



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**REPORTE DE CASO CLÍNICO POR PRÁCTICA PROFESIONAL
SUPERVISADA:**

**CARCINOMA TUBULAR MAMARIO CON
METÁSTASIS PULMONAR Y NEOPLASIA
ABDOMINAL EN UNA PERRA WEIMARANER**

**PRESENTA:
ALEJANDRO MACIEL BIRRUETA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA**

**ASESOR:
DR. en C. M. IGNACIO NEZAHUALCOYOTL BARAJAS LÓPEZ**

Morelia, Michoacán, marzo del 2022



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**

**REPORTE DE CASO CLÍNICO POR PRÁCTICA PROFESIONAL
SUPERVISADA:**

**CARCINOMA TUBULAR MAMARIO CON
METÁSTASIS PULMONAR Y NEOPLASIA
ABDOMINAL EN UNA PERRA WEIMARANER**

PRESENTA:

ALEJANDRO MACIEL BIRRUETA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA**

Morelia, Michoacán, marzo del 2022

AGRADECIMIENTOS

A mi madre Carmen y a mi abuelita Adela, aunque ya no estén conmigo las sigo llevando muy presente en el corazón, este trabajo y esfuerzo es dedicado para ustedes en especial. Por su apoyo y gran amor que me brindaron siempre. Mamá, aunque te fuiste muy pronto siempre me inculcaste grandes valores, me hiciste una gran persona, y a ti abuelita fuiste mi segunda mamá, sacrificaste mucho por mi bienestar, me cuidaste siempre y me enseñaste a ser mejor cada día, ser honesto y solidario. Las amo mucho y siempre estarán presentes conmigo.

A mi padre por ser una gran persona que siempre me ha inculcado grandes valores, por su amor y todo el apoyo que me ha dado para seguir adelante cada día. Y su paciencia en el desarrollo de este trabajo que, aunque la mayoría del tiempo era presión para terminarlo, y no entender el por que había elegido esta modalidad, le agradezco por comprender que esto me ayudo más a desarrollarme como profesional, por tener la paciencia y confianza en mí.

Agradezco a mis hermanos que, aunque nunca han entendido de lo que se han tratado mis estudios, siempre han estado ahí para apoyarme en los malos ratos y darme consejos que siempre he apreciado.

A mis tíos y abuelos ya que, sin ellos no hubiera tenido una buena infancia, me acogieron y apoyaron en mis tiempos más difíciles. Y me dieron ánimos de convertirme en lo que soy ahora.

Por supuesto a mis amigos y amigos de la facultad, los cuales forme una amistad sincera y duradera, me dieron grandes consejos, me motivaron a ser mejor cada día. En especial a Gabriela una gran amiga, que siempre estuvo para subir mis ánimos, darme consejos, apoyarme en todo momento y siempre ayudarme a hacer las ilustraciones de mis ponencias. Te agradezco mucho por apoyarme para poder concluir este trabajo.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	CASO CLÍNICO.....	2
2.1	Reseña.....	2
2.2	Historia clínica.....	3
2.3	Hallazgos clínicos.....	3
2.4	Lista de problemas.....	3
2.5	Lista maestra.....	4
2.6	Diagnósticos diferenciales.....	4
2.7	Diagnósticos presuntivos.....	4
2.8	Plan diagnóstico.....	4
2.9	Plan terapéutico.....	5
2.10	Evolución.....	5
3.	DISCUSIÓN.....	12
4.	CONCLUSIONES.....	23
5.	BIBLIOGRAFÍA.....	23
6.	ANEXOS.....	27

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Citología de tumor quístico de glándula mamaria parte 1.....	27
Figura 2. Citología de tumor quístico de glándula mamaria parte 2.....	27
Figura 3. Radiografía de tórax proyección Li-Ld.....	27
Figura 4. Radiografía de tórax proyección Ld-Li.....	27
Figura 5. Radiografía de tórax proyección V-D.....	28
Tabla 1. Hemograma prequirúrgico de la paciente.....	28
Tabla 2. Bioquímica sanguínea prequirúrgica de la paciente.....	29
Figura 6. Sonda fenestrada para administración de lidocaína.....	29
Figura 7. Fármacos antineoplásicos utilizados.....	29
Tabla 3. Hemogramas de la paciente realizados previos a cada quimioterapia.....	30
Figura 8. Paciente recibiendo su primer quimioterapia.....	30
Figura 9. Citología vaginal.....	30
Figura 10. Radiografía de tórax día 100 proyección Li-Ld.....	31
Figura 11. Radiografía de tórax día 100 proyección V-D.....	31
Figura 12. Ultrasonido abdominal.....	31
Figura 13. Electrocardiograma derivada II.....	33
Figura 14. Radiografía de tórax día 198 proyección Li-Ld.....	31
Figura 15. Radiografía de tórax día 198 proyección D-V.....	32
Figura 16. Resultados del ecocardiograma en modo M.....	33
Figura 17. Radiografía de abdomen proyección Li-Ld.....	32
Figura 18. Radiografía de abdomen proyección V-D.....	32

Figura 19. Nódulo en bazo hallazgo a la laparotomía exploratoria.....	32
Figura 20. Ligadura de vasos esplénicos en esplenectomía total.....	34
Figura 21. Presencia de ovario izquierdo previo a OVH.....	34
Figura 22. Ovario derecho y cuerno uterino derecho con colecta.....	34
Figura 23. Presencia de 3 nódulos en la cabeza del bazo.....	34
Figura 24. Glándula mamaria torácica craneal derecha.....	35
Figura 25. Paciente en recuperación postquirúrgica.....	35
Figura 26. Posquirúrgico a los 5 días.....	35
Figura 27. Inmunohistoquímica de glándula mamaria receptor EGFR.....	35
Figura 28. Inmunohistoquímica de glándula mamaria receptor VEGF.....	36
Figura 29. Inmunohistoquímica de glándula mamaria receptor progesterona.....	36
Figura 30. Histopatología de nódulo de bazo 10x.....	36
Figura 31. Histopatología nódulo en bazo a 100x.....	36
Figura 32. Histopatología de glándula mamaria torácica craneal derecha 40x.....	37
Figura 33. Histopatología glándula mamaria a 100x.....	37
Figura 34. Histopatología de nódulo hemorrágico en piel a 40x.....	37
Figura 35. Histopatología nódulo hemorrágico a 100x.....	37
Tabla 4. Clasificación histológica de neoplasias y displasias mamarias caninas....	38
Figura 36. Causas etiológicas en el desarrollo de tumores de glándula mamaria....	38
Tabla 5. Criterios de malignidad para el grado histológico.....	39
Tabla 6. Grado de malignidad histológica de las neoplasias mamarias.....	39
Tabla 7. Clasificación de estadios de tumores de glándula mamaria en caninos....	39
Tabla 8. Biomarcadores actuales de tumores mamarios caninos.....	40

Figura 37. Anatomía de las glándulas mamarias de la perra y su drenaje linfático...41

Tabla 9. Resumen de estudios publicados que informan los beneficios de la quimioterapia en tumores mamarios caninos.....41

Tabla 10. Uso de inhibidores de tirosín quinasa e inmunoterapia en el tratamiento de tumores mamarios.....42

RESUMEN

Se presenta a consulta una perra doméstica, Weimaraner de 9 años de edad, esterilizada hace 8 años. Con historia de presentar una neoplasia en glándula mamaria abdominal caudal izquierda, así como galactorrea y agrandamiento de las glándulas mamarias. Se realiza estudio de citología de las glándulas mamarias y la masa el cuello, el diagnóstico es un tumor mixto quístico de aspecto maligno y seroma respectivamente. Se realizó estudio radiográfico de tórax encontrando un patrón intersticial estructurado por metástasis pulmonar. El día 13 la paciente ingresa a quirófano para mastectomía parcial, las neoplasias se envían histopatología diagnosticando un carcinoma tubular mamario de bajo grado. El día 63 se inicia con un protocolo de quimioterapia basado en 6 quimioterapias con ciclofosfamida 100 mg/m^2 , más 5-fluorouracilo 150 mg/m^2 iv. Agregándose como terapia metronómica meloxicam a dosis reductora, evaluándose posteriormente con radiografías de tórax presentando una reducción significativa en el tamaño de las nodulaciones. El día 133 a la evaluación presenta secreción vulvar, se evalúa con ecografía abdominal y radiografías encontrando nodulaciones en bazo con contenido anecoico y una estructura radiopaca en el cuadrante abdominal caudal derecho. El día 206 ingresa a quirófano para laparotomía exploratoria, se realiza esplenectomía total, mastectomía parcial de glándula mamaria torácica craneal derecha, OVH por piometra de muñón y presencia de ovarios. Las masas se envían a histopatología con diagnóstico de cuerpos lúteos, hiperplasia lobulillar en glándula mamaria y hematoma esplénico. Se evalúa mediante inmunohistoquímica los bloques de parafina de carcinoma mamario siendo inmunopositivos a receptores de tirosín quinasa EGFR, VEGF y para progesterona. La paciente continua con meloxicam como terapia metronómica, la cual hasta la fecha de este caso continua viva sin complicaciones con un tiempo de sobrevida de 995 días.

Palabras clave: Tumor mamario, Inmunohistoquímica, Ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, metástasis.

ABSTRACT

A 9-year-old female Weimaraner, sterilized 8 years ago, presented for consultation. She had a history of presenting a neoplasm in the left caudal abdominal mammary gland, as well as galactorrhea and enlargement of the mammary glands. A cytology study of the mammary glands and the neck mass is performed, the diagnosis is a mixed cystic tumor with a malignant appearance and seroma, respectively. A chest X-ray study was performed, finding an interstitial pattern structured by pulmonary metastasis. On day 13, the patient entered the operating room for a partial mastectomy, the neoplasms were sent for histopathology, diagnosing a low-grade mammary tubular carcinoma. On day 63, a chemotherapy protocol was started based on 6 chemotherapies with cyclophosphamide 100 mg/m² and 5-fluorouracil 150 mg/m² IV. Adding meloxicam as metronomic therapy at a reduced dose, subsequently evaluated with chest X-rays, showing a significant reduction in the size of the nodulations. On day 133 of the evaluation, she presented vulvar discharge, which was evaluated with abdominal ultrasound and radiographs, finding nodulations in the spleen with anechoic content and a radiopaque structure in the right caudal abdominal quadrant. On day 206, she was admitted to the operating room for exploratory laparotomy, total splenectomy, partial mastectomy of the right cranial thoracic mammary gland, OVH due to stump pyometra and presence of ovaries. The masses are sent to histopathology with a diagnosis of corpora lutea, lobular hyperplasia in the mammary gland and splenic hematoma. The paraffin blocks of mammary carcinoma were evaluated by immunohistochemistry, being immunopositive for EGFR tyrosine kinase receptors, VEGF and for progesterone. The patient continues with meloxicam as metronomic therapy, which up to the date of this case is still alive without complications with a survival time greater than 995 days.

Keywords: Breast tumor, Immunohistochemistry, Cyclophosphamide, 5-fluorouracil, metastasis.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha descrito como la primera causa de morbilidad y mortalidad, correspondiendo a un 47% de toda la población de perros. Más del 45% mayores a 10 años mueren de cáncer (Sorenmo *et al.*, 2015). Los tumores de glándula mamaria se reportan como la principal neoplasia que afecta a los perros, mayormente en hembras en un 99%, representando del 50 al 70% de todas las neoplasias, su incidencia es de 257.7 casos por cada 100,000 hembras. De estos tumores se registra que del 50 al 60% de los casos son malignos (Salas *et al.*, 2015; Sleeckx *et al.*, 2011).

Se clasifican de acuerdo a sus características histológicas, por la nueva clasificación de glándulas mamarios descrita por Goldschmid *et al.*, (2011) clasifica a estos tumores en neoplasias epiteliales, epiteliales de tipos especiales, neoplasias mesenquimales malignas, tumores mamarios mixtos malignos, hiperplasia y displasia. Entre los más frecuente es el carcinoma *in situ*, carcinoma simple en sus variantes tubular, tubulopapilar y cístico papilar, conocido anteriormente como adenocarcinoma, que causa metástasis a distancia los primeros dos años.

Los factores de riesgo que incrementan la presentación en hembras no esterilizadas, entre los 9 y 11 años, principalmente razas Cocker Spaniel, Poodle miniatura, Pointer, Pastor Alemán y Maltés (Henry *et al.*, 2010; Cartagena, 2011). Las causas que lo desarrollan son multifactoriales asociada principalmente a la exposición de hormonas ováricas como estrógenos y progesterona hormonas con factores mitóticos sobre la glándula mamaria y que inducen la mutación del gen p53 su daño induce la proliferación de células neoplásicas, su evasión a la apoptosis y así el desarrollo tumoral maligno (Kaszak *et al.*, 2018; Hyun *et al.*, 2017; Klopffleisch *et al.*, 2009).

El diagnóstico se basa en la presencia de nodulaciones en las glándulas mamarias, estas deben ser analizadas mediante estudios de citología que permite el primer acercamiento a la neoplasia e histopatología. En caso de ser tumores malignos, es importante el descartar metástasis a distancia mediante radiografías de tórax y ecografía abdominal, la principal clasificación que determina la severidad de la

neoplasia y pronóstico es la clasificación de la OMS TNM (T= tamaño de tumor, N= invasión a linfonodos y M= metástasis a distancia) (Sorenmo *et al.*, 2019). Actualmente el estudio de biomarcadores del carcinoma mamario, permitirá medirlos en sangre o en el tejido tumoral como son los biomarcadores de proliferación, migración celular como los receptores tirosín quinasa, con el fin de proporcionar diagnósticos tempranos, pronóstico, información del comportamiento biológico tumoral y de esta manera implementar terapias específicas dirigidas a receptores diana (Kaszak *et al.*, 2018; Kim *et al.*, 2017).

El tratamiento es quirúrgico y médico. La mastectomía se realiza de acuerdo a la ubicación y drenaje linfático de la glándula mamaria, tumores en glándulas abdominales craneales se retira la glándula 1,2,3 y linfonodos axilares. Tumores en glándulas abdominales caudales e inguinales, se retiran las glándulas 3,4,5 y linfonodo inguinal (Nimwegen *et al.*, 2012; Thomson *et al.*, 2012). Los fármacos quimioterapéuticos adyuvantes a la cirugía se combinan fármacos citotóxicos combinados con inhibidores específicos de receptores, inhibidores de COX-2, tratamientos hormonales, inhibidores de tirosín quinasa e inmunoterapia (Karayannopoulou *et al.*, 2001; London, 2009).

2. CASO CLÍNICO

2.1 RESEÑA

Se presenta a la Clínica Veterinaria para Perros y Gatos de la Universidad Michoacana (CVPG de la UMSNH), una paciente llamada “Ziva”, perro doméstico, de 27.3 kg, raza Weimaraner, 9 años de edad, hembra esterilizada hace 8 años. Como cirugías anteriores la paciente fue aparentemente esterilizada posterior al primer año de vida, así como se realizó la corrección de una hernia umbilical.

