

169A
2Ej

**TRATAMIENTO MEDICO Y QUIRURGICO DE LAS
NEOPLASIAS MAMARIAS EN PERRAS.
ESTUDIO RECAPITULATIVO.**

Autor: Alejandro Perera Ortíz

Asesor: M.V.Z. Isidro Castro Mendoza

1982



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.

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
OBJETIVOS	4
CAPITULO I	
ANATOMIA	5
FISIOLOGIA	15
CAPITULO II	
CLASIFICACION DE NEOPLASIAS DE LA GLANDULA MAMARIA	19
ETIOLOGIA	28
INCIDENCIA	32
HALLAZGOS CLINICOS	38
PRUEBAS DE DIAGNOSTICO	44

CAPITULO III

HISTORIA 48

SELECCION DE PACIENTES
PARA CIRUGIA 52

TECNICAS QUIRURGICAS 58

MASTECTOMIA BILATERAL TOTAL 67

CAPITULO IV

INMUNOTERAPIA 74

QUIMIOTERAPIA 81

RADIOTERAPIA 89

LITERATURA CITADA 93

RESUMEN

Autor: Alejandro Perera Ortiz

Asesor: M.V.Z. Isidro Castro Mendoza

"TRATAMIENTO MEDICO QUIRURGICO DE LAS NEOPLASIAS MAMARIAS EN PERRAS. ESTUDIO RECAPITULATIVO".

El siguiente trabajo es la recopilación de información sobre la patología neoplásica de la glándula mamaria en perras. Dicho trabajo consta de cuatro capítulos, donde en los dos primeros son: Anatomía y Fisiología de dicha glándula, además la Clasificación de las neoplasias que la afectan y la Incidencia, Etiología, Pruebas de Diagnóstico y Hallazgos Clínicos. Los dos últimos muestran la faceta terapéutica del trabajo iniciando con una breve historia de las mastectomías, tomando como base el tratamiento del cáncer de pecho en la mujer. Posteriormente se enfoca la Selección de Pacientes para Mastectomía, Técnicas Quirúrgicas, descripción de la mastectomía bilateral completa y la terapia coadyubante de la Quimioterapia, Radioterapia e Inmunoterapia.

INTRODUCCION

Dentro de las patologías neoplásicas que padecen las perras, los tumores mamarios representan el 50% de todos los tumores en esta especie, siendo el 2o. problema más alto en incidencia, aunque se considera el problema neoplásico más importante a considerar, por el potencial invasivo y metastásico (tumores malignos), representando estos entre el 25 y 50% de todos los tumores mamarios. Es un padecimiento universal, o sea, que afecta a todas las razas en todo el mundo y a hembras mayores de 6 años casi exclusivamente (6, 18, 19, 30, 31, 44).

La cirugía en todas sus fases, etapas y técnicas ha sido siempre el tratamiento de elección para la neoplasia mamaria (4, 6, 18), el cual en la historia se describe en escritos egipcios desde el año 3,000 A.C. y posteriormente en la literatura precristiana en Grecia y Roma en los cuales se citan técnicas y procedimientos primitivos y bárbaros, los cuales perduraron hasta la edad media, pero la evolución de los aspectos y técnicas quirúrgicas dieron, en la mujer en 1894 con cáncer de mamario, un incremento en las tasas de supervivencia con base a las primeras técnicas modernas de la cirugía (44).

Actualmente en el estudio de la terapia de las neoplasias mamarias se han recurrido a otros procedimientos médicos como

son: Inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia, pero se ha tenido poco éxito en la mayoría de los casos con el uso de estas técnicas por si solas, de ahí la necesidad e importancia de un diagnóstico temprano y la remoción quirúrgica de la mayor parte del tejido neoplásico y como tratamiento primordial (4, 6, 11, 19, 30, 44).

Con base a lo anterior es importante recordar que se trata de una enfermedad que no es localizada sino sistémica en determinado momento, y que se debe tratar de las dos formas, ya que si bien la cirugía tiene sus limitantes lógicas en enfermedades potencialmente sistémicas, es básica en su poder para erradicar lo más posible del foco potencial y reducir a la vez la cantidad de tejidos susceptibles para otras técnicas médicas (6, 18, 19, 30).

OBJETIVO

La finalidad del presente trabajo es recopilar la información de revistas médicas y libros de los últimos 10 años, con el fin de sintetizar y evaluar las técnicas quirúrgicas, así como los aspectos Pre y Postquirúrgicos, además de las posibilidades médicas que coadyuben en el tratamiento de las neoplasias mamarias en perras. La elaboración de este trabajo médico-quirúrgico considerará, los principios básicos de la Anatomía y la Fisiología de la glándula mamaria, así como la clasificación actualizada de sus neoplasias, pero se dará mayor énfasis al tratamiento y técnicas quirúrgicas, esquematizando y considerando en estas ultimas, las ventajas y desventajas de su uso en las perras.

Además se recomendarán los procedimientos médicos (quimioterapia, inmunoterapia y radioterapia) más comunmente empleadas, las cuales complementan el campo terapéutico.

CAPITULO I

ANATOMIA

La glándula mamaria de la perra está constituida por un conjunto glandular que consta de 2 cadenas de mamas dispuestas ventral y normalmente simétricas, las cuales se extienden a cada lado de la línea alba desde la región torácica hasta la región inguinal. El número de mamas varía de 8-12 siendo lo más común 10, o sea, 5 pares. Con base en lo anterior éstas se dividen según su localización en: Las 4 mamas situadas cranealmente se denominan torácicas, las 4 siguientes son las abdominales y las 2 más caudales llamadas inguinales o púbicas (Fig. 1) (9,11).

Cada unidad secretora está exteriorizada por el pezón o teta y compuesta por un sistema de conductos, lóbulos, lobulillos y alveolos secretores (2,47).

La teta o pezón es una estructura cilindro-cónica, Fig. 1 y 2, la que está recubierta por epitelio plano estratificado y queratinizado. La epidermis puede ser pigmentada, en tal caso el pigmento está presente en la capa germinal. Aunque la parte final de la teta está lisa y desnuda de pelo, el resto esta cubierta de fino pelo (9,14).

La piel que rodea al pezón se denomina areola y cerca de ésta se abren en su superficie glándulas sudoríferas modificadas,

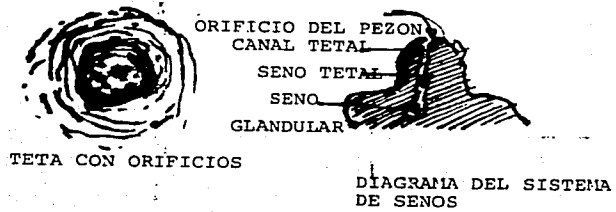
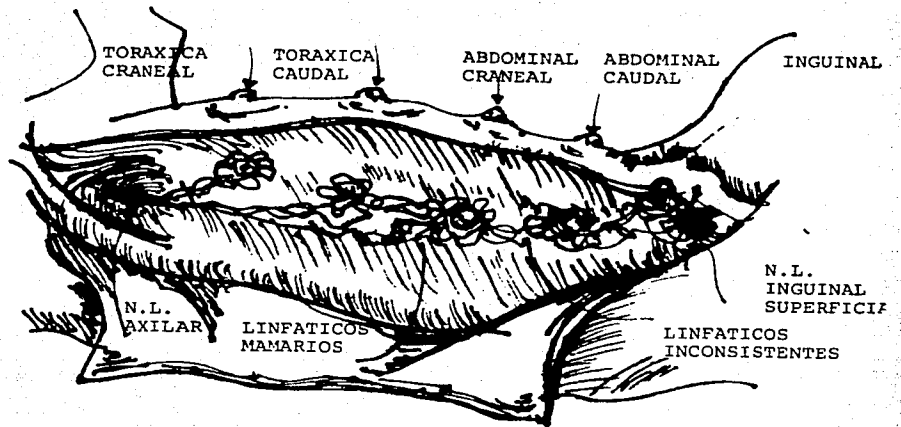


Fig. 1 Topografía y Estructura de la Glándula Mamaria según Evans, H.E. y Christensen G.C. en Miller's Anatomy of Dog.

las cuales reciben el nombre de Glándulas Areolares o de Montgomery, además hay glándulas sebáceas, ambas son de gran volumen. Por debajo de la areola hay fibras musculares lisas dispuestas circularmente y en ángulo recto con la superficie de la piel (Fig 2) (2,14).

La sustancia del pezón está constituida por tejido conectivo denso y fibras musculares lisas, éstas últimas se hallan dispuestas circularmente alrededor de los conductos denominados galactóforos y corren paralelamente a ellos, cuando tales conductos atraviesan el pezón, además hay vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas encapsuladas (14).

Dichos conductos galactóforos son los principales de cada uno de los lóbulos que constituyen la mama, los cuales convergen debajo de la areola para penetrar en la base del pezón, al acercarse a la zona de convergencia sufren una dilatación, que recibe el nombre de senos lactíferos, para después abrirse en el vértice del pezón por orificios separados de número variable (2,9,14).

En la porción media de la teta hay una mezcla de fibras musculares lisas y de tejido conectivo, dichas fibras irradian fibras desde la zona central y entre los canales de la teta que atraviesan, las fibras circunscriben los conductos y los junta dentro de esfínteres (esfínter papilar mamario) (Fig. 1,2)(9).

