



ADENOCARCINOMA DE LA GLANDULA MAMARIA DE LA PERRA

**TRABAJO FINAL ESCRITO DEL IV SEMINARIO
DE TITULACION EN EL AREA DE:**

**MEDICINA, CIRUGIA Y ZOOTECNIA DE
PEQUEÑAS ESPECIES**

**Presentado ante la División de Estudios Profesionales
de la**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

de la

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO

Z O O T E C N I S T A

POR

LOPEZ HERNANDEZ MARIA MARTHA

Asesor del Trabajo: M. V. Z Jesús Marín Heredia

MEXICO, D. F.

6 DE MAYO DE 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
ETIOLOGIA.....	10
FISIOPATOLOGIA.....	12
METODOS DIAGNOSTICOS.....	21
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	26
TRATAMIENTO.....	32
LITERATURA CITADA.....	45

LOPEZ HERNANDEZ MARIA MARTHA.- Adenocarcinoma de la glándula mamaria de la perra:IV Seminario de titulación en el Área de MEDICINA,CIRUGIA Y ZOOTECNIA EN PEQUEÑAS ESPECIES(BAJO LA SUPERVISION DE:M.V.Z. JESUS MARIN HEREDIA).

RESUMEN

La glándula mamaria en la perra presenta un problema frecuente que es la aparición de neoplasias las cuales como su nombre lo dice se presentan por la neoformación de uno ó varios tejidos cuyas células reproducen "atípicamente" la estructura de estas glándulas donde se han implantado.Existen neoplasmas y tumores de diferente naturaleza, benignas y malignas.En este trabajo sólo se menciona en forma general una presentación maligna denominada adenocarcinoma de glándula mamaria así como sus factores predisponentes:raza, edad, su etiología por ser hormonal dependiente, la fisiopatología tumoral, la cirugía como tratamiento y las conclusiones de esta patología.

INTRODUCCION

Existen numerosos informes sobre la aparición de tumores de la glándula mamaria en la perra (11,14,17,8) en donde se menciona que es un padecimiento muy frecuente y el 50% son malignos (3,19,5,4,6,12) estos se presentan más comunmente en las glándulas inguinales (4,3). La última evolución de las neoplasias malignas es la metástasis que ocurre inicialmente en los ganglios linfáticos y de ahí a diferentes órganos como son: pulmón, hueso, hígado, riñón, bazo, cerebro y piel. (4, 5, 6,15, 18 ,19)

Las neoplasias se desarrollan usualmente en las hembras no operadas ó en las castradas que tuvieron muchos estros antes de ser ovariectomizadas(3).

Existe evidencia que en perras ovariectomizadas antes de los dos años y cinco meses de edad, la frecuencia de tumores mamaros es menor.(4,17).

Se han realizado diferentes clasificaciones de los tumores de la glándula mamaria de acuerdo a la naturaleza, frecuencia o aparición de estas neoplasias:

- Clasificación Histológica y nomenclatura de tumores mamarios

(5,12)

I TUMORES EPITELIALES
(SIMPLES Y COMPLEJOS)

A) Adenomas

B) Papiomas

C) Carcinomas :

- +Adenocarcinoma-Tubular
 - Papilar
 - Quistico-papilar
- +Carcinoma
 - *Solido
 - *Células fusiformes
 - *Anaplásico
 - *Células planas

Tipos de tumores mamarios que se presentan más frecuentemente

(18)

I TUMORES MALIGNOS

- Carcinoma solido
- Carcinoma de células fusiformes
- Carcinomas anaplásico
- Carcinoma de células escamosas
- Carcinoma mucinar
- Adenocarcinoma Inéspecifico
- Adenocarcinoma solido
- Adenocarcinoma tubular
- Adenocarcinoma papilar
- Adenocarcinoma quistico papilar
- Sarcomas
- Osteosarcomas
- Condrosarcomas
- Fibrosarcomas
- Osteocondrosarcomas

- Sarcoma inespecifico
- Carcinosarcoma(mixto-maligno)

II TUMORES MESENOQUIMATOSOS

- A) Tumores benignos de tejidos blandos
- B) Fibrosarcomas
- C) Osteosarcoma
- D) Osteocondrosarcoma

II TUMORES BENIGNOS

- Adenoma
- Fibroma
- Fibroadenoma(Mixto-benigno)
- Lipoma
- Mioepitelioma
- Tumor benigno mesenquimatoso.

III TUMORES MESENOQUIMATOSOS

- A) Mixtos benignos
- B) Mixtos malignos

IV DISPLACIAS (BENIGNAS)

V TUMORES SECUNDARIOS

De todas éstas el adenocarcinoma es la neoplasia más frecuente en la glándula mamaria de la perra. Las neoplasias malignas originadas en células epiteliales que provienen de cualquiera de las tres capas germinativas se les denomina carcinomas; ahora bien el crecimiento tumoral a partir de tejido glandular se denomina adenocarcinoma:

revestimiento - carcinoma

Tumores de Origen epitelial:

glandular.-.Adenocarcinoma

(12,16,18)

ANATOMIA FISILOGIA E HISTOLOGIA DE LA GLANDULA MAMARIA.

Las mamas en las perras son normalmente 10 y están localizadas bilateralmente desde la región craneal pectoral hasta la región inguinal y se designan según su localización: Torácica 4, abdominal 4, inguinal 2.

Los pezones son cortos y se llegan a encontrar pezones supranumerarios en las regiones torácica y abdominal. Las glándulas se extienden a distancias variables en la pared torácica y abdominal, dependiendo del estro estarán involucionadas, en la lactación el tejido glándular estará incrementado.