El motivo de consulta es que presenta desde hace 1 mes, 1 masa en glándula mamaria abdominal caudal izquierda, así como agrandamiento de las glándulas mamarias y secreción láctea.

2.2 HISTORIA CLÍNICA

La propietaria refiere que la paciente se le realizó hace dos meses una mastectomía unilateral parcial, retirando dos glándulas mamarias la abdominal caudal e inguinal derecha. Sin embargo, éstas no se analizaron para obtener un diagnóstico. Un mes posteriormente a la cirugía, notaron el crecimiento de una masa en la glándula mamaria abdominal caudal izquierda, así como el crecimiento de las glándulas mamarias y secreción láctea, la paciente se lame constantemente las glándulas mamarias.

Fue medicada con Amoxicilina / Ácido clavulánico desconociéndose la posología, así como inyecciones subcutáneas de un medicamento desconocido, ocasionando el crecimiento de 1 masa pequeña en la región dorsal del cuello. Así como ha detectado que años anteriores ha presentado celos ocasionales.

2.3 HALLAZGOS CLÍNICOS

Se encuentra con un paciente alerta y responsiva a estímulos externos, condición corporal 3/5, constantes fisiológicas dentro de rango. Presenta 1 masa, nodular de consistencia dura al tacto de 3 x 4 cm en la glándula mamaria abdominal caudal izquierda desplazable y dolorosa a la palpación, galactorrea y mastitis. Una cicatriz quirúrgica de la mastectomía parcial donde se retiraron la glándula abdominal caudal e inguinal derecha por neoplasias hace 2 meses. A la auscultación del tórax no presenta sonidos anormales, no hay historia de dificultad respiratoria. Además, presenta 2 masas en la región dorsal del cuello, desplazables, no dolorosas, suaves al tacto, de 1 x 2 cm.

2.4 LISTA DE PROBLEMAS

1. Masa en glándula mamaria abdominal caudal izquierda de 3x4 cm, nodular y dura.
2. Cicatriz posquirúrgica secundario a mastectomía parcial.
3. Galactorrea generalizada.
4. Mastitis.
5. Historia de aparentes celos posterior a la OVH.

6. Masas en cuello desplazables no dolorosas de 1 x 2 cm.

2.5 LISTA MAESTRA

- I. Masa en glándula mamaria abdominal caudal izquierda. (2,3,4,5).
- II. Galactorrea generalizada (1,4,5).
- III. Masas en cuello (1,2).

2.6 DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">I. Masa en glándula mamaria.<ul style="list-style-type: none">a) Carcinoma mamario.b) Adenoma.c) Fibroadenoma.d) Hiperplasia mamaria.III. Masas en piel dorsales en el cuello.<ul style="list-style-type: none">a) Paniculitis.b) Seroma.c) Lipoma.d) Sarcoma de tejidos blandos. | <ul style="list-style-type: none">II. Galactorrea generalizada.<ul style="list-style-type: none">a) Ovarios poliquísticos.b) Prolactinoma hipofisiario. |
|--|--|

2.7 DIAGNÓSTICOS PRESUNTIVOS

- I. Carcinoma mamario.
- II. Adenoma mamario.
- III. Ovarios poliquísticos.
- IV. Seroma.

2.8 PLAN DIAGNÓSTICO

El día de consulta se procede a realizar citología mediante la punción con aguja fina de la masa en glándula mamaria, citología de las masas en cuello. Dónde en el resultado de citología en glándula mamaria abdominal caudal izquierda es un Tumor mixto quístico de aspecto maligno (ver figura 1 y 2), de acuerdo con la descripción de citología se observan muestra con abundante celularidad, dónde predominan células de aspecto epitelial en grupos, con moderada anisocitosis, anisocariosis,

nucléolos prominentes. Moderada cantidad de células de aspecto fusiforme con moderada anisocariosis, anisocitosis y abundantes macrófagos fagocitando con pigmento de hemosiderina.

En las masas en cuello, la descripción de citología se observa en un fondo proteináceo escasa celularidad predominando células mononucleares, escasos eritrocitos, escasa cantidad de escamas, no se observan células de aspecto maligno, compatible con un Seroma. Ante los hallazgos de citología, se cita la paciente para estudio radiográfico de tórax, estudio ultrasonográfico de abdomen. Para planear tratamiento quirúrgico y/o quimioterapéutico.

2.9 PLAN TERAPÉUTICO

La paciente se envió a casa con medicación oral, compuesta por cabergolina (5 µg/kg/VO/24 horas durante 5 días) y meloxicam iniciando (0.2 mg/kg/VO durante 1 día, posteriormente 0.1 mg/kg/VO/24 horas durante 4 días). Se envió con collar isabelino para evitar la estimulación de las glándulas mamarias. A la espera de resultados y el planeamiento diagnóstico y terapéutico.

2.10 EVOLUCIÓN

Al día 8 posterior al diagnóstico citológico se procedió a realizar una revisión, donde disminuyó la inflamación de las glándulas mamarias, así como a cesó la secreción láctea. Además, se realizó estudio radiográfico de tórax y estudio ultrasonográfico de abdomen.

En el estudio radiográfico, se realizó la toma de las 4 proyecciones Li-Ld; Ld-Li; V-D; D-V. Se apreció zonas con un patrón intersticial estructurado, con masas de tamaño variado encontrándose de 1.32, 0.6, 0.8, 0.4, 0.5 cm, en diferentes sitios de ambos hemitórax compatibles con metástasis pulmonar (ver figuras 3,4,5). En el ultrasonido de abdomen, no se observan masas en hígado, bazo ni riñones. Ante los hallazgos evidentes, se propone un tratamiento para mejorar la calidad de vida de la paciente, basado en dos partes. Un tratamiento quirúrgico, una vez recuperada y confirmado el diagnóstico mediante histopatología, la segunda parte consiste en

un tratamiento quimioterapéutico con ciclofosfamida más 5-fluorouracilo, y posteriormente continuar con quimioterapia metronómica en casa.

El día 12, se realizó estudios de laboratorio prequirúrgicos como hemograma, química sanguínea y urianálisis. A la interpretación de los mismos se observó en el hemograma una ligera leucopenia, por linfopenia y eosinofilia, asociado a un proceso inflamatorio mal controlado o esteroides endógenos. Y eosinofilia por destrucción tisular asociado a las neoplasias (ver tabla 1).

En la química se observó ligero hipercolesterolemia transitoria, aumento de ALT y fosfatasa alcalina de origen hepático o medicamentoso, hiperproteíнемia por hiperglobulinemia asociado a proceso inflamatorio activo (ver tabla 2). En el urianálisis una densidad urinaria de 1.047, pH de 8, proteinuria 1+, leucocitos 1+, bacterias 1+ y presencia de cristales de estruvita 1+ asociado a una infección de vías urinarias.

El día 13 previos estudios de laboratorio, la paciente ingresó a quirófano dónde se realizó la mastectomía parcial unilateral retirando la glándula mamaria abdominal caudal e inguinal izquierda en su totalidad, así como el linfonodo inguinal. Posteriormente al cierre de los planos quirúrgicos, se coloca una sonda fenestrada de 5 Fr, de 38.5 cm, en tejido subcutáneo sobre la incisión para la infiltración continua de lidocaína (2 mg kg vía sonda cada 4 horas). Así como la terapia analgésica se compone por meloxicam (0.1 mg kg iv cada 24 hrs), tramadol (3 mg kg iv cada 8 horas), y antibioterapia con cefalexina (25 mg kg vo 12 horas) y enrofloxacin (5 mg kg vo 24 horas).

El día 17 la paciente se le retiró la sonda fenestrada del tejido subcutáneo (ver figura 6), esta se encontró de buen estado anímico, la herida quirúrgica se observa con bordes adosados no inflamados, solo presenta algunos hematomas, comió y bebió sin anomalías por lo que se envió a casa con vendaje sobre la herida, medicada con meloxicam (0.1 mg kg vo 24 horas durante 4 días), tramadol (3 mg kg vo 8 horas durante 5 días), cefalexina (25 mg kg vo 12 horas durante 8 días), enrofloxacin (5 mg kg vo 24 horas durante 5 días). El día 26, 13 días posquirúrgicos al observar la herida quirúrgica en buen estado, bordes adosados, completamente cicatrizados,

sin inflamación se retiraron los puntos de sutura y se mantuvo la paciente en casa sin medicación a la espera del resultado histopatológico. En el día 53 a la llegada de los resultados de histopatología se informó que la glándula mamaria abdominal caudal presenta un carcinoma tubular mamario de bajo grado, describiéndose como una proliferación neoplásica de epitelio de revestimiento de la glándula mamaria que invaden la membrana basal y se conforman por capas cúbicas con nucleólos prominentes, anisocitosis y anisocariosis. En la glándula inguinal se reporta un adenoma tipo mixto con células epiteliales neoplásicas bien delimitadas sin presentar características malignas, y el linfonódo inguinal está reactivo sin evidencia de metástasis regional, y los bordes quirúrgicos se encuentran limpios sin hallazgos de células neoplásicas.

El día 63, ante los hallazgos de histopatología se inicia con la segunda etapa de tratamiento la paciente comienza con un plan quimioterapéutico, basado en ciclofosfamida (Cryofaxol solución inyectable) (100 mg/m^2 iv en infusión continua en 40 minutos), más 5-fluorouracilo (Adrucil solución inyectable) (150 mg/m^2 iv en infusión continua durante 40 minutos) (ver figura 7 y 8). Se realizó previo hemograma a cada sesión de quimioterapia donde los únicos hallazgos es una ligera eosinofilia compatible con destrucción tisular. Y el mismo día se aplica la primera quimioterapia vía intravenosa.

Se administró subsecuentemente 1 quimioterapia 1 vez por semana durante 4 semanas consecutivas, con previos hemogramas los cuales no presentan ningún hallazgo relevante, encontrándose el hematocrito, plaquetas y leucocitos dentro de rango normal, con exclusión del último hemograma en el día 92 reportándose ligera leucopenia por linfopenia (ver tabla 3). Ante este hallazgo se administra la 4ª quimioterapia y se envía a casa el paciente medicado con cefalexina (25 mg kg vo 12 horas durante 10 días), y clindamicina (11 mg kg vo 12 hrs durante 10 días). La paciente en este periodo de quimioterapias no presento ninguna signología anormal, comía, bebía, orinaba y defecaba de manera normal.

Día 100, la paciente acudió a revisión, y realización de estudios de laboratorio y estudio radiográfico de tórax posteriores al primer ciclo de quimioterapia donde el

hemograma se observa una ligera desviación a la izquierda por un proceso inflamatorio, en la química sanguínea ligera hiperfosfatemia de 2.0 mmo/L (0.78 a 1.72) no significativa. Se realiza radiografías de tórax en las cuatro proyecciones se observó que disminuyó el tamaño de las masas observadas que son 5 masas pasando a un tamaño de 0.93, 0.21, 0.42, 0.27, 0.21 cm, reduciendo las nodulaciones por metástasis pulmonar en un promedio de 36.3% (ver imagen 9 y 10). No se ha observado avance, ni atelectasia pulmonar, por lo cual los resultados de la quimioterapia son alentadores y se decidió iniciar un segundo ciclo.

Día 113 se aplica una 5ª quimioterapia basada en el mismo protocolo a las mismas dosis ciclofosfamida, más 5- fluorouracilo. En la 6ª quimioterapia las anormalidades al hemograma previo observadas son ligera leucopenia por linfopenia, el resto de líneas celulares sin anormalidades (ver tabla 3). Y se inicia con terapia metronómica enviándose a casa con meloxicam a dosis reductora (0.2 mg kg vo 1 ocasión reduciendo a 0.1 mg kg vo cada 24 horas durante 4 días, posteriormente a 0.05 mg kg vo cada 24 horas durante 7 días, posteriormente a 0.025 mg kg vo 24 horas durante 30 días, posteriormente a 0.025 mg kg vo 48 horas hasta nueva indicación médica).

En el día 133 se presentó a revisión la paciente debido a que ha presentado una secreción vulvar blanquecina, sin mal olor, edema vulvar, galactorrea e hiperplasia de las glándulas mamarias y ligera disminución de peso 25.9 kg. Se realizó una citología vaginal informando bacterias del microbiota, células escamosas en 1%, superficiales en un 10% e intermedias en un 69% correspondiendo en una etapa no estrogénica (ver figura 9), así como se realizó nuevamente un estudio de ultrasonido de abdomen observando una masa con contenido anecoico de 3.28 cm de diámetro en la cabeza del bazo, así como una estructura de 4 cm de diámetro en el cuadrante abdominal caudal derecho siendo como diferenciales una neoplasia o hematoma esplénico, piometra de muñón y presencia de ovario remanente (ver figura 12).

Se envía medicada a casa con cabergolina (5 µg kg vo cada 24 horas durante 10 días), así como se solicitó la realización de estudio de electrocardiograma y estudios prequirúrgicos para realizar la laparotomía exploratoria y esplenectomía.

El día 198 a la interpretación del estudio de electrocardiograma se encontró un ritmo sinusal, las ondas, complejos y eje isoelectrico se encuentra dentro del rango normal (ver figura 13). Al estudio de presión arterial mediante oscilometría presentó normotensión PAS: 135 mm/Hg; PAD: 97 mm/Hg; PAM:104 mm/Hg. Se repite nuevamente estudio radiográfico de tórax y abdomen, observándose en tórax un agrandamiento de la silueta cardíaca del lado izquierdo correspondiendo al ventrículo izquierdo, así como se observa un ligero crecimiento de las nodulaciones en el parénquima pulmonar, por lo cual se solicitó un ecocardiograma (ver imagen 14 y 15).

A la interpretación del ecocardiograma, se observó un incremento del grosor del septo interventricular, pared del ventrículo derecho e izquierdo, así como un incremento en la fracción de acortamiento. La paciente no presentó signología clínica, y una remodelación cardíaca mínima por lo cual se clasifica en una clase B1 de acuerdo a la clasificación de fases de insuficiencia cardiaca congestiva por el Consensus Statements of the American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) (Keene, *et al.*, 2019). La recomendación es ejercicio moderado y monitoreo cardíaco mediante ecocardiograma y radiografías torácicas cada 6 meses (ver figura 16).

En las radiografías de abdomen se confirma lo observado en el estudio de ultrasonido observándose esplenomegalia, así como una masa radiopaca en el cuadrante abdominal caudal derecho de 7 x 4 cm, compatible con una masa y/o colecta uterina de posible remanente uterino y piometra de muñón (ver figura 17 y 18). A los estudios de hemograma, química sanguínea y urianálisis. Presentó ligera linfopenia asociada a esteroides endógenos, la química sanguínea sin alteraciones y en el urianálisis una densidad urinaria de 1.042, pH de 9, bacterias y cristales de estruvita 2+ asociado infección de vías urinarias.