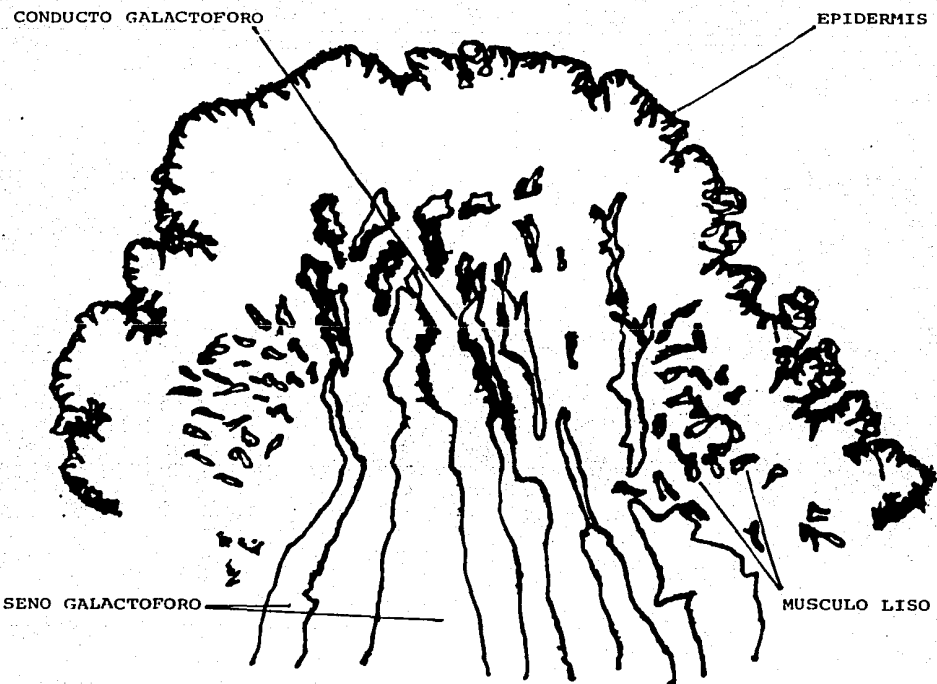


Fig. 2 Dibujo de una Microfotografía de un corte de pezón. Según Ham, A.W. en Tratado de Histología 1975.

Los conductos drenan a los lóbulos de la mama, cada uno de ellos está formado por varios lobulillos, estos drenan por ramificaciones denominados conductos intralobulares y de éstos al ducto galactóforo. El parénquima de la mama se desarrolla a partir de la epidermis de la piel, cuando los cordones de epidermis penetran en el mesénquima para formar el sistema de conductillos de la mama, llevan consigo una capa papilar de la dermis para constituir un tejido conectivo celular blando que rodea cada conducto, lo que forma una serie de haces y tabiques de tejido conectivo pobre en células que separan los lóbulos y lobulillos entre sí, además fijan firmemente el parénquima de la mama a la piel, los haces y tabiques de mayor volúmen reciben el nombre de ligamentos suspensorios de Cooper, en ellos se acumulan grasa y la mantiene de igual manera que al parénquima epitelial Fig. 3 (14).

Las glándulas abdominales tienen un aparato suspensorio que es una modificación del músculo cutáneo, esta estructura se usa como una señal lateral durante la mastectomía, ya que se encuentra entre el tejido glandular y la pared ventral abdominal (47).

Durante la gestación el sistema de conductos aumenta considerablemente, en los extremos de las ramas menores se desarrollan alveolos secretorios. En el último tercio de la gestación los lobulillos están llenos de unidades secretoras

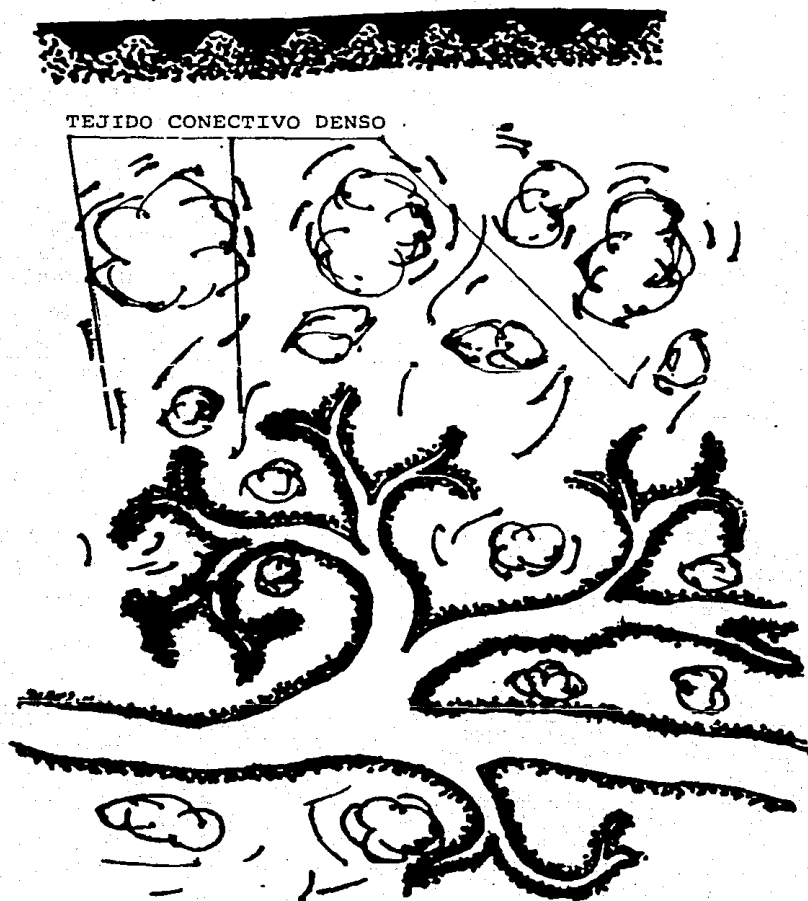


Fig. 3-
Esquema que indica la relación entre las capas de la epidermis y el tejido conectivo de la mama. La capa papilar de la dermis y el tejido conectivo intralobulillar son comparables, (en el dibujo están punteados). El tejido conectivo denso de la dermis de la piel se prolonga en profundidad, formando tabiques o ligamentos. Según Ham, A.W. en Tratado de Histología 1975.

que se dilatan, a medida que avanza la gestación, el tejido conectivo lobulillar se va desintegrando hasta terminar en delgados tabiques que son ricos en capilares y que están situados junto a los alveolos, y están compuestos por una capa única de células cilíndricas, las que se observan rodeadas por células mioepiteliales curvas (2,14).

IRRIGACION

La glándula mamaria es altamente vascular. Las mamas torácicas reciben su aporte sanguíneo de las ramas esternas perforantes de las arterias torácicas internas, además las torácicas intercostales y laterales pueden contribuir al aporte sanguíneo de dichas mamas. Las glándulas abdominales e inguinales reciben su aporte de las ramas mamarias de las epigástricas. La arteria epigástrica superficial craneal surge de una rama de la torácica interna y penetra por la línea media ventral, ésta envía ramas mamarias a las mamas abdominales craneales.

La arteria epigástrica superficial caudal es una rama de la pudenda externa y corre profunda y cranealmente a las glándulas inguinales dándoles su aporte sanguíneo, esta continúa hacia adelante para irrigar las abdominales caudales y terminar en numerosas ramificaciones superficiales, las mismas que se anastomosan con las ramas finales de la epigástrica superficial craneal. Las venas tienen un curso

paralelo a lo largo y en el mismo grado a las arterias (47,9,12).

DRENAJE LINFATICO

Cada glándula tiene su propio plexo de canales linfáticos, el cual se anastomosa y rodea el área de la teta, la red linfática se encuentra en el parénquima, tejido subcutáneo y la teta en forma de canales. Usualmente una tercera parte de estos canales pasan lateral y superficialmente al más cercano nódulo linfático superficial. Las mamas torácicas drenan directamente al nódulo axial o axilar. Las abdominales caudales lo hacen dentro de la red linfática de las mamas inguinales y también en forma directa al nódulo linfático inguinal superficial. Las glándulas inguinales tienen su circulación al nódulo linfático superficial inguinal por medio de una extensa red. Las mamas abdominales craneales drenan en forma inconsistente, ya que lo hacen hacia el nódulo linfático axilar en la mayoría de las veces pero también pueden hacerlo al nódulo linfático inguinal, al juntarse con los linfáticos de las mamas abdominales caudales (9,11).

El curso de las metástasis es vía linfática y sus primeros sitios son los nódulos linfáticos más cercanos y que de ahí llega tal diseminación a los nódulos linfáticos mediastínicos, ilíaco y poplíteo, produciendo la metástasis distal (Fig. 4)(47,6,9).