Irrigación. En la región torácica va ha estar la Arteria torácica lateral y vasos intercostales. El tejido mamario profundo está irrigado por la Arteria torácica en su rama anterior y lateral. El tórax posterior se encuentra la Arteria torácica superficial. Las glándulas abdominales se encuentran las Arterias segmentales de la pared abdominal y en margen lateral de la glándula se encontrará la Arteria iliaca circunfleja. En las glándulas inguinales va ha estar dada por la Arteria epigástrica caudal superficial. Venas labiales desde el peritoneo penetran al tejido glándular en el área vulvar y siguen muy de cerca a la irrigación arterial, con la excepción de las venas que drenan el tejido de la línea media ventral. El drenaje linfático se lleva primeramente a través de las ganglios linfáticos axilar e inguinal. (3 y 7)

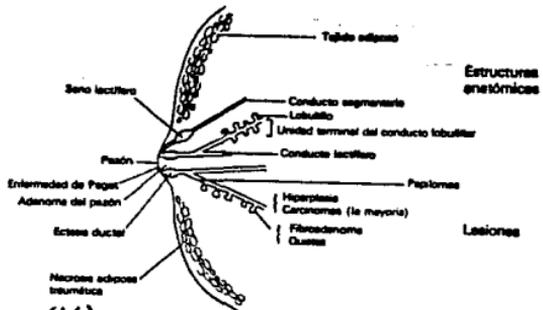
FIGURA 1.- ANATOMIA DE LA GLANDULA MAMARIA DE LA PERRA



Aborte sanguíneo a las glándulas mamarias

1. Ramas perforantes de los vasos torácicos internos
2. Vasos intercostales
3. Vaso epigástrico craneal superficial
4. Ramas perforantes de los vasos epigástricos craneales profundos.
5. Vasos abdominales laterales segmentados y vasos ilíacos circunflejos.
6. Rama anterior del vaso epigástrico superficial caudal.
7. Rama posterior del vaso epigástrico caudal, superficial.
8. Vasos labiales.
9. Vasos torácicos laterales
10. Vasos ilíacos circunflejos

(3)



Anatomía macroscópica. Se considera cada mama como una glándula secretoria única y existen dentro de la mama de 5 a 9 glándulas arborecentes distintas, cada una es autónoma sin que se anastomosen unas con otras. Estas glándulas son segmentos cuneiformes que drenan hacia el pezón por un conducto lactífero. Los orificios de los conductos lactíferos se encuentran en el borde externo del pezón; existen hasta 20 orificios en cada pezón.

Histología. Esta se ve modificada constantemente por efecto de las hormonas ováricas y cambia de manera notable por las hormonas de la gestación. Al llegar a la madurez sexual, la mama consiste sólo en un sistema complicado de conductos arborecentes que drenan en el pezón, cada uno de los cuales termina en el otro extremo en pequeñas yemas glandulares saculares que constituyen un lóbulo, estas yemas están rodeadas por un estroma mixomatoso laxo y fino (tejido intralobulillar), los lobulillos están envueltos por estroma intralobulillar, el cual es un tejido más denso constituido por colágeno y tejido fibroso Al aumentar progresivamente los estrógenos, el epitelio de los conductos y de las yemas glandulares prolifera y se tornan dilatados e hipertróficos . Con acción de la progesterona se vuelve más laxo ó sea que aumenta el crecimiento del estroma y el edema en las yemas glandulares y aumenta la dilatación canicular, Al caer la progesterona y los estrógenos hay una descamación de células epiteliales, lo que produce atrofia del tejido conectivo intralobulillar, desaparición del líquido del edema

intersticial y disminución global del tamaño de los conductos y de las yemas glandulares.

Entendiendo estos cambios se dice que la histología de la mama es la siguiente: el epitelio escamoso estratificado que cubre al pezón se extiende superficialmente hacia los orificios de los conductos lactíferos principales, se transforma en epitelio cúbico en dos capas, que reviste los conductos mamarios principales, al ramificarse y disminuir de calibre los conductos, el epitelio tiende a convertirse en una sola capa de células, pero en los conductos de menor calibre e incluso en las yemas glandulares debajo del epitelio de revestimiento se identifica una capa de células aplanadas denominadas mioepiteliales que contienen miofilamentos orientados paralelamente al conducto, una membrana basal sigue el contorno de conducto y conductillos. El tejido conectivo intra lobulillar y pericanicular tiene aspecto laxo, mucoso mixomatoso, de manera que fácilmente se distingue del estroma interlobulillar adyacente, más compacto.(16).

Al comenzar la gestación de cada yema glandular se evaginan abundantes glándulas secretoras verdaderas que forman acumulos como racimos de uva se invierte la proporción estroma y glándula, así que al finalizar la gestación la glándula mamaria está formada casi completamente por glándulas separadas por estroma relativamente escaso. Estas glándulas están revestidas por una sola capa de células cuboides que a partir del tercer tercio de la gestación empiezan con actividad secretora.

Terminando el periodo de la lactancia las glándulas experimentan regresión y atrofia, los conductos se hacen más estrechos y disminuye de manera notable el volumen global de la mama. Por lo general no hay regresión completa y queda cierto aumento en el parénquima glandular.

ETIOLOGIA

Factores predisponentes. se han mencionado que existe predisposición de raza como por ejemplo: Pointer, Setter Ingles, Labrador Retriever, Boxer, Cocker Spaniels, Weimaraner, Maltés(17,18). La edad es otro factor predisponente ya que se ha observado mayor incidencia en hembras mayores de 9 a 12 años de edad (18, 8, 19 4, 2,15).

Etiología. Son múltiple los factores que pueden transformar células normales a células tumorales, para su fácil comprensión se esquematiza en el siguiente cuadro.1.

En el caso del adenocarcinoma se han realizado estudios donde se menciona una dependencia hormonal basada en receptores de estrógenos y progesterona. (15, 8,5,3,11)

CUADRO 1.-ETIOLOGIA

FACTORES ETIOLOGICOS GENERALES	FACTOR ETIOLOGICO ESPECIFICO	ESPECIE	TUMOR PRODUCIDO
Hereditarios	Genes	Perro	Carcinoma células
	Genes albinos	Gato	escamosas
Hormonales	Estrógenos	Perro	Mamarios
	Progesterona	Perro	Mamarios
	Testosterona	Perro	Adenoma
Congenitos	Leuc.V.Felina en útero	Gato	Linfoma maligno
Trauma	Fracturas	Perro,	Fibrosarcomas
	corregidas con fijación Metálica	Gato	Osteosarcomas
Nutricionales	Dieta con	Perro	Tumores
	Carcinógenos	Gato	intestinales

FISIOPATOLOGIA

La mayoría de los tumores son de origen monoclonal, resultando de la expansión clonal de una única célula que ha sufrido una transformación neoplásica. EL crecimiento ó tiempo de duplicación de estas células varia enormemente, incluso entre tumores histiogenéticamente similares (16, 12), esto es debido a que las células neoplásicas tienen menor cohesión que las células normales y por lo tanto hay un continuo desprendimiento de células, asi como de una continua maduración y muerte celular es decir el indice de perdida celular alcanza del 80 al 90% del indice de producción celular y sólo un 30% al 80% de las células tumorales forman parte del grupo reproductor. (16)

