienen más probabilidades de tener tumores benignos que los perros mayores; un estudio

informó una edad media de 8,5 años para perros con tumores benignos y de 9,5 años en perros con tumores malignos (Sorenmo, Rasotto, Zappulli, & Goldschmidt, 2011).

En los felinos, el riesgo también aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 7 - 9 años, siendo la edad media de presentación entre 8 - 12 años (Soriano Fita, 2015; Flores & Cattaneo, 2001). Para Zappulli et al. (2015), la edad media para el desarrollo de tumores mamarios en felinos es de 10 a 12 años, con un riesgo creciente hasta los 14 años.

SEXO

Los tumores de mama, tanto en caninos como en felinos, se presentan casi exclusivamente en las hembras (99%) (Fossum et al., 2009), lo que no descarta la posibilidad de que se desarrollen en los machos. Esta gran diferencia en la susceptibilidad puede deberse a que la estructura y función de la glándula mamaria, en los machos es totalmente distinta a las de las hembras, además de que no está bajo influencia hormonal (Alzate Gaviria, 2015).

Alzate Gaviria (2015) afirma sobre los tumores de mama en machos que: “Ettinger (2007) reporta que este porcentaje alcanza sólo un 1% y que cuando están presentes la mayoría son, como en el humano, del tipo agresivo” (p.38). Pero también dice que Ogilvie y Moore en un estudio con machos que presentaban tumores mamarios, encontraron que la mayoría de los tumores malignos fueron de bajo grado, sin desarrollo de metástasis y que por eso se los consideran no agresivos. Sin embargo, Diessler (2009) cita en su tesis la publicación “Tumores de las glándulas mamarias en perros machos” de Saba y otros, en el que dice que: “(...) describieron recientemente ocho

casos (con una edad promedio de 11,5 años). Siete de ellos fueron benignos y todos resultaron LN¹ (-)” (p.57). A su vez los autores de la mencionada publicación estimaron, a partir de datos propios, que las hembras tienen 62 veces más probabilidades de desarrollar neoplasias mamarias que los machos.

HORMONAS

El desarrollo de los tumores mamarios es claramente hormono-dependiente y el estado hormonal en que se encuentra la hembra (ovariectomizada o no) predispone a la aparición de ellos, al igual que el uso de hormonas exógenas, sobretodo acetato de medroxiprogesterona, para el control de los ciclos estrales.

Leitão (2015) explica que las perras diagnosticadas con tumor de mama son principalmente enteras o han sido castradas tardíamente y que las perras enteras tienen 7 veces más riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias que aquellas que han sido castradas. También dice que la frecuencia se incrementa con el transcurso de los celos, ya que el tejido de la glándula mamaria se ve más expuesto a la influencia hormonal, propia de cada ciclo estral.

La irregularidad de ciclos estrales, antecedentes de pseudogestaciones y números de gestaciones, no están asociados con aumento en la aparición de tumores mamarios, aunque produzcan cambios fisiológicos relacionados con los niveles endógenos de hormonas (Suárez Bonnet, 2011).

¹ LN (-): Linfonódulo negativo

El uso de hormonas exógenas, progesterona y estrógenos, en la prevención del estro en perras, ha sido asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar tumores mamarios. De varios estudios se deduce que los tumores de mama son más frecuentes y aparecen a edades más tempranas con el uso de estas hormonas como método anticonceptivo y que son mayormente benignos cuando las perras son tratadas sólo con progestágenos, en comparación a cuando se combinan con estrógenos, donde hay un aumento en el número de casos de tumores malignos (Suárez Bonnet, 2011). En gatas, también el uso de hormonas exógenas se asocia con un incremento en la incidencia de tumores mamarios; pero la relación entre el uso de progestágenos exógenos, a diferencia de la perra, establece un incremento en el desarrollo de carcinomas mamarios (Soriano Fita, 2015), tipo de tumor predominante en esta especie.

Da Silva (2018) afirma:

Los progestagenos inyectables utilizados para prevenir el estro en las perras han proporcionado aumento de 2,3 veces en la incidencia de tumores de mama, habiendo sido constatada la evolución de benigno a maligno. En gatas aumentó 3,4 veces, con mayor riesgo de manifestación de tumores benignos en relación con los tumores malignos (riesgo relativo de 5,28 y 2,8, respectivamente). (p.15)

RAZA

No existe un acuerdo concreto con respecto a la predisposición racial, algunos estudios han encontrado menor incidencia en perras mestizas que en puras, otros al revés y otros no han encontrado diferencia significativa. En lo que si concuerdan es en que, dentro de las razas puras, las que presentan mayor predisposición son las de pequeño tamaño y dentro de estas, los Caniches y Teckels (salchicha) se encuentran en todos los estudios.

Las razas más nombradas en lo que respecta a predisposición son: Caniche, Teckel, Cocker Spaniel, Yorkshire, Pastor Alemán, Pointer y Springer Spaniel Inglés y, después algunos estudios, nombran otras razas que no son incluidas por otros, como por ejemplo Fox Terrier, Bichón Maltés, Beagle, Bóxer, entre otros. Estas diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a las preferencias de los propietarios por determinadas razas ya sea por gustos, por localización geográfica o finalidad.

Leitão (2015) expone que: “Los tumores de mama en perras de raza pequeña son, predominantemente, de pequeñas dimensiones (<3 cm) o no invasivo. Hay una menor incidencia de malignidad histológica o biológica en perras de razas pequeñas (25%) en comparación con razas mayores (58%)” (p.7).

Suárez Bonnet (2011) explica que el hecho de que ciertas razas tengan mayor predisposición indica que hay un componente genético involucrado y que “el componente genético está además remarcado por el hecho de que algunos estudios han mostrado que ciertas líneas o familias dentro de una misma raza se encuentran en mayor riesgo que otras” (p.21).

En cuanto a los felinos, no hay muchos estudios realizados, o por lo menos publicados, pero de lo poco que hay se encuentran las razas Siamesa y Angora como los más predisponentes, sobre todo la Siamesa. Soriano Fita (2015), a partir de un estudio en Estados Unidos, concluye que las gatas Siamesas tienen el doble de riesgo que el resto de las razas y que la edad en que se diagnostican es más temprana. Esa edad se correspondería a los 9 años (Zappulli et al., 2015).

DIETA Y ESTADO CORPORAL

Una dieta rica en grasas y la obesidad a edad temprana son dos factores de riesgo que también se relacionan con la aparición de tumores de mama porque aumentan la disponibilidad y concentración de hormonas sexuales (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014). Leitão (2015) afirma:

En perras delgadas y esterilizadas a los 9-12 meses de edad, la incidencia de tumor es menor en comparación con las perras obesas castradas en este rango de edad. Otros factores de riesgo para la aparición de tumores mamarios en perras son el alto consumo de carnes rojas, como la vacuna y porcina, y el bajo consumo de pollo. (p.8)

Alzate Gaviria (2015) explica que hay una relación directa entre la ingesta de grasa y el cáncer, por un lado, porque los metabolitos de la grasa se unen a receptores de esteroides y pueden aumentar o disminuir las funciones de las células. Por otro lado, los adipocitos de los depósitos grasos son una importante fuente de colesterol, metabolito necesario para la producción estrógenos, por lo que la producción de éstos puede ser proporcional a la cantidad de grasa en el cuerpo.

MEDIOAMBIENTE

“La probabilidad de que los tumores mamarios haya aumentado notoriamente en los últimos años puede deberse a que existe mayor exposición a productos oncogénicos en el hábitat del canino debido a la contaminación ambiental” (Parraga Loyola, 2019, p.15).

2.1.2. ETIOPATOGENIA

Como se explicó en el capítulo 1, la carcinogénesis es un proceso que ocurre en etapas y que se explica con el modelo IPP (Iniciación, Promoción, Progresión).

La progesterona y el estrógeno son hormonas esteroides que actúan como iniciadores (estimulando la transformación de una célula normal en una célula neoplásica) y como promotores de la carcinogénesis (promueven el crecimiento celular anormal). Al igual que en las células normales de la glándula mamaria, en las células tumorales, los estrógenos tienen efectos proliferativos sobre el epitelio, con el consiguiente aumento de la actividad mitótica que puede proporcionar las condiciones necesarias para la transformación tumoral y regulan varios protooncogenes nucleares que contribuyen a la carcinogénesis; la progesterona induce la síntesis de la hormona del crecimiento (GH), la que a su vez estimula la formación del factor de crecimiento tipo insulínico (IGF). Estos factores terminan creando un entorno altamente proliferativo que facilitan también la transformación del tumor (progresión) (Leitão, 2015).

En el caso de que el tumor sea maligno, células tumorales se desprenden, por vía linfática y sanguínea, para diseminarse a los órganos más cercanos como son los ganglios linfáticos regionales y pulmones; también pueden afectarse otros órganos como el corazón, riñón, glándulas adrenales, hígado, huesos, cerebro y piel, pero la frecuencia es menor (Fossum et al., 2009).

El tejido glandular de la mama normal posee receptores para estrógeno y progesterona, éstos también se encuentran en el 70% de los tumores benignos y en el 50% de los malignos; a medida que los tumores son más grandes, más indiferenciados y por ende más agresivos poseen menos

receptores, hasta el punto que pueden no estar presentes como en el caso de las metástasis. Esta falta de receptores indicaría un crecimiento totalmente autónomo (Torres, 2009). En las gatas, la mayoría de los carcinomas son hormono independiente (80-90%), lo que evidencia el grado de malignidad que poseen y por ende su comportamiento biológico agresivo (Zappulli et al., 2013).

No está del todo claro qué rol juega la prolactina en el desarrollo de los tumores mamarios. Se sabe que actúa como factor de crecimiento del epitelio mamario, además de participar en la lactogénesis, lo que haría suponer que podría actuar como factor iniciador y/o promotor, sumado al hecho de que “la administración de esta hormona a ratones provocó un incremento en el rango de aparición de tumores mamarios” (Benavente, 2018, p. 21). A su vez, la prolactina podría jugar un rol secundario por inducción a la pseudogestación; en este estado se produce acumulación de productos de secreción dentro de la glándula mamaria (no hay lactancia, por lo tanto no se eliminan), que provocarían hipoxia de las células del acino por distensión del mismo, con liberación de radicales libres carcinogénicos. Estos, junto con otros productos carcinogénicos de origen alimenticio o derivados de la degradación de la leche, al estar en contacto con el epitelio por un tiempo prolongado y/o en reiteradas oportunidades (varias pseudogestaciones) podrían ocasionar lesiones preneoplásicas o provocar la evolución de lesiones preexistentes (Benavente, 2018; Hermo, García, Torres, & Gobello, 2005). Benavente (2018) señala que, de estudios realizados por Queiroga y otros, los tumores mamarios poseen niveles de prolactina más elevados que una glándula mamaria normal y que estos niveles son mayores en el caso de tumores malignos comparados con los benignos. De esto surge que la prolactina podría ser sintetizada por las células neoplásicas, ejerciendo un efecto autócrino sobre sí mismas y parácrino sobre las adyacentes, sean normales o tumorales.

El hecho de que existe una predisposición racial y/o hereditaria (familiar) hace suponer que hay un componente genético involucrado en la patogenia, aparte de las hormonas, en donde por mutaciones a nivel de la línea germinal (en las células sexuales de los padres) se ven afectados los genes supresores de la proliferación celular y/o a los protooncogenes (Diessler, 2009; Parraga Loyola, 2019).

Suárez Bonnet (2011) afirma, a partir de un artículo publicado por Sorenmo y otros, que: “(...) los tumores de mama caninos se desarrollan como estructuras histológicas dinámicas donde los tumores malignos se desarrollan desde tumores benignos” (p.26).

2.1.3. DIAGNÓSTICO

Arribar al diagnóstico no solo incluye determinar que se trata de una neoplasia (incluyendo el tipo histológico) sino también poder identificar la extensión de la enfermedad y la etapa en que se encuentra el paciente (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014).

Como toda enfermedad, es importante tener en cuenta la reseña, la anamnesis y realizar un buen examen físico general y particular para poder determinar el estado general del paciente. Siempre debe incluirse la realización de radiografía de tórax, por ser el pulmón el principal sitio de metástasis a distancia.

De la estadificación del paciente, basada en el sistema TNM (tumor, nódulo linfático, metástasis) se clasifica a las perras con neoplasias mamarias en 5 estadios clínicos, que son los que determinan el pronóstico y permiten planificar los posibles tratamientos (Benavente, 2018).

El examen histopatológico de la neoplasia es el que determina el diagnóstico definitivo (Benavente, 2018), en el tipo de tumor presente.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

Reseña, Anamnesis, Signos clínicos.

Es importante realizar una buena historia clínica, donde se incluyan todos los datos de la reseña (especie, sexo, raza, edad, peso, estado corporal) y los obtenidos de una buena anamnesis (castración, edad en la que se realizó, ciclos sexuales previos, cantidad y regularidad de los mismos, realización de tratamientos hormonales para suprimir celo, pseudogestaciones, tipo de dieta, momento de aparición de el o los tumores, velocidad de crecimiento).

No siempre los propietarios se dan cuenta de la presencia de masas en las mamas y éstas son hallazgos del examen físico de rutina, al asistir a la consulta por un control o por otro motivo. Pero cuando el paciente llega por la presencia de un tumor mamario, por lo general lo hace cuando la masa ya es evidente o incluso cuando hay sintomatología de las lesiones metastásicas.

Dentro de los signos clínicos, obviamente está la presencia de una o varias masas, de tamaño variable, en una o más mamas (en más del 50 % de los casos se afectan múltiples glándulas) las cuales pueden estar acompañadas de una secreción anormal. Los signos más comunes relacionados con la presencia de metástasis pueden ser fatiga, problemas respiratorios, claudicación principalmente del tren posterior, aunque pueden aparecer otros, dependiendo de la localización de los tumores secundarios (Parraga Loyola, 2019; Hermo et al., 2005).

Examen físico:

Los tumores de mama pueden presentarse como masas únicas o múltiples en una o más glándulas mamarias y, a su vez, puede verse afectada una o las dos hileras mamarias; cuando son múltiples, pueden ser de diferente tipo histológico. Las mamas que por lo general se ven más afectadas son los últimos dos pares, que son los que presentan mayor cantidad de parénquima mamario y por ende son más susceptibles a los estímulos hormonales (Herms et al., 2005; Fossum et al., 2009)

En general son masas móviles, pero pueden encontrarse adheridas a la piel y raramente a la pared corporal, aunque los tumores malignos tienen mayor probabilidad de hacerlo que los benignos. El tamaño de las masas es muy variable, desde milímetros hasta varios centímetros (figura 17); la consistencia puede ser firme o fluctuante, pueden encontrarse ulceradas (figura 18) y al producir presión sobre la mama afectada, puede expulsarse una secreción anormal por el pezón (Herms et al., 2005; Fossum et al., 2009).



Figura 17:

Tumor de mama de varios centímetros: Perra en mesa de operaciones.