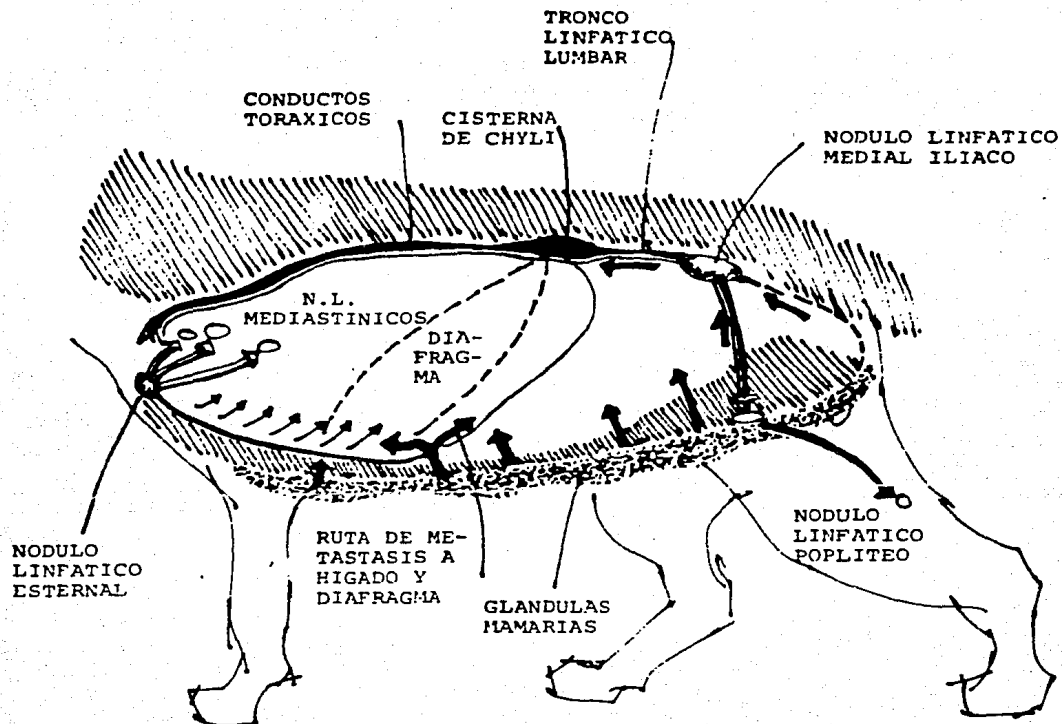


FIG. 4 - Sección Parasagital de una perra. Según Wilson George P. Mostrando los nódulos linfáticos y la diseminación metastásica.

INERVACION

Las mamas torácicas craneales están inervadas por ramas del 4o, 5o y 6o nervios cutáneos ventrales. Las mamas torácicas caudales la reciben del 6o y 7o nervio cutáneo. Las mamas abdominales e inguinales están inervadas por las ramas superficiales ventrales de los primeros 3 nervios lumbares: Craneal ilfo-hipogástrico, caudal hipogástrico e ilfo inguinal. Fibras simpáticas acompañan los vasos sanguíneos a las mamas, los nervios se distribuyen hacia el parénquima, vasos sanguíneos, músculo liso de la teta y la piel. Además de estar sujeto al control nervioso, la secreción de las glándulas está influenciada por hormonas de la hipófisis y otros órganos glandulares (9).

FISIOLOGIA

Las funciones de la glándula mamaria dependen de la inter-relación de múltiples y complejos factores nerviosos y endocrinos. Algunos están involucrados en el desarrollo de las mamas hasta un estado funcional, dicho proceso recibe el nombre de "Mamogenesis", otros son responsables en el establecimiento de la secreción de leche llamado "lactogenesis" y por último aquéllos que se encargan de mantener la lactación, o sea la "galactopoesis" (2).

Desde el nacimiento, las mamas contienen un sistema rudimentario de conductos, pero ya tiene un sistema vascular y linfático bien desarrollado, la maduración continúa desde el nacimiento hasta la pubertad. Después del primer estro este crecimiento aumenta en relación al sistema de conductos (13).

Los ovarios producen tres estrógenos: estrona, estriol y estradiol 1-17 (47,10) Este último es el más efectivo aunque los otros dos pueden dar similares funciones en altos y sostenidos niveles en la sangre, los estrógenos producen la proliferación de conductos y lóbulos además de preparar a las células para que actúe la progesterona, la cual estimula la maduración de lóbulos, lobulillos y el desarrollo de alveolos con características secretoras (47,10,13). Se cita que, para

que actúen los estrógenos es necesaria la presencia de la Somatotropina (13), además es necesaria la presencia de insulina, la cual participa en todas las fases de desarrollo mamario y promueve la secreción láctea al sinergizar la acción de la prolactina (47). Por otra parte, se ha citado que la samatotropina no es necesaria para la fisiología de la mama ya que se cita que puede haber reproducción y lactación normales en mujeres con deficiencia congénita aislada de dicha hormona (8).

También se requiere de tiroxina y cortisona, las que coadyuvan la acción de la prolactina siendo ésta la responsable de la producción de leche después del parto (2,10,36). La prolactina es una hormona lactógena secretada por las células acidófilas de la hipófisis anterior (14), que en condiciones normales su actividad está suprimida por la secreción de un factor inhibidor desde el hipotálamo llamado PIF, dicho factor se transmite continuamente a hipófisis anterior. (11,14) Se ha citado además, la influencia de otro factor llamado factor liberador de la tirotropina (FLT) ya que en algunas ocasiones se puede interrumpir la lactación al administrarse hormona tiroidea (8).

Al término de la gestación al ser expulsada la placenta, desaparece el efecto supresor sobre la producción de hormonas (prolactina), al suprimirse brúscamente la secreción de estrógenos y progesterona placentaria (13).

Los alveolos producen y secretan leche pero ésta no fluye con facilidad al sistema de conductos, esta función le corresponde a la oxitocina la misma que se secreta en la hipofisis posterior y se estimula por reflejo neurogénico (2,13). Los receptores táctiles que son abundantes alrededor del pezón se estimulan cuando el recién nacido chupa y los impulsos generados se transmiten por vías somáticas a través del fascículo de Zchutzy y el pedúnculo mamilar hasta los centros paraventriculares, donde las descargas de las neuronas causa la liberación de oxitocina (10), la cual llega por vías sanguíneas y provoca la contracción de las células mioepiteliales que rodean la superficie externa de los alveolos y provoca que la leche fluya por los conductos al pezón (2,13). Este proceso puede inhibirse al no extraer continuamente la leche, lo que provoca la baja en la secreción de prolactina (47,13) y la regresión de la mama al reabsorberse la leche por medio de macrófagos, además los alveolos son reemplazados por tejido conectivo y adiposo, aunque la mama no retorna completamente a su estado original (2).

La mama sufre cambios durante el ciclo estral de la hembra, durante el estro cuando los estrógenos se encuentran en altos niveles provoca que los conductos de la mama se desarrollen rápidamente pero al llegar la fase lútea estos conductos regresan (47). Este efecto de los estrógenos se debe a la

presencia de receptores protéicos específicos para los esteroides sexuales a los que se unen dentro de la célula y los conduce al núcleo donde se combina con el DNA protéico receptor, el cual codifica para el inicio de la síntesis protéica, este proceso es significativo debido a la presencia de tumores estrógeno-dependientes (47,16).

La duración de las etapas del ciclo estral es como sigue: Proestro 9 días, Estro 9 días, y Metaestro 70 a 80 días. La ovulación es espontánea en el estro. Durante el metaestro la glándula mamaria sufre su más alto desarrollo y entonces empieza su regresión. El desarrollo de las mamas después de la ovulación y subsecuente formación de cuerpo luteo son similares en perras gestantes y no gestantes. Biopsias de la mama en etapa de metaestro han revelado una proliferación de conductos y alveolos, continuandose hasta la 6a. semana después del estro, si el animal no estaba gestante la involución empieza en este tiempo, caracterizada por contracción de los lóbulos, degeneración de las células epiteliales y proliferación de tejido conectivo (31).

La pseudopréñez es un fenómeno común en la perra debido a la prolongada fase lútea (47,6). Esta fase es mantenida por la progesterona (magentrol) la cual tiene una vida media biológica de diez veces mayor que en la mujer y por lo tanto altos niveles en tiempo prolongado y como consecuencia el desarrollo de tumores que son progesterona-dependientes (tumores mixtos) (6,18).

CLASIFICACION DE NEOPLASIAS DE LA GLANDULA MAMARIA

Las neoplasias mamarias en la perra son de alta frecuencia y variedad, se les ha dividido en dos grandes grupos según su daño al huésped:

- a) Benignos.- Representan un poco más de la mitad del total de los neoplasias.
- b) Malignos.- Aquellos que en forma simple o combinada pueden producir metástasis (36).

La clasificación más reciente se basa en el tipo histológico de neoplasia con base a la clasificación de WHO (World Health Organization), en un intento de estandarizar la nomenclatura y así permitir la comparación de información entre las diferentes instituciones (6).

NEOPLASIAS MAMARIAS BENIGNAS

Adenoma

Es un nódulo bien demarcado de epitelio ductual o secretor, usualmente redondo u ovoide menor de 3cms. de diámetro, el cual puede ser simple o complejo (36).

- a) Los adenomas simples. Son raros, aparecen como acinis revestidos por un

epitelio cuboidal o columnar bajo con material coloidal dentro del lumen acinar. Adenomas mioepiteliales sólidos muestran un crecimiento produciendo nódulos celulares con escaso estroma (6).

b) Adenomas complejos. Son muy frecuentes, están compuestos de proliferación epitelial y células mioepiteliales con una cantidad variable de estroma. En algunos casos hay áreas mucoides dentro del tumor (6).

Papiloma

Los papilomas ductuales se encuentran en los principales conductos. Hay un sobrecrecimiento papilar dentro del lumen de los conductos, el cual está revestido por un epitelio de tipo columnar mostrando poca actividad mitótica y no hiperchromatismo. El lumen contiene usualmente secreción eosinofílica (6).

Fibro-adenoma

Estos están subdivididos en dos tipos:

a) El tipo pericanalicular. Muestra un sobrecrecimiento concéntrico de tejido fibroso alrededor de los conductos proliferantes, y considerable cantidad de colágena dentro del tejido fibroso (6).

b) El tipo intracanalicular. Muestra un sobrecrecimiento de tejido fibroso separado a lo largo en forma de hendidura y los espacios están revestidos por dos láminas de epitelio, y se subdivide en dos tipos: 1) El no celular, y 2) el celular, en el cual el epitelio y el tejido conectivo muestra aumento en la actividad proliferativa (6).