Esto indica que para que el tumor pueda aumentar su crecimiento rápidamente, necesita tener una división celular lenta, que todas las células permanezcan en el grupo productor y no se perdiese ninguna por desprendimiento, maduración y muerte. Para que una neoplasia evolucione se requiere de un desorden en la diferenciación, maduración y muerte en las células neoplásicas además de:

APORTE SANGUINEO. El que exista un aporte vascular adecuado es de importancia critica en el crecimiento y desarrollo de una neoplasia y sus metástasis, esto es debido a que las células neoplásicas elaboran un factor angiogénico tumoral (TAF) soluble que facilita la vascularización del neoplasma y permite su crecimiento progresivo. Es común ver que los tumores rebasan el volumen de su aporte sanguíneo y

experimentan una necrosis isquémica central , por lo que las células tumorales están totalmente al margen del aporte sanguíneo del tejido normal que los rodea por lo tanto estos sequiran creciendo sin importar que la necrosis avance. (16)

NUTRICION. Las neoplasias dependen también para su crecimiento de un adecuado aporte de nutrientes. Se ha visto que los animales dejan comer como un mecanismo de defensa contra estas neoplasias. (16)

DEPENDENCIA HORMONAL. Los esteroides regulan la actividad de los genes y las células normales en órganos Diana como la glándula mamaria que posee receptores para estrógenos y progesterona (11,16). Receptores similares se han encontrado en células del adenocarcinoma de la glándula mamaria (8,11,15,16). Estas células pueden poseer sistemas enzimáticos no presentes en el tejido mamario normal que las hacen capaces de convertir los andrógenos en estrógenos. Este complejo receptor de hormona esteroide pone en marcha la síntesis de DNA y la actividad replicativa en las células Diana, a través del AMPc , en este sentido las hormonas actúan como promotores en el proceso de carcinogénesis. Los estrógenos también pueden unirse mediante enlace covalente al DNA nuclear y de esta forma probablemente actúan como iniciadores. (1,16)

EFFECTOS DEL TUMOR SOBRE EL HUESPED. Los efectos adversos sobre el huésped son debido a:

A)Obstruye ó destruye estructuras fundamentales en virtud de su localización.

B)Crecimiento destructivo y erosivo por lo que causan hemorragias y ulceración a lo largo de las superficies naturales, originando infecciones secundarias.

C)Causan necrosis isquémica.

D)Inducen caquexia: por debilidad progresiva, malestar pérdida del apetito y agotamiento, esto es en las etapas terminales. Se dice que es ocasionada por liberación de péptidos u otros factores que alteran la homeostasis nutricional del huésped además de otras causas que no han sido demostradas.

Estos efectos también son observados en caso de metástasis.(1,16)

EFFECTOS DEL HUESPED SOBRE EL TUMOR. Todos los tumores tienen Antígenos (Ag) no específicos asociados a tumor. Estos Ag provocan reacciones inmunomediadas por células pero también activan mecanismos humorales.

En las reacciones de tipo inmunocelular participan:

a)Linfocitos T citolíticos específicamente sensibilizados que reconocen antígenos asociados a tumores en la membrana de contacto.

b)Células destructoras K (killer) que tienen receptores capaces de reconocer células tumorales recubiertas de anticuerpos y de destruirlas por medio de citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (CCAD).

c)Macrófagos específicamente dotados para destruir células tumorales por medio de la linfoquinina "factor armador de los macrófagos".

d) Células destructoras naturales (NK) capaces de destruir el tumor sin sensibilización específica.

e) Participación de interferones que estimula CCAD y mejora la actividad de los macrófaos y células NK .

f) Síndromes paraneoplásicos: anemia, leucocitosis, coagulación intravascular diseminada, hipercalemia.

En la respuesta humoral:

Esta va a actuar lisando las células Diana tumorales mediante la activación del complemento ó potencializando CCAD recubriendo las células Diana. Se ha comprobado que existe en la perra con tumores un desarrollo de Anticuerpos y células sensibilizadas inmunocompetentes frente a células tumorales y sus Aq.(16)

Existen diferentes causas por las cuales la vigilancia inmunológica se ve burlada, entre los que se encuentran:

MODULACION ANTIGENICA. Las células neoplásicas liberan antígenos asociados a su superficie ó pueden ocasionar cambios en esos antígenos modificando su reconocimiento por los factores inmunológicos, además que mientras progresa el tumor aparecen nuevos clones y nuevos antígenos.

INMUNOSUPRESION. Los animales con neoplasias muestran a menudo un aumento en la cantidad de linfocitos T y un aumento en las globulinas, estas últimas suprimen la respuesta mediada por células.

ACRECENTAMIENTO DEL TUMOR. Una proporción baja de células inmunocompetentes sensibilizadas con relación al número de

células tumorales mayor puede estimular el crecimiento tumoral en vez de controlarlo.

INCAPACIDAD GENETICA DE RESPUESTA. Existen individuos que carecen de determinados genes de respuesta inmune a los antígenos tumorales ó que los antígenos tumorales sean lo suficientemente parecidos a los antígenos de histocompatibilidad normales como para evitar ser reconocidos como ajenos. (2,16)

Se identifican los procesos neoplásicos malignos por medio de los criterios citológicos en el cuadro 2.-

CUADRO 2.- CRITERIOS CITOLOGICOS DE MALIGNIDAD

CRITERIOS DE MALIGNIDAD

RASGOS CITOLOGICOS

-General	Población de células pleomorfas
-Nuclear	tamaño nuclear variable relación núcleo citoplasma variable, núcleos múltiples, núcleos grandes de forma irregular, patrones de cromatina imprecisos prominencia irregular del margen nuclear.
-CITOPLASMICO	Basofilia, Vacuolización.
-ESTRUCTURAL	redondas pasando a ovaladas dispuestas en capas de patrón acinar sarcoma con células fusiformes.