El día 206 ingresó a quirófano para laparotomía exploratoria, el protocolo anestésico consistió en una premedicación de meloxicam (0.2 mg kg iv), buprenorfina (0.02 mg kg iv), sedación con ketamina (5 mg kg iv) más midazolam (0.3 mg kg iv), inducción con propofol (2 mg kg iv por minuto hasta inducción), y mantenimiento de la

anestesia con isofluorano (2%) más una infusión a ritmo constante transquirúrgica de ketamina (5 µg kg minuto iv), más lidocaína (50 µg kg minuto iv). Durante la laparotomía se encuentra el bazo con zonas congestionadas, 3 nódulos en la cabeza del bazo de 2 x 2.5 cm, y 2 masas de 2.5 cm, el cual se procede a realizar la esplenectomía total (ver figura 19 y 20).

Se observa la presencia de los dos ovarios, que presentan quistes, así como la presencia unida al ovario derecho de un cuerno uterino ligado con contenido de aspecto purulento, realizándose la ovariectomía (OVH), del cual se realiza citología del contenido donde se observó en su mayoría neutrófilos degenerados, fagocitando bacterias, abundantes bacterias intra y extracelulares, compatible con una inflamación supurativa séptica por piometra de muñón (ver figura 21 y 22).

Se realizó el cierre quirúrgico y debido a que presentaba una neoplasia en la glándula mamaria torácica craneal derecha se procede a realizar la mastectomía parcial. La paciente se recuperó sin complicaciones, y se mantiene hospitalizada durante 3 días, con una infusión constante de ketamina (5 µg kg minuto iv), más lidocaína (50 µg kg minuto iv durante 48 horas), tramadol (3 mg kg iv cada 8 horas), ceftriaxona (25 mg kg iv cada 12 horas) y clindamicina (11 mg kg iv cada 12 horas) (ver figura 25 y 26).

Se envió a casa al día 209 medicada con meloxicam a dosis reducción, tramadol y cefalexina a las dosis antes mencionadas, durante 5 y 10 días respectivamente. Las muestras de tejido se enviaron a histopatología (ver figura 23 y 24), así como los bloques de parafina con muestra de la glándula mamaria diagnosticada con carcinoma tubular para estudio de inmunohistoquímica para los receptores para receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y para progesterona.

El día 255 se realizó el reporte de histopatología reportándose de Bazo, como un hematoma esplénico secundario a congestión pasiva (ver figura 30 y 31). Ovarios, presencia de cuerpos lúteos, masa en piel de 1 cm como un hemangioma cutáneo (ver figura 34 y 35), y masa en glándula mamaria torácica craneal derecha como una hiperplasia lobulillar ambas masas de comportamiento benigno (ver figura 32 y

33). El resultado de inmunohistoquímica indica una inmunopositividad altamente para EGFR presente en receptores citoplasmáticos y nucleares en las células neoplásicas (ver figura 27), inmunopositividad moderada citoplasmática para VEGF (ver figura 28), y moderada para progesterona en receptores nucleares del 30 al 40% de las células neoplásicas (ver figura 29).

Este fin diagnóstico explica que la presencia de ovarios poliquísticos en su mayoría cuerpos lúteos estimularon la producción de progesterona induciendo factores de crecimiento, mutación al ADN de las células epiteliales y así el desarrollo de las células neoplásicas de glándula mamaria, originando así el carcinoma mamario. Además, la inmunopositividad a EGFR y VEGF son receptores de tirosín quinasa, causantes de la rápida invasión y metástasis a distancia, su presencia actualmente ayuda a establecer un plan terapéutico más específico al implementar inhibidores de tirosín quinasa como el fosfato de toceranib (Palladia® de Zoetis). Sin embargo, por motivos externos y su poca disponibilidad en el mercado, no permitieron introducirlo como terapéutico combinado con meloxicam en la terapia metronómica a largo plazo. Por lo que se continuó solo con meloxicam (0.025 mg kg vo cada 48 horas).

La paciente continuó con su medicación en casa, hasta que el día 338 informó que comenzó a presentar problemas de hematemesis e hiporexia con evolución de 1 día. Por lo que se suspendió el meloxicam y se trató la gastroenteritis por aines con omeprazol (1 mg kg vo 24 horas durante 10 días), más sucralfato (1 gramo total vo cada 12 horas durante 10 días), recuperándose sin complicaciones, cumpliendo un total de 225 días con meloxicam. La paciente hasta la fecha actual continua viva haciendo sus actividades normales en casa, hasta el momento con un tiempo de sobrevida de 995 días.

3. DISCUSIÓN

Los tumores de glándula mamaria se han descrito como la principal neoplasia que afecta a los perros, representando del 50 al 70% de todas las neoplasias, estimándose una incidencia de 257.7 casos por cada 100,000 hembras caninas (Sorenmo *et al.*, 2019). Se registran que del 50 al 60% de los tumores son malignos, y estos se clasifican de acuerdo al tejido de origen sea epitelial, mioepitelial o mesenquimal, características morfológicas, y esto da como resultado un pronóstico. La nueva clasificación histológica es propuesta por Goldschmidt *et al* (2011), los tumores de glándula mamaria se clasifican en neoplasias epiteliales malignas, neoplasias epiteliales de tipos especiales, neoplasias mesenquimales malignas, tumores mamarios mixtos malignos, hiperplasia y displasia (ver tabla 4).

Las neoplasias epiteliales malignas más frecuentes son el carcinoma *in situ* es un tumor epitelial con características de malignidad que no ha invadido la membrana basal, carcinomas simple (tubular, tubulopapilar, cístico papilar) anteriormente llamados adenocarcinomas, tal como se describió en el caso de este paciente siendo un carcinoma tubular es el tipo más frecuente de tumores de glándula mamaria en perros, tienen morfología ductal o tubular afectan al epitelio de revestimiento su grado de metástasis es elevado. El carcinoma sólido, comedocarcinoma, carcinoma inflamatorio, son carcinomas aplásicos no diferenciados, con características clínicas e histológicas de inflamación con abundante infiltrado de células inflamatorias, neoplásicas en los tejidos linfáticos y dérmicos subyacentes tienen una progresión clínica rápida y cuentan con el peor pronóstico (Goldschmidt *et al*, 2011).

Los carcinomas tubulares tienen mejor pronóstico y mayor tiempo de supervivencia. Las neoplasias benignas frecuentes son la ectasia ductual, hiperplasia lobular la cual se combina con una actividad secretora como es la lactación y el fibroadenoma (Sorenmo, 2003; Goldschmidt *et al*, 2011).

Los tumores mesenquimales más comunes se encuentran los fibrosarcomas y osteosarcomas siendo más común este último y su origen es metastásico. Los tumores mixtos se encuentran los mioepiteliales llamados mioepiteliomas malignos

o carcinomas de células fusiformes y carcinosarcomas los cuales tienen mal pronóstico causando metástasis en el primer año (Sleeckx *et al.*, 2011).

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de tumores mamarios se encuentran diferentes aspectos raciales, genéticos, edad, si son hembras esterilizadas, o si han sido expuestas a hormonales exógenos. El factor de riesgo principal es el no esterilizar a las hembras a una edad temprana, se describe que hembras con ovariectomía antes del primer celo (6 meses) presentan 0.5% de riesgo de desarrollo de tumores mamarios, entre el 2º y 3er celo el riesgo es de 8% y 26% respectivamente, posterior a los 2.5 años ya no hay una prevención (Sorenmo *et al.*, 2019).

La presentación de neoplasias es en un 99% en hembras, 1% en machos, se han descrito pocos casos en machos, el índice de malignidad es poco frecuente, y normalmente el tratamiento es solo quirúrgico, las causas son criptorquidismo, tumores de células de Sertoli y hermafroditismo (Arias *et al.*, 2015).

Las principales razas afectadas se incluyen el Cocker Spaniel, Poodle miniatura, Pointer, Pastor Alemán, Maltés, Yorkshire Terrier y Dachshund. Los tumores mamarios afectan principalmente a razas pequeñas correspondiendo en un 58%, y 25% en razas grandes. La edad frecuente de aparición de neoplasias se encuentra entre 9 a 11 años, el riesgo de aparición incrementa significativamente a partir de los 7 a 8 años (Henry, *et al.*, 2010; Cartagena, 2011).

La etiología del desarrollo de tumores mamarios es multifactorial, se asocia a factores hormonales y genéticos. La paciente se encuentra dentro del grupo de razas grandes, siendo de las menos frecuentes en ser afectadas por las neoplasias mamarias. Sin embargo, la principal causa que haya llevado al desarrollo de tumores mamarios es debido que presentó una ovariectomía incompleta donde se llevó a la sobreproducción de estrógenos y progesterona, iniciando la hiperplasia mamaria, y favoreciendo el desarrollo, proliferación de células neoplásicas por su asociación de inducción de mutaciones al gen p53 y las hormonas ováricas funcionan como factores mitóticos (ver figura 36).

Las hormonas ováricas como es estradiol que se encarga del desarrollo del epitelio ductual, progesterona encargada del desarrollo de los alveolos de la glándula mamaria y factores de crecimiento como la hormona de crecimiento y factores de crecimiento de insulina (IFG-1 y II) se asocian al desarrollo de carcinomas mamarios. Además, el incremento de progesterona lleva a una mayor producción de hormona del crecimiento, causando sobreexpresión de receptores de crecimiento de insulina en las células epiteliales de la glándula mamaria, su efecto proliferativo, desarrolla la hiperplasia de la glándula mamaria, creando así las condiciones para la proliferación neoplásica (Matos *et al.*, 2015). Además, las hormonas ováricas se han asociado a inducir la mutación del gen p53 (Sorenmo, *et al.*, 2019).

Las mutaciones genéticas llevan a un plegamiento anormal de cromosomas, daños al ADN, defectos en los sistemas de reparación del ADN principalmente a los genes hereditarios BRCA-1, BRCA-2, sus proteínas que codifican se encargan de la reparación de daños en el ADN, una sobreexpresión de la versión mutante lleva a un aumento de la tumorigénesis. Daños a genes supresores de tumores como p53, gen que codifica la proteína p53 encargada de la regulación del ciclo celular y la inducción de las vías de apoptosis en células con AND dañado e irreparable, se encarga de activar a p21 y p27 que son inhibidores de las quinasas dependiente de ciclinas en el ciclo celular, al detectar mutaciones que son irreparables, inhiben a las ciclinas (CDK1, 2 y 4) deteniendo el ciclo celular, en caso de no haber una reparación exitosa, se activan proteínas proapoptóticas como BAX y caspasas 3, 8 y 9, llevando a la apoptosis de las células neoplásicas. Las mutaciones en los genes supresores de tumores (p53) lleva a un mal funcionamiento del ciclo celular, no hay reparación del ADN, llevando a la evasión de la apoptosis y el desarrollo tumoral maligno (Kaszak *et al.*, 2018; Hyun *et al.*, 2017; Klopfleisch *et al.*, 2009).

Se ha detectado que los carcinomas mamarios causan la sobreexpresión de proteínas anti-apoptóticas como BCL2 y BCLX que evitan la acción de las caspasas eludiendo la apoptosis, facilitan la invasión y metástasis al sobreexpresar receptores de angiogénesis como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y receptor de

crecimiento epidérmico (EGFR) se encargan del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos estimulando la proliferación endotelial, adhesión celular, aumenta la permeabilidad microvascular favoreciendo que las células malignas escapen a los vasos sanguíneos y linfáticos (Stricker *et al.*, 2015; Klopffleisch *et al.*, 2011).

La signología clínica es la presencia de nódulos de tamaño variable en las glándulas mamarias, comúnmente son afectadas las glándulas inguinales, presentan enrojecimiento, zonas inflamadas, eritema en pezones y galactorrea. La paciente presentaba tumores mamarios en diferentes glándulas de tamaño variable. Esto es causado por la sobreproducción de progesterona en caso de los ovarios poliquísticos, llevando a una retroalimentación positiva hacia la hipófisis causando una producción de prolactina y así la presencia de galactorrea, la cual induce el desarrollo de tumores tanto benignos como malignos como ocurre en este caso. En tumores malignos con invasión local la linfadenomegalia axilar o inguinal es frecuente. Otras ocasiones se presentan placas extensas inflamadas, eritematosas y dolorosas en abdomen frecuente de carcinomas inflamatorios. En casos de metástasis a distancia presentan tos frecuente, dificultad respiratoria, fiebre, pérdida de peso, edematización de las extremidades consecuencia de síndromes paraneoplásicos (Cartagena, 2011; North *et al.*, 2009). Sin embargo, aunque la paciente presentara ya metástasis a distancia, nunca experimentó signología de síndromes paraneoplásicos.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes debe ser integral para la estadificación de la enfermedad, establecer la terapia terapéutica adecuada y tener un pronóstico de evolución. Una vez detectado un nódulo en las glándulas mamarias debe realizarse diagnóstico mediante citología de las masas individuales y puncionar los linfonodos adyacentes, que coinciden con su drenaje linfático.

Los criterios de malignidad en carcinomas mamarios son anisocitosis, macrocitosis, pleomorfismo, macrocariosis, anisocariosis, mitosis anormales y un patrón de cromatina grueso o condensado. Además, en neoplasias malignas se combina las células epiteliales con células inflamatorias con una presencia de baja a moderada, matriz extracelular osteoide moderada, y número variable de células

mesenquimales (tumores mixtos) (Allison *et al.*, 2014). Debe confirmarse el diagnóstico mediante histopatología que determina el diagnóstico definitivo en base al tipo celular, en este caso el carcinoma tubular o carcinoma ductual (anteriormente llamado adenocarcinoma). Y esto permite la estadificación histológica, la cual se basa en 3 grados: formación de túbulos, pleomorfismo nuclear y mitosis por 10 campos. Siendo grado I bien diferenciado, II moderadamente diferenciado, y grado III poco diferenciado, entre mayor incremento el número más pobre es el pronóstico (ver tabla 5 y 6) (Golddschmit *et al.*, 2011).

Debido a que los tumores malignos realizan metástasis a distancia se realiza una clasificación clínica TNM (tamaño del tumor, invasión a linfonodos y metástasis a distancia basada en 4 estadios (ver tabla 7) (Sorenmo, *et al.*, 2019). La paciente se clasifico en un estadio 4 (TNM) por metástasis a tórax y se clasifico histológicamente como un grado I (bajo grado) sin embargo la expresión de diferentes receptores y factores de proliferación modifican el comportamiento maligno esto independientemente de la diferenciación celular.

Debe realizarse estudios de imagen para detectar metástasis a distancia, los carcinomas mamarios los sitios más comunes que invaden por la vía hematogena y linfática son pulmones en un 83%, hígado en un 25%, pleura en un 22% y rara vez a bazo, riñones y glándulas adrenales (Gimenez *et al.*, 2010; Cartagena, 2011).

Para evaluar tórax el estudio radiográfico es el más utilizado, donde los signos comunes de metástasis es la presencia de estructuras radiopacas, las cuales se clasifican en: patrón intersticial estructurado, el cual permite diferenciar nodulaciones a partir de los 7 a 9 mm que invaden el parénquima pulmonar. Y patrón no estructurado, se diferencia por presentar anomalías causado por el exceso de líquidos combinado con nodulaciones de tamaños variables y no organizadas, sus limitaciones son debido a que no pueden detectarse neoplasias más pequeñas, y éstas son detectadas hasta mayor a los 3 meses de invasión metastásica (Thrall, 2013).