**Neoplasias mixtas
benignas**

Son extremadamente comunes, y muestran la presencia de cartílago, hueso o grasa dentro del tumor. Hay una graduación desde el estroma mixomatoso pasando por una substancia condromixoide fundamental, hasta cartílago y hueso, el cual puede mostrar hematopoyesis. Hay proliferación de elementos epiteliales, mioepiteliales, epitelio ductual hiperplástico o con proyecciones papilares en el lumen, a veces muestran metaplasia escamosa y variable queratinización. Los elementos epiteliales pueden mostrar cambios malignos con la formación de carcinomas dentro del tumor original hecho que a veces se interrumpe por la remoción quirúrgica de tal neoplasia,

los factores que inducen estos cambios son desconocidos (6,36).

NEOPLASIAS MAMARIAS MALIGNAS

Carcinomas: Son aquellas neoplasias malignas compuestas de células luminales epiteliales, células mioepiteliales o ambas y por lo tanto serán simples o compuestas.

Adeno-carcinoma tubular

a) Tipo simple. Ocurren frecuentemente, las células mioepiteliales luminales muestran un predominante arreglo tubular. El pleomorfismo y actividad mitótica son variables, muchos muestran permeabilidad linfática para las células tumorales y necrosis dentro de la masa del tumor (6).

b) Tipo complejo. Es menos común, los tubos son revestidos por células epiteliales luminales circunscritas por hojas sólidas de células poliédricas. La permeabilidad linfática es poco frecuente, normalmente crecen en forma lobular y expansiva (6).

**Adenocarcinoma
papilar**

a) Tipo simple. Es común, la papila se extiende hacia dentro de la lumina tubular, la permeabilidad y la infiltración linfática son notorias cuando la neoplasia llega a ser anaplástico. El pleomorfismo celular y actividad mitótica son variables (6).

b) Tipo complejo. Es raro, las células epiteliales luminales están circunscritas por células semejantes a las mioepiteliales. Normalmente estas neoplasias son bien definidas y no invaden el sistema linfático (6).

**Adenocarcinoma
quístico papilar**

a) Tipo simple. Es poco común, los quistes tienen proyecciones papilares dentro de su lumen. La capa de células epiteliales pueden ser de forma cuboidal o columnar, la mayoría están bien definidas, con poca actividad mitótica y pleomorfismo celular, tienen poca permeabilidad linfática (6).

b) Tipo complejo. Es poco común, son focos sólidos de células en forma de huso semejantes a las células mioepiteliales. Las neoplasias parecen benignas histológicamente, y las metástasis son diferenciadas (6).

Carcinomas sólidos

a) Tipo simple. Es frecuente, las células están arregladas en capas sólidas y pueden tener un citoplasma vacuolado. Se podrían encontrar focos de diferenciación adenocarcinomatosa. El pleomorfismo celular y la actividad mitótica es variable, su crecimiento es infiltrativo con permeabilidad linfática, la necrosis es usual (6,36).

b) Tipo complejo. Es relativamente frecuente, las células están arregladas en capas sólidas, parecen células epiteliales lumbinales y mioepiteliales. El tumor crece por expansión, la infiltración es común (6).

**Carcinomas de
células en forma
de huso**

Aun cuando no es usual, el crecimiento es por expansión o infiltración, ésta última presenta permeabilidad linfática. A esta neoplasia antes se le conocía como mioepitelioma maligno. (6,36)

**Carcinoma
anaplástico**

Es relativamente común, la apariencia histológica de infiltración difusa y gran pleomorfismo celular, las cuales tienen gran hipercromatismo nuclear. Algunas células pueden ser multinucleares, la mitosis es común, alrededor de las células tumorales hay estroma de tejido conectivo el cual parece inducirlo el propio tumor, a veces se le llama a este tumor carcinoma cirroso, tiene permeabilidad linfática. (6)

**Carcinoma de
células escamosas**

Es raro y puede surgir del epitelio ductual. Las células predominantes muestran características de epitelio escamoso (células espinosas), y

queratinización, hay marcada variación en apariencia histológica entre ambas neoplasias y dentro de los mismos la neoplasia tiene un alto patrón de crecimiento infiltrativo y la permeabilidad linfática es común (6, 36).

**Carcinoma
mucinoso**

Es extremadamente raro, la producción de mucina por las células epiteliales neoplásicas es la característica predominante (6).

Sarcomas

Estos son mucho menos comunes que los carcinomas mamarios, son inciertos si éstos surgen de las células mioepiteliales, las cuales han sufrido cambios metaplásicos o del tejido conectivo intralobular. No hay evidencia de que los sarcomas surjan de neoplasias mixtas pre-existentes. Ellos han sido subdivididos dentro de varios tipos:

- 1.- Osteosarcoma.
- 2.- Fibrosarcoma.
- 3.- Sarcoma combinado (fibro-lipo-osteocondrosarcoma).
- 4.- Otros, Sarcoma de células Mastoides, Liposarcoma, Sarcoma de células reticulares.

En esas neoplasias hay una gran incidencia de metástasis a los pulmones más que a los nódulos linfáticos regionales. Esto implica una ruta hematogena más que linfática en su diseminación (6).

Carcinosarcomas

(neoplasias malignas

mixtas)

Son poco comunes relativamente, ambos componentes carcinomatosos y sarcomatosos muestran considerable variación entre dichas neoplasias y dentro de la misma neoplasia, resultando en una mezcla de dichos componentes. Las áreas de transformación para los elementos anteriores pueden ser encontrados, las lesiones metastásicas pueden ser de tipo mixto y pueden no ser del tipo predominante en la neoplasia primaria, la permeabilidad linfática es rara y confinada a componentes carcinomatosos (6).

ETIOLOGIA

1) Al hablar de la etiología del tumor se debe recordar que muchos son los factores que actúan para iniciar y desarrollar el proceso neoplásico (16).

2) De hecho las neoplasias son usualmente causados por una combinación de factores, los cuales se dividen en intrínsecos y extrínsecos: los factores intrínsecos son: Hereditarios, hormonales, congénitos, nutricionales e inmunológicos, y los extrínsecos son: Traumatismos, virus, irradiación, parásitos, transplantes y sustancias químicas.

FACTORES INTRINSECOS

Factores hormonales. El 90% del total de las investigaciones sobre la etiología del cáncer mamario están dentro del factor endocrino (6). Las hembras ovariectomizadas antes del primer ciclo estral reducen el riesgo hasta 7 veces de desarrollar cáncer mamario en comparación con las hembras completas por lo que se incluye a los tumores como dependientes de hormonas del ovario, estrógeno y progesterona (16,18).

Se han encontrado en hembras con tumor mamario, elevados niveles de estrógenos urinarios, además la presencia de receptores protéicos de estrógenos en las células tumorales fueron declarados hasta en el 40% en las mismas (18). En otro estudio se indica en 5 de 6 adenocarcinomas mamarios la presencia de receptores de estradiol y en número menor en tumores mixtos (6).

Otro estudio toxicológico ha demostrado que el uso de altas dosis de progesterona sintética (acetato de megestrol) ha desarrollado hiperplasias y tumores mixtos benignos mamarios en perras (18,44). La gran fase lútea del ciclo estral, la poca sensibilidad de la glándula mamaria a los componentes progestágenos y la mayor duración de vida biológica de la progesterona en el organismo en presencia de tumores mixtos, sugiere la dependencia de estas neoplasias a dichos componentes (6).

También se han citado elevados niveles de prolactina pituitaria en perras con tumores mamarios pero no se ha podido demostrar si este incremento es consecuencia del tumor o causa del mismo (6,18,44).

En perras durante la pubertad a la etapa madura (6 meses - 2.5 años) se ha visto que hay un surgimiento de clonas o nódulos celulares hiperplásicos de 1 - 4mm. en las mamas y

más abundantemente en las inguinales, aunque su palpación es difícil, se cree que son lesiones preneoplásicas ya que tanto los nódulos hiperplásicos y las clonas así como las neoplasias son más comunes en las mamas caudales (6).

Una técnica Inmuno histoquímica basada en el método de Sternberger fué usada para probar prolactina endógena y exógena y somatotropina en tejido mamario displásico y neoplásico. Ambas hormonas estuvieron presentes en el epitelio secretor de tejido normal displásico y neoplásico. Se encontró una correlación entre la presencia de las 2 hormonas en el citoplasma y el grado de malignidad, ya que solo en neoplasias malignas se encuentran las 2 hormonas (predominantemente la somatotropina) en el citoplasma de las células secretadas y en las células mioepiteliales) (27).

Factores genéticos. Se ha notado marcada influencia hereditaria en ratones y en el humano, el cual es un factor genético de pre-disposición (8), en las perras también se ha observado que este factor influye en razas puras con gran riesgo a desarrollar tumores mamarios a diferencia de las criollas, así se tienen evidencias que en el hombre como en el perro hay componentes genéticos etiológicos para la neoplasia mamaria (6).

FACTORES EXTRINSECOS

Factor viral. En humanos se ha renovado el interés por un virus originado en la leche propuesto por Bittner en 1936 por hallazgos de partículas virales en el D.N.A. de células

cancerosas en mamas humanas (8). A excepción de cáncer mamario en ratas en las que se ha comprobado la presencia del virus, (6,18), en otras especies así como en las perras falta mucho por hacer, aunque en un estudio se identificaron 3 tipos de células: lisas, en forma de burbujas y vellosas, el cambio vellosa ha sido observado en células por transformación viral (6).