Fuente: Wheeler (2017)

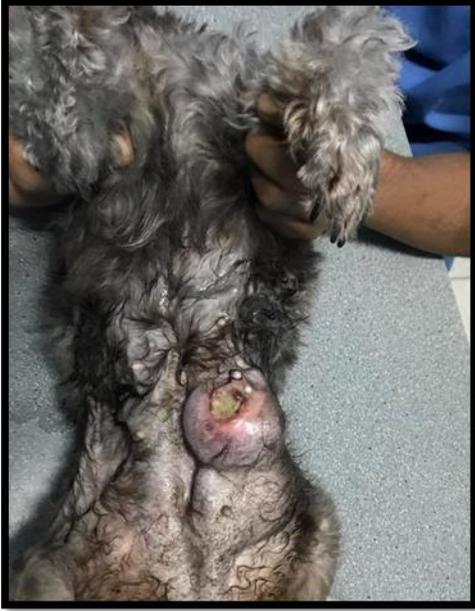


Figura 18:

*Tumor de mama ulcerado: Perra no castrada
11 años tumor mamario estadio clínico 4
(T3N1M0).*

Fuente: Borges López (2017)

Los tumores mamarios benignos no suelen producir signos clínicos más allá de la molestia por el crecimiento de la masa, que podría llevar a un lamido constante, y con esto a un traumatismo autoinducido y dificultad para acostarse, entre otras cosas (Hermo et al., 2005).

La evidencia de signos clínicos más generales está dada por la presencia de metástasis y dependerán de la localización de éstas, que por lo general es a nivel de los ganglios linfáticos regionales y los pulmones. En caso de afección de ganglios regionales (axilares o inguinales), aparecen aumentados de tamaño (Hermo et al., 2005). Si bien en perras sanas no existe drenaje linfático hacia las glándulas contralaterales y sus linfonódulos, en el caso de neoplasias si puede ocurrir ya que el drenaje suele verse alterado, lo cual se evidencia en la tabla 3 a partir de un estudio realizado por Patsikas y colaboradores (Suárez Bonnet, 2011).

Tabla 3:*Drenaje linfático de la glándula mamaria normal y neoplásica canina*

GLÁNDULA MAMARIA	DRENAJE LINFÁTICO NORMAL	DRENAJE LINFÁTICO NEOPLÁSICO
CRANEAL TORÁCICA	LN axilar	LN axilar, LN esternal
CAUDAL TORÁCICA	LN axilar	LN axilar, LN esternal
CRANEAL ABDOMINAL	LN axilar, LN inguinal superficial	LN axilar, LN inguinal superficial, LN ilíaco medial
CAUDAL ABDOMINAL	LN inguinal superficial	LN inguinal superficial, LN axilar
INGUINAL	LN inguinal superficial	LN inguinal superficial, LN poplíteo

Fuente: Suárez Bonnet (2011)

Los signos relacionados con afección pulmonar, aparecen cuando el 70% de su parénquima se encuentra afectado, pueden incluir intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga, rales pulmonares y cianosis. Puede presentarse claudicación a consecuencia de osteoartropatía hipertrófica (figura 19), secundaria a la metástasis pulmonar, la cual se manifiesta como prominencias en las partes distales de las extremidades o por metástasis ósea directamente. En caso de enfermedad avanzada puede evidenciarse caquexia tumoral (figura 20) (Hermo et al., 2005).



Figura 19:

Osteoartropatía hipertrófica.
Fuente: Propia (2019)



Figura 20:

Caquexia tumoral.
Fuente: Cartagena Albertus (2011)

El carcinoma mamario inflamatorio tiene características propias; por lo general afecta a varias glándulas, presenta una inflamación difusa con poca demarcación entre el tejido anormal y el sano que suelen presentarse calientes, dolorosos y ulcerados (figura 21). También ocasionan, en muchas oportunidades, edema por oclusión de los vasos linfáticos (Hermo et al., 2005; Fossum et al., 2009).



Figura 21:

Carcinoma inflamatorio.

Fuente: *Cartagena Albertus (2011)*

En el caso de las gatas casi siempre llegan a consulta cuando están muy avanzados, no solo porque pueden pasar inadvertidos por los propietarios y más en gatas de pelo largo, sino también, porque son de rápido crecimiento. Generalmente se encuentran varias mamas afectadas y no es raro que esté involucrada toda una hilera mamaria o incluso ambas. Los tumores en esta especie no son muy circunscriptos, a diferencia de lo que sucede generalmente en los caninos, son de consistencia firme y, debido a la alta velocidad de crecimiento, rápidamente pueden encontrarse lesiones ulceradas o fistulas en la piel de las mamas afectadas (figura 22) (Cartagena Albertus,

2011; Flores & Cattaneo, 2001). Son tumores que metastatizan con rapidez en ganglios linfáticos regionales y pulmones, por eso en la mayoría de los casos, cuando llegan a la consulta, los ganglios axilares o inguinales ya se encuentran afectados al momento de la consulta, aunque también pueden verse afectados los esternales; si bien es frecuente la anastomosis del drenaje linfático torácico con el abdominal, no lo es con los del otro lado de la línea media (Cartagena Albertus, 2011; Fossum et al., 2009).



Figura 22:

Tumor de mama ulcerado en gata.
Fuente: Morales Mendoza (2013)

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN (RADIOGRAFÍA, ECOGRAFÍA)

RADIOGRAFÍA

Debe realizarse radiografías torácicas (tres proyecciones) en busca de alteraciones compatibles con lesiones metastásicas en pulmón; con este método se logran detectar lesiones mayores de 8 mm de diámetro (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014). El 25%-50% de los perros con tumores mamarios malignos al momento del diagnóstico presentan metástasis torácica y los gatos, además pueden presentar derrame pleural (figura 23) (Fossum et al., 2009).

Radiografías abdominales pueden realizarse para evaluar el tamaño de los ganglios linfáticos ilíacos, sobre todo cuando las neoplasias se ubican en las glándulas mamarias caudales (Fossum et al., 2009); también podrían detectarse algunas lesiones metastásicas en órganos internos, como por ejemplo el hígado (Parraga Loyola, 2019). Las radiografías del esqueleto apendicular están indicadas en caso de sospecha de metastásis óseas (Suárez Bonnet, 2011).

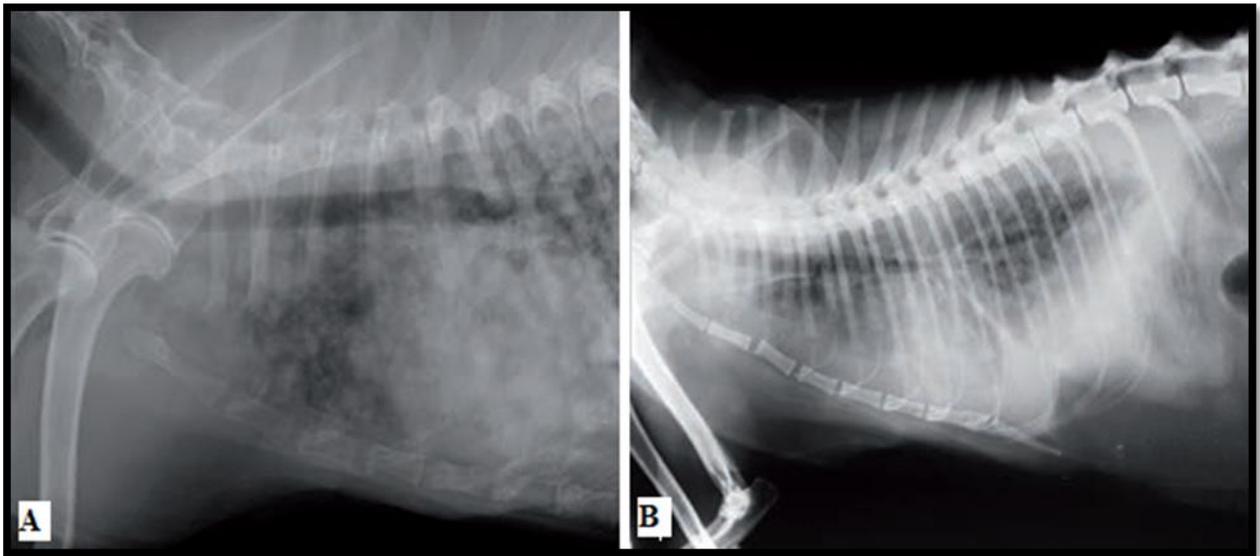


Figura 23:

Imágenes radiográficas de tórax: A) Lesiones metastásicas pulmonares de un carcinoma mamario en perra. B) Derrame pleural por metástasis a pleura de un carcinoma mamario en gata.

Fuente: Cartagena Albertus (2011)

ECOGRAFÍA

La ecografía abdominal es usada principalmente en busca de metástasis abdominales.

OTROS

Tomografía computarizada o Resonancia magnética pueden estar indicadas en caso de sospecha clínica de metástasis en otras localizaciones (Suárez Bonnet, 2011) como por ej. cerebro.

DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

El examen citológico no sirve como método para la realización de un diagnóstico definitivo ya que no siempre permite diferenciar entre tumor benigno y maligno, sino tampoco entre tumores benignos o malignos de origen epitelial; pero sirve para hacer una aproximación diagnóstica al permitir diferenciar de otras lesiones como mastitis, quistes mamarios, mastocitomas, hiperplasia fibroepitelial benigna de la gata; (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014; Hermo et al., 2005; Cartagena Albertus, 2011). Para que un tumor mamario sea considerado como maligno deben evidenciarse diez criterios citológicos de malignidad, que es la cantidad que se correlaciona significativamente con conclusiones histopatológicas de malignidad (Hermo et al., 2005). En el anexo I se describen los distintos criterios citológicos de malignidad.

Como en un mismo animal pueden presentarse más de un tumor y estos pueden ser de distinto comportamiento biológico, deberán tomarse muestras de cada masa por separado.

Cartagena Albertus (2011) considera a la citología como una práctica limitada en las perras, porque el grado de malignidad puede variar de una zona a otra del mismo tumor, sobre todo si éste es de gran tamaño; en cambio en las gatas, considera que es más útil, porque no hay tantas variaciones, sólo hay que evitar la zona central del tumor a la hora de la toma de muestra porque son tumores que generalmente se necrosan en esta especie.

El examen citológico de los ganglios regionales agrandados es fundamental para la detección de metástasis regional, lo que ayuda a determinar el estadio del proceso (Fossum et al., 2009).

También debe evaluarse el líquido pleural en caso de derrame para poder establecer su relación con la presencia de tumores primarios en mama (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014).

PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay ninguna prueba de laboratorio que sea confirmatoria, pero sí son importantes para evaluar el estado general de paciente y con eso determinar posibles tratamientos, ya que permiten identificar problemas en los distintos órganos o síndromes paraneoplásicos. Las pruebas que deberían solicitarse son: hemograma completo, bioquímica sanguínea, urianálisis. Estos deben reevaluarse, si se decide hacer tratamiento, durante y después del mismo (Fossum et al., 2009; Parraga Loyola, 2019).

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO:

El estudio histopatológico es el método de elección para la confirmación del diagnóstico (Herme et al., 2005), brinda información específica sobre el tipo de tumor, lo que permite conocer el potencial metastásico de la neoplasias y planificar el tratamiento ya que no todos se resuelven con el tratamiento quirúrgico solamente (Parraga Loyola, 2019).

La toma de biopsia conviene que sea escisional ya que no solo aporta tejido para una evaluación completa, sino que a su vez puede ser terapéutica en caso de tumores benignos y de algunos malignos si no se han infiltrado; también es importante incorporar la evaluación de los ganglios regionales en busca de invasión metastásica (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014).

El problema de la realización de este tipo de diagnóstico es la escasez de profesionales que realicen estudios histopatológicos, pero a la vez se suma el costo del mismo y, en el caso de las perras, la necesidad de realizar varias muestras si se presenta más de un tumor en un mismo animal, ya que éstos pueden ser de distintos tipos.

2.1.4. CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA DE NEOPLASIAS Y DISPLASIAS MAMARIAS DE LOS ANIMALES

Existen varias clasificaciones de los tumores mamarios en base a sus características histopatológicas. La más aceptada, por la mayoría de los patólogos, era la propuesta por la OMS (Organización Mundial de la Salud), quien propuso una primera clasificación en 1974 y luego, en 1999 fue modificada (anexo II). Pero Goldschmidt y otros, en 2010 proponen, a partir de las anteriores, una nueva clasificación (tabla 4) que está teniendo amplia utilización, donde reclasifican algunos de los tumores separándolos del grupo en el que estaban incluidos, quedando como una entidad específica e incorporan nuevos subtipos. La importancia de poder clasificarlos radica en el valor pronóstico que posee cada uno.

Tabla 4:

Nueva clasificación histológica propuesta por Goldschmidt y otros en 2010

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PROPUESTA: 2010	
1. Neoplasias epiteliales malignas:	
●	Carcinoma in situ
●	Carcinoma simple
a.	Tubular (el más común de los carcinomas)
b.	Tubulopapilar
c.	Quístico-papilar
d.	Cribiforme (antes incorporado en carcinoma in situ)
●	Carcinoma micropapilar invasivo (nuevo)
●	Carcinoma sólido

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PROPUESTA: 2010

- **Comedocarcinoma** (antes incorporado en carcinoma in situ)
 - **Carcinoma anaplásico**
 - **Carcinoma que surge en un adenoma complejo / tumor mixto** (la contraparte benigna todavía es detectable en la sección)
 - **Carcinoma de tipo complejo** (el componente epitelial es maligno y el mioepitelial es benigno)
 - **Carcinoma y mioepitelioma maligno** (los componentes epitelial y mioepitelial son malignos) (nuevo)
 - Carcinoma de tipo mixto (el componente epitelial es maligno; el componente mesenquimatoso mioepitelial es benigno; y el componente mesenquimatoso es cartílago o hueso)
 - Carcinoma ductal (contraparte maligna del adenoma ductal)
 - **Carcinoma papilar intraductal** (contraparte maligna del adenoma papilar intraductal)
2. **Neoplasias epiteliales malignas: tipos especiales**
- Carcinoma de células escamosas
 - **Carcinoma adenoescamoso**
 - Carcinoma mucinoso
 - Carcinoma rico en lípidos (secretor)
 - Carcinomas de células fusiformes
 - Mioepitelioma maligno
 - Carcinoma de células escamosas: variante de células fusiformes
 - Variante de carcinoma-células fusiformes
 - Carcinoma inflamatorio
3. **Neoplasias mesenquimatosas malignas: sarcomas**
- Osteosarcoma (el más común de los sarcomas)
 - Condrosarcoma
 - Fibrosarcoma
 - Hemangiosarcoma
 - Otros sarcomas
4. **Carcinosarcoma: Tumor mamario mixto maligno**
5. **Neoplasias benignas:**
- **Adenoma: simple**
 - Adenoma papilar intraductal (antes papiloma del conducto)
 - Adenoma ductal (antes adenoma basaloide)
 - Con diferenciación escamosa (gránulos queratohialinos)
 - Fibroadenoma
 - Mioepitelioma
 - **Adenoma complejo** (adenomioepitelioma)
 - **Tumor mixto benigno**
6. **Hiperplasia / Displasia:**
- Ectasia del conducto
 - Hiperplasia lobulillar (adenosis)
 - Regular
 - Con actividad secretora (lactancia)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PROPUESTA: 2010

- Con fibrosis-tejido conectivo fibroso interlobulillar
- Con atipia
- Eiteliosis
- Papilomatosis
- Cambio fibroadenomatoso
- Ginecomastia

7. Neoplasias del pezón

- Adenoma
- Carcinoma
- Carcinoma con infiltración epidérmica (enfermedad similar a Paget)

8. Hiperplasia / displasia del pezón

- Melanosis de la piel del pezón

Nota: los que se encuentran en negrita son las neoplasias más frecuentes según un estudio realizado por Rasotto y otros (2017). Fuente: Goldschmid y otros (2011)

En el anexo III se describen las características de cada uno de los tipos en base a esta última clasificación.

