



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Facultad De Medicina Veterinaria y Zootecnia



**“Terapias antineoplásicas contra cáncer de mama en
perras”**

TESINA

Que presenta:

JENNIFER GONZÁLEZ MORENO

Para obtener el título de

MÉDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

Asesora: Dra. Rosa Elvira Núñez Anita

Morelia, Michoacán, Septiembre del 2019

AGRADECIMIENTOS ACADÉMICOS

A la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo y a la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia que me abrieron sus puertas y abrigaron durante el desarrollo de mi carrera.

A mi mesa sinodal el Dr. Manuel Jaime Tena Martínez y Mtra. Ingrid Brenda Olivo Zepeda y Rosa Elvira Núñez Anita por tomarse el tiempo para la revisión de mi trabajo.

Agradecemos el financiamiento parcial a la Coordinación de la Investigación Científica UMSNH CIC-2019

A la Unidad de Proteómica y bioingeniería celular CONACYT-INFR 2015 de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Le agradezco a Dios por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Le doy gracias a mi familia por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida, por ser los principales promotores de mis sueños, gracias por confiar y creer en mí en todo momento. Gracias a mi madre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante el transcurso de mi vida.

Agradezco a mi asesora D. en C. Rosa Elvira Núñez Anita por haberme brindado la oportunidad de recurrir a sus capacidades y conocimientos, así como también haberme tenido toda la paciencia del mundo durante este proceso.

ÍNDICE GENERAL

I.	RESUMEN.....	5
II.	INTRODUCCIÓN.....	6
1.	Anatomía y fisiología de la glándula mamaria.....	7
1.1	Tipos celulares presentes en la glándula mamaria.....	10
1.1.1	Células alveolares.....	12
1.1.2	Células de los ductos galactóforos.....	12
1.1.3	Células epiteliales.....	12
1.1.4	Células mioepiteliales.....	12
2	Etiología.....	13
3	Incidencia de cáncer de mama en perras.....	13
4	Nomenclatura.....	16
5	Clasificación.....	17
5.1	Grados histológicos de los tumores mamarios caninos.....	17
6	Signos clínicos del cáncer de mama en perras.....	20
7	Ciclo celular.....	22
7.1	El sistema de control del ciclo celular.....	26
7.2	División celular y el crecimiento celular.....	28
7.3	Apoptosis.....	31
8	Genes involucrados en el cáncer.....	33
9	El cáncer como proceso microevolutivo.....	35
10	Metástasis.....	39
11	Comportamiento de las células tumorales.....	42
12	Diagnóstico de cáncer de mama en perras.....	43
12.1	Pruebas específicas para diagnóstico.....	43
12.1.1	Hallazgos en la exploración física.....	43
12.1.2	Hallazgos en citología.....	44
12.1.3	Hallazgos en radiografías.....	45
12.1.4	Hallazgos en biopsia.....	45
12.1.5	Hallazgos en pruebas de laboratorio.....	46
12.1.5.1	Marcadores tumorales del cáncer de mama.....	47
12.1.5.1.1	Biomarcadores de proliferación de células cancerosas y la apoptosis.....	47
12.1.5.1.1.1	Ki-67.....	48
12.1.5.1.1.2	PCNA.....	48
12.1.5.1.1.3	Proteína p53.....	49
12.1.5.1.2	Biomarcadores de potencial metastásico del tumor.....	50
12.1.5.1.2.1	E-cadherina.....	50
12.1.5.1.2.2	CA 15-3.....	51
12.1.5.1.3	Biomarcadores de angiogénesis.....	51

	12.1.5.1.3.1 VEGF.....	51
	12.1.5.1.3.2 HER-2.....	52
	12.1.5.1.4 Receptores de hormonas.....	52
	12.1.5.1.5 Biomarcadores de inflamación.....	53
	12.1.5.1.5.1 Cox-2.....	53
	12.1.5.1.5.2 MIRNA.....	53
	12.1.5.1.6 Células madre del cáncer.....	54
	12.1.5.1.7 Células tumorales circulantes.....	54
13	Tratamientos clásicos en el cáncer.....	54
13.1	Agentes físicos.....	56
13.1.1	Remoción quirúrgica.....	56
13.1.2	Radioterapia.....	58
13.1.2.1	Radioterapia curativa.....	60
13.1.2.2	Radioterapia paliativa.....	60
13.1.2.3	Protocolo de administración.....	61
13.1.2.4	Efectos adversos.....	62
13.2	Agentes químicos.....	63
13.2.1	Quimioterapia.....	63
13.2.1.1	Quimioterapia convencional (MDT).....	64
13.2.1.2	Quimioterapia Metronómica.....	66
13.2.1.3	Esquemas y fármacos utilizados.....	70
13.3	Agentes naturales.....	72
13.3.1	Fitoterapia.....	72
13.4	Tratamiento con anticuerpos.....	78
13.4.1	Hormonoterapia.....	78
13.4.2	Inmunoterapia.....	81
13.4.3	Terapia génica.....	85
IV.	Justificación.....	89
V.	Objetivo general.....	90
VI.	Tipo de investigación.....	91
VII.	Discusión y Conclusión.....	92
VIII.	Bibliografía citada.....	94

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Representación esquemática de la glándula mamaria canina.....	7
Figura 2.- Representación esquemática de arterias y venas de la glándula mamaria canina.....	9
Figura 3.- Representación esquemática del drenaje linfático de la glándula mamaria canina.....	9
Figura 4.- Diagrama de agrupamiento de alvéolos en la glándula mamaria.....	11
Figura 5.- Representación esquemática de células cancerosas multiplicándose de manera desordenada e incontrolada.....	13
Figura 6.- Clasificación del tamaño de tumor (TNM) según la Organización Mundial de la Salud.....	19
Figura 7.- Clasificación de los grupos de estadios tumoral.....	19
Figura 8.- Representación esquemática de la división celular normal.....	23
Figura 9.- Representación esquemática del proceso de la división nuclear (mitosis) y de la división celular (citocinesis).....	24
Figura 10.- Fases del ciclo celular.....	26
Figura 11.- Componentes clave del sistema de control del ciclo celular.....	28
Figura 12.- Tipos de muerte celular.....	32
Figura 13.- Comparativa de tumores benignos vs tumores malignos.....	36
Figura 14.- Mecanismo general de la apoptosis.....	39
Figura 15.- Etapas en el proceso de metástasis.....	41
Figura 16.- Proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en los tumores malignos.....	42
Figura 17.- Daño en el ADN de las células tumorales causado por la radioterapia...59	
Figura 18.- Mecanismos de la terapia convencional.....	64
Figura 19.- Mecanismos de acción de la quimioterapia.....	65
Figura 20.- Principales mecanismos de acción de la quimioterapia Metronómica sobre células neoplásicas y el microambiente tumoral.....	69
Figura 21.- Hormonoterapia.....	81
Figura 22.- Mecanismos de acción de la inmunoterapia.....	84

Figura 23.- Terapia génica in vivo.....86
Figura 24.- Terapia génica ex vivo.....87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación histológica de tumores mamarios en caninos.....18
Tabla 2.- Características entre tumores benignos y tumores malignos.....21
Tabla 3.- Tipos de técnicas quirúrgicas en tumores mamarios caninos.....57
Tabla 4.- Mecanismos de acción reconocidos de la quimioterapia Metronómica.....70
Tabla 5.- Plantas utilizadas para el tratamiento de cáncer de mama, fitoterapia.....75

I. RESUMEN

Las neoplasias mamarias son las más comunes en las perras. Para el manejo del cáncer de mama en perras se han empleado distintos tratamientos antineoplásicos clásicos, tales como la cirugía, radioterapia y quimioterapia. En la actualidad existen nuevas estrategias terapéuticas, las cuales incluyen la Fitoterapia; la cual consiste en la utilización de plantas para el tratamiento en cáncer de mama. Hormonoterapia; los medicamentos que se usan para tratar el cáncer de mama con receptores de hormonas positivos los cuales reducen la concentración de estrógeno en el cuerpo y bloquean la acción del estrógeno en las células del cáncer. Inmunoterapia; las vacunas se postulan como una estrategia posible para tratamiento y prevención de la metástasis. Terapia génica; son un conjunto de técnicas que permiten vehicular secuencias de ADN o de ARN al interior de células diana, con objeto de modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así el trastorno biológico que ello produce.

Palabras clave: Cáncer, Caninos, Ciclo celular, Tumor, Terapias.

ABSTRACT

Breast neoplasms are the most common in bitches. For the management of breast cancer in dogs, different classic antineoplastic treatments have been used, such as surgery, radiotherapy and chemotherapy. At present, there are new therapeutic strategies, which include Phytotherapy; which consists in the use of plants for the treatment in breast cancer. Hormonotherapy; drugs that are used to treat breast cancer with positive hormone receptors which reduce the concentration of estrogen in the body and block the action of estrogen in cancer cells. Immunotherapy; Vaccines are postulated as a possible strategy for the treatment and prevention of metastasis. Gene therapy; they are a set of techniques that allow to carry DNA or RNA sequences inside target cells, in order to modulate the expression of certain proteins that are altered, thus reversing the biological disorder that this produces.

Keywords: Cancer, Canine, cell cycle, tumor, therapies.

II. INTRODUCCIÓN

El tumor mamario canino (TMC) es la neoplasia más frecuente en perras enteras, varía de tamaño, desde unos pocos milímetros hasta unos cuantos centímetros, puede ser múltiple y usualmente involucra glándulas caudales (Salas Y. et al. 2016). Una neoplasia es un crecimiento descontrolado de las células cuando falla uno de los mecanismos de control del ciclo celular, está caracterizado porque, las células neoplásicas escapan de los límites normales de la división celular, llegan a ser independientes de estimuladores externos de crecimiento y factores inhibitorios, y pierden su susceptibilidad a señales apoptóticas, esto resulta en un desbalance entre la división celular y la muerte celular y un aumento neto en el tamaño del tumor (Sanchez C. et al, 2014).

Las neoplasias en general, incluyendo las variedades benignas y malignas difieren de otros tipos de crecimiento tisulares en al menos cuatro aspectos: no tienen un fin determinado, lo cual significa que no tienen una utilidad determinada para el huésped; tienden a ser atípicos, es decir, que sus patrones microscópicos y su células individuales son estructuralmente y funcionalmente anormales, en diferentes grados; tienden a ser autónomos, esto es, pretenden escapar de los controles que regulan el crecimiento; y tienden a ser agresivos (Sanchez C. et al, 2014).

El diagnóstico apropiado y el tratamiento temprano de lo TMC son factores cruciales para aumentar la supervivencia del animal. Es necesario tener en cuenta que el examen clínico es la base de dicha pirámide, el cual debe realizarse de una manera sistémica y detallada del paciente en general y no emitir diagnósticos a la ligera sin realizar pruebas de histopatología. Es así como se asume que, al observar una paciente con una masa mamaria, no se debe diagnosticar clínicamente como tumor de mama, ya que se deben tener en cuenta los diagnósticos diferenciales y los resultados de patología. La base del éxito de la terapia en los pacientes con tumores de mama es la detección del proceso en su estadio inicial, cuando aún no ha sucedido la diseminación o metástasis (Audrey B. et al. 2017).

1. ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN PERRAS

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas modificadas cuya función fundamental es la nutrición de los recién nacidos durante la lactancia. Estructuralmente se componen de lóbulos, que tienen lóbulos y los conductos internos, tapizados por células epiteliales y mioepiteliales (Audrey *et al.*; 2017). La glándula mamaria es el órgano distintivo de los mamíferos y consiste en una estructura glandular especializada en la síntesis y secreción de leche. La perra dispone, por lo general, de cinco complejos mamarios dispuestos a ambos lados del surco intermamario, que se denominan torácico craneal, torácico caudal, abdominal craneal, abdominal caudal e inguinal (Jaramillo, Bustamante y Serantes; 2016). Cada glándula mamaria presenta un pezón, en perras adultas se observa que presenta alrededor de siete y dieciséis conductos lactíferos que no se comunican entre sí, se abren y distribuyen de manera irregular sobre la parte final del pezón (Kumar *et al.*, 2015). Los senos lactíferos (colectores de leche) están divididos en una parte glandular, que corresponde al cuerpo, y una parte papilar (Jaramillo, Bustamante y Serantes; 2016).

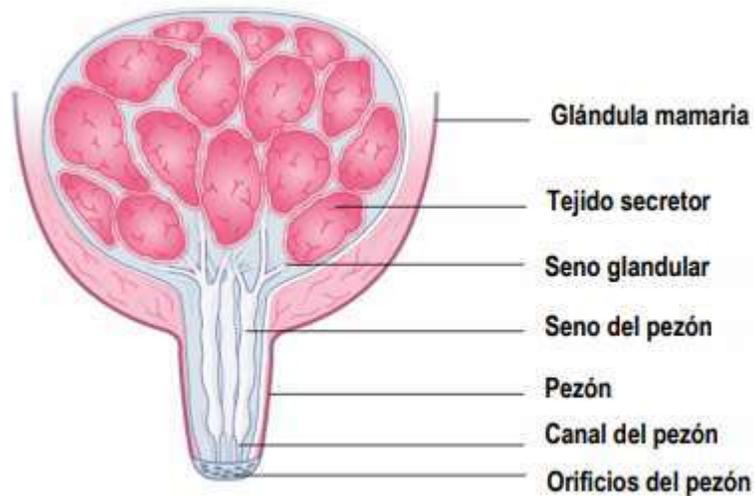


Figura 1. Representación esquemática de la glándula mamaria canina. Tomada de Evans y de Lahunta, 2013.

Las glándulas mamarias están irrigadas por las arterias y venas epigástricas superficiales craneales y caudales, los vasos sanguíneos del sistema craneal, parten de la arteria torácica lateral para la mama torácica craneal y de la arteria torácica interna, estas, junto con sus venas satélites, discurren con las ramas perforantes de la arteria torácica interna cerca de la línea alba para irrigar las dos glándulas mamarias torácicas y posteriormente continuar como la arteria y vena epigástricas superficiales que, a la altura del arco costal, atraviesan la pared torácica y, después de irrigar las mamas abdominales craneales a nivel del ombligo se anastomosan con los vasos caudales del mismo nombre. Los vasos sanguíneos del área de abastecimiento caudal se originan en la arteria pudenda externa que se divide, después de atravesar el espacio inguinal a la altura de la mama inguinal, en las ramas labiales ventrales o escrotales ventrales y en la arteria epigástrica caudal superficial, que a su vez dan las ramas mamarias o prepuciales correspondientes (Jaramillo, Bustamante y Serantes; 2016).

La inervación de la glándula mamaria está constituida por un componente sensitivo (fibras sensitivas somáticas) que recibe de la superficie cutánea la sensación táctil y térmica generando los estímulos externos que envía luego, por vía aferente, al sistema nervioso central, y un componente simpático motor que forma parte del sistema nervioso autónomo. El componente simpático inerva las células mioepiteliales de toda la cisterna, y las fibras sensitivas están presentes a nivel del pezón (Jaramillo, Bustamante y Serantes; 2016).

El ganglio linfático axilar del perro descansa en la segunda costilla por debajo (dorsal) del músculo pectoral profundo, en posición caudal de la vena axilar, a este ganglio drenan las glándulas mamarias uno, dos, tres y algunas veces la cuatro, además, poseen linfáticos que penetran la pared torácica ventral hacia el ganglio esternal craneal. Las glándulas tres, cuatro, cinco y algunas veces la dos drenan al ganglio inguinal superficial, éste tiene drenaje eferente hacia el ganglio iliaco medial, el cual continúa hacia el tronco lumbar y a la cisterna quilo (Jaramillo, Bustamante y Serantes; 2016)

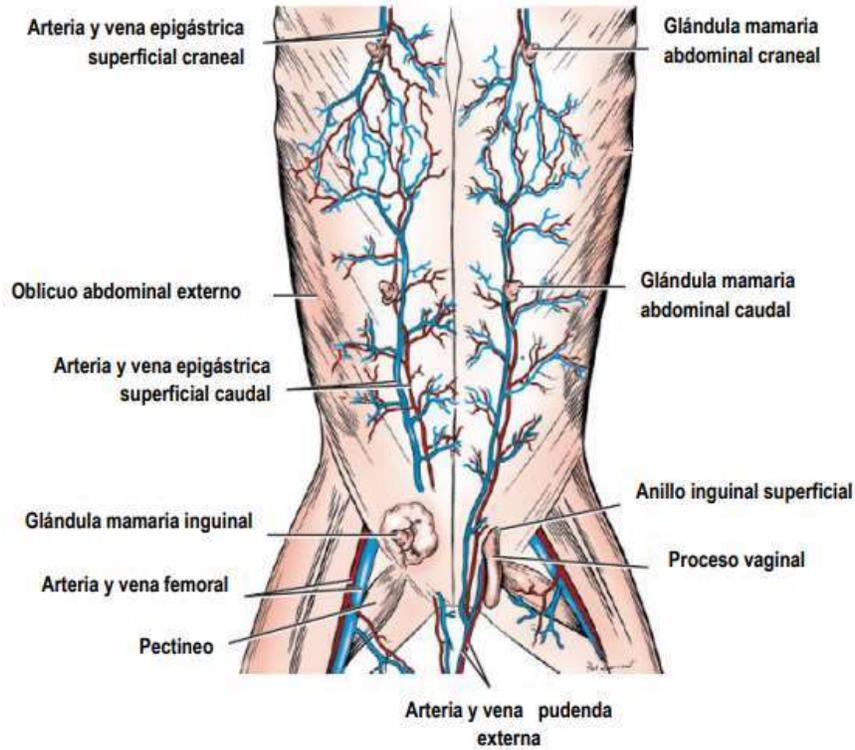


Figura 2. Representación esquemática de arterias y venas de la glándula mamaria canina. Tomada de Evans y de Lahunta, 2013.

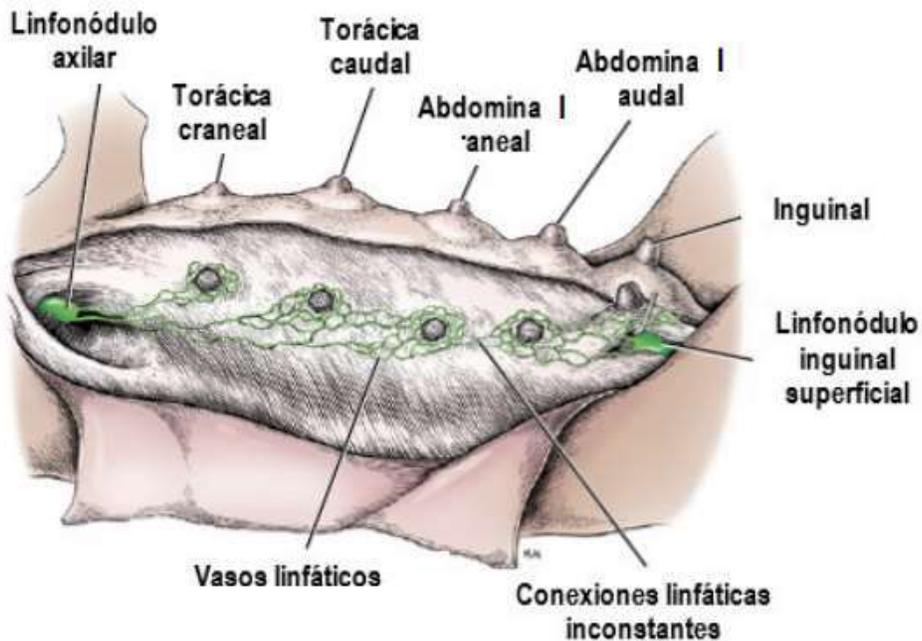


Figura 3. Representación esquemática del drenaje linfático de la glándula mamaria canina. Tomada de Evans y de Lahunta, 2013

1.1. TIPOS CELULARES PRESENTES EN LA GLÁNDULA MAMARIA

La glándula mamaria está compuesta principalmente de dos estructuras, los conductos y lobulillos, con dos tipos de células epiteliales (luminales y mioepiteliales) y dos tipos de estroma (interlobulillar e intralobulillares). La superficie cutánea se reviste por células escamosas queratinizadas y cambian a epitelio de doble capa de células luminales y mioepiteliales. Los conductos se expanden y terminan en sáculos (alveolos) revestidos de epitelio cuboidal y columnar, las células mioepiteliales se encuentran entre las células secretoras y la membrana basal (Kumar *et al.*, 2015). Las células secretoras de leche de la glándula mamaria se desarrollan a partir de la proliferación del epitelio en unas cavidades estructurales denominadas alvéolos. (Cunninham; 2014).

El ectodermo del embrión es el origen de las glándulas mamarias. El ectodermo mamario al principio está representado por engrosamientos paralelos lineales en la pared ventral del abdomen. La continuidad de la cresta formada se rompe en un número determinado de brotes mamarios, a partir de los cuales se desarrolla la parte funcional de la mama (Cunninham; 2014).

El parénquima o células secretoras de leche se desarrolla por la proliferación de células epiteliales procedentes del cordón mamario primario. Con el tiempo, estas células forman unas estructuras circulares profundas denominadas alvéolos, que constituyen las unidades fundamentales de secreción de leche en la glándula mamaria (Cunninham; 2014).

Junto con este desarrollo, en la superficie se desarrolla un área agrandada de epitelio, el pezón, que es la conexión externa del sistema interno secretor de leche. En machos, aunque a menudo se desarrollan pezones, el cordón mamario primario subyacente no se transforma en tejido glandular (Cunninham; 2014).

La mayor parte de la leche que se acumula antes de la lactancia o el ordeño se almacena en los alvéolos, aunque los animales tienen grandes zonas para su

almacenamiento llamadas cisternas. Los sistemas tubulares conectan los alvéolos con el pezón, o teta, lo que permite el paso de la leche del área de formación a la de distribución (pezón). Estos conductos se pueden unir de modo que solo hay un conducto final por glándula, que tiene una abertura a través de pezón como ocurre en el ganado vacuno, las cabras y las ovejas. En las yeguas y cerdas existen 2 conductos principales con sus correspondientes aperturas, en tanto que las perras y las gatas pueden tener 10 o más aperturas en el pezón, cada una representando glándulas separadas (Cunninhgam; 2014).

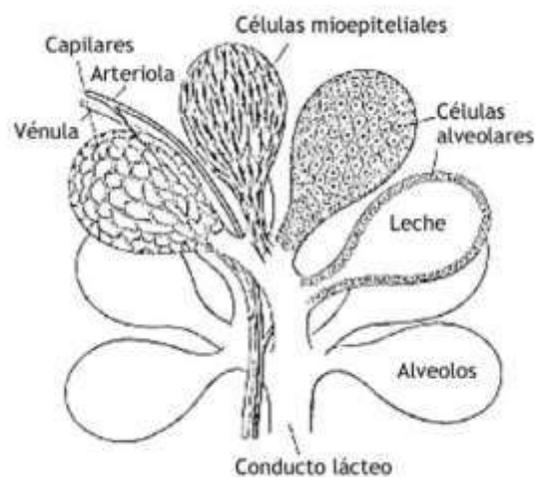


Figura 4. Diagrama de agrupamiento de alvéolos en la glándula mamaria. Tomada de Cunninhgam, 2014.