Para detectar invasión a órganos abdominales, se emplea más comúnmente la ecografía abdominal que permite la diferenciación de estructura nodulares

hiperecoicas en hígado, bazo y riñones. Los estudios de imagen avanzada utilizada comúnmente para diagnóstico de metástasis incluye la tomografía axial computarizada que ofrece mejores ventajas que las radiografías convencionales, una mayor calidad de imagen, detección de masas de menor tamaño de 1 a 5 mm, mayor cantidad y la opción de reconstrucción en 3D (Lattimer *et al.*, 2010).

Actualmente la vanguardia de la detección de metástasis es la tomografía por emisión de positrones, permite a través de un radiofármaco (fluoro-2-desoxiglucosa) el mapeo y hallazgos de sitios con alto metabolismo por consumo de glucosa característica común de las células neoplásicas (LeBlanc *et al.*, 2010).

Sin embargo, los estudios diagnósticos actuales es el uso de biomarcadores de los tumores de glándula mamaria, son proteínas que pueden medirse en sangre o en el tejido tumoral, su importancia en medicina veterinaria es la de proporcionar información del comportamiento biológico del tumor, diagnóstico temprano, seguimiento y pronóstico del cáncer de mama (ver tabla 8). Además, actualmente permite elaborar terapias específicas para ciertos receptores. Los biomarcadores se clasifican en: biomarcadores de proliferación y apoptosis destacando Ki-67 es el más utilizado puede detectarse a través de test de ELISA en suero sanguíneo su presencia indica mal pronóstico y mayor índice de proliferación celular (Kaszak *et al.*, 2018). Proteína p53 su mutación genética desempeña un papel de oncogén, su investigación en hembras con carcinomas mamarios ha detectado que la versión mutante se sobreexpresa en carcinomas (Kim *et al.*, 2017).

Biomarcadores de angiogénesis los más comunes son receptores transmembranales de tirosín quinasa como VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), EGFR (receptor de factor de crecimiento epidérmico), se encargan de la angiogénesis, proliferación endotelial, migración celular y el incremento de la permeabilidad vascular (Klopfleisch *et al.*, 2011). Se detectaron en tejido tumoral en un estudio a través del análisis de 61 neoplasias en hembras caninas, a través de la inmunohistoquímica y el marcaje tumoral con la proteína CD31, su positividad se ha detectado en altas tasas de sobreexpresión en tumores mamarios de alto grado,

se asocia principalmente a carcinomas tubulares y la presencia de estos biomarcadores indica mal pronóstico y rápida metástasis (Carvalho *et al.*, 2013).

Otros marcadores es HER-2 se ha evaluado su sobreexpresión de ARNm en carcinomas mamarios de alto grado correspondiendo al 30% de los casos, se detecta a través de inmunohistoquímica, PCR y su presencia favorece la inhibición a través de anticuerpos monoclonales que se han empleado en humanos (Damasceno *et al.*, 2016). Y biomarcadores de la inflamación como COX-2 su expresión se relaciona a crecimiento, angiogénesis y reacción inflamatoria, para su inhibición se utilizan inhibidores de COX-2 (meloxicam y piroxicam) inhibiendo la proliferación celular (Matos *et al.*, 2015).

Para el diagnóstico molecular mediante inmunohistoquímica del caso, se emplearon solamente 3 biomarcadores, por su disponibilidad en el mercado siendo receptor de progesterona, receptor para el factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR) y factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), presentando un inmunopositividad citoplasmática y nuclear moderada para progesterona del 30 al 40% del total de las células, inmunopositividad citoplasmática y nuclear moderada para VEGF, y una alta inmunopositividad para EGFR, lo cual explica el desarrollo tumoral por una sobreexpresión de receptores de progesterona, llevando a la inducción de mutaciones y mitosis celular causado por una retroalimentación positiva por la presencia de cuerpos lúteos. La presencia de los receptores de tirosín quinasa indican que, aunque el tumor era de bajo grado, causó una rápida metástasis por el crecimiento vascular, y esto permite establecer una terapéutica específica con inhibidores de tirosín quinasa.

El tratamiento de elección en tumores mamarios caninos es quirúrgico. La mastectomía se planea de acuerdo a la ubicación de los tumores y su drenaje linfático y venoso (ver figura 37).

En caso de tumores en glándulas torácicas, se retira la glándula mamaria 1, 2 y 3 junto con los linfonodos axilares, en tumores de glándulas abdominales e inguinales se retiran las glándulas 3, 4, 5 y el linfonódo inguinal, en casos de presentar varios nódulos mayores a 1 cm en la glándula 3ra, glándulas abdominales y torácicas es

recomendable la mastectomía en cadena unilateral, si presenta en la otra cadena, debe retirarse con un espacio de 4 a 6 semanas, los bordes quirúrgicos deben ser amplios de 2 a 3 cm de piel, en caso de escisiones incompletas el riesgo de presentar nuevos tumores malignos es de un 58%, la esterilización previene el desarrollo de nuevos tumores benignos, los tiempos de supervivencia son para escisión incompleta de 15.5 meses, escisión histológica completa de 22.8 meses y mastectomía unilateral 872 días (Nimwegen *et al.*, 2012; Thomson *et al.*, 2012; Sorenmo, *et al.*, 2019).

La quimioterapia es el tratamiento sistémico complementario a la mastectomía, esta se establece de acuerdo al grado histológico del tumor. Se clasifican tanto en terapias citotóxicas, como en terapias dirigidas (ver tabla 9). Entre los fármacos utilizados como monoterapia se encuentra la doxorrubicina (30 mg/m²/ intervalos de 21 días/ 5 aplicaciones), o mitoxantrona (5-6 mg/m²/ 5 aplicaciones) y Docetaxel (30 mg/m²/ intervalos de 21 días/ 5 aplicaciones) (Simon *et al.*, 2006). Es necesario evitar la toxicidad desarrollada por doxorrubicina, por su potencial cardiotóxico de hasta 15.4% en perros de razas grandes, evitando dosis acumulativas mayores a >180 mg/m² (Hellman *et al.*, 2019; Pellin *et al.*, 2016).

Su efectividad es variable detectándose casos de supervivencia en hembras con carcinomas mamarios grado III y IV, un tiempo de supervivencia de 347 días para monoterapia con doxorrubicina, y hasta 1,139 días para la combinación de mitoxantrona más carboplatino (Cartagena, 2011).

Para este caso se decidió la implementación de 5-fluorouracilo (150 mg/m²/iv) más ciclofosfamida (100 mg /m²/iv), se administró en infusión a ritmo constante en intervalos de 40 minutos, cada uno 1 vez por semana, durante 4 semanas. Una vez terminado el primer ciclo y observar una adecuada respuesta, se aplicó 3 semanas posteriores 2 quimioterapias más, las cuales se suspendieron al detectar piometra de muñón, neoplasia esplénica y someterse a la paciente a una laparotomía exploratoria.

Karayannopoulou *et al.*, (2001), evaluó la efectividad de 5-fluorouracilo y ciclofosfamida, en dos grupos de 6 hembras con carcinoma mamario grado III y IV,

el grupo a) solo mastectomía, b) mastectomía y quimioterapia. Los pacientes mostraron una supervivencia del 100% a los 2 años posterior al diagnóstico para el grupo con quimioterapia y 28% para el grupo de cirugía sola con una (P <0.001). Se realizó un estudio retrospectivo del 2000 al 2016 donde se evaluó la utilización de varios quimioterapéuticos adyuvantes a la cirugía, en pacientes con carcinoma mamario grado III y IV, evaluándose diferentes quimioterapéuticos, los que mostraron un mayor tiempo de supervivencia son 5- fluorouracilo, ciclofosfamida, carboplatino, desmopresina e inhibidores de COX-2, el tiempo de supervivencia medio fue para doxorubicina, docetaxel y mitoxantrona. El tiempo de supervivencia en carcinomas grado III y IV fue de cirugía sola 349 días, 5-fluouroracilo y ciclofosfamida mayor a 24 meses, mitoxantrona más carboplatino de 1,139 días y doxorubicina 347 días (Karayannopoulou *et al.*, 2016).

Actualmente el tratamiento de carcinoma mamario se ha enfocado en terapias dirigidas, consistiendo en la inhibición de biomarcadores de las células neoplásicas. La aglepristone es un fármaco utilizado en carcinomas mamarios de bajo grado, al inhibir los receptores de progesterona, su efecto es la reducción del tamaño del tumor y disminuye la proliferación de los carcinomas mamarios. Se utilizó en un grupo de hembras no esterilizadas previamente a la cirugía comparadas con carcinoma mamario positivo a receptores de progesterona confirmado mediante inmunohistoquímica. Los resultados demostraron que la expresión de receptores disminuyo significativamente (P <0.05) con respecto al grupo placebo, mayor al 20% de supresión en el 61.5% de los tumores tratados se determinó que las hembras tratadas, incremento el tiempo de supervivencia y tiempo libre de enfermedad (Guil *et al.*, 2011; Guil *et al.*, 2017).

La inmunoterapia se ha descrito en humanos con resultados beneficiosos para el tratamiento de carcinomas mamarios, los fármacos que se han probado en perros se encuentran el trastuzumad y cetuximab en estudio preclínicos demostrando una terapia prometedora en caninos, son anticuerpos monoclonales que se encargan de inhibir la expresión de HER-2 (Kaszak *et al.*, 2018).

El grupo más grande de fármacos dirigidos son los inhibidores de tirosín quinasa encargados de inhibir a VEGF(ver tabla 10). Se han empleado en carcinoma mamarios, incrementando notablemente su tiempo de sobrevivencia entre los fármacos más utilizados son el fosfato de toceranib e imatinib, son una buena opción terapéutica en neoplasias metastásicas (London, 2009). Se han empleado otros fármacos en estudios *in vitro* la utilización de rivoceranib un nuevo inhibidor selectivo del receptor VEGFR, en líneas celulares de tumores mamarios, se demostró que inhibe el crecimiento celular, detiene el ciclo celular en G1, induce la apoptosis, y disminuye significativamente ($P < 0.001$) el VEGFR fosforilado, ejerciendo su efecto antitumoral (Jeong *et al.*, 2019). Otro inhibidor selectivo de VEGFR es apatinib utilizado *in vitro* se demostró que inhibe la migración e invasión celular mediada por VEGF en diferentes líneas celulares de carcinomas empleado en el colangiocarcinoma y carcinoma hepatocelular en humanos (Huang *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2018).

En medicina veterinaria se empleó en 2 grupos de 15 hembras caninas y 17 felinas con carcinoma inflamatorio y carcinoma mamario grado III respectivamente del 2012 al 2015. El tratamiento en caninos se utilizó fosfato de toceranib (2.6 mg/kg cada 48 horas) combinado con carprofeno (4.25 mg/kg cada 24 hrs), con una respuesta clínica satisfactoria del 64%, y un tiempo de supervivencia de 90 días. En el grupo de gatas con carcinoma mamario el tratamiento fue con doxorubicina cada 21 días, 5 aplicaciones. Posteriormente se continuo con fosfato de toceranib, con una respuesta clínica del 52.4%, un intervalo libre de enfermedad de 91 días y tiempo de supervivencia de 145 días (Borrego, 2016).

En la paciente al debido desabasto de medicamentos oncológicos, no se agrego fosfato de toceranib a la terapia metronómica combinada con inhibidores de COX-2. El tratamiento se basó en 6 quimioterapias con 5- fluorouracilo (150 mg/m²) y ciclofosfamida (100 mg/m²). Posteriormente el uso crónico de meloxicam a dosis reducción.

Las únicas complicaciones desarrolladas fueron signos gastrointestinales, anorexia y hematemesis, la cual se soluciono retirando el medicamento y tratando la

signología con omeprazol y sucralfato. La respuesta clínica de la paciente fue satisfactoria sin desarrollar síndromes paraneoplásicos, ni dificultad respiratoria, así como una disminución del tamaño de las nodulaciones en tórax por metástasis pulmonar. Hasta la publicación de este caso, la paciente continua viva con un tiempo de supervivencia de 995 días, lo cual coincide con los hallazgos y efectividad reportados por Karayannopoulou *et al.*, (2016).

Como se describe en el caso, la paciente se le realizó una esplenectomía secundaria a la detección de nodulaciones extendidas en el cuerpo y cabeza del bazo, ante diagnósticos previos de neoplasias malignas y sospecha de metástasis a bazo, se decidió la esplenectomía total, teniendo como diagnóstico histopatológico un hematoma esplénico.

Los perros de una edad media de 10 años, principalmente razas grandes como Golden Retriever, Pastor Alemán, Labradores, Rottweiler. Las principales masas esplénicas son neoplasias malignas en un 62.4% la principal es el hemangiosarcoma (55.2%), leiomiosarcoma (3.2%), sarcoma histiocítico (2.4%). De las lesiones benignas 37.6%, se encuentra la hiperplasia nodular (21.6%) y el hematoma esplénico (8.8%) (Leyva, *et al.*, 2018).

Los hematomas esplénicos son la segunda lesión benigna más común de un tamaño de 2 a 15 cm localizados, ocasionados por el sangrado en la pulpa roja y confinado por la cápsula esplénica, su etiología se debe a 1) trauma, 2) hiperplasia nodular, 3) neoplasias vasculares (hemangioma o hemangiosarcoma). Sin embargo, muchas son de origen desconocido (Fry, *et al.*, 2012). Como sucede con la paciente se descarto una lesión metastásica, y no se encontró evidencias de hiperplasia nodular, no hay historia de traumatismo, siendo como hipótesis un proceso de congestión pasiva causo su lento desarrollo, el cual al ser extirpado no ocasiona complicaciones a futuro.

4. CONCLUSIONES

El uso combinado de mastectomía, fármacos como 5- fluorouracilo, ciclofosfamida y uso crónico de inhibidores de COX-2 resulto es ser un tratamiento eficaz que detenga la proliferación celular e incluso disminuya el tamaño tumoral aún en pacientes con enfermedad metastásica, incrementando así el tiempo de sobrevida y la calidad de vida.

Es necesario mayores investigaciones para conocer a largo plazo la efectividad de terapias dirigidas mediante el diagnóstico de biomarcadores, e implementar las terapias contra receptores membranales de proliferación celular como los inhibidores de tirosín quinasa y anticuerpos monoclonales, así como evaluar su efectividad y seguridad en combinación con terapias citotóxicas convencionales.

La prevención mediante ovariectomía de hembras antes del primer celo, es el método actual más efectivo para prevenir los tumores de glándula mamaria.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Allison, R.W. Valenciano, A.C. Cowell, R.L. *et al.* Cowell & Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat. 4ª edición. Ed Elsevier. New York. 110-117 pp.
2. Arias, J. Paredes E. Torres C, G. 2015. Carcinoma Mamario en un Canino Macho: Caracterización Clínica e Inmunohistoquímica. Revista Archivos de Medicina Veterinaria. (47): 111-115.
3. Borrego-Massó, J.F. 2016. Fosfato de Toceranib (Palladia®) como Nueva Terapia en Tumores Mamarios Caninos y Felinos (Tesis Doctoral). Departamento de Ciencias Biomédicas. Universidad Cardenal Herrera. Valencia, España. 67-99 pp.
4. Cartagena-Albertus, J.C. 2011. Oncología Veterinaria: Manuales Clínicos por Especialidades. 1ª edición. Ed Servet. Madrid, España. 117-133 pp.