En comparación con la especie canina, los tumores mamarios felinos son mucho menos heterogéneos y predominan las neoplasias malignas simples, siendo raras las benignas y no está claro si existen tumores complejos y mixtos en el felino (Zappulli et al., 2013).

2.1.5. ESTADIFICACIÓN: Clasificación clínica de los pacientes

De los datos obtenidos sobre tamaño del tumor, estado de los linfonódulos regionales y la presencia o no de metástasis a distancia se le adjudica a los pacientes un estadio clínico, el cual, como se mencionó anteriormente, tiene valor pronóstico y permite planificar opciones de tratamiento. Para la estadificación se emplea el sistema TNM (tamaño del Tumor, estado del Nódulo linfático, Metástasis a distancia) propuesto por la Organización Mundial de la Salud que

permite la clasificación de los pacientes en 5 estadios clínicos (Benavente, 2018), el cual para las neoplasias mamarias tiene los siguientes criterios:

- **T** (tamaño del tumor primario): T1: menor a 3 cm; T2: entre 3 y 5 cm; T3: mayor a 5 cm.
- **N** (estado del linfonódulo regional): N0: sin metástasis; N1: metástasis presente (por citología o histopatología).
- **M** (Metástasis a distancia): M0: no existen metástasis detectables; M1: metástasis detectables.

De la combinación de las características del sistema TNM surge la clasificación clínica o estadificación (tabla 5).

Tabla 5:

Clasificación clínica de los tumores mamarios: Sistema de estadificación de la OMS modificado

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

Fuente: Sorenmo, Rasotto, Zappulli, & Goldschmidt (2011)

El mayor tamaño de los tumores está relacionado con estadios más avanzados, porque poseen menor concentración de receptores de estrógenos y progesterona, lo que indica un patrón de crecimiento autónomo (Torres, 2009).

2.1.6. TRATAMIENTO

La elección del tratamiento dependerá del estadio clínico (extensión de la enfermedad), edad y estado general del animal. Lo recomendado, para la mayoría de los tumores mamarios, es el tratamiento quirúrgico, el cual puede acompañarse de quimioterapia o radioterapia como coadyuvante. A éstos hay que sumarle un tratamiento paliativo (analgésicos postquirúrgicos, antieméticos para contrarrestar los efectos adversos de la quimioterapia y, suplementos alimenticios y estimulantes del apetito que faciliten la recuperación y/o prevención de la pérdida de peso durante la terapia) y un tratamiento de las enfermedades subyacentes y posibles complicaciones. (Cartagena Albertus, 2011).

Si bien el tratamiento de elección es el quirúrgico, éste no asegura la cura en el caso de tumores malignos, ya que no siempre se logra extraer con un buen margen de seguridad, sumado al hecho que, durante la manipulación del tumor en la cirugía se puede producir la liberación de células tumorales viables hacia la circulación sanguínea o los ganglios regionales. Es por eso que, para los pacientes con estadio clínico III o más, se recomienda terapia adyuvante, aunque no hay muchos estudios documentados sobre el efecto de la quimioterapia en la sobrevida del paciente (Torres, 2009).

La cirugía no sólo está contraindicada en el caso de carcinoma inflamatorio, debido a la dehiscencia de la herida, coagulación intravascular diseminada y/o edema de las extremidades, que pueden complicar la recuperación quirúrgica, sino también, en casos de metástasis a distancia, donde no se puede aumentar la expectativa de vida (Fossum et al., 2009; Cartagena Albertus, 2011; Lipa Cristobal, 2018).

Según Cartagena Albertus (2011) y Fossum et al. (2009) los procedimientos quirúrgicos que se pueden realizar son los siguientes:

- **Nodulectomía o lumpectomía o mastectomía parcial:** extirpación del nódulo y tejido mamario, aparentemente normal que lo rodea, sin eliminar la glándula por completo. Sólo recomendado para tumores únicos de no más de 0,5 cm de diámetro, bien circunscritos, no adheridos y sin afección de ganglios regionales.
- **Mastectomía local o simple:** extirpación de la mama que contiene el tumor. Se recomienda en casos de nódulos menores a 1 cm de diámetro que afectan el área central de la glándula o cuando el tumor afecta a la mayoría del tejido de la misma.
- **Mastectomía regional:** extirpación de la glándula mamaria afectada y las adyacentes, que se encuentran unidas por el mismo drenaje linfático. Es indicada para cuando el tumor es mayor a 3 cm o cuando se encuentran afectadas dos o más mamas adyacentes en la cadena mamaria o cuando el tumor se localiza entre dos glándulas. Se deben extraer también los ganglios linfáticos de drenaje si éstos se encuentran aumentados de tamaño, salvo en el caso del inguinal superficial que siempre debe extraerse (si el/los tumor/es involucran su drenaje).
- **Hemimastectomía completa o mastectomía unilateral:** extirpación total de la cadena mamaria afectada por el/los tumor/es. Es recomendada cuando existen numerosos tumores que afectan a toda la cadena mamaria o en casos de tumores de gran tamaño, ulcerados, adheridos a la piel o infiltrados en planos profundos. Para los ganglios linfáticos deben tenerse las mismas consideraciones que en el caso de mastectomía regional.

- **Mastectomía bilateral:** extirpación de ambas cadenas mamarias. Se realiza cuando hay numerosas masas en ambas cadenas. Se prefiere dos mastectomías unilaterales en etapas, ya que el cierre de la piel puede ser complicado o hasta imposible y es por eso que la bilateral no está recomendada.

La selección de la técnica para extirpar el tumor depende del tamaño del mismo, localización y consistencia, estado del paciente y preferencias del cirujano (Fossum et al., 2009). En el caso de las gatas se requiere un tratamiento agresivo ya que en ellas los carcinomas son invasivos y presentan una tasa de afección linfática muy alta; debe extirparse la cadena afectada con amplios márgenes quirúrgicos y aun así no se asegura eficacia del tratamiento, debido a la rápida extensión metastásica, pero al menos se reduce la recurrencia local y se amplía el tiempo de supervivencia. (Cartagena Albertus, 2011).

La ovariectomía en conjunto con la extracción del tumor no evitará el desarrollo de nuevos tumores o metástasis, pero si eliminará la influencia hormonal sobre los existentes que posean receptores hormonales, pudiendo aumentar la expectativa de vida. Cuando se decide realizarla, debe hacerse antes de la mastectomía para evitar que las células tumorales se propaguen por el abdomen (Leitão, 2015).

QUIMIOTERAPIA

Es un tratamiento que consiste en una combinación o no de ciertos fármacos, que matan las células cancerígenas, en donde se puede utilizar una serie de protocolos para permitir mejorar la calidad de vida del paciente.

La quimioterapia es utilizada previa a la cirugía, como único tratamiento en pacientes con carcinoma inflamatorio o como adyuvante tras la cirugía en animales con pronóstico malo (Cartagena Albertus, 2011). Como adyuvante de la cirugía, es recomendada siempre que haya metástasis, (independientemente del tipo tumor) y en aquellos pacientes que por histopatología se les haya diagnosticado carcinoma sólido, carcinoma micropapilar, carcinoma anaplásico o carcinosarcoma, incluso cuando no haya evidencia de metástasis (Leitão, 2015).

Existen diferentes protocolos propuestos y las drogas que se han utilizado son doxorubicina, mitoxantrona, vincristina, ciclofosfamida y 5-fluoracilo (Cartagena Albertus, 2011). Leitão (2015) sugiere, en base a lo expuesto en distintas literaturas, el uso de doxorubicina asociada a ciclofosfamida o la utilización de cisplatino o carboplatino como fármacos únicos y expone que se necesitan más estudios para determinar un protocolo eficaz. Pero en varios ensayos se describe un aumento en la supervivencia o en respuestas parciales en los animales tratados con diversos agentes quimioterápicos (Alzate Gaviria, 2015)

En el caso de los felinos, debido a la alta tasa de metástasis del carcinoma mamario, la quimioterapia como adyuvante de la cirugía es lo recomendado para ampliar la supervivencia. La doxorubicina parece ser la droga de elección hasta este momento (Cartagena Albertus, 2011).

TRATAMIENTO CON ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

Al protocolo de quimioterapia se le puede incluir un Aine inhibidor selectivo de Cox-2 (firocoxib, meloxicam, etc.) ya que se demostró que un poco más de la mitad de los tumores malignos expresan Cox-2, cosa que el tejido mamario normal no lo hace. El uso de estos Aines no

sólo pueden servir en el tratamiento, sino también en la prevención de nuevas lesiones (Cartagena Albertus, 2011; Alzate Gaviria, 2015).

En el caso de carcinomas inflamatorios su uso es ideal porque, además de las propiedades descritas, provocan un control eficaz del dolor (Leitão, 2015).

RADIOTERAPIA

Es un tratamiento local, que utiliza ondas de alta energía (rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones) que actúan sobre el ADN de las células provocándole pequeñas roturas que evitan que las células cancerosas crezcan y se dividan, ocasionándoles la muerte (American Cancer Society, 2019). Debido a la ubicación anatómica de las glándulas mamarias la radioterapia conlleva un alto riesgo de efectos secundarios sobre los órganos abdominales (Lipa Cristobal, 2018).

Puede indicarse previo a la cirugía para reducir el tamaño del tumor, facilitando así el procedimiento o postcirugía, para evitar recidivas en caso de sospechar que el procedimiento no haya eliminado toda la masa. También estaría indicada en casos de tumores inoperables como el carcinoma inflamatorio o metástasis óseas (Cartagena Albertus, 2011; Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014; Lipa Cristobal, 2018). Como ocurre con la quimioterapia, no existe información disponible sobre la utilidad de la radiación (Alzate Gaviria, 2015).

Su aplicación no solo está limitada por su alto costo sino también por la necesidad de aplicarla en unas instalaciones determinadas, las cuales se ubican en grandes centros urbanos por lo que no están al alcance de todos los pacientes.

TRATAMIENTO HORMONAL

El uso de antiestrógenos como es tamoxifeno no es recomendado debido a los efectos secundarios que provocan al actuar sobre los receptores uterinos y vaginales (metritis, piómetra e hiperplasia vaginal, edematización de la vulva, incontinencia urinaria) y su efecto benéfico está sujeto a la cantidad de receptores de estrógenos que posea el tumor, cantidad que suele ser escasa o nula en los tumores con alto grado de malignidad (Cartagena Albertus, 2011; Torres, 2009; Lipa Cristobal, 2018).

Otros fármacos antihormonales son los antiprogéstágenos, como el aglepristone que, al competir por los receptores de progesterona evitan que ésta desarrolle sus efectos proliferativos, demostrando así su efecto antitumoral y antimetastásico en cáncer de mama. Este antiprogéstágeno demostró ser seguro, su uso no evidenció efectos colaterales, por eso es que el aglepristone surge “como potencial adyuvante en el tratamiento de perras con tumores de mama” (Torres, 2009). Igual que los antiestrógenos, su eficacia depende de la concentración de receptores que posea el tumor, lo que debería diagnosticarse con inmunohistoquímica. Lo que hay que tener en cuenta es que si bien, la esterilización temprana reduce el riesgo de desarrollo de tumores mamarios, de presentarse éstos en su gran mayoría son malignos, carentes de receptores hormonales, por lo que tratamientos con antiprogéstágenos como adyuvantes de la cirugía, no serán efectivos (Vaquero et al., 2017).

Los antiprolactínicos, como la cabergolina, pueden ser usados en tumores con secreción láctea semanas antes de la cirugía porque dificultan la posterior evaluación de la neoplasia (Hermo, García, Torres, & Gobello, 2005; Parraga Loyola, 2019).

Algunos estudios han demostrado que el uso de desmopresina (análogo sintético de la hormona antidiurética con propiedades hemostáticas) pre y poscirugía aumenta significativamente la supervivencia en animales en estadio III y IV (Cartagena Albertus, 2011). La manipulación quirúrgica de un tumor puede provocar la diseminación local, regional o distante de las células tumorales, lo que se ve inhibido por la administración perioperatoria de la desmopresina, frenando la progresión tumoral (colonización pulmonar y de los ganglios linfáticos) luego de la cirugía, al promover la apoptosis de las células tumorales. También, dado el efecto movilizante de las drogas citotóxicas sobre las células cancerígenas, la desmopresina también puede administrarse junto al protocolo de quimioterapia ya que puede disminuir el implante de las células metastásicas (Torres, 2009).

DIETA

Una dieta pobre en grasas ayuda a prolongar el tiempo de supervivencia del individuo, ya que disminuye la disponibilidad de los lípidos necesarios, no sólo para la producción de hormonas sexuales sino también para la formación de membranas citoplasmáticas por parte de las células cancerígenas al dividirse (Velandia Ríos & Hartmann Aguilera, 2014; Hermo et al., 2005).

OTROS

Hay estudios de otras opciones de tratamientos, como por ejemplo el uso de inhibidores sintéticos de metaloproteasas, proteínas que permiten la invasión (batimastar, doxiciclina); inhibidores de la síntesis del colesterol que no sólo limitan la proliferación de las células tumorales sino que también inhiben los distintos procesos que le sirven a las células para producir metástasis (lovastatina); inmunoestimulantes para incentivar el sistema inmune posibilitando la inhibición del crecimiento tumoral (levamisol), entre otros (Hermo et al., 2005).

2.1.7. PRONÓSTICO

El pronóstico se establece principalmente en función al tipo, grado y estadio del tumor, aunque existen también ciertos criterios al examen clínico que se asocian a mejor o peor pronóstico.

La importancia de definir un pronóstico se justifica en que permite predecir lo mejor posible la aparición de recidivas y/o metástasis, lo que en la práctica implica establecer el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia total del animal después de la extracción del tumor (Hermo et al., 2005; Cartagena Albertus, 2011). Los factores que intervienen son:

FACTORES CLÍNICOS

PROPIOS DEL ANIMAL

EDAD:

Los animales de edad avanzada al momento del diagnóstico se relacionan con un corto período de supervivencia, debido, según algunos estudios, a otras patologías añadidas (Benavente, 2018; Cartagena Albertus, 2011).

LOCALIZACIÓN Y NÚMERO DE NEOPLASIAS:

La localización no tiene influencia sobre el pronóstico, pero si el número, ya que se ha demostrado que a mayor número de tumores malignos menor tiempo libre de enfermedad (Hermo et al., 2005).

La mayoría de los perros presentan, al momento de la consulta, más de 1 tumor y de diferentes tamaños, lo que suele estar asociado con el grado de malignidad y por ende con la sobrevida (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000).

CICLOS ESTRALES:

Antecedentes de ciclos estrales de corta duración o bajo número de ciclos estrales por año, también se asocian a un peor pronóstico según algunos estudios (Cartagena Albertus, 2011).