El desarrollo inicial de la glándula mamaria está programado por la mesénquima embrionaria. El desarrollo fetal de la glándula mamaria se encuentra bajo control genético y endocrino. La mesénquima embrionaria (tejido conjuntivo) controla el desarrollo inicial del brote mamario. Si esta mesénquima se trasplanta a otra zona, el brote mamario se desarrolla en el sitio donde se ha trasplantado. Aunque se conoce poco sobre el desarrollo mamario fetal, se piensa que su desarrollo no está controlado por hormonas. Sin embargo, es posible que un neonato presente glándulas mamarias con secreción como consecuencia de la administración exógena a la madre de determinadas hormonas (Cunninhgam; 2014).

La proliferación del sistema tubular comienza en la pubertad, durante la cual los túbulos se encuentran bajo el control de los estrógenos, la hormona del crecimiento, y los esteroides suprarrenales y los alvéolos, bajo el control de la prolactina (Cunninhgam; 2014).

1.1.1. Células alveolares

Cada célula alveolar se comporta como una unidad de secreción, produciendo leche completa, sintetizando y transportando desde el plasma sanguíneo proteínas, grasas, hidratos de carbonos, sales, anticuerpos y agua (Kumar J., 2015).

1.1.2. Células de los ductos galactóforos

Es uno de los numerosos conductos que transportan leche desde los lóbulos mamarios al pezón. Los ductos galactóforos son dilataciones ductales a modo de reservorios situados inmediatamente por detrás del pezón (Kumar J., 2015).

1.1.3. Células Epiteliales

Las células epiteliales son un tipo celular encargado de revestir las superficies del cuerpo, tanto externas como internas. Una de las características más notorias presentes en los órganos de los animales es la delimitación por estas barreras celulares. Las células epiteliales funcionan como una barrera protectora y ayudan a proteger al cuerpo de la entrada de organismos patógenos que podrían causar infecciones. No poseen únicamente funciones de aislamiento y restricción; son estructuras complejas que también poseen funciones relacionadas con la absorción y secreción (Kumar J., 2015)

1.1.4. Células mioepiteliales

Las células Mioepiteliales se caracterizan por presentar en su citoplasma numerosos filamentos de actina y miosina, por lo que a pesar de su origen epitelial tienen una capacidad de contracción similar a la del músculo liso. La contracción de las células Mioepiteliales ayuda a liberar el producto de secreción dentro de la luz de los

adenómeros glandulares y, posteriormente, su expulsión hacia el sistema de conductos excretores glandulares. La secreción de la leche se ve favorecida por la contracción de las células Mioepiteliales de los alvéolos y conductos excretores de la mama bajo el estímulo de la oxitocina, contracción posible gracias a su diferenciación muscular lisa (Kumar J., 2015).

2. ETIOLOGÍA

El cáncer, es una neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas, los que tienden a invadir el tejido circunscrito y en el caso de los tumores malignos, hace metástasis, a puntos distantes del organismo, igualmente se puede definir como el comportamiento anormal de un grupo de células que crecen descontroladamente y se multiplican rápidamente en cualquier tejido del organismo (Sánchez Cuervo, *et al*; 2014).

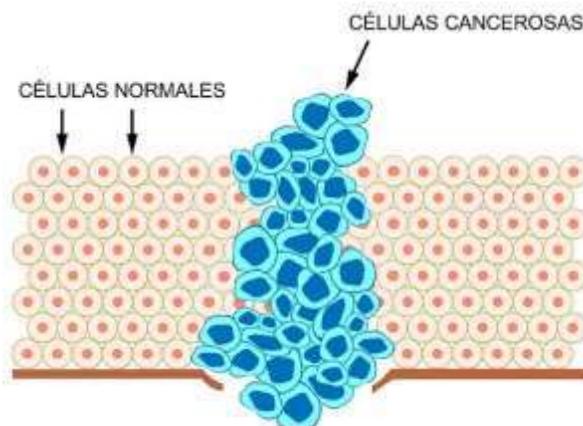


Figura 5. Representación esquemática de células cancerosas multiplicándose de manera desordenada e incontrolada. Diagrama en el que se muestra el crecimiento y multiplicación de las células cancerígenas para formar un tumor que invade los tejidos normales. Tomada de Cáncer Research UK.

3. INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMÁ EN PERRAS

Se ha identificado que el mayor riesgo en la presentación de tumores mamarios está en caninos de 7 a 13 años de edad, pero se pueden presentar en casos

excepcionales en individuos tan jóvenes como de dos años, los cuales son raros, manifestando un leve incremento a partir de los cuatro años y una formación acelerada entre los seis y diez años (Sánchez Cuervo, *et al*; 2014). El riesgo de tumores de mama aumenta dependiendo del momento de la esterilización. Si la perra está esterilizada antes de su primer ciclo ovárico, el riesgo es de 0,5%, pero cuando ella está esterilizada justo después o en cualquier momento posterior, el riesgo es del 8% y 26%, respectivamente (Ruszczak *et al*; 2018).

Los tumores de glándula mamaria se presentan con mayor frecuencia en hembras comparadas con los machos, en estos últimos, por lo general, son de características malignas. Para el caso de las hembras, el crecimiento tumoral es más común en las enteras (no ovario-histerectomizadas) comparadas con las sometidas a tal práctica quirúrgica y la frecuencia se incrementa a medida que transcurren los celos o estros sin concepción, ya que el tejido mamario se ve expuesto a la influencia hormonal propia de cada ciclo estral (Sánchez Cuervo, *et al*; 2014).

De acuerdo con la ubicación anatómica, las glándulas mamarias caudales son más susceptibles que las craneales, con un 60 % de presentación para las inguinales y un 27 % para las abdominales, evidenciando gran presentación de tumores malignos en estas glándulas y se considera que esto se presenta por la mayor cantidad de tejido mamario susceptible a dichos cambios histológicos (Sánchez Cuervo, *et al*; 2014).

La tumorigénesis es multifactorial, ya que influyen factores como los hormonales, entre las que se han estudiado a mayor profundidad para el desarrollo de la enfermedad son: estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento y prolactina. Otros factores que influyen dentro del desarrollo neoplásico son: factores del crecimiento, nutricionales y genéticos (Sánchez Cuervo, *et al.*, 2014).

Factores Hormonales

Estrógenos y Progesterona: Aunque estas dos hormonas están comprometidas en el desarrollo del tejido mamario muchos tumores benignos y malignos expresan receptores para estas hormonas, por lo tanto, este tipo de receptores representan un

blanco terapéutico racional en el tratamiento de los tumores mamarios en caninos y humano. Cuando los tumores presentan estos receptores, el tiempo de esperanza de vida es más largo. Por otro lado, la presencia de receptores esteroidales es infrecuente en las metástasis, lo cual puede indicar un modelo de crecimiento autónomo (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

El mecanismo de inducción tumoral por parte de la progesterona, en especial en tumores benignos, está dado por la secreción de hormona del crecimiento (GH), la cual ejerce un efecto directo sobre el desarrollo del tejido mamario, pero también por efectos indirectos del factor insulínico de crecimiento local (IGF-1). Este factor juega un papel crucial entre la proliferación normal de la célula y la transformación maligna, estando así, involucrado en la tumorigénesis y no solo de la glándula mamaria. Por otra parte, se ha demostrado que el IGF-1 está presente en muchos tipos de tumores incluyendo el de la glándula mamaria en humanos, las mujeres que poseen bajos niveles séricos de este factor tienen escasa probabilidad de desarrollar cáncer de seno (Mainenti *et al*; 2014).

El tratamiento con progestágenos para evitar la aparición del estro y, por lo tanto, una posible concepción, incrementan el desarrollo de tumores, lo que no se ha podido establecer con claridad si estimula con mayor frecuencia el crecimiento maligno o benigno (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

Prolactina: En caninos se ha encontrado una asociación positiva entre los altos niveles de la hormona prolactina y el crecimiento neoplásico de glándula mamaria ya que esta presenta una participación activa dentro del proceso de tumorigénesis con el incremento de lesiones pre-neoplásicas. Igualmente se ha comprobado que el mismo tejido mamario es capaz de producir localmente esta hormona, tras realizar hipofisectomía (Spoerri, *et al*; 2015).

Los episodios de pseudopreñez han sido sugeridos como otro factor que puede incrementar la posibilidad de la presentación de lesiones paraneoplásicas, por el incremento de las hormonas como la progesterona y consecuentemente, prolactina (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

Factores del crecimiento: Los factores de crecimiento juegan un papel importante en el desarrollo normal del tejido mamario y neoplásico. El IGF-1 es el más representativo en dicho proceso, sin embargo, existen otros factores que intervienen en la tumorigénesis en el cáncer de mama, entre estos están: factor de crecimiento epidermal (EGF o FCE), factor de crecimiento de transformación o transformacional (TGF o FCT) y las proteínas relacionadas con la hormona paratiroides (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

Factores nutricionales: El consumo de alimentos ricos en grasa y la obesidad a temprana edad son otros factores que se relacionan con la presentación de tumores mamarios, ya que en estos pacientes incrementan los niveles de estrógenos en sangre y fomentan, así, la tumorigénesis (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

Factores genéticos: Algunos autores han postulado afinidad en el desarrollo de esta patología por algunas razas, debido a una predisposición genética en la tumorigénesis, sin embargo, no se ha logrado determinar una mutación genética común, lo que se ha podido demostrar es la expresión reducida del gen supresor de proliferación celular p53 y la sobreexpresión de protooncogenes como el c-erB2 y c-myc que estimulan la producción incontrolada de las células en algunos pacientes. En estudios de citogenética se consiguió definir que la principal anomalía cromosómica es la aneuploidía con un 62% de presentación en tumores de glándula mamaria en perras (Sanchez Cuervo, *et al*; 2014).

4. NOMENCLATURA

El nombre que recibe un tumor debe indicar su origen celular y su comportamiento (benigno o maligno). Algunos tumores son denominados con base en sus hallazgos macroscópicos o histológicos y su comportamiento clínico. Otros reciben epónimos o nombres semidescriptivos, cuando no se conoce con exactitud su histogénesis y se ha mantenido esta nomenclatura por costumbre, debido a su uso durante mucho tiempo. Asimismo, no es raro que un mismo tumor tenga varios sinónimos (Trigo T., Valero E., 2004).

Algunas neoplasias benignas originadas de epitelios de superficie como la piel, se denominan papilomas debido a que forman proyecciones papilares en forma de “dedo de guante” y debe ir acompañado con el nombre de las células de origen. También algunas neoplasias benignas originadas de epitelios sólidos presentes en órganos parenquimatosos y otros epitelios de superficie son denominados adenomas, y van acompañados por el tejido de origen (Trigo T., Valero E., 2004).

Los tumores malignos de cualquier epitelio son nombrados como carcinomas y los de epitelios glandulares incluyendo los de revestimiento intestinal, adenocarcinomas. Todos los carcinomas deben ir acompañados por la célula de origen y además por el órgano o tejido de origen: adenocarcinoma de glándula mamaria (Trigo T., Valero E., 2004).

Para las neoplasias originadas de tejidos mesenquimales (células de sostén o músculo) la nomenclatura es más consistente que en las de origen epitelial. Al tejido de origen se le debe agregar el sufijo oma, si el tumor es benigno, o sarcoma si es maligno. Trigo T., Valero E., 2004).

En ocasiones la diferenciación divergente de una única estirpe de células parenquimatosas crea lo que se denomina tumores mixtos. El mejor ejemplo es el tumor mixto de glándula mamaria canina y el tumor mixto de la glándula salival en el humano. Estos tumores contienen componentes epiteliales diseminados en un estroma mixoide, que a veces contienen islotes de lo que parece cartílago o incluso hueso. Dichos componentes provienen de un único estrato germinal, en particular, de las células mioepiteliales que rodean conductos excretores y acinis glandulares de las formas más comunes de neoplasia (Trigo T., Valero E., 2004).

5. CLASIFICACIÓN

5.1. Grados histológicos de los tumores mamarios caninos

El cáncer de mama en perras constituye un grupo heterogéneo en cuanto a morfología y comportamiento biológico. Estos tumores varían en tamaño desde unos

pocos milímetros hasta varios centímetros; al menos el 50% de los casos se presentan como masas múltiples, y se desarrollan principalmente en las glándulas caudales. Histológicamente se toman como parámetros el tejido de origen y el comportamiento de las células que forman parte del tumor. Los tumores mamarios se clasifican en neoplasias epiteliales malignas, tipos especiales de neoplasias epiteliales, neoplasias mesénquimas malignas, carcinosarcoma y neoplasias benignas (Romero y Salas; 2017).

<u>Tumores Malignos</u>	<u>Tumores Benignos</u>
A) Carcinomas:	Adenoma simple
Carcinoma in situ	Adenoma basaloide
Carcinoma Complejo	Adenoma complejo
Carcinoma Túbulo papilar	Fibroadenoma
Carcinoma solido	Papiloma ductal
Carcinoma anaplásico	Tumor mixto benigno
B) Carcinomas de tipo especial:	
Carcinoma de células fusiformes	
Carcinoma con diferenciación escamosa	
Carcinoma mucinoso	
Carcinoma rico en lípidos	
C) Sarcomas:	
Fibrosarcomas	
Osteosarcoma	
Carcinosarcoma	

Tabla1. Clasificación histológica de tumores mamarios en caninos. Modificada de Meutan, 2002.

Los tumores de mama son los tumores más comunes en perros y el estudio de los factores pronósticos de la enfermedad es importante para establecer los protocolos de tratamiento apropiados, se han propuesto varios sistemas para evaluar el pronóstico de estos animales. Uno de estos sistemas es el TNM, donde: T – describe el tamaño del tumor; N - ganglios linfáticos metástasis; y M - metástasis a distancia. Hay estudios que muestran una fuerte correlación entre el tamaño del tumor y los tumores malignos con la presencia de las metástasis en los ganglios linfáticos y la supervivencia del animal afectado. Otro método que se puede utilizar para la evaluación de pronóstico de tumores es la clasificación histológica y grado histológico (Camargo N. *et al*; 2019).

T: tamaño del tumor primario	
T ₁	<3 cm de diámetro máximo
T ₂	3-5 cm de diámetro máximo
T ₃	>5 cm de diámetro máximo
N: estatus de los nódulos linfáticos regionales (ganglios axilar e inguinal)	
N ₀	no evidencia de metástasis (histológica o citológica).
N ₁	evidencia de metástasis (histológica o citológica).
M: metástasis distantes	
M ₀	no evidencia de metástasis distantes
M ₁	se detectan metástasis distantes

Figura 6. Clasificación del tamaño del tumor (TNM) según la Organización Mundial de la Salud. Tomada de Rutteman 2001.

GRUPOS DE ESTADÍOS			
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₂	N ₀	M ₀
III	T ₃	N ₀	M ₀
IV	cualquier T	N ₁	M ₀
V	cualquier T	cualquier N	M ₁

Figura 7. Clasificación de los grupos de estadios tumoral. Tomada de Rutteman 2001.

La información TNM conduce a una división en cinco estadios clínicos, destacando la extensión del tumor local en los estadios del I al III, la presencia de metastasis en ganglios linfáticos regionales en el estadio IV y el desarrollo de metastasis distantes en el estadios V (Camargo N. *et al*; 2019).

6. SIGNOS CLÍNICOS DEL CÁNCER DE MAMA EN PERRAS

La presentación clínica de los TMC es muy variable; pueden ser únicos, múltiples. Cuando existen varios, éstos pueden ser del mismo o diferente tipo histológico. Aproximadamente dos tercios de los tumores mamarios ocurren en el cuarto y quinto par, probablemente debido al mayor volumen de tejido mamario presente en las mismas. En más del 50 % de los casos se afectan múltiples glándulas. Pueden estar fijados a la piel, pero por lo general no se adhieren a la pared corporal subyacente. Los tumores mamarios malignos tienen mayor probabilidad de fijarse a la pared corporal y estar cubiertos por piel ulcerada (Stornelli y Luzbel; 2016).

El tamaño de los tumores mamarios es muy variable, desde unos pocos milímetros hasta varios centímetros. Se presentan como nódulos aislados o múltiples dentro de la glándula mamaria y pueden o no asociarse con el pezón. Es frecuente exprimir secreciones anormales desde los pezones de las mamas afectadas (Stornelli y Luzbel; 2016).

Las lesiones benignas tienden a ser pequeñas bien circunscriptas y firmes a la palpación, su crecimiento es lento y se mueven libremente bajo la piel, siendo las mamas caudales las que se afectan más habitualmente. Las perras con tumores mamarios benignos generalmente son asintomáticas. Pueden presentarse signos clínicos de neoplasia mamaria debido a la molestia ocasionada por el crecimiento de la masa, que incluye excesivo lamido de la masa, dificultad para acostarse, y resistencia a la manipulación del área abdominal. (Stornelli y Luzbel; 2016).

Los signos clínicos pueden referirse a los sitios de metástasis de los tumores mamarios malignos. Los órganos más afectados en los perros son los ganglios linfáticos regionales y los pulmones. El 70 % o más del parénquima pulmonar puede estar afectado antes que los signos clínicos se hagan evidentes. Las hembras pueden presentar intolerancia al ejercicio, disnea, fatiga, ruidos pulmonares y cianosis (Stornelli y Luzbel; 2016).

Los tumores de las glándulas posteriores parecen diseminarse a los pulmones con mayor frecuencia que los presentes en las mamas anteriores. Los ganglios linfáticos regionales (axilares o inguinales) se muestran agrandados en casos de metástasis. Ocasionalmente pueden presentarse signos de osteoartropatía hipertrófica pulmonar, tales como cojera, nueva formación de hueso en las extremidades distales de los miembros, manifestándose como protuberancias palpables (Stornelli y Luzbel; 2016).

En la neoplasia avanzada puede evidenciarse caquexia tumoral. El carcinoma mamario inflamatorio constituye una entidad clínica distintiva. Estos tumores tienden a mostrar edema difuso, interesan a glándulas múltiples a menudo bilaterales, y pueden ser dolorosos y calientes. Puede haber edema del miembro por oclusión linfática y crecimiento tumoral retrógrado (Stornelli y Luzbel; 2016).

Los sitios de metástasis más comunes incluyen pulmones y ganglios linfáticos regionales, también se ha comunicado la ocurrencia de metástasis en: riñones, hígado, huesos, piel, bazo. En estos casos, los signos se relacionan con el sitio de metástasis (Stornelli y Luzbel; 2016).

Características	Tumores Benignas	Tumores Malignas
Velocidad de crecimiento	Lento	Rápido
Mitosis	Escasas	Numerosas

Grado de diferenciación	Alto	Bajo
Crecimiento local	Expansivo	Invasivo
Necrosis	Raro	Frecuente
Ulceración	Raro	Frecuente
Encapsulamiento	Presente	Ausente
Destrucción del Tejido	Escasa	Abundante
Invasión de vasos sanguíneos	No	Frecuente
Metástasis	No	Frecuente
Efecto en el Huésped	Casi siempre insignificante	Muy significativo

Tabla 1. Se muestran las distintas características que hay entre Tumores benignas y Tumores malignas. Tomada de Trigo T., Valero E., 2004.

7. CICLO CELULAR

Una célula se reproduce llevando a cabo una secuencia ordenada de acontecimientos en los que duplica su contenido y luego se divide en dos. Este ciclo de duplicación y división, conocido como ciclo celular, es el mecanismo esencial mediante el cual todos los seres vivos se reproducen. Los procesos que una célula tiene que realizar es llevar la transmisión de su información genética a la siguiente generación de células. Para producir dos células hijas genéticamente idénticas, el DNA de cada cromosoma debe ser replicado fielmente generando dos copias completas y luego los cromosomas replicados tienen que ser distribuidos (segregados) con exactitud a las dos células hijas, de manera que cada célula reciba

una copia de todo el genoma. Además de duplicar su genoma, la mayoría de células también duplican sus orgánulos y macromoléculas, de lo contrario, las células hijas se volverían más pequeñas con cada división (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

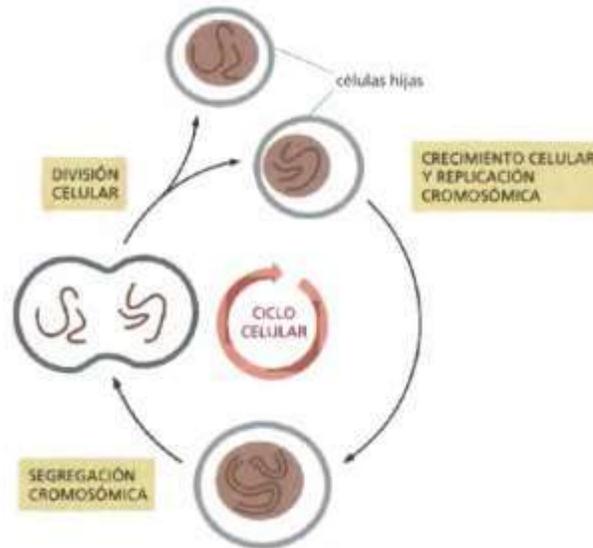


Figura 8. Representación esquemática de la división celular normal. Tomada de Alberts; 2010.