5. Damasceno, K.A. Ferreira, E. Estrela-Lima, A. *et al.* 2016. HER-2 and EGFR mRNA Expression and Relationship with Versican in Malignant Matrix-Producing Tumors of the Canine Mammary Gland. PLOS ONE. 11 (8): 1-18.
6. Fry, M.M. McGavin, M:D. 2012. Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5^a ed. Ed Elsevier. Missouri, USA. 737-742 pp.
7. Goldschmidt, M. Peña, L. Rasotto, R., *et al.* 2011. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. Veterinary Pathology. 48 (1): 117-131.
8. Guil-Luna, S. Sánchez-Céspedes, R. Millán, Y. *et al.* 2011. Aglepristone Decreases Proliferation in Progesterone Receptor-Positive Canine Mammary Carcinomas. Journal of Veterinary Internal Medicine. 25 (3): 518-523.
9. Guil-Luna. S. Millán, Y. Andres, J. *et al.* 2017. Prognostic Impact of Neoadjuvant Aglepristone Treatment in Clinicopathological Parameters of Progesterone Receptor-Positive Canine Mammary Carcinomas. Veterinary Comparative Oncology. 15 (2): 391-399.
10. Hallman, B.E. Hauck, M.L, Williams, L.E. *et al.* 2019. Incidence and Risk Factors Associated with Development of Clinical Cardiotoxicity in Dogs Receiving Doxorubicin. Journal of Veterinary Internal Medicine. 33 (2): 783-791.
11. Henry, C. J. Higginbotham, M.L. 2010. Cancer Management in Small Animal Practice. 1^a edición. Ed Elsevier. Canadá. 275-280 pp.
12. Horta, R.S. Figueiredo, M.S. Lavalley, G.E. *et al.* 2015. Surgical Stress and Postoperative Complications Related to Regional Mastectomy in Dogs. BMC Acta Veterinaria Scandinavica. 57 (1): 34.
13. Huang, M. Huang, B. Li, G. *et al.* 2018. Apatinib afecta la Proliferación Celular, la Invasión Mediada por VEGF mediante el bloqueo de las vías VEGFR-2, RAF, MEK, ERK, PI3K, AKT en las células de Colangiocarcinoma. BMC Gastroenterology. (18): 169-178.
14. Jeong-Ha, L. Qiang, L. Ju-Hyun A. *et al.* 2019. Antitumor Activity of Rivoceranib. Against Canine Mammary Gland Tumor Cell Lines. Journal Anticancer Research. (39): 5483-5494.

15. Karayannopoulou, M. Kaldrymidou, E. Constantinidis, T.C. *et al.* 2001. Adjuvant Post-Operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* (48): 85-96.
16. Karayannopoulou, M. Lafioniatis, S. 2016. Recent Advances on Canine Mammary Cancer Chemotherapy: A Review of Studies from 2000 to Date. *Revue de Médecine Vétérinaire.* (167): 192-1002.
17. Kaszak, I. Ruszczak, A. Kanafa, S. *et al.* 2018. Current Biomarkers of Canine Mammary Tumors. *Acta Veterinaria Scandinavia.* 60 (66): 1-28.
18. Keene, B.W. Atkins, C.E. Bonagura, J.D. *et al.* 2019. ACVIM Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine.* (33): 1127-1140.
19. Klopffleisch, R. Gruber, A.D. 2009. Differential Expression of Cell Cycle Regulators p21, p27 and p53 in Metastasizing Canine Mammary Adenocarcinomas Versus Normal Mammary Glands. *Research in Veterinary Science.* (87): 91-96.
20. Klopffleisch, R. Von Euler. H. Sarli, G. 2011. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease. *Veterinary Pathology.* 48 (1): 98-116.
21. Leyva, F.J. Loughin, C.A. Dewey, C.W. *et al.* 2018. Histopathologic characteristics of biopsies from dogs undergoing surgery with concurrent gross splenic and hepatic masses: 125 cases (2012-2016). *Journal BMC Research Notes.* 11 (122): 1-5.
22. London, C.A. 2009. Tyrosine Kinase Inhibitors in Veterinary Medicine. *Topical Review.* 24 (3): 106-112.
23. Matos, A.J.F. Santos, A.A. 2015. Advances in the Understanding of the Clinically Relevant Genetic Pathways and Molecular Aspects of Canine Mammary Tumours: Part 1. Proliferation, Apoptosis and DNA Repair. *The Veterinary Journal.* (4): 1-32.
24. Nimwegen, S.V. Kirpensteijn, J. Tobias, K.M. *et al.* 2012. *Veterinary Surgery Small Animal.* 1^a ed. Ed Elsevier. St. Louis, USA. 1321-1327 pp.

25. North, S. Banks, T. 2009. Introduction to Small Animal Oncology. 1ª edición. Ed Elsevier. New York. 149-156 pp.
26. Rossi, F. Sabattini, S. Vascellari, M. *et al.* 2018. The Impact of Toceranib, Piroxicam and Thalidomide with or Without Hypofractionated Radiation Therapy on Clinical Outcome in Dogs with Inflammatory Mammary Carcinoma. *Veterinary Comparative Oncology*. 16 (4): 497-504.
27. Salas, Y. Márquez, A. Díaz, D. *et al.* 2015. Estudio Epidemiológico de los Tumores Mamarios en Hembras Diagnosticadas Durante el Período 2002-2012: un Problema de Salud Animal en Aumento. *PLOS ONE*. 10 (5): 1-10.
28. Simon, D. Schoenrock, D. Baumgärther, W. *et al.* 2006. Postoperative Adjuvant Treatment of Invasive Malignant Mammary Gland Tumors in Dogs with Doxorubicin and Docetaxel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. (20): 1184-1190.
29. Smeets, N. Rooster H. Veldhuis, EJB., *et al.* 2011. Tumores Mamarios Caninos, una Descripción General. *Journal Reproduction Domestic Animals*. (46): 1112-1131.
30. Sorenmo, K. 2003. Canine Mammary Gland Tumors. *The Veterinary Clinics Small Animal Practice*. (33): 573-596.
31. Sorenmo, K. Vail, D. M. Thamm, D. H., *et al.* 2019. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 6ª edición. Ed Elsevier. New York, USA. 604-620 pp.
32. Stricker, T. Kumar, V. 2015. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 9ª edición. Ed Elsevier. Barcelona, España. 273-296 pp.
33. Thomson, M.J. Britt, T.A. Kudnig, S.T. *et al.* 2012. *Veterinary Surgical Oncology*. 1ª edición. Ed Wiley- Blackwell. Iowa, USA. 344-349 pp.
34. Thrall, D.E. 2013. *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology*. 6ª edición. Ed Elsevier. New York. 620-629 pp.
35. Yang, C. Qin, S. 2018. Apatinib se dirige a las Células Tumoraes y Endoteliales en el Carcinoma Hepatocelular. *Cancer Medicine*. 7 (9): 4570-4583).

6. ANEXOS

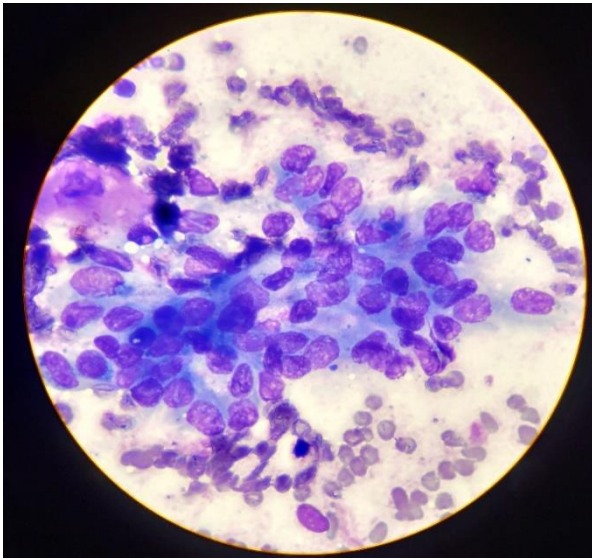


Figura 1. Tumor quístico mixto de aspecto maligno. Donde se evidencian células de aspecto epitelial, con moderada anisocitosis, anisocariosis, y nucleolos prominentes. Y macrófagos fagocitando hemosiderina.

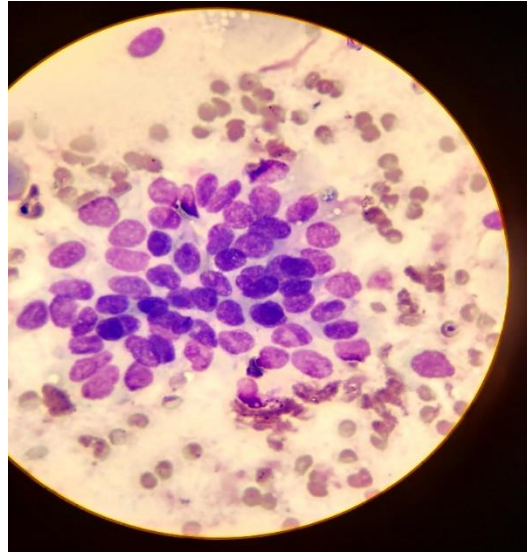


Figura 2. Tumor quístico mixto de aspecto maligno. Se evidencian abundantes células de aspecto epitelial, con moderada anisocitosis, anisocariosis, y nucleolos prominentes.

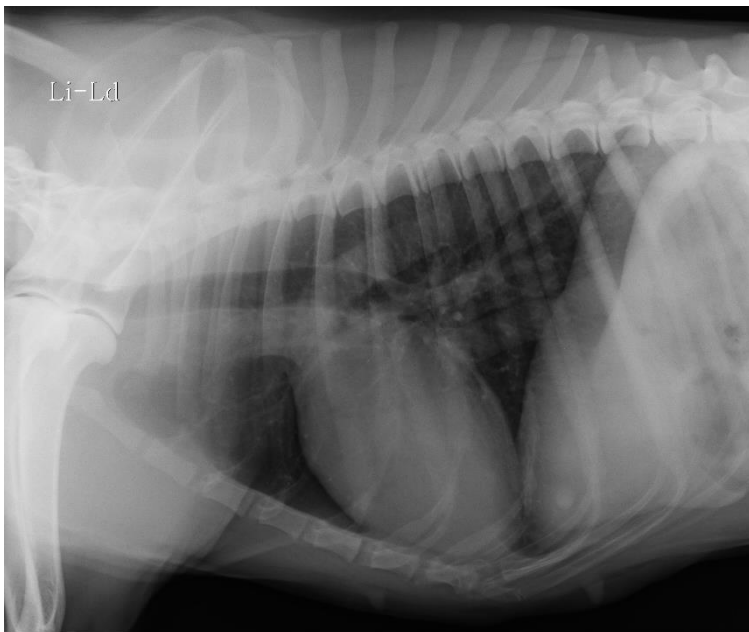


Figura 3. Radiografía de tórax, proyección Li-Ld. 20 cm, 68 Kv. Se observa una reacción linfoide de los linfonodos bronquiales, así como 2 masas de 1 cm en el lóbulo diafragmático izquierdo y 3 masas de 0.5 cm en el lóbulo craneal.

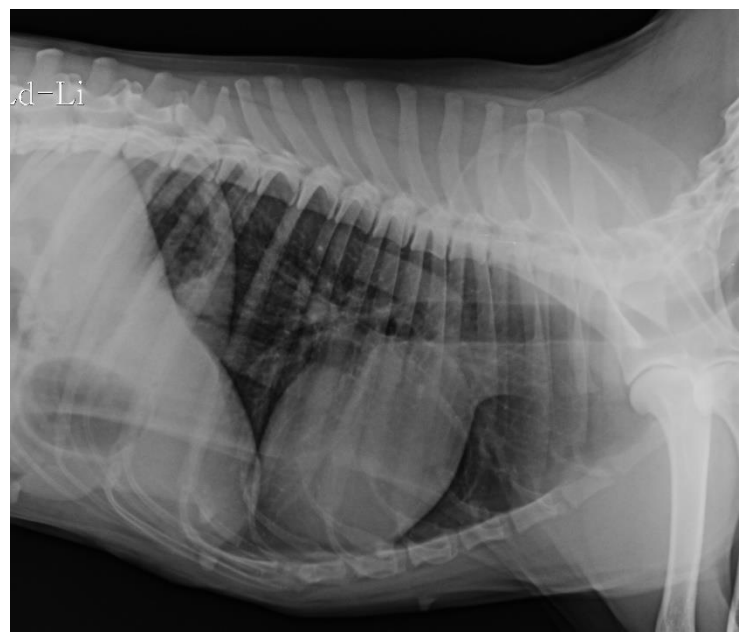


Figura 4. Radiografía de tórax, proyección Ld-Li. 20 cm, 68 Kv. Se observa una reacción linfoide de los linfonodos bronquiales, y un patrón intersticial estructurado con 2 masas de 1.3 cm, y 3 masas de 0.5 cm en el lóbulo medial derecho.

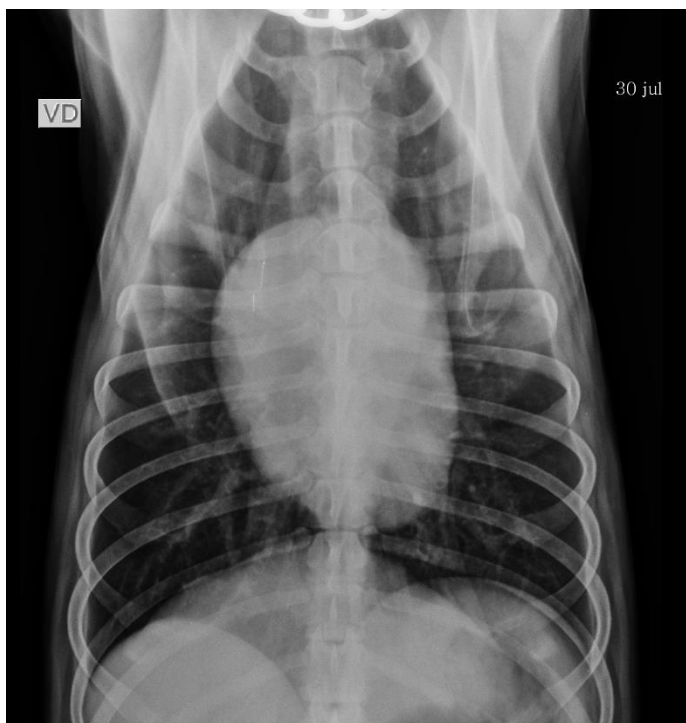


Figura 5. Radiografía de tórax, proyección V-D. 20 cm, 70 Kv. Se observa un patrón estructurado intersticial descrito en las figuras anteriores.