DIETA Y CONDICIÓN CORPORAL:

Animales obesos suelen presentar peor pronóstico. Esto se deduce a partir de un estudio de supervivencia en que se analizó la dieta administrada durante el año anterior a la cirugía, en el cual se comprobó que una dieta rica en grasas y proteínas influenciaba negativamente en los resultados (Cartagena Albertus, 2011).

ESTERILIZACIÓN:

Los animales sometidos a la ovariectomía en el mismo momento o dentro de los 2 años anteriores a la ablación del tumor tienen un promedio de supervivencia mayor que aquellos que la

hayan realizado antes de ese tiempo o directamente no la hayan realizado (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000).

Hay varias publicaciones que indican que los perros esterilizados no sobreviven más que los intactos, esto se debería al hecho de que están basadas en estudios que no evaluaron específicamente los tipos histológicos de tumores con receptores de estrógenos positivos, tuvieron muy pocos casos o no se correlacionó el momento de la ovariectomía y el de la mastectomía con los tiempos de supervivencia (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000).

Según Sorenmo et al. (2000) un intervalo largo entre la ovariectomía y el desarrollo de tumores puede estar asociado con una disminución en la expresión de receptores de estrógenos y por ende a un menor beneficio de la esterilización, ya que un ambiente pobre en estrógenos (animal esterilizado) parece favorecer subclones negativos de receptores de estrógenos, mientras que un ambiente rico en estrógenos (animal intacto) favorecería subclones positivos para los mismos receptores.

PROPIOS DEL TUMOR

ESTADIO CLÍNICO:

Como se mencionó anteriormente el estadio clínico surge a partir de sistema TNM, y su determinación permite darle un valor pronóstico al paciente. “(...) perras que se encuentran en un estadio clínico avanzado (IV o V) tienen una esperanza de supervivencia significativamente menor comparado con aquellas en estadio clínico menos avanzado” (Benavente, 2018, p.24).

- **TAMAÑO DEL TUMOR:**

La presencia de, al menos un tumor maligno, de gran tamaño está relacionada con un tiempo libre de enfermedad y de sobrevida más corto, puesto que aquellos menores de 3 cm (T1) presentan mejor pronóstico que los de mayor tamaño (T2 y T3) (Herms et al., 2005; Lipa Cristobal, 2018).

Lipa Cristobal (2018) afirma:

Peña registró que las neoplasias de tamaño inferior a 1 cm se asocian con supervivencias del 100% a los dos años, los tumores de entre 1 y 2,9 cm con supervivencias del 80% aproximadamente y los tumores mayores de 3 cm con supervivencias del 60% aproximadamente a los dos años post cirugía. (p.53)

Cartagena Albertus (2011) manifiesta que tumores malignos de menos de 5 cm se corresponden con un promedio de supervivencia del 65% hasta los dos años post cirugía, mientras que en los casos en que el tamaño de la masa supera los 10 cm, éste se reduce al 20%.

Los tumores de menor tamaño son generalmente benignos a diferencia de los más grandes (cuanto más grande es el tumor mayor riesgo de que sea maligno), lo que refuerza la teoría de que muchos de los tumores mamarios benignos, se transforman con el tiempo en malignos (Sorenmo, Shofer, & Goldschmidt, 2000).

En gatas los tumores menores a 2 cm tienen menor recurrencia que los mayores a ese tamaño y los tumores mayores de 3 cm pronostican una sobrevida promedio de 6 meses, mientras que los que son inferiores a 2 cm pronostican 3 años (Fossum et al., 2009).

- **AFECCIÓN DE GANGLIOS LINFÁTICOS:**

La llegada de células tumorales a los linfonódulos regionales es un factor de pronóstico negativo, ya que se encuentran asociadas a incremento del riesgo de recurrencia (menor tiempo libre de enfermedad) y advierte la posibilidad de metástasis a distancia, acortando el tiempo de sobrevida (Hermo et al., 2005; Cartagena Albertus, 2011).

En un estudio realizado por Rasotto y otros (anexo V), los perros con invasión linfática tuvieron una sobrevida promedio de 7,1 meses versus 30,2 meses los que no tenían invasión (Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli, 2017).

- **METÁSTASIS:**

La presencia o no de metástasis es uno de los factores más importantes a tener en cuenta, la ausencia de ellas obviamente se asocia con un mejor pronóstico (Lipa Cristobal, 2018).

Fossum et al. (2009) afirma que:

La mayoría de los perros con tumores malignos y sin signos obvios de metástasis en el momento de la cirugía mueren o son eutanasiados en el plazo de 1-2 años, debido a problemas relacionados con el tumor. Los que presentan metástasis en el momento del diagnóstico tienen una supervivencia media más corta (5 meses frente a 28 meses). (p.734)

RITMO Y TIPO DE CRECIMIENTO:

Se ha relacionado con un peor pronóstico cuando el crecimiento es rápido e invasivo, lo que se puede reconocer por la fijación del tumor a la piel que lo rodea. Este tipo de crecimiento le da la posibilidad de alcanzar los vasos sanguíneos y linfáticos ocasionando metástasis y mayor tasa de recurrencia luego de la cirugía, acortando así el período de supervivencia (Cartagena Albertus,

2011). La tasa de crecimiento es subjetiva y, en la mayoría de los casos, está sujeta a la información que brinda el propietario, por lo que es un dato no muy confiable. Depende de lo observador que éste sea y del manto del animal entre otras cosas (Pérez Alenza, Peña, del Castillo, & Nieto, 2000).

ULCERACIÓN DE PIEL:

Los tumores que se ulceran son de peor pronóstico que los que no (Cartagena Albertus, 2011).

FACTORES HISTOLÓGICOS

TIPO HISTOLÓGICO:

El tipo histológico es uno de los factores pronósticos más importantes, junto con el tamaño del tumor (Cartagena Albertus, 2011).

Rasotto junto a otros investigadores en su estudio validaron la clasificación histopatológica del 2011 como un indicador de pronóstico (anexo V, tabla 12). De los tumores con mayor presentación, el carcinoma complejo y el tubular simple son los de mejor pronóstico, el tiempo medio de supervivencia supera los 2 años; en cambio el carcinoma anaplásico y el carcinosarcoma son los de peor pronóstico, con una sobrevivida promedio de menos de 6 meses.

Los carcinomas in situ y los complejos son, dentro de las neoplasias malignas, los de mejor pronóstico (Benavente, 2018); parece ser que las células mioepiteliales tienen efectos inhibidores del crecimiento, invasión y angiogénesis y por eso las neoplasias complejas (componente epitelial más mioepitelial) tienen mejor pronóstico que las simples. Los sarcomas junto al carcinoma inflamatorio, son de peor pronóstico, presentan una alta probabilidad de metástasis y bajos tiempos

libres de enfermedad y sobrevida total (Hermo et al., 2005; Lipa Cristobal, 2018). Benavente (2018) afirma que: “el carcinoma inflamatorio es el de peor pronóstico, y es considerado el tumor más agresivo, con un promedio de sobrevida de 25 días tras el diagnóstico” (p.24).

Las neoplasias benignas son de buen pronóstico siempre que hayan sido eliminadas completamente, porque si no puede ocurrir que progresen hacia un tumor maligno (Benavente, 2018).

GRADO HISTOLOGICO DE MALIGNIDAD:

Se conoce como grado histológico el puntaje asignado a una neoplasia en función de la evaluación morfológica de su grado de diferenciación (Diessler, 2009). En el anexo IV se describe los criterios que se tienen en cuenta para determinar el grado que se le asignará a las neoplasias según sus características.

“El grado I indica que el tumor es bien diferenciado y, por ende, menos agresivo y con mejor pronóstico que los tumores de grado II (moderadamente diferenciados) y grado III (pobrementemente diferenciados)” (Benavente, 2018, p.25).

En el estudio realizado por Rasotto y otros (anexo V, tabla 15) los tumores de grado III son los que presentan peor pronóstico y tuvieron un promedio de sobrevida de 7,8 meses y un riesgo de muerte 7,1 veces mayor en comparación con el grado I. Los tumores de grado I y grado II se comportaron de manera similar entre sí y, presentaron mejor pronóstico: una supervivencia

prolongada específica del tumor, el promedio de sobrevida fue de 30, 3 meses para el grado I y 33,4 meses para el grado II (Rasotto et al., 2017).

OTROS

MÁRGENES QUIRÚRGICOS:

Si bien Cartagena Albertus (2011) afirma que los márgenes histológicamente libres de tumor tienen importancia en el pronóstico de supervivencia, Rasotto et al. (2017) demostraron que el hecho de que los márgenes quirúrgicos presenten o no infiltrado de células neoplásicas no influye en los que respecta a metástasis a distancia y sobrevida global, pero sí en la tasa de recidiva local (anexo V, tabla 16).

Estas casi “no” diferencias entre márgenes no libres y libres de tumor, quizá pueda deberse al hecho que en el momento de la cirugía ya había desprendimiento de células tumorales que invadieron vasos linfáticos y/o sanguíneos diseminándose así hacia el resto del organismo (Rasotto et al., 2017).

RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y PROGESTERONA:

La cantidad de receptores de estrógenos y/o progesterona en el tejido tumoral mamario es un factor pronóstico y se detectan por técnicas inmunohistoquímicas, la presencia de ellos se asocia a un mejor pronóstico, mayor tiempo libre de enfermedad y a una mayor supervivencia.

Como se mencionó anteriormente la presencia de estos receptores es mayor en los tumores benignos que en los malignos, es por eso que es más frecuente encontrarlos en tumores menores

de 3 cm, sin metástasis y en los grados I/II (Benavente, 2018; Cartagena Albertus, 2011). Los receptores que más se van perdiendo a medida que avanza la malignidad de los tumores, son los receptores de estrógenos, por lo que la falta de expresión de ellos está asociado a un comportamiento más agresivo y por ende a un peor pronóstico (Cartagena Albertus, 2011)

ACTIVIDAD PROLIFERATIVA:

Se determina a través de la técnica de citometría de flujo, a partir de la cual se conoce el contenido de ADN y se establece la ploidía del tumor (cantidad de cromosomas que contienen las células), la aneuploidía (cantidad anormal de cromosomas) que es más frecuente en los tumores malignos que en los benignos, lo que se asocia con peor pronóstico (Cartagena Albertus, 2011).

También por citometría se puede determinar la fracción de la fase S de un tumor (fase del ciclo celular en la que el ADN se replica), por lo tanto determina el índice de proliferación celular, que relaciona proporcionalmente con el pronóstico del mismo (Cartagena Albertus, 2011).

2.1.8. PREVENCIÓN

De todos los factores que influyen en el desarrollo de tumores mamarios, sólo algunos se pueden modificar para reducir al mínimo el riesgo de que se produzcan y son los factores hormonales y la dieta junto al estado corporal.

ESTERILIZACIÓN

Como ya ha sido mencionado, las hormonas esteroideas (estrógenos y progesterona) son la principal causa del desarrollo de tumores mamarios, es por eso que, sacando la influencia

hormonal, se reduce el riesgo de aparición. Las acciones fundamentales por las cuales se logra prevenir son las siguientes (Leitão, 2015):

- 1) Impidiendo el desarrollo de la glándula mamaria antes que comience la pubertad, así no hay acción de los estrógenos que, junto con la hormona del crecimiento y los esteroides suprarrenales, iniciaría la proliferación de sistema de conductos.
- 2) Inhibiendo la producción de progesterona y estrógeno, hormonas esteroides, que actúan como iniciadores y promotores del desarrollo de las neoplasias mamarias.
- 3) Impidiendo el aumento de progesterona y prolactina durante el diestro, que estimulan el desarrollo de los alvéolos mamarios.
- 4) Eliminando, en animales que no están destinados a reproducción, la necesidad de recurrir a la administración de anticonceptivos, como el acetato de medroxiprogesterona, que son los que aumentan aún más el riesgo de desarrollo de estas neoplasias.

En varias revisiones bibliográficas, se menciona que el efecto protector varía según la etapa en la que se realiza la castración; así en perras que fueron intervenidas antes del primer celo se reduce el riesgo de desarrollar neoplasia mamaria al 0,5% (para Fossum es del 0,05%) en comparación con las perras enteras, éste aumenta al 8% después del primer estro y al 26% después del segundo. En tanto, en las gatas, si éstas son esterilizadas antes de los 6 meses de edad, el riesgo de desarrollar tumores de mama es del 9%, del 14% si es entre los 7 meses y el año y del 89% si ocurre entre éste y los 2 años.

Estas variaciones en el porcentaje de riesgo ponen en evidencia que el inicio del desarrollo de tumor mamario está dado en los primeros años de vida. Algunos estudios determinan que después

del tercer celo, en el caso de las perras y de los 2 años, en el caso de las gatas, la cirugía parece no tener ningún efecto protector; sin embargo, otros han mostrado que una castración tardía puede proporcionar alguna protección (Suárez Bonnet, 2011).

Si bien el riesgo de desarrollar tumores mamarios es significativamente menor si la esterilización se realiza antes del primer celo, actualmente se recomienda realizar este procedimiento entre el primer y segundo celo dado los efectos indeseables que pueden aparecer de realizarla en forma precoz (Parraga Loyola, 2019). La castración tiene numerosos pros y contras y no es el objetivo de este informe profundizar en ellos, pero sí hacer mención en los que están vinculados con la realización temprana o no de aquella. En la cumbre veterinaria de Málaga, España (Vet Summit, 2017) se expusieron todos, pero los que tienen que ver con el momento de realización de la castración son los siguientes:

- Incontinencia urinaria: los estrógenos son responsables del correcto funcionamiento de los músculos de la vejiga de la orina y del esfínter uretral, por lo que la edad de la castración influye significativamente. Así los animales que son castrados antes de los 3 meses de edad tienen un 13% de probabilidad de desarrollarla comparado con un 5% si la castración se realiza después de los 3 meses; a partir del año la castración no influye.
- Infección urinaria persistente (cistitis): las hembras castradas antes del primer celo tienen más riesgo de sufrir infecciones de las vías urinarias bajas en forma persistente.
- Inmadurez de los órganos genitales: existe un mayor riesgo de vaginitis y la frecuencia de presentación aumenta en perras castradas antes de la pubertad.
- Alteraciones ortopédicas: Los estrógenos influyen en el crecimiento de los huesos, por lo que la castración temprana supondrá un retraso en el cierre de las fisis óseas y por consiguiente los

huesos crecerán más de lo normal (la tasa de crecimiento es igual, sólo que durante más tiempo). Este hecho, unido al aumento de peso frecuente en los animales castrados, puede conllevar teóricamente a una mayor presentación de patologías articulares (displasias), fracturas óseas, rotura de ligamento cruzado anterior, etc. Hay gran controversia al respecto y no existe actualmente una evidencia científica claramente definida al respecto.

- Comportamientos que empeoran con la castración, sobre todo cuando se realiza antes de los 6 meses: miedo a tormentas, ruidos, disparo; ansiedad por separación; hiperactividad, excitabilidad; timidez, micción por sumisión.

