

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE RIO
NEGRO**

MEDICINA VETERINARIA



**UNIVERSIDAD
NACIONAL**

**INFORME FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO**

Título:

**Tumores de Mamas en hembras caninas:
Descripción de un caso clínico y revisión
bibliográfica.**

Autor:

Brisotto Bruno Rubén

Tutor:

Esp. M.V. Sosa, Roberto Andrés

Evaluadoras:

Gabriela Iglesias

Perla Torres

ESCUELA DE VETERINARIA Y PRODUCCION AGROINDUSTRIAL

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RIO NEGRO

CHOELE CHOEL 2022

Agradecimientos:

Especialmente a mi Familia que sin su apoyo absoluto no hubiera podido llegar hasta instancia

A mis padres Jorge y Ana, quienes siempre creyeron en mí, me acompañaron y me brindaron su apoyo a lo largo de la carrera.

A Natali, mi compañera incondicional, quien siempre me alentó a seguir y a nunca bajar los brazos, alentándome a siempre a perseguir mis sueños.

A mis hermanos Jorgelina, Natalia, Ariel, Alejandro y Pablo, por estar siempre en los momentos más difíciles y siempre confiaron en mí.

A mi cuñado Marcelo, por siempre preocuparse por mi bienestar, llamándome para alentarme, y siempre aconsejarme de la mejor manera.

A todo el personal docente y no docente de la UNRN, quienes nos forman como profesionales y nos preparan para salir a la sociedad.

A mi tutor quien me guió en la realización de este trabajo, y a quien admiro como profesional.

A mis amigos y compañeros de carrera, por tantos lindos momentos vividos a lo largo de la misma.

A Perla Torres, por introducirme en el mundo de la investigación y hacerme despertar ese interés por la oncología.

A cada uno de ustedes, ¡les doy las gracias!

ÍNDICE:

1. Capítulo I	1
1.1 DESCRIPCION DE LA ORIENTACION Y PRACTICA PROFESIONAL (OPP)1	
1.2 Introducción	¡Error! Marcador no definido.
1.3 OBJETIVOS	5
2. Capitulo II	6
2.1 TUMORES MAMARIOS	6
2.2 ETIOLOGIA DE LAS NEOPLASIAS MAMARIAS.....	6
2.2.1 EDAD.	6
2.2.2 HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO.	6
2.2.3 RAZAS Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.....	8
2.2.4 DIETA Y ESTADO CORPORAL	9
2.2.5 EXPRESIÓN DE LA CICLOOXIGENASA-2.....	9
2.3 DIAGNOSTICO CLINICO.	9
2.3.1 Examen físico:	10
2.3.2 DIAGNOSTICO POR IMÁGENES.	11
2.3.3 CITOLÒGIA.....	12
2.3.4 HISTOPATOLOGIA.....	13
2.4 CLASIFICACIÓN HISTOLOGICA	13
2.5 ESTADIFICACIÓN O CLASIFICACIÓN.....	15
2.6 MARCADORES TUMORALES	16
2.6.1 Citometría de flujo:.....	18
2.6.2 Inmunohistoquímica.....	18
2.7 TRATAMIENTO.....	19
2.7.1 QUIRURGICO	19
2.7.2 QUIMIOTERAPIA	21
2.7.3 RADIOTERAPIA.....	22
2.7.4 HORMONOTERAPIA	22
2.7.5 INMUNOTERAPIA.....	23
2.7.6 INHIBIDORES ENZIMÁTICOS	24
2.7.7 INHIBIDORES PROTEÁSICO	24
2.7.8 INHIBIDORES EN LA RUTA BIOSINTÉTICA DEL COLESTEROL	24
2.7.9 CONTROL DEL CICLO CELULAR	25
2.7.10 CRONOFARMACOLOGÍA Y CRONOTERAPIA EN CÁNCER	26
2.8 PRONOSTICO	27

3	CAPITULO III.....	30
3.1	REPORTE DE UN CASO CLINICO.....	30
4.	CAPITULO IV	39
4.1	CONCLUSIÓN.....	39
	BIBLIOGRAFÍA	40

Índice de figuras:

Figura N°1: <i>Distribución de los casos clínicos observados según la especialidad.</i> Fuente: Elaboración propia.....	3
Figura 2: <i>Ulceración de dos tumores de gran tamaño pertenecientes a distintas cadenas mamarias de una perra</i> Fuente: Cartagena Albertus 2011.....	11
Figura 3: <i>Radiografía de tórax mostrando múltiples metástasis pulmonares de un carcinoma mamario.</i> Fuente: Cartagena Albertus 2011.....	12
Figura 4: <i>Citología mediante PAAF de un carcinoma mamario. Observándose el típico nudo o clúster de células con signos de malignidad.</i> Fuente: Cartagena Albertus 2011.....	13
Figura 5: <i>Mastitis infecciosa por laceración en el pezón de una madre lactante</i> Fuente: Ruano Barneada 2019.....	14
Figura 6: <i>Foto de Gorda, hembra canina de 10 años de edad.</i> Fuente: Propia.....	32
Figura 7: <i>Radiografía de tórax de Gorda, en la misma se puede observar imágenes sugerentes a patrón bronquial, calcificación. Presencia de osteomas pulmonares.</i> Fuente: Propia.....	33
Figura 8: <i>Chequeo sanguíneo general.</i> Fuente: Propia.....	34
Figura 9: <i>Ecografía abdominal de gorda</i> Fuente: Propia.....	35
Figura 10: <i>Gorda post procedimiento quirúrgico.</i> Fuente: Propia.....	36
Figura 11: <i>Foto del informe citológico</i> Fuente: Propia.....	37
Figura 12: <i>Informe ecográfico de la paciente Gorda, donde se observa una neoplasia esplénica y gastritis leve, además de los tumores mamarios.</i> Fuente: Propia.....	38
Figura 13: <i>Análisis sanguíneo de Gorda donde se observa un aumento de la FAL y de las proteínas totales.</i> Fuente: Propia.....	39
Figura 14: <i>Gorda al día de la fecha (31/03/2022).</i> Fuente: Propia.....	40

1. Capítulo I

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA ORIENTACIÓN Y PRÁCTICA PROFESIONAL (OPP)

Las Orientaciones y Prácticas Profesionales (OPP), se desarrollan en el Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional de Río Negro (HEVEME), y son un requisito indispensable para poder obtener el título de Médico Veterinario. Dicho hospital está en funcionamiento desde el 15 de septiembre del 2016. Se ubica geográficamente en la calle Malinche N.º 1086, Ruta Nacional N°22, Km988 de la localidad de Choele Choel, Río Negro, adyacente a la Sociedad Rural.

Los servicios que presta el Hospital Escuela son arancelados, tomando como referencia los determinados por el Colegio Veterinario de la Provincia de Río Negro. La atención es con turnos, tanto para propietarios que acuden de forma directa al hospital como para aquellos que son derivados hacia el mismo por la práctica privada.

El compromiso del Hospital Escuela y su dirección para con los Colegios Veterinarios y sus colegiados es completar la actividad del profesional privado, tanto en interconsultas, derivaciones y utilización de las instalaciones, generando un espacio de intercambio y enriquecimiento mutuo, como así también en la formación continua a través de cursos de capacitación y acreditación a cargo de docentes de la Escuela de Medicina Veterinaria de Choele Choel.

El HEMEVE brinda un lugar donde poner en práctica saberes y conocimientos adquiridos previamente a lo largo de la carrera, es allí donde se desarrollan las prácticas pre-profesionales, aspirando a que el estudiante previo a titularse desarrolle criterios médicos clínicos haciendo uso de todas sus instalaciones, equipos y casuística bajo la supervisión de docentes especializados.

Las OPP se llevaron a cabo bajo la dirección y coordinación del MV. Andrés Sosa, Especialista en Cardiología. En la práctica se llevó a cabo procedimientos como, atención clínica, procedimientos quirúrgicos, utilización de métodos complementarios (diagnóstico por imagen, análisis clínicos de laboratorio), y charlas educativas.

Existen cuatro orientaciones, de las cuales, el estudiante debe optar por una, y que se detallan a continuación:

- Clínica Médica de Grandes Animales.
- Clínica Médica de Pequeños Animales.
- Salud pública
- Bromatología

Las OPP, se desarrollan en el segundo cuatrimestre de sexto año de la carrera de Medicina Veterinaria. En mi caso particular, opté por la orientación en Clínica de Pequeños Animales. Las prácticas hospitalarias se realizaron desde el 24 de agosto del año 2021 hasta el 11 de noviembre del corriente año. En las mismas trabajamos en 4 grupos conformados por dos alumnos cada uno, en donde cada grupo asistió al HEMERVE una semana por mes los martes, miércoles y jueves en el rango horario de 10 a 16hs.

Todas las actividades que desarrollamos estuvieron bajo la dirección y coordinación del MV. Andrés Sosa, junto con los docentes de las OPP, cada uno de los cuales estaba un día específico de la semana, como se detalla a continuación: Los martes trabajamos con la MV. Silvina Busson, los miércoles con el MV. Cristian Ibáñez, y los jueves con la MV, Pamela Lippi.

Las prácticas consistieron en la atención de pacientes procedentes de refugios de zonas aledañas a la localidad de Choele Choel. Como desventaja de esto, los animales carecían de propietarios, y esto nos limitaba en la realización de una correcta anamnesis y posterior seguimiento de control. También se atendieron pacientes que poseían propietarios, como así también, derivación para interconsulta o para la realización de métodos complementarios como: radiografía, análisis de laboratorio, ecografía, electrocardiografía entre otras cosas, según lo solicitado por el veterinario/a que realizaba la derivación.

Las actividades desarrolladas durante las OPP, a modo de resumen fueron: procedimientos quirúrgicos correspondientes a ovario-histerectomía, ovariectomía, amputación del miembro lateral derecho de una paciente canina, prácticas anestésicas, bloqueos regionales, interpretaciones radiológicas, realización de prequirúrgicos, obtención de muestras de sangre, orina, hisopados, y PAAF (punción con aparición de aguja fina). Procesamiento e interpretación en laboratorio, manejo, tratamiento de heridas y dolor, elaboración de historias clínicas.

Para complementar nuestra formación se dictaron diferentes seminarios a través de la modalidad online por la plataforma meet, con diferentes temáticas como: marketing a cargo del MV. Leonardo Waridel, clínica felina a cargo del MV. Alejandro Paludí, neurología y bienestar animal a cargo del MV. Marcelo Alvarez, etología a cargo del MV. Gustavo Daniel Di Glambatista, dermatología a cargo de la MV. Georgina Fiorucci y por último nutrición animal dictado por los especialistas de la empresa Royal Canin.

Se participo en la atención de un total de 28 casos clínicos (tabla 1; figura1), de los cuales los más frecuentes fueron traumatología 25%; cirugía 22% y oncología 21% y con menor frecuencia las patologías dermatológicas 4%.

Especialidad	Número de casos vistos
Traumatología	7
Cirugía	6
Cardiología	2
Patologías espiratorias	2
Oncológicas	6
Dermatológicas	1
Neurología	2
Otras	2

Tabla 1: Número de casos vistos en las OPP según la especialidad

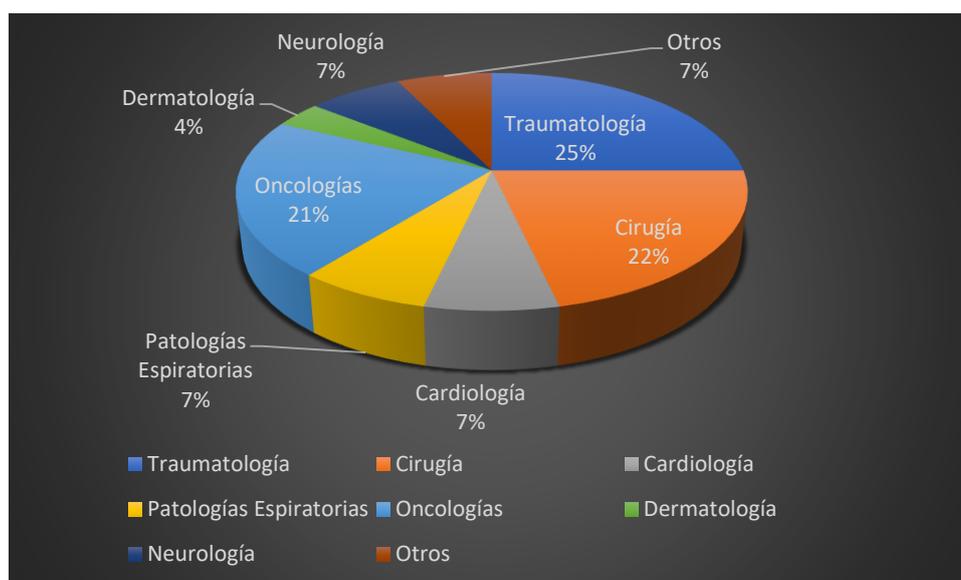


Figura N°1: *Distribución de los casos clínicos observados según la especialidad.*
Fuente: Elaboración propia

1.2 INTRODUCCIÓN

Actualmente, los caninos son los animales de compañía por excelencia, asistiendo en algunos casos a personas con capacidades diferentes. No existe ningún animal que tenga mayor acercamiento al ser humano que el perro, es por eso que se dice que este es el mejor amigo del hombre.

A partir del lugar que ocupa hoy en día esta mascota en el hogar de miles de familias, se desprende la importancia de tratar sus enfermedades y dolencias, procurando siempre buscar su bienestar y mejor calidad de vida.

Las neoplasias de la glándula mamaria representan el tumor más frecuente en perras enteras, son el primer grupo de tumores en las hembras caninas y el segundo tras los tumores cutáneos teniendo en cuenta ambos sexos siendo la edad media de aparición entre los 8 a 10 años; (Cartagena Albertus, 2011). Es el tercer tumor más frecuente en las gatas (Schneider 1969, según cita Castillo Magán, 2019). Aparecen en el área mamaria o en la piel, más frecuentemente en la glándula mamaria, la mayoría son malignos siendo los que se presentan con mayor prevalencia de origen epitelial (Benavente, M. A. (2018). Es por esto que es de suma importancia un diagnóstico y tratamiento tempranos.

Las hormonas esteroideas sexuales, principalmente estrógenos y progesterona, representan el principal factor de riesgo para su desarrollo, y la castración antes del primer celo reduce el riesgo de aparición de esta neoplasia, (Morris et al., 2009). Se ha demostrado la presencia de receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP) en los tumores mamarios caninos (Macewen, 1982; Donnay et al., 1993), siendo esta expresión mayor en tumores benignos comparada con tumores malignos (Yang et al., 2006; Chang et al., 2009).

La extirpación quirúrgica del tumor representa el tratamiento de elección para todas aquellas perras con neoplasias mamarias. Sin embargo, existe un elevado número de pacientes en los que la cirugía no es suficiente para lograr la curación, o pacientes en los que la realización de la cirugía no es posible, por lo que se hace necesaria la búsqueda de terapias adyuvantes a la cirugía o paliativas (Torres, 2009).

La ciencia, pone en nuestras manos un ámbito que debemos construir juntos, la oncología comparada, ya que nos permite buscar respuestas para la salud de todos los animales, humanos y no humanos. “Porque los perros, son más parecidos a nosotros de lo que se cree y aunque no hablen, a través de sus dolencias nos dicen que debemos unirnos para enfrentar este problema, las neoplasias mamarias”; (Torres, 2019).