ANALITO	UNIDADES	RESULTADO	VALOR DE REF. PERRO
Hematocrito	L/L	0.49	0.37 - 0.55
Eritrocitos	$10^{12}/L$	7	5.5 - 8.5
Plaquetas	$10^9/L$	188	160 - 700
Leucocitos	$10^9/L$	5	6.0 - 17
Neutrófilos seg.	$10^9/L$	3.5	3.0 - 11.5
Neutrófilos banda	$10^9/L$	0.1	0 - 0.3
Linfocitos	$10^9/L$	0.1	1.0 - 4.8
Monocitos	$10^9/L$	0.1	0.1 - 0.14
Basófilos	$10^9/L$	0	Raros
Eosinófilos	$10^9/L$	1.2	0.1 - 0.9

Tabla 1. Hemograma prequirúrgico de la paciente. Se observa leucopenia por linfopenia asociado a proceso inflamatorio mal controlado, esteroides endógenos y eosinofilia por destrucción tisular asociado al proceso neoplásico.

ANALITO	UNIDADES	RESULTADO	VALOR DE REF. PERRO
Colesterol	mmol/L	6.2	3.12 - 6.18
ALT	U/L	73	< 70
Fosfatasa alcalina	U/L	169	17 - 111
Proteínas totales	g/L	72	53 - 70
Albumina	g/L	30.5	31 - 42
Globulinas	g/L	41.5	19 - 36
Relación A/G	Calculado	0.73	0.9 - 2.1
Calcio	mmol/L	3	2.32 - 2.85
Fósforo	mmol/L	0.8	0.93 - 1.67

Tabla 2. Bioquímica sanguínea de la paciente. Se observa ligero hipercolesterolemia transitoria, aumento de ALT y fosfatasa alcalina de origen hepático o medicamentoso, hipoproteínemia por hiperglobulinemia por proceso inflamatorio activo.



Figura 6. Paciente con sonda de alimentación fenestrada para la administración continua de lidocaína local sobre la herida quirúrgica, como terapia analgésica multimodal.



Figura 7. Fármacos antineoplásicos utilizados. Izquierda ciclofosfamida solución inyectable 200 mg. Y al derecha 5-fluorouracilo solución inyectable 250 mg.

ANALITO	UNIDADES	VALOR DE REF.	1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	CONTROL
Hematocrito	L/L	0.37 - 0.55	0.52	0.53	0.54	0.51	0.51	0.53	0.52
Eritrocitos	10 ¹² /L	5.5 - 8.5	7.4	8.2	8.3	7.1	7.3	7.9	7.7
Hemoglobina	g/L	120 - 182	169	180	179	163	166	178	170
Plaquetas	10 ⁹ /L	160 - 700	222	468	540	248	412	222	422
Leucocitos	10 ⁹ /L	6.0 - 17.0	8	6	8.2	4.6	8.3	5.2	6.5
Neutrófilos seg.	10 ⁹ /L	3.0 - 11.5	5.4	4.5	6.2	4.6	6.4	4.1	5.1
Neutrófilos banda	10 ⁹ /L	0 - 0.3	0.1	0.1	0.1	0.3	0.4	0.3	0.3
Linfocitos	10 ⁹ /L	1.0 - 4.8	1.4	1	1.1	0.5	1.4	0.7	1
Monocitos	10 ⁹ /L	0.1 - 1.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Eosinófilos	10 ⁹ /L	0.1 - 0.9	1	0.4	0.7	0.2	0.2	0.1	0.1
Basófilos	10 ⁹ /L	Raros	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 3. Hemogramas de la paciente, realizados previos a cada quimioterapia. El último hemograma reportado como control se realizó 1 semana posterior a la última quimioterapia.



Figura 8. Paciente recibiendo su primera quimioterapia.

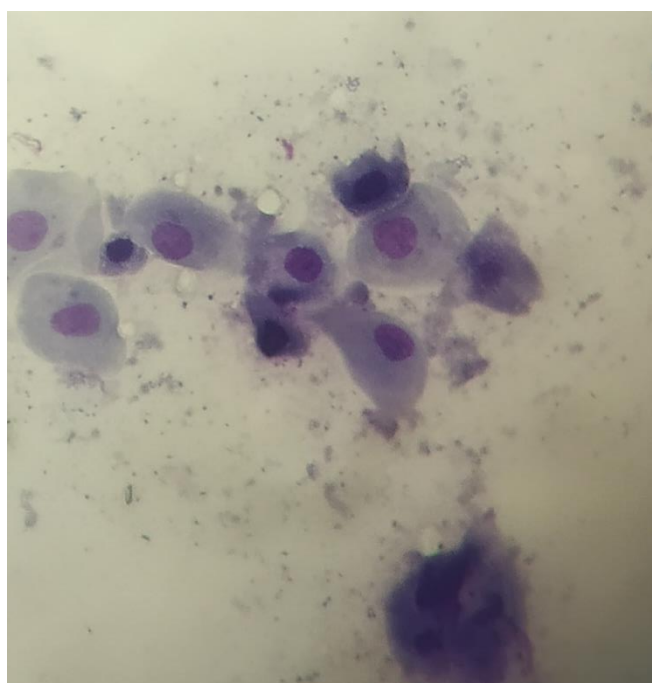


Figura 9. Citología vaginal, se observan en su mayoría células intermedias, compatible con etapa no estrogénica.

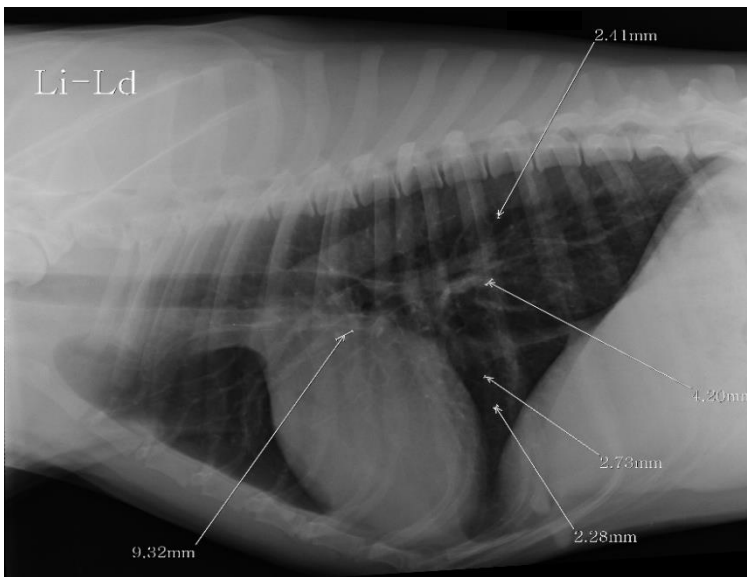


Figura 10. Radiografía de tórax, proyección Li-Ld. En el día 100. Posterior al tratamiento de quimioterapia, se observa una disminución de los nódulos en un 36.3%.

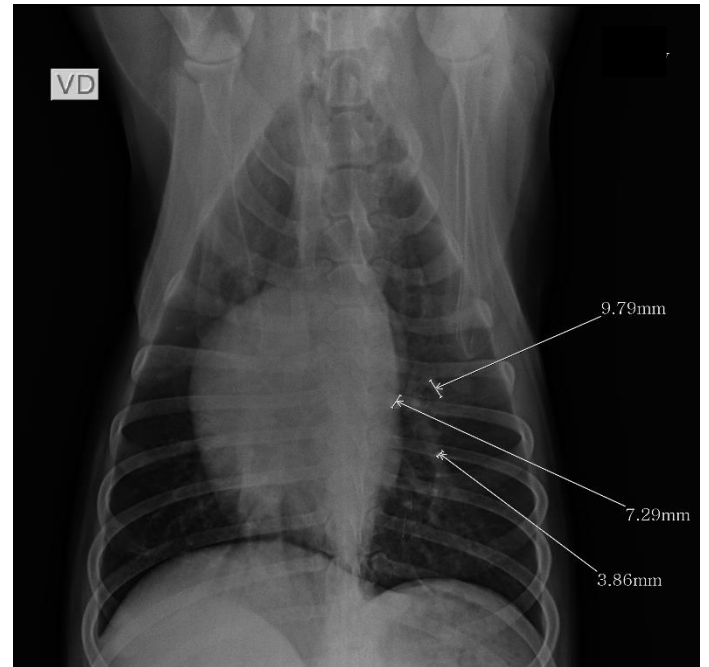


Figura 11. Radiografía de tórax, proyección V-D. En el día 100. Posterior al tratamiento de quimioterapia.

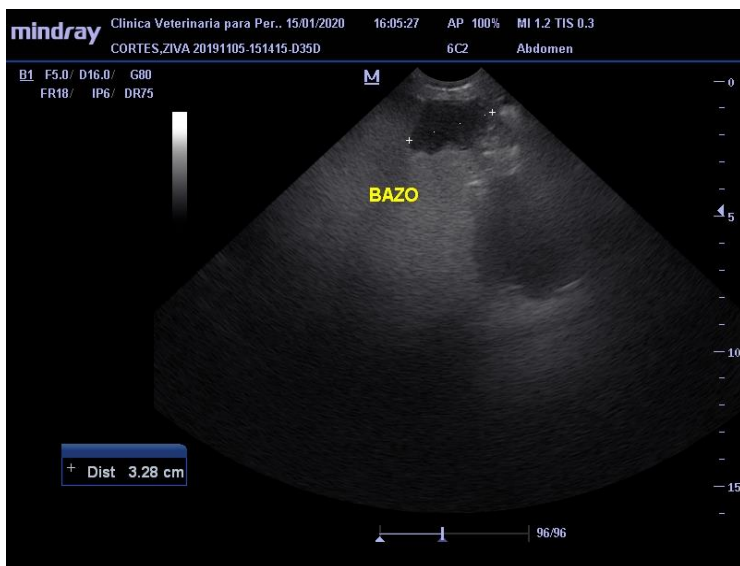


Figura 12. Ultrasonido abdominal. Se observa una estructura hipoeoica en la cabeza del bazo de 3.28 cm de diámetro, compatible con un hematoma o neoplasia esplénica

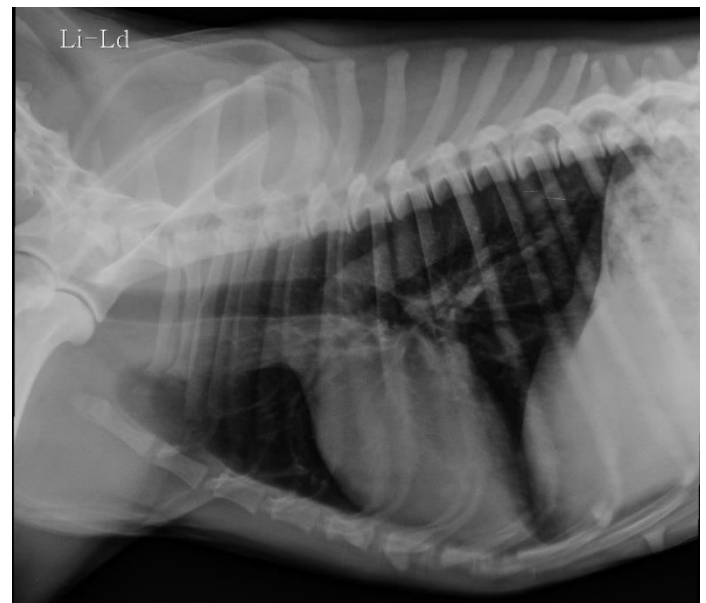


Figura 14. Día 198 radiografía de tórax proyección Li-Ld, se observa un agrandamiento de la silueta izquierda del corazón.



Figura 15. Día 198, radiografía de tórax proyección D-V. Se aprecia agrandamiento de la silueta izquierda del corazón.



Figura 17. Radiografía de abdomen, proyección Li-Ld. Se observa ligera esplenomegalia, así como una estructura radiopaca en el cuadrante abdominal caudal.

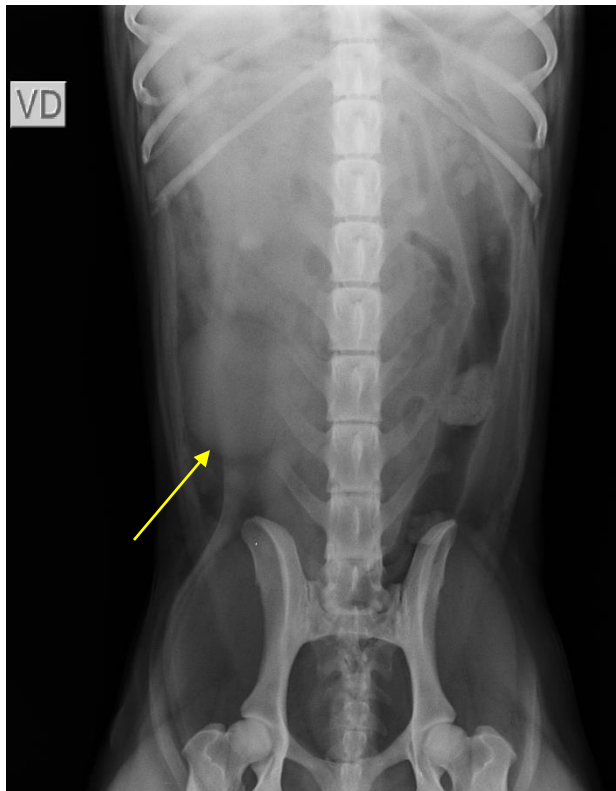


Figura 18. Radiografía de abdomen, proyección V-D. Se observa una estructura radiopaca 7 x 4 cm, en el cuadrante abdominal caudal derecho, siendo compatible con una colecta uterina, con diagnóstico diferencial de neoplasia o piometra de muñón.

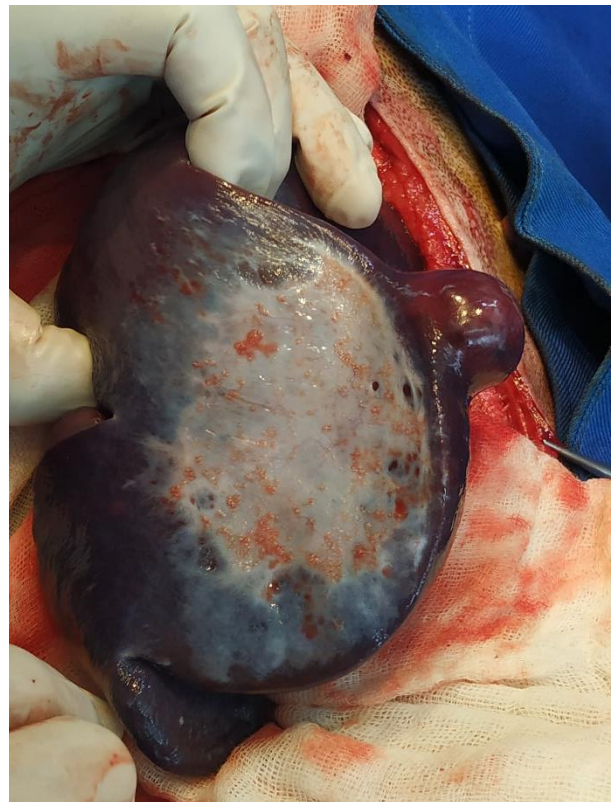


Figura 19. Nódulo en bazo, hallazgo a la laparotomía exploratoria, diagnosticado como un hematoma esplénico. Con áreas hemorrágicas extendidas.