DIETA

Es necesario mantener una dieta cuidadosa con el fin de evitar que la perra se vuelva obesa, sobre todo dentro del 1er año de edad, por lo que la alimentación debería ser baja en grasas. También debe considerarse que debe haber un consumo reducido de carnes rojas (vacuna y porcina), ya que éstas poseen ácidos grasos poliinsaturados de cadenas largas n-6, reconocidas por acrecentar el riesgo de cáncer y acelerar el crecimiento tumoral comparados con los n-3 (Alzate Gaviria, 2015).

3. CAPÍTULO 3

3.1. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

El día 23 de agosto del 2019 en el HEMEVE se presentó a consulta una hembra canina esterilizada a los 1 ½ - 2 años de edad, mestiza, de tamaño grande, pelaje marrón claro, 16 años de edad, con 32 kg de peso que responde al nombre de Linda (figura 24).



Figura 24:

Foto de Linda, hembra canina de 16 años.

Fuente: Propia

Linda, que se encuentra registrada en dicho hospital bajo la historia clínica (H.C) N° 479, había sido atendida en noviembre del 2017 por la presencia de una masa en la axila izquierda del tamaño de una palma de mano y la de otra masa pequeña en mama inguinal derecha, ambas subcutáneas,

firmes al tacto e indoloras. Se recomendó la realización de un examen citológico, el cual no fue realizado, desconociéndose el motivo. El estado general era bueno.

Cuando se presenta en agosto del 2019, el propietario comenta que esas masas han aumentado muy poco de tamaño. Al examen clínico como hallazgos importantes se registró la presencia de 3 masas ovaladas subcutáneas, no adheridas a musculatura, de consistencia semidura, firmes e indoloras; una en la axila izquierda de unos 10 x 5 x 3 cm (figura 25) y dos pequeñas, una en región inguinal derecha y la otra en izquierda (ésta no se encontraba en los registros del 2017), siendo el estado general de la paciente bueno.



Figura 25:

Foto de masa en axila izquierda de unos 10 x 5 x 3 cm.

Fuente: Propia

Se hizo un examen citológico de la masa de mayor tamaño para lo cual se realizó aspiración con aguja fina (figura 26), extendido y tinción con Giemsa; en ese momento no se tuvo en cuenta hacer también examen citológico del ganglio linfático regional, lo que es un error nuestro. De la

evaluación citológica se determinó que se trataba de una neoplasia con elevados criterios de malignidad, de origen mesenquimatoso, sugerente con fibrosarcoma mamario (figura 27).



Figura 26:

Foto de realización de toma de muestra por la técnica de punción con aguja fina (PAFF).

Fuente: Propia

HOSPITAL ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
UNRN
Sede Alto Valle-Valle Medio

INFORME CITOLOGÍA N° 1-

Historia clínica N°: 479 Fecha de ingreso: 24-08-2019
 Apellido y nombre: [REDACTED] Domicilio: [REDACTED]
 Ciudad: Choele choel TE cel: [REDACTED]
 Nombre paciente: LINDA
 Especie: Canino Raza: Mestizo Sexo: Hembra Edad: 10-A (16 años)

Veterinario: ~~Ernesto Chavez~~ (Silvina Busson)

Muestra: Aspirado por aguja fina de masa mamaria
 Técnica de Tinción: Giemsa

Observación:
 Células de forma ahusadas, fusiformes, que presentan criterios de malignidad: anisocitosis, macrocitosis, macrocariosis y elevada relación núcleo:citoplasma, basofilia citoplasmática, nucléolos prominentes, multinucleación.
 Células redondas formando racimos con criterios de malignidad leves.

Diagnóstico: Consistente con neoplasia con elevados criterios de malignidad de origen mesenquimático, sugerente de fibrosarcoma mamario

Firma y aclaración
 HOSPITAL ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA-Sede AVVM-UNRN
 Malinche 1086 (Ruta 22 Km 998), Choele Choel, Río Negro, Argentina
 Celular: (+54 9 2920) 414556

Figura 27:

Foto del informe del examen citológico donde se evidencia distintos criterios de malignidad en las células presentes.

Fuente: HEMEVE

Se le realizó placa de tórax, constatándose la ausencia de metástasis pulmonar (figura 28).

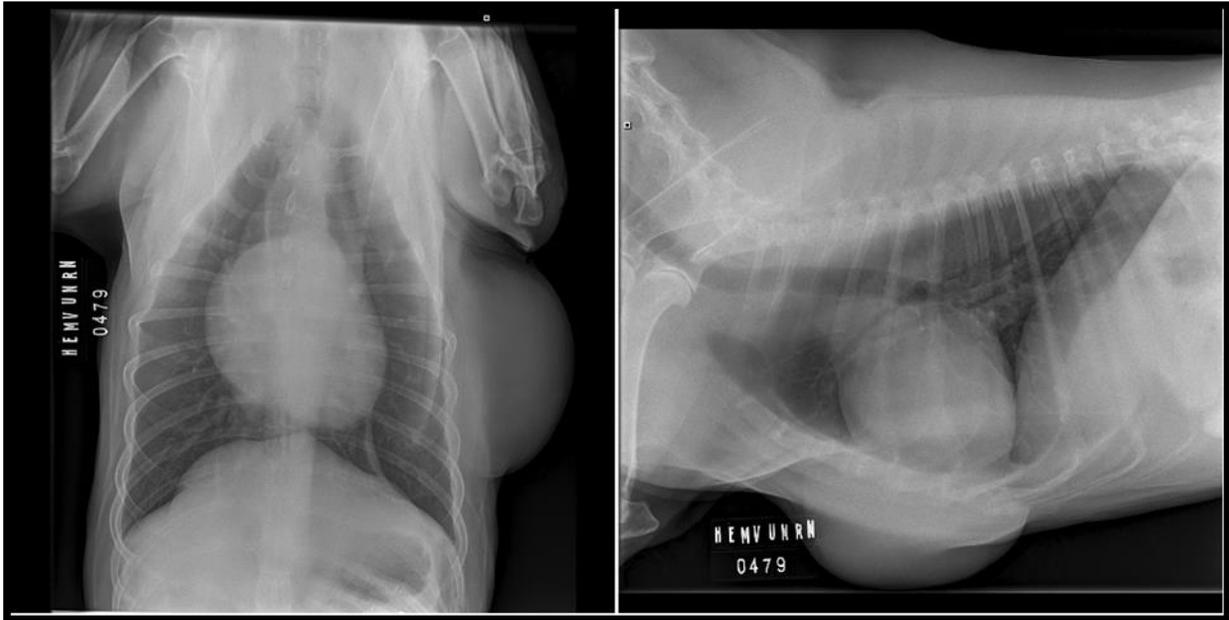


Figura 28:

Radiografía de tórax de Linda; en la misma se puede observar que no hay cambios patológicos, a excepción de la masa estudiada.

Fuente: *HEMEVE*

Si bien no se hizo una correcta estadificación del paciente, por no haber hecho ningún examen sobre ganglio linfático regional, por el tamaño del tumor, estaríamos como mínimo ante un estadio III. Es por eso, y dada la edad del paciente (16 años), que se sugirió realizar solamente la extracción del tumor más grande, ya que por su volumen podría traer complicaciones (laceraciones, ulceraciones, etc.) que impidan una buena calidad de vida.

Se realizó la cirugía, luego de constatar que era apta para la misma, el día 23 de septiembre del 2019, en donde se retiró la masa tumoral, la cual, en parte, se encontraba adherida a músculo. Esta masa de consistencia semidura, al corte es de color blanquecino con pequeñas zonas amarillentas

y de aspecto tabicado (figura 29). Varios fragmentos de la misma se fijaron en solución de formol al 10% para su posterior evaluación histopatológica y así arribar a un diagnóstico definitivo.

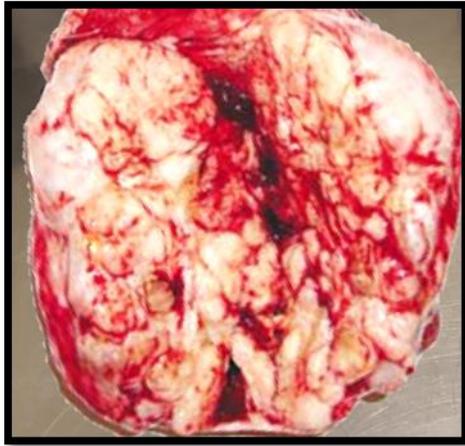


Figura 29:

Foto de masa tumoral extraída. Se observa al corte el color blanquecino con pequeñas áreas amarillentas, de aspecto tabicado.

Fuente: Propia

El examen histopatológico reveló que se trata de una “lesión vinculable con mioepitelioma maligno” (figura 30).

SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Dra. ANA MARÍA MARTÍN
Médica Veterinaria - M.P. 873

Dra. RENATA BRIZZIO
Médica Veterinaria - M.P. 2155

Protocolo: 3.343 Fecha: 18/11/2019
Remite: UNRN Paciente: HC 479
Propietario: UNRN Especie: CANINO
Años de Edad: 16 Sexo: Hembra
Raza: SIN DATOS
Reseña - Historia Clínica: 'Mama axilar izquierda. Hembra castrada'
Muestras Remitidas: TEJIDO MAMARIO

MACROSCOPIA:
Se recibe fragmento de nódulo de 5 cm de diámetro de aspecto lobulado elástico blanco homogéneo.

MICROSCOPIA:
El fragmento estudiado reproduce una neoplasia derivada de tejido mioepitelial. Este reproduce células fusadas de citoplasma levemente acidófilo de cantidad variable. El núcleo es ovalado y vesicular con nucleolo evidente. Se organizan formando lóbulos separados por un tejido conectivo desmoplásico. Entre las células neoplásicas existe escaso material extracelular a veces de aspecto mixoideo. Algunas se organizan formando remolinos o rosetas. Se observan de 5 a 10 mitosis cada 10 campos de mayor aumento.

DIAGNÓSTICO:
LESIÓN VINCULABLE A MIOEPI TELIOMA MALIGNO


Renata Brizzio
Médica Veterinaria
M.P. 2155

Córdoba, 9 de diciembre de 2019

Figura 30:

Foto del informe histopatológico de la paciente Linda (H.C. 479)

Fuente: HEMERVE

Al día de la fecha (noviembre del 2020), por comentario del propietario, Linda sigue en buen estado general (figura 31), aunque manifiesta que le han aparecido nuevos tumores en otras mamas.



Figura 31:

Linda al día de hoy (noviembre 2020).
Fuente: *Silvina Busson*

4. CAPÍTULO 4

4.1. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

El realizar este informe me ayudó a terminar de convencerme que se debe insistir en la esterilización de los animales, en este caso de las hembras, porque si habláramos de control poblacional, también debería incluirse a los machos, lo mismo si quieren evitarse todos los problemas que conlleva un macho atrás de una hembra en celo (peleas, accidentes, enfermedades de transmisión sexual, entre otras). Pero éste es otro tema que hay que discutir con los municipios, que desde el área de zoonosis suelen hacer control poblacional a través de castraciones gratuitas de hembras; también habrá que convencer a los propietarios que creen que sus mascotas dejen de ser “machos” si se los castra.

Según mi parecer falta o falla la comunicación de los profesionales hacia los propietarios de las mascotas, ya que muchos de ellos siguen creyendo que deben castrar a sus mascotas después de que tengan una cría. Es por eso que creo muy importante que en la primera consulta (a veces única, porque creen que “una pastilla para los parásitos y una vacuna” es suficiente para mantener en buen estado de salud a sus mascotas), se les informe bien detalladamente y sobre todo con paciencia todas las acciones que deben realizar para prevenir distintas enfermedades, entre ellas los tumores de mama.

En muchas ocasiones la excusa, por la cual no castran a sus mascotas, es que no tienen dinero para pagar los honorarios de la castración o de un medio de transporte que los lleve hacia el lugar donde la realizan gratuitamente o porque tienen miedo a la anestesia, entre otras. Y ahí es donde

hay que hacerles entender que lo que pueden llegar a gastar en la castración es mucho menos de lo que gastarían si su mascota desarrolla una neoplasia mamaria.

Hay que comentarles que las hormonas femeninas predisponen a los tumores mamarios y cómo la esterilización temprana les disminuye muchísimo el riesgo de padecerlos. También se les debe comunicar que el 50 % son malignos y que muchos, en un primer momento, responden a los cambios hormonales porque poseen receptores para estrógenos, por lo que con cada celo se promueve el crecimiento de las masas y que lo mismo sucede con los tumores benignos que en su gran mayoría poseen receptores para las hormonas.

Es sabido que el hecho de la no castración, el uso de hormonas para la prevención de celos y la obesidad tienen una fuerte incidencia en el desarrollo de las neoplasias mamarias por lo que modificando estos factores se lograría disminuir la incidencia de esta neoplasia. Por eso considero necesario remarcar la importancia de comunicar claramente a los propietarios las medidas que deben tomar para que sus mascotas crezcan y estén lo más sanas posibles, así sea con una enfermedad que se presenta en animales de edad avanzada.

El hecho de que haya una mayor predisposición en determinadas razas hace pensar que existen mutaciones en la línea germinal, que son transmitidas a la descendencia; por eso debería recomendarse que animales de estas razas, con tumores mamarios, no sean utilizados como reproductores, al igual que su descendencia, si es que la tuvieran.

Se sabe que las hembras castradas tardíamente o no castradas tienen 7 veces más riesgo de sufrir tumores mamarios que las castradas antes y que estos tumores pueden desarrollarse inicialmente como benignos, para transformarse con el tiempo en malignos. Entonces para ese grupo de animales es importante comentarles a los propietarios la importancia de que ellos vayan haciendo un examen rutinario de las mamas de sus mascotas y, ante la mínima sospecha de aparición de un tumor, recurra a la consulta.

Habría que plantearse, en el caso de que los animales no hayan sido castrados antes del tercer celo, si conviene hacerlo en los años siguientes o esperar a que el animal tenga una edad avanzada o hasta que desarrolle tumores de glándula mamaria, ya que el efecto de la castración dentro de los dos años de aparecidos éstos, en muchos casos, tiene un efecto positivo. Un periodo de tiempo largo entre la castración y la aparición de tumores mamarios parece estar asociado a una menor cantidad de receptores de estrógenos y por ende esa eliminación de la influencia hormonal ya no tendría beneficios.

Buena comunicación profesional-propietario es el factor fundamental para prevenir no solo esta patología, sino muchas otras más. Como dice el refrán favorito de los precavidos, es mejor prevenir que curar...

BIBLIOGRAFÍA

- Alzate Gaviria, A. E. (2015). *Pasantía con énfasis en Medicina Interna y Hospitalización en el área de Pequeñas Especies, en la Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López f.s.c.* Obtenido de Corporación Universitaria Lasallista : http://repository.lasallista.edu.co/dspace/bitstream/10567/1461/1/Pasantia_enfasis_Medicina_Interna.pdf
- American Cancer Society. (25 de Marzo de 2015). *Estadificación del cáncer.* Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/como-comprender-su-diagnostico/estadificaciondelcancer.html>
- American Cancer Society. (Diciembre de 2019). *Cómo se usa la radioterapia para tratar el cáncer.* Obtenido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/radioterapia/conceptos-basicos.html#:~:text=La%20radioterapia%20utiliza%20part%C3%ADculas%20u,dividen%20para%20formar%20nuevas%20c%C3%A9lulas.>
- Arteaga Martinez, S. M., & García Peláez, M. I. (2013). *Embriología humana y biología del desarrollo* (1era ed.). México: Panamericana.
- Benavente, M. A. (2018). *Estudios sobre la población de receptores hormonales en neoplasias mamarias caninas y evaluación in vitro de terapias adyuvantes.* Obtenido de <http://hdl.handle.net/11336/93480>
- Blanco Toledo, M., & Stanchi, M. C. (2017). Capítulo 12: Síndrome paraneoplásico. En N. Gómez, S. Feijoó, & A. Wolberg, *Síndromes clínicos en caninos y felinos: Algoritmos* (págs. 80-84). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Intermédica.