HISTOLOGIA:

ADENOCARCINOMA TUBULAR SIMPLE. Al examen histológico aparece predominantemente la distribución de células epiteliales en el lumen tubular. Hay células pleomórficas con actividad mitótica variable. Puede aparecer infiltración linfática por efecto de las células tumorales y necrosis dentro de la masa tumoral. Hay proliferación de tejido conectivo fibroso adyacente a las células tumorales. (4,12,16)

ADENOCARCINOMA TUBULAR COMPLEJO. Es una neoplasia poco común. En los túbulos se encuentran células epiteliales alineadas en el lumen y están rodeadas de células de forma fusiforme. Frecuentemente hay infiltración linfática y el tumor desarrolla una expansión lobular. (4,12,16)

ADENOCARCINOMA PAPILAR SIMPLE. Comúnmente la papila se ha prolongado dentro del lumen tubular. La infiltración linfática y la infiltración sobre la piel es frecuente cuando el tumor se convierte en anaplásico. Las células tienen una forma de columna ó cuboidal y están en un estroma con tejido conectivo escaso. Hay pleomorfismo celular y actividad mitótica variable. Cuando estas últimas características no están presentes en el tumor se dificulta diferenciarlo de una papilomatosis. (4,12,16)

ADENOCARCINOMA PAPILAR COMPLEJO. También es un tumor de presentación rara. Las células epiteliales del lumen son rodeadas por células semejantes a las células mioepiteliales. Usualmente estos tumores son bien definidos y no presentan invasión linfática. (4,12,16)

ADENOCARCINOMA QUISTICO PAPILAR SIMPLE. Es un tumor con presentación de quistes en la papila proyectado dentro del lumen. Hay un forro de células epiteliales que pueden ser cuboidales o en columna. La mayor parte son bien definidos por una actividad mitótica disminuida y por pleomorfismo celular. Ocasionalmente hay infiltración linfática. (4,12,16)

ADENOCACINOMA QUISTICO PAPILAR COMPLEJO. Es un tumor sólido constituido por células fusiformes parecidas a las células mioepiteliales, son vistas en adición unas sobre de otras. Este tumor puede parecer benigno histológicamente y solo su metástasis lo diferencia. (4,12,16)

En resumen, el adenocarcinoma tiene una distribución histológica en la glándula como:

- a) Tubular: Las células son distribuidas predominantemente de la forma de los túbulos.
- b) Papilar: Las células neoplásicas están dentro de los túbulos y son de una forma papilar.
- c) Quístico papilar: El tejido neoplásico tiene papilas y quistes dentro del tumor.(16).

Signos. En la practica veterinaria se ha encontrado a menudo que en un problema neoplásico el dueño no se da cuenta de la evolución de la enfermedad en su mascota sino ya cuando la neoplasia presenta un gran volumen, se encuentra lacerada y por consiguiente se encuentra un paciente deprimido.

Primeramente los signos de malignidad son crecimiento rápido, bordes mal delimitados, ulceración, edema, plúrito, eritema y fijación al músculo subyacente.

Cuando ocurre la metástasis ésta se presenta inicialmente en los nódulos linfáticos y de ahí su distribución a diferentes órganos dando como consecuencia una respiración difilcultosa, cojera, alteraciones oculares, déficit neurológicos, etc. (4,6,19)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico está dado por la historia clínica, examen físico, biometría hemática, química sanguínea, radiología, como pruebas de apoyo. Pero el principal método de diagnóstico es la biopsia y es coadyuvante en el pronóstico y terapia de la neoplasia. (14)

METODOS DE DIAGNOSTICO

1.- PUNCION CON AGUJA FINA (PAF). Esta técnica se puede aplicar en un paciente sin anestesia y es apartir de la neoplasia. Se realiza con aguja de calibre 20 ó 23 y con jeringa de 10 cc, se practica la antisepsia de la masa tumoral y se punsiona, aplicando una presión negativa por medio de la jeringa; esto se realiza por varias ocasiones para tomar una muestra representativa. Habrá ocasiones en que ningún material será aspirado hacia la jeringa, sin embargo, células y tejidos tisulares adecuados se habrán aspirado dentro de la aguja y permitirá una interpretación citológica. Después de efectuar la aspiración se libera la presión negativa de la jeringa y se saca la aguja de la masa en caso contrario se habrá aspirado material de la aguja la jeringa y sera difícil forzar el material en cuestión sobre el portaobjetos.

Se separa la aguja de la jeringa, la jeringa se llena de aire y se coloca nuevamente la aguja y su contenido se vacia a presión en uno ó más portaobjetos y son fijados en alcohol unos y otros se dejan secar sin alcohol (1, 2, 13,15). Se

pueden tomar muestras citológicas de secreciones o improntas de las zonas ulceradas.(1)

2.- BIOPSIA CON HISTOPATOLOGIA. El objetivo es procurar que el tejido neoplásico sea el suficiente para establecer un diagnóstico correcto. El instrumental más comúnmente utilizado es el de cirugía general standard (14). No se debe de utilizar anestesia local debido a que altera la histopatología, aumenta la metástasis debido a que disminuye la competencia inmune. (18)

Se puede realizar biopsia incisional que es aquella que se toma sobre la masa tumoral ó biopsia excisional que es la que se realiza retirando toda la neoplasia; esto va ir de acuerdo al criterio de cada clínico, si es fácil de remover, si es pequeña, etc

Esta muestra es fijada comúnmente en formol al 10%, es mandada al laboratorio donde se realizará;

- a)Inclusión e impresión en parafina.
- b)Coloración con hematoxilina - eosina.
- c)Observación al microscopio. (13,14)

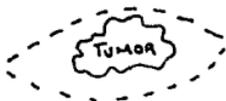
3.- PRUEBAS SEROLOGICAS. Niveles séricos de fosfatasa alcalina sérica (FAS). Hay una elevación significativa de esta enzima en perras con tumores mamarios esto es asociado a una disfunción renal y en enfermedades hematopoyéticas. La severidad del tumor no se ve relacionado al aumento de FAS (8,14,15). Concentración sérica de prolactina. La prolactina es importante en la génesis de tumores mamarios (4, 10,17). Hay una elevación de prolactina en perros con tumor

FIGURA 2.- TIPOS DE INCISIONES EN LA TOMA DE BIOPSIA

EXCISIONAL

INCISIONAL

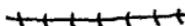
PASO A



PASO B



PASO C



mamarios, se tienen que realizar estudios detallados para poder descartar a la prolactina como un factor carcinogénico mamario en la perra (14).