La función más importante del ciclo celular es duplicar con exactitud la gran cantidad de DNA de los cromosomas y luego segregar las copias con precisión en dos células hijas genéticamente idénticas. Estos procesos definen las dos fases principales del ciclo celular. La duplicación de los cromosomas sucede en la fase S (S de síntesis de DNA), la cual requiere entre 10 y 12 horas y ocupa alrededor de la mitad del tiempo que dura el ciclo celular: en una célula de mamífero típica. Después de la fase S, la segregación de los cromosomas y la división celular ocurren en la fase M (M de mitosis), la cual ocupa mucho menos tiempo (menos de una hora en una célula de mamífero). La fase M comprende dos acontecimientos principales: la división nuclear, o mitosis, durante la cual los cromosomas copiados se distribuyen en, un par de núcleos hijos; y la división citoplasmática, o citocinesis, cuando la célula se divide en dos (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

Al final de la fase S, las moléculas de DNA de cada par de cromosomas duplicados están entrelazadas y se mantienen estrechamente unidas mediante uniones proteicas especializadas. Al principio de la mitosis es una etapa denominada profase, las dos moléculas de DNA se desenrollan de forma gradual y se condensan en parejas de bastones rígidos y compactos llamados cromátidas hermanas, las cuales se mantienen juntas mediante la cohesión de las cromátidas hermanas. Cuando la envoltura nuclear se desensambla, las cromátidas hermanas se unen al huso mitótico, una gigantesca estructura bipolar de microtúbulos. Las cromátidas hermanas se unen a los polos opuestos del huso y, al final, todas las cromátidas hermanas se alinean en el ecuador del huso en una etapa denominada metafase. La pérdida de la cohesión de las cromátidas hermanas al inicio de la anafase separa las cromátidas hermanas, las cuales son arrastradas a los polos opuestos del huso. Después, se desensambla el huso y los cromosomas segregados se empaquetan en núcleos distintos durante la telofase. Por último, la citocinesis divide a la célula en dos, de manera que cada célula hija hereda uno de los dos núcleos (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

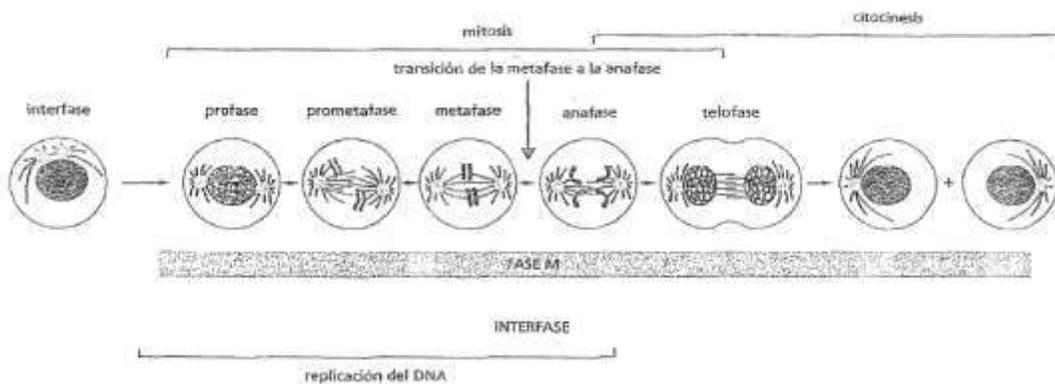


Figura 9. Representación esquemática del proceso de la división nuclear (mitosis) y de la división celular (citocinesis). Se les denominada en conjunto fase M, sólo ocupan una pequeña fracción del ciclo celular. La otra parte del ciclo, de mayor duración, recibe el nombre de interfase, la cual incluye las fases G, S y G₂. Se muestran las cinco etapas de la mitosis; durante la transición de la metafase al anafase se produce un cambio abrupto en el estado bioquímico de la célula. Una célula puede detenerse en la metafase antes de este punto de transición, pero una vez que supera este punto, la célula continuará hasta el final de la mitosis y a través de la citocinesis a la interfase. Tomada de Alberts; 2010.

La mayoría de células tardan mucho más tiempo en crecer y duplicar su masa de proteínas y orgánulos del que necesitan para duplicar sus cromosomas y dividirse. La mayoría de ciclos celulares disponen de fases preparativas (gap phases) adicionales para, en parte, dejar más tiempo para crecer; la fase G₁ entre la fase M y la fase S, y la fase G₂ entre la fase S y la mitosis. Así, el ciclo celular eucariota se divide en cuatro fases secuenciales: G₁, S, G₂ y M. A las fases G₁, S y G₂ se las denomina, en conjunto, interfase (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las fases G₁ y G₂ proporcionan tiempo para que la célula compruebe el medio interno y externo para así asegurarse de que las condiciones son adecuadas y de que se han completado los preparativos antes de que la célula desencadene los principales acontecimientos de la fase S y de la mitosis. La fase G₁ su duración puede variar mucho dependiendo de las condiciones extremas y de las señales extracelulares procedentes de otras células. Por ejemplo, si las condiciones extracelulares son desfavorables, las células retrasan, su progresión a través de la fase G₁ e incluso pueden entrar en un estado de reposo especializado llamado G₀ (G cero), en el cual pueden permanecer durante días, semanas o incluso años antes de volver a proliferar. Muchas células se mantienen permanentemente en G₀ hasta que ellas o el organismo mueren. Si las condiciones extracelulares son favorables y hay señales para crecer y dividirse, las células en G₁ temprana o G₀ progresan a través de un punto de determinación próximo al final de G₁ denominado Inicio. Superado este punto, las células quedan determinadas para replicar el DNA, incluso aunque desaparezcan las señales extracelulares que estimulan el crecimiento y la división celular (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

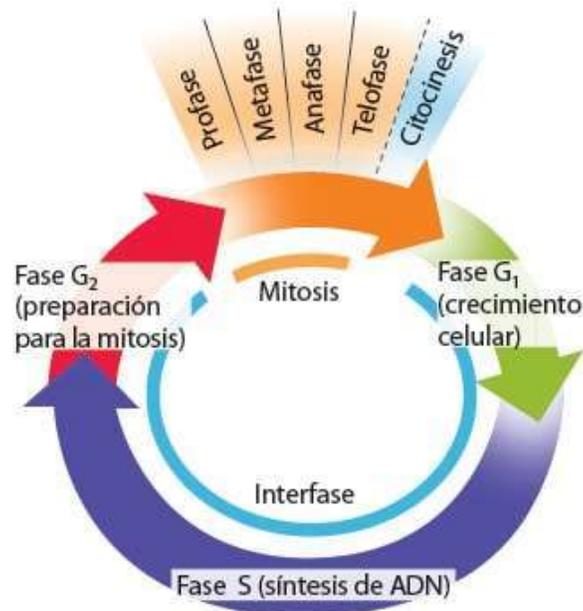


Figura 10. Fases del ciclo celular. En la mayoría de las células las fases G₁ y G₂ separan los principales acontecimientos de la fase S y de la fase M. G₁ es el intervalo entre la fase M y la fase S, mientras que G₂ es el intervalo entre la fase S y la fase M. Tomada de Alberts, 2010

7.1. EL SISTEMA DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

El sistema de control del ciclo celular se basa en una serie de interruptores bioquímicos conectados, cada uno de los cuales inicia un acontecimiento específico del ciclo celular. Este sistema de interruptores posee importantes características técnicas que aumentan la exactitud y la fiabilidad de la progresión del ciclo celular. En primer lugar, por lo general los interruptores son binarios (encendido/ apagado) y ponen en marcha los acontecimientos de forma completa e irreversible. En segundo, el sistema de control del ciclo celular es extraordinariamente resistente y fiable, en parte porque existen mecanismos auxiliares y otras características que permiten que el sistema funcione con eficacia bajo diversas circunstancias incluso aunque algunos componentes fallen. Por último, el sistema de control es muy flexible y se puede modificar adaptándose a tipos celulares específicos o respondiendo a señales intracelulares o extracelulares específicas (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

En la mayoría de células eucariotas, el sistema de control del ciclo celular desencadena la progresión del ciclo celular en tres transiciones reguladoras principales o puntos de control. El primer punto de control es el Inicio (o el punto de restricción) en G_1 , cuando la célula queda determinada a entrar en el ciclo celular y a duplicar los cromosomas, como se ha mencionado anteriormente. El segundo es el punto de control G_2/M , en el que el sistema de control desencadena los acontecimientos mitóticos iniciales que conducen a, la alineación de los cromosomas en el huso mitótico durante la metafase. El tercero es la transición de la metafase al anafase cuando el sistema de control estimula la separación de las cromátidas hermanas, conduciendo a la finalización de la mitosis y la citocinesis. El sistema de control bloquea la progresión a través de cada uno de estos puntos de control si detecta problemas dentro o fuera de la célula (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Los componentes fundamentales del sistema de control del ciclo celular son miembros de una familia de proteínas quinasa denominadas quinasas dependientes de ciclina (Cdk; cyclin-dependent kinases). La actividad de estas quinasas aumenta y disminuye a medida que la célula progresa a través del ciclo, provocando cambios cíclicos en la fosforilación de proteínas intracelulares que inician o regulan los principales acontecimientos del ciclo celular. Los cambios cíclicos de la actividad Cdk están regulados por una compleja trama de enzimas y de otras proteínas que regulan estas quinasas. Los reguladores más importantes de las Cdk son las proteínas denominadas ciclinas. Las Cdk, como su nombre indica, dependen de las ciclinas para realizar su actividad: a no ser que estén unidas a una ciclina, no tienen actividad proteína quinasa (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

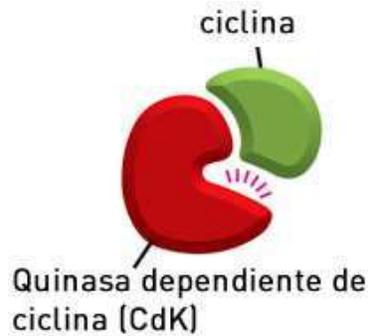


Figura 11. Componentes clave del sistema de control del ciclo celular. Cuando la ciclina forma un complejo con la Cdk, la proteína quinasa se activa desencadenando acontecimientos específicos del ciclo celular. En ausencia de la ciclina, la Cdk es inactiva. Tomado de Alberts, 2010

Existen cuatro clases de ciclinas, cada una de las cuales está definida por la etapa del ciclo celular en que se unen Cdk y actúan. Todas las células eucariotas necesitan tres de estas clases.:

1. Las **ciclinas G₁/S** activan las Cdk en las postrimerías de G₁ y así ayudan a desencadenar la progresión a través del Inicio, quedando la célula determinada a entrar en el ciclo celular. Sus niveles descienden en la fase S.

2. Las **ciclinas S** se unen a las Cdk poco después de la progresión a través del Inicio y ayudan a estimular la duplicación de los cromosomas. Los niveles de las ciclinas S permanecen elevados hasta la mitosis y estas ciclinas también contribuyen al control de algunos acontecimientos mitóticos iniciales.

3. Las **ciclinas M** activan las Cdk que estimulan la entrada en la mitosis en el punto de control G₂/M. Las ciclinas M son degradadas hacia la mitad de la mitosis. En la mayoría de células, una cuarta clase de ciclinas, las **ciclinas G₁**, ayudan a controlar las actividades de las ciclinas G₁/S, las cuales regulan la progresión a través del Inicio en las postrimerías de G₁ (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

7.2. LA DIVISIÓN CELULAR Y EL CRECIMIENTO CELULAR

El tamaño de un órgano o de un organismo depende principalmente de su masa celular total, la cual depende tanto del número total de células como del tamaño de

estas células. A su vez, el número de células depende de la cantidad de divisiones celulares y de la muerte celular. Por lo tanto, el tamaño de los órganos y del cuerpo está determinado por tres procesos fundamentales: el crecimiento celular, la división celular y la muerte celular. Cada uno de estos procesos está estrictamente regulado, tanto por programas intracelulares como por moléculas señalizadores extracelulares que controlan estos programas (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las moléculas señalizadores extracelulares que regulan el tamaño celular y el número de células son proteínas de secreción solubles, proteínas que se unen a la superficie de las células o componentes de la matriz extracelular. Desde un punto de vista funcional, pueden dividirse en tres clases principales:

1. **Mitógenos**, que estimulan la división celular, fundamentalmente desencadenando una oleada de actividad Cdk-G₁/S que libera controles intracelulares negativos que de otra manera bloquearían la progresión a través del ciclo celular.
2. **Factores de crecimiento**, que estimulan el crecimiento celular (un aumento de la masa celular) induciendo la síntesis de proteínas y de otras macromoléculas e inhibiendo su degradación.
3. **Factores de supervivencia**, que estimulan la supervivencia celular inhibiendo el tipo de muerte celular programada conocida como apoptosis.

Los organismos unicelulares tienden a crecer y a dividirse con tanta rapidez como pueden y su velocidad de proliferación depende en gran medida de la disponibilidad de nutrientes en el medio. Sin embargo, las células de un organismo pluricelular sólo se dividen cuando el organismo necesita más células. Así, para que una célula animal prolifere, necesita recibir señales extracelulares en forma de mitógenos, procedentes de otras células, por lo general de las células vecinas. Los mitógenos superan los mecanismos intracelulares de frenado que bloquean la progresión a través del ciclo celular (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

En ausencia de una señal mitógena que estimule la proliferación, la actividad Cdk se mantiene inhibida en G₁ y se bloquea la progresión hacia un nuevo ciclo celular. En algunas ocasiones, las células desorganizan parcialmente su sistema de control del ciclo celular y salen del ciclo, entrando en un estado especializado no proliferativo llamado G₀ (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

La progresión a través del ciclo celular y, por lo tanto, la velocidad de la proliferación celular, no sólo está controlada por los mitógenos extracelulares sino también por otros mecanismos extracelulares e intracelulares. Una de las influencias más importantes es el daño en el DNA, el cual puede suceder como consecuencia de reacciones química espontáneas en el DNA, errores en la replicación del DNA, la exposición a la radiación o a ciertos agentes químicos. Es imprescindible que la célula repare los cromosomas dañados antes de que intente duplicarlos o segregarlos. El sistema de control del ciclo celular puede detectar con facilidad el daño en el DNA y detener el ciclo celular en cualquiera de los dos puntos de control: uno en el Inicio hacia el final de G₁, el cual impide la entrada en el ciclo celular y en la fase S, y el otro en el punto de control G₂/M, el cual impide la entrada en la mitosis (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

El daño en el DNA inicia una vía de señalización que activa una de las dos proteínas quinasa homologas denominadas ATM y ATR, las cuales se asocian con el lugar del daño y fosforilan varias proteínas diana, incluidas otras dos proteínas quinasas denominadas Chk1 y Chk2. Ambas quinasas fosforilan otras proteínas diana que provocan la detención del ciclo celular. Una diana principal es la proteína reguladora de genes p53, la cual estimula la transcripción del gen que codifica una proteína CKI llamada p21; esta proteína se une a los complejos Cdk-G₁/S y Cdk-S e inhibe sus actividades, ayudando así a bloquear la entrada en el ciclo celular. Con el tiempo, la acumulación de daño genético en células que carecen de la respuesta al daño en DNA conduce a un aumento de la frecuencia de mutaciones que provocan cáncer. Por lo menos en la mitad de todos los canceres humanos se han identificado mutaciones en el gen p53 (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Como los mitógenos, los factores de crecimiento extracelulares que estimulan el crecimiento de las células animales se unen a receptores de la superficie celular y activan vías de señalización intracelulares. Estas vías provocan la acumulación de proteínas y de otras macromoléculas, ya que aumentan la velocidad de su síntesis y reducen la velocidad de su degradación. Estas vías también inducen un aumento del consumo de nutrientes y la producción del ATP necesario para impulsar el aumento de la síntesis proteica. Una de las vías de señalización intracelular más importantes activada por los receptores de los factores de crecimiento es aquella en la que participa la enzima PI 3-quinasa, la cual añade un fosfato procedente del ATP en la posición 3 de los fosfolípidos de inositol de la membrana plasmática (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

7.3. APOPTOSIS

La muerte celular programada en animales se produce normalmente, aunque no siempre, por apoptosis (palabra de origen griego que significa "caer"). Aunque la apoptosis es sólo una forma de muerte celular programada, es con diferencia la más común y mejor entendida. Las células que mueren por apoptosis experimentan cambios morfológicos característicos. Se encogen y se condensan, el citoesqueleto se colapsa, la envoltura nuclear se desensambla y la cromatina nuclear se condensa y se fragmenta. La superficie celular a menudo emite protrusiones y, si la célula es grande, con frecuencia se rompe en fragmentos rodeados de membrana denominados cuerpos apoptóticos. Además, la superficie de la célula o de los cuerpos apoptóticos se altera químicamente, de modo que una célula adyacente o un macrófago los fagocita con rapidez; antes de que puedan liberar su contenido. De esta manera, la célula muere limpiamente y es eliminada en muy poco tiempo, sin provocar una respuesta inflamatoria perjudicial. Como las células son fagocitadas y digeridas de forma tan rápida, es habitual que se observen pocas células muertas, incluso aunque un gran número de células haya muerto por apoptosis (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

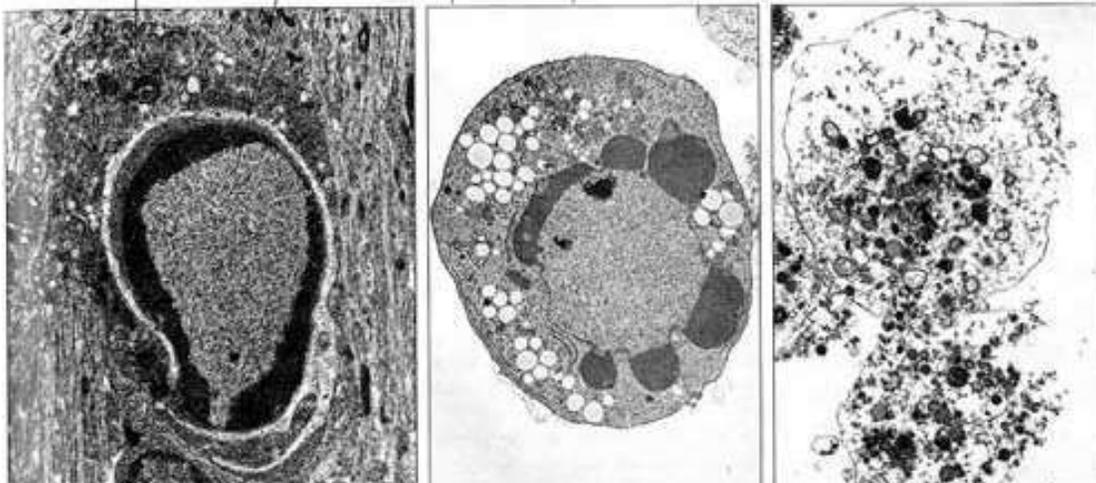


Figura 12. Tipos de muerte celular. Se muestran células que han muerto por apoptosis (A y B) o por un tipo de muerte celular accidental llamada necrosis (C). Las células en (A) y (C) murieron en una placa de cultivo, mientras que la célula en (B) murió en un tejido en desarrollo y ha sido fagocitada por una célula fagocítica. Nótese que las células en (A) y (B) se han condensado, pero parecen relativamente intactas, mientras que la célula en (C) parece que ha explotado. Las grandes vacuolas que se ven en el citoplasma de la célula en (A) son una característica variable de la apoptosis. Tomada de Alberts, 2010.

A diferencia de la apoptosis y de otras formas de muerte celular programada peor caracterizadas, las células animales que mueren por accidente en respuesta a una lesión aguda, como el trauma o la falta de riego sanguíneo, normalmente mueren por un proceso denominado necrosis celular, las células necróticas se hinchan y se lisan, liberando todo su contenido sobre las células adyacentes y provocando una respuesta inflamatoria. La muerte celular programada también actúa como un sistema de control de calidad en el desarrollo, eliminando las células que son anormales, inapropiadas, no funcionales o peligrosas en potencia para el animal (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

La maquinaria intracelular responsable de la apoptosis es similar en todas las células animales. Depende de una familia de proteasas que contienen una cisteína en su sitio activo y que escinden sus proteínas diana sobre residuos específicos de ácido aspártico. Por ese motivo, reciben el nombre de caspasas (c de cisteína y asp de ácido aspártico). Desde las primeras etapas del desarrollo de un animal, las células sanas fabrican constantemente procaspasas y otras proteínas necesarias para la

apoptosis. Así, la maquinaria de la apoptosis está siempre preparada; todo lo que se necesita para activarla es un estímulo (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las células utilizan al menos dos vías diferentes para activar las procaspasas iniciadoras y desencadenar una cascada de caspasas que induzca la apoptosis:

La vía extrínseca, esta vía se activa mediante ligandos extracelulares que se unen a receptores de muerte de la superficie celular.

La vía intrínseca, se activa por señales intracelulares que se generan cuando las células están estresadas o tienen un daño que resulta irreparable aún con los mecanismos de reparación propios de la célula. Cada vía utiliza sus propias procaspasas iniciadoras, que se activan en complejos de activación diferentes, denominados DISC y apoptosoma, respectivamente. En la vía extrínseca, los receptores de muerte reclutan las procaspasas-8 y 10 mediante proteínas adaptadoras formando el DISC; en la vía intrínseca, el citocromo c que se libera del espacio intermembrana de las mitocondrias activa Apaf1, la cual se ensambla en un apoptosoma y recluta y activa la procaspasa-9 (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Tanto las proteínas señalizadores extracelulares como las proteínas intracelulares Bcl2y las proteínas IAP regulan estrechamente el programa apoptótico asegurando que en una situación normal las células sólo se autoeliminan cuando beneficia al organismo. Las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas Bcl2 regulan la vía intrínseca controlando la liberación de proteínas intermembrana mitocondriales, mientras que las proteínas IAP inhiben las caspasas activadas e inducen su degradación (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

8. GENES INVOLUCRADOS EN EL CÁNCER

Los genes críticos del cáncer se agrupan en dos grandes clases en función de si el riesgo de cáncer se produce por un exceso de actividad del gen (sobreexpresión) o

por una falta de actividad (inhibición de la expresión) (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Los genes del primer tipo, es decir, aquellos que conducen a un cáncer debido a una ganancia de su función, se llaman **protooncogenes**; el mismo gen hiperactivo o sobreexpresado, que ha mutado es conocido como **oncogén** (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Los genes que pertenecen al segundo grupo, en los cuales la pérdida de la función del gen puede provocar el cáncer, se han denominado **genes supresores de tumores** (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Una tercera clase de genes, cuyos efectos son más indirectos, son aquellos cuyas mutaciones provocan una inestabilidad genómica, una clase que se describe como **genes de mantenimiento de DNA** (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las mutaciones que suponen una ganancia en la función y que convierten protooncogenes en oncogenes estimulan a las células a proliferar cuando no deberían hacerlo; las mutaciones que inducen una pérdida de función de los genes supresores de tumores liberan a las células de los controles que normalmente permiten mantener un número determinado de células. Los oncogenes tienen un efecto genético dominante; la mayoría de ellos fueron descubiertos porque provocan cáncer en animales cuando son introducidos en ellos mediante un retrovirus que originalmente era portador de una forma normal del gen (un protooncogén) de una célula huésped previa. Los oncogenes también pueden ser identificados mediante aberraciones cromosómicas características que pueden activar un protooncogén (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las mutaciones en genes supresores de tumores por lo general son recesivas; las células tienden a comportarse normalmente hasta que las dos copias del gen son delecionadas, inactivadas o silenciadas epigenéticamente. Algunos de estos genes fueron identificados en síndromes tumorales hereditarios poco frecuentes, aunque su pérdida o inactivación es una característica común de muchos de los cánceres

esporádicos. Los individuos que heredan una copia defectuosa y una copia funcional del gen supresor tienen una elevada predisposición al desarrollo del cáncer puesto que un simple cambio, en cualquier lugar del organismo, que elimine o inactive la copia conectora remanente, es suficiente para producir que una célula pierda la función supresora tumoral (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

EJEMPLOS

Genes sobreexpresados asociados a cáncer de mama (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Ciclina D1 (**CD1**)

Retinoblastoma (**Rb**)

Estrógeno (**ER-**) (Cassali; *et al.*, 2017).