- Borges López, C. A. (Julio de 2017). *Oncología Veterinaria Oncovet*. Obtenido de Facebook:
<https://www.facebook.com/groups/1695447777400139/permalink/1950649351879979>
- Bronden, L., Flagstad, A., & Kristensen, A. (10 de Agosto de 2007). *Registros de cáncer veterinario en cáncer de animales de compañía: una revisión*. Obtenido de Veterinary and Comparative Oncology: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1476-5829.2007.00126.x>
- Brüel, A., Christensen, E. I., Tranum-Jensen, J., Qvortrup, K., & Geneser, F. (2015). *Geneser Histología* (4ta ed.). México D.F, México: Editorial Médica Panamericana SA.
- Carlson, B. M. (2014). *Embriología humana y biología del desarrollo* (5ta ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Cartagena Albertus, J. C. (2011). *Manuales clínicos por especialidades: Oncología veterinaria*. Zaragoza, España: Servet.
- Claver, J. A., Sanchez , A., Juega Sicardi, A., & von Lawzewitsch, I. (1987). *Lecciones de histología veterinaria* (3era ed., Vol. Volumen 7 Aparato reproductor femenino comparado). Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina: Hemisferio Sur S.A.
- Da Silva, E. V. (2018). *Aspectos clínico-epidemiológicos das neoplasias mamárias em cadelas e gatas atendidas no hospital veterinário da ufpb*. Obtenido de Repositorio Institucional da UFPB (Universidad Federal Da Paraíba: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/12537>
- Desconocido. (2011). *Casos clínicos de veterinaria en pequeños animales: Cancer de mama*. Obtenido de [Juandediosveterinario.blogspot.com](http://juandediosveterinario.blogspot.com):
<http://juandediosveterinario.blogspot.com/2011/04/cancer-de-mama.html>

- Desconocido. (2016). *Mamogénesis*. Obtenido de Mexico Documents:
<https://vdocuments.mx/mamogenesis.html>
- Diessler, M. E. (2009). *Carcinomas mamarios de caninos: influencia de variables histológicas e inmunohistoquímicas en el pronóstico*. Obtenido de SEDICI Repositorio de la Universidad Nacional de La Plata: <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/1468>
- Done, S. H., Goody, P. C., Evans, S. A., & Stickland, N. C. (2010). *Atlas en color de Anatomía Veterinaria. El perro y el gato* (2da ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., & Wensing, C. J. (2012). *Anatomía Veterinaria* (4ta ed.). D.F. México, México: Manual Moderno.
- Flores P, E., & Cattaneo U, G. (2001). *Tumores mamarios en felinos domésticos. Epidemiología, criterios de diagnóstico y enfoque terapéutico*. Obtenido de Monografías de Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile:
<https://monografiasveterinaria.uchile.cl/index.php/MMV/article/view/858/747>
- Fossum, T. W., Hedlund, C. S., Johnson, A. L., Schulz, K. S., Seim, H. B., Willard, M. D., . . . Knap, K. (2009). *Cirugía en pequeños animales* (3era ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- García Monterde, J., & Gil Cano, F. (2013). *Embriología Veterinaria: Un enfoque dinámico del desarrollo animal* (1era ed.). Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Intermédica.
- Getty, R. (. (1990). *Anatomía de los animales domésticos* (5ta ed., Vol. 2). México; D.F.: Salvat.
- Granados García, M., & Herrera Gómez, Á. (2010). *Manual de oncología. Procedimientos médicos quirúrgicos* (Cuarta ed.). Distrito Federal, México: McGraw Hill.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. (2011). *El cáncer y su complejuna relación con el sistema inmune*. Obtenido de ResearchGate: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Las-caracteristicas-del-cancer-The-hallmarks-of-cancer-Imagen-extraida-de_fig3_249008674

- Hermo, G. A., García, M. G., Torres, P. A., & Gobello, M. C. (2005). *Tumores de mama en la perra*. Obtenido de Portal de revistas académicas y científicas. Universidad Nacional de La Pampa: <https://cerac.unlpam.edu.ar/index.php/veterinaria/article/view/1927>
- König, H. E., & Liebich, H. G. (2011). *Anatomía de los animales domésticos. Texto y atlas de color* (2da ed., Vol. 2). Buenos Aires - Bogotá - Caracas - Madrid - México - Sao Pablo: Panamericana.
- Kosir, M. A. (Octubre de 2019). *Introducción a los trastornos de la mama*. Obtenido de Manual MSD, Versión para público en general: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-femenina/trastornos-mamarios/introducci%C3%B3n-a-los-trastornos-de-la-mama>
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2015). *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional* (Novena ed.). Barcelona, España: Elsevier.
- Leitão, C. P. (2015). *Papel da ovariectomia precoce na prevenção da neoplasia mamária na cadela*. Obtenido de Sistema integrado de bibliotecas repositório. Universidade de Lisboa: <http://hdl.handle.net/10400.5/10567>
- Ministerio de salud- Brasil. (Febrero de 2014). *Oncología. Manual de bases técnicas*. Obtenido de Romulo Passos: <https://www.romulopassos.com.br/materiais/baixar/YzBjNTg1OTg1YzBIZDRmNzRiYmExZmYyOTExYTBIZjg1YjkwNDU4MDIxNmVjYWRjZTQwMWUyZTlmMjhhODk0ZtfW3qK-WOifr11sfcIbrqIPsB-M72DpQSFNB5Jon14O/0>
- Moore, K. L., Persaud, T. V., & Torchia, M. G. (2013). *Embriología Clínica* (9na ed.). Barcelona, España: Elsevier.

- Mouly, J. R. (2014). Enfermedades oncológicas. En M. C. Brusa, *Compendio de las enfermedades de los caninos y felinos domésticos* (págs. 351-378). La Plata, Buenos Aires, Argentina: Edulp.
- Noden, D. M., & de Lahunta, A. (1990). *Embriología de los animales domésticos: Mecanismo de desarrollo y malformaciones* (1era ed.). Zaragoza, España: Acribia S.A.
- Ouchen, F. S. (Enero de 2008). *TEMA 14: Neoplasias. Definiciones. Nomenclatura. Características.* Obtenido de Academia.edu: https://www.academia.edu/download/52071974/tema_14.pdf
- Parraga Loyola, G. E. (2019). *Influencia de la progesterona en el desarrollo de tumores mamarios en perras de la clinica docente de especialidades veterinarias.* Obtenido de Repositorio Digital de la UTMACH (Universidad Técnica de Machala): <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/15064>
- Pérez Alenza, M. D., Peña, L., del Castillo, N., & Nieto, A. (2000). *Factores que influyen en la incidencia y el pronóstico de los tumores mamarios caninos.* Obtenido de Biblioteca en línea wiley: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x>
- Praderio, R. G. (2016). Caninos y Felinos. En M. A. Stornelli, & R. L. de la Sota, *Manual de reproducción de animales de producción y compañía* (1era ed.). La Plata, Buenos Aires, Argentina: Edulp (Editorial de la Universidad de La Plata).
- Prieto Ocejo, D. (2018). Fisiología de la lactación. En A. García Sacristán (Ed.), *Fisiología Veterinaria* (págs. 1009-1030). Madrid, España: Tébar Flores.
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M., & Zappulli, V. (2017). *Importancia pronóstica de los subtipos histológicos de tumores mamarios caninos: un estudio de cohorte observacional*

- de 229 casos. Obtenido de SAGE Journals:
<https://doi.org/10.1177%2F0300985817698208>
- Ross, M. H., & Wojciech, P. (2016). *Histología. Texto y atlas* (7ma ed.). Barcelona, España: Wolters Kluwer.
- Sadler, T. W. (2012). *Langman. Embriología Médica* (12va ed.). Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Salas Garrido, G. (2017). Capítulo 7. Neoplasias. En A. López Mayagoitia, L. Martínez Chavarría, I. Martínez Racine, L. Romero Romero, G. Salas Garrido, F. J. Trigo Tavera, . . . B. Vanda Cantón, *Patología general veterinaria* (Sexta ed.). Ciudad de México, Mexico: Universidad Nacional Autónoma de México.
- San Martín Macedo, M. A. (2005). *Neoplasias caninas: evaluación estadística período 1990-1994*. Obtenido de CYBERTESIS Repositorio de Tesis Digitales:
http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/cybertesis/740/Sanmartin_mm.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- SEOM Sociedad Española de Oncología Médica. (16 de Diciembre de 2019). *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?* Obtenido de SEOM Sociedad Española de Oncología Médica:
<https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla?start=2>
- Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V. E., & Goldschmidt, M. H. (Enero de 2011). *Desarrollo, anatomía, histología, drenaje linfático, características clínicas y marcadores de diferenciación celular de neoplasias de glándulas mamarias caninas*. Obtenido de Sage Journals: <https://doi.org/10.1177%2F0300985810389480>

- Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., & Goldschmidt, M. H. (2000). *Efecto de la esterilización y el momento de la esterilización en la supervivencia de perros con carcinoma mamario*. Obtenido de Biblioteca en línea de Wiley: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2000.tb01165.x>
- Soriano Fita, A. (2015). *Neoplasias mamarias en las gatas*. Obtenido de core.ac.uk: <https://core.ac.uk/reader/289980310>
- Suárez Bonnet, A. (2011). *Expresión de la proteína 14-3-3σ en tejidos normales y neoplasias mamarias de la especie canina*. Obtenido de accedaCRIS. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria: <https://accedacris.ulpgc.es/handle/10553/17148>
- Torres, P. A. (2009). *Efecto de la extensión de la cirugía y un antimetastático en la progresión de tumores y de un antiprogestageno en glándula mamaria canina*. Obtenido de Universidad Nacional de La Pampa: http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/rdata/tespo/0_torefe676.pdf
- Torres González-Chávez, M., Peraza González, B., Fabré Rodríguez, Y., Rodríguez Aurrecochea, J., Calaña Seoane, L., Márquez Álvarez, M., . . . Camacho Socarrás, C. (Enero/Abril de 2015). *Frecuencia de presentación de neoplasias en caninos del municipio San Miguel del Padrón, La Habana, Cuba*. Obtenido de Revista de Salud Animal: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0253-570X2015000100006&lng=es&tlng=es.
- Vaquero, P., Torres, P., Audisio, S., Lacolla, D., García, M., Moiraghi, L., . . . Rio, F. (2017). Avances del estudio de tratamiento de neoplasias mamarias malignas en perras ovariectomizadas en estadios iniciales con aglepristone. En U. N. Pampa, *Libro de Resúmenes X jornada de Ciencia y Técnica: III Jornada Interinstitucional. Facultad de Cs. Veterinarias y Facultad de Ingeniería. UNLPam*. EdUNLPam.

- Velandia Ríos, V. M., & Hartmann Aguilera, D. M. (2014). *Análisis retrospectivo sobre la presentación de neoplasias en la glándula mamaria en caninos en la clínica de pequeños animales de La Universidad de La Salle en la ciudad de Bogotá*. Obtenido de Ciencia Unisalle. Universidad de La Salle: https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1262&context=medicina_veterinaria
- Vet Summit. (2017). *"Esterilización, del mito a la realidad": Conclusiones de la Vetsummit de Málaga 2017*. Obtenido de ORGANIZACIÓN COLEGIAL VETERINARIA ESPAÑOLA: <http://www.colvet.es/node/4266>
- Zapata, M. E. (2017). *Oncología Veterinaria*. Obtenido de RID-UNRN (Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional de Río Negro): <http://hdl.handle.net/20.500.12049/1236>
- Zappulli, V., Caliarì, D., Rasotto, R., Ferro, S., Castagnaro, M., & Goldschmidt, M. (2013). *Clasificación propuesta de los tumores mamarios "complejos" felinos como tumores mamarios papilares ductales e intraductales*. Obtenido de Sage Journals: <https://doi.org/10.1177%2F0300985813488894>
- Zappulli, V., Rasotto, R., Caliarì, D., Mainenti, M., Peña, L., Goldschmidt, M. H., & Kiupel, M. (2015). *Evaluación pronóstica de carcinomas mamarios felinos: revisión de la literatura*. Obtenido de Sage Journals: <https://doi.org/10.1177%2F0300985814528221>

ANEXOS

ANEXO I. Citología: Criterios de malignidad

En general, las neoplasias benignas, presentan células bien diferenciadas, mientras que las malignas se caracterizan por su gran variedad de características celulares. Los criterios citológicos se dividen en criterios generales de malignidad y criterios nucleares de malignidad (tabla 6). Estos últimos son más fidedignos ya que no suelen estar inducidos por procesos no neoplásicos. Por sí solo, ningún criterio indica malignidad.

CRITERIOS GENERALES DE MALIGNIDAD:

- **Anisocitosis y macrocitosis:** son términos que hacen referencia a variaciones en el tamaño de las células y células de tamaño mucho mayor al normal de su población, respectivamente.
- **Hiper celularidad:** los tumores malignos tienden a exfoliar gran cantidad de células, aunque sean de tejidos que en condiciones normales no lo hacen, porque las células no logran una diferenciación completa que le permita desarrollar receptores o producir matriz extracelular que las adhiera a los tejidos y a las células vecinas, lo que se conoce como pérdida de cohesión.
- **Pleomorfismo:** variaciones en la forma de una población celular.

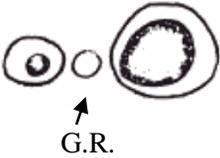
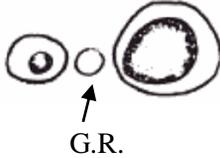
CRITERIOS NUCLEARES DE MALIGNIDAD

- **Anisocariosis:** variación en el tamaño del núcleo.
- **Macrocariosis (cariomegalia):** núcleo excesivamente grande, incluso pueden alcanzar un tamaño mayor que algunas células de la misma población.

- **Multinucleación:** células con más de un núcleo. Esto aparece como consecuencia de división nuclear sin división celular, es por ello que normalmente los núcleos se observan en número par. Que aparezcan en número impar significa que la división nuclear es atípica.
- **Relación núcleo citoplasma anormal:** hace referencia a las áreas relativas que ocupan el núcleo y el citoplasma de la célula. Una relación alta en determinadas poblaciones celulares (epiteliales y mesenquimáticas) indican células poco diferenciadas.
- **Nucléolos anormales:** nucléolos grandes (macronucléolos, con un tamaño \geq al tamaño de los glóbulos rojos), de tamaño variable (anisonucleolosis) o de forma atípica (fusiformes, pleomórficos o angulares).
- **Mitosis anormales:** número incrementado de mitosis o de figuras mitóticas con alineación anormal de los cromosomas.
- **Cromatina nuclear espesa o inmadura:** la cromatina normalmente es visible con las tinciones comunes.
- **Estructura nuclear anormal:** las células neoplásicas suelen adoptar una disposición irregular que, sumado a la alta relación N:C y a la falta de inhibición por contacto provoca la aparición de núcleos muy juntos y apilados. La presencia de un núcleo deformado alrededor del núcleo de otra célula o de la misma célula si es multinucleada (moldeado nuclear), indica un rápido crecimiento y pérdida de inhibición por contacto.