4.- NIVELES DE COMPLEJOS INMUNE CIRCULANTES EN SUERO (CIC'S). Se han encontrado niveles elevados de CIC'S detectados con radioinmunoensayo. Esta elevación de CIC'S aumenta el riesgo de metástasis de cáncer de mama durante un periodo de tres meses después de la mastectomía. (14)

5.- LIFOCINTOGRAFIA. Se realiza con inyección intersticial de radio-coloide Tc Sb2S3 la cual da una imagen linfográfica de calidad diagnóstica del drenaje de los nódulos linfáticos de la glándula mamaria. La dosis del radio-coloide es de 0.1 a 3 ml. por sitio de inyección. Se aplican inyecciones bilaterales directamente en el músculo recto abdominal (1 cm. caudal del margen costochondral y 1cm. lateral a la línea media). La inyección subcutánea bilateral se aplica lateral a la mama abdominal caudal, después de dos a tres horas se tranquiliza al paciente y se obtiene el cintigrama dorso ventral torácico abdominal con una cámara de cintilación. Los nódulos linfáticos aparecen como un conjunto de radioactividad de tamaño en intensidades variable, los vasos linfáticos se aprecian como líneas radioactivas; una disminución de radioactividad de los nódulos linfáticos, falta de visualización de los nódulos individuales ó desviación del flujo linfático normal, puede indicar metástasis de los nódulos linfáticos. La evaluación de metástasis linfática en

perras con neoplasia mamaria es importante en estados iniciales para definir la extensión de la enfermedad, junto con un monitoreo clínico para determinar la terapia. El alto costo del equipo limita del uso de linfocintigrafía en hospitales de enseñanzas y las posibilidades de investigación. (14)

6.- RADIOLOGICO. Se basa en la toma de una radiografía lateral derecha y una dorso ventral de tórax. Para evaluar los signos radiológicos de metástasis neoplásicas encontrada en pulmones. Los nódulos intersticiales múltiples en pulmón (2 a 5mm) se pueden asociar con enfermedades neoplásicas ó micóticas. Las características de los nódulos intersticiales pueden diferenciar la metástasis con otras enfermedades de los pulmones como neumonia intersticial, micótica, tuberculosis, tumor primario en pulmón, abscesos, etc.. Incluye la distribución, talla, marginación y numero de nódulos. Los nódulos metastásicos del pulmón son pocos y de talla pequeña ó mediana y de extensión irregular. Los nódulos discretos y uniformemente distribuidos ó pequeñas infiltraciones del mismo tamaño se asocian a adenocarcinoma metastásico. (6,14,15,19)

7.- USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES ESPECIFICOS. Este método es utilizado para determinar la histogénesis de los tumores de la glándula mamaria. Estos anticuerpos son la Citokeratina, Vimentina, Desmina y neurofilamentos. Esto es por medio de inmunocitoquímica, las células se tifieran de acuerdo al tipo de anticuerpos utilizados. Los resultados muestran la manifestación de diferentes tipos de filamentos intermedios e

indican que puede haber una célula "tallo" que da origen a cualquier tipo de tumor de diferente naturaleza y tipo en la glándula mamaria. No se cuenta con el equipo en México y en la Medicina Veterinaria para realizar este estudio. (10)

8) ANALISIS DE DNA. Es apartir de una muestra de PAF en la cual se busca en el análisis citológico la presencia de DNAploide por medio del método de flujo por análisis citométricos. Las células tumorales presentan el DNAploide pero no es un buen método comparado con la histología, especialmente en el diagnóstico de tumores malignos. No existe manera de realizar este estudio en la Medicina Veterinaria por falta de equipo. (9)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

A) MASTITIS. Durante las primeras semanas de lactación, la glándula mamaria se torna susceptible a infecciones bacterianas principalmente por *Sthaphilococo áureos* y menos frecuente por *Streptococos sp.* que invaden el tejido glandular. Esta enfermedad puede ser unilateral, en donde el *Sthaphilococo* llega a causar abscesos únicos ó múltiples. Los estreptococos producen infección difusa terminando en una septicemia generalizada. Estos microorganismos causan característicamente: enrojecimiento, tumefacción, dolor y aumento de consistencia en la glándula afectada; hay acumulación de pus y por lo tanto necrosis supurativa y como consecuencia de esto existe un aumento de los ganglios (2)

B) HERNIAS INGUINALES. Son frecuentes en perras posparto que han tenido trabajo de parto prolongado. (2)

C) ENFERMEDAD FIBROQUÍSTICA. Enfermedad multiforme con cuadros morfológicos variables como son. Fibrosis, formación de quistes, adenosis esclerante, hiperplasia del epitelio de los conductos. (4,16)

D) FIBROADENOMA. Formación neoplásica de tejido fibroso y glandular de naturaleza benigna. Por lo regular crece como un nódulo pequeño y central que suele ser circular, libremente móvil sobre el parénquima mamario adyacente.

(4,16)

E)PAPILOMA. Neoplasia que comúnmente crece dentro de un ducto ó quiste en forma aislada y provoca una secreción serosa ó sanguinolenta. (16)

F)ADENOMA SIMPLE. Tumor de naturaleza benigna, se localiza próximo al pezón, a menudo con presentación de costras y ulceración del mismo, parecido a un adenoma papilífero por presentar histológicamente hidroadenoma papilar. (16)

G)ADENOMA COMPLEJO. Es un neoplasma extremadamente frecuente, está compuesto por un epitelio proliferativo y células mioepiteliales, con variable cantidad de estroma, en algunos casos se encuentran áreas mucoides dentro del tumor Conanterioridad estos neoplasmas fueron considerados como parte de un tumor benigno mixto. (4)

H)TUMORES MIXTOS BENIGNOS. Son muy comunes, este termino se utiliza para denominar tumores que muestran la presencia de cartilago y/ó hueso dentro del tumor. Esto es frecuentemente por degradación del estroma mixomatoso y es sustituido por una sustancia condromixoide de cartilago y hueso. El hueso puede contener médula con hematopoyesis activa, hay proliferación de elementos epiteliales y mioepiteliales. El epitelio del ducto puede aparecer hiperplásico y se pueden ver proyecciones papilares en el lumen glandular. Ocasionalmente el epitelio del ducto sufre metaplasia escamosa con variable queratinización. (4)

I)CARCINOMA SOLIDO. Microscópicamente se caracteriza por guardar una proporción entre su componente epitelial y su

estroma conectivo, las células neoplásicas cúbicas o polimorfas adoptan una posición cordonal ó pseudo acinosar originando formaciones glandulares que asientan externamente en la mama y producen metástasis a ganglios. (16)