Progesterona (**PR-**) (Cassali; *et al.*, 2017).

Receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (**HER+**) (Cassali; *et al.*, 2017).

Genes supresores de tumores, cuya función está inhibida en cáncer de mama (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Gen p53 (**p53**)

Cáncer de mama 1 (**BRCA1**)

Cáncer de mama tipo 2 proteína de susceptibilidad (**BRCA2**)

Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (**PPARg**)

Gen HER2/Neu (**HER2/Neu**)

9. EL CÁNCER COMO PROCESO MICROEVOLUTIVO

Las células cancerosas se caracterizan por dos propiedades hereditarias:

1) Se reproducen a pesar de las restricciones normales.

2) Invaden y colonizan territorios normalmente reservados a otras células. La combinación de estas dos características es lo que hace que los cánceres sean tan peligrosos (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Una célula anormal que crece (aumenta de masa) y prolifera (se divide) más de lo normal, producirá un tumor o neoplasia literalmente nuevo crecimiento. Mientras las células neoplásicas no se convierten en invasoras, se dice que el tumor es benigno y en este estadio por lo general se puede conseguir la curación completa extrayendo quirúrgicamente la masa tumoral. Un tumor se considera canceroso sólo si es maligno, es decir, si sus células tienen la capacidad de invadir el tejido circundante. La capacidad de invasión es una característica esencial de las células cancerosas. Les permite liberarse del tejido, entrar en el torrente sanguíneo o en los vasos linfáticos y formar tumores secundarios o metástasis en otros lugares del cuerpo. Cuanto más amplia sea la metástasis, más difícil será erradicar el cáncer y son generalmente las metástasis las que matan al paciente de cáncer (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

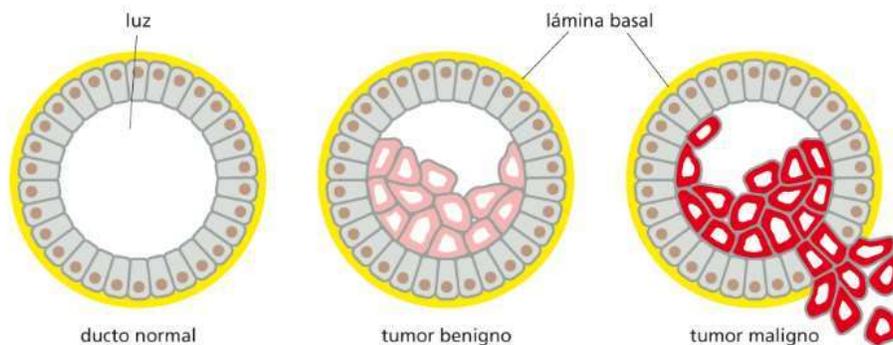


Figura 13. Comparativa de tumores benignos vs tumores malignos. Un tumor glandular benigno (adenoma) permanece dentro de la lámina basal que marca el límite de la estructura normal, mientras que un tumor glandular maligno (adenocarcinoma) destruye la integridad del ducto como se muestra en el esquema. Estos tumores pueden adoptar diversas formas. Tomada de Roberts, 2010.

Los cánceres se clasifican de acuerdo con el tejido y con el tipo celular a partir del cual se originan. Los carcinomas son los cánceres derivados de las células epiteliales y son, con diferencia, los más frecuentes en las personas; los sarcomas son los que derivan de tejido conjuntivo o de fibras musculares (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Cada cáncer tiene algunas características que reflejan su origen. En general los cánceres que se originan a partir de diferentes tipos celulares producen enfermedades muy distintas. El carcinoma de células basales sólo es invasivo de forma local y raramente produce metástasis, mientras que el melanoma, si no es extirpado en una etapa temprana, es mucho más maligno y produce con rapidez un número de metástasis mucho mayor (reflejando el comportamiento migratorio de los precursores de las células pigmentarias normales durante el desarrollo. Por lo general, el carcinoma de células basales se cura por completo mediante cirugía o irradiación local, mientras que el melanoma maligno, una vez ha hecho metástasis, tiene consecuencias fatales (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Incluso cuando el cáncer ha producido metástasis, normalmente puede determinarse su origen a partir de un único tumor primario, procedente de un órgano determinado. Se considera que el tumor primario deriva de una sola célula por división celular que al principio ha experimentado un cambio heredable. Los cambios adicionales se acumulan en algunas de sus células descendientes y les permiten crecer fuera del órgano, dividirse sin control y a menudo sobrevivir más que sus vecinas (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Para que una sola célula anormal genere un tumor tiene que transmitir su anomalía a su descendencia: la anomalía tiene que ser hereditaria. Un primer problema para comprender un cáncer es descubrir si la anomalía hereditaria es debida a un cambio genético, es decir, a una alteración en la secuencia del DNA de la célula o a un cambio epigenético es decir a un cambio en la pauta de expresión génica sin que exista ningún cambio en la secuencia del DNA (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Muchos agentes que provocan el desarrollo del cáncer pueden producir también cambios genéticos. Así pues, la carcinogénesis (generación del cáncer) parece relacionada con la mutagénesis (producción de un cambio en la secuencia del DNA). Esta correlación es clara para dos tipos de agentes:

Los carcinógenos químicos (que causan simples cambios locales en la secuencia de nucleótidos)

Las radiaciones ionizantes, como los rayos X (que causan roturas de cromosomas y translocaciones) o la luz UV (que induce alteraciones específicas en las bases del DNA) (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

El cáncer surge por un proceso en el cual una población inicial de células ligeramente anormales, descendientes de una sola célula mutante, evoluciona de mal en peor a través de ciclos sucesivos de mutaciones al azar seguidos de selección natural. En cada etapa, una de las células adquiere una mutación adicional o un cambio epigenético que le proporciona una ventaja selectiva sobre sus vecinas, capacitándola para sobrevivir mejor en el entorno que, en el interior del tumor, puede ser muy duro, con niveles muy bajos de oxígeno, escasos nutrientes y las barreras naturales al crecimiento que presentan los tejidos normales circundantes. La descendencia de esta célula tan bien adaptada continuará dividiéndose, a menudo formando el tumor y convirtiéndose en el clon dominante en la lesión en desarrollo. Los tumores crecen a empujones mientras los ventajosos cambios heredados van apareciendo y las células que los sufren, prosperan. La progresión tumoral implica un gran componente de azar y por lo general requiere muchos años (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

De la misma forma que la probabilidad de la progresión del cáncer aumenta con una tasa de mutación elevada, también aumenta con cualquier circunstancia que suponga un incremento del número de células con capacidad de mutación. Si se generan demasiadas células, la tasa de apoptosis aumenta disminuyendo esta superproducción. Una de las propiedades más importantes de muchas células cancerosas es que han perdido la capacidad de sufrir apoptosis en condiciones en las que una célula normal lo haría. Este fenómeno contribuye en gran medida al crecimiento del tumor (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

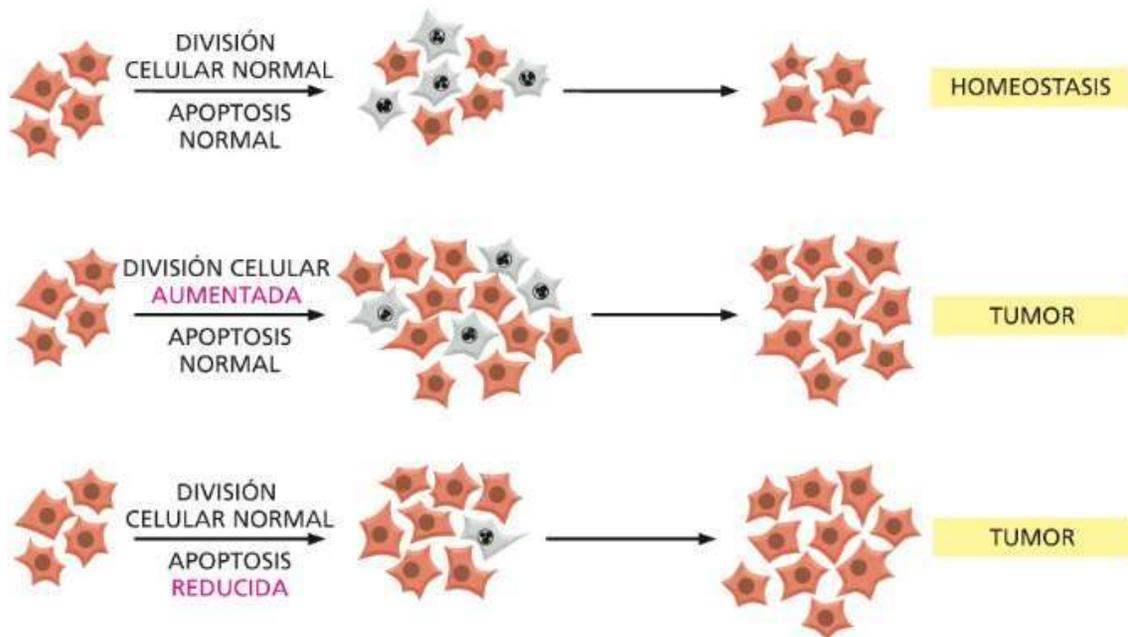


Figura 14. Mecanismo general de apoptosis. Tanto una división celular aumentada como una apoptosis reducida pueden contribuir a la génesis de tumores. En los tejidos normales, la apoptosis equilibra la división celular manteniendo la homeostasis- <GCCC> Durante el desarrollo de un cáncer, tanto un aumento en la división celular como una inhibición de la apoptosis pueden conducir a un aumento en el número de células, importante para la formación de tumores. Las células condenadas a sufrir apoptosis se muestran en gris. Tomada de Roberts, 2010.

10. METÁSTASIS

La metástasis es, en sí misma, un proceso multisequencial; las células tumorales invaden el tejido local y los vasos sanguíneos, y establecen nuevas colonias en sitios distantes. Para que una célula cancerosa pueda producir metástasis, tiene que

eliminar las restricciones que mantienen a las células normales en sus localizaciones adecuadas e impiden que invadan los tejidos circundantes. Esta capacidad de invasión es una de las propiedades que definen, a los tumores malignos, que muestran un patrón desorganizado de crecimiento y bordes desiguales con prolongaciones hacia el tejido circundante. Aunque los cambios moleculares no se conocen totalmente, la capacidad de invasión requiere de la interrupción de los mecanismos adhesivos que hacen que las células normales se mantengan unidas a sus vecinas más próximas y a la matriz extracelular (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

La siguiente etapa del proceso de metástasis: El establecimiento de colonias de células en tejidos más distantes es una operación compleja, lenta y poco eficiente; muy pocas células lo consiguen. Antes de que pueda llevar a cabo la metástasis con éxito, la célula tumoral tiene que penetrar en un vaso sanguíneo o en un vaso linfático atravesando la lámina basal y el revestimiento lineal de células endoteliales que tapizan el vaso, y entrar en la sangre o en la linfa; salir de la circulación en otro lugar del organismo y crecer en el nuevo lugar, formando un pequeño grupo de células conocido como micrometástasis. Para completar el proceso de metástasis, algunas de estas micrometástasis tienen que producir células que sobrevivan y proliferen abundantemente en el nuevo ambiente, un proceso difícil conocido como colonización. La vascularización que crece en el interior de un tumor es débil y parece que la mayoría de células del tumor consiguen escapar y entrar en los vasos linfáticos o sanguíneos. Sin embargo, los experimentos demuestran que sólo una pequeña proporción de células, menos de una de cada mil, quizás una entre millones, sobrevive formando algo más que micrometástasis. La mayoría de tumores se diagnostican antes de que hayan conseguido formar colonias metastásicas y pueden curarse si se elimina el tumor primario.

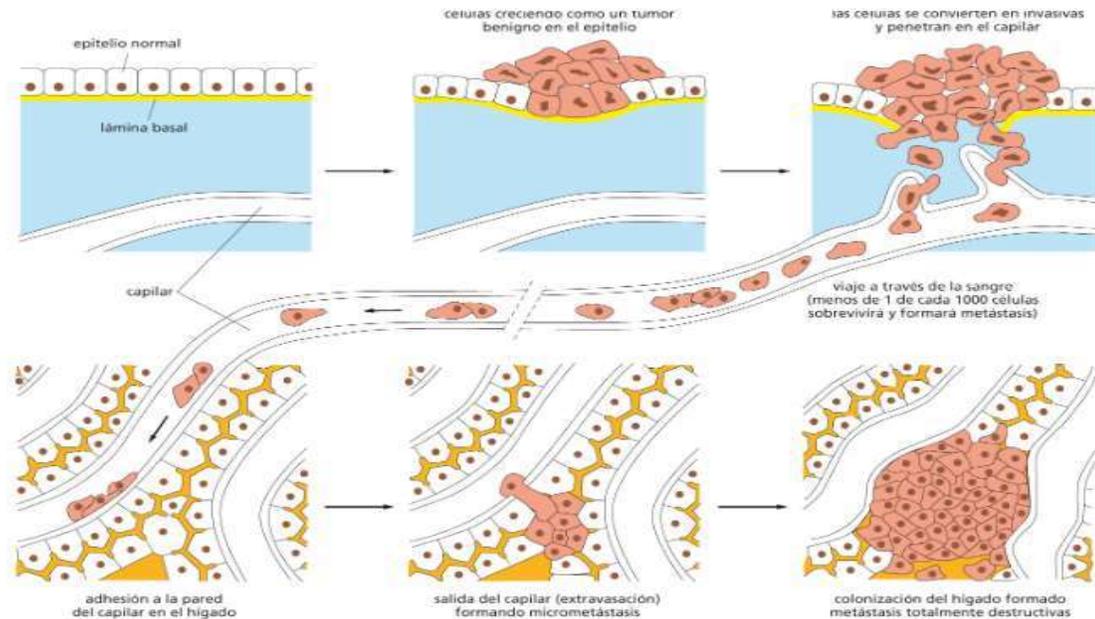


Figura 15. Etapas en el proceso de metástasis. Este ejemplo ilustra la expansión de un tumor desde un órgano. Las células tumorales pueden entrar de forma directa en el torrente circulatorio atravesando la pared de un vaso sanguíneo como se esquematiza aquí o, quizás más frecuentemente, atravesando la pared de un vaso linfático que finalmente descarga su contenido (linfa) en el torrente circulatorio. A menudo, las células tumorales que han entrado en un vaso linfático quedan atrapadas en los nódulos linfáticos y producen metástasis en estos nódulos linfáticos. Estudios en animales demuestran que, por término medio, de cada mil células tumorales malignas que entran en el torrente circulatorio solo sobrevive una, que produce un tumor en otro lugar del cuerpo. Tomada de Roberts, 2010.

Un tumor requiere su propio abastecimiento sanguíneo, para poder disponer de suficiente cantidad de oxígeno y de nutrientes. Así pues, la angiogénesis o formación de nuevos vasos sanguíneos es necesaria para que el tumor crezca por encima de un determinado tamaño. Igual que en los tejidos normales, los tumores atraen a los vasos sanguíneos secretando señales angiogénicas. Estas señales se producen como respuesta un estado de hipoxia que empieza a afectar las células cuando el tumor supera el milímetro o los dos milímetros de diámetro (Alberts, Johnson, Lewis *et al.* 2010).

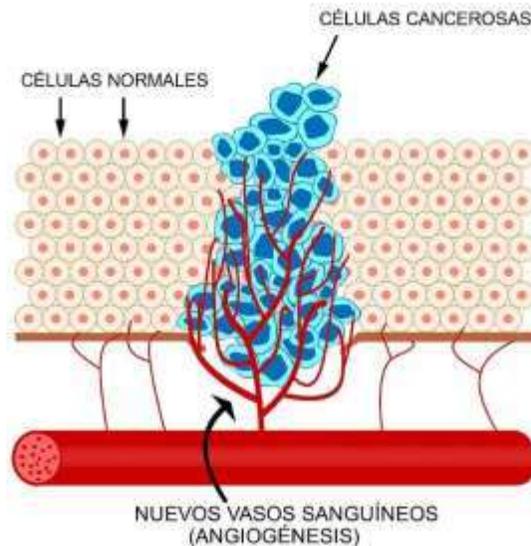


Figura 16. Proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) en los tumores malignos. Esquema en el que se muestra el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) para aportar sangre a las células cancerosas. Tomada de Cáncer Research Uk.

11. COMPORTAMIENTO DE LAS CÉLULAS TUMORALES

Muchos genes críticos del cáncer codifican componentes de las vías que regulan el comportamiento social de las células en un animal, en particular, componentes de las vías de señalización a través de las cuales las influencias procedentes de las células vecinas controlan si una célula crece, se divide, se diferencia o muere. Los componentes de las vías de señalización que actúan inhibiendo la división celular son a menudo supresores tumorales (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Las mutaciones que afectan de forma directa el sistema de control central del ciclo celular sean características de la mayoría de cánceres. La proteína supresora de tumores Rb, controla un punto clave en el cual las células deciden entrar en el ciclo celular y replicar su DNA. Rb actúa de freno que restringe la entrada en la fase S mediante su unión a una proteína reguladora inhibidora de la familia de E2F, necesaria para que se transcriban los genes que codifican las proteínas necesarias para la entrada en la fase S. Normalmente, la inhibición de Rb desaparece en el

momento oportuno a través de una fosforilación de la proteína mediada por diversas quinases dependientes de ciclinas (Cdk; cyclin-dependent kinase), que inducen la liberación de Rb de su lugar de unión en las proteínas E2F. muchas células cancerosas proliferan de forma anormal debido a que no disponen de Rb. Otras consiguen el mismo efecto adquiriendo mutaciones en otros componentes de la vía regulada por Rb (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

12. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE MAMA EN PERRAS

Dentro de la evaluación diagnóstica se incluye:

- Examen físico.
- Citología de la masa ya que, si bien en muchas ocasiones no se puede diferenciar entre tumores benignos y malignos, sí es de utilidad para excluir otros diagnósticos diferenciales.
- Radiografías torácicas para evaluar metástasis pulmonares y Linfadenopatía esternal, así como la evaluación de los ganglios inguinales, sublumbares, mesentéricos y pélvicos, para de esta manera poder estadificar al tumor.
- Biopsias por escisión de las masas mamarias permitirán arribar al diagnóstico definitivo.
- Pruebas de laboratorio

12.1. PRUEBAS ESPECIFICAS PARA DIAGNOSTICO

12.1.1. Hallazgos en la exploración física

Las masas mamarias pueden ser de diferentes tamaños (desde 2-3 mm hasta 8 cm). La zona más frecuente de presentación de los tumores mamarios caninos es en las glándulas mamarias caudales. Pueden encontrarse múltiples masas en una o las dos cadenas mamarias. La mayoría de las masas son móviles, pero en ocasiones se fijan al músculo o fascia subyacente. Las masas pueden ser sésiles o pedunculadas, sólidas o quísticas, ulceradas o cubiertas por piel y pelo. Debe sospecharse de

carcinoma inflamatorio o mastitis si las glándulas presentan una inflamación difusa con poca demarcación entre el tejido normal y anómalo.

Los carcinomas inflamatorios suelen estar ulcerados. Puede palpase un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos axilares o inguinales, así como de los ganglios sublumbaros mediante palpación rectal. La cojera o el edema en las extremidades pueden sugerir metástasis. Es frecuente la debilidad, la anorexia, la pérdida de peso y/o el dolor de la región mamaria en caso de carcinoma inflamatorio (Cheryl S. *et al.*, 2009)

12.1.2. Hallazgos en la citología

Es uno de los métodos más utilizados en la práctica veterinaria, ya que son económicos, y poco invasivos, esta identifica la morfología celular en las neoplasias mamarias (células inflamatorias y neoplásicas). Su eficacia es mayor en el diagnóstico de nódulos linfáticos metastásicos (Sanchez C. *et al.* 2014). La citología por aspiración o exfoliación ayuda a distinguir masas inflamatorias, benignas y malignas. La detección de células neoplásicas en aspirados de ganglios linfáticos ayuda a determinar el estadio del proceso. (Cheryl S. *et al.*, 2009)

Técnicas de recogido de muestras:

- **Impronta:** Consiste en posicionar suavemente el portaobjetos sobre superficies sólidas, húmedas o grasientas, habiendo retirado antes el exceso de sangre y detritus con una gasa. También se pone sobre nódulos y tumores, después de su extirpación quirúrgica, de hacer un corte profundo en la masa, que deja libre una superficie sobre la que realizaremos la impronta.
- **Aspiración con aguja fina:** Sobre nódulos firmes, quistes, masas subcutáneas o vesículas. Se utilizan agujas de 22-25 G Y jeringas de 5-10 cc. Se sujeta la zona manualmente, se introduce la aguja y se realizan aspirados en distintas direcciones y de distintos puntos, liberando la presión negativa en cada aspirado. Si no vemos ninguna muestra en la jeringa no significa que no obtengamos células, éstas quedarán en el cilindro de la misma. Antes de retirar la aguja, se libera la presión negativa sobre el émbolo, después se

separa la aguja y se carga la jeringa con aire, se coloca de nuevo la aguja y se expulsa el contenido sobre un portaobjetos. Repitiendo esta operación varias veces, se obtendrán pequeñas gotas que extenderemos suavemente y sin paradas con otro portaobjetos colocado encima. Para evitar la coagulación de la muestra y la degeneración, debe procesarse inmediatamente (Combaila N. 2014).

12.1.3. Hallazgos en radiografías

A pesar de no ser una ayuda diagnóstica propiamente dicha, son ayudas imagenológicas para evaluar el estado de algunas estructuras anatómicas que pueden ser afectadas por los tumores de mama (Sanchez C. et al. 2014). Deben realizarse radiografías torácicas (tres proyecciones) para evaluar metástasis pulmonares. Las metástasis torácicas se producen en el 25%-50% de los perros con tumores mamarios malignos en el momento del diagnóstico. Las radiografías abdominales permiten evaluar el tamaño de los ganglios linfáticos ilíacos en tumores caudales. La ecografía abdominal puede detectar metástasis abdominales. La TC y la RM pueden facilitar la evaluación de tumores invasivos y metástasis (Cheryl S. et al., 2009)

12.1.4. Hallazgos en la biopsia

Una biopsia es la extirpación de una cantidad pequeña de tejido para su examen a través de un microscopio. Otras pruebas pueden indicar la presencia de cáncer, pero solo una biopsia permite formular un diagnóstico definitivo. Existen diferentes tipos de biopsias, que se clasifican según la técnica o el tamaño de la aguja utilizada para obtener la muestra de tejido.

- **Biopsia por aspiración con aguja fina.** En este tipo de biopsia, se utiliza una aguja fina para extirpar una muestra pequeña de células.
- **Biopsia profunda con aguja.** En este tipo, se usa una aguja más ancha para extirpar una muestra más grande de tejido. Generalmente, es la técnica de biopsia preferida para determinar si una anomalía detectada en un examen

físico o una prueba por imágenes es cáncer. La anestesia local, que es un medicamento para bloquear el dolor, se usa para reducir el malestar de la paciente durante el procedimiento.