El tema que motiva el presente informe, es la influencia que tienen las hormonas sexuales femeninas en la incidencia de presentación de casos y cómo la esterilización temprana previene este tipo de patología, ya que aun hoy en día sigue habiendo una ideología popular de muchos propietarios que creen que, para castrar a sus mascotas, estas deben haber tenido como mínimo una camada, o deben tener cierta edad, incluso se piensa que deben esperar hasta que sus perras hayan tenido sus dos primeros celos.

Por tal motivo se realizó la descripción de un caso clínico atendido durante el desarrollo de las OPP, con el correspondiente seguimiento sostenido del caso, la evolución y respuesta al tratamiento. Como así también una breve revisión bibliográfica sobre los Tumores de Mama en Perras, tratando de profundizar en los diferentes aspectos descriptivos de esta enfermedad, poniendo especial énfasis en los avances terapéuticos, en la prevención de esta patología y en el pronóstico que tienen nuestras mascotas una vez que se diagnosticó esta enfermedad.

1.3 OBJETIVOS

- **GENERALES**

- Brindarle al lector información sobre la neoplasia mamaria a partir de la atención de un caso clínico que ingresó al Hospital Escuela de Medicina Veterinaria de la UNRN.

- **ESPECIFICOS**

- Describir la atención médica de un caso clínico, enfatizando en los exámenes complementarios efectuados y en el tratamiento instaurado con el posterior seguimiento.
- Brindar información actualizada a fin de comprender los aspectos más importantes de esta patología.
- Describir las principales causas de las neoplasias mamarias.
- Proporcionar información sobre los métodos complementarios de diagnóstico y sobre los últimos tratamientos probados contra esta patología.

2. Capítulo II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

2.1 TUMORES MAMARIOS

Los tumores mamarios caninos son los más frecuentes en las hembras no castradas. Aproximadamente la mitad de los tumores mamarios son de naturaleza maligna, con posibilidad de realizar recidiva local y metástasis a distancia.

Diversos estudios que se realizaron en países europeos mostraron una incidencia de tumores mamarios de aproximadamente 200 por cada 100.000 perras (Sleeckx et al., 2011).

Las glándulas mamarias abdominal caudal e inguinal son las que más comúnmente se ven afectadas. Es frecuente encontrar la presentación de múltiples tumores mamarios, los cuales pueden ser del mismo o de diferente tipo histológico. Los tumores malignos tienden a adherirse a tejidos profundos de la piel y producir metástasis regional (ganglios linfáticos axilares o inguinales) o a distancia (pulmón, hueso). Desde el punto de vista histológico, la mayoría de los tumores mamarios son de origen epitelial (adenomas/carcinomas simples), algunos presentan componentes epiteliales y mioepiteliales (adenomas/carcinomas complejos), unos pocos presentan origen mesenquimático (sarcomas) y se han podido observar una combinación de tejidos de origen epitelial y mesenquimático (tumores mixtos), (Misdorp, 2002; Lana et al., 2007).

2.2 ETIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MAMARIAS.

Existen diferentes factores etiológicos que influyen en el desarrollo de tumores mamarios, como son: la edad, la raza, predisposición genética, hormonas, dieta y la expresión de la ciclooxigenasa 2.

A continuación, se describen cada uno de los factores etiológicos y su relación con el desarrollo de los tumores mamarios.

2.2.1 EDAD.

La edad es un factor predisponente para la aparición de neoplasias en caninos, en donde animales de edad media y geronte (8 a 10 años) los tumores se presentan con mayor frecuencia. Existe una relación entre la edad del paciente y la característica maligna y benigna del tumor, de forma tal que perras con tumores benignos suelen tener una media de edad de 8,5 años y las que presentan tumores malignos tienen una media de edad de 9,5 años. La ocurrencia de tumores antes de los 5 años es extraña, excepto que haya recibido un tratamiento con hormonas exógenas (Sorenmo et al., 2011).

2.2.2 HORMONAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los tumores mamarios, en la especie canina se encuentran influenciados por ciertas hormonas, por lo que se denominan neoplasias hormono-dependientes. Las principales hormonas involucradas en la aparición de tumores mamarios son los esteroides sexuales (estrógenos y progesterona) sintetizados principalmente en las gónadas (ovarios). Los esteroides sexuales actúan como mitógenos, y de esta forma predisponen a las alteraciones a nivel genético, y provocan de este modo la iniciación y el crecimiento tumoral (Sleeckx et al., 2011).

Fisiológicamente los esteroides ováricos (estrógenos) estimulan el crecimiento ductal,

mientras que los progestágenos el desarrollo lóbulo-alveolar de la glándula mamaria con hiperplasia de células secretoras y mioepiteliales.

Las perras a las que se les realiza ovariectomía en forma precoz (antes del primer celo) tienen un 0,5% de posibilidades de sufrir neoplasia mamaria, en comparación con una hembra no castrada. Este efecto protector disminuye si se realiza después de los 2,5 años. Antes del segundo celo aumenta la probabilidad a un 8% y antes del tercer ciclo estral se eleva al 26%. Estudios demostraron que las perras castradas dentro de los dos años de desarrollo de un tumor mamario maligno tienen un promedio de supervivencia mayor que aquellas hembras esterilizadas 2 años o más antes de la cirugía del tumor (Cartagena Albertus; 2011).

Los tratamientos que incluyen la administración de hormonas exógenas usadas como mecanismo anticonceptivo, influyen en la incidencia de aparición de tumores mamarios. La administración de progestágenos (utilizados para la prevención del estro) se relaciona con el incremento de incidencia de aparición de tumores benignos (Stovring et al., 1997). De la misma forma, los tratamientos a base de estrógenos, aplicados con el fin de interrumpir la preñez, se asocian con el riesgo de aparición de tumores mamarios. Las neoplasias malignas ocurren con la aplicación de tratamientos mixtos a base de progesterona y estrógenos combinados o con altas dosis de progesterona (Misdorp, 2002).

El mecanismo de inducción tumoral por parte de la progesterona, en particular de las neoplasias benignas está dado por la secreción de la hormona de crecimiento, que ejerce un efecto directo sobre el desarrollo del tejido mamario, pero a su vez por efectos indirectos del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) (Sartin; 1992). Este factor juega un rol importante entre la proliferación normal de la célula y la transformación maligna, estando así involucrado en la tumorigenesis de la glándula mamaria.

Esta hormona se sintetiza a nivel del hígado y se encuentra en circulación unida a proteínas transportadoras. En los tejidos existen receptores para este factor (IGF-Ir), que al unirse al ligando inicia una serie de reacciones bioquímicas en cadena que finalmente se expresan sobre la proliferación celular y en la transformación neoplásica de dichas células; esto ocurre en los tumores de receptores de estrógeno negativo (ER-) como vía alternativa para la proliferación, o bien, simultáneamente con los tumores ER+ (Hermo, 2005).

Se ha estudiado el potencial en el valor pronóstico de la hormona de crecimiento y del IGF-1, dosando su concentración tanto sérica como intra tumoral en tumores mamarios caninos, encontrándose concentraciones elevadas de ambas hormonas en tumores malignos, las cuales se asocian con la aparición de metástasis y por ende mal pronóstico (Queiroga et al., 2010).

Las hormonas hipofisarias mamotróficas como la GH y la prolactina tienen un efecto controversial en la tumorigénesis mamaria (Gobello et al., 2001), la hormona de crecimiento fisiológicamente estimula el desarrollo y diferenciación de la glándula y también la lactogénesis, la secreción de GH inducida por progesterona puede influir en la proliferación de células epiteliales mamarias susceptibles (Ettinger y Felman, 1997). Las probabilidades de desarrollar un tumor mamario son más elevadas para las hembras caninas que presentan a lo largo del tiempo repetidas pseudogestaciones en donde la prolactina juega un rol indirecto. Así mismo Hermo (2005) señala que la acumulación de productos de secreción dentro de la mama que no llegan a ser eliminados como ocurre en la lactancia fisiológica generan distensión de los acinos, lo cual conlleva a hipoxia en ellos y por ende a la liberación de radicales libres y acúmulo de productos carcinogénicos derivados de la degradación de la misma leche. Estos al entrar por prolongado tiempo en contacto con el epitelio mamario, podrían inducir lesiones pre neoplásicas o influir en la evolución de lesiones preexistentes.

En cuanto al rol que juega la prolactina, es sabido que esta hormona no solo participa en el proceso

de la lactogénesis, sino que hay una asociación positiva entre altos niveles de esta hormona y el crecimiento neoplásico de la glándula mamaria ya que participa de forma activa dentro del proceso de tumorigenesis con el incremento de lesiones preneoplásicas (Morgan, 1999). Así mismo los niveles de prolactina en tejido mamario son más elevados en tumores mamarios malignos en comparación con los benignos y con la propia glándula mamaria sana. Varios autores postulan que las células neoplásicas mamarias pueden sintetizar prolactina, la cual tiene un efecto autócrino sobre ellas, y un efecto parácrino sobre las células adyacentes, ya sean neoplásicas o normales (Wennbo et al., 1997; Queiroga, et al., 2005).

La cathepsina D es una de las proteasas que regulan la cohesión del medio extracelular, junto con las colagenasas, metaloproteinasas, etc. El aumento de estas se correlaciona con mayor fluidez extracelular por proteólisis de cadherina, actina, vinculina y otras moléculas de adhesión celular. Esta enzima también actúa sobre las proteínas de la membrana basal de las células endoteliales, lo cual favorece el desplazamiento de células neoplásicas que irán a nidar a otros tejidos. Su síntesis es estimulada por estrógenos, además de estar presente en el tejido mamario neoplásico, tanto de tumores ERs (+) como ERs (-). Las metaloproteinasas de matriz (MMPS) son secretadas como pro enzimas y requieren calcio y zinc para desempeñar su función, juegan un rol fundamental en los mecanismos de degradación durante los procesos de invasión y metástasis. Los factores de crecimiento que promueven el crecimiento tumoral también inducen la producción de diversas MMPs. En algunos tumores mamarios caninos se modifica la cantidad o naturaleza de la cadherina de su superficie celular, esto afecta la adhesión intracelular y la migración celular. Es así como las metástasis de células tumorales se correlacionan con la pérdida de cadherina (Herms, 2005).

Se observó que ciertas células neoplásicas sintetizaban grandes cantidades de colesterol. La principal enzima reguladora de la síntesis de colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA reductasa), se encuentra aumentada en tejidos tumorales, debido a que las células tumorales tienden a tener una mayor demanda de colesterol que interviene en la duplicación celular para la conservación de la integridad de las membranas celulares y activando la DNA polimerasa. Se observó que en animales de experimentación el descenso de los niveles de colesterol en sangre inducido por la dieta o por tratamiento con fármacos disminuye el crecimiento de la masa tumoral (Gómez y Alonso, 1998).

Lo descrito ocurre dado que tanto en la glándula mamaria normal como neoplásica se expresan receptores de progesterona (RP) y estrógeno (RE), que permiten que los esteroides ováricos cumplan su función. En contraparte existen mayor cantidad de RE en tumores benignos que en los de naturaleza maligna. Mientras que los RP descienden progresivamente en hiperplasias y/o displasias sobre las lesiones benignas a malignas (Sleeckx et al., 2011).

2.2.3 RAZAS Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA.

En cuanto a las razas existe mucha controversia entre los autores con respecto a la predisposición racial, todavía está en discusión si las perras mestizas tienen menor incidencia que las puras. En lo que, sí se concuerda es en que, entre las razas puras, las que tienen mayor incidencia en padecer esta patología son: Caniche, Poodle, Cocker Spaniel, Teckels, Pastor Alemán y Yorkshire Terrier. En todas estas razas se encontró una expresión reducida del gen p53, el cual codifica una proteína que regula la replicación del ADN, la proliferación celular y la apoptosis celular, impidiendo que se propaguen las células dañadas genéticamente. Por lo tanto, en las células que tienen mutaciones de este gen, el ADN no puede ser reparado ni iniciarse la muerte celular, apareciendo de esta forma células tumorales (Meuten, 2002; Sorenmo, 2003).

Los protooncogenes como el c-erB2 y c-myc son genes normales responsables de regular la proliferación y diferenciación celular, pero la sobreexpresión de su forma mutada promueve la transformación neoplásica de las células. El gen c-erB2 codifica una glicoproteína que tiene actividad tirosina quinasa, denominada Receptor del Factor de Crecimiento Epidermal (ErbB-2 o HER2). La sobreexpresión del HER2 en tumores mamarios malignos está asociado con elevado

índice mitótico, lo que lleva a un rápido crecimiento tumoral, y a una corta supervivencia (Rungsipat et al., 1999).

2.2.4 DIETA Y ESTADO CORPORAL

La obesidad y el consumo de dietas ricas en grasas son otro factor relacionado con la predisposición a presentar tumores mamarios, lo cual tiene su explicación porque en estos pacientes se han registrado altos niveles séricos de estrógeno en comparación con perras que consumen dietas bajas en grasa (Rutteman, 1990; Soremno, 2003).

Muchos autores afirman que, en investigaciones realizadas se encontró que en mujeres obesas existe un mayor nivel de estrógeno libre circulante y un aumento en la producción de estrógeno local por acción de las aromatasas. Es por esto que se cree que la obesidad en hembras caninas aumenta el riesgo de neoplasias mamarias por mecanismos similares (Meuten, 2002; Soremno et al., 2011).

Un estudio encontró que la probabilidad de desarrollar tumores mamarios en perras era significativamente menor en aquellas que habían sido delgadas entre los 9-12 meses de edad (Sonnenschein et al., 2011).

Se demostró mediante la realización de un estudio de tipo retrospectivo que el gran consumo de carnes rojas (vacuna y porcina), y el bajo consumo de carne blanca como la del pollo son factores de riesgo para el desarrollo de tumores mamarios. Estas dietas ricas en grasas estimulan un aumento de estrógeno y prolactina, hormonas que inducen el desarrollo de esta patología (Ziller, 2004).

2.2.5 EXPRESIÓN DE LA CICLOOXIGENASA-2

Las ciclooxigenasas presentan funciones biológicas, siendo así que, la cox-1 se expresa en algunos tejidos y regula funciones fisiológicas normales, en tanto que la cox-2 no está presente en células normales, pero se conoce que son estimuladas por factores de crecimiento, respuestas inflamatorias oncogénicas y promotores tumorales.

A través de análisis inmunohistoquímicos se encontró que la cox-1 y cox-2 se expresan en las neoplasias mamarias caninas. La cox-2 se expresa en tumores mamarios malignos de manera más frecuente, en comparación con los tumores mamarios benignos. La supervivencia de caninos con alta expresión de cox-2 en sus neoplasias es corta. Por lo expresado varios autores sugieren que la aplicación de inhibidores de cox-2 podrían usarse como un tratamiento alternativo para el control de neoplasias (Sleeckx et., 2011).

2.3 DIAGNOSTICO CLINICO.

Para poder llevar a cabo un correcto diagnóstico y posteriormente arribar a un adecuado tratamiento, es fundamental realizar un minucioso examen clínico, llevado a cabo de manera metódica y sistémica.

La anamnesis es el primer paso a realizar y se debe interrogar a los propietarios realizando una serie de preguntas como: ¿Cuándo apareció la masa?, ¿Cuándo presento la perra el último celo?, ¿Esta ovariectomizada, hace cuánto?, ¿Recibió en algún momento tratamientos hormonales?, e indagar sobre el estado reproductivo, como regularidad del celo, número de partos, cantidad de cachorros por parto, manifestación de pseudogestación, es decir toda aquella información que consideremos importante para poder realizar una anamnesis lo más completa posible.