Factor Nutricional. En la etapa de la lactación el organismo remueve grasa, en los cuales pudieron haberse depositado contaminantes químicos originados por la dieta (PCBx, DDT, DDE, Hexacloride de Benzeno), los cuales tienen contacto con el tejido mamario y aún más en etapas de retención de leche es donde pueden inducir lesiones preneoplásicas y neoplásicas (6).

Actualmente al tumor se le llama neoplasia pero anteriormente se le conocía como tumor y con base en ese término Willis En 1948 definió un tumor como sigue: " Un tumor es una masa anormal de tejido en crecimiento, el cual se excede y es incoordinado con el crecimiento normal de los otros tejidos y que persiste en la misma manera aún después de quitar el estímulo que provoca el cambio" o sea, que en contraste con otras hiperplasias, donde el crecimiento se encuentra sólo en presencia del estímulo.

INCIDENCIA

Durante las últimas décadas la medicina veterinaria (con base en vacunas y antibióticos), ha eliminado muchas enfermedades infecciosas las cuales causaban la muerte del animal en los primeros años de vida, por lo tanto se ha elevado el promedio de vida de los mismos, es por esto que las enfermedades en edad avanzada se han hecho cada vez más notorias, importantes y de mayor incidencia, entre las cuales se presentan los tumores mamarios (15).

La perra tiene la incidencia mas alta de tumores mamarios que cualquier otra especie animal (18). Se ha citado que los tumores mamarios representan del 25 - 50% de todos los tumores en la perra con una incidencia anual de 198.8 casos/100,000 animales, (Tabla 1) (31,35,44).

Los tumores mamarios son el segundo problema neoplásico mas frecuente en los perros, solo abajo de los de piel, pero en las perras es la neoplasia más común, (Tabla 2). Dicho problema se ha señalado en todo el mundo (31). Por otra parte se ha citado que en una área de California las neoplasias mamarias representan el 52% de todos los problemas cancerosos en la perra. Los más frecuentes son los de origen de piel pero son más importantes los de origen mamario por el potencial metastásico que representan. En una revisión en 12 escuelas veterinarias revelaron que de 1691 tumores de piel solo el

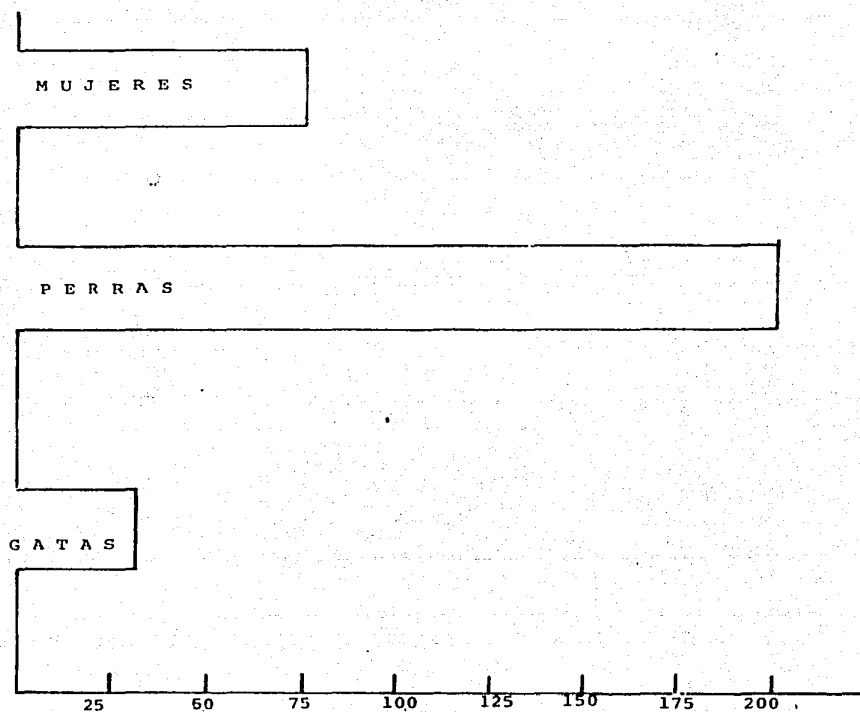


Tabla 1: Diagrama comparativo de perras y gatas, presentación de Cáncer Mamario en relación a 100,000 individuos. Según Brodey R.S.

TABLA 2

<u>Número</u> de animales	<u>Tumores</u>	<u>Lugar</u>
2440	20.7	Toda la piel (adenoma)
1394	11.8	Glándulas Mamarias (adenocarcinoma)
1051	8.9	Tejidos Suaves (lipoma)
943	8.0	Nódulo Linfático (linfoma maligno)
677	5.7	Cavidad Oral, Labios, Lengua, Dientes, Mandíbula (melanoma maligno)
657	5.6	Huesos, Articulaciones (osteosarcoma)
562	4.8	Glándulas Anales (adenoma)
487	4.1	Testículo (células de Sertoli)
324	2.7	Nariz, (adenocarcinoma)
301	2.6	Sangre (hemangiosarcoma)
252	2.1	Glándulas Lagrimales, párpado (adenoma)
202	1.7	Cerebro, Meninges (glioma MND)
176	1.5	Traquea, Bronqueos, pulmón (carcinoma)
160	1.4	Glándula Tiroides (adenocarcinoma)
158	1.3	General (célula mayor)
137	1.2	Hígado, Vesícula Biliar (adenocarcinoma)
121	1.0	Glándulas Adrenales (adenoma)

TABLA 2 - Porcentaje de las neoplasias más frecuentes en Canideos.
Según Priester, W.A.

* Tipo de células más frecuentes para cada uno entre parentesis.

20% fueron malignos, en contraste de 732 mamarios donde el 45% produjeron metástasis (6).

Los tumores mamarios son raros en perras menores de 2 años y su frecuencia se ve aumentada considerablemente a partir de los 5 y 6 años (16, 31, 44). Un estudio en Inglaterra reveló que la presentación de estos en su expresión máxima fué a la edad de 9 años, ellos manejaron un intervalo de 2 - 17 años, de 318 perras solo 8 tuvieron menos de 5 años, además demostró que después de los 14 años la incidencia de tumores malignos aumenta en contraste con el declive de los benignos, esto sugiere que al aumentar el promedio de vida de las perras se debe esperar un aumento en la presencia del cáncer mamario. (46) Otro estudio en California de 472 perras mostró un índice de 10.5 años como edad promedio (Tabla 3) (6,18,31).

Se han hecho estudios con el interés de disminuir dicha incidencia al ovariectomizar perras a temprana edad, antes de los 2.5 años bajando considerablemente el riesgo de esas hembras a desarrollar tumor mamario (7,39). En un estudio de comportamiento de estos con relación a la ovariectomía se obtuvo: En perras esterilizadas antes del primer ciclo estral han tenido aproximadamente 0.5% de riesgo a desarrollar cáncer mamario, aquéllas que solo tuvieron un ciclo estral antes de operarse presentaron 8% de riesgo, y aquéllas que presentaron 2 o más ciclos estrales

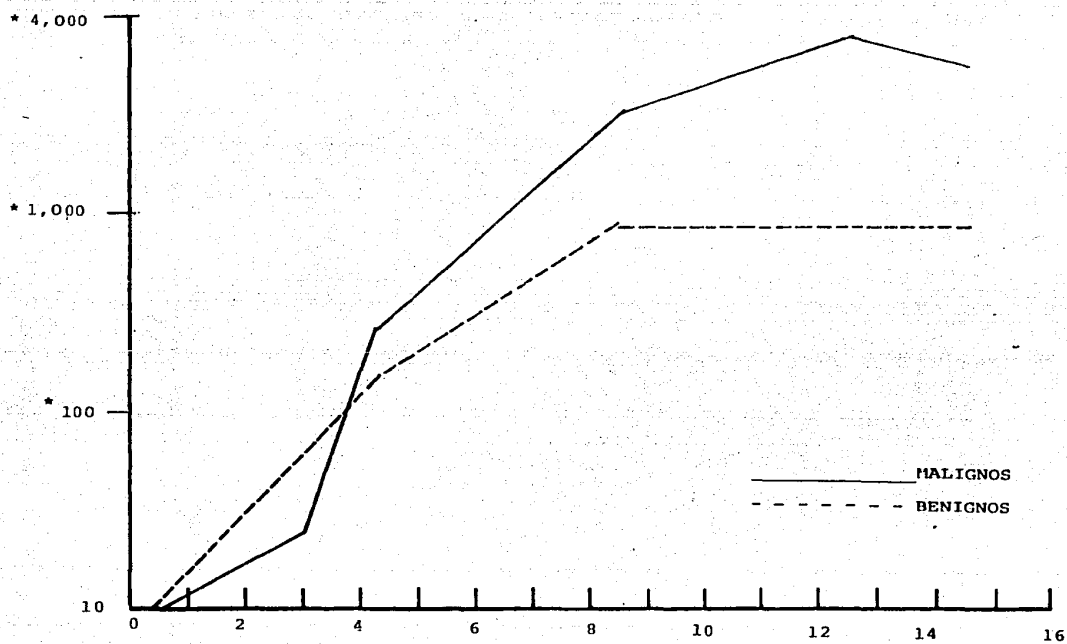


TABLA 3- Tasa estimada de edad específica de tumores mamarios benignos y malignos. Según el Programa Médico de Información Veterinaria 1974. Según Priester W.A.

* Número de perras en el estudio.

antes de la cirugía tuvieron 26%. De dicho estudio se dedujo que el grupo operado con dos o más ciclos estrales en comparación con el primero, la cirugía tuvo casi nulo efecto (31,44).