- **Biopsia por incisión.** Este tipo de biopsia extirpa la cantidad más grande de tejido. Dado que es mejor hacer la cirugía después de que se ha realizado el diagnóstico de cáncer, generalmente no se recomienda una biopsia quirúrgica como método de diagnóstico de cáncer de mama. Con mayor frecuencia, se recomiendan las biopsias profundas con aguja no quirúrgicas para diagnosticar el cáncer de mama. Esto significa que se necesita solo un procedimiento quirúrgico para extirpar el tumor y tomar muestras de los ganglios linfáticos.
- **Biopsia guiada por imágenes.** Durante este procedimiento, se guía una aguja hacia el lugar necesario con la ayuda de una técnica por imágenes. Una biopsia guiada por imágenes puede realizarse mediante una biopsia asistida por vacío, profunda con aguja o con aguja fina, según la cantidad de tejido que deba extirparse.
- **Biopsia del ganglio linfático centinela.** Este procedimiento es un modo de averiguar si los ganglios linfáticos cercanos a la mama tienen cáncer y para confirmar o descartar un crecimiento metastásico (Sanchez C. *et al.*, 2014).

El diagnóstico definitivo depende de la anatomía patológica de la biopsia de tejido escindido. Cada masa debe ser evaluada histológicamente, porque pueden producirse simultáneamente diferentes tipos de tumores en el mismo individuo. El análisis inmunohistoquímico de las muestras histológicas puede aportar información útil para el diagnóstico (Cheryl S. *et al.*, 2009)

12.1.5. **Hallazgos en pruebas de laboratorio**

Las pruebas de laboratorio, como las imágenes diagnósticas, no son efectivas para realizar el diagnóstico definitivo, pero sí para valorar y evidenciar afecciones en otros órganos, evaluando especialmente su funcionabilidad y determinar el estado general

de nuestro paciente pacientes durante y después del tratamiento. Las concentraciones altas o bajas de algunas sustancias pueden ser signos o efectos secundarios del tratamiento. Cada médico tendrá su protocolo según su praxis y sus conocimientos, sin embargo, las pruebas que se deben solicitar son las de rutina (como mínimo), entre las cuales tenemos: cuadro hemático, perfil bioquímico (incluir creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas plasmáticas, bilirrubina conjugada y no conjugada, entre otras), parcial de orina y análisis coprológico. Se ha establecido que los niveles de proteína C-reactiva es útil como marcador temprano de algunos tumores en animales (Sanchez C. *et al.*, 2014).

12.1.5.1. Marcadores tumorales del cáncer de mama

Los biomarcadores de tumores son sustancias producidas por las células cancerosas o por otras células del cuerpo como respuesta al cáncer o a ciertas afecciones benignas, no cancerosas. La mayoría de los marcadores de tumores son producidos tanto por las células normales como por las células cancerosas; sin embargo, se producen en concentraciones más altas en enfermedades neoplásicas. Estas sustancias pueden encontrarse en la sangre, en la orina, en la materia fecal, en el tejido tumoral o en otros tejidos o líquidos del cuerpo de pacientes con cáncer. La mayoría de los marcadores de tumores son proteínas, sin embargo, más recientemente, los patrones de expresión de los genes y los cambios de ADN han empezado a usarse como marcadores de tumores (Romero y Salas; 2017).

12.1.5.1.1. Biomarcadores de proliferación de células cancerosas y la apoptosis.

Una alta tasa de la proliferación está relacionada con el crecimiento del tumor rápido y su capacidad para causar metástasis locales y distantes. Ki-67 y PCNA son biomarcadores de proliferación, mientras que p53 es un marcador de la transformación neoplásica y la apoptosis (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.1.1. Ki-67

Ki-67 es el biomarcador más estudiado de la proliferación de tumor canino y la apoptosis y se detecta en muchos tipos de tumores. es una proteína nuclear, no histona, que sólo puede ser detectado en el núcleo celular durante la interfase, y durante mitosis. Ki-67 se traslada a la superficie de los cromosomas. Ya se puede detectar en la fase G1 del ciclo celular y el aumento de las fases S y G2. Tiene la expresión más alta en la fase M, y su expresión desaparece rápidamente después de la mitosis. En fase G0 es indetectable (Ruszczak *et al.*, 2018).

Hasta el momento, solo se ha realizado un estudio para evaluar su valor como un biomarcador de suero, utilizando un Kit ELISA para su determinación, el Ki-67 era indetectable en suero de perros sanos, mientras que los niveles séricos en perros portadores de tumores correlacionados positivamente con tumor grado. Los niveles de Ki-67 en la tinción IHC (solo células con tinción nuclear fueron registrados como positivos) fueron determinado y son significativamente más bajos en benigno que en tumores mamarios malignos, y valores altos correlacionados positivamente con metástasis, mal pronóstico y mala supervivencia. La expresión Ki-67 es más alta en tumores con deficiencia clínica e histopatológica. Características, tales como el tamaño del tumor, inflamación y ulceración de la glándula mamaria, invasión a tejidos circundantes, y metástasis a los ganglios linfáticos (Ruszczak *et al.*, 2018).

Otro estudio demostró que la expresión de niveles de Ki-67 en las perras mayores tienden a ser más bajas que las perras más jóvenes, probablemente debido al hecho de que los procesos de proliferación de tumores son más lentos a edades mayores (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.1.2. PCNA

PCNA es también un marcador del índice de proliferación (PI). PCNA es una proteína auxiliar de ADN o polimerasa, que se expresa en los núcleos de las células durante la fase de síntesis de ADN del ciclo de división celular. Está implicado en el proceso de reparación del ADN, control del ciclo celular, el montaje de la cromatina y la

transcripción del ARN. Aumenta en la fase G1 tardía, alcanza su pico en la fase S y sigue siendo alta en la G2 y M- fases debido a su larga vida media. Es responsable de mantener la continuidad del ciclo celular (Ruszczak *et al.*, 2018).

La expresión de PCNA en la tinción IHC (células con tinción nuclear se registraron como positivas) también tiene una correlación positiva con el tamaño del tumor, el tipo histológico del tumor, grado de diferenciación, grado nuclear, índice mitótico, el grado histológico de malignidad, y de los ganglios linfáticos metástasis. Su expresión es mayor en los tumores que muestran más malignidad, tienen un tamaño de tumor grande, ulceración de la piel, grado histológico II o III, y la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales, por lo tanto, la alta expresión de PCNA se asocia con un mal pronóstico de la enfermedad y la disminución de la supervivencia (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.1.3. Proteína p53

Es un importante biomarcador de la transformación neoplásica celular, esta proteína es responsable del control del ciclo celular. y la apoptosis, y es un supresor del desarrollo del tumor. Durante el proceso neoplásico, se acumula en el tejido tumoral, y debido a su mutación genética, comienza a jugar un papel como un oncogén. Su mutación se asocia con la progresión tumoral (Ruszczak *et al.*, 2018).

En las células dañadas, y en particular en los casos de daño grave al DNA, p53 se activa, se acumula en la célula y conduce al arresto del ciclo celular, que o bien activa la reparación del DNA dañado, o induce la apoptosis a través de la activación de proteínas pro apoptóticas relacionadas con la activación de caspasas, incluyendo las caspasas 3, 8 y 9, que degradan diversas proteínas celulares. Por otra parte, p53 se activa por varios mecanismos, incluyendo el estrés oxidante y el daño al DNA, llevando a la interrupción irreversible del ciclo celular. La actividad de p53 está mediada por un aumento en la transcripción de p21, un inhibidor de la ciclina E/Cdk2, que es un punto de control del ciclo celular de la fase de transición G1 a la fase M (Romero y Salas; 2017).

La proteína p21 se sobre expresa en los carcinomas metastásicos caninos en comparación con adenomas; el aumento de la expresión de p21 en los tumores mamarios metastásicos puede inducir la actividad de p53 para inhibir la progresión del ciclo celular, que fracasa en la mayoría de las células tumorales. De igual forma, p27, un inhibidor de ciclinas dependientes de cinasa, es regulado por estímulos extracelulares, tales como el factor de crecimiento transformante beta (TGF β), pero no por p53. La expresión de p27 se reduce en los carcinomas metastásicos, así como en adenomas, lo que indica que la pérdida de expresión de p27 se produce al inicio de la transformación maligna del epitelio mamario (Romero y Salas; 2017).

12.1.5.1.2. Biomarcadores de potencial metastásico del tumor

Otro grupo importante de biomarcadores son aquellos que indican el potencial metastásico del tumor. La habilidad del tumor para hacer metástasis depende de las adherencias celulares entre sí o tejidos adyacentes, la fuerza de esas conexiones se miden por los niveles de expresión de las proteínas involucradas en estos procesos. Existen varios tipos de moléculas de adhesión, tales como integrinas, selectinas, partículas de tipo inmunoglobulina y cadherinas. Las cadherinas son proteínas transmembrana dependientes de calcio y son buenos indicadores de metástasis tumoral (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.2.1. E-cadherina

Las cadherinas son glicoproteínas transmembrana dependientes de calcio. y son responsables de las adherencias célula-célula. Su función es mantener la estructura normal de un pañuelo. Entre los cadherinas, hay E, P y N-cadherina. P-cadherina (placentaria-cadherina) se expresa en las células mioepiteliales, y su sobreexpresión en alto grado los tumores sugieren agresividad tumoral y un mal pronóstico. Sin embargo, la cadherina más frecuentemente evaluada es la E-cadherina (epitelio-cadherina), que está involucrada en adhesión celular epitelial. Una expresión reducida de La E-cadherina está relacionada con un mayor desarrollo de tumores y

progresión de la enfermedad, tumor maligno, agresividad. de metástasis y supervivencia global corta. E-cadherina se une a un grupo de proteínas interconectadas llamadas cateninas, a menudo con β -catenina. Sin embargo, no es el biomarcador más comúnmente evaluado. de los tumores mamarios caninos (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.2.2. CA 15-3

CA 15-3 tiene una correlación positiva con el grado del tumor (más elevados de CA 15-3 concentraciones séricas fueron encontrados en grado II y III carcinomas que en grado I carcinomas). altos niveles de CA 15-3 se correlacionaron con un estadio clínico pobre y mal pronóstico. Estudios han confirmado que el tamaño del tumor, ulceración de la piel, necrosis, inflamación y tipo histológico de cáncer de mama no tienen relación con los niveles séricos de CA 15-3. CA 15-3 es el biomarcador sérico más utilizado en pacientes con cáncer de mama, debido a su baja sensibilidad, la determinación de CA 15-3 en el diagnóstico de cáncer de mama primario está excluida (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.3. Biomarcadores de angiogénesis

Cada proceso neoplásico incluye la formación de nuevos vasos sanguíneos en la base de los vasos ya existentes. Esto es esencial para la entrega de suministros nutricionales para el tumor y el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Con el crecimiento del tumor, el proceso angiogénico está avanzada. Por lo tanto, dichos biomarcadores pueden ser cruciales para la determinación del progreso del tumor. Se ha demostrado que los tumores malignos tienen significativamente más formación de vasos sanguíneos que los tumores benignos (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.3.1. VEGF

En los tejidos sanos, VEGF es responsable de la formación de nuevos vasos, VEGF estimula la migración y proliferación celular endotelial y aumenta la permeabilidad

micro vascular, lo que permite a las células escapan de los vasos sanguíneos y forman metástasis a distancia. Se ha demostrado que el aumento de los niveles séricos de VEGF se correlacionan positivamente con el estadio clínico peor, mal pronóstico y una menor tasa de supervivencia. Por lo general, se incrementa en los casos de los tumores más malignos con crecimiento infiltrante. Es por esto que se considera un marcador del desarrollo de tumores y metástasis. VEGF también se incrementa en los tumores con diagnóstico histológico de necrosis (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.3.2. HER-2

HER-2 también se considera un importante marcador tumoral. HER-2 funciona para regular el crecimiento del tumor, la supervivencia y la diferenciación. Se expresa en aproximadamente el 30% de CMT (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.4. Receptores de hormonas

El estrógeno y la progesterona son los biomarcadores más estudiados de la CMT. El estrógeno y progesterona son esenciales para el crecimiento del tejido mamario normal y el desarrollo. La mayoría de CMT (benignos y malignos) expresan ER y / o PR. Además, se encontró que la prolactina y hormona del crecimiento está involucrado en el proceso de crecimiento del tumor. Algunos estudios han demostrado que la expresión de uno o ambos receptores son más frecuentes en los tumores benignos, y en general, su expresión se relaciona con un pronóstico más favorable. Sin embargo, en otros estudios, el aumento de los niveles de estrógeno, progesterona y la prolactina fueron encontrados en los casos de neoplasias malignas (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.5. Biomarcadores de inflamación

La inflamación crónica está siempre presente durante los procesos neoplásicos. Las células inflamatorias secretan mediadores, como citoquinas y quimioquinas, algunos de los cuales favorecen la angiogénesis y en consecuencia el crecimiento del tumor (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.5.1.Cox-2

La enzima ciclooxigenasa cataliza la biosíntesis de prostaglandinas a partir del ácido aracnoides. Muchos estudios han confirmado que las prostaglandinas desempeñan un papel importante en el desarrollo del tumor. La desregulación de la ruta enzimática de la formación de prostaglandina E2 está fuertemente relacionada con la progresión de neoplasias. COX-1 Se expresa en tejidos normales y es responsable del control de la función renal, reproducción y entre otras cosas, la citoprotección del estómago. COX-2 es indetectable en los tejidos normales; Se expresa en tejido debido a reacciones inflamatorias, factores de crecimiento, promotores tumorales y oncogenes (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.5.2. MIRNA

MiRNAs son moléculas pequeñas, no codificantes implicadas en la regulación negativa post-transcripcional de la expresión génica. Numerosos estudios han indicado que el nivel de expresión de los genes miARN se altera en varios tipos de cáncer, incluso dentro del mismo tumor. Sin embargo, diferentes perfiles de expresión de genes miARN pueden ser observados durante las diversas etapas del cáncer. Se encontraron MiRNAs a participar en casi todos importantes procesos celulares, como la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, angiogénesis, la migración y la apoptosis (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.6. Células madre del cáncer

También llamadas células iniciadoras del tumor (tics), son una pequeña subpoblación de células tumorales que tienen la capacidad de renovarse a sí mismas, así como de diferenciarse en diferentes células cancerosas. El origen de células madre cancerosas aún no está claro. Se piensa que resultan de la transformación maligna de las células madre normales, la desdiferenciación de células maduras de cáncer o inducción de células pluripotentes del cáncer. La identificación y aislamiento de estas células se ha convertido en una oportunidad para nuevas estrategias terapéuticas (Ruszczak *et al.*, 2018).

12.1.5.1.7. Células tumorales circulantes

CTC son células tumorales que se encuentran en la sangre periférica, procedente de o bien el tumor primario o sus metástasis. Por lo tanto, poseen características antigénicas o genéticas de tipos de tumores específicos. Su presencia es necesaria para el desarrollo de metástasis distantes, por lo que puede jugar un papel importante como biomarcadores de potencial metastásico de un tumor (Ruszczak *et al.*, 2018).

13. TRATAMIENTOS CLÁSICOS EN CÁNCER

Las células cancerosas pueden ser eliminadas quirúrgicamente o destruidas con agentes químicos o radiaciones, pero es muy difícil eliminarlas todas. La cirugía difícilmente elimina todas y cada una de las metástasis y, por lo general, los tratamientos que matan a las células cancerosas también son tóxicos para las células normales. Además, la mayoría de las células cancerosas pueden ser eliminadas mediante irradiación o quimioterapia, la pequeña población de células cancerosas progenitoras de división lenta pueden ser mucho más difíciles de eliminar de esta manera; aunque sólo queden unas cuantas células cancerosas progenitoras, pueden regenerar el tumor. Además, a diferencia de las células normales, las células

tumorales mutan rápidamente y a menudo desarrollan resistencia a los fármacos y a las radiaciones que se utilizan para combatirlos. A pesar de estas dificultades, existen algunos tratamientos a base de fármacos anticancerosos (solos o combinados con otros tratamientos) que resultan eficaces para algunos de los tumores que antes eran más letales (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

La mayoría de fármacos antitumorales y de radiaciones ionizantes dañan el DNA. Estos tratamientos matan sobre todo algunos tipos de células cancerosas puesto que estas células mutadas presentan menos capacidad de sobrevivir si son dañadas. Las células cancerosas presentan alteraciones en distintas fases del control del ciclo celular y continúan dividiéndose después de la irradiación; casi todas estas células morirán unos cuantos días después como consecuencia de los graves daños genéticos que han experimentado. No obstante, mientras que algunos defectos moleculares presentes en las células tumorales incrementan su sensibilidad hacia agentes citotóxicos, otros aumentan su resistencia (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

Una de las características de las células tumorales es su inestabilidad genética; esta es una de las características que les permite progresar y proliferar peligrosamente. Pero al mismo tiempo es un defecto una vulnerabilidad que podemos utilizar para eliminarlas. La inestabilidad genética en sí misma puede ser buena y puede ser mala para la terapia antitumoral. Una tasa demasiado elevada de mutación tiende a convertir la población de células cancerosas en heterogénea; este hecho puede dificultar la eliminación de toda la población con un solo tipo de tratamiento. Además, permite a muchos cánceres desarrollar resistencia a las drogas terapéuticas a una velocidad alarmante. A menudo las células que han sido expuestas a un fármaco antitumoral desarrollan resistencia no solo a este fármaco sino a otros fármacos a los que no han sido expuestas (Alberts, Johnson, Lewis *et al.*, 2010).

13.1. Agentes físicos

13.1.1. Remoción Quirúrgica

La remoción quirúrgica es la metodología terapéutica más aceptada, y han sido descritos varios procedimientos desde la escisión local hasta la mastectomía radical. En perras el plan quirúrgico más aceptado es la remoción de todo el tejido afectado con márgenes quirúrgicos amplios. Sin embargo, un ejemplo en el que la cirugía está contraindicada es el carcinoma inflamatorio, ya que es imposible realizar la escisión completa del tumor y las recidivas ocurren rápidamente (Cheryl S. *et al.*, 2009).

Las tumorectomías solo están indicadas en los nódulos mamarios pequeños (menores a 1cm de diámetro). Se considera que la mayoría de los tumores mamarios caninos (75%), pueden ser curados con cirugía como único tratamiento. La mayoría de los autores coinciden en que la realización de OVH en el mismo momento quirúrgico que la mastectomía no afecta el tiempo de supervivencia o el comportamiento biológico del tumor (Cheryl S. *et al.*, 2009).

La selección de la técnica quirúrgica para extirpar el tumor y una cantidad variable de tejido mamario depende del tamaño del tumor, localización y consistencia, estado del paciente y preferencias del cirujano (Cheryl S. *et al.*, 2009).

La supervivencia no está influida por la técnica empleada, a menos que no se realice una resección completa. Puede seleccionarse una combinación de varias técnicas si un animal presenta varias masas en ambas cadenas. Deben escindirse todos los tumores, porque cada masa puede ser de un tumor de tipo diferente. Si la escisión completa es imposible en una sola cirugía, debe retrasarse el segundo procedimiento 3-4 semanas, para permitir la cicatrización y la relajación de la piel estirada. Puede realizarse una OHE cuando se extirpa el tumor. La OHE debe realizarse antes de la mastectomía para evitar la diseminación de células tumorales por la cavidad abdominal. Aunque la OHE no evitará el desarrollo de otros tumores mamarios, evitará patologías uterinas y eliminará la influencia hormonal sobre los tumores existentes (Cheryl S. *et al.*, 2009).

Tipos de Escisión:

- **La lumpectomía o mastectomía parcial** es la escisión de una masa y del tejido mamario macroscópicamente normal que la rodea (mayor o igual a 1 cm). Se realiza cuando la masa es pequeña (menor a 5 mm), está encapsulada, no es invasiva y está en la periferia de la glándula. La leche y el derrame linfático que se producen con la incisión pueden producir inflamación y molestias tras la cirugía (Cheryl S. *et al.*, 2009).
- **La mastectomía simple** es la escisión de toda la glándula que contiene el tumor. Se emplea cuando el tumor afecta al área central de la glándula o la mayor parte de ella. La escisión de toda la glándula puede ser más sencilla que la incisión del tejido mamario y evita los problemas postoperatorios de las pérdidas de leche y linfa (Cheryl S. *et al.*, 2009).
- **La mastectomía regional** requiere la escisión de la glándula afectada y de las glándulas adyacentes. Esta técnica se selecciona cuando hay tumores múltiples afectando a glándulas adyacentes en la cadena mamaria o cuando un tumor se localiza entre dos glándulas. En ocasiones es más fácil técnicamente escindir las glándulas inguinales y abdominales caudales unidas que sólo una glándula (Cheryl S. *et al.*, 2009).
- **La mastectomía unilateral** se realiza cuando hay numerosos tumores afectando a toda la cadena mamaria. La mastectomía unilateral puede requerir menos tiempo y ser menos traumática que las mastectomías o lumpectomía múltiples (Cheryl S. *et al.*, 2009).
- **La mastectomía bilateral** puede realizarse cuando hay numerosas masas en ambas cadenas; sin embargo, el cierre de la piel puede ser extremadamente complicado o incluso imposible, por ello no está recomendada. En su lugar se prefieren las mastectomías unilaterales en etapas (Cheryl S. *et al.*, 2009).

ESTADIO CLINICO	CIRUGIA
Tumores <1 cm	Mastectomía parcial
Tumores >1 cm	Mastectomía simple
II	Mastectomía simple /parcial
III	Mastectomía regional (1 a 3 ó 4 a 5)/ completa *

IV	Mastectomía unilateral/bilateral
V	Valorar cirugía paliativa

Tabla 2. Tipos de técnicas quirúrgicas en tumores mamarios caninos. Modificado de Rutteman 2001.