En muchas ocasiones los propietarios no se dan cuenta de la presencia de masas en las mamas, y estas son halladas por el profesional cuando los pacientes son llevados a control de rutina o por alguna patología que el animal este cursando en ese momento. Pero cuando los propietarios llevan al paciente al consultorio y el motivo de consulta, es porque

notaron la presencia de un bulto en una de las mamas de sus mascotas, por lo general estas masas ya son muy evidente o incluso hay signos paraneoplásicos, o sintomatología por lesiones metastásicas.

Dentro de los hallazgos clínicos posibles de encontrar se puede mencionar la presencia de masas mamarias que pueden ser múltiples nodulaciones o tumores solitarios, presentando tamaños variables, y estar ubicadas en una sola glándula mamaria o en varias y afectar a ambas cadenas ganglionares o a una sola, encontrándose como más afectados a los dos pares de glándulas caudales (Gobello & Corrada, 2001).

Los motivos más relevantes por los cuales los propietarios llevan sus mascotas a la consulta, exceptuando la presencia de masas en las glándulas mamarias son: secreciones mamarias, claudicación de los miembros posteriores, en donde la etiología de las misma puede ser por metástasis en nódulos linfáticos o en hueso, fatiga, problemas respiratorios (estertores pulmonares, tos, disnea) que se manifiestan cuando los pulmones están afectados principalmente a causa de metástasis pulmonar. Otra sintomatología compatible con tumores de mamas que podemos encontrarnos son la pérdida de peso, anorexia y problemas en la coagulación (Castellano & Diessler, 2001).

2.3.1 Examen físico:

Debemos realizar un examen completo de la cadena glandular, por medio de la palpación de cada una de las mamas, con el objetivo de percibir cambios de coloración, temperatura, dolor, consistencia, secreciones o alteración del tamaño de las mamas.

En general son masas de rápido crecimiento y muy invasivas, que pueden estar adheridas a la piel y a los tejidos subyacentes. El tamaño de las masas puede fluctuar desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros. Al presionar la mama afectada se puede evidenciar la salida de una secreción anormal por el pezón. Estas masas pueden presentarse con ulceraciones (figura 2) y ser de consistencia firme.



Figura 2:

Ulceración de dos tumores de gran tamaño pertenecientes a distintas cadenas mamarias de una perra.

Fuente: Cartagena Albertus 2011

2.3.2 DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES.

Es de gran importancia realizar radiografías de tórax en perras que presenten tumores mamarios, ya que el área pulmonar es el principal sitio de metástasis a distancia en este tipo de neoplasia.

Se deben realizar tres proyecciones radiográficas para poder evaluar la presencia de metástasis en pulmón. La metástasis torácica se presenta en el 25-50% de los pacientes con tumores mamarios malignos, (figura 3) (Fossum et al., 2009).

En la mayoría de los casos no se presentan signos respiratorios asociados y tanto la percusión como la auscultación de los campos pulmonares suelen ser normales. Fatiga, disnea moderada a grave, tos son signos clínicos que se manifiestan tardíamente, cuando más del 70% del parénquima pulmonar está afectado o cuando existe un marcado derrame pleural (Miles y col., 1990).

Las metástasis pulmonares se caracterizan por presentar signos radiológicos asociados fundamentalmente con el tipo de patrón intersticial. En una clasificación simple de esta disposición, podemos encontrar formas estructuradas o nodulares, y formas no estructuradas. Esta última categoría incluye un gran número de apariencias radiológicas y puede incluir componentes lineales (reticular), nodular pequeño (miliar) y reticulonodular (Lamb, 2001).

En un menor número de casos, la continua acumulación de células neoplásicas en el espacio intersticial, procesos inflamatorios asociados o hemorragias, puede llegar a comprimir e invadir el espacio alveolar, dando como resultado un patrón mixto intersticial-alveolar (Suter y col., 1974)

La mayoría de las metástasis pulmonares se presentan como lesiones nodulares múltiples que se extienden por todo el parénquima. Sus bordes bien definidos y su forma irregularmente circular les han hecho merecer el nombre de bala de cañón o suelta de globos (Douglas y Williamson, 1975). El tamaño de las lesiones suele ser muy dispar y depende de la frecuencia con la que el tumor primario envía células neoplásicas. El término *masa* se emplea comúnmente para describir una lesión cuyo diámetro excede los 4 cm. (Mangieri, 1994).

Las placas radiográficas abdominales se usan para detectar metástasis en los ganglios linfáticos ilíacos (sublumbares).



Figura 3:

Radiografía de tórax mostrando múltiples metástasis pulmonares de un carcinoma mamario.

Fuente: Cartagena Albertus 2011

2.3.3 CITOLÓGIA.

El examen citológico es uno de los métodos más utilizados en medicina veterinaria, dado que es económico, práctico y poco invasivo, no siempre nos permite obtener resultados positivos ya que no se puede obtener una diferenciación exacta entre tumores benignos y de origen epitelial.

Hay que tener en cuenta que en el momento en que se realiza la citología, en la mayoría de los casos los tumores manifiestan un gran tamaño, lo que lleva a que presenten áreas de necrosis, ulceraciones o inflamación.

Como en una misma mama puede presentarse más de un tumor estos pueden estar mezclados lo que dificulta su diferenciación macroscópica ya que no pueden distinguirse.

Esta técnica diagnóstica nos permite diferenciar la presencia de tumores que no son de mama, y que son frecuentes en esta zona, como los lipomas y los mastocitomas principalmente, como así también distinguir entre un proceso inflamatorio como la mastitis y un posible tumor (figura 4 y 5) (Misdorp, 2002; Sorenmo et al., 2011).

Con el método citológico, entre las masas benignas de mamas se deben tener en cuenta la mastitis, los quistes mamarios, y las displasias y neoplasias benignas de mamas (Cartagena Albertus 2011).

Para que una neoplasia sea considerada maligna debe evidenciar ciertos criterios de malignidad como el pleomorfismo celular y nuclear, multinucleaciones, cario o citomegalia, cromatina con patrones irregulares, mitosis aberrantes y nucleolos prominentes. Por lo anteriormente descrito para poder establecer un tumor como maligno, se necesitan tres criterios nucleares o cuatro poblacionales (Herms et al., 2005).

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).

Por último, muchos autores coinciden en el hecho de que para aumentar la efectividad de esta prueba se deben tomar un mínimo de cuatro muestras de cada una de las masas, y de diferentes zonas, teniendo la precaución de no tomar muestras de áreas quísticas o necrosadas.

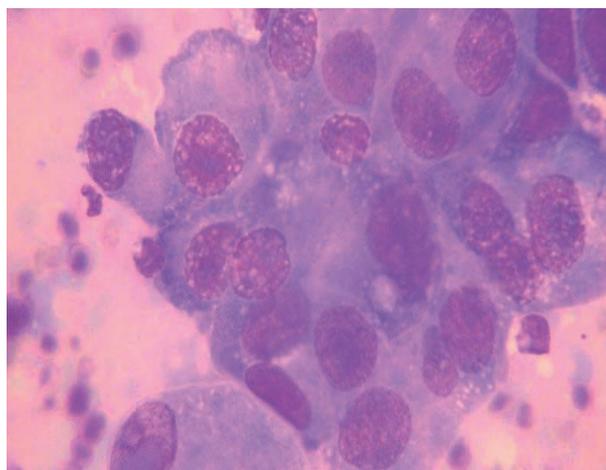


Figura 4:

Citología mediante PAAF (punción con aparición de aguja fina) de un carcinoma mamario.
Observándose el típico nudo o clúster de células con signos de malignidad.

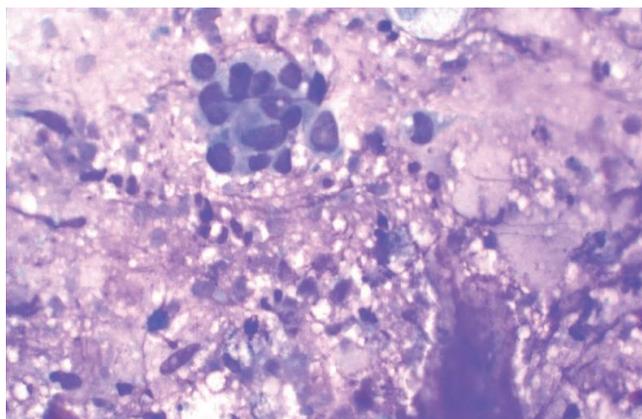


Figura 5:

Fuente: Cartagena Albertus 2011

Mastitis infecciosa por laceración en el pezón de una madre lactante

Fuente: Ruano Barneada 2019

2.3.4 HISTOPATOLOGÍA

Esta es la técnica de elección para el diagnóstico definitivo del tumor mamario, aunque su fiabilidad está condicionada por el tipo de muestra obtenida y remitida al laboratorio histopatológico.

Este método de diagnóstico nos brinda información sobre el tipo de tumor, lo que nos permite conocer si es maligno o benigno, el grado de infiltración, y su potencial metastásico.

Si la neoplasia es muy voluminosa se debe remitir múltiples porciones de dicho tumor que incluyan los límites visibles del mismo como así también la transición con el tejido aparentemente sano periférico, dado que en estas zonas se evalúa el tipo de crecimiento que presenta esta neoplasia (expansivo o infiltrativo) (Cartagena Albertus 2011).

2.4 CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Son diversos los criterios de clasificación que reporta la literatura en base a las características histopatológicas que presentan las neoplasias mamarias. En el año 1974 la OMS propuso una primera clasificación de los tumores mamarios que fue muy utilizada por la mayoría de los patólogos. Años más tarde surge una nueva clasificación de la mano de Goldschmidt en el 2011, en donde se incluyen nuevos subtipos histológicos, como el comedocarcinoma y el carcinoma micropapilar invasivo (tabla2).

Tabla 2:

Nueva clasificación histológica propuesta por Goldschmidt y otros en 2011

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA PROPUESTA:2011
1. Neoplasias epiteliales malignas: <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma in situ • Carcinoma simple <ul style="list-style-type: none"> 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 solido**
 - **Comedocarcinoma** (antes incorporado en carcinoma in situ)
 - **Carcinoma anaplásico**
 - **Carcinoma que surge en un adenoma complejo/ tumor mixto**
 - **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)
 - Carcinoma ductal (contraparte maligna del adenoma papilar intraductal)
 - **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)
 - Carcinoma de células fusiforme
 - 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
 - **Adenoma complejo** (adenomioepitelioma)
 - **Tumor mixto benigno**
 6. Hiperplasia/displasia:
-

-
- Ectasia del conducto
 - Hiperplasia lobulillar (adenosis)
 - Regular
 - Con actividad secretora
 - Con fibrosis-tejido conectivo fibroso interlobulillar
 - Con atipia
 - Epiteliosis
 - Papilomatosis
 - Cambio fibroadenomatoso
 - Ginecomastia
7. Neoplasias del pezón
- Adenoma
 - Carcinoma
 - Carcinoma con infiltración epidérmica
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).

2.5 ESTADIFICACIÓN O CLASIFICACIÓN

Para poder efectuar una correcta evaluación clínica de los tumores, debemos extraer ciertos datos de relevancia (tamaño del tumor, estado de los linfonódulos regionales y presencia o no de metástasis a distancia), que nos van a permitir adjudicar un estadio clínico, el cual va a tener un valor pronóstico para el paciente y nos permitirá planificar estrategias de tratamiento.

Para la estadificación se emplea un sistema propuesto por la OMS (Organización Mundial de la Salud), llamado TNM (tamaño del tumor, estado del nódulo linfático, metástasis a distancia), que permite clasificar en 5 estadios diferentes a los pacientes:

- * **T (tamaño del tumor)**
 - T0: sin evidencia de tumor primario
 - T1: tamaño menor a 3cm se puede encontrar adherido a la piel o al musculo
 - T2: entre 3 a 5cm. Adherido a la piel o musculo
 - T3: mayor a 5cm, adherido a la piel o musculo o no estar adherido.
 - T4: cualquier tamaño, carcinoma inflamatorio
- * **N (estado del Linfonódulo regional)**
 - N0: sin metástasis en ganglios cercanos como el axilar e inguinal.
 - N1: ganglio ipsilateral afectado

- N2: ganglios linfáticos contralaterales afectados.
- * **M (metástasis a distancia)**
 - M0: no existe metástasis detectable
 - M1: metástasis detectable

Fuente: Von Euler, 2014

De la combinación de las características del sistema TNM surge la clasificación clínica o estadificación (tabla 3).

Tabla 3: *Clasificación clínica de los tumores mamarios, a través del sistema de clasificación de la OMS*

ESTADIO	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Cualquier T	N1	M0
V	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Soremno, et al.,2011

2.6 MARCADORES TUMORALES

La definición mundialmente aceptada de marcadores tumorales incluye todas las sustancias que son sintetizadas y secretadas por las células tumorales, las cuales pueden ser detectadas y cuantificadas por técnicas no invasivas (Luthgens, 1989). Por lo tanto, los marcadores tumorales son biomarcadores patognomónicos para el diagnóstico de estadios tempranos del cáncer.

En otras palabras, son sustancias producidas por las células normales del cuerpo, que aumentan su producción en presencia de células malignas. De manera general, los marcadores tumorales se usan de screening o diagnóstico y seguimiento de algunos tipos de cáncer, este hecho por sí solo no es suficiente para el diagnóstico. (García & Devora,2016).

Un marcador ideal para el diagnóstico de tumores debería presentar dos características: primero, su concentración medible en sangre estaría presente solo después de que las células que lo producen se transformen en malignas, y en segundo, la detección de estos marcadores permitiría sacar conclusiones sobre el tipo tumoral.

Dentro de los marcadores tumorales específicos se encuentran los antígenos producidos por células tumorales o asociadas a ellas que las hacen antigénicamente distintas a las células normales. Cualquier proteína de la célula tumoral puede ser un antígeno potencial (Coronato et al., 2002).

La mayoría de los marcadores tumorales son proteínas, no obstante, recientemente los patrones de expresión genética y los cambios en el ADN han empezado a usarse como marcadores tumorales, estos se evalúan específicamente en el tejido tumoral (García & Devora, 2016).

Los marcadores más utilizados para el cáncer de mama en mujeres son el CA (Antígeno de Carbohidratos) 15-3 y el antígeno carcinoembrionario (CEA) (García & Devora, 2016). Estudios realizados en las últimas décadas indican que el mecanismo de iniciación, progresión y recurrencia del tumor podría ser impulsado por una rara subpoblación de células llamadas células madres cancerosas (CMC) (Rybicka & Król, 2016). Aunque las CMC se han caracterizado previamente en numerosos cánceres humanos, solo recientemente se han identificado en neoplasias caninas, incluyendo tumores mamarios. Los estudios han demostrado que las CMC mamarias caninas no solo expresan marcadores de superficie similares a la CMC humana, sino que también son resistentes a la quimioterapia y la radioterapia.