J)CARCINOMA DE CELULAS FUSIFORMES. Las células como su nombre lo indica son en forma de huso ó fusiforme. El crecimiento es con expansión ó infiltración de estas células neoplásicas y posteriormente se puede ver infiltración linfática. Esta neoplasia es también conocida como epiteloma maligno. (4)

K)CARCINOMA ANAPLASICO. La apariencia histológica es de infiltración de células pleomórficas con núcleo hiperromático, algunas células pueden ser multinucleadas, existen comúnmente células en estado de mitosis. Este tumor está compuesto de células del estroma con abundante tejido conectivo. Puede ser llamado carcinoma cirroso. Existe también infiltración linfática. (4)

L)CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS. Puede surgir del epitelio tubular ó ductal , predominan células con características de las células escamosas , espinales y sufren queratinización. Este tumor tiene un patrón de crecimiento invasivo con infiltración linfática.(,)

LL)CARCINOMA MUCINAR. Es un tumor raro, donde hay producción de mucina por las células neoplásicas epiteliales .(4)

M)SARCOMAS. Su presentación es menos frecuente que el carcinoma mamario. Se originan de células mioepiteliales que tienen cambios metaplásicos dentro del tejido conectivo intralobular. No hay evidencia de que los sarcomas surjan de tumores mixtos preexistentes.

Son divididos en :

- OSTEOSARCOMAS
- FIBROSARCOMAS
- SARCOMA COMBINADO
(Fibroliposteocondrosarcoma)
- SARCOMA DE CELULAS ESPINOSAS,C
- LIPOSARCOMA,
- SARCOMA DE CELULAS RETICULARES (4)

DISPLASIAS MAMARIAS:

N)QUISTES SIMPLES. Se presentan en un forro de epitelio achatado.

Ñ)QUISTE PAPILAR . Es un crecimiento epitelial papilar con actividad mitótica celular con un núcleo irregular hipercromático de diferente tamaño. Es menor la aparición de tipo complejo y puede presentarse en el epitelio lobular ó ductal. Es poco difícil diferenciarlo de una presentación intraquística de un papiloma intraductal ó de un ducto papilomatoso. (4)

O)EPITELIOSIS. Es una típica proliferación del epitelio ductal ó lobular con el tipo epitelial sólido , adematoso ó papilar. Las células epiteliales son regulares con núcleo de

tamaño uniforme y tejido y no se observa mitosis ó hiperchromatismo. (4)

P)ECTASIA DUCTAL. Se refiere a una dilatación moderada de los ductos por la formación de quistes, esto es común en la perra y la glándula mamaria puede ser transformada en una masa esponjosa. Hay inflamación y pueden ocurrir cambios epiteliales.(4)

Q)FIBROESCLEROSIS. Es una producción focal de relativo tejido fibroso acelular hialinizado. Está asociado a adenomas complejos e inflamación nodular. (4)

R)HIPERPLASIA LOBULAR. Proceso no inflamatorio compuesto por varios nódulos, con epitelio ó mioepitelio secretorio. Hay ausencia de células metaplásicas ó epitelio inflamatorio. Los lóbulos se ven afectados , puede surgir un foco previamente endurecido. Las secreciones son prominentes y de una ú otra manera son poco secretados por la glándula mamaria. Aparece metaplasia epitelial y neutrofilos en el lumen tubular. Dentro del estroma hay agregación de pigmentos, macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. Esta lesión es referida como nódulo inflamatorio. (4)

TRATAMIENTO

QUIRURGICO. La cirugía se realiza en base a historia clínica, un examen físico minucioso, edad del paciente, examen radiológico y pruebas de apoyo necesarias. (2,3,4,15)

El cirujano debe tener ciertos principios básicos de la cirugía oncológica ya sea como tratamiento paliativo o curativo:

A) La biopsia incisional puede causar daño a vénulas y linfáticos produciendo cambios de presión asociados con edema posoperatorio (14).

B) La manipulación del tejido normal debe ser mínima, esto no es sólo para el aspecto incisional de cirugía, sino, también a la palpación preoperatoria de piel y tejido cercano al tumor. La exfoliación de células malignas secundarias a la manipulación es una causa importante de recurrencia local de tumores extirpados por completo. (14)

C) En la excisión de tumores bien definidos, se debe incluir mínimo un centímetro de tejido normal adyacente. Los tumores invasivos conocidos como altamente malignos, deben extraerse amplia y profundamente. (14)

D) Se recomienda extraer los nódulos linfáticos regionales junto con el tumor para impedir que células malignas queden dentro de los canales linfáticos. (14)

E) Los cambios frecuentes de instrumentos y guantes ayudan a no diseminar las células malignas. (14)

El tratamiento quirúrgico se divide en las siguientes técnicas:

- 1.- Mastectomía de la glándula afectada.
- 2.- Mastectomía de la glándula afectada con nodulectomía.
- 3.- Mastectomía de la glándula regional con nodulectomía.
(15,1)

1., 2.-Mastectomia de la glándula con nodulectomia. La remoción de una glándula es indicada para una lesión con localización central que aparece en una glándula del tamaño de un centímetro y fijada por la facia de la piel. La piel o facia abdominal que envuelve a la masa debe ser removida. Para la remoción de dos a tres glándulas afectadas se utiliza el cuadro 3

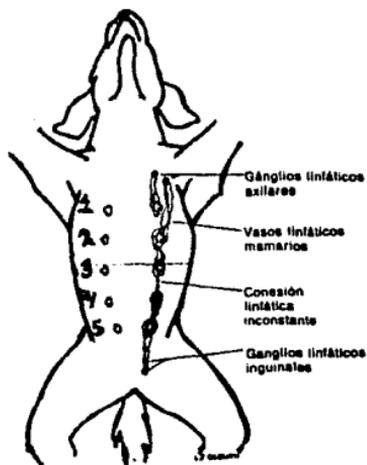
3.- Mastectomia regional con nodulectomia. El procedimiento recomendado es la extirpación de la totalidad de la cadena del tejido mamario en la cual se encuentra el tumor o los tumores.(3, 15)

CUADRO 3.- CRITERIOS PARA REMOCION DE GLANDULA MAMARIA

LOCALIZACION DEL TUMOR MAMARIO	GLANDULAS Y NODULOS QUE SE RETIRAN
Glándula 1	Glándula 1, 2 y nódulo axilar.
Glándula 2	Glándula 1, 2, 3 y nódulo axilar
Glándula 3	Glándula 1, al 5 y nódulo axilar e inguinal
Glándula 4	Glándula 3, 4, 5 y nódulo inguinal
Glándula 5	Glándula 4 y 5 y nódulo inguinal

(6,14,15)

FIGURA 3.- LOCALIZACION DE LAS GLANDULAS MAMARIAS EN LA PERRA



Drenaje linfático de los cinco pares de glándulas mamarias en la perra.