13.1.2. Radioterapia

La radioterapia consiste en el empleo de radiaciones ionizantes para el tratamiento local y regional de pacientes con tumores malignos y, ocasionalmente, procesos benignos. El objetivo de la radioterapia es la erradicación de un tumor conservando la estructura y función de los tejidos sanos (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

Las radiaciones utilizadas en radioterapia se denominan radiaciones ionizantes dado que su energía es suficiente para provocar ionización y excitación de átomos y moléculas en las células, cuyo resultado es la aparición de distintos iones de vida corta y radicales libres químicamente inestables que provocan daño molecular. Las radiaciones ionizantes producen distintos tipos de daño en el ADN, como roturas unicaterinas (SSB), roturas bicaterinas (DSB), daños en las bases y uniones cruzadas ADN-ADN y ADN-proteínas. Durante el proceso y reparación enzimática del daño o durante la replicación del ADN, la alteración ocasionada puede repararse completamente o tornarse irreversible. Los daños irreversibles en el ADN ocasionan cromosomas aberrantes, mutaciones génicas, degeneración y muerte celular (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

En dosis clínicamente eficaces, la alteración ocasionada por la radiación provoca muerte celular o detención del crecimiento terminal. Dependiendo de la estirpe celular y del número y tipo de alteraciones del ADN, la muerte de la célula puede ocurrir por dos vías diferentes:

- **Muerte celular proliferativa (o mitótica):** es la principal forma de muerte celular inducida por las radiaciones ionizantes, ocurre durante la mitosis posterior a la irradiación en células proliferativas que entran en división con daños no reparados en su ADN. Esta forma de muerte celular es especialmente relevante en la radioterapia de tumores dado que una de las

características más importantes de un tumor es su capacidad para dividirse indefinidamente (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

- **Muerte celular programada (apoptosis):** es un mecanismo fisiológico normal, no inflamatorio, que sucede de modo espontaneo o en respuesta a un estrés celular, como las radiaciones ionizantes. La apoptosis ocurre en cualquier fase del ciclo y no requiere la división de la célula (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

Una radiación ionizante puede interactuar con el ADN de dos formas:

- Por un mecanismo directo, en el que la radiación es absorbida directamente por el ADN.
- Por un mecanismo indirecto, El efecto indirecto se debe a la radiación absorbida por el agua de las células (el agua es un blanco para la radiación ionizante), y dado que la célula es un 85% agua este es el principal efecto de la radiación, generándose radicales libres que provocan lesiones biológicas, ya sea la muerte celular o la incapacidad de división celular. Este fenómeno se conoce como radiolisis, puesto que el agua es la molécula más abundante en la célula (Vettorato M.C. 2017).

La radiación, ya sea de forma directa o indirecta, puede producir pérdida de bases nitrogenadas roturas en los puentes de hidrogeno, roturas simples o dobles de las cadenas de ADN y las denominadas LMSD (sitios dañados de forma localmente múltiple) (Vettorato M.C. 2017).

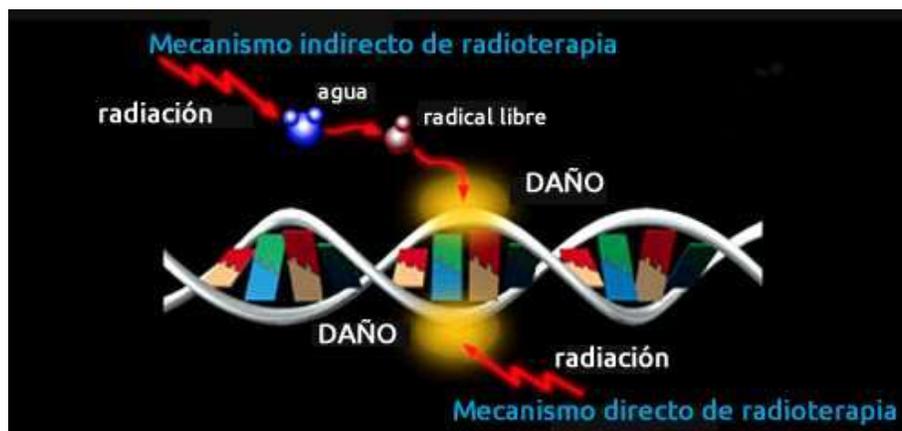


Figura 17. Daño en el ADN de las células tumorales causado por la radioterapia. Tomada de Magna Medic Systems.

13.1.2.1. Radioterapia curativa

Se usa más frecuente con intención curativa cuando no existen prueba de diseminación generalizada o metástasis. Los animales deben ser tratados con protocolos curativos cuando existe posibilidad de que el tumor sea destruido después de un tratamiento adecuado, incluso si esa posibilidad es baja. La radioterapia que se administra con un fin curativo y se denomina terapia definitiva si se aplica sobre un tumor primario localizado que ha sido biopsiado (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

La radioterapia se denomina terapia adyuvante si se aplica sobre un tumor primario o en lugares potenciales de diseminación cuando la presencia de células malignas es microscópica o está por debajo de los valores detectados por las técnicas de imagen adecuados. Los tumores que son diagnosticados y tratados en estadios tempranos, antes de que haya ocurrido metástasis a distancia, son a menudo curables mediante radioterapia. La probabilidad de control tumoral depende de algunos factores clínicos, como el tamaño del mismo, su extensión, el grado histológico, la actividad proliferativa, la localización y si existe una historia previa de tratamiento. También afecta al control de un cáncer la especie, el sexo, la edad y el estado de salud del paciente (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007).

13.1.2.2. Radioterapia paliativa

El objetivo de un tratamiento paliativo es aliviar el dolor u otras complicaciones como consecuencia de un tumor incurable, pero no prolongar la vida. Aunque la vida se puede prolongar debido al uso de radiaciones paliativas, no es un objetivo principal. En animales con tumores que se extienden y progresan rápidamente y con esperanzas de vida cortas, la radioterapia se puede usar para disminuir el avance local del tumor y así controlar los síntomas. El ciclo de tratamiento es lo más corto posible, usando un número pequeño de dosis fraccionadas altas y una dosis total baja. Sin embargo, el uso de dosis fraccionadas altas se asocia a un riesgo alto de complicaciones y los protocolos de tratamiento paliativo no se debe emplear en animales con una esperanza de vida mayor de 6 a 12 meses. Los tratamientos

paliativos son aceptables en animales con una esperanza de vida corta dado que la probabilidad de que desarrollen complicaciones tardías es limitada (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007)

Con la radioterapia paliativa se pueden tratar de un modo eficaz el dolor, la compresión de estructuras vitales, lesiones ulceradas de la piel y tumores o metástasis óseas localizadas en huesos largos que soportan peso y son susceptibles de fracturarse. El dolor se consigue aliviar en el 75% al 90% de estos perros durante un periodo de entre 2 y 3 meses (Ettinger S.J., Feldman E.C. 2007)

13.1.2.3. PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN

En medicina veterinaria, debido a la necesidad de anestésicos a los animales en cada sesión y por limitaciones geográficas, el protocolo de tratamiento más extendido ha sido el hipofraccionado de tres fracciones por semana (lunes, miércoles y viernes). Sin embargo, los avances en las técnicas anestésicas permiten incluso, en algunas situaciones, plantear tratamientos hiperfraccionados de dos sesiones por día (dejando al menos 6 horas entre tratamiento, que es el tiempo mínimo estimado para la reparación del ADN en los tejidos sanos) (Vettorato M.C. 2017).

No todos los tumores responden de la misma manera a la radiación, y esto es debido principalmente a la diferente biología del tumor. Por tanto, cuando se diseña un protocolo de tratamiento lo que se intenta es promover la muerte de las células neoplásicas, minimizando a la vez las consecuencias de la radiación ionizante en las células normales. La sensibilidad de una población celular frente a la radiación depende de su capacidad para reparar la lesión del ADN provocada por el tratamiento. La respuesta a la sesión de radioterapia, tanto de los tejidos normales como de los neoplásicos, se ha descrito mediante “las cuatro R de la radiación”; reparación de la lesión del ADN, repoblación, redistribución y reoxigenación. La división de la dosis de radiación (fraccionamiento) permite la reparación de las células sanas, mientras que las células neoplásicas que están proliferando y dividiéndose rápidamente no tienen suficiente tiempo para repararse entre una fracción y otra. La regeneración celular también depende del reclutamiento de células

madre, y este proceso requiere más tiempo en los tejidos tumorales (Vettorato M.C. 2017).

Al iniciar el tratamiento, muchas de las células se encuentran en una fase del ciclo celular que es sensible a la radiación y, por tanto, mueren. Durante el intervalo entre fracciones de tratamiento, las células progresan hacia otra fase diferente del ciclo, lo cual influye en su sensibilidad a la radiación; esta diferente radiosensibilidad dependiendo de la fase del ciclo celular se conoce como redistribución. Se sabe que las células hipóxicas son resistentes a la radiación, por lo que al disminuir el número de células oxigenadas mejora el aporte de oxígeno a las células hipóxicas tumorales (reoxigenación), siendo así más sensibles a la radiación (Vettorato M.C. 2017).

La dosis por fracción e intervalos entre tratamientos son aspectos muy importantes que hay que considerar, y ambos dependen del objetivo del tratamiento. Los protocolos con intención curativa, con bajas dosis por fracción y una dosis total alta, están diseñados para maximizar la radiación al tejido tumoral minimizando los efectos adversos en los tejidos normales del campo de radiación. Las dosis por fracción más pequeñas permiten obtener una dosis final total más alta, afectando menos a los tejidos de respuesta tardía (Vettorato M.C. 2017).

Los efectos adversos tardíos afectan a los tejidos de proliferación lenta, frecuentemente huesos, corazón y sistema nervioso. La dosis total de radiación está limitada por la tolerancia máxima de los tejidos localizados en el campo de radiación. Los efectos adversos tardíos pueden ser graves y difíciles de tratar, puesto que conllevan la necrosis y fibrosis de los tejidos y, por tanto, la pérdida de la funcionalidad e incluso, a veces, la muerte. En caso de producirse suelen presentarse meses o incluso años después de finalizar la radioterapia (Vettorato M.C. 2017).

13.1.2.4. EFECTOS ADVERSOS

Las reacciones que se producen como consecuencia de la radioterapia se clasifican como agudas/tempranas y tardías/ retardadas.

- Los efectos adversos agudos se observan durante la administración de la radioterapia o poco después de finalizar la misma (2-3 semanas). Estos efectos adversos afectan a los tejidos de proliferación rápida como la piel, las mucosas y el epitelio intestinal, dando lugar a la mayoría de los signos clínicos, como descamación húmeda, alopecia, mucositis, conjuntivitis y despigmentación; en función del área irradiada. Los efectos adversos agudos suelen ser auto limitantes y normalmente es suficiente el tratamiento sintomático. Con el tratamiento apropiado, los efectos adversos se suelen resolver rápidamente, generalmente en 2-4 semanas.
- Los efectos adversos tardíos afectan a los tejidos de proliferación lenta, frecuentemente huesos, corazón y sistema nervioso. La dosis total de radiación está limitada por la tolerancia máxima de los tejidos localizados en el campo de radiación. Los efectos adversos tardíos pueden ser graves y difíciles de tratar, puesto que conllevan la necrosis y fibrosis de los tejidos y, por tanto, la pérdida de la funcionalidad e incluso, a veces, la muerte. En caso de producirse suelen presentarse meses o incluso años después de finalizar la radioterapia (Vettorato M.C. 2017).

13.2. Agentes químicos

13.2.1. Quimioterapia

La efectividad de la quimioterapia en perras con cáncer de mama es controvertida, y puede ser empleada de varias formas:

- A) Neoadyuvante, es decir previa a la cirugía en aquellos animales con afectación local avanzada (carcinoma inflamatorio).
- B) Adyuvante posquirúrgica en animales sin metástasis a distancia, pero con un pronóstico clínico e histológico malo, para tratar la enfermedad micrometastásica.
- C) Cuando existan metástasis a distancia (Correal Suarez, 2018).

13.2.1.1. Quimioterapia convencional (MDT)

La quimioterapia convencional o de máxima dosis tolerada (MDT) ha sido el modelo más utilizado en los últimos 70 años para el tratamiento sistémico del cáncer. Consiste en la administración de altas dosis de fármacos citotóxicos, seguida de períodos de descanso para permitir la recuperación de los tejidos normales que también fueron afectados. Estos esquemas se asocian con reducción significativa del volumen tumoral al causar muerte celular logarítmica de poblaciones de rápida división, empleando mecanismos de acción inespecíficos que incluyen, por ejemplo, interferencia en la replicación del material genético o alteración en la formación de microtúbulos (Correal Suarez, 2018). Esta quimioterapia puede ser efectiva inicialmente, causando regresión tumoral, estabilización de la enfermedad y/o aumento de los tiempos de sobrevivencia. Sin embargo, el daño generado sobre las poblaciones normales, que también son de rápida división, como la mucosa gastrointestinal, los folículos pilosos y las células de la médula ósea, explica muchos de los signos clínicos observados, tales como: náusea, vómito, diarrea, alopecia y Pancitopenia, que además de afectar la calidad de vida de los pacientes, obligan a interrumpir los protocolos para permitir la recuperación de los tejidos lesionados, lo que también puede ocasionar recrecimiento tumoral, resistencia a los fármacos o aparición de metástasis (Correal Suarez, 2018).

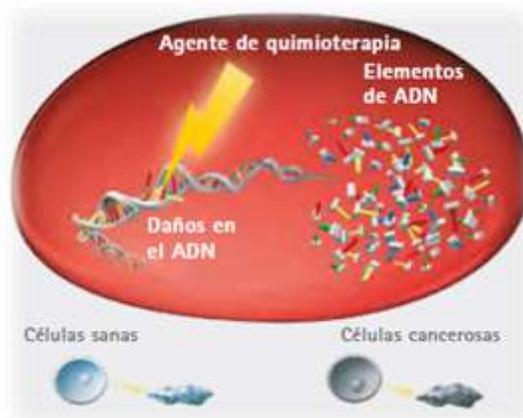


Figura 18. Mecanismo de la quimioterapia convencional. Un agente de quimioterapia daña el ADN, evitando la división celular y la célula muerta. Tomada de Revista de investigación Bayer, 2017.

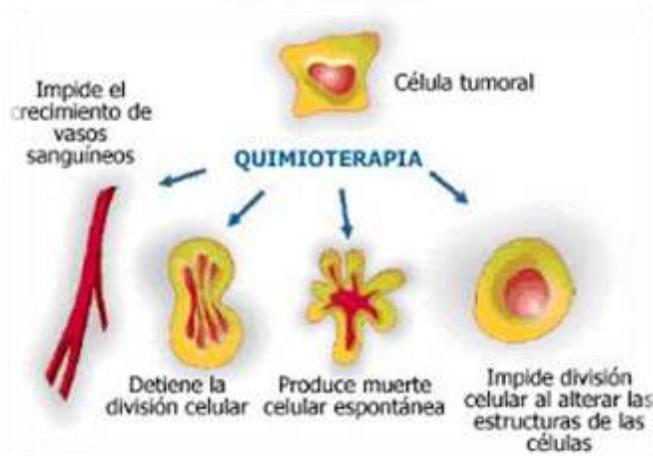


Figura 19. Mecanismos de acción de la quimioterapia. Impide el crecimiento de los vasos sanguíneos, detiene la división celular, produce muerte celular espontánea e impide la división celular al alterar las estructuras de las células. Tomada zientiazaleak, 2009

Además de estos factores, la reducida efectividad de los esquemas convencionales en pacientes con cáncer avanzado o metástasis, hacen discutible su eficacia antitumoral, evidenciando muchas de sus limitaciones y estimulando la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento (Correal Suarez, 2018).

Los quimioterápicos que han demostrado eficacia en los TMC son la doxorubicina, mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, 5-fluoracilo, carboplatino y gemcitabina. En perras, se considera la doxorubicina como uno de los agentes con mayor eficacia en el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada, utilizándose como coadyuvante de la cirugía (Correal Suarez, 2018).

Los regímenes descritos incluyen doxorubicina a dosis 30 mg/m² IV cada tres semanas o mitoxantrona IV a dosis de 5,5 mg/m², cada 3 semanas. Estos dos quimioterápicos se pueden administrar solos o en combinación con vincristina, ciclofosfamida y 5 fluoracilo, aunque no se desconoce si el empleo de la quimioterapia combinada aumente más la supervivencia que cuando se administra doxorubicina o mitoxantrona exclusivamente (Correal Suarez, 2018).

Si la quimioterapia previa ha fallado, se puede administrar docetaxel, cada 21 días (en infusión continua IV a una dosis de 30 mg/m² precedida por dexametasona a dosis de 1 mg/kg/IV y difenhidramina 1-3 mg/kg IM) (Correal Suarez, 2018).

Ciclofosfamida (1mg/kg vía oral una vez al día), vincristina (0,0125 mg/kg vía oral, una vez al día) y metotrexato (0,3 a 0,5 mg/kg IV una vez por semana) (Correal Suarez, 2018).

La administración posquirúrgica (durante 3 a 5 meses después de la extirpación de todos los tumores primarios y ganglios afectados) de quimioterapia está indicada sólo en aquellas perras con tumores de elevada malignidad y mal pronóstico, cuyas características clínicas (gran tamaño, ulceración, estadio clínico III o IV afectación ganglionar axilar o inguinal) e histológicas (grado III, émbolos tumorales, elevada proliferación celular) indican la presencia de enfermedad micrometastásica, y por tanto, una mayor probabilidad de que el tumor se vuelva a presentar o haga metástasis (Correal Suarez, 2018).

13.2.1.2. Quimioterapia Metronómica

Recientemente se ha señalado que la administración de quimioterapia permanentemente (días alternos) a bajas dosis, es eficaz para reducir el crecimiento tumoral en ciertas neoplasias. La quimioterapia Metronómica consiste en la administración de bajas dosis de fármacos antineoplásicos, en intervalos regulares y por largos períodos de tiempo. Se destaca por su potencial antineoplásico, facilidad de administración y toxicidad reducida, mostrando beneficio clínico en pacientes geriátricos, debilitados o con cáncer avanzado, logrado principalmente a través de la inhibición del angiogénesis y la modulación inmune antitumoral (Correal Suarez, 2018).

Se considera bien tolerada, de fácil administración (cuando es usada oralmente), de bajo costo y toxicidad, reduciendo inclusive el uso de medicamentos de soporte. Es también una opción paliativa viable para pacientes debilitados, con enfermedades concomitantes, geriátricos, con cáncer resistente, avanzado o de difícil abordaje quirúrgico (Correal Suarez, 2018).

Los mecanismos de acción de la quimioterapia Metronómica no están totalmente comprendidos, sin embargo, entre estos se lista: el control del angiogénesis, la

modulación inmune, la inhibición directa del crecimiento tumoral y la inducción de dormancia tumoral (Correal Suarez, 2018).

Control de angiogénesis. La angiogénesis se define como el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes, siendo un fenómeno fundamental para el crecimiento y la sobrevivencia de los tumores, quienes incentivan la proliferación endotelial para su beneficio en un proceso conocido como switch angiogénico, que altera el balance normal entre las moléculas pro y antiangiogénicas. Existe suficiente evidencia científica para afirmar que la actividad antitumoral de la quimioterapia Metronómica se relaciona con el control de la angiogénesis. No obstante, esta acción es debatida, porque también ha sido asociada con diseminación hematológica de las células neoplásicas y un mayor riesgo de metástasis, obligando a hacer una revisión cuidadosa de este efecto (Correal Suarez, 2018).

Los mecanismos antiangiogénicos se han definido en cuatro aspectos:

- 1) Disminución de factores de crecimiento promotores de expansión vascular (factor de crecimiento del endotelio vascular – VEGF, básico de fibroblastos – bFGF, derivado de las plaquetas – PDGF, factor inducible por la hipoxia-1 α [HIF-1 α] y familia de las angiopoyetinas) junto con el aumento de inhibidores endógenos del angiogénesis como la endostatina y la trombospondina 1 (TSP-1), esta última antagonista del VEGF y causante de apoptosis o supresión directa de la proliferación endotelial.
- 2) Los tumores también estimulan la formación de nuevos vasos a partir de células progenitoras endoteliales (CEP's) que migran desde la médula ósea para los lugares de neovascularización. La terapia Metronómica inhibe la movilización de estas células pro-angiogénicas, así como impide su regeneración y afecta su viabilidad.
- 3) Se menciona que la quimioterapia Metronómica causa citotoxicidad intrínseca del endotelio del tumor por inducción selectiva de apoptosis, dado que las células endoteliales son altamente sensibles a bajas dosis de ciertos agentes

cuando se exponen de forma frecuente o continua. La magnitud del efecto citotóxico depende del fármaco utilizado, aunque se sabe que el empleo metronómico de fármacos con tropismo por células endoteliales potencia efectivamente sus efectos antiangiogénicos. Además, se asume que la mayor estabilidad genética de estas células dificulta la resistencia farmacológica, sin embargo, los mecanismos asociados con la resistencia del endotelio parecen ser muy diferentes a los que suceden en otros tejidos.

- 4) La terapia Metronómica puede aumentar la distribución y liberación intratumoral de fármacos y macromoléculas transportadoras de los mismos, gracias a la destrucción selectiva de vasos ineficientes, al reducir la densidad de la microvasculatura tumoral seguido de su maduración morfológica y funcional que resulta en normalización vascular mejorando la perfusión y facilitando el ingreso y la acción de los diferentes agentes antineoplásicos (Correal Suarez, 2018).

Modulación inmune. El control de la angiogénesis era considerado el mecanismo de acción más importante de la quimioterapia Metronómica, sin embargo, actualmente la modulación inmune del microambiente tumoral se consolida como un mecanismo no menos importante (Correal Suarez, 2018).

La habilidad de crecer sin ser detectados por el sistema inmune es otra característica de las células neoplásicas, ejercida al favorecer ambientes inmunosupresores que impiden el ataque de las células de inmunidad innata (Correal Suarez, 2018).

La modulación inmune antitumoral involucra diferentes aspectos para evitar la tolerancia inmunológica a las células neoplásicas y a su vez dificultar la metástasis, entre estos aspectos se incluyen:

- 1) Reducción selectiva de células con propiedades inmunosupresoras, como células mieloides supresoras²⁸ y linfocitos T reguladores (Treg's: CD4, CD25, CD127, CTLA-4, TGF- β [factor de crecimiento transformante], factor de transcripción de FOXP3, etc.), que evita la inhibición de poblaciones de células T convencionales (CD4+ o CD8+) y Natural Killer (NK) permitiendo que

se restablezca la proliferación de células T periféricas y la inmunidad innata antitumoral.

- 2) Infiltrado de células de inmunidad innata antitumoral⁶, consecuencia de estimular la proliferación de linfocitos, células de memoria, macrófagos y NK.
- 3) Estímulo a la maduración de células dendríticas impidiendo que poblaciones inmaduras de estas células expresen TGF- β , necesario para la expansión local de las Treg's.
- 4) Inducción de las células tumorales apoptóticas a liberar antígenos tumorales que pueden ser captados por las células presentadoras de antígeno, así como estímulo a mecanismos de fagocitosis, procesamiento antigénico o maduración de células dendríticas.
- 5) Expresión de moléculas tipo 1 del complejo mayor de histocompatibilidad y ligandos para grupos de NK, estimulando la exposición a calreticulina y proteínas de choque térmico que aumentan la liberación de señalizadores y favorecen la respuesta inmune antitumoral (Correal Suarez, 2018).