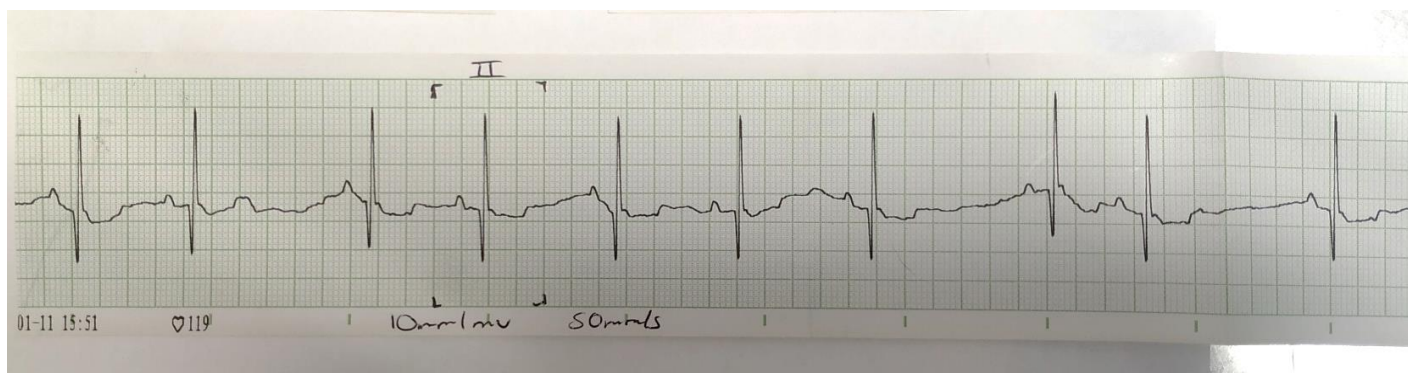


Figura 13. Electrocardiograma derivada II, a 10 mm/mV, 50 mm/S. Se aprecia un ritmo sinusal, frecuencia cardiaca normal de 119 latidos por minuto. Las ondas y complejos sin anormalidades.

MVZ

RESULTADOS (mm):

PARÁMETRO	VALORES DEL PACIENTE	VALORES NORMALES 25.9 KG		RESULTADO
GSI _s	15.2	14.70	15.80	Normal
GSI _d	17.5	9.70	10.70	Aumentado
DVI _s	2.8	17.70	27.90	Disminuido
DVI _d	18.1	30.50	42.10	Disminuido
GPVI _s	24.8	12.60	13.70	Aumentado
GPVI _d	20.9	7.80	8.70	Aumentado
AI	26	19.90	35.20	Normal
Ao	26	15.70	29.40	Normal
AI/Ao	1.00		< 1.3	Normal
Acort.fracc.	84.5	28.00	44.00	Aumentado
EPSS			< 6	Normal
VSF	2.90			
IS	2.99	<30ml/m ²		Normal
FC				

s = sistole; d = diástole; GSI = Grosor del septo interventricular; DVI = Diámetro del ventrículo izquierdo; GPVI = Grosor de la pared del ventrículo izquierdo; AI = Atrio izquierdo; Ao = Aorta; AI/Ao = Relación entre el diámetro del AI y de la Ao; Acort. Fracc. Acortamiento fraccional.

Figura 16. Resultados del ecocardiograma en modo M. Se observa un incremento en el grosor del septo interventricular en diástole, así como un incremento en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo y derecho. Así como un incremento en la fracción de acortamiento, siendo compatible con inicios de hipertrofia concéntrica, clasificación B1.

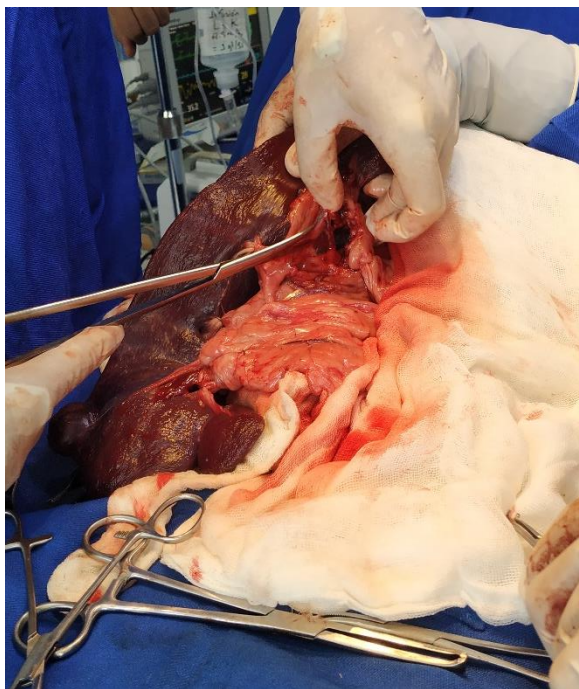


Figura 20. Ligadura de vasos sanguíneos esplénicos para esplenectomía total.



Figura 21. Presencia de ovario izquierdo. Previo a la OVH.



Figura 22. Presencia de ovario derecho y hallazgo incidental de cuerno uterino derecho que desarrollo una piometra de muñón.



Figura 23. Presencia de 3 nódulos de posible origen neoplásico en el bazo de 2 x 2.5 x 3 cm, y áreas extensas hemorrágicas y presencia de una cápsula fibrosa.



Figura 24. Glándula mamaria torácica craneal derecha, con neoplasia de glándula mamaria, remitida para histopatología.



Figura 25. Paciente en recuperación postquirúrgica 1 hora después.



Figura 26. Postquirúrgico a los 5 días. Se observan bordes limpios, secos, adosados que cubren una herida de 15 cm por laparotomía exploratoria y de 8 cm por mastectomía parcial.

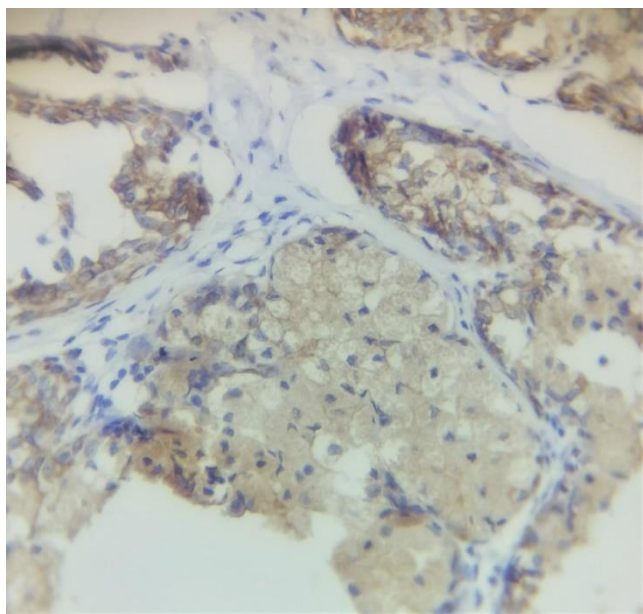


Figura 27. Inmunohistoquímica de glándula mamaria con un carcinoma tubular. Con inmunopositividad alta a EGFR, presentación difusa.

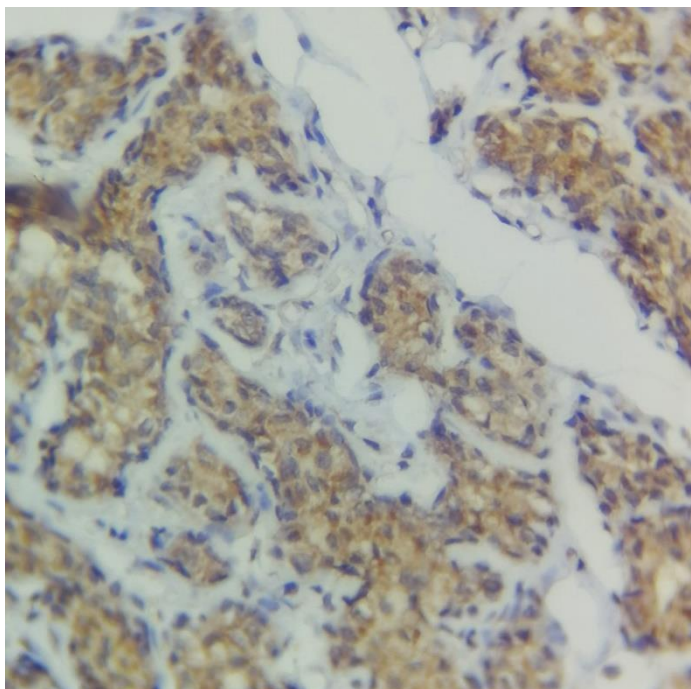


Figura 28. Inmunohistoquímica de glándula mamaria con un carcinoma tubular. Con inmunopositividad moderada a VEGF, con una localización en receptores citoplasmáticos.

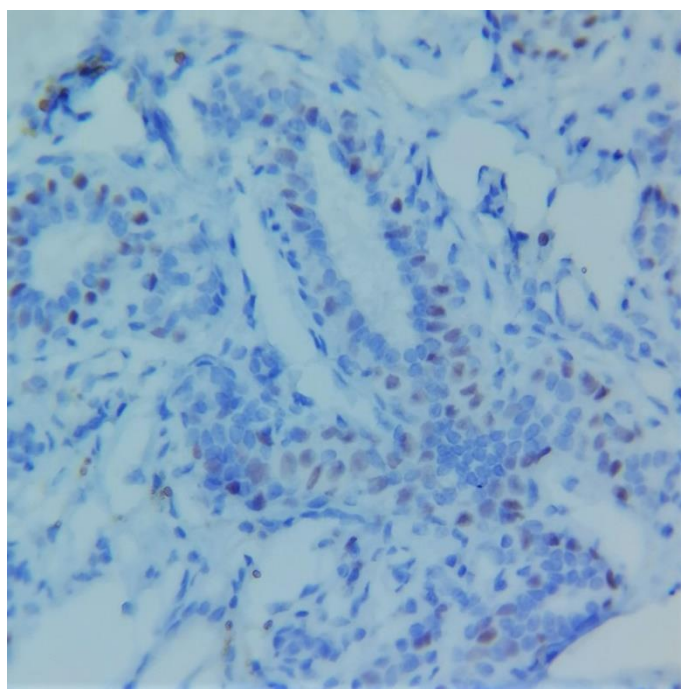


Figura 29. Inmunohistoquímica de glándula mamaria con un carcinoma tubular. Con inmunopositividad leve a receptores de progesterona, con una localización nuclear en el 30 a 40% de las células.

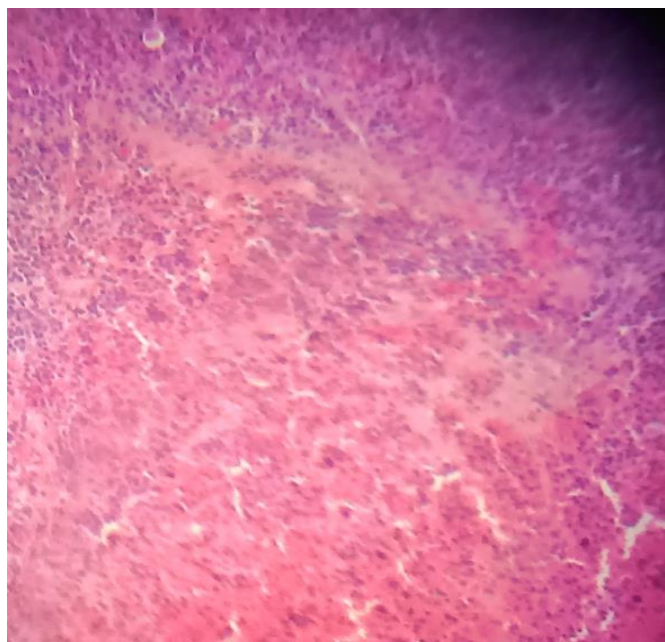


Figura 30. Corte histológico de nódulo en el bazo a 10x. Se observan extensas áreas de congestión y hemorragia compatible con un hematoma esplénico.

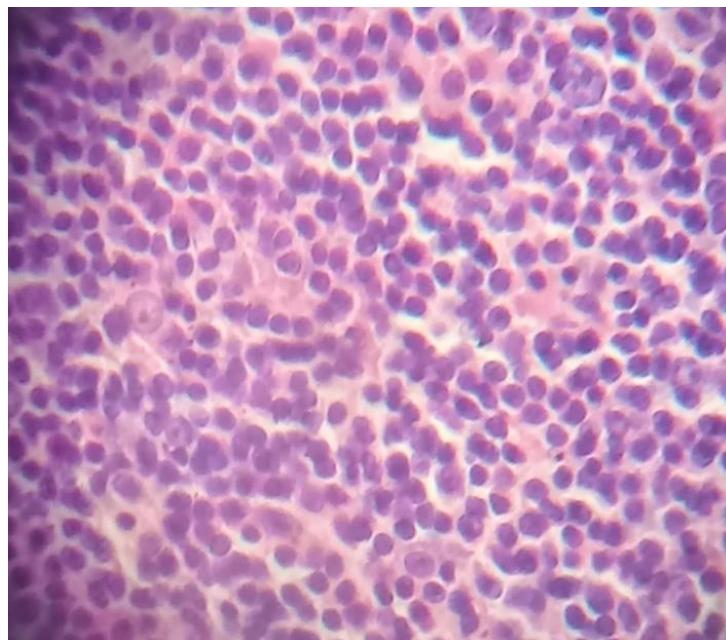


Figura 31. Corte histológico de nódulo en el bazo a 100x. Se observan linfocitos sin anomalías, extensas áreas de congestión y hemorragia compatible con un hematoma esplénico. No se observan células neoplásicas.

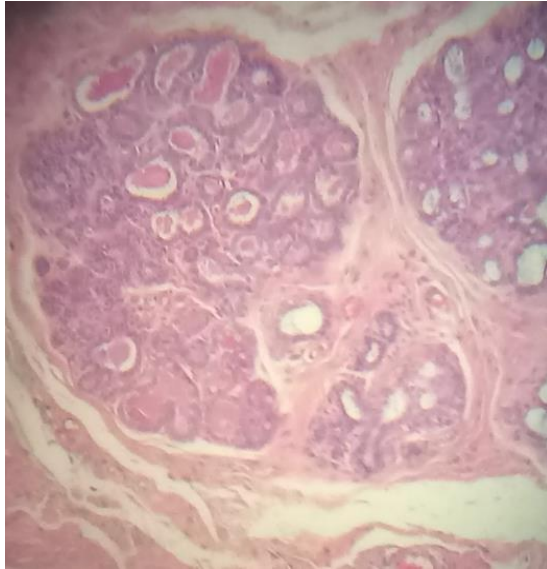


Figura 32. Corte histológico de glándula mamaria torácica craneal derecha a 40x. Se observan la disposición de lóbulos glandulares revestidas de células epiteliales cubicas con discreta anisocitosis y anisocariosis. Compatible con una hiperplasia lobulillar.