Se ha hablado acerca de la predisposición que representa la raza para los tumores mamarios, que las puras tienen alta susceptibilidad en comparación con las criollas (7). En un estudio de 1,000 perras las razas más comúnmente afectadas fueron: Fox terrier: 24.6%; Cocker Spaniel: 17% y Boston terrier: 12.3%, en contraste con 7.3% del Beagle, comúnmente usada en estudios de efectos de radiación y hormonas progestacionales en la mama. En otro estudio en Canadá la raza Poodle tuvieron 25.7% y el Cocker spaniel 6% siendo los más frecuentes, además se ha citado al Dachshund pero su comportamiento estadístico no ha sido muy claro. (6)

Por otra parte se han señalado al Pastor Alemán, Poodle y Duchshund como las razas más frecuentes (18), también se ha citado que la menos susceptible fue el Chihuahueño (6,7). Hay otros informes de acuerdo a las razas más susceptibles, según Riser (1947) el Terrier y Cobradores eran los más comunes, después según Sandersleben (1958), Frye etal (1967) y Moulton etal (1970) el Dachshund fue el más susceptible. También se ha citado la mayor incidencia en las glándulas más caudales (4a y 5a pares) a desarrollar tumor mamario en comparación con las otras mamas (6,31).

HALLAZGOS CLINICOS

Aproximadamente el 65% de los tumores mamarios involucran principalmente los pares mamarios 4o y 5o, tal distribución anatómica sugiere cierta relación entre el tamaño de la mama y la susceptibilidad a desarrollar neoplasia (6,18,44). El diagnóstico de las neoplasias de la mama no representa grandes problemas al clínico ya que consiste en descubrir una masa de tejido extraño en el órgano mamario, basado en la palpación cuidadosa del mismo, lo que realmente es importante es examinarlo histológicamente (39,44).

La evaluación clínica de un paciente con tumor mamario se debe basar en los siguientes factores: (44)

1. Datos generales (edad, raza, historia reproductiva).
2. Condición general del animal.
3. Duración de los signos clínicos.
4. Taza de crecimiento del tumor.
5. Recurrencia después de cirugías.
6. Tamaño.
7. Localización.
8. Número de glándulas afectadas.
9. Consistencia del tumor (suave, firme, duro).

10. Modo de crecimiento (expansivo, infiltrativo moderado y severamente infiltrativo).
11. Presencia o ausencia de ulceración.
12. Fijación a la piel o a la pared del cuerpo.
13. Presencia del tumor en vasos linfáticos.
14. Aumento de tamaño de los nódulos linfáticos.
15. Linfoedema de las extremidades.
16. Deformidad de las tetas.
17. Presencia de metástasis distal.
18. Historia de Pseudo preñez.*

La edad dentro de su intervalo y de máxima susceptibilidad de 9-11 años así como las razas más afectadas pueden predisponer al diagnóstico clínico de la enfermedad (6). El tiempo y forma de crecimiento del tumor marca la pauta que ha seguido y que seguirá en su comportamiento. Típicamente los tumores mamarios son firmes y duros, similares a nódulos, lo cual contrasta con lo suave del parénquima mamario (1,6). Los bordes de la neoplasia indican la forma de crecimiento; pueden ser circunscritos, lo cual indica que la lesión está creciendo en forma expansiva (empujando el tejido adyacente), de crecimiento lento (muchos meses) y augura buen pronóstico. Por otro lado los de bordes irregulares y no definidos, son sugestivos de infiltración local hacia el tejido mamario vecino, fascia y piel, dichos tumores pueden haber tenido 2 diferentes historias de desarrollo: 1) De crecimiento lento y gradual en gran período de tiempo seguido de uno corto, en el cual hay repentina rapidéz e invasión local y posible

* Comunicación personal del M.V.Z. Manuel Rangel Quintanar

metástasis, y 2) De corto período pero rápido crecimiento progresivo y metastásico. Ambos son malignos y de pronóstico grave (6,44).

A la palpación un tumor mamario inicial es aproximadamente de 1 cm de diámetro y muchos tumores incipientes pasan inadvertidos, por lo tanto la palpación debe ser minuciosa y cuidadosa, de la cual dependerá con mucho la habilidad del médico, además del tejido mamario que rodea el tumor, como en el caso de mamas pseudo- gestantes en donde un pequeño tumor puede ser mucho más difícil de palpar que en una mama en reposo (6,44). En un estudio de Cameron y Faulkin (1971), quienes examinaron cuidadosamente las mamas de 8 perras Beagles de siete y medio años a ocho y medio años, en las cuales se encontraron 742 nódulos mamarios atípicos, de los cuales 68% fueron lesiones epiteliales hiperplásticas, 14% fueron neoplasias y 8% fueron lesiones inflamatorias (31).

La ulceración y necrosis del tumor marca pronóstico de poco tiempo de supervivencia en la mayoría de las veces (44). Los nódulos linfáticos no siempre ayudarán al clínico para confirmar sospecha de metástasis, ya que si existe una metástasis severa el nódulo puede mostrar aumento de tamaño y consistencia, alteración de la forma, pero también puede aumentar el tamaño por otras causas, tales como la estimulación de elementos linforeticulares del nódulo dada por antígenos, también infecciones presentes en las mamas,

Pueden causar dicho aumento. Por otro lado un nódulo aparentemente normal puede contener micrometástasis, por lo que la inspección de nódulos linfáticos es muy inexacta (6).

La presencia de linfoedemas en una o en ambas extremidades nos dirá que hay obstrucción de linfáticos por metástasis y por lo tanto el pronóstico será desfavorable (44).

Existen enfermedades que pueden ser confundidas con tumores mamarios por ejemplo: La mastitis séptica puede confundirse con carcinoma inflamatorio, la enfermedad fibroquística que se considera una lesión preneoplástica que se ha asociado con carcinoma mamario (6).

Las descargas tetales sanguinolentas en ocasiones estan presentes en ciertos tumores ayudan al diagnóstico, ya que se cita que son propias de neoplasias benignas (8,44).

El T.N.M. es un sistema de clasificación para tumores sólidos (Tabla 4), donde T denota la extensión del tumor primario, N. la condición de los nódulos linfáticos regionales y M. es la presencia de metástasis distal (27).

TABLA 4CATEGORIAS T

- T1: Encontrado en lugar de origen, por lo regular de 2.0 cm de diámetro, localizado, móvil.
- T2: Invadiendo, por lo regular 2.0 cm a 4.0 o 5.0cm en diámetro, localizado, móvil o parcialmente móvil.
- T3: Más grande que 4.0 ó 5.0 cm, pero menor que 10.0cm
- T4: Lesión masiva, más grande que 10.0cm de diámetro, destructiva, no encontrada en la región.

CATEGORIAS N

- N0: Sin evidencia de infección en nódulos linfáticos.
- N1: Palpables y movibles, pertenecientes a los nódulos que reciben drenaje directo de un lugar específico u órgano. Se sugiere Metastasis basada en la firmeza y medida (Ejemplo, 2.0 a 3.0 cm de diámetro).
- N2: Nódulos firmes y duros, palpables y movibles, 3.0 a 5.0 cm de medida.
- N3: Fijación completa.
- N4: Nódulos bajo la primera estación (Ejemplo, se encuentran en lugares secundarios o distantes).
- N5: Nódulos inaccesibles a evaluaciones clínicas.
- N /N+, Nódulos evaluados histiológicamente y designados como positivos o negativos, dependiendo su hallazgo.

CATEGORIAS M

- M0: Sin evidencia de metástasis.
- M1: Metástasis solitario.
- M2: Metástasis múltiple.
- M5: Sin trabajo de metástasis.
- Mp-: Metástasis pulmonar; Mh- Hepático; Ms- Piel; Mb- Cerebro y así sucesivamente.

Sistema TNM de clasificación para tumores en órganos sólidos.
Según Hardy, W.D. (15)

PRUEBAS DE DIAGNOSTICO

Biopsia

En la mayoría de las instancias es mucho mejor intentar la incisión de la lesión entera y someterla para biopsia (47), lo cual reduce la posibilidad de derramar células tumorales en tejidos adyacentes (6).

Es primariamente indicado que la biopsia sea para confirmación de malignidad en animales con cáncer inoperable. Esta es el paso fundamental para el diagnóstico, pronóstico y terapia (dada la identificación histológica del tumor). Los cambios notados en la biopsia llevarán a un adecuado grado histopatológico, el cual es la mejor base de diagnóstico del cáncer (6,44).

Los métodos como punción son usados, pero pueden dar falsos positivos o falsos negativos ya sea porque el lugar de muestreo no sea representativo de la lesión o por errores al trabajar la muestra, y si el informe patológico no parece consistente con los hallazgos clínicos se debe reexaminar las secciones o tomar una segunda muestra para biopsia (6).

Citología

Se pueden obtener muestras por aspiración de aguja fina o raspado de una lesión (ulceración o descargas de la teta) y de nódulos linfáticos regionales tratando de detectar metástasis, también se pueden muestrear exudados sangui-nolentos (1), lo cual es valioso para descubrir reacciones inflamatorias de recurrencias o residuos de tejido canceroso cerca de una incisión quirúrgica (6).

Una ventaja de la aspiración por aguja fina es que pueden muestrearse muchos sitios aumentando la posibilidad de coleccionar células cancerosas si es que las hay, además causa poco trauma a la glándula e incomodidad al paciente. Por otro lado el diagnóstico citológico de cáncer es subjetivo ya que su valor se basa en la experiencia del examinador, las células cancerosas tienen 10,000 diferentes apariencias y la mayor limitante de un buen diagnóstico es la falta de M.V.Z. citopatólogos.(6) Hay informes en los que una misma muestra se ha mandado a varios expertos patólogos de medicina humana teniendo diferente concepto de la lesión (1).