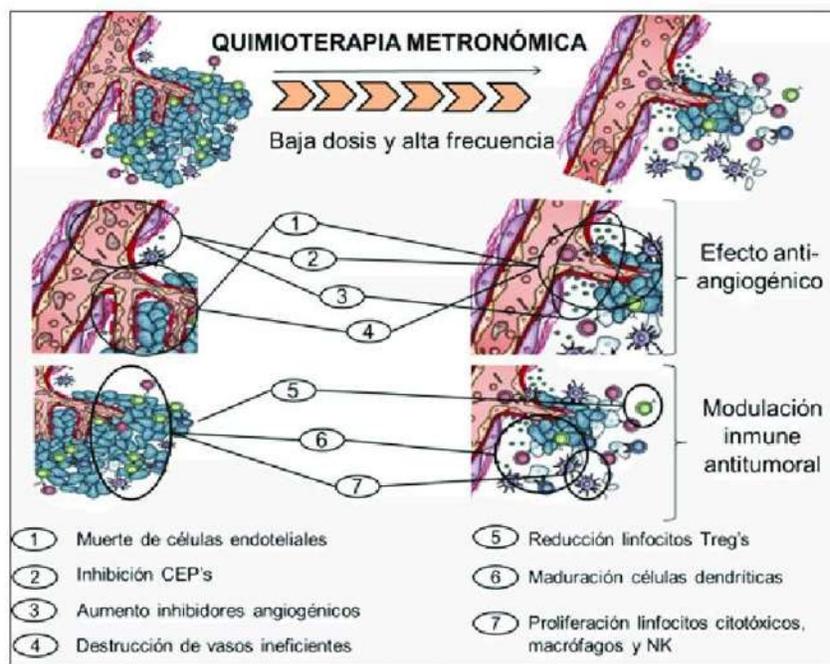


Figura 20. Principales mecanismos de acción de la quimioterapia Metronómica sobre células neoplásicas y el microambiente tumoral. Tomada de Correal Suárez M. L. 2016.

Inhibición directa del crecimiento tumoral. Control de poblaciones de células “madre” tumorales, fenotipo neoplásico con diferentes características de auto renovación, responsable por la aparición tanto inicial como recurrente del tumor o sus metástasis. La regulación de estas poblaciones de células regula el crecimiento y la proliferación del tumor, controlando la producción de altos niveles de VEGF y mecanismos de resistencia tumoral producto de la sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas_(Correal Suarez, 2018).

Dormancia tumoral. La quimioterapia Metronómica puede también promover dormancia tumoral, estadio evolutivo del desarrollo neoplásico en el cual las células residuales del tumor permanecen inactivas en respuesta al arresto del ciclo celular (fases G0-G1) o al equilibrio entre fenómenos de apoptosis y proliferación como consecuencia de dormancia angiogénica, celular e inmunomediada, que implica vigilancia inmunológica efectiva (Correal Suarez, 2018).

Control de angiogénesis	Engloba inestabilidad de los factores de crecimiento promotores de expansión vascular; aumento de inhibidores endógenos del angiogénesis; inhibición de CEP's; citotoxicidad intrínseca de las células endoteliales; y “normalización vascular” o destrucción selectiva de vasos ineficiente.
Modulación inmune antitumoral	Involucra el infiltrado de células de inmunidad innata antitumoral, favoreciendo la maduración de células dendríticas y la reducción selectiva de células T reguladoras ² , para ejercer control antitumoral.
Inhibición crecimiento tumoral	Por acción citotóxica directa, ejercida principalmente sobre las células “madre” tumorales.
Dormancia tumoral	Arresto en el ciclo celular o equilibrio entre los fenómenos de apoptosis y proliferación.

Tabla 3. Mecanismos de acción reconocidos de la quimioterapia Metronómica. Modificada de Correal Suárez M. L. 2016

13.2.1.3. ESQUEMAS Y FÁRMACOS UTILIZADOS

Desde que se reconocieron las ventajas de los esquemas de baja dosis y alta frecuencia, la administración de quimioterapia Metronómica se viene realizando diariamente, dado que se asume como la forma más efectiva de control. Sin

embargo, algunos estudios preclínicos en ratones revelaron que la administración regular cada 6 días fue más efectiva, con mayor control del crecimiento tumoral y la aparición de metástasis cuando se comparó con esquemas de administración diaria o a intervalos de 3 días (Correal Suarez, 2018).

En relación a la selección de las dosis metronómicas existe aún mayor controversia. A pesar de que la quimioterapia Metronómica es una modalidad ampliamente utilizada y existen múltiples estudios al respecto, hay suficiente evidencia científica que cataloga la selección de las dosis y los esquemas como un proceso empírico. Aunque se aconseja el uso de una tercera a una décima parte de la dosis convencional o de 2 a 6% de la máxima dosis tolerada (MDT), estos parámetros no tienen respaldo científico y frente a la falta de estudios farmacocinéticos específicos, las dosis seleccionadas deben basarse en relatos previos que concilien eficacia y baja toxicidad (Correal Suarez, 2018).

Entre los fármacos propuestos para esquemas metronómicos encontramos: ciclofosfamida, vinorelbina, capecitabina, metotrexato, bevacizumab, etopósido, gemcitabina, sorafenib, everolimus, temozolomida, entre otros, que han mostrado efectividad, alta biodisponibilidad oral y sinergia con otros agentes anti-neoplásicos (incluso asociados a esquemas de MDT), fármacos antiinflamatorios, inmunoterapia, terapias moleculares o radioterapia (Correal Suarez, 2018).

Los tratamientos se recomiendan en perras con tumores mamarios en estadios clínicos III y IV después de la cirugía, o incluso en estadios IV (metástasis a distancia).

- Se puede emplear ciclofosfamida a dosis de 10-12 mg/m² /24 vía oral
- Clorambucilo a dosis de 4-6 mg/m² /48h vía oral.

Dicha terapia Metronómica, se puede además combinar (en días alternos) con otros medicamentos antiangiogénicos como los antiinflamatorios no esteroideos (Correal Suarez, 2018).

13.3. Agentes naturales

13.3.1. Fitoterapia

Las plantas son una fuente inagotable de productos naturales con actividad biológica útil para la humanidad debido a su gran diversidad de especies y metabolitos, así como a su potencial para sintetizar un sinnúmero de moléculas complejas difíciles de reproducir en el laboratorio. Las plantas son útiles no solo por la posibilidad de encontrar en ellas metabolitos activos que puedan utilizarse en forma aislada, sino también como fuente de nuevas medicinas denominadas actualmente como drogas botánicas (Fiorentino S., 2018).

Las drogas botánicas son mezclas de metabolitos obtenidos a partir de una o varias plantas con actividad biológica establecida que, además, se han caracterizado químicamente, con el fin de conocer los metabolitos presentes en la mezcla. Con las nuevas tecnologías, el desarrollo de la medicina herbal se ha modernizado enormemente, y hoy se lleva a cabo un trabajo riguroso que conjuga la caracterización química y la evaluación biológica de las mezclas, con el fin de obtener mezclas estandarizadas y valoradas biológicamente (Fiorentino S., 2018).

La utilización de las plantas contra el cáncer está en la base de muchos tratamientos que se utilizan en quimioterapia y en gran parte de la investigación actual en busca de nuevas moléculas contra el cáncer. Los mecanismos de actuación de las plantas medicinales son muy variables, desde la mejora general del organismo a la actuación específica ante células tumorales concretas. La mayor parte de las plantas se pueden emplear sin efectos secundarios, Se pueden utilizar sin descansar hasta que el tumor desaparece, inhibe o se controla por parte del organismo (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).

La forma habitual para usar la quimioterapia ha sido aislar sustancias muy agresivas de la planta con acción antitumoral. Su gran problema: la cantidad de efectos secundarios que llevan consigo. Sin embargo, también existe la propuesta de utilizar plantas enteras, con abaratamiento de costes, aprovechando de ellas no solo su

conocimiento y actividad tradicional sino también el conocimiento de sus estructuras químicas y el efecto que estas producen, por el hecho de que han sido seleccionadas a lo largo de la evolución, que son naturales y con pocos efectos secundarios (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).

Plantas utilizadas:

- **Annona muricata (graviola):** Se ha hecho famosa por el artículo que la comparaba con otros compuestos quimioterápicos y la calificaba de mucho más potente. Eficaz contra el cáncer de páncreas y de mama (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Artemisia annua (ajenjo dulce):** La artemisinina y sus derivados se han mostrado eficaces para inducir la apoptosis de las células de cáncer de próstata, osteosarcoma, cáncer de mama, leucemia, cáncer de colon y de pulmón (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Cannabis sativa (marihuana):** In vitro, estudios de componentes de la marihuana indican un potencial inhibidor de células de cáncer de mama. Los componentes activos de Cannabis sativa son cannabinoides. Los cannabinoides y sus derivados ejercen efectos paliativos en pacientes con cáncer mediante la prevención de náuseas, vómitos y dolor y también estimulan el apetito. Estos compuestos también han demostrado actividad anti-tumor en el cultivo de células y modelos animales (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Curcuma longa (cúrcuma):** Demostró ser eficaz en la prevención del cáncer de piel, de estómago, de colon, adenocarcinoma de pulmón, y de mama. La curcumina, el constituyente activo de Curcuma doméstica, tiene potente actividad contra el cáncer en modelos animales. Ayuda también en los procesos de inflamación (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Dioscorea var. collettii hypoglauca:** En la actualidad se emplea para varios cánceres y para evitar metástasis de melanomas, cáncer de mama y de pulmón (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).

- **Glycyrrhiza glabra (regaliz):** Los polifenoles que se encuentran en el regaliz estimulan la apoptosis en células de cáncer. La raíz de regaliz suprime la proliferación de células de cáncer de mama humano (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Hibiscus syriacus (hibisco):** Diversos extractos de *H. syriacus* han demostrado ser capaces de inhibir el crecimiento de diferentes células cancerosas, entre ellas, cáncer de mama (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Matricaria (manzanilla):** La manzanilla contiene componentes químicos con propiedades anticancerígenas. Uno de ellos es la apigenina, una flavona con actividades antioxidantes, especialmente para cánceres de mama, tracto digestivo, piel, próstata y la sangre (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Medicago sativa (alfalfa):** La L-canavanina aislada de *Medicago sativa* ha mostrado actividad antineoplásica significativa en modelos animales y en líneas celulares de cáncer (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Origanum vulgare (orégano):** Efectivo ante células de adenocarcinoma de distintos tipos de tumores de mama, in vivo e in vitro (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Punica Granatum (granado):** El granado se emplea para evitar metástasis y progresión del cáncer de mama (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Salvia miltiorrhiza (salvia):** Posee potencial efecto sobre las células de cáncer de mama, lo que sugiere que puede servir como un fármaco eficaz para el tratamiento de cáncer de mama (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Silybum Marianum (cardo mariano):** La silimarina del cardo mariano evita la proliferación de células tumorales, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. Silibinin, un componente importante (flavanolignano) de los frutos de *Silybum marianum* es efectivo en cáncer de mama (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).

- **Taraxacum officinale (diente de león):** El extracto de hoja de diente de león reduce el crecimiento de células de cáncer de mama. Extractos acuosos preparados a partir de las hojas maduras de diente de león, flores y raíces, fueron investigados por sus actividades en la progresión del tumor y la invasión. Los resultados de este estudio han demostrado que el extracto de hoja de diente de león suprime el crecimiento de células de cáncer de mama y de próstata (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
- **Theobroma cacao (cacao):** El cacao es una rica fuente natural de procyanidin pentamérica, que ejerce un efecto citotóxico contra las células de cáncer de mama humano (Saz-Peiró P., Tejero-Lainez M.C. 2016).
-

PLANTAS UTILIZADAS PARA TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA

Annona muricata (graviola)	
Artemisia annua (ajenjo dulce)	
Cannabis sativa (marihuana)	

<p>Curcuma longa (cúrcuma)</p>	
<p>Dioscorea var. collettii hypoglauca</p>	
<p>Glycyrrhiza glabra (regaliz)</p>	
<p>Hibiscus syriacus (hibisco)</p>	
<p>Matricaria (manzanilla)</p>	

<p>Medicago sativa (alfalfa)</p>	
<p>Origanum vulgare (orégano)</p>	
<p>Punica Granatum (granado)</p>	
<p>Salvia miltiorrhiza (salvia)</p>	

<p>Silybum Marianum (cardo mariano)</p>	
<p>Taraxacum officinale (diente de león)</p>	
<p>Theobroma cacao (cacao)</p>	

Tabla 4. Plantas utilizadas para el tratamiento de cáncer de mama, fitoterapia.

13.4. Tratamiento con anticuerpos

13.4.1. Hormonoterapia

Algunos tipos de cáncer de mama tienen receptores de hormonas en las células cancerígenas. Estos receptores son esenciales para que el tumor pueda crecer. Por tanto, cuando existen estos receptores, pueden utilizarse unos fármacos que los bloquean, impidiendo el crecimiento del tumor (Zurbaran F.M., 2013).

Los medicamentos de hormonoterapia que se usan para tratar el cáncer con receptores de hormonas positivos actúan de dos formas:

- Reducción de la concentración de estrógeno en el cuerpo.

- Bloqueo de la acción del estrógeno en las células el cáncer de seno (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Los medicamentos indicados para la hormonoterapia también pueden utilizarse para ayudar a reducir o desacelerar el crecimiento del cáncer de seno in situ, en estado avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos. Los efectos secundarios de la hormonoterapia dependen del fármaco utilizado y son, en general, parecidos a los efectos de la menopausia: oleadas de calor, aumento de peso, alteraciones vaginales, etc. (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Existen varios tipos de medicamentos de hormonoterapia, entre los que se incluyen: inhibidores de aromatasa (IA), moduladores selectivos de los receptores de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Inhibidores de aromatasa

Detienen la producción de estrógeno, mediante el bloqueo de la enzima aromatasa, que convierte el andrógeno en pequeñas concentraciones de estrógeno en el cuerpo. (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Los agentes anti aromatasas se clasifican en 2 grupos:

- Inhibidores. Se unen de forma transitoria a la aromatasa.
En la actualidad están aprobados 2 inhibidores:
 - Arimidex (anastrozol)
 - Femara (letrozol)
- Inactivadores de aromatasas: se unen de forma permanente a la enzima.
En la actualidad está aprobado un inactivador de aramotasa:
 - Aromasin (exemestano) (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (MSRE)

Son agentes que se unen al receptor de estrógeno donde simulan la actividad de los estrógenos en ciertos tejidos, mientras inhiben su acción en otros. Los MSRE tienen

una variada actividad: compuestos con actividad totalmente agonista, como la hormona endógena estrógeno; compuestos con actividad agonista en algunos tejidos y antagonista en otros, como el tamoxifeno (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

- Tamoxifeno: Es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos. Su mecanismo de acción se basa en su efecto antiestrogénico, bloquea la acción de esta hormona que estimula el desarrollo de las células tumorales. Su acción no se limita a la mama, pues diferentes órganos tienen receptores para estrógenos. El tamoxifeno es considerado como un profármaco ya que necesita ser transformado a sus respectivos metabolitos, los cuales son los responsables de su actividad farmacológica.
- A dosis de 0,5-1 mg/kg vía oral, una vez al día (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Este fármaco tiene metabolismo primario y secundario el cual se lleva a cabo en el hígado, principalmente por las enzimas del citocromo P450, y dependiendo la integridad de los diversos citocromos los pacientes pueden ser caracterizados como metabolizador ultrarrápido (UM), metabolizador normal (EM), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador lento (PM) (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Antagonistas del receptor de estrógeno (ARE)

Los antagonistas del receptor de estrógeno (ARE) bloquean los efectos del estrógeno en el tejido mamario. Los ARE funcionan de una forma similar a los (MSRE). Los ARE se unen a los receptores del estrógeno en las células mamarias. Si un ARE se une al receptor del estrógeno, no hay espacio suficiente para que el estrógeno se acople a la célula. Si el estrógeno no está unido a la célula de la mama, la célula no recibe las señales del estrógeno que le indican que debe crecer y multiplicarse. Además, los ARE tienen otros beneficios:

- Reducen la cantidad de receptores de estrógeno.
- Cambian la forma de los receptores de estrógeno en las células mamarias (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

Hay un ARE disponible para tratar el cáncer de mama de receptores de hormonas positivos:

- Faslodex (fulvestrant): Fulvestrant es un medicamento que actúa por efecto antagonista sobre los receptores de estrógeno, únicamente en caso de que el tumor tenga receptores hormonales positivos y la enfermedad no responda a otros medicamentos bloqueantes de estrógenos, como el tamoxifeno. El mecanismo de acción del fármaco se basa en inactivar la acción de los estrógenos (Ariza Márquez, Y. V. 2016).

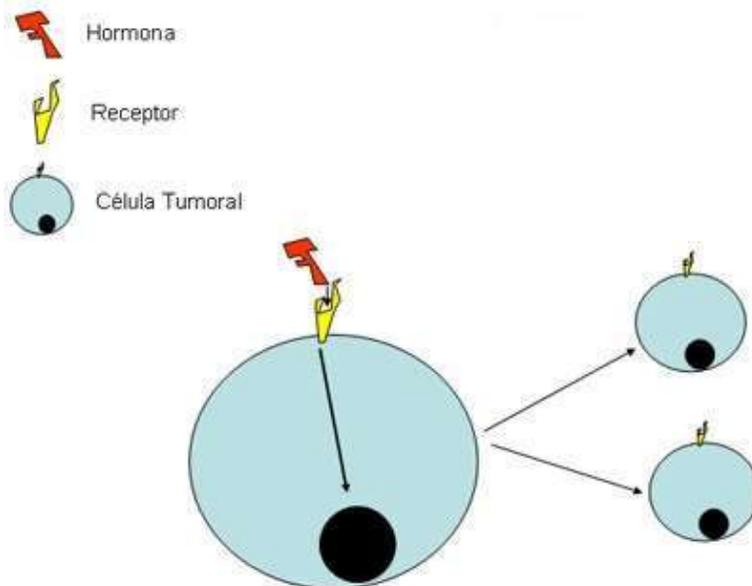


Figura 21. Hormonoterapia. Se trata del tratamiento encaminado a suprimir la actividad hormonal, de tal forma que el tumor hormonodependiente que privado de la acción hormonal. Tomada de: <http://integradasensalud.com/hormonoterapia-en-cancer-de-mama/>.

13.4.2. Inmunoterapia

Las vacunas terapéuticas están diseñadas para tratar una enfermedad ya existente o evitar una recaída, a diferencia de las vacunas profilácticas cuya misión es evitar la aparición de enfermedades. El objetivo de estas vacunas es inducir una respuesta inmunitaria específica frente a las células cancerígenas, sumando el sistema inmunitario a la estrategia terapéutica frente al cáncer (Zurbaran F.M., 2013).

Para inducir la respuesta inmunitaria es necesario encontrar una molécula (antígeno) que sólo aparezca en las células tumorales o bien que aparezca en mayor cantidad en comparación a las células normales (sobreexpresión). Además, es necesario encontrar una manera de estimular a los leucocitos para generar una respuesta inmunitaria específica. Esta estimulación se consigue mediante el uso de proteínas transportadoras, adyuvantes, vectores o células presentadoras de antígeno (Zurbaran F.M., 2013).

En relación a las vacunas terapéuticas contra el cáncer de mama existen diferentes antígenos, adyuvantes, así como procedimientos para generar la vacuna. También la vía de administración puede variar entre las vacunas (intramuscular, subcutánea e intradérmica). Por otra parte, las pautas de vacunación cambian igualmente entre vacunas, aunque se repite el patrón de primovacunación con varias dosis y refuerzos de manera periódica (Zurbaran F.M., 2013).

Vacuna basada en antígenos

Estas vacunas utilizan antígenos tumorales, fundamentalmente proteínas presentes en la membrana de las células cancerígenas (antígenos) para desarrollar la vacuna. El antígeno es inoculado en el paciente junto a adyuvantes que ayudan a mejorar la respuesta inmunitaria. Estos antígenos son capturados por las células presentadoras de antígenos activando la respuesta inmune (Zurbaran F.M., 2013).

Vacuna basada en células dendríticas

Las células dendríticas son células del sistema inmunitario que se encargan de capturar antígenos de su entorno, procesarlos y presentarlos a otras células del sistema inmune, concretamente a linfocitos T. El proceso de elaboración de estas vacunas incluye la extracción de las células dendríticas del propio paciente o de donantes, la reproducción de estas células en cultivos y la introducción de antígenos en las células. Una vez inyectadas las células vía intramuscular o intradérmica migran a los nódulos linfáticos donde estimulan a los linfocitos T1 (Zurbaran F.M., 2013).

Vacuna basada en vectores

Los vectores son agentes que transfieren información genética de un organismo a otro. Las vacunas basadas en vectores utilizan virus o ADN plasmídico para introducir en el cuerpo genes que codifican antígenos del cáncer. Las vacunas basadas en vectores tienen la propiedad de generar una respuesta inmunitaria doble. Por una parte, la replicación y transcripción del gen codificador del antígeno en el interior de la célula que genera la respuesta inmune específica. Por otra parte, la respuesta inmune inespecífica provocada por el mismo vector (Zurbaran F.M., 2013).

Los vectores plasmídico se desarrollan mediante ingeniería genética introduciendo en un plásmido (ADN extracromosómico) genes bacterianos que codifican antígenos del cáncer. El ADN plasmídico, una vez dentro de las células humanas, genera una respuesta inmune por dos vías. Por una parte, el antígeno codificado en el plásmido es reproducido en el interior de la célula y más tarde presentado en la superficie celular mediante el complejo mayor de histocompatibilidad, generando una respuesta inmune específica. Por otra parte, el propio plásmido, de origen bacteriano, genera una respuesta inmune inespecífica a través de receptores tipo toll que potencia la respuesta específica del antígeno (Zurbaran F.M., 2013).

Inmunoterapia no específica y pasiva

La inmunoterapia también conocida como terapia biológica busca estimular el sistema inmunitario de la paciente frente al cáncer. Al igual que en el caso de la hormonoterapia, su uso dependerá de la existencia de antígenos en las células cancerígenas a los que pueda dirigirse el sistema inmunitario. Esta terapia, al contrario que las anteriores, se dirige especialmente a las células cancerígenas, lo que hace que tenga menos efectos secundarios que las anteriores (Zurbaran F.M., 2013).

La inmunoterapia no específica y la inmunoterapia pasiva utilizan moléculas similares a las que produce el propio organismo (interferones, interleucinas) para estimular la respuesta inmune natural en el primer caso, y sueros hiperinmunes como terapias

antibacterianas o frente a toxinas, o en el caso de la terapia antitumoral, anticuerpos monoclonales frente a epítomos antigénicos bien definidos (terapia biológica) (Zurbaran F.M., 2013).