(2)

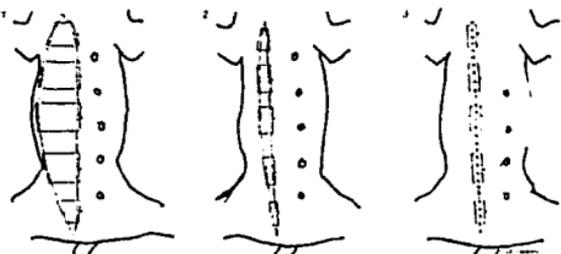
No se recomienda la extirpación bilateral de la cadena, debido a que el trauma infringido por la excisión bilateral en el cierre de la herida, la curación y la cicatrización de la misma puede presentar problemas muy graves. Se deja que el paciente se recupere lo suficiente antes de extirpar la cadena contralateral. Se hace una incisión elíptica desde la región craneal pectoral hasta la vulva lateral. La incisión elíptica lateral debe realizarse en el margen lateral del tejido glandular definible. En el extremo craneal de la cadena, las glándulas están firmemente adheridas a la fascia pectoral y se extiende en grados diversos en la axila, la disección glandular es tediosa. Una vez liberada las glándulas craneales se debe realizar la extirpación del nódulo linfático axilar. Cuando se ha llegado en la mastectomía a la unión toracoabdominal las glándulas están laxamente adheridas y la extirpación es más fácil. Al llegar a la región inguinal se deben identificar las venas epigástricas superficiales y el nódulo linfático inguinal superficial; los vasos se ligan y se extirpa el nódulo linfático. A medida que se avanza el tejido glandular se une más a la fascia perivulvar. Todo tejido glandular deberá extirparse y con una hemostasis selectiva.

(3,15)

FIGURA 4.- MASTECTOMÍA REGIONAL DE LA PERRA



Límite de la herida quirúrgica.



De izquierda a derecha, (1) preparación de los puntos horizontales de cunchero, (2) realización de los cuños en las puntas de cunchero, (3) aplicación primaria de la herida con puntos separados sin... os.

Se coloca una serie de puntos de colchonero horizontales a lo largo de la totalidad de la herida. El brazo de la línea de sutura deberá corre paralelo al margen primario de la herida para tener tensión uniforme y distribución de la presión. Se utiliza una segunda línea de puntos separados simples para lograr la aposición de los bordes de la herida, la sutura de colchonero se retira de 4 a 5 días después de la operación. Ocasionalmente se puede desarrollar un seroma en la región inguinal debido a la dificultad de eliminar espacios de tejido muerto en está región. Se recomienda la ovariosterectomía conjunta, no con el objeto de detener el proceso de neoplasia, sino porque son comunes los quistes y tumores de ovario, además causará atrofia de las mamas restantes permitiendo así la identificación de otros tumores así como la extirpación quirúrgica de la segunda cadena. (3)

QUIMIOTERAPIA.- El conocimiento del ciclo celular es importanteen los efectos de las drogas antineoplásicas. El ciclo celular se define como una secuencia ordenada de eventos que suceden durante un intervalo de tiempo entre una división celular y la siguiente división celular.

El ciclo celular está dividido en 5 fases siguientes:

- 1.- Mitosis (M)
- 2.- Crecimiento posmitótico (G1)
- 3.- Fase de reposo de células diferenciadas (G0)
- 4.- Nueva síntesis de DNA (S)
- 5.- Crecimiento premitótico (G2)

Sucedan diferentes eventos metabólicos en los distintos estadios del ciclo celular. La mayoría de las drogas antineoplásicas actúan por interferencia con eventos específicos de éste ciclo. La respuesta celular de la droga, depende del mecanismo de acción de ésta y la fase de la célula en el ciclo celular. Células en la fase S son especialmente susceptibles a drogas que previenen la formación de nucleótidos o las que inhiben el DNA de las células en la fase G2, las cuales inhiben proteína o síntesis de RNA. (13,14)

Se puede clasificar a los agentes según su efecto sobre el ciclo de las células:

a) Los agentes que matan a las células, que estén en el ciclo celular ó no (específico del ciclo no celular). Por ejemplo, las radiaciones gama y los agentes alquilantes.

b) Los agentes que matan a la célula únicamente en una fase del ciclo celular por ejemplo mitosis ó fase S (específico del ciclo celular). Este grupo incluye la Vincristina y el Methotrexate.

c) Los agentes que matan a las células en cualquier etapa del ciclo celular (no específicos del ciclo celular)). Los agentes como el 5-Fluoruracil, la Adrimicina y la Ciclofosfamida actúan en esta forma.

Las células de la fase G0 (receso) son muy resistentes a los efectos citotóxicos de la quimioterapia. Los protocolos de la quimioterapia combinada están diseñados para incluir drogas que actúen en diferentes etapas del ciclo celular. (13)

No hay protocolo quimioterapéutico de terapia adyuvante que haya sido reportado como efectivo. Se han aplicado en adenocarcinomas altas dosis de Doxorubicina y Ciclofosfamida donde la toxicidad fue variable ya que suprimió medula ósea. Por lo tanto no existe protocolo quimioterapéutico para adenocarcinomas. (15)

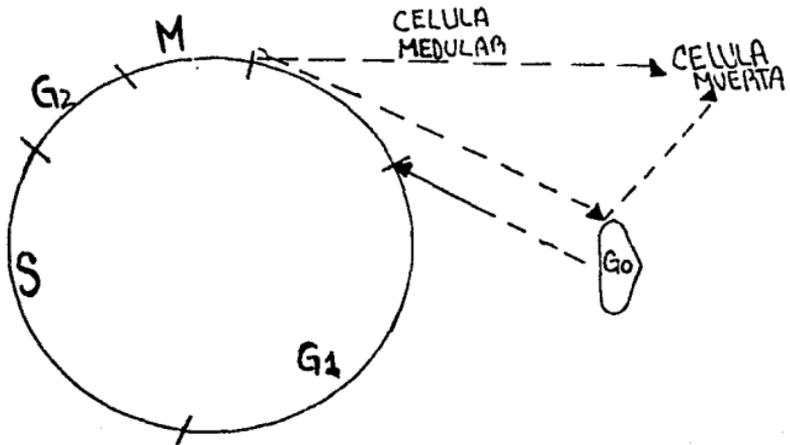
RADIOTERAPIA.-No existe información de valor real para el uso de la radioterapia ya que es muy variable y limitada para tumores inoperables además de existir complicaciones por el uso de radiaciones como es el caso de inmunodepresiones generales y sumando que es limitado su uso ya que en Medicina Veterinaria no se cuenta con el equipo para dar este tratamiento. (4, 6, 15)