La evaluación de la proliferación celular también es de utilidad para predecir el comportamiento biológico del tumor y su potencial maligno. Se ha demostrado que una alta expresión del marcador Ki-67 en el tumor mamario se correlaciona con el desarrollo de metástasis a distancia y bajos rangos de supervivencia (Peña et al., 1998; Ferreira et al., 2009). Las mutaciones y la sobreexpresión del gen supresor tumoral p53 en los TMC (tumores mamarios caninos) también se han asociado a indicadores de malignidad tumoral y pobre pronóstico (Lee et al., 2004)

Se han encontrado oncogenes similares para el cáncer de mama humano y el carcinoma mamario canino, por ejemplo, microARN oncogénicos (Boogs et al., 2009).

Los micro-ARN o miARN son moléculas de ARN transcritas a partir de genes de ADN, pero no son traducidas a proteínas y cuya función es unirse al mensajero de una proteína para inhibir su expresión.

Los miARN son de dos tipos: miARN oncogénico (oncomiR) que inhibe el gen supresor de tumores y miARN supresor de tumores que inhibe la expresión del gen oncogénico (Fu et al., 2011). Ambos tipos de miARN funcionan como biomarcadores y tienen objetivos diferentes en cada fase de la carcinogénesis (George y Mittal, 2010). La alteración de la expresión de miARN se utiliza para la detección temprana de la enfermedad.

El miR-21 es uno de los miARN mejor evaluados y más significativamente regulados en alza en el cáncer de mama humano, y la desregulación en la expresión de miR-21 se ha asociado con el avance del tumor y un mal pronóstico.

Los objetivos potenciales de miR-21 son aquellos genes que codifican Bcl-2, tropomiosina 1 (TPM1), homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN), muerte celular programada 4 (PDCD4), (Meng et al., 2007). miR-29b, como miembro de la familia miR-29, es un regulador fundamental del evento de transición epitelial-mesenquimatosa (EMT), que está relacionado con la metástasis del cáncer y la resistencia a la quimioterapia. miR-29b atempera muchos genes diana, como la familia DNMT (una familia génica es un grupo de loci cromosómicos cuya secuencia de nucleótidos es similar y que derivan de una secuencia común), oncogenes y genes supresores de tumores (Langsch et al., 2016).

La baja expresión de miR-29 se asocia positivamente con un tamaño tumoral más grande y un estadio avanzado del cáncer (Shinden et al., 2015).

La innovación en la tecnología como la citometría de flujo o inmunohistopatología, aportan a la detección de marcadores nucleares de proliferación o receptores de estrógenos y progesterona. Esto brinda información sobre los factores pronósticos como posibles tratamientos de tipo hormonal.

2.6.1 CITOMETRÍA DE FLUJO:

Esta técnica es empleada en el recuento y clasificación de células permitiendo conocer el contenido de ADN y establecer la ploidia del tumor. La proporción de aneuploidía (contenido de ADN normal), es más frecuente en tumores malignos que benignos, y se asocia con un peor pronóstico.

Mediante este método se consigue determinar el porcentaje de células de un tumor que se encuentra duplicando su ADN, se hayan en fase S, y, por ende, el índice de proliferación celular, lo cual se relaciona con el pronóstico del mismo.

2.6.2 INMUNOHISTOQUIMICA

La aplicación de esta técnica sobre cortes histopatológicos permite demostrar la presencia de receptores de estrógenos y/o progesterona. Esto se asocia con un mejor pronóstico, mayor tiempo libre de enfermedad y una mayor supervivencia, se expresa especialmente en las neoplasias mamarias benignas, lo cual indica una probable influencia y dependencia hormonal (Illera et al., 2006). La ausencia de receptores suele relacionarse con mayor agresividad, tumores poco diferenciados (Gundan et al., 2011), además la presencia de receptores es muy poco frecuente en metástasis (Hermo, 2005).

Los estrógenos (E) y los receptores de estrógenos (ER), tienen un papel esencial en el desarrollo del tejido mamario y en la progresión neoplásica. Estas hormonas ejercen su función mediante la unión a receptores (Er α y Er β) presentes fundamentalmente en el núcleo celular como miembros de una super familia de factores de transcripción. A través de vías génicas y no génicas, el complejo E+ER conduce a procesos nucleares y extra nucleares que promueven la proliferación celular y su diferenciación (Cartagena, 2011).

En TMC la presencia de receptores de estrógeno (ER) se ha relacionado con diferenciación tumoral similar a como ocurre en humanos. Existen dos isoformas conocidas de ER, Er α , y Er β . En humanos, ha sido confirmado por PCR que Er α es la ER principal. En TMC, una expresión disminuida de Er α se relaciona con un peor pronóstico, acompañado de un tumor de gran tamaño y ulceración de piel. Con respecto a Er β en humanos, su expresión se relacionó con un mayor tiempo de supervivencia en aquellos pacientes tratados con tamoxifeno y Er α negativo. En TMC, los tumores Er β + son frecuentemente benignos y la expresión más alta de Er β en tumores mamarios caninos malignos con un bajo grado de malignidad es sugestivo de su valor como factor de buen pronóstico. Estas diferencias en ER tienen una influencia considerable en terapia endócrina y SERM (Moduladores Selectivos ER), que funcionan como antagonistas completos para Er α y agonistas para Er β , pueden ser útiles en el tratamiento de TMC como lo es para el cáncer de mama humano, especialmente en estrategias de quimio preventivas.

Los receptores de progesterona (PR) juegan un papel en el desarrollo mamario, promoviendo las unidades lobulares ductales terminales y su expresión durante la pubertad y el embarazo. En el cáncer de mama en humanos, se encontró que los PR eran indicadores valiosos de recurrencia, ya que un estado PR negativo se relaciona con un peor pronóstico. El estado combinado de ER y PR reveló diferencias en la supervivencia global; el estado ER- y PR- tiene el peor tiempo de supervivencia, seguido de ER-/PR+, ER+/PR-, y ER+/PR+. En TMC, los tejidos normales benignos y sin alteraciones comúnmente contienen tanto ER como PR. Las diferencias entre tumores benignos y malignos se encontraron en la expresión simultánea inmunohistoquímica de PR y Er α . Entre los tumores benignos, el estado más común era Er α +/PR+, mientras que entre los tumores malignos el estado Er α -/PR+ fue dos veces más frecuente. Los tumores malignos

tienen una tendencia a perder su dependencia hormonal, en perras y gatas, la falta de expresión de estos receptores esteroideos está asociada a un comportamiento más agresivo y peor pronóstico, los tumores malignos y sus metástasis tienden a ser negativos para PR y ER (Queiroga et al., 2011). Estudios en inmunohistopatología han logrado demostrar que el 31% de los tumores mamarios caninos presentan receptores de estrógeno (RE) y un 76% expresa receptores de progesterona (RP). La presencia de uno o ambos receptores es más frecuente en tumores menores de 3cm, sin metástasis, en los grados I/II (Cartagena, 2011).

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), es un receptor transmembranal de tipo tirosin kinasa activado por distintos ligandos (EGF, TGF- α), se expresa con frecuencia (60%) en carcinomas mamarios humanos de tipo basaloide y se asocia con un comportamiento agresivo y mal pronóstico (Martin de las Mulas, J et al.2003).

Presenta un dominio extracelular, un dominio transmembranal, y un dominio intracelular con actividad tirosin kinasa, al activarse mediante la unión de un factor de crecimiento (ligado) conduce a la activación tirosin kinasa, a su vez se activa la vía MAP-K (mitogen activated protein kinase) y la vía phosphatidylinositol 3 kinasa, inductoras de proliferación, adhesión, migración, diferenciación, angiogénesis, e inhibición de apoptosis. En humanos el HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) se ha convertido en un factor pronóstico muy utilizado (Queiroga, 2011), se correlaciona con mayor agresividad y mayor resistencia a la quimioterapia y aparece sobre expresado en un 15-30 % de tumores mamarios. Según un estudio, se encontró sobre expresión de la proteína HER-2 en el 17 % de los tumores mamarios caninos (Cartagena, 2011).

La E-Cadherina es una glicoproteína transmembranal cuyo dominio extracelular promueve la adhesión célula-célula, mientras que su dominio intracelular interactúa con cateninas, encargadas de unir la cadherina con actina citoesquelética. En tejidos es necesaria para el mantenimiento de las adherencias celulares, por ello, su alteración supone un mecanismo facilitador de invasión de células neoplásicas. La E-cadherina se expresa en el epitelio luminal y el mioepitelio basal. La falta de expresión de E-cadherina (una proteína de adhesión celular) se ha demostrado como un factor de mal pronóstico y mayor riesgo de metástasis en tumores mamarios caninos.

2.7 TRATAMIENTO

La elección del tratamiento dependerá del estado 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 esto hay que sumarle un tratamiento paliativo como son los 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 (Cartagena Albertus, 2011).

2.7.1 QUIRÚRGICO

Si bien el tratamiento de elección es el quirúrgico, este no asegura la cura en el caso de tumores malignos, ya que no siempre se logra extraer el tumor con buenos márgenes 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 de los pacientes (Torres, 2009).

Las excepciones a este tratamiento son aquellos casos en que exista metástasis a distancia, mal estado general del animal o ante la presencia de un carcinoma mamario inflamatorio (Peña et al.,2003).

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

- Nodulectomía: También llamada tumorectomía, mastectomía parcial o lumpectomía y consiste en la extirpación del nódulo y tejido mamario, aparentemente normal que lo rodea, sin eliminar la glándula por completo. Solo recomendado para tumores únicos de no más de 0,5cm de diámetro, bien circunscriptos, no adheridos y sin afección de ganglios regionales. Está técnica está contraindicada cuando existen masas múltiples o en masas mayores de 1cm o con crecimiento infiltrativo (Castellanos & Diessler, 2001).
- Mastectomía local o simple: Es la escisión de la glándula mamaria afectada y evita la pérdida de líquido lácteo y linfático por la herida (Alleman, 2000). Puede ser más complicada que la rección de toda la cadena glandular, pues las mamas están íntimamente ligadas entre sí (Ehrhart, 2001; Gobello & Corrada, 2001). Puede ser recomendable la remoción ipsilateral de las demás glándulas mamarias por la posibilidad de que se presenten tumores en otras mamas (Soremno, 2011). Se practica cuando los tumores son grandes, la incisión debe ampliarse a la glándula o glándulas contiguas para obtener márgenes adecuados (Eslava & Torres Vidales, 2007).
- Resección en bloque o mastectomía regional: Consiste en la resección 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 3cm 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 estos se encuentran aumentados de tamaño, salvo en el caso del inguinal superficial que siempre debe extraerse (si el/los tumores/es involucran su drenaje).
- Hemimastectomía completa o mastectomía unilateral: También conocida como mastectomía radical y consiste en la extirpación total de la cadena mamaria afectada por el/los tumores/es. Es recomendada cuando existen numerosos tumores que afectan a toda la cadena mamaria o en caso 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 la mastectomía regional. Así mismo, se ha encontrado que no existen diferencias entre la remisión y la supervivencia en perros tratados con mastectomía radical frente a mastectomía sencilla (Sorenmo, 2011).
- Mastectomía bilateral: Extirpación de ambas cadenas mamarias. Se realiza cuando hay numerosas masas en ambas cadenas.

La elección de la técnica adecuada dependerá del tamaño del tumor, del número de mamas afectadas, la localización, fijación a los tejidos circundantes y el estado sanitario general

del paciente (Rosenberg et al., 1989). La remoción de los linfonódulos regionales está indicada si el examen citológico de los mismos revela la presencia de células tumorales. El tratamiento quirúrgico es curativo en aquellas perras con tumores benignos y en aproximadamente el 50% que presentan tumores malignos (Lana et al., 2007).

La ovariectomía en conjunto con la extirpación del tumor no evita el desarrollo de nuevos tumores o metástasis, pero si elimina la influencia hormonal sobre los existentes que posean los receptores hormonales, pudiendo así prolongar el tiempo de supervivencia no solamente en perras con tumores benignos sino también con malignos (Sorenmo et al., 2000). Cuando se decide realizarla, debe hacerse antes de la mastectomía para evitar que las células tumorales se propaguen por el abdomen (Leitao, 2015).

Un estudio realizado por Sorenmo (2000) mostró que las perras castradas con un periodo inferior de 2 años desde el momento de la ablación quirúrgica la supervivencia fue de un 45% más que si no se hubiera hecho. Por consiguiente, la castración de todas las hembras al tiempo de la remoción del tumor mamario debe ser considerada.

2.7.2 QUIMIOTERAPIA

Es un tratamiento que consiste en una combinación o no de ciertos fármacos, que tiene como objetivo terapéutico matar 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 de 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 (Leitao, 2015).

Existen diferentes protocolos propuestos y las drogas que se han utilizado en diferentes investigaciones fueron doxorubicina en dosis de 3mg/m² intravenosa cada 3 semanas con un mínimo de 2 aplicaciones, combinación de ciclofosfamida en dosis de 1mg/kg/día oral, vincristina 0,0125 mg/kg IV una vez por semana, metotrexato 0,3-0,5mg/kg IV semanalmente y 5-fluoracilo en dosis de 150 mg/m²,I.V (Hahn, 2001; Harvey y Gilbertson, 1997).

Se ha descrito que la doxorubicina produjo remisión parcial de metástasis pulmonar en dos perras con adenocarcinoma a los 12-18 meses luego de la terapia (Hahn, 2001).

También se puede suplantar la doxorubicina por mitoxantrona, que es similar a la primera, pero su toxicidad es menor. Las dosis utilizadas son: mitoxantrona (combinada o no) 3-5mg/m²; doxorubicina 30mg/m²; vincristina, 0,75 mg/m²; ciclofosfamida, 150-200mg/m² (Brodey, 1966). Si el tratamiento va a estar compuesto solo por mitoxantrona o doxorubicina, esta debe administrarse cada 21 días. Si se usa combinación con otros fármacos la frecuencia varia (Hahn et al.,1992; Tilley y Smith, 1998).

Otros autores evaluaron la combinación de doxorubicina con docetaxel en perras con tumores mamarios malignos, no observándose un incremento en el tiempo de sobrevivencia de las pacientes (Simon et al., 2006). El uso de mitoxantrona en combinación con vincristina y ciclofosfamida duplicó el tiempo de sobrevivencia en perras con carcinoma inflamatorio, en comparación con aquellas tratadas con terapia paliativa únicamente

(Clemente et al., 2009). Más recientemente, se reportó un aumento significativo en la sobrevivencia global de las perras con cáncer mamario tratadas con cirugía más carboplatino e inhibidores de la COX-2, en comparación con las perras tratadas solo con cirugía (Lavalle et al., 2012).

La quimioterapia ocasiona en los animales que la reciben inmunodepresión, quedando en consecuencia más expuestos a las enfermedades infecciosas. Debido a ello, se indica en estos pacientes antibioticoterapia y control permanente de plaquetas y leucocitos.

2.7.3 RADIOTERAPIA

La radioterapia puede emplearse como terapia adyuvante posquirúrgica, en el tratamiento de tumores inoperables o en metástasis ósea (Mc Leod y Thrall Da, 1999).