Tabla 6:

Citología: Criterios de malignidad generales y nucleares fáciles de reconocer

CRITERIOS	DESCRIPCION	REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA
CRITERIOS GENERALES		
Anisocitosis y Macrocitosis.	Variaciones en el tamaño celular, algunas celular $\geq 1,5$ mayor de lo normal.	
Hiper celularidad	Incremento de la exfoliación celular debido a una disminución de la adherencia celular.	No representado
Pleomorfismo (excepto en tejido linfoide)	Tamaño y forma variables entre células del mismo tipo.	
CRITERIOS NUCLEARES		
Macrocariosis	Tamaño nuclear incrementado. Las células con núcleos de más de 20 μ de diámetro sugieren malignidad.	
Incremento de la relación Núcleo : Citoplasma (N:C)	Las células no linfoide normales poseen una relación N:C de 1:3 a 1:8, dependiendo del tejido. El aumento de la relación (1:2, 1:1, etc.) sugiere malignidad.	

CRITERIOS	DESCRIPCION	REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA
CRITERIOS NUCLEARES		
Anisocariosis	Variación en el tamaño nuclear. Especialmente importante si los núcleos de células multinucleadas presentan tamaño variable.	
Multinucleación	Múltiples núcleos en una célula. Especialmente importante si los núcleos presentan tamaño variable.	
Incremento de las imágenes de mitosis	Las mitosis son poco frecuentes en tejido normal, salvo tejido linfoide o médula ósea.	
Mitosis anormales	Alineación inadecuada de los cromosomas.	 <p style="text-align: center;">Normal Anormal</p>
Patrón de cromatina grueso	El patrón de la cromatina es más espeso de lo normal. Puede tener apariencia de cuerda o cordón.	
Moldeado nuclear	Deformación de los núcleos por otros núcleos de la misma o de células adyacentes.	

CRITERIOS	DESCRIPCION	REPRESENTACIÓN ESQUEMATICA
CRITERIOS NUCLEARES		
Macro nucléolos	Nucléolos aumentados de tamaño. Los nucléolos con tamaño $\geq 5 \mu$ sugieren malignidad. Como referencia los glóbulos rojos don de $5-6 \mu$ en el gato y de $7-8 \mu$ en el perro.	
Nucléolos angulares	Los nucléolos son fusiformes o tienen otras formas angulares en lugar de su forma redondeada a ligeramente ovalada.	
Anisonucleólisis	Variación en la forma o el tamaño de los nucléolos (especialmente si la variación se produce dentro del mismo núcleo)	

Fuente: Cowell, Tyler, Meinkoth & De Nicola, 2009

No hay una única característica que permita diferenciar entre células malignas y benignas.

Cowell et al. (2009) afirman:

En general, se puede hacer un diagnóstico fiable de malignidad cuando, en la mayor parte de las células del frotis, hay tres o más criterios nucleares de malignidad. Si las características citológicas de malignidad son ambiguas, el diagnóstico debe confirmarse con una biopsia y un examen histológico. (p.46)

A la hora de evaluar se debe tener en cuenta cuando las neoplasias están acompañadas de inflamación, ya que ésta induce cambios displásicos en las células de los tejidos que pueden confundir y, a su vez pueden presentarse macrófagos y fibroblastos proliferativos que se asemejan a células malignas.

No todos los tumores malignos muestran características de malignidad, algunos pueden brindar poblaciones relativamente uniformes y ser muy agresivos. Esto es frecuente en los tumores endocrinos.

ANEXO II. Clasificación histológica propuesta por la OMS en 1974 y modificada en 1999

Tabla 7:

Clasificación histología según OMS (Organización mundial de la salud)

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: 1974	CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: 1999
<p>I. Carcinoma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenocarcinoma <ol style="list-style-type: none"> 1. Tubular <ol style="list-style-type: none"> a) Tipo simple b) Tipo complejo 2. Papilar <ol style="list-style-type: none"> a) Tipo simple b) Tipo complejo 3. Quística papilar <ol style="list-style-type: none"> a) Tipo simple b) Tipo complejo 2. Carcinoma solido <ol style="list-style-type: none"> a) Tipo simple b) Tipo complejo 3. Carcinoma de células fusiformes <ol style="list-style-type: none"> a) Tipo simple b) Tipo complejo 4. Carcinoma anaplásico 5. Carcinoma de células escamosas 6. Carcinoma mucinoso <p>II. Sarcoma</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Osteosarcoma 2. Fibrosarcoma 3. Sarcoma combinado 4. Otros sarcomas <p>III. Carcinosarcoma (Tumor mixto maligno)</p> <p>IV. Benigno</p> <ol style="list-style-type: none"> A. Adenoma B. Papiloma 	<p>1. Tumores malignos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Carcinoma no infiltrante (in situ) 1.2. Carcinoma complejo 1.3. Carcinoma simple <ol style="list-style-type: none"> 1.3.1. Carcinoma tubulopapilar 1.3.2. Carcinoma sólido 1.3.3. Carcinoma anaplásico 1.4. Tipo especial de carcinoma <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. Carcinoma de células fusiformes 1.4.2. Carcinoma de células escamosas 1.4.3. Carcinoma mucinoso 1.4.4. Carcinoma rico en lípidos 1.5. Sarcoma <ol style="list-style-type: none"> 1.5.1. Fibrosarcoma 1.5.2. Osteosarcoma 1.5.3. Otros sarcomas 1.6. Carcinosarcoma 1.7. Carcinoma o sarcoma en tumor benigno <p>2. Tumores benignos</p> <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Adenoma <ol style="list-style-type: none"> 2.1.1. Adenoma simple 2.1.2. Adenoma complejo 2.1.3. Adenoma basaloide 2.2. Fibroadenoma <ol style="list-style-type: none"> 2.2.1. Fibroadenoma de baja celularidad 2.2.2. Fibroadenoma de alta celularidad 2.3. Tumor mixto benigno 2.4. Papiloma del conducto <p>3. Tumores no clasificados</p> <p>4. Hiperplasia y displasia mamarias</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Hiperplasia ductal 4.2. Hiperplasia lobulillar

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: 1974	CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA: 1999
1. Papiloma de conductos	4.2.1. Hiperplasia epitelial
2. Papilomatosis de conductos	4.2.2. Adenosis
C. Fibroadenoma	4.3. Quistes
1. Pericanalicular	4.4. Ectasia del conducto
2. Intracanalicular	4.5. Fibrosis focal (fibroesclerosis)
a) Tipo no celular	4.6. Ginecomastia
b) Tipo celular	
3. Tumor benigno mixto	
4. Cambio fibroadenomatoso total	
D. Tumor benigno de tejidos blandos	
V. Tumores no clasificado	
VI. Displasias	
A. Quistes	
1. No papilar	
2. Papilar	
B. Adenosis	
C. Epiteliosis	
D. Ectasia del conducto	
E. Fibroesclerosis	
F. Ginecomastia	
G. Otras lesiones proliferativas no neoplásicas	
1. Hiperplasia lobulillar no inflamatoria	
2. Hiperplasia lobulillar inflamatoria	

Fuente: Goldschmidt et al. (2011)

ANEXO III. Clasificación histológica de neoplasias y displasias mamarias en animales

Descripción de los diferentes tipos en base a la clasificación de Goldschmidt y colaboradores (Goldschmidt et al., 2011):

1. Neoplasias epiteliales malignas

- ***Carcinoma in situ***: tejido neoplásico se encuentra bien delimitado sin extensión a través de la membrana basal hacia el tejido mamario adyacente. Esta característica es lo que hace que sea el carcinoma de menor malignidad.
- ***Carcinoma simple***: tipo de neoplasia que se compone de un solo tipo de células:
 - a. ***Carcinoma tubular***: las células neoplásicas se disponen en forma de túbulos. Es el tipo de carcinoma mamario más común en caninos.
 - b. ***Carcinoma tubulopapilar***: los túbulos neoplásicos presentan papilas que se extienden hacia la luz, las cuales se encuentran sostenidas por un fino estroma de tejido conjuntivo dando el aspecto de túbulos pedunculados.
 - c. ***Carcinoma quístico-papilar***: difiere de los anteriores porque las papilas se extienden hacia una luz tubular dilatada y quística.
 - d. ***Carcinoma cribiforme***: las células que proliferan se disponen de tal forma que forman como una criba o tamiz, en donde las luces que se forman son pequeñas y generalmente redondas, rodeadas por las células neoplásicas. Es una neoplasia de presentación escasa.
- ***Carcinoma micropapilar invasivo***: los túbulos neoplásicos presentan pequeños agregados irregulares intraluminales y pequeñas papilas que no son sostenidos por estroma y que se

encuentran rodeadas por espacios vacíos, las células crecen a lo largo de los conductos e invaden el estroma y, con frecuencia, también los vasos sanguíneos. Es un tumor con alto potencial metastásico.

- ***Carcinoma sólido:*** las células neoplásicas se disponen densamente en forma de hojas, cordones o masas (sin luz interior), las cuales están sostenidas por un fino estroma fibrovascular; las células neoplásicas suelen invadir los vasos linfáticos, por lo que se suele observar metástasis en los ganglios regionales. Se presenta con menos frecuencias que el carcinoma tubular.
- ***Comedocarcinoma:*** tipo de neoplasia que presenta, en el centro de los agregados celulares, áreas de necrosis; los agregados pueden estar dispuestos en forma de cordones, túbulos, nidos o focos sólidos (mayormente), sostenidos por un estroma de tejido fibrovascular fino. Las células neoplásicas frecuentemente invaden los vasos linfáticos, dando metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- ***Carcinoma anaplásicos:*** las células neoplásicas pueden encontrarse individualmente o en pequeños grupos, pero difícilmente se encuentra el origen de las mismas porque no se identifican nódulos neoplásicos dentro del tejido mamario, generalmente presenta una respuesta por parte del estroma con proliferación de mismo e invasión por parte de células inflamatorias; sus células suelen invadir el tejido conjuntivo interlobulillar y los vasos linfáticos, provocando metástasis en ganglios linfáticos regionales y posteriormente en pulmón (en las radiografías se observa un patrón intersticial en lugar de nodular). Es el más maligno de los carcinomas mamarios.

- ***Carcinoma que surge en un adenoma complejo o tumor mixto benigno:*** es un carcinoma que surge a partir de un adenoma complejo o de un tumor mixto benigno. En el corte histológico se observa la neoplasia benigna que presenta muchos focos de células de carcinoma.
- ***Carcinoma de tipo complejo:*** posee un componente epitelial maligno y un componente mioepitelial benigno. Las dos poblaciones celulares, la epitelial, con características de malignidad y focos de necrosis, dispuesta en túbulos y la mioepitelial, con características benignas, dispuesta en haces irregulares dentro del intersticio, se encuentran sostenidas por un estroma fibrovascular.
- ***Carcinoma y mioepitelioma maligno:*** en este tipo de neoplasia tanto en componente epitelial como el mioepitelial son malignos. Las dos poblaciones celulares, la epitelial dispuesta en forma de túbulos irregulares y nidos, y la mioepitelial, periférica a la anterior, se encuentran sostenidas por estroma moderado. Se requiere de inmunohistoquímica para confirmar el componente mioepitelial y epitelial dentro de la neoplasia.
- ***Carcinoma de tipo mixto:*** tiene un componente epitelial maligno y un componente mesenquimatoso benigno, que puede ser cartílago y/o hueso y/o tejido adiposo. La neoplasia se caracteriza por presentar tres o más poblaciones celulares, una compuesta por las células epiteliales dispuesta en túbulos irregulares, otra por las células mioepiteliales y la última por los focos de cartílago y/o hueso y/o tejido adiposo, cuyas células no presentan características neoplásicas; estas poblaciones celulares se encuentran sostenidas por un estroma fibrovascular. Es una neoplasia poco frecuente.
- ***Carcinoma ductal:*** es una neoplasia de los conductos interlobulillares, en donde las células neoplásicas se disponen en cordones y túbulos que rodean la luz de los conductos a manera de hendidura. Es la versión maligna del adenoma ductal.

- ***Carcinoma papilar intraductal:*** proliferación en forma de papilas y con características de malignidad de las células epiteliales de los conductos. Estas papilas son sostenidas por el tejido fibroso y las células mioepiteliales que todavía se conservan como estroma. En muchas ocasiones se encuentran en asociación con adenoma papilar intraductal.

2. Neoplasias epiteliales malignas: tipos especiales

- ***Carcinoma de células escamosas:*** es una neoplasia de las células escamosas del conducto del pezón o de las células epiteliales de los conductos que han sufrido previamente metaplasia escamosa. Las células proliferan como islas y cordones de células epiteliales con formación de queratina en su interior.
- ***Carcinoma adenoescamoso:*** es un tipo neoplasia compuesta por áreas de cualquier tipo de carcinoma mezcladas con focos de células neoplásicas del tipo escamosa.
- ***Carcinoma mucinoso:*** las células neoplásicas, que pueden encontrarse individualmente o formando túbulos y nidos, producen abundante mucina (moco epitelial neoplásico). Es un tipo de carcinoma poco común.
- ***Carcinoma rico en lípidos:*** Las células neoplásicas contienen numerosas vacuolas pequeñas o una sola vacuola grande de lípidos y en algunos casos invaden los vasos linfáticos ocasionando metástasis en los ganglios regionales. Este tipo de neoplasia puede encontrarse en perras jóvenes intactas.
- ***Carcinoma de células fusiformes:*** es un carcinoma en que las células adoptan forma fusiforme (alargada y delgada). Requiere de inmunohistoquímica para diferenciar de sarcomas de células fusiformes.

- ***Mioepitelioma maligno:*** como su nombre lo dice esta neoplasia se origina en las células mioepiteliales y sus características son variables, dependiendo de si las células adoptan una forma ovalada o fusiforme; las células se encuentran rodeadas de una sustancia mixoide. Requiere de inmunohistoquímica para confirmar el componente mioepitelial.
- ***Carcinoma de células escamosas, variante de células fusiformes:*** las células neoplásicas de un carcinoma de células escamosas adoptan forma fusiforme, las cuales se disponen en islas y cordones sostenidos por un estroma fino.
- ***Carcinoma, variante de células fusiformes:*** en este caso las células neoplásicas de un carcinoma (no de células escamosas, por ende sin queratina en su interior) adoptan forma fusiforme y se disponen de igual manera que en el tipo anteriormente mencionado. Requiere de inmunohistoquímica para confirmar el origen epitelial y no mesenquimatoso de las células.
- ***Carcinoma inflamatorio:*** es una neoplasia de presentación repentina con un curso clínico fulminante, que puede presentarse con o sin nódulo, pero se caracteriza por eritema, calor y firmeza de las glándulas mamarias; invade rápidamente los vasos linfáticos con émbolos de células neoplásicas, lo que ocasiona bloqueo de los mismo provocando un importante edema de la región.