Figura 33. Corte histológico de glándula mamaria torácica craneal derecha a 100x. Se observan la disposición de lóbulos glandulares revestidas de células epiteliales cubicas con discreta anisocitosis y anisocariosis. Compatible con una hiperplasia lobulillar.

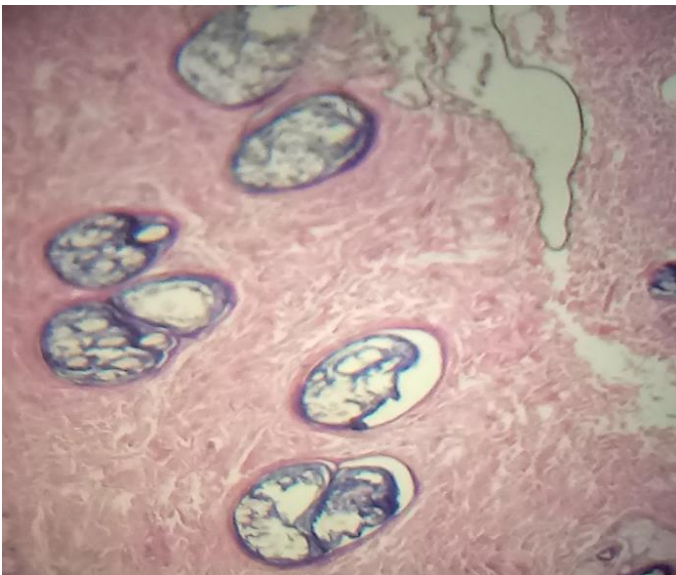


Figura 34. Corte histológico de nódulo hemorrágico en piel a 40x. Conformado por vasos sanguíneos revestidos por células endoteliales con discreta anisocariosis y anisocitosis. Diagnóstico de hemangioma cutáneo.

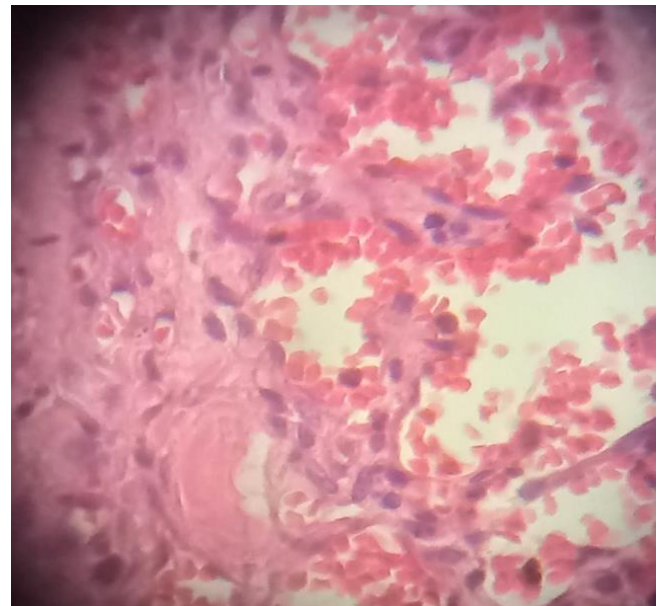


Figura 35. Corte histológico de nódulo hemorrágico en piel a 100x. Conformado por vasos sanguíneos revestidos por células endoteliales con discreta anisocariosis y anisocitosis. Diagnóstico de hemangioma cutáneo.

NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS	NEOPLASIAS EPITELIALES ESPECIALES	NEOPLASIAS MESENQUIMALES	NEOPLASIAS BENIGNAS	HIPERPLASIA Y DISPLASIA
Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma de células escamosas	Osteosarcoma	Adenoma simple	Ectasia ductual
Carcinoma simple	Carcinoma adenoescamoso	Condrosarcoma	Adenoma intraductual	Hiperplasia lobular
a) Tubular	Carcinoma musinoso	Hemangiosarcoma	Adenoma ductual	a) actividad secretora
b) Tubulopapilar	Mioepitelioma maligno	Sarcoma de tejidos blandos		b) Fibrosis interlobular
Carcinoma micropapilar	Carcinoma inflamatorio	Carcinosarcoma		Papilomatosis
Carcinoma sólido				Epiteliosis
Comedocarcinoma				
Carcinoma complejo				

Tabla 4. Clasificación histológica de neoplasias y displasias mamarias caninas. Tomado de Goldschmidt *et al.*, 2011.

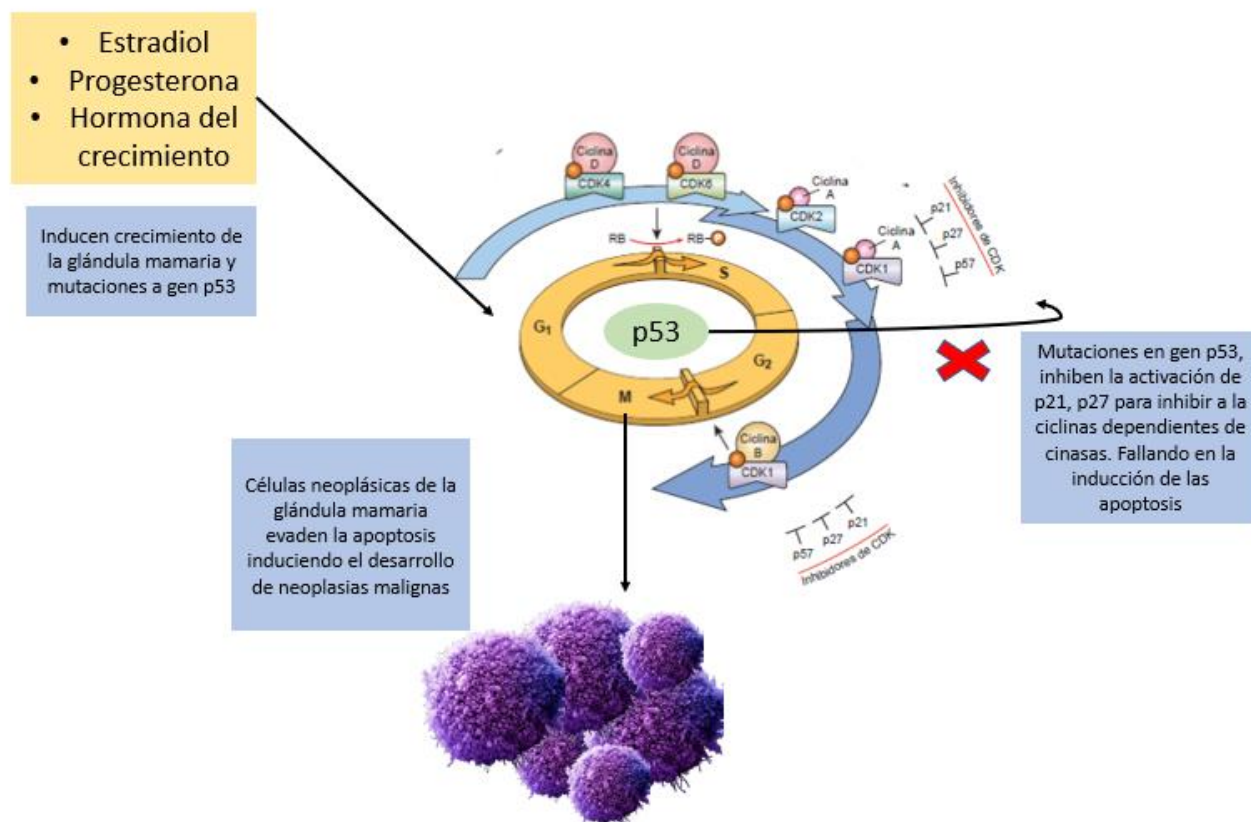


Figura 36. Causas etiológicas en el desarrollo de tumores de glándula mamaria. Modificado de Stricker *et al.*, 2015.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	PUNTUACIÓN
Formación de túbulos	
Presente en la mayor parte del tumor (>75%)	1
Presente de forma moderada (10-75%)	2
Poco o nada presente (<10%)	3
Pleomorfismo nuclear	
Núcleo pequeño, regular y uniforme	1
Aumento moderado de tamaño, presencia de vesículas	2
Cromatina vesicular con variaciones muy marcadas en tamaño y forma	3
Recuento mitótico en 10 campos	
0 a 9	1
10 a 19	2
> 20	3

Tabla 5. Criterios de malignidad para el grado histológico. Tomado de Goldschmidt *et al.*, 2011.

PUNTUACIÓN TOTAL	GRADO DE MALIGNIDAD
3 a 5	I (Bien diferenciado)
6 a 7	II (Moderadamente diferenciado)
8 a 9	III (Pobremente diferenciado)

Tabla 6. Grado de malignidad histológica de las neoplasias mamarias. Tomado de Goldschmidt *et al.*, 2011.

Estadios	T	N	M
I	T1 < 3 cm	N0	M0
II	T2 3-5 cm	N0	M0
III	T3 > 5 cm	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 7. Clasificación de estadios de tumores de glándula mamaria en caninos. T= tamaño del tumor, N1= invasión a linfonodos, M1= metástasis a distancia. Tomado de Soremno *et al.*, 2019.

BIOMARCADORES	FUNCIÓN	DIAGNÓSTICO
Biomarcadores de proliferación de células cancerosas y apoptosis		
Ki-67	Induce la proliferación celular.	PCR, ELISA, IMQ
PCNA	Auxiliar de ADN polimerasa.	PCR
Proteína p53	Control de ciclo celular, inductor de la apoptosis.	PCR, IMQ
Biomarcadores del potencial metastásico del tumor		
E-cadherina	Proteína encargada de la adherencia celular y migración.	PCR, IMQ
CEA	Proteína encargada de la adherencia celular y migración.	PCR, IMQ, ELISA
Biomarcadores de angiogénesis		
VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)	Encargado de la angiogénesis, linfagénesis y proliferación endotelial.	IMQ, Citometría de flujo
EGFR (receptor del factor epidérmico humano)	Promotor de migración e invasión celular.	IMQ, Citometría de flujo
HER-2 (subfamilia del receptor del factor epidérmico humano)	Regula el crecimiento tumoral y la supervivencia celular.	IMQ, Citometría de flujo
Receptores hormonales		
Receptores de estrógenos	Crecimiento alveolar mamario.	IMQ
Receptor de progesterona	Crecimiento ductal de la glándula mamaria, crecimiento tumoral, mutación a p53.	IMQ
Biomarcadores de la inflamación		
COX-2	Cataliza la síntesis de prostaglandinas, promueve la inflamación, angiogénesis y crecimiento tumoral.	IMQ
Mutaciones de genes		
BRCA1 y BRCA2	Gen supresor de tumores, su falta de expresión produce reparación defectuosa del ADN y aumento de la tumorigénesis.	PCR

Tabla 8. Biomarcadores actuales de tumores mamarios caninos. Modificada de Kaszak *et al.*, 2018. IMQ= Inmunohistoquímica.

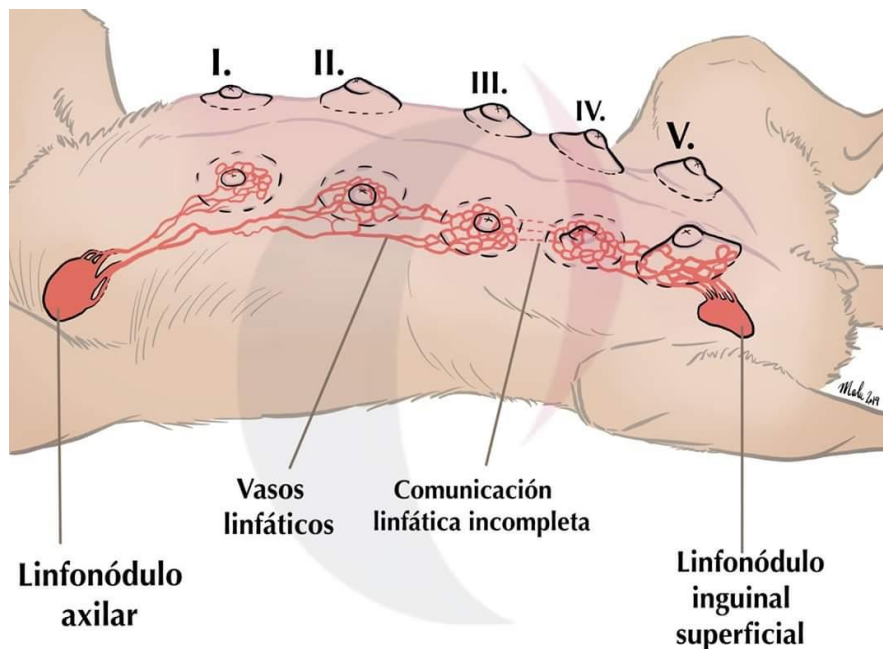


Figura 37. Anatomía de las glándulas mamarias de la perra y su drenaje linfático. Modificado de Thomson, 2012.

ESTADIO TUMORAL	GRADO E HISTOPATOLOGÍA	TRATAMIENTO	EVIDENCIA
III a IV	Cualquier grado en varios carcinomas	ciclofosfamida, 5-fluorouracilo	Nivel 2
I a IV	Grado III Varios carcinomas	firocoxib	Nivel 2
IV a V	Cualquier grado en varios carcinomas	carboplatino + AINE's	Nivel 2
V	Carcinoma inflamatorio	piroxicam + doxorubicina	Nivel 3
I	Grado I y II carcinoma complejo PR+	Aglepristone	Nivel 1
I a IV	Grado III Varios carcinomas	Tratamiento hormonal + OVH	Nivel 1
IV	Osteosarcoma extraesqueletico	doxorubicina y cisplatino	Nivel 3

Tabla 9. Resumen de estudios publicados que informan los beneficios de la quimioterapia en tumores mamarios caninos. Modificado de Soremno *et al.*, 2019. Niveles de evidencia: 1= ensayo prospectivo aleatorizado, 2= ensayo prospectivo no aleatorizado, 3= estudio retrospectivo, 4= reporte de caso, 5= extrapolación de estudios de cáncer de mama en humanos. AINE's= antiinflamatorios no esteroideos, OVH= Ovariohisterectomía, PR+= receptor de progesterona positivo.

FÁRMACO	DIANA MOLECULAR	ESPECIE	EVIDENCIA
Lapatinib	EGFR, HER-2	Humanos	<i>in vivo</i>
Rivoceranib	VEGFR	Perros, Humanos	<i>in vitro</i>
Apatinib	VEGFR	Humanos	<i>in vitro</i>
Toceranib	VEGFR, PDGFR, EGFR	Perros, Gatos	<i>in vivo</i>
Trastuzumab	HER-2	Humanos, Perros	<i>in vivo</i>
Cetuximab	HER-2	Humanos	<i>in vivo</i>

Tabla 10. Uso de inhibidores de tirosín quinasa e inmunoterapia en el tratamiento de tumores mamarios. Modificado de Rossi *et al.*, 2018; Jeong *et al.*, 2019; London, 2009).