Radiología

En la etapa preoperatoria es esencial la toma de placas radiográficas de tórax en dos planos con el fin de detectar metástasis (3,22), ya que muchas perras no tienen signos

respiratorios ni a la auscultación ni a la percusión. En tales circunstancias las placas radiográficas pueden mostrar lesiones más grandes que de 0.5 - 1.0 cm caracterizadas por zonas circulares radiodensas, aumentando su detección si son numerosas y están superpuestas. La falta de visualización de dicha metástasis no es indicativo de que no la haya ya que puede pasar inadvertida si esta se encuentra superpuesta con el corazón, grandes vasos, costillas, por técnicas defectuosas o errores de interpretación, por lo que se debe repetir 2 ó 3 semanas después si existe sospecha (6).

En otras pruebas se han citado trabajos de reacciones de fosfatasa alcalina en tumores mixtos mamarios los cuales presentan filamento de 8 - 10 mm en su citoplasma pero los resultados no han sido muy claros ya que no siempre reacciona bajo un mismo patrón (42).

Por otra parte se han hecho investigaciones sobre la linfocintografía en los tumores mamarios con el fin de establecer metástasis linfática, sin el riesgo de diseminar o contaminar tejidos con células cancerosas, este trabajo consta en inyecciones de un coloide $^{99m}\text{TcSb}_2\text{S}_3$ (0.1-0.3ml en el sitio de la inyección) en regiones laterales a la línea alba sobre el músculo recto abdominal y un centímetro caudal al margen costal y 2 inyecciones subcutáneas bilaterales en las mamas abdominales caudales.

Dicha prueba mostró resultados para identificar correctamente el 100% de todos los nódulos linfáticos con metástasis y el 82% de nódulos linfáticos libres de metástasis, todo esto basado y determinado en hallazgos histológicos (35).

Por mucho tiempo se han revisado en humanos las pruebas de corte por congelación (antes con CO2 gaseosos y ahora con criostato que utiliza freón) de tejido mamario neoplásico para el diagnóstico rápido de positividad o negatividad al cáncer para no volver a arriesgar al paciente a una nueva anestesia, pero el problema ha sido que se dan falsos positivos perdiendo a veces hasta una mama el paciente sin haber necesidad, ahora se empieza a utilizar otra técnica por medio de un trocar cortador para obtener un centro tisular el cual se examina con la prueba de parafina y permite diagnosticar en unas cuantas horas (1).

También en el humano se ha trabajado en la reacción de proteínas estrógeno receptoras (ERP) las cuales tienen una gran frecuencia de positividad a los carcinomas lobulares infiltrativos al igual que los carcinomas ductuales (23).

Problemas de diagnóstico asociado con tumores mamarios

- a) Multiplicidad de lesiones. Varios tipos de tumores (malignos, benignos) pueden estar afectando a la cadena mamaria o a una mama en especial e incluso dentro de una misma mama varios modelos, por lo que las muestras deben ser representativas de las lesiones. (6)
- b) Tamaño del Tumor. Algunos tumores alcanzan grandes volúmenes, por lo que deben tomarse dos a tres muestras y de preferencia de su periferia. (6)
- c) Fijación defectuosa. Ocurre frecuentemente en tumores voluminosos y el grado de malignidad es difícil de determinar ya que las células están degeneradas y hay cambios en el patrón del tejido dentro del tumor. (6)
- d) Frecuentemente Biopsias tomadas con una punción de 6mm no dan resultados representativos y solo deben ser tomadas en tumores mamarios inoperables. (6)
- e) Pruebas como Xerografía o Mamografía, para detectar tumores por cambio de densidad del tejido mamario son poco prácticas debido al costo que representan. (44)
- f) La educación del cliente a la palpación, para que periódicamente examine su perra ya que el tiempo de detección del tumor primario o reincidencia será importante para una terapia oportuna. (44)

HISTORIA

El papel del cirujano en el tratamiento del cáncer ha sufrido rápida evolución en la última década, anteriormente muchos cirujanos consideraban el tratamiento del cáncer puramente mecánico lo que dió una imagen al médico como de un carpintero (4).

El óptimo tratamiento para el cáncer mamario ha estado sujeto a controversia tanto en animales como en el hombre. La tradicional terapia es la remoción quirúrgica, descrita tan antiguamente en el año 3000 A.C., en escritos Egipcios y después en Grecia y Roma en la Literatura Precristiana. En el siglo V A.C. Hipócrates apuntó contra-indicaciones para la cirugía y anotó: "Es mejor omitir todo tratamiento, ya que si se trata al paciente muere pronto y si se le deja solo puede vivir más". Pero los tratamientos quirúrgicos persistieron y médicos de la Edad Media hasta el siglo XVIII lo practicaron en forma primitiva, incluyendo el uso de cataplasma cáustico, fierros calientes y amputaciones cauterizadas a base de calor. Los beneficios clínicos del tratamiento quirúrgico en la mujer llegó a ser aparente en el siglo XIX, tecnología avanzada de la mastectomía radical descrita en 1894, llevó a marcar el aumento de la tasa de supervivencia en pacientes humanos (44).

En 1891 Halstead, presentó un resumen de trece mujeres con carcinoma de pecho, quienes habían sido tratadas por su técnica de mastectomía radical que consistía en no solo sacar los músculos de la axila (sub clavicular), sino también diseccionar el músculo pectoral mayor o al menos una buena parte de él. En 1894 informó en detalle de 50 casos del Hospital John Hopkins, donde los resultados fueron desastrosos, por lo que él dijo, "No ha habido una esencial superación desde la contribución de Volkman en 1865".

En 1907 Halstead informó el resultado de 232 pacientes a quienes les practicó la operación completa, 64 de ellas (el 28%) no tuvieron metástasis axilar y un 80% tuvo 3 años de supervivencia con nódulos linfáticos libres de carcinoma, él citó " El pronóstico es bueno para dos de tres mujeres si la operación se realiza en un estadio temprano, pero es negativo en tres de cuatro si los nódulos axilares están involucrados". La operación de Halstead fué usada en casi todo tratamiento de cáncer durante los primeros años de este siglo aunque hubo esporádicos intentos para modificarla. En 1906 Handley informó conservar uno o ambos músculos pectorales en etapa temprana de carcinoma de pecho pero sin ningún cambio en el resultado.

A principio de los 40's la estadística de supervivencia había aumentado muy poco, a finales de esta década Patey y Dyson describieron una modificación del procedimiento clásico, el

cual consistía en remover el músculo pectoral menor y preservar el mayor, no encontrando diferencia alguna en el resultado con la otra técnica comparada, después se le llamó a esta técnica mastectomía simple de Patey, dicha técnica fue la más común en Inglaterra en 1974.

En 1948 Margottini y Bucalossi propusieron otra técnica quirúrgica que consistía en ampliar la mastectomía radical a los nódulos mamarios internos. En 1951 Park y Lees sugirieron que una cirugía mínima era tan efectiva como la más extensa. En 1952 Kegnes desarrolló una mastectomía simple añadiendo radiación. La técnica Auchincloss era una modificación de la de Halstead preservando los músculos pectorales y después de usarla en mujeres con nódulos axilares positivos y que sobrevivieron 10 o mas años dijo ser el tratamiento de elección para dichas pacientes, Maddenin en 1965 y 1972 había concluido, que la mastectomía radical modificada con preservación de ambos músculos fue tan efectiva como la más común de mastectomia de Halstead o de la mastectomía radical extensa (41).

Todo el desarrollo del tratamiento del cáncer en el hombre ha permitido la vasta acumulación de datos y observaciones pos-quirúrgicas aplicables en la medicina veterinaria. En la perra aunque la situación es un poco diferente el tratamiento quirúrgico de las neoplasias empezó en los años 1930's, y su práctica como se podía esperar era muy rudimentaria. En casi

todas las escuelas veterinarias el desarrollo del departamento de cirugía de pequeñas especies era lento, solo en los últimos 20-25 años empezó a tener especialidad con instalaciones modernas de aparatos e instrumentos y aumentando también la comunicación entre las instituciones (5).

Selección de pacientes para cirugía

Cada paciente con cáncer es único, la decisión sobre una apropiada y particular forma de tratamiento puede ser hecha sobre una objetiva evaluación de cada caso individualmente. La selección de pacientes depende de varios factores:

Tipo de tumor y su comportamiento biológico (si se conoce), su respuesta a varios métodos de terapia, (20, 19), si existen disfunciones renales o piometra, (19), además debe también contemplarse y considerarse la complacencia y buena voluntad del dueño a dejar que su animal se someta a cirugía (20, 38, 4).

La edad realmente no es importante ya que de antemano se sabe que los tumores son de pacientes más bien viejos lo que realmente importa es su estado fisiológico. (4)

Los animales que son considerados para cirugía deben tener una historia clínica completa, así como un examen físico, el cual debe incluir biometría y química sanguínea, análisis de orina y examen radiográfico del tórax. De ser posible es conveniente hacer una mamografía de cada mama para detectar posibles zonas multicéntricas de calcificación o áreas sospechosas en las mismas, así como un perfil de las funciones hepáticas, gammagramas de huesos y estudio del

esqueleto (32). Dichas pruebas dan resultados que pueden indicar la extensión tumoral lo cual es de gran ayuda para el proyecto de una terapia de soporte (4, 38 20, 19, 6, 49, 24).

La consistencia del tumor parece ser particularmente de valor pronóstico, en general el cirujano debe balancear el valor de la intervención quirúrgica en contra de los riesgos propios de tal terapia. El tratamiento quirúrgico en medicina veterinaria de pacientes con cáncer depende grandemente sobre la filosofía personal y los prejuicios del cirujano (6).