El hecho de que las células tumorales del cáncer de mama sobreexpresen marcadores en su membrana se ha aprovechado para desarrollar moléculas que puedan dirigirse de manera específica frente a regiones concretas de estos marcadores. De los marcadores sobre expresados en el cáncer de mama, ha sido el HER/Neu el más estudiado, existiendo actualmente varias moléculas que se fijan a regiones diferentes de este marcador (Zurbaran F.M., 2013).

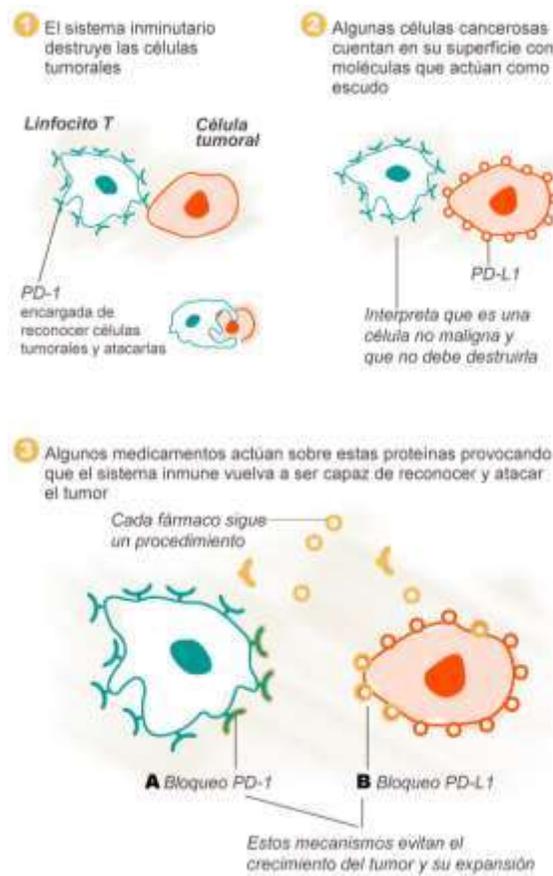


Figura 21. Mecanismo de acción de la inmunoterapia. Tomada de: <https://www.cáncer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inhibidor-de-puntos-de-control-inmunitario>.

13.4.3. Terapia génica

En la actualidad, la dotación genética de una célula puede ser modificada mediante la introducción de un gen normal en el organismo diana que sustituya al gen defectuoso en su función; es lo que se denomina terapia génica (Rodríguez A. J. 2014).

La terapia génica se puede definir como el conjunto de técnicas que permiten vehicular secuencias de ADN o de ARN al interior de células diana, con objeto de modular la expresión de determinadas proteínas que se encuentran alteradas, revirtiendo así el trastorno biológico que ello produce (Rodríguez A. J. 2014).

En función del tipo celular diana, existen dos modalidades de terapia génica:

1) Terapia génica de células germinales: aquella dirigida a modificar la dotación genética de las células implicadas en la formación de óvulos y espermatozoides y, por tanto, transmisible a la descendencia. Este tipo de terapia génica sería la indicada para corregir de forma definitiva las enfermedades congénitas, una vez que la técnica sea eficaz y segura, situación que no parece darse en el momento actual.

2) Terapia génica somática: aquella dirigida a modificar la dotación genética de células no germinales, es decir, de las células somáticas o constituyentes del organismo. Por ello, la modificación genética no puede transmitirse a la descendencia (Rodríguez A. J. 2014).

Por otra parte, y en función de la estrategia aplicada, la terapia génica también puede clasificarse en:

- Terapia génica in vivo: agrupa las técnicas en las que el material genético se introduce directamente en las células del organismo, sin que se produzca su extracción ni manipulación in vitro. La gran ventaja de las técnicas in vivo sobre la terapia génica in vitro es su mayor sencillez. Sin embargo, tienen el inconveniente de que el grado de control sobre todo el proceso de transferencia es menor, la eficiencia global es también menor (dado que no

pueden amplificarse las células transducidas) y, finalmente, es difícil conseguir un alto grado de especificidad tisular.

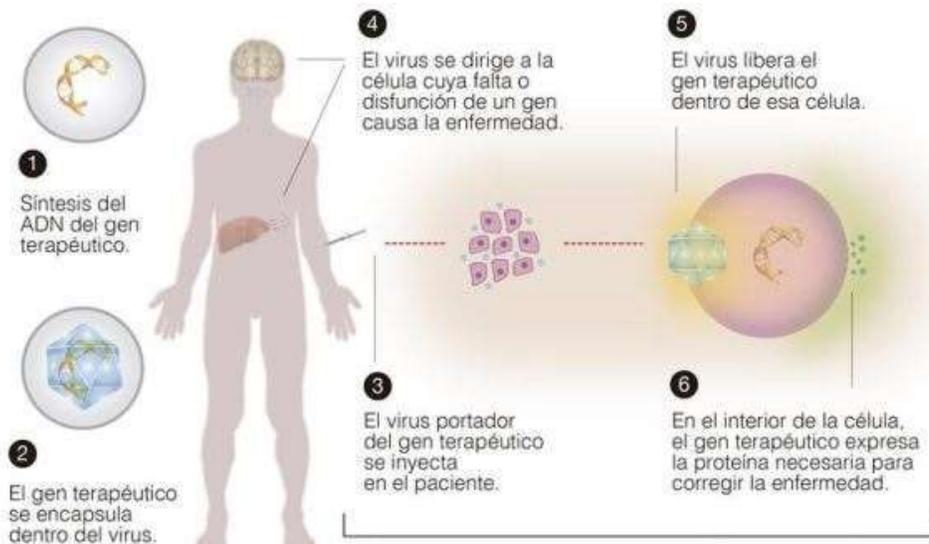


Figura 23. Terapia génica In Vivo. Esta técnica consiste en la introducción del ADN terapéutico, sintetizado en el laboratorio, directamente en el cuerpo del paciente. Tomada de Cima Universidad de Navarra.

- Terapia génica ex vivo: comprende todos aquellos protocolos en los que las células a tratar son extraídas del paciente, aisladas, crecidas en cultivo y sometidas al proceso de transferencia in vitro. Una vez que se han seleccionado las células que han sido efectivamente transducidas, se expanden en cultivo y se introducen de nuevo en el paciente. Sus principales ventajas son el permitir la elección del tipo de célula a tratar, mantener un estrecho control sobre todo el proceso, y la mayor eficacia de la transducción genética. Los problemas más importantes de esta modalidad son la mayor complejidad y coste de los protocolos, así como la imposibilidad de transducir aquellos tejidos que no son susceptibles de crecer en cultivo; además, existe siempre el riesgo inherente a la manipulación de las células en cuanto a problemas de contaminación (Rodríguez A. J. 2014)

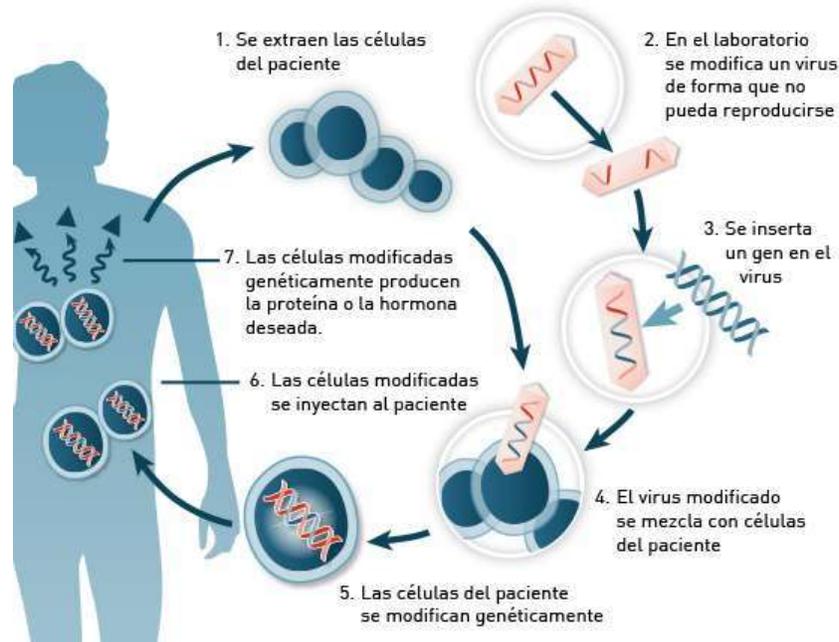


Figura 24. Terapia Génica Ex Vivo. Esta técnica comprende todos aquellos protocolos en los que las células a tratar son extraídas del paciente, aisladas, crecidas en cultivo y sometidas al proceso de transferencia in vitro. Una vez que se han seleccionado las células que han sido efectivamente transducidas, se expanden en cultivo y se introducen de nuevo en el paciente. Tomada de Guerra J. 2016.

En la actualidad se considera que las alteraciones genéticas desempeñan un papel esencial en la patogenia del cáncer. Por una parte, los oncogenes son genes que pueden producir transformación maligna cuando se expresan de forma inadecuada debido a mutación, a ampliación, o a nueva disposición. Los protooncogenes son los genes normales que desempeñan un importante papel en la proliferación y diferenciación celular normales, pero que son susceptibles de ser mutados y convertirse en oncogenes, provocando la aparición de cáncer. En la mayor parte de los casos codifican factores de crecimiento, receptores, u otras moléculas implicadas en las vías de transducción de la señal, o factores de transcripción que regulan la expresión génica (Rodríguez A. J. 2014).

Por otra parte, los antioncogenes o genes supresores de tumores actúan inhibiendo el crecimiento celular, y una categoría relacionada de genes están implicados en la génesis tumoral cuando se pierden o se inactivan. El número de genes supresores de tumores identificados y clonados molecularmente hasta ahora es pequeño. Los

más conocidos son: Rb, p53, FAP, DCC, NF1, NF2, WT1 y p16 (Rodríguez A. J. 2014).

En el cáncer, no se trata de corregir un defecto genético como ocurre en las enfermedades monogénicas, sino de utilizar la manipulación génica para dotar de una nueva propiedad a las células, que permite aprovecharlas en algún aspecto de la patología oncológica con fines terapéuticos. Se enumeran las diferentes estrategias aplicadas en los ensayos clínicos realizados en terapia génica del cáncer:

1. Aumentar la actividad antitumoral de células inmunes por medio de citoquinas (interleucinas, factores de necrosis tumoral, factores estimulantes de colonias o interferones).
2. Aumentar la inmunogenicidad del tumor introduciendo antígenos foráneos (“vacunas tumorales”).
3. Introducir un gen “suicida” o de sensibilidad aumentada a determinados fármacos. Se transduce el gen de una enzima (timidina cinasa) que activa selectivamente un profármaco (aciclovir).
4. Bloquear la expresión de oncogenes mediante terapia antisentido.
5. Introducir genes supresores de tumores (p53).
6. Eliminación de las células tumorales mediante adenovirus oncolíticos.
7. Transferencia de genes con efecto antiangiogénico, para inhibir la formación de vasos sanguíneos inducidos por el propio tumor.
8. Introducir genes de resistencia a fármacos para reducir la toxicidad de la quimioterapia, particularmente sobre la médula ósea (Rodríguez A. J. 2014).

IV. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, la prevalencia del cáncer en los animales domésticos va en aumento y representa una de las principales causas de muerte de los mismos. Las neoplasias originadas a partir del tejido glandular mamario representan en Medicina Veterinaria la enfermedad neoplásica más frecuente en perras enteras y se asocia al 50% de los casos en oncología en perras. En el año 2014, se reportó que la incidencia de las neoplasias mamarias en hembras representa entre el 97 % y el 100 % y en los machos de un 0 a un 3 %, del total de los tumores mamarios. Se debe tener en cuenta que los tumores de mama son raros antes de los dos años de edad, manifestando un leve incremento a partir de los cuatro años y un hallazgo frecuente entre los siete a trece años.

Para el manejo del cáncer de mama en perras se han empleado tratamientos antineoplásicos clásicos, tales como la cirugía, radioterapia y quimioterapia, los cuales se asocian a múltiples efectos adversos. En las últimas dos décadas se ha fortalecido la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas con el objetivo de aumentar la selectividad de las células dañadas y disminuir los efectos colaterales. Resulta interesante revisar y analizar las características de las nuevas terapias antineoplásicas en comparación con las clásicas, las cuales incluyen: Fitoterapia, Hormonoterapia, Inmunoterapia y terapia génica. La revisión y análisis crítico de la información bibliográfica relacionada a las terapias antineoplásicas novedosas contribuirá a la generación del conocimiento en este campo y facilitará la toma de decisión en la clínica.

V. OBJETIVO GENERAL

Recopilación y análisis de la información bibliográfica referente a las distintas terapias antineoplásicas para el cáncer de mama en perros.

VI. TIPO DE INVESTIGACIÓN

La presente tesina está desarrollada con base en una investigación de tipo documental. Es decir, la información se obtiene de fuentes confiables como son revistas, libros y artículos de carácter científico publicados vía internet en bases de datos como: PumMed, SpringerLink, Elsevier, ScieceDirect, CONRICyT, Science AAAS. Los artículos y libros citados preferentemente serán del periodo 2004 a 2019.

Esto permitirá la actualización de temas los cuales ya han sido documentados en investigaciones previas por diversos autores.

La búsqueda de la información se realice utilizando palabras clave específicas relacionadas al objeto de estudio como: breast cancer in bitches, antineoplastic therapies in breast cáncer, diagnoses in breast cancer in bitches, histological classification in breast cancer in bitches, biomarkers in breast cancer in bitches, classic treatments in breast cancer, Classification of malignant and benign tumors in breast cancer in bitches. Además de la revisión de temas básicos relacionados con temas generales.

VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

De acuerdo a la investigación realizada, las neoplasias originadas a partir del tejido glandular mamario son más frecuentes en perras que no han sido esterilizadas, presentando un incremento a partir de los siete y trece años y son raros antes de los dos años de edad. El riesgo de tumores de mama aumenta dependiendo el momento de la esterilización; si la perra ha sido esterilizada antes de su primer ciclo ovárico, el riesgo disminuye, más, sin embargo, si ha sido esterilizada justo después o en cualquier momento posterior, el riesgo aumenta a medida que pase el tiempo.

La tumorigénesis es multifactorial, ya que influyen factores hormonales, factores del crecimiento, nutricionales y genéticos. Para el manejo primario del cáncer mama en perras es la cirugía para retirar tumores, así como la radioterapia y quimioterapia. Teniendo como objetivo, dañar en tal medida el tejido tumoral y que las células cancerosas mueran a través de apoptosis o necrosis. Estos métodos son exitosos cuando el tumor no ha alcanzado órganos vitales. Sin embargo, la quimioterapia provoca efectos adversos intensos debidos que detienen la proliferación de cualquier célula que este en división. Por lo tanto, la quimioterapia limita la proliferación en células de alto recambio. Las dosis adecuadas de quimioterapia y la forma de administración pueden limitar la proliferación del tumor. Debido a los costos, para muchos individuos, estos medicamentos siguen siendo la mayor esperanza de sobrevivir a la enfermedad.

En los años recientes, los investigadores han desarrollado diversas posibilidades de combatir los tumores. Cada tumor es distinto, así como cada animal es distinto, esto es lo que hace tan complicado el tratamiento de las enfermedades cancerosas, los métodos modernos permiten estudiar detalladamente la biología de las células tumorales. Se buscan diferencias precisas entre las células benignas y malignas, se trata de determinadas proteínas que tienen un papel importante en procesos específicos del cáncer, llamados vías de señalización oncogénicas, estas proteínas se pueden detectar como biomarcadores, estos biomarcadores son indicadores que

pueden proporcionar información sobre los procesos de la enfermedad. Los estudios de ADN y ARN se consideran muy prometedores para encontrar biomarcadores específicos que permitan una terapia adecuada y selectiva. El objetivo es desarrollar nuevas terapias de cáncer cuyo blanco sea una molécula específica, que intervengan de manera certera y efectiva en las vías de señalización oncogénicas, con el fin de limitar la proliferación de las células cancerosas y eliminar de manera altamente específica los tumores.

A pesar de que los métodos antineoplásicos clásicos presentan en los pacientes efectos colaterales, en lo que respecta al beneficio de los pacientes, los métodos nuevos, los menos invasivos y específicos serían los más indicados, en la actualidad hay muy pocos estudios que respalden las terapias antineoplásicas nuevas en animales domésticos, más, sin embargo, resultan muy alentador para el uso en la Medicina Veterinaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍAS

- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. y Walter P. (2010). *Biología molecular de la célula*, 5ta Edición, Editorial Omega. 1050- 1350.
- Ariza Márquez, Y. V., Briceño Balcázar, I., & Ancízar Aristizábal, F. (2016). Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. *Revista Colombiana de Biotecnología*, 18(1). <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.biote.v18n1.57723>
- Audrey, B., Alexis, D., Andrea, V., Julio, O., & Freddy, P. P. (2017). Processing and characterization of canine mixed mammary tumor using transmission electron microscopy. *Microscopy Research and Technique*, 80(11), 1229–1233. <https://doi.org/10.1002/jemt.22921>
- Campos V.M., Rodríguez F.M., Leite F.J., Vulcano L.C. (2017). Main advances and radiotherapy applications in veterinary medicine. *Tekhne e Logos, Botucatu*. Vol. (8), 103–118.
- Cassali, G. D., Damasceno, K. A., Bertagnolli, A. C., Estrela-Lima, A., Lavallo, G. E., Di Santis, G. W., ... Nakagaki, K. Y. R. (2017). Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: Benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 10(3), 87–99. <https://doi.org/10.24070/bjvp.1983-0246.v10i3p87-99>
- Coletto, A. F., Wilson, T. M., Soares, N. P., Gundim, L. F., Castro, I. P., Guimarães, E. C., ... Medeiros-Ronchi, A. A. (2018). Prognostic Value of Occult Isolated Tumour Cells within Regional Lymph Nodes of Dogs with Malignant Mammary Tumours. *Journal of Comparative Pathology*, 158(Mic), 32–38. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.11.001>
- Combalia, N. (2014). Diagnostico citológicos en patología mamaria. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. Elsevier Doyma 27(4), 183–189. <http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.002>
- Correal Suárez, M. L., Bortolotti Vièra, R., & Camplesi, A. C. (2018). Terapia metronómica en el manejo del paciente veterinario con cáncer. *CES Medicina*

- Veterinaria y Zootecnia, 12(3), 195–210.
<https://doi.org/10.21615/cesmvz.12.3.3>
- Ettinger S.J., Feldman E.C. (2007). Tratado de Medicina Interna veterinaria, Enfermedades del perro y gato, Elsevier. 6ta Edición, Volumen 1. 1250-1402. ISBN: 0-7216-0117-0
 - Fernández, M., Llanos, A., & Baños, E. (2013). Inmunoterapia activa para el cáncer de mama Revisión sistemática Informe de síntesis de tecnología emergente Active immunotherapy for breast cancer. Systematic review Executive summary AETSA. Retrieved from http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/AETSA_17_5_Vacuna_CaMama.pdf
 - Fiorentino, S., & Urueña, C. (2018). La fitoterapia como fuente de medicamentos reguladores del metabolismo tumoral y activadores de la respuesta inmunitaria. Revista de La Academia Colombiana de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 42(163), 132. <https://doi.org/10.18257/raccefyn.542>
 - Fossum, W. T. Hedlund C.S., Johnson A.L., Schulz K.S., Seim H.B., Willard M. D., Bahr A. y Carrol G.L. (2009). Cirugía En Pequeños Animales. Elsevier. 3ra edición. Volumen (53). ISBN: 978-0-323-04439-4
 - Gundim, L. F., de Araújo, C. P., Blanca, W. T., Guimarães, E. C., & Medeiros, A. A. (2016). Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. Canadian Journal of Veterinary Research = Revue Canadienne de Recherche Veterinaire, 80(4), 318–322. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27733787><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5052884>
 - Jaramillo-chaustre, X. L., & Serantes-gómez, A. E. (2016). la glándula mamaria mediante imagen por resonancia magnética en modelo animal canino. ITECKNE. 13(2), 137–145.

- Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M., & Jurka, P. (2018). Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0417-1>
- Klein, B. G. (2014). *Cunningham. Fisiología Veterinaria*. Elsevier España. 5ta edición. 550-770 ISBN: 978-1-4377-2361-8.
- Kumar, V. Abbas, A. Aster, J.; (2015). *Robbins Cotran Patología Estructural y Funcional*. Elsevier España 9ª edición, 111- 135. ISBN: 978-4557-2613-1
- Mainenti, M., Rasotto, R., Carnier, P., & Zappulli, V. (2014). Oestrogen and progesterone receptor expression in subtypes of canine mammary tumours in intact and ovariectomised dogs. *Veterinary Journal*, 202(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.06.003>
- Nunes, F. C., Damasceno, K. A., de Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., Lavalle, G. E., & Cassali, G. D. (2019). Mixed tumors of the canine mammary glands: Evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. *Veterinary and Animal Science*, 7(September 2018), 100039. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2018.09.003>
- Queiroga, F. L., Perez-Alenza, M. D., González-Gil, A., Silván, G., Peña, L., & Illera, J. C. (2017). Quantification of epidermal growth factor receptor (EGFR) in canine mammary tumours by ELISA assay: clinical and prognostic implications. *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(2), 383–390. <https://doi.org/10.1111/vco.12174>
- Rodríguez J.A., Martínez L.M., Cruz N. y Combita A.L. (2014). Terapia génica para el tratamiento del cáncer. *Revista Colombiana de Cancerología*, Elsevier Doyma 18(1), 27–40.
- Romero, R. (2017). Marcadores tumorales en el cáncer de mama canino y su similitud con el cáncer de mama humano. Departamento de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. 41, 21-28.
- Salas, Y., Aburto, E., Alonso, R. A., Corona, H., & Romero, L. (2016). Asociación histológica con factores potenciales de riesgo y tiempo de

sobrevida en el tumor mamario canino. *Veterinaria México OA*. 3(1), 2-10.
<http://dx.doi.org/10.21753/vmoa.3.1.359>

- Sanchez C., Guarín P., Torres, G., & Fajardo, O. (2014). Tumores de glándula mamaria en caninos. *Cultura Científica*, 4(2), 60–78.
- Saz-Peiró, P., & Tejero-Lainez, M. C. (2016). Fitoterapia en la prevención y tratamiento del cáncer. *Medicina Naturista*, 10(2), 88–99.
- Spoerri, M., Guscetti, F., Hartnack, S., Boos, A., Oei, C., Balogh, O., Kowalewski, M. P. (2015). Endocrine control of canine mammary neoplasms: Serum reproductive hormone levels and tissue expression of steroid hormone, prolactin and growth hormone receptors. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0546-y>
- Stornelli, A., & Luzbel, R. (2016). Manual de reproducción de animales de producción y compañía. Editorial de la universidad de plata (EDULP). 220-245. ISBN: 978-950-34-1381-4.
- Trigo, F., & Valero, G. (2004). Patología general veterinaria. 4ª edición. 323-387. ISBN: 9786070292804