La falla en el tratamiento quirúrgico se debe entre otras cosas a una ablación incompleta, debido a restos tumorales que pueden quedar en el margen operatorio. La radiación a menudo fracasa en el centro del tumor, donde existen grandes volúmenes de células, muchas en condiciones hipóxicas pero rara vez falla en la periferia, donde las células están en cantidades reducidas y bien vascularizadas. En contraste, el alcance de la cirugía está limitado por la necesidad de preservar tejidos normales vitales adyacentes al tumor. Si la cirugía fracasa en estas circunstancias, en general se debe a la presencia de células cancerosas residuales en la periferia del campo quirúrgico (Mc Leod y Thrall Da 1999). La radioterapia puede practicarse antes o después de la resección quirúrgica de un tumor. Si el periodo de tiempo transcurrido entre la cirugía y la radioterapia es prolongado, las células tumorales residuales pueden tener el tiempo suficiente para repoblar el campo quirúrgico perdiéndose las ventajas de la misma. Si la radioterapia es demasiado precoz en el periodo postoperatorio, puede afectarse el periodo cicatrizal. En líneas generales, un retraso de 1,5 a 3 semanas antes de iniciar la radioterapia parece ser lo más conveniente. La radioterapia preoperatoria también posee ciertas ventajas, reduciendo el tamaño tumoral previo a la cirugía, facilitando la ablación. La radiación ionizante también puede influir sobre la viabilidad de las células tumorales y reducir la posibilidad de implantación o diseminación neoplásica que podría acontecer como secuela de la manipulación operatoria (Perez y Brady, 1987).

2.7.4 HORMONOTERAPIA

En la perra, la terapia hormonal con drogas anti estrogénicas para el tratamiento del cáncer mamario resulta controvertido en muchos casos.

Este tipo de terapia debe reservarse para los pacientes que no hayan tenido una evolución favorable con los tratamientos mencionados, siendo el medicamento más utilizado el tamoxifen, el cual bloquea competitivamente los receptores de estrógenos, sin embargo, no se conoce exactamente su mecanismo de acción (Ettinger & Feldman, 2007). La dosis presenta un rango de 0,4 a 0,8 mg/kg/día P.O por 4 u 8 semanas. (Gobello & Corrada, 2001). Sin embargo, el uso de tamoxifeno no está aconsejado debido a que produce una gran variedad de efectos adversos, entre los que se incluyen edema, descargas vulvares, cambios de comportamiento, piómetra, hiperplasia vaginal, incontinencia urinaria, fiebre y alopecia (Tavares et al., 2010).

Por otro lado, es posible la utilización de medicamentos anti prolactinicos, principalmente en eventos de pseudopreñez cuando hay secreciones mamarias para poder evaluar adecuadamente la/s masa/s tumoral/es. En este caso se utiliza cabergolina (5ug/kg/día P.O por una semana antes de la cirugía), pero se emplea solo en el caso donde hay secreciones en las mamas (Gobello & Corrada, 2001).

Los antagonistas de la progesterona, se proponen como una opción terapéutica adyuvante para los tumores de mamas positivos para el RP. Al momento, un trabajo in vitro demostró que los anti progestágenos mifepristone y onapristone inhibieron la proliferación de la línea celular CMT-U27 de cáncer mamario canino (Guil-Luna et al., 2014). Un estudio más reciente reportó un incremento en el periodo libre de la enfermedad de perras con tumores mamarios malignos positivos para el RP tratadas con aglepristone como tratamiento coadyuvante (Guil-Luna et al., 2016).

Recientemente, se ha investigado la desmopresina (1-deamino-8-D-arginina vasopresina, también conocida como DDAVP) en el tratamiento de los TMC. La DDAVP es un análogo sintético de la hormona antidiurética, también conocida como arginina vasopresina (AVP). Este compuesto ejerce sus efectos uniéndose al receptor de membrana de tipo 2 de la vasopresina, siendo por tanto un agonista V2 (Birnbaumer, 2010). La DDAVP tiene efectos hemostáticos, provocando la liberación del activador tisular del plasminógeno, Factor de Von Willebrand y Factor VIII de la coagulación. Es a causa de estas propiedades que la DDAVP ha sido utilizada en procedimientos quirúrgicos que cursen con diátesis hemorrágica (Mannucci, 1997). Además de esta propiedad, en estudios realizados en roedores con carcinomas mamarios se ha observado que la DDAVP aplicada en forma perioperatoria, tiene la capacidad de impedir la diseminación de las células tumorales y contribuye a la encapsulación del tejido tumoral (Giron et al., 2002). También se ha reportado que la DDAVP puede modular el crecimiento tumoral y la secreción de urokinasa (enzima profibrinolítica) en cultivo de células tumorales mamarias de ratones (Alonso et al., 1997). Algunos estudios in vitro han demostrado que el tratamiento de la línea celular de cáncer mamario humano MCF-7 con DDAVP induce la formación de angiostatina, un inhibidor natural de la angiogénesis, siendo esto importante para evitar la neoformación de vasos sanguíneos necesarios durante el proceso de metástasis (Ripoll et al., 2008). Más recientemente, la DDAVP ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase II como terapia adyuvante en mujeres con carcinoma mamario sometidas a cirugía. El tratamiento con DDAVP antes y después de la cirugía, redujo el sangrado intraoperatorio, produjo un aumento en los niveles del vWF, y provocó una caída en los niveles de las células tumorales circulantes (Weinberg et al., 2015).

En la perra, se ha realizado un estudio clínico sobre pacientes con cáncer mamario (Hermo et al., 2008) a las cuales se le administro DDAVP a dosis de 1mcg/kg endovenoso en forma peri operatoria, observándose posteriormente un mayor periodo libre de enfermedad y de sobrevida global en comparación con las perras que recibieron el placebo.

2.7.5 INMUNOTERAPIA

Su finalidad es estimular el sistema inmune para posibilitar la inhibición del crecimiento tumoral. Se han logrado mejores resultados con este tipo de terapia cuando la masa tumoral se reduce previamente con alguno de los métodos anteriores. La estimulación del sistema inmune puede realizarse con levamisol en dosis de 5mg/kg tres veces por semana durante tres meses (Harvey y Gilbertson, 1977).

El elevado número de receptores ErbB2 en tumores mamarios humanos (entre un 25-30% de estos, representan una sobreexpresión del receptor) ha llevado a utilizar esta molécula et al., 2015)

Se ha reportado que las células tumorales difieren considerablemente en su configuración

estructural de las células de defensa del cuerpo, que las atacan por no reconocerlas como propias del organismo, en especial las células naturalmente asesinas (NK), los linfocitos citotóxicos y los macrófagos activos (Tizard, 1996). Algunas de las técnicas de inmunoterapia son las siguientes:

- Estimulación inmunitaria inespecífica (se realiza con productos microbianos como la cepa atenuada de *Mycobacterium bovis* que se denomina bacilo Calmette-Guérin (BCG) (Tizard, 1996), *P. acnes*, glucanos de levaduras, levamisol, *Corynebacterium parvum* (Morgan, 1999); carbohidratos complejos como acemanano; células activadas por citocinas como células NK, células T y TIL (linfocitos de infiltración tumoral) citocinas como interferones, FNT, IL-2 e IL-4 (Tizard, 1996).
- Inmunización pasiva (utilización de anticuerpos monoclonales, solos o complejos con toxina) (Tizard, 1996).
- Inmunización activa (células tumorales modificadas por medios químicos, vacunación contra virus oncogénicos como leucemia felina y enfermedad de Marek) (Tizard, 1996).

2.7.6 INHIBIDORES ENZIMÁTICOS

Dado que los TMC expresan elevados niveles de la enzima COX-2, y que esta expresión se relaciona con una elevada malignidad tumoral (Millanta et al., 2006), algunos estudios han evaluado la eficacia del tratamiento con inhibidores de la COX-2, ya sea solos o en combinación con quimioterapia. En un trabajo realizado en perras con carcinoma inflamatorio, los autores observaron una mejora de la calidad de vida, así como un incremento en la supervivencia en aquellos animales tratados con piroxicam, comparado con las perras tratadas solo con quimioterapia (De M Souza et al., 2009). Recientemente; se reportó un incremento significativo en el periodo libre de enfermedad y sobrevida global de perras con cáncer mamario tratadas con Firocoxib (Inhibidor de la COX-2) como terapia adyuvante, comparado con perras a las que se le administró quimioterapia (mitoxantrona) o únicamente se les realizó cirugía (Arenas et al., 2016).

2.7.7 INHIBIDORES PROTEÁSICO

La mayoría de las estrategias terapéuticas tradicionales se basan en la inhibición de la proliferación o en la destrucción de las células neoplásicas, pero no en la reducción de sus propiedades invasivas. Se ha desarrollado un grupo de inhibidores sintéticos de MMPs, entre los que se destacan el BB-94 o batimastar, que inhibe las MMPs al ocupar el sitio del Zn en la enzima, y ciertas tetraciclinas modificadas (doxiciclina y minociclina) (Gomez y Alonzo 1998).

2.7.8 INHIBIDORES EN LA RUTA BIOSINTÉTICA DEL COLESTEROL

Se ha demostrado que las células cancerosas requieren de grandes concentraciones de colesterol y sus precursores para vivir y crecer. Por lo tanto, inhibiendo la síntesis de colesterol o restringiendo su disponibilidad se podría inhibir el crecimiento de las células tumorales. La lovastatina es un inhibidor sintético de la enzima reductasa (necesaria para la formación del mevalonato, precursor de varios compuestos incluyendo el colesterol) y, por lo tanto, sería eficaz en el tratamiento-antitumoral (Farina et al., 2002), utilizando una dosis relativamente baja de 1 a 2 mg diarios por kilo de peso corporal (Gómez y Alonzo 1998). Los inhibidores de la aromatasas (enzima que transforma los andrógenos en estrógenos) son otro grupo de drogas que pueden reemplazar al tamoxifeno en los casos

de resistencia al mismo (Boccardo et al., 2006).

2.7.9 CONTROL DEL CICLO CELULAR

Hay potenciales estrategias terapéuticas en estudio intentando controlar el ciclo celular. Ellas son: bloqueantes de la interacción CDK-ciclinas, bloqueo de la fosforilación, inhibición de síntesis de ciclinas, activación de la degradación de ciclinas e inhibición de moléculas CDK.

Compuesto	Familia	Especificidad	Características
Olomoucina	Purina	CDK1, CDK2 y CDK5 >> CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis.
Roscovitina	Purina	CDK1, CDK2 y CDK5 >> CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación en algunos casos.
Purvalanol	Purina	CDK1, CDK2, CDK5	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M.
UN 2058 y UN 6027	Purina/Pirimidina	CDK1, CDK2	Inhibición en el crecimiento de células tumorales.
UCN-01*	Alcaloide	CDK1, CDK2, CDK4	Inhibición en el crecimiento y apoptosis. Induce G1/S e interrupción de G2/M. En tratamientos clínicos ha demostrado alguna actividad en melanoma, linfoma y sarcoma.
Indirubicina-5-ácido sulfónico	Indirubinas	CDK1 > CDK5 > CDK2 >> CDK4	La indirubina es el componente activo de una receta china tradicional contra la leucemia.
Flavopiridol*	Flavonoide	CDK1, CDK2, CDK4	Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación. En tratamientos clínicos ha demostrado alguna actividad en linfoma y cáncer de colon y renal.
Kenpaullone	Paullone	CDK1 > CDK2 >> CDK4	Retrasa la progresión del ciclo celular e inhibe

			el crecimiento de las células tumorales in vitro.
Butirolactona I	Producto natural	CDK1>CDK2	Aislado del aspergillus. Interrupción de crecimiento en G1/S y G2/M. Induce apoptosis y diferenciación en algunos sistemas.
Himentialdisina	Producto	CDK1, CDK5>CDK2>>CDK4.	Aislado de una esponja marina.
SU 9516	Indolinona	CDK2	Disminuye la fosforilación de RB y la activación de Caspasa 3. Provoca el bloqueo de G0/G1 y G2/M.
CINK4	Triamino-pirimidina	CDK4/6-ciclina D1	Provoca desfosforilación de RB e interrumpe en cultivos y tumores pequeños en un modelo xenoinjerto.
PD 0183812	Pirido-pirimidina	CDK4, CDK6>CDK2	Interrupción de G1 en células RB positivas en correlación con hipofosforilación RB.
Fascapicina	Producto natural.	CDK4	Interrumpe G1 y desfosforilación RB en sitios que son específicos para Kinasa CDK4.

Compuestos terapéuticos que controlan el ciclo celular

- * Los asteriscos refieren a compuestos probados en tratamientos clínicos. CDK ciclina dependiente de kinasa, RB, retino blastoma. Modificado Nat. Rev. Cáncer 1 (2001).

2.7.10 CRONOFARMACOLOGÍA Y CRNOTERAPIA EN CÁNCER

Fisiológicamente los tejidos normales presentan ritmos circadianos en las funciones celulares. Estas funciones rítmicas se pierden o modifican en el tejido tumoral. En el tejido sano los ritmos de la mitosis son de 24hs y llegan en algunos casos a ser tan breves como 8 horas. Por lo tanto, el objetivo de la cronoterapia sería no solo controlar el crecimiento tumoral sino restaurar la naturaleza rítmica perdida de la función celular. Dos estrategias son posibles. Según la primera, el ritmo de vulnerabilidad tumoral será utilizado para administrar el agente anti canceroso en el momento del día en que tenga mejores posibilidades de destruir a las células malignas. Según la segunda, el ritmo circadiano de sensibilidad del paciente a la droga anticancerosa será computado a fin de administrar la mayor cantidad de droga posible en el momento del día en que el paciente mejor tolere el tratamiento (Golombek, 2002).

En los últimos años se ha considerado la opción de que es prioridad aumentar la tolerancia

a la quimioterapia en los pacientes cancerosos. El aumento en la frecuencia del tratamiento y la utilización de las dosis lo más elevadas posibles, es la única posibilidad para reducir la aparición de clones de células tumorales quimios resistentes, causa mayor de la ineficiencia de los tratamientos (Golombek 2002).

2.8 PRONÓSTICO

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

Existen ciertos factores para la evaluación del pronóstico de un paciente y es importante valorar su influencia en la evolución del mismo. Para que un factor se considere como pronóstico tiene que aportar información fiable que permita predecir la aparición de recidivas y/o metástasis tumorales, es decir, que nos permita establecer el tiempo libre de la enfermedad (TLE) y la supervivencia total (ST). El TLE es el periodo que transcurre entre el tratamiento quirúrgico de la masa y la aparición de recidivas y/o metástasis. La ST muestra el tiempo entre la extirpación de la masa y la muerte del animal por el tumor u otra causa (Castillo Magan, 2001).

A. FACTORES CLINICOS

- Edad: Los animales de edad avanzada tienen mayor probabilidad de desarrollar TMC y además un peor pronóstico
- Localización y número de neoplasias: La localización no tiene influencia en el pronóstico, pero si el número, ya que se ha demostrado que a mayor número de tumores malignos existe menor tiempo libre de enfermedad (Herms et al., 2005).
- Estadio clínico: Basado en el tamaño tumoral (existe mayor supervivencia en aquellos pacientes con un tamaño de tumor menor a 3 cm), afección de los ganglios linfáticos y existencia de metástasis a distancia, está relacionado con la ST.
- El ritmo y el tipo de crecimiento se ha relacionado con un peor pronóstico cuando este es rápido e invasivo.
- La ulceración de la piel indica que se trata de una lesión de peor pronóstico (Castillo Magan, 2001).
- Dieta y condición corporal: Los animales con sobre peso suelen presentar peor pronóstico. Esto se deduce en que una dieta rica en grasas y proteínas influye negativamente (Cartagena Albertus, 2011).
- Esterilización: Los animales sometidos a ovario-histerectomía 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 lo hayan realizado (Sorenmo, 2000).