3. Neoplasias mesenquimatosas malignas (sarcomas)

- ***Osteosarcoma:*** las células neoplásicas de origen mesenquimatoso adoptan forma variada (ovoide, fusiforme, estrellada) y producen sustancia osteoide y/o hueso. Es un tumor que se caracteriza por presentarse, generalmente, como una masa que se mantiene en tamaño durante mucho tiempo (años) y que de golpe crece en forma rápida. Se comporta como cualquier

osteosarcoma provocando metástasis vía sanguínea, principalmente en pulmón. El osteosarcoma es la neoplasia mesenquimatosa más común de la glándula mamaria canina.

- **Condrosarcoma:** es un tipo de tumor en el que las células neoplásicas mesenquimatosas producen una matriz cartilaginosa. Es una neoplasia poco común, a menudo multilobulada.
- **Fibrosarcoma:** neoplasia producida por la proliferación de fibroblastos heterotípicos que producen una cantidad variable de fibras colágenas; tiene la característica que a parte de surgir en el estroma puede hacerlo dentro de otra neoplasia preexistente en la glándula mamaria. Es una neoplasia poco común y, se requiere de inmunohistoquímica para diferenciar de los mioepiteliomas malignos y los carcinomas de células fusiformes.
- **Hemangiosarcoma:** neoplasia de las células del endotelio vascular del tejido mamario, en la que las células endoteliales heterotípicas forman capilares con sangre en su luz.

4. Tumor mamario mixto maligno (carcinosarcoma): este tumor maligno está compuesto por células epiteliales y mesenquimatosas. Es una neoplasia poco común, pero cuando se presenta lo hace con mayor frecuencia como carcinoma y osteosarcoma. El componente epitelial hace metástasis a través de los vasos linfáticos a los ganglios linfáticos regionales y los pulmones, y el componente mesenquimatoso, a través de la ruta hematógena a los pulmones.

5. Neoplasias mamarias benignas

- **Adenoma: simple:** son lesiones nodulares no invasivas cuyas células se disponen en túbulos que pueden contener en su luz una secreción amorfa producida por ellas y, el estroma que los rodea es escaso o moderado.

- **Adenoma papilar intraductal (antes papiloma de conductos):** las células neoplásicas tienen un crecimiento arborescente papilar hacia la luz de los conductos, los que son sostenidos por un tallo fibrovascular. Estas papilas pueden desarrollarse en un conducto solo o en varios y provocando muchas veces la dilatación de los mismo (cistoadenoma papilar).
- **Adenoma ductal (antes adenoma basaloide):** la masa tumoral se suele encontrar dentro de la luz de el o los conductos, provocando estasis del mismo, y se encuentra formada por células dispuestas en cordones uniformes de dos capas con dos filas distintas (luminal y basal). Multifocalmente, presenta áreas de diferenciación escamosa (diferenciación ductal), con cierta acumulación de detritos queratinosos dentro de la luz de los conductos (diferenciación escamosa del adenoma ductal).
- **Fibroadenoma:** la masa neoplásica está formada por túbulos de células glandulares en un abundante estroma de tejido conjuntivo laxo, rico en mucopolisacáridos formado por los fibroblastos. Las neoplasias más antiguas tienen un tejido conjuntivo más denso.
- **Mioepitelioma:** neoplasia formada por células fusiformes que se disponen en haces entremezclados en una matriz mixoide. Es poco frecuente y para diferenciar a las células mioepiteliales se requiere de inmunohistoquímica.
- **Adenoma complejo (adenomioepitelioma):** es una neoplasia producida por proliferación epitelial (tubular) y mioepitelial, las células están asociadas a abundante sustancia mixoide.
- **Tumor mixto benigno:** es un tumor que está compuesto por proliferación epitelial (tubular) y mioepitelial con focos de cartílago y/o hueso y/o tejido adiposo, los cuales podrían surgir de un cambio metaplásico de las células epiteliales, mioepiteliales o de las células del estroma.

6. Hiperplasia y displasia mamarias

- ***Ectasia del conducto:*** es una dilatación quística de los conductos grandes con acumulación de detritos necróticos y macrófagos mezclados en un material rico en lípidos y colesterol. La ectasia puede ser secundaria a oclusión de la luz del conducto por neoplasias intraductales.
- ***Hiperplasia lobulillar regular (adenosis):*** proliferación no neoplásica de los conductos intralobulillares, aumentando en número no solo los conductos sino también los acinos por lóbulo. Puede aparecer adyacentes a neoplasias mamarias benignas o malignas.
- ***Hiperplasia lobulillar con actividad secretora (lactancia):*** es similar al anterior, solo que las células tienen actividad secretora y hay acumulación de secreción dentro de los acinos y los conductos.
- ***Hiperplasia lobulillar con fibrosis (tejido conectivo fibroso interlobulillar):*** similar a la hiperplasia lobulillar regular, pero en este caso existe una mayor cantidad de tejido conjuntivo fibroso interlobulillar.
- ***Hiperplasia lobulillar con atipia:*** similar a hiperplasia lobulillar regular, salvo que las células exhiben cambios atípicos (similares a los que aparecen en las células neoplásicas). Es difícil de diferenciar de un carcinoma in situ.
- ***Epiteliosis: hiperplasia intraductal sin atipia:*** es una lesión proliferativa no neoplásica de las células epiteliales dentro de la luz de los conductos, pudiendo llenar la luz de los mismos.
- ***Papilomatosis intraductal:*** lesión proliferativa en forma de papilas de las células epiteliales intraductales focales o multifocales.
- ***Cambio fibroadenomatoso:*** es una lesión proliferativa de los conductos interlobulares y de las células estromales que los rodean, el estroma puede ser edematoso o mixomatoso.

- ***Ginecomastia:*** agrandamiento de las glándulas mamarias en los machos con ectasia del conducto e hiperplasia lobulillar. Puede ocurrir en una o más glándulas, y generalmente se encuentra asociada a tumor de células de Sertoli.

7. Neoplasias del pezón

- ***Adenoma y carcinoma ductal:*** neoplasias que solo afectan al pezón, el cual se encuentra agrandado y firme. Son de rara presentación
- ***Carcinoma con infiltración epidérmica:*** carcinoma de la glándula mamaria, que invade a la epidermis del pezón. Se observa ocasionalmente en el perro.

8. **Hiperplasia / displasia del pezón: *Melanosis de la piel del pezón:*** es una proliferación de los melanocitos de la piel del pezón. Es una lesión focal que rodea los conductos del pezón.

ANEXO IV. Gradación: Grado histológico

“El grado histológico de malignidad es una medida de la agresividad y diferenciación del tumor y de su tendencia a metastatizar” (Benavente, 2018, p.24).

El sistema utilizado para establecer los grados es el método de Elston y Ellis, también conocido como método de Nottingham, tomado de medicina humana y modificado para su uso en caninos (Benavente, 2018). Lo que se evalúan son tres criterios histológicos: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y recuento mitótico; cada criterio recibe una puntuación de 1 a 3 (tabla 8), y luego la suma del puntaje determina el grado histológico de malignidad (tabla 9). El grado I indica que el tumor es bien diferenciado, y por ende, menos agresivo y con mejor pronóstico que los tumores de grado II (moderadamente diferenciados) y grado III (pobrementemente diferenciados). (Diessler, 2009; Benavente, 2018).

La gradación permite estimar un valor pronóstico más certero.

Tabla 8:

Clasificación de las neoplasias mamarias según el grado histológico

PARÁMETRO	CATEGORÍA POSIBLE	PUNTAJE
Formación de túbulos	Mayor a 75%	1
	Entre 10 y 75%	2
	Menor a 75%	3
Pleomorfismo nuclear	Núcleos pequeños, regulares, cromatina uniforme	1
	Incremento en la variabilidad de forma y tamaño	2
	Pleomorfismo y anisocariosis marcados, nucléolos Evidentes	3

PARÁMETRO	CATEGORÍA POSIBLE	PUNTAJE
Recuento mitótico	0-5	1
(Figuras mitóticas en 10 campos de observación	6-10	2
Obj. 40 X)	Mayor a 11	3

Tabla 9:

Clasificación en grados según suma de puntos

GRADO	PUNTUACIÓN
I	3-5
II	6-7
III	8-9

Fuente: Diessler (2009), tomado de Elston (1991)

ANEXO V. Estudio realizado sobre diferentes factores como indicadores pronósticos (Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli, 2017).

A continuación se muestran los diferentes resultados de un estudio prospectivo de 2 años sobre una población de 229 perras, en la que se muestran la media de supervivencia, las tasas de recurrencia local y de metástasis a distancia, para distintos factores tomados como indicadores de pronóstico, entre ellos la clasificación propuesta por Goldschmidt en 2010 y publicada en 2011.

De los 229 tumores incluidos en el estudio, 169 (74%) eran malignos y 60 (26%) benignos. En el estudio se presentaron 14 subtipos de tumores (tabla 10), de los cuales solo 10 se incluyeron en el análisis, el resto, durante el periodo de seguimiento, no registró recidiva local, metástasis a distancia o muerte relacionada con el tumor. Los subtipos de tumores mamarios menos frecuentes, como el carcinoma rico en lípidos, el carcinoma invasivo micropapilar y el mioepitelioma benigno, no se incluyeron en este estudio debido al número inadecuado de casos reclutados

Tabla 10:

Número de casos por cada subtipo de tumor mamario canino incluido en el estudio.

SUBTIPO	N° DE CASOS
Adenoma complejo*	20
Tumor mixto benigno*	20
Adenoma simple*	20
Carcinoma que surge en un tumor mixto benigno*	14

SUBTIPO	N° DE CASOS
Carcinoma complejo	23
Carcinoma simple tubular	15
Carcinoma simple tubulopapilar	12
Carcinoma papilar intraductal	12
Carcinoma y mioepitelioma maligno	20
Carcinoma adenoescamoso	10
Comedocarcinoma	17
Carcinoma sólido	20
Carcinoma anaplásico	18
Carcinosarcoma	8
Total	229

Nota: * Estos 4 subtipos de tumores se excluyeron del análisis estadístico

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)

Tabla 11:

Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según la invasión linfática

Invasión linfática	Tasa de supervivencia		Tasa de recurrencia local	Tasa de metástasis a distancia
	1 año	2 años		
Si	19% (10/52)	0% (0/52)	31% (16/52)	88% (46/52)
No	84% (98/117)	69% (81/117)	13% (15/117)	25% (29/117)

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)

Tabla 12:*Tiempo medio de supervivencia (meses), tasa de supervivencia y riesgo de muerte para cada subtipo*

Subtipo	MST (meses)	Tasa de supervivencia		R. M
		1 año	2 años	
Carcinoma complejo	36	100% (23/23)	96% (22/23)	Referencia
Carcinoma tubular simple	29.1	93% (14/15)	73% (11/15)	5.6
Carcinoma tubulopapilar simple	24.9	75% (9/12)	67% (8/12)	10.4
Carcinoma papilar intraductal	19.8	83% (10/12)	50% (6/12)	12.3
Carcinoma y mioepitelioma maligno	26.8	70% (14/20)	55% (11/20)	13
Carcinoma adenoescamoso	12.6	60% (6/10)	0% (0/10)	25.6
Comedocarcinoma	18	71% (12/17)	29% (5/17)	25.6
Carcinoma sólido	15.6	45% (9/20)	25% (5/20)	33.7
Carcinoma anaplásico	4.2	0% (0/18)	0% (0/18)	153.4
Carcinosarcoma	4.2	0% (0/8)	0% (0/8)	160.9

Nota: MST (Tiempo Media de Supervivencia); R.M (riego de muerte), comparado con Carcinoma complejo.**Fuente:** modificado de Rasotto, Berlato, Goldschmidt & Zappulli (2017).

Tabla 13:*Tasas de recurrencia local y metástasis a distancia para cada subtipo de tumor*

Subtipo	Tasa de recurrencia local	Tasa de metástasis distante
Carcinoma complejo	13% (3/23)	4% (1/23)
Carcinoma tubular simple	13% (2/15)	20% (3/15)
Carcinoma tubulopapilar simple	0% (0/12)	33% (4/12)
Carcinoma papilar intraductal	8% (1/12)	16% (2/12)
Carcinoma y mioepitelioma maligno	20% (4/20)	40% (8/20)
Carcinoma adenoescamoso	50% (5/10)	60% (6/10)
Comedocarcinoma	6% (1/17)	82% (14/17)
Carcinoma sólido	20% (4/20)	65% (13/20)
Carcinoma anaplásico	44% (8/18)	88% (16/18)
Carcinosarcoma	37% (3/8)	100% (8/8)
Carcinoma que surge de tumor mixto benigno	0% (0/14)	0% (0/14)

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)

El 51 % de los tumores malignos (86/169) entran dentro del grado I, el 14 % (23/169) dentro del II y el 35% restante (60/169) dentro del grado III.

Tabla 14:*Distribución de subtipos de carcinoma (169 tumores) entre los grados de malignidad*

Subtipo	Grado I	Grado II	Grado III
Carcinoma complejo	87% (20/23)	13% (3/23)	0% (0/23)
Carcinoma tubular simple	87% (13/15)	13% (2/15)	0% (0/15)
Carcinoma tubulopapilar simple	58% (7/12)	25% (3/12)	17% (2/12)
Carcinoma papilar intraductal	58% (7/12)	33% (4/12)	8% (1/12)

Subtipo	Grado I	Grado II	Grado III
Carcinoma y mioepitelioma maligno	100% (20/20)	0% (0/20)	0% (0/20)
Carcinoma adenoescamoso	10% (1/10)	20% (2/10)	70% (7/10)
Comedocarcinoma	0% (0/17)	11% (2/17)	88% (15/17)
Carcinoma sólido	0% (0/20)	30% (6/20)	70% (14/20)
Carcinoma anaplásico	0% (0/18)	0% (0/18)	100% (18/18)
Carcinosarcoma	62% (5/8)	0% (0/8)	37% (3/8)
Carcinoma que surge de tumor mixto benigno	93% (13/14)	7% (1/14)	0% (0/14)

Nota: los que se encuentran en negritas son los tumores que se clasifican dentro del grado en que están por encontrarse en mayor proporción.

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)

Tabla 15:

Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según el grado de malignidad.

Grado	Tasa de supervivencia		Tasa de recurrencia local	Tasa de metástasis a distancia
	1 año	2 años		
I	81% (70/86)	69% (59/86)	12% (10/86)	19% (16/86)
II	96% (22/23)	78% (18/23)	9% (2/23)	30% (7/23)
III	27% (16/60)	0% (0/60)	32% (19/60)	87% (52/60)

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)

Tabla 16:

Tasas de supervivencia, tasas de recurrencia local y tasas de metástasis a distancia de los 169 tumores malignos según los márgenes de escisión

Márgenes quirúrgicos	Tasa de supervivencia		Tasa de recidiva local	Tasa de metástasis a distancia
	1 año	2 años		
No libres	43% (18/42)	14% (6/42)	29% (12/42)	52% (22/42)
Libres	48% (61/127)	24% (30/127)	15% (19/127)	42% (53/127)

Nota: 25% (42/169) de los perros con tumores malignos presentaros infiltración neoplásica en los márgenes de escisión

Fuente: Rasotto, Berlato, Goldschmidt, & Zappulli (2017)