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA.- Se han realizado estudios con inmunomoduladores no específico usando Levamisol y Clostridium parvum, con BCG y dan una pequeña eficacia posterior a la cirugía. Por otra parte el uso de células BCG inyectadas intratumoral combinado con la cirugía incrementan la supervivencia en un tiempo mayor que el haber usado exclusivamente cirugía. Otro estudio reporta el uso de una vacuna a partir de células tumorales tratadas con Neuroaminidasa tuvo una actividad antitumoral en el perro. Pero estos tratamientos son considerados como experimentales y no son considerados como terapéutica efectiva. (15)

TERAPIA HORMONAL.- No existen reportes que evalúen la efectividad de terapia antiestrogénica con Tamoxifeno en los tumores mamarios caninos. Se han realizado estudios donde se

reporta que no existen cambios en perras en que están ovariectomizadas y mastectomizadas con respecto a perras únicamente mastectomizadas. (15)

FIGURA 5.- CICLO CELULAR DE LAS NEOPLASIAS



DISCUSION

Antes de poder dar un tratamiento se necesitan ver diversos factores: Si va ser un tratamiento paleativo que va a mejorar la calidad de vida del paciente más no va a resolver la enfermedad, el valor estimativo y deseo por parte del cliente, costos.

Existen como ya se mencionó diferentes causas que permiten la aparición de está enfermedad como es la predisposición hormonal, genética, edad y número de celos. Por lo que las recomendaciones serian sólo én base a perras que no van a ser utilizadas como criadoras, practicarles la ovariectomía antes de los dos y medio años de edad, ya que no existe para el adenocarcinoma y otras neoplasias una prevención óptima.

CONCLUSIONES:

En la formación profesional son pocos los estudios sobre enfermedades oncológicas que nos auxiliien en el reconocimiento de las diferentes neoplasias de la mama.

Para el diagnóstico del adenocarcinoma o de otro tipo de neoplasias lo único importante es saber la naturaleza del tumor sin importar muchas veces el origen histológico.

Ahora bien para el tratamiento de está enfermedad sólo está disponible la cirugía y eso en caso de que el dueño por el valor estimativo de su mascota desee que se realice ya que muchas veces prefiere la eutanasia.

Sin embargo se nesecita más investigación en el área terapéutica para poder dar otra opción en el tratamiento del

adenocarcinoma y otros tumores de la glándula mamaria de la perra.

LITERATURA CITADA

- 1.- Allen, S. W., Prasse, K. W. and Mahaffey, E. A.: Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumour. Vet. Pathol. 23: 649-655 1986
- 2.- Binnington, A. G. and Cockshutt: Toma de Decisiones en Cirugía de Tejidos Blandos en Pequeños Animales. Interamericana Mc Graw Hill, México 1988.
- 3.- Bojrab, M. J.: Medicina y Cirugía en Pequeñas Especies. Continental, México 1988.
- 4.- Brodey, R. S., Goldschmidt, M. H. and Roszel Jr.: Canine mammary gland neoplasms. J. A. A. H. A. 19: 61-89 1983.
- 5.- Dahme, E. and Weiss, E.: Anatomía Patológica Especial Veterinaria. Acribia, Zaragoza España 1989.
- 6.- Ferguson, R. H.: Canine mammary gland tumours. Vet. Clin. of N. A. 15: 501-510 1985.
- 7.- Getty, R.: Anatomía de los Animales Domésticos. Salvat, Barcelona, España 1982.
- 8.- Guajardog, V.: Tumores mamarios en caninos y felinos diagnosticados, durante 1986 en la fac. ciencias veterinarias y pecuarias de la universidad de Chile. Avances de ciencias veterinarias 1: 62-65 1988.
- 9.- Hellmén, E. and Lindgren, A.: The accuracy of cytology in diagnosis and DNA analysis of canine mammary tumours. J. Comp. Path. 4: 443-450 1989.
- 10.- Hellmén, E. and Lindgren, A.: The expression of intermediate filaments in canine mammary glands and their tumours. Vet. Pathol. 26: 420-428 1989.

- 11.- Inaba, T., Ta Kahashi, N., Matsuda, H. and Imori, T.:
Estrogen and progesterone receptors and progesterone
metabolism in canine mammary tumours. Jpn. J. Vet. Sci. 6:
297-803 1984.
- 12.- Jubb, K. V. F.: Pathology of Domestic Animals.
Academic Press, USA 1985
- 13.- Kirk, R. W.: Terapeutica Veterinaria, Practica Clinica en
Especies Pequeñas. C.E.C.S.A., México 1984.
- 14.- León, G. S. A.: Tumores de la glándula mamaria de la
perra estudio recapitulativo. tesis de licenciatura. Fac. de
Met. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autonoma de México.
México, D.F., 1985.
- 15.- MacEwen, E. G.: Tumours of the Mammary Tumours. In:
Clinical Veterinary Oncology. Edited by Withrow, S. J. 292-
301. J.B. Lippincott, Philadelphia, USA 1989.
- 16.- Robbins, S. L.: Patología Estructural y Funcional.
Interamericana, 3er Edición. México, D.F. 1987.
- 17.- Schuneman, A. A.: Tumores de la glándula mamaria en
perras analisis de 100 casos. Vet. Méx. 4: 137-139 1974.
- 18.- Slatter, D. H.: Biology of Neoplastic Diseases, Surgical
Therapy. In: Textbook of Small Aniaml Surgery 2360
2361, 2381-2389. W. B. Saunders, Philadelphia, USA 1985.
- 19.- Tiemessen, I.: Thoracic metastases of canine mammarygland
tumours. Veterinary Radiology 6: 249- 252 1989