Un intervalo largo de tiempo entre la ovariohisterectomía y el desarrollo de tumores puede estar asociado con una disminución de la expresión de receptores de estrógenos y por ende a un menor beneficio de la esterilización, ya que un ambiente pobre en estrógenos favorece a la formación de subclones negativos de receptores de

estrógenos, mientras que un ambiente rico en estrógenos como en el caso de una hembra entera favorecería la formación de subclones positivos para los mismos receptores.

B. PROPIOS DEL TUMOR

- **Estadio clínico:** El estadio clínico surge a partir del 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)
- **Implicación ganglionar:** Aquellos tumores que hayan contaminado con células cancerígenas a los ganglios linfáticos cercanos tienen gran probabilidad de que una vez que haya sido removida la neoplasia y no los nódulos, esta pueda residir y afectar otros ganglios.
- **Presencia de metástasis:** Uno de los más importantes factores para establecer el pronóstico de tumores es la presencia o no de metástasis; es importante realizar un buen diagnóstico y descartar la presencia de la misma en pulmón, hígado y riñón, pero también en otros órganos poco frecuentes como hueso y cerebro.
- **Ritmo y tipo de crecimiento:** Cuando el crecimiento es rápido e invasivo, se relaciona con un peor pronóstico, 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 vasos sanguíneos y linfáticos provocando metástasis y mayor tasa de recurrencia luego de la cirugía, acortando así el periodo de supervivencia (Cartagena Albertus, 2011).

C. FACTORES HISTOLOGICOS

- **Tipo histológico:** El tipo histológico es otro factor que influye en el pronóstico. Los tumores benignos se tratan fácilmente mediante la escisión quirúrgica y por lo general conllevan un mejor pronóstico (Kurzman y Gilbertson, 1986). Aquellas neoplasias con presencia de células mioepiteliales tienen mejor pronóstico que las simples. Los sarcomas son los tumores de peor pronóstico ya que presentan una alta probabilidad de metástasis y bajo TLE y ST. Dentro de los carcinomas simples, existe un orden creciente de malignidad: no infiltrativo, Tubulopapilar, sólido, anaplásico. Los carcinomas tubulares metastatizan con más frecuencia y causan la muerte del animal con mayor periodicidad. El pronóstico empeora en función de la mayor anaplasia de la neoplasia (Castillo Magan, 2001). Los sarcomas y carcinomas tienen un pronóstico negativo y la mayoría de las perras mueren por la enfermedad dentro de los 9 a 12 meses. Los carcinomas inflamatorios también presentan un pronóstico muy malo (Gilbertson et al. 1983).

La supervivencia total es de 4 a 17 meses para animales con tumores malignos. Estos suelen dar metástasis durante los 2 años de realizada la cirugía. Además, las perras que desarrollaron tanto tumores benignos como malignos están en mayor riesgo de presentar neoplasias malignas en un futuro próximo; por lo tanto, debe realizarse un seguimiento periódico en todos los casos (con una frecuencia de 3 a 6 meses para tumores benignos o malignos respectivamente) (Clark, 1994).

Los tumores que son menos invasivos y mejor diferenciados tienen bajas recurrencias, como aquellos que existe baja reactividad linfocitaria.

- **Grado histológico:** Se conoce como grado histológico al puntaje asignado a una neoplasia en función de la evaluación morfológica de su nivel de diferenciación (Diessler, 2009). Cuanto mayor sea el grado histológico del tumor menor será la supervivencia del paciente. Así mismo, a menor grado, existe mayor supervivencia.

D. NUEVOS FACTORES PRONOSTICOS

- El análisis del ADN mediante citometría de flujo determina el contenido de ADN de un tumor y su ploidia (número de dotaciones cromosómicas completas que contiene un núcleo celular; Rooney y Henry, 1993). La fracción de la fase S (síntesis de ADN) del tumor permite establecer que los tumores aneuploides (cantidad anormal de ADN) y con elevada fracción de la fase S tienen mal pronóstico. El marcador Ki-67 permite establecer la fracción de crecimiento tumoral o el grado de proliferación nuclear (Gómez y Alonso, 1998). La detección de ERS se puede realizar mediante pruebas inmunohistoquímicas.

3 CAPÍTULO III

3.1 REPORTE DE UN CASO CLINICO.

El día 25 de marzo del 2020 en la clínica veterinaria Chipivet se presentó a consulta una hembra canina esterilizada a los 9 años de edad, de raza dogo, de tamaño grande, pelaje color blanco, de 10 años de edad, con 34 kg de peso que responde al nombre de Gorda. (figura 6).

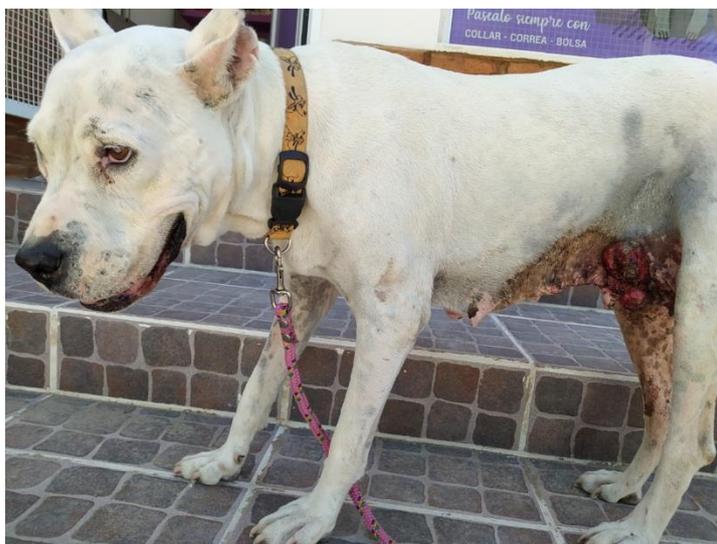


Figura 6:

Gorda, hembra canina de 10 años de edad.

Fuente: Propia

Gorda fue atendida por la presencia de múltiples masas ubicadas a lo largo de ambas cadenas mamarias, estas tenían tamaños variables que iban en un rango entre los 5-10 cm de diámetro, todas subcutáneas, no adheridas a la musculatura, firmes al tacto, de consistencias semiduras, y las de mayor tamaño presentaban ulceraciones, eran sangrantes y dolorosas al tacto. Además de las lesiones antes mencionadas, la paciente presentaba masas en el codo y en la región de la vulva. El estado general de la paciente en ese momento era regular.

Se procedió a la realización de radiografías del tórax ya que el área pulmonar es el principal sitio de metástasis a distancia en este tipo de neoplasia, las mismas se llevaron a cabo en el HEMEVE, en donde quedó registrada bajo la historia clínica (H.C) N°1061. Las incidencias solicitadas fueron latero lateral derecha y ventro dorsal, constatándose la presencia de un aumento de la radiopacidad de las paredes bronquiales e imágenes radiopacas intensas circunscriptas. (figura 7).



A

B

Figura 7:

Radiografía de tórax de Gorda, las incidencias radiológicas observadas son ventro dorsal (foto A), y latero lateral derecha (foto B). En la misma se puede advertir imágenes sugerentes a patrón bronquial, calcificación. Presencia de osteomas pulmonares.

Fuente: Propia

Asimismo, la veterinaria en una interconsulta con otro colega concordó en solicitar un análisis sanguíneo (figura 8) y una ecografía de abdomen (figura 9), como métodos diagnósticos pre quirúrgicos. Por la relevancia de las masas y los resultados de los estudios complementarios hechos hasta ese momento, Gorda fue derivada a un cirujano, para que lleve a cabo una evaluación más detallada del caso.

BOSON SILVER

ANÁLISIS DE SANGRE

HEMOGRAMA

Hematocitos	5.850.000	/mm ³	
Leucocitos	7.300	/mm ³	
Hemoglobina	13,90	gr%	92,66
Hematocrito	41,00		

FORMULA LEUCOCITARIA

	Rel. %	Refer.	Abs/mm ³
Mielocitos	0	0	0
Metamieloc.	0	0	0
Neut. cayado	0	0	0
Neut. seg.	68	50-70	4.964
Eosinofílica	2	0-5	146
Basófilos	0	0	0
Linfocitos	27	20-40	1.971
Monocitos	3	0-10	219

Observaciones:
 Serie roja: NORMAL
 Serie blanca: NORMAL

GLUCEMIA
 Método Enzimático

Resultado: 0,94 grto
 VN: 0,70 - 1,15 grto

EL ... **BUSCON SILVINA**
 EDAD: 10 HOJA: 4
 FECHA: 22/09/20

ANALISIS DE SANGRE

PROTEINAS TOTALES Resultado: 6,40 g/dl V/R: 6,1 a 7,9 g/dl.
ALBUMINA Resultado: 3,30 g/dl V/R: 3,5 a 4,8 g/dl
GLOBULINA Resultado: 0,00 g/dl V/R: 2,4 a 3,8 g/dl
RELACION ALBUMINA/GLOBULINA Resultado: 0,00 V/R: 1,2 a 2,2

TRANSAMINASA GLUTAMICO-OXAL-ACETICA
 (Colorimetrico)

Resultado: **26,00** UI/l
 Valor de referencia hasta 40 UI/L

DOSAJE DE TRANSAMINASA GLUTAMICO-PIRUVICA
 MBtodo U.V. (37°C)

Resultado: **15,00** UI/lt
 V.N.: hombres hasta 41 U/l
 mujeres hasta 31 U/l

RICARDO EMILIO CALVO
 QUIMICO

ANALISIS DE SANGRE

DOSAJE DE FOSFATASA ALCALINA
 MBtodo colorimetrico de Bessey-Lowry

Resultado: **369,00** UI/ml
 VN: Adultos 68 a 240 UI/ml
 Ninos 100 a 400 UI/ml

CALCEMIA
 MBtodo fotocolorimetrico directo

Resultado: **9,50** mg/dl
 VN: 8.5 a 10,5 mg/dl

Figura 8: Informe de chequeo sanguíneo general.
 Fuente: Propia



Veterinaria 'El Sauce'
2984777034
San Martín 1130 - Choele Choel

Propietario: Fernandez	Especie: Canino	Sexo: Hembra	Nombre: Gorda
Raza: Dogo	Edad: 10 años	Fecha: 17/11/2020	
Profesional solicitante: MV Bussón			

Informe Ecográfico

Hígado: Forma y tamaño conservados. Ecogenicidad normal y estructura homogénea.

Vesícula biliar: Pared fina y regular. Contenido anecoico.

Estómago: Espesor conservado. Estratificación conservada. Contenido alimenticio. Motilidad normal.

Intestinos: Espesor y estratificación normales. Contenido con patrón mucoso. Motilidad normal.

Páncreas: Área de proyección sin alteraciones.

Bazo: Tamaño conservado. Ecoestructura y forma alteradas por la presencia de una masa redondeada y ligeramente heterogénea con márgenes poco definidos de 4.98 cm de diámetro que deforma la superficie visceral de la cola del órgano. Espesor de 1.84 cm en región de cuerpo.

Riñones: Ambos conservan tamaño, forma y estructura. Pelvis renal conservada. Derecho: 6.8 x 3.9 cm. Izquierdo: 6.7 x 4.3 cm

Vejiga: Distensión moderada. Pared fina y regular. Contenido anecoico.

Linfonodos: Linfonodos ilíacos medios conservados.

Conclusión

-Los cambios observados en el bazo son sugerentes de neoplasia primaria/meastásica, hiperplasia nodular linfoide/ hematopoyesis extramedular.

Figura 9: Informe de *ecografía abdominal de gorda*
Fuente: Propia

Posteriormente a la obtención de los resultados de los primeros estudios complementarios, se le comentó a la propietaria la posibilidad de realizar una cirugía para la extracción de las neoplasias. Al acceder a la misma el día 12/12/2020 a gorda se le realizó una hemimastectomía completa o mastectomía unilateral, también conocida como mastectomía radical en donde se le extirpó el total de la cadena mamaria afectada por los tumores más el ganglio linfático (figura 10). Una complicación que presentó la paciente producto de la cirugía fue la acumulación de líquido (edema) en los miembros posteriores. Para resolver esta situación se le administraron corticoides, diuréticos y se le abrió un punto de la sutura para producir el drenaje del líquido.



Figura 10: *Gorda post procedimiento quirúrgico.*

Fuente: propia

En marzo del 2021 la paciente fue llevada a una interconsulta a la clínica veterinaria Huellas del Sur ubicada en la ciudad de Cipolletti, dado que la misma se especializa en el tratamiento de pacientes oncológicos. En dicha institución se evaluó la historia clínica de la paciente y se le solicitó a la propietaria la realización de un examen citológico de las masas ubicadas tanto en el codo como en la vulva, el cual fue llevado a cabo mediante punción aspirativa con aguja fina (PAAF). De la evaluación citológica se determinó que se trataba de una neoplasia con elevados criterios de malignidad, de origen mesenquimatoso compatible con sarcoma. (figura 11).

Informe citopatológico

Paciente: Gorda	
Especie: Canino	Raza:
Sexo: Hembra	Edad:

Descripción macroscópica de la lesión: Neoformación en región de la vulva, de consistencia firme, aspecto hemorrágico, superficie ulcerada.
Neoformación en región del codo, de 3 cm de diámetro aproximado, consistencia firme, alopecica.
Muestras obtenidas por PAAF.

Descripción microscópica: Sobre fondo hemorrágico, se observan células de origen mesenquimático, dispuestas de manera individual, con macrocariosis marcada, nucléolos múltiples. Citoplasma basófilo en forma de colas.

Diagnóstico citológico presuntivo: Neoplasia de origen mesenquimático compatible con **Sarcoma**.
La descripción microscópica y el diagnóstico corresponden a ambas muestras.

Figura 11: Informe citológico
Fuente: Propia

Sabiendo el resultado del informe citológico, en la veterinaria Huellas del sur se procedió a la realización de una nueva ecografía abdominal (figura 12) y otro chequeo sanguíneo (figura 13), para corroborar que estuviera en condiciones de ser sometida a una nueva cirugía. La misma fue llevada a cabo y consistió en la extracción de más tumores de la otra cadena mamaria. Posterior a esto se le realizaron varios ciclos de doxorubicina a una dosis de 30 mg/m², IV más ciclofosfamida a una dosis de 6,6mg/kg.



VANESA VALDEZ – Médica Veterinaria – M.P. n° 397 – M.P.R.N. n° 838

Paciente: Gorda Especie: canino Edad: 10 años
Propietario: Fernández Sexo: hembra Raza: Dogo
Médico Veterinario: Patricia Fauré
Indicación Ecográfica: Ecografía abdominal

Signos Ecográficos:

Hígado con tamaño, forma, bordes, ecotextura y ecogenicidad conservada.

Vesícula biliar con leve distensión, pared fina, contenido fluido anecoico.

Estómago con leve distensión, espesor de pared levemente aumentado (0,35 cm), estratificación mural conservada, patrón de contenido gaseoso, dinámica conservada.

Intestino con espesor de pared conservado (0,32 cm), patrón de contenido mucoso, estratificación mural conservada, dinámica conservada.

Se observa a nivel esplénico una neoformación redondeada de 6,30 x 4,83 cm al plano de corte longitudinal, levemente heterogénea y con ecogenicidad mixta; señal doppler central leve.

Linfonodos conservados.

Riñones conservados:

- Izquierdo: 5,89 x 3,43 cm
- Derecho: 7,26 x 3,88 cm

Vejiga urinaria con moderada distensión, espesor de pared conservado (0,09 cm), estratificación mural conservada, mucosa interna regular, contenido fluido anecoico.

Diagnóstico Ecográfico:

- Neoplasia esplénica
- Gastritis leve

Cel: 0299-154288392 / E-mail: vanesavaldezvet@gmail.com / Neuquén Capital

Figura 12: Informe ecográfico de la paciente Gorda, donde se detalla la presencia de una neoplasia esplénica y gastritis leve, además de los tumores mamarios.

Fuente: Propia

Paciente: SHAI (CANINO)
S/T: 1801805070

VET ALBUMINA	3.20 gr%	Caninos: 2.4 - 3.6. felinos: 2.5 - 3.3. Equinos: 2.75 - 3.5
Método:		
VET CREATININA	0.60 mg/%	Caninos: 0.6 - 1.4 Felinos: 0.5 - 1.8. Equinos: 1.2 - 1.9
Método: Autoanalizador A25 Biosystems		
VET FOSFATEMIA	4.85 mg/dl	Canino: 2.4 - 6.1. Felinos: 2.6 - 7.9 Equinos: 3.1 - 5.6
Método: Automatizado en A 25		
VET HEMOGRAMA		
Método: Contador Hematológico Mindray BC3000		
Globulos Rojos	5,570,000 / mm3	Caninos: 5500000 - 8500000 Felinos: 5000000 - 10000000. Equinos: 8000000 -11000000
Hemoglobina	13 g/dl	Caninos: 12 - 18 Felinos: 8 - 15. EQUINOS:12 - 18
Hematocrito	38 %	Caninos: 37 - 55 Felinos: 30 - 45. EQUINOS: 38 - 48
VCM	69 fl	Caninos: 60 - 77 Felinos: 39 - 55. EQUINOS: 40 - 50
HCM	23 pg	Caninos: 19.5 - 24.5 Felinos: 12.5 - 17.5. Equinos:15 - 17
CHCM	33 g/dl	Caninos: 32 - 36 Felinos: 30 - 36
RDW	14	11 - 14.5
Globulos Blancos	9,730 /mm3	Caninos: 6000 - 18000 Felinos: 5500 - 19500. EQUINOS: 6000 - 10000
Formula Leucocitaria		
Neutrófilos Segmentados	73 %	60-77%
Eosinófilos	3 %	2-10%
Basófilos	0 %	
Linfocitos	20 %	12-30%
Monocitos	4 %	3-10%
HEMOPARASITOS	No se observan	
VET HEPATOGRAMA		
Método: Autoanalizador A25 Biosystems		
Bilirrubina Total	0.70 mg/dl	Hasta 0.8 Equinos: 0.5 - 2.3.Equinos 0.5- 2.3
Bilirrubina Directa	0.10 mg/dl	Hasta 0.4
Bilirrubina Indirecta	0.60 mg/dl	Hasta 0.4
GOT (AST)	19 U/l	Caninos: 13 - 70 Felinos: 10 - 70 Equino: 138 -409
GPT (ALT)	41 U/l	Caninos: 17 - 78 Felinos: 10 - 100 Equinos: 3 - 23
FAL	654 U/l	Caninos: Hasta 300 Felinos: Hasta 150 Equinos: 138 251
Colesterol Total	2.43 g/l	Caninos: 1.35 - 2.60 Felinos: 0.8 1.8 Equinos 0.75-1 50
Proteinas Totales	8.33 g/dl	Caninos: 5.3 - 7.9 Felinos: 5.7 - 8. Equinos: 5.7 - 6.5
VET RECUENTO DE PLAQUETAS	417,000 /mm3	Caninos: 200000-500000.Felinos: 300000-800000
Método:		
VET UREA	0.32 g/l	Caninos:0.2 - 0.5 Felinos : 0.3 - 0.6. Equinos: 0.20 - 0 35
Método:		

RESULTADO VALIDADO POR SISTEMA DIGITAL
www.ipac.com.ar

ROCA 636. TEL: 0299-4480594 Neuquén

CALIDAD EN ANÁLISIS CLÍNICOS

Redel Valeria
Bioquímica
Mat.próv.N° 813

OLIE CLARA SILVINA
Directora Técnica
Mat. Prov: N° 546



Figura 13: Informe del análisis sanguíneo de Gorda donde se observa un aumento de la FAL y de las proteínas totales.

Fuente: Propia

Al día de la fecha (31/03/2022), según comentarios de la propietaria, Gorda se encuentra con un buen estado general de salud (figura 14), aunque manifiesta que le han salido nuevos tumores en piel.



Figura 14: *Gorda al día de la fecha (31/03/2022).*
Fuente: Shaira Fernández.

4. CAPÍTULO IV

4.1 CONCLUSIÓN

El presente informe ha permitido recopilar conocimientos acerca de la influencia del componente hormonal sobre el desarrollo de las neoplasias mamarias en caninos. Particularmente, se ha aportado información referente a la expresión de receptores a hormonas en tumores mamarios benignos y malignos, así como su asociación con factores clínicos y patológicos de valor pronóstico en la hembra canina.

Los tumores de glándula mamaria son unos de los principales problemas del aparato reproductivo que llegan actualmente a la consulta clínica. Debido, a su complejo desarrollo, que tiende a la progresión y malignización del tejido mamario a lo largo del tiempo, no quedan dudas que cuanto más rápido se proceda a su extracción quirúrgica, mayores son las probabilidades de sobre vida del paciente. En general los tumores tienen variable respuesta a la quimioterapia, por lo que tampoco existe un único protocolo quimioterápico eficaz que pueda ser utilizado en todos los casos para tratar esta afección.

Considero pertinente aclarar que las neoplasias mamarias en caninos comparten bastantes similitudes con las neoplasias mamarias en la mujer, lo cual a lo largo del presente informe se realizaron comparaciones o referencias acerca del cáncer mamario en humanos. Las similitudes descritas incluyen aspectos clínicos, epidemiológicos e histológicos (Sonnenschein et al.,1991). Entre otras, tanto el cáncer mamario humano como canino ocurren principalmente en hembras, y la incidencia aumenta con la edad. Además, en ambas especies la mayoría de los tumores malignos derivan del tejido epitelial, y suelen hacer metástasis en pulmón. La influencia de las hormonas esteroides sexuales en la aparición de tumores mamarios ha sido demostrada en ambas especies.

Por otro lado, según mi parecer, los profesionales veterinarios deberían aclarar en la primera consulta a los propietarios de hembras caninas los beneficios de la castración temprana y las consecuencias del uso de drogas supresoras del ciclo estral. Esto resulta interesante, dado que muchos dueños de mascotas tienen la creencia de que deben castrar a sus perras después de que tengan la primera camada, o que es conveniente realizarla después de que tengan sus primero celos, y que el uso de pastillas inhibidoras del celo no contrae ninguna consecuencia. Es por ello que es necesario tomarse el tiempo correspondiente en la consulta para aclararle las dudas a los propietarios y comentar los beneficios que conlleva la castración en la prevención de distintas patologías entre ellas los tumores mamarios.

BIBLIOGRAFÍA

- ALLEMAN, A. 2000. Diagnosing neoplasia, the cytologic criteria for malignancy. *Vet. Med.* 3: 204 - 223.
- Alonso, D. F., Skilton, G., Farina, H., De Lorenzo, M. y Gomez, D. (1997) Modulation of growth and urokinase secretion by vasopressin and closely related nonapeptides in metastatic mouse mammary tumor cells, *International journal of oncology*, 10, pp. 375–379.
- Arenas, C., Peña, L., Granados-Soler, J. y Pérez-Alenza, M. D. (2016) Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case – control prospective study, *Veterinary record*, 179, pp. 125–133.
- Becerra Vargas, J. A. (2021). Inmunodetección de células con fenotipo cd44+ cd24-en catorce pacientes caninas diagnosticadas con carcinoma mamario y su asociación con la evolución clínica de la enfermedad (Doctoral dissertation, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales). <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/4196/INMUNODETECCION%20DE%20C3%89LULAS%20CON%20FENOTIPO%20CD44%2B%20CD24-%20EN%20CATORCE%20PACIENTES%20CANINAS%20DIAGNOSTICADAS%20CON%20CARCINOMA%20MAMARIO%20Y%20SU%20ASOCIACION%20CON%20LA%20EVOLUCION%20CLINICA%20DE%20LA%20ENFERMEDAD%20IC%20HINDAWI.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Benavente, M. A. (2018). Estudios sobre la población de receptores hormonales en neoplasias mamarias caninas y evaluación in vitro de terapias adyuvantes. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/93480?show=full>
- Birnbaumer, M. (2010) Vasopressin receptors , *Trends in endocrinology and metabolism*, 11, pp. 406–410.
- Boccardo, F., Rubagotti, A., Guglielmini, P., Fini, A., Paladini, G., Mesiti, M., Rinaldini, M., Scali, S., Porphiglia, M., Benedetto, C., Restuccia, N., Buzzi, F., Franchi, R., Massidda, B., Distante, V., Amadori, D. y Sismondi, P. (2006) Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial, *Annals of oncology*, 17, pp. 10–14.
- Boggs RM, Wright ZM, Stickney MJ, Porter WW, Murphy KE (2008) MicroRNA expression in canine mammary cancer. *Mamm Genome* 19:561–569. <https://doi.org/10.1007/s00335-008-9128-7>
- Brodey R. S.; Fidler I. J.; Howson A. E. 1966. The relationship of estrous irregularity, pseudopregnancy and pregnancy to the development of canine mammary neoplasms. *J Am Vet Med Assoc* 149: 1047-1049.

- Cartagena Albertus. (2011) manuales clínicos por especialidades, oncología veterinaria. <http://www.untumbes.edu.pe/vcs/biblioteca/document/varioslibros/1412.%20Oncolog%C3%ADa%20veterinaria.pdf>
- Cartagena J. 2011. Oncología veterinaria. Zaragoza, España. Servet. P 194.
- CASTELLANOS, M. & DIESSLER, M. 2001. Tumores mamarios en canino. *Selecciones Veterinarias* 9 (3): 302 – 309.
- Castellanos, M., & Diessler, M. (2001). Tumores mamarios en canino. *Selecciones Veterinarias*, 9(3), 302-309.
- Castillo Magán, N. (2019). Tumores mamarios en la gata https://www.avepa.org/pdf/vocalias/tmf_2019.pdf
- Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P. W., Wong, M. L. y Chang, S. C. (2009) _Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors.‘, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235, pp. 391–396.
- Chen, Y., Chen, Y., Liao, J., & Chang, S. (2018). Expression and prognostic value of c-met in canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(4), 670-676. doi: 10.1111/vco.12439
- Clark J.H. 1994. Mechanism of action of steroid hormones and antagonists. En: Goldzierher, JW Fotherby, K (ed). *Pharmacology of the contraceptive steroids*. Raven Press, NY . 27-40.
- Clemente, M., De Andrés, P. J., Peña, L. y Pérez-Alenza, M. D. (2009) _Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy ‘, *Veterinary record*, 165, pp. 78–81.
- Coronato Silvia, Graciela E, Laguens, Osvaldo M, Spinelli, Wanda Di Girolamo. (2002). Marcadores tumorales en cáncer de mama. https://www.medicinabuenosaires.com/demo/revistas/vol62-02/1/v62_n1_p73_82.pdf
- Dias, Maria Luíza de M. et al. Análisis de supervivencia de perras con tumores mamarios tras mastectomía: aspectos epidemiológicos, clínicos y morfológicos. *Pesquisa Veterinária Brasileira* [en línea]. 2016, v. 36, n. 3 [Consultado el 20 de abril de 2022], págs. 181-186. Disponible en: <<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000300006>>. ISSN 1678-5150. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000300006>.
- 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> dog. *Vet Radiol*; 31(2):79-82.
- Donnay I, Rauis J, Wouters-Ballman P, Devleeschower N, Leclercq G, Verstegen JP. (1993). Receptors for oestrogen, progesterone and epidermal growth

- factor in normal and tumorous canine mammary tissues. *J Reprod Fert Suppl* 47:501-512.
- Douglas S, Williamson H (1975). *Diagnóstico radiológico veterinario*. Zaragoza, Acibia, 330p.
- EHRHART, N. 2001. Treatment of mammary tumors and other tumors of the reproductive system. *The North America Veterinary Conference* 9: 345-346.
- Eslava Mocha, PR, Torres Vidales, G. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándulas mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia* [en línea]. 2007, 11(1), 99-110. ISSN: 0121-3709. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=89611111>
- Ettinger S. J.; Feldman E. C. 1997. *Tratado de medicina interna veterinaria*. 4ta ed. Intermedica. 2053-2056.
- Fan, Y., Ren, X., Wang, Y., Xu, E., Wang, S., Ge, R., & Liu, Y. (2021). Metformin inhibits the proliferation of canine mammary gland tumor cells through the AMPK/AKT/mTOR signaling pathway *in vitro*. *Oncology Letters*, 22(6). doi: 10.3892/ol.2021.13113
- Farina, H., Bublik, D., Alonso, D. F. and Gomez, D. E. (2002) _Lovastatin alters cytoskeleton organization and inhibits experimental metastasis of mammary carcinoma cells_, *Clinical and experimental metastasis*, 19, pp. 551–559.
- Fernández Etcheverría M. (2013) Relevamiento radiológico de tórax en perras con tumores de mama asistidas en el hospital de Facultad de Veterinaria entre enero de 2011 y junio de 2013 inclusive. Tesis de grado. Universidad de la Republica (Uruguay). Facultad de Veterinaria.
- Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C. y Cassali, G. D. (2009) _The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours_, *Veterinary and comparative oncology*, 7, pp. 230–235.
- 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.
- Fu SW, Chen L, Man YG (2011) miRNA biomarkers in breast cancer detection and management. *J Cancer* 2:116–122. <https://doi.org/10.7150/jca.2.116>
- García, N. R., & Devora, G. M. (2016). Marcadores tumorales en cáncer de mama: CA 15-3 y antígeno carcinoembrionario. *Revista Mexicana de Mastología*, 6(1), 9–13.
- George GP, Mittal RD (2010) MicroRNAs: potential biomarkers in cancer. *Indian J Clin Biochem* 25:4–14
- Gilbertson S. R.; Kurzman I.D.; Zachrau R.E; Hurvitz A.I ; Black M.M 1983. Canine mammary epithelial neoplasm: Biologic implications of morphologic characteristics assess in 232 dogs. *Vet Pathol* 20:127-142.

- Girón, S., Tejera, A. M., Ripoll, G. V, Gomez, D. E. y Alonso, D. F. (2002) *Desmopressin inhibits lung and lymph node metastasis in a mouse mammary carcinoma model of surgical manipulation*, *Journal of surgical oncology*, 81, pp. 38–44.
- Gobello, C., & Corrada, Y. (2001). *Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian-North American Edition-*, 23(8), 705-711.
- Gobello, C., & Corrada, Y. (2001). *Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian-North American Edition-*, 23(8), 705-711
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). *Classification and grading of canine mammary tumors. Veterinary pathology*, 48(1), 117-131.
- Golombek. D. 2002. *Cronobiología Humana. Ritmos y relojes biológicos en la salud y en la enfermedad. Universidad Nacional de Quilmes. Buenos Aires. Argentina.*
- Gómez, D. E., & Alonso, D. F. (1998). *Introducción a la oncología molecular. In Introducción a la oncología molecular (pp. 206-206).*
- Granados García, M., & Herrera Gómez, Á. (2010). *Manual de oncología. Procedimientos médicos quirúrgicos (Cuarta ed.). Distrito Federal, México: McGraw Hill.*
- Guil-Luna, S., Hellmén, E., Sánchez-Céspedes, R., Millán, Y. y Martín de las Mulas, J. (2014) *The antiprogestins mifepristone and onapristone reduce cell proliferation in the canine mammary carcinoma cell line CMT-U27*, *Histology and histopathology*, 29, pp. 949–955.
- Guil-Luna, S., Millán, Y., De Andrés, J., Rollón, E., Domingo, V., García-Macias, J., Sánchez-Céspedes, R. y Martín de las Mulas, J. (2016) *Prognostic impact of neoadjuvant aglepristone treatment in clinicopathological parameters of progesterone receptor-positive canine mammary carcinomas*, *Veterinary and comparative oncology*, 15, pp. 391–399.
- Gundan K, Hohšteter M, Artuković B, Severin K, Šoštarić-Zuckermann I, Beck A, Seiwerth S, Sabočanec R, Grabarević Ž. 2011. *Histopathological evaluation and immunohistochemical study of estrogen receptor α , HER-2 and Ki-67 in canine neoplastic mammary lesions. // Veterinarski arhiv. 81, 709-722.*
- Hahn K. A et al. 1992. *Canine Malignant mammary neoplasia: Biologic behavior, diagnosis, and treatment alternatives. J Am Anim Hosp Assoc 28:251.*
- Hahn K. A. 2001. *Practical indications and contraindications for tamoxifen. Proceeding the North American Conference. Small Animal and Exotics. Orlando, Florida. 665-666.*
- Harvey H. J.; Gilbertson S. R. 1977. *Canine mammary gland tumors. Vet Clin North Am. 7: 213-219*

- Harvey H. J.; Gilbertson S. R. 1977. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am.* 7: 213-219.
- Hermo, G. A., Garcia, M. G., Torres, P. A., & Gobello, M. C. (2005). Tumores de mama en la perra. *Ciencia veterinaria*, 7(1), 1-25.
- Illera J, Pérez-Alenza M, Nieto A, Jiménez M, Silvan G, Dunner S, Peña L. 2006. Steroids and receptors in canine mammary cancer. In *Steroids* 71 (7), 541–548.
- Im, K., Kim, I., Kim, N., Lim, H., Kim, J., & Sur, J. (2013). Breed-related differences in altered BRCA1 expression, phenotype and subtype in malignant canine mammary tumors. *The Veterinary Journal*, 195(3), 366-372. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.07.014
- Jain, M., Ingole, SD, Deshmukh, RS et al. Expresión de CEA, CA 15-3 y miARN como biomarcadores potenciales en tumores mamarios caninos. *Cromosoma Res* 29, 175–188 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10577-021-09652-7>
- Kurzman I. D.; Gilbertson S. R. 1986. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg* 1:25-31
- Lamb C (2001). El pulmón canino. En: Thrall D. *Tratado de diagnóstico radiológico veterinario*. 3a ed, Madrid, Intermédica, pp.397-415.
- Lana, S., Rutteman, G. y Withrow, S. (2007) ‘Tumors of the mammary gland’, en: WB Saunders, P. (ed.) *Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology*, pp. 620–637.
- Lana, S., Rutteman, G. y Withrow, S. (2007) ‘Tumors of the mammary gland’, en: WB Saunders, P. (ed.) *Withrow and MacEwen’s Small Animal Clinical Oncology*, pp. 620–637.
- Lavalle, G. E., Campos, C. B. D. E., Bertagnolli, A. C. and Cassali, G. (2012) ‘Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors’, *In vivo*, 26, pp. 375–380.
- Lee, C., Kim, W., Lim, J., Kang, M., Kim, D. y Kweon, O. (2004) ‘Mutation and overexpression of p53 as a prognostic factor in canine mammary tumors’, *Journal of veterinary science*, 5, pp. 63–69.
- 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>
- Luthgens M (1989) Definition. In: Schlegel G (ed) Luthgens M. *Clinical use of tumor marker system Leonberg, Tumor Diagnostic*, pp 3–4
- Mac Ewen E. G; Rosenthal R.C. 1992 Aproximación de los pacientes cancerosos. En: Ettinger S. J. *Tratado de medicina interna veterinaria*. Intermédica Buenos Aires. Vol 1: 566-568.

- Macewen, E. G., Patnaik, A. K. and Harvey, H. J. (1982) *Estrogen Receptors in Canine Mammary Tumors*, *Cancer research*, 42, pp. 2255–2259.
- Mangieri J (1994). Neoplasias mamarias. En: Mangieri J. *Oncología Veterinaria*. Buenos Aires, Prensa Veterinaria, pp.129-210.
- Mannucci, P. (1997) *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years*, *Blood*, 90(4), pp. 2515–2521.
- Martin de las Mulas J, Ordás J, Millán Y, Fernández-Soria V, Ramón C. 2003. Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. In *Breast Cancer Res. Treat.* 80 (3), 363–367.
- Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T (2007) MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology*. 133(2):647–658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.022>
- MEUTEN, J. 2002. *Tumors in domestic animals*. ED., Iowa State Press. USA. 575pp.
- Miles K, Lattimer J, Jergens A, Krause G (1990). A retrospective evaluation of the
- Millanta, F., Citi, S., Della Santa, D., Porciani, M. y Poli, A. (2006) *COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: Correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers*, *Breast Cancer Research and Treatment*, 98, pp. 115–120.
- Misdorp, W. (2002) *Tumors of the mammary gland*, en: Meuten, D. J. (ed.) *Tumors in domestic animals*. Cuarta Edi. Blackwell Publishing Company. Iowa, USA., pp. 575–606.
- MORGAN, R. 1999. *Clínica de pequeños animales*. ED., Harcourt Brace. España. 618pp
- Morris, J. S., Nixon, C., King, O. J. A., Morgan, I. M. y Philbey, A. W. (2009) *Expression of TopBP1 in canine mammary neoplasia in relation to histological type, Ki67, ER α and p53*, *The Veterinary Journal*, 179, pp. 422–429.
- Ochoa Amaya, J., LN, P., & KA, C. (2009). Carcinoma complejo de glándula mamaria, acantoma queratinizante infundibular y mastocitoma tipo 3 en un canino. *Revista MVZ Córdoba*. doi: 10.21897/rmvz.345
- Parraga Loyola, G. E. (2019). Influencia de la progesterona en el desarrollo de tumores mamarios en perras de la clínica docente de especialidades veterinarias. Obtenido de Repositorio Digital de la UTMACH (Universidad Técnica de Machala): <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/15064>
- Peña, L., Andrés, P. J. D., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2013). Prognostic Value of Histological Grading in Noninflammatory Canine Mammary Carcinomas in a Prospective Study With Two-Year Follow-Up: Relationship With Clinical and Histological Characteristics.

- Peña, L., Nieto, A. I., Pérez-Alenza, D., Cuesta, P. y Castaño, M. (1998) _Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables_, Journal of veterinary diagnostic investigation, 246, pp. 237–246.
- Perez C.A.; Brady L. W. 1987. Introduction. Perez CA and Brady LW (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia, JB Lippincott.148-155.
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. S. e Illera, J. C. (2010a) _Serum and intratumoural GH and IGF-I concentrations: Prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer_, Research in Veterinary Science, 89, pp. 396–403.
- Queiroga, F., Pérez-Alenza, M.D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. e Illera, J. (2005) _Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer_, The journal of steroid biochemistry and molecular biology, 94, pp. 181–187.
- Quirós-Alpízar, J. L., Arce-Jiménez, I., Torrealba-Acosta, G., Jiménez-Montero, E., & Barrientos-Cordero, R. (2015). Detección del receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2/neu): inmunohistoquímica en carcinomas de mama. Acta Médica Costarricense, 57(1), 23-28.
- radiographic evidence of pulmonary metastatic disease on initial presentation in the
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M., & Zappulli, V. (2017). Importancia pronóstica de los subtipos histológicos de tumores mamarios caninos: un estudio de cohorte observacional 98 de 229 casos. Obtenido de SAGE Journals: <https://doi.org/10.1177%2F0300985817698208>
- Ripoll, G. V., Iannucci, N., Giron, S., Cascone, O., Gomez, D. E. y Alonso, D. F. (2008) _Angiostatic activity of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin and novel peptide analogs in breast cancer cells_, Proceedings american association of cancer research, 49, p. 225.
- Rooney M.T.; Henry J. B. 1993. Marcadores moleculares de las neoplasias malignas. Diagnostico y tratamiento clínicos. 9 ed. Masson-salva. Medicina. Barcelona. 293-315.
- Rosenberg S. A.1989 Principles of cancer management: Biological therapy. En DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology (ed 6). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 307–333.
- Rungsipat, A., Tateyama, S., Yamaguchi, R., Uchida, K. and Miyoshi, N. (1999) _Immunohistochemical Analysis of c-yes and c-erb B-2 Oncogene Products and p53 Tumor Suppressor Protein in Canine Mammary Tumors_, The journal of veterinary medical science, 61, pp. 27–32.

- Rybicka, A., & Król, M. (2016). Identification and characterization of cancer stem cells in canine mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58(86), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0268-6>
- Sakalauskaitė, S., Šaltenienė, V., Nikitina, D., Ugenskienė, R., Riškevičienė, V., Karvelienė, B., & Juodžiukynienė, N. (2021). VEGF-B, VEGF-A, FLT-1, KDR, ERBB2, EGFR, GRB2, RAC1, CDH1 and HYAL-1 Genes Expression Analysis in Canine Mammary Gland Tumors and the Association with Tumor ClinicoPathological Parameters and Dog Breed Assessment. *Veterinary Sciences*, 8(10), 212. doi: 10.3390/vetsci8100212
- SÁNCHEZ CUERVO, F. R., & GUARÍN PATARROYO, C. E. (2014). TUMORES DE GLÁNDULA MAMARIA EN CANINOS. *Conexión Agropecuaria JDC*, 4(2), 58–76. Recuperado a partir de <https://revista.jdc.edu.co/index.php/conexagro/article/view/209>
- SARTINE A. 1992. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dog. *Am. J. Vet. Res.* 53(1): 2196-2200
- Shinden Y, Iguchi T, Akiyoshi S et al (2015) miR-29b is an indicator of prognosis in breast cancer patients. *Mol Clin Oncol* 3(4):919–923. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.565>
- Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W. y Nolte, I. (2006) _Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel ‘, *Journal of veterinary internal medicine*, 20, pp. 1184–1190.
- Sleeckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). Canine Mammary Tumours, an Overview. *Reproduction in Domestic Animals*, 46(6), 1112-1131. doi: 10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x
- Sleeckx, N., Rooster, H. De, Kroeze, E. J. B. V., Ginneken, C. Van y Brantegem, L. Van (2011) _Canine Mammary Tumours, an Overview‘, *Reproduction in domestic animals*, 46, pp. 1112–1131.
- Sonnenschein E. G.; Glickman L. T.; Goldschmidt M. H.; McKee L. J. 1991. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *J Am Epidem.* 133: 694-703.
- Sonnenschein, E. G., Glickman, L. T., Goldschmidt, M. H. y Mckee, L. J. (1991) _Body Conformation, Diet, and Risk of Breast Cancer in Pet Dogs : A Case-Control Study‘, *American journal of epidemiology*, 133, pp. 694–703.
- Soremno, K., Rasotto, R., Zappulli, V. y Goldschmidt, M. (2010). Desarrollo, anatomía, histología, drenaje linfático, características clínicas y marcadores de diferenciación celular de las neoplasias de las glándulas mamarias caninas: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0300985810389480>
- SORENMO K. 2003. Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract.* 33(3): 573-596

- 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>
- Stovring M, Moe L, Glatte. Apopulation based case – controled study of canine mammary tumors and clinical use of medroxiprogesterone acetate. *APMIS*. 1997; 105 (8):590-6.
- Suter P, Carrig C, O'Brien T, Koller D (1974). Radiographic recognition of primary and metastatic pulmonary neoplasms of dogs and cats. *J Am Vet Radiol Soc*; 15:3-24.
- Tavares, W. L. F., Lavalle, G. E., Figueiredo, M. S., Souza, A. G., Bertagnolli, A. C., Viana, F.A. B., Paes, P. R. O., Carneiro, R.A, Cavalcanti, G.A.O., Melo, M. M. y Cassali, G. D. (2010) _Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs._, *Acta veterinaria scandinavica*, 52, pp. 52–67.
- TIZARD, I. 1996. *Inmunología veterinaria*. ED., McGraw Hill Interamericana. México. 355pp.
- Torres, P. A. (2009). Efecto de la extension de la cirugia y un antimetastasis en la progresion de tumores y de un antiprogestageno en glandula mamaria canina. Obtenido de Universidad Nacional de La Pampa: http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/rdata/tespo/0_torefe676.pdf
- Torres, P. A. (2009). Efecto de la extensión de la cirugía y un anti metastásico en la progresión de tumores y de un anti progestágeno en glándula mamaria canina. Obtenido de Universidad Nacional de La Pampa: http://www.biblioteca.unlpam.edu.ar/rdata/tespo/0_torefe676.pdf
- Torres, P.A. (2019, 17 de setiembre). [Ciclo: Divulgación Popular del conocimiento científico". Archivo Biblioteca Popular Nicolás Avellaneda de Choele Choel. . Ciudad Choele Choel, Rio Negro.
- 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 Ingenieria. UNLPam. EdUNLPam.
- VON EULER, E. 2014. Tumores de las glándulas mamarias. In: Dobson, J.; Duncan, B. Manual de oncología en pequeños animales. 3ed. Ediciones Lexus. Madrid, España. pp. 351-65.
- Weinberg, R. S., Grecco, M. O., Ferro, G. S., Seigelshifer, D. J., Perroni, N. V, Terrier, F. J., Sánchez-Luceros, A., Maronna, E., Sánchez-Marull, R., Frahm, I., Guthmann, M. D., Di Leo, D., Spitzer, E., Ciccia, G. N., Garona, J., Pifano, M., Torbidoni, A. V, Gomez, D. E., Ripoll, G. V, Gomez, R. E.,

- Demarco, I.A y Alonso, D. F. (2015) _A phase II dose-escalation trial of perioperative desmopressin (1-desamino-8-d-arginine vasopressin) in breast cancer patients.‘, SpringerPlus, 4, pp. 1-8.
- Wennbo, H., Gebre-medhin, M., Gritli-linde, A., Ohlsson, C., Isaksson, O. G. P. y Törnell, J. (1997) _Activation of the Prolactin Receptor but Not the Growth Hormone Receptor is Important for Induction of Mammary Tumors in Transgenic Mice ‘, The journal of clinical investigation, 100, pp. 2744–2751.
- Yang, W., Liu, C., Chang, C., Lee, C., Chang, K. y Lin, C. (2006) _Proliferative Activity, Apoptosis and Expression of Oestrogen Receptor and Bcl-2 Oncoprotein in Canine Mammary Gland Tumours‘, Journal of comparative pathology, 134, pp. 70–79.
- Ziller, H. (2004). “Clasificación Histopatológica De Tumores Mamarios Caninos Extraídos En Clínicas Veterinarias De La Ciudad De Santiago, Chile”. UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE. Recuperado a partir de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2004/fvz.69c/doc/fvz.69c.pdf>