Es importante que entre el propietario y el médico exista una comunicación sincera ya que el dueño debe saber que la habilidad del cirujano para predecir el futuro de muchos tumores es muy limitada (6). Por lo tanto la cirugía por orden debe ser diagnóstica, paliativa y en lo posible curativa, por lo que el cirujano debe apegarse a ciertos principios básicos:

Principios de la cirugía Oncológica:

1. La Biopsia debe ser en forma excisional, siempre que sea posible, ya que las incisionales pueden causar daños a vasos sanguíneos y linfáticos además de cambios de presión, lo que ocasiona edema posoperatorio resultando en diseminación y metástasis (20, 2, 38).

2. Debe evitarse administrar anestesia local sobre la superficie del tumor ya que esto causa la distorsión de la masa haciendo difícil la evaluación de la extensión de la misma (20, 19, 4, 49).
3. Se debe manipular lo menos posible la masa tumoral ya sea durante la cirugía o en el proceso diagnóstico preoperatorio, (Palpación) ya que en estudios experimentales se ha demostrado la presencia de células malignas en la sangre periférica durante varios tipos de manipulación incluyendo el exámen pélvico, biopsia incisional y preparación de piel antes de la cirugía, lo que ha ocasionado la recurrencia de tumores locales removidos anteriormente (20, 19, 38, 4, 49).
4. Se debe hacer una amplia exposición en el sitio quirúrgico como principio básico de toda cirugía y de particular importancia en la remoción de tumores con el mínimo manejo y trauma (20, 19, 38, 49).
5. Se debe incluir un centímetro de tejido normal como mínimo en la remoción de tumores bien definidos, en tumores malignos o de comportamiento conocido, la remoción debe ser lo más extensa y profunda que sea posible, de acuerdo con la buena aposición de bordes para la sutura de piel, se debe también realizar exámen

- histológico del tejido normal y de los bordes con el fin de determinar si es necesario ampliar más la operación (20).
6. Debe protegerse todos los bordes de la piel del contacto de células potencialmente cancerosas y metastásicas (20).
 7. Se debe evitar la salida de células de los canales linfáticos cuando se desarrollan remociones en bloque que incluyen nódulos linfáticos regionales (20, 19).
 8. En tumores pedunculados sobre arterias o venas la remoción se debe hacer lo más pronto posible para minimizar la diseminación de células malignas, también para evitar la posible embolia tumoral en órganos vitales (20).
 9. De ser posible se deben hacer lavados de la herida tratando de sacar lo más posible las células exfoliativas y prevenir la recurrencia, la solución de elección es el suero salino fisiológico (20, 19, 4).
 10. Se debe cambiar frecuentemente de guantes o instrumentos lo cual ayuda a evitar la diseminación de células malignas por implantación (20, 19, 38, 4).
 11. Todo el tejido sospechoso debe ser examinado histológicamente (20, 19, 38).

En general si la perra tiene menos de 12 años de edad y su estado fisiológico es bueno, determinado por la pruebas anteriormente citadas la cirugía es recomendada (6, 3).

Clasificación de la enfermedad según etapas, en el preoperatorio y el posoperatorio.

La clasificación clínica por etapas en el preoperatorio es importante para confirmar y llevar a cabo el tratamiento quirúrgico inicial de la enfermedad, pero no es tan importante como la clasificación posoperatoria, que incluye evaluación de la pieza quirúrgica para precisar el tamaño, sitio de la lesión y la magnitud del ataque ganglionar demostrable, así como el conocimiento de la especificidad de sitios receptores. Por todo lo expuesto, es importante hacer la clasificación dos veces, esto es, en el preoperatorio y después del tratamiento quirúrgico primario de la enfermedad. Si bien la clasificación TNM (tumor, ganglios y metástasis) es la más completa y conveniente, a veces no es totalmente útil y es probable que un sistema más usado sea aquel en que se califica al paciente en el preoperatorio en una escala de 0 a IV, ampliamente descriptiva, para precisar el tratamiento, y por el sistema TNM en el posoperatorio, para facilitar el análisis del pronóstico. Sin embargo, ésta es

una decisión individual que llevará a cabo cada médico responsable. En resumen, el sistema de números romanos es el siguiente:

Etapa 0: Cáncer oculto, no palpable, que se diagnostica por algún estudio radiográfico o mamografía.

Etapa I: Hay una masa palpable, pero no hay edema cutáneo ni fijación de la masa; no hay ataque ganglionar palpable, en la axila.

Etapa II: Igual que la etapa I, pero hay, además ganglios axilares palpables y móviles que, en opinión del médico, representan ataque metastático.

Etapa III: Fijación de la masa a la piel o a la pared del tórax; edema posible de la piel suprayacente, ganglios agrandados o fijos.

Etapa IV: Dos o más de los datos de la Etapa III, además de nódulos metastáticos en la piel, ganglios palpables en hueco supraclavicular, edema del bazo y metástasis a distancia (32).

TECNICAS QUIRURGICAS

La decisión en cuanto a la magnitud de la mastectomía depende del tipo de tumor, la rapidéz del crecimiento, la edad del paciente y la extensión de la enfermedad, precisado por cualquier método (Sistema T.N.M.), clasificación clínica por etapas (32). Básicamente las técnicas existentes se basan en una ruta teórica de metástasis por medio de los conductos linfáticos que interconectan las mamas de la misma cadena, por lo cual el cirujano puede emplear varias técnicas aunque no hay un standard en cuanto a su nomenclatura y forma de división (20, 44).

1. **Lumpectomia** Se extirpa solo la masa tumoral.
2. **Mastectomía** El tumor y la glándula afectada son removidos.
3. **Disección en Bloque** La remoción del tumor más la(s) mama(s) afectada (s) incluyendo los nódulos linfáticos regionales, todo en un solo bloque.
4. **Mastectomía Unilateral Completa** Es la extirpación de la cadena entera de mamas (con o sin los nódulos linfáticos).

En los procedimientos 2, 3 y 4 la fascia adyacente y el músculo pueden ser incluidos si estos están infiltrados por el tumor (6).

Por otra parte las técnicas se han dividido de la siguiente manera:

1. **Mastectomía Parcial.-** Es la remoción de una o más mamas afectadas sobre un lado. El otro, o ambos, con o sin ovariectomía. Es realizada en animales jóvenes con potencial reproductivo, en tumores con sospecha de benignidad (Fig 5-A).
2. **Mastectomía Paliativa Parcial.-** Es la remoción de tumores grandes y ulcerosos básicamente para prolongar la vida del animal o también es usada en aquellos animales cuya salud es muy pobre (Fig. 5-A).
3. **Mastectomía Unilateral Completa.-** Consiste en remover una de las series de cinco mamas con sus respectivos nódulos. Este tipo de mastectomía es utilizada cuando los tumores están colocados sobre un solo lado o cuando la mastectomía bilateral representa mucho riesgo, siendo el lado más afectado el primero en operar y después de la recuperación se realizará la cirugía en el otro lado (Fig. 5-B).

FIGURA 5

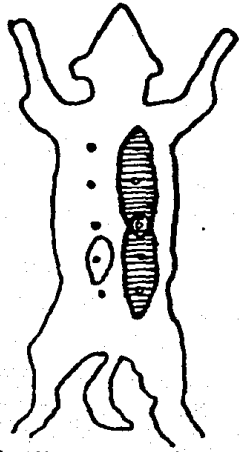
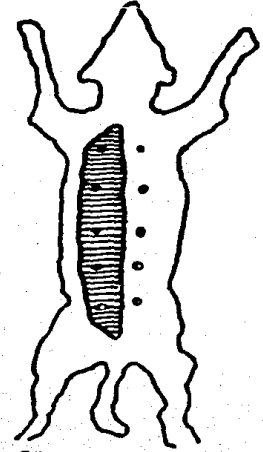
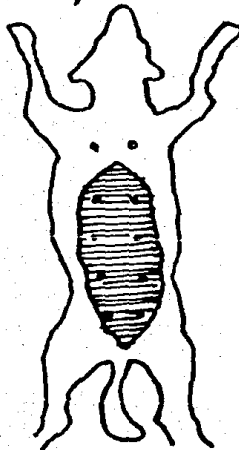
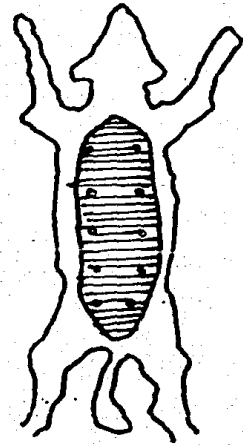
Fig. 5A Mastectomia
ParcialFig. 5B Mastectomia
Unilateral CompletaFig. 5C Mastectomia
Bilateral Sub-totalFig. 5D Mastectomia
Bilateral Completa

Fig. 5 - Según Gerosa, R.:. In Bilateral Complete Mastectomy
in the Dog.

4. **Mastectomía Bilateral Subtotal.**- Es una variante de la bilateral completa en la cual se deja las mamas torácicas craneales y sus nódulos linfáticos, removiendo los cuatro pares restantes. Se usa cuando el tórax del paciente es redondo (en forma de barril) y por lo tanto la tracción de la piel se dificulta, el éxito de este método se basa en el hecho de que los procesos tumorales se localizan rara vez en el par número uno (Fig. 5-C)

5. **Mastectomía Bilateral Completa.**- Es la remoción de todas las mamas y sus respectivos nódulos con o sin ovariectomía, puede ser desarrollada si la condición del animal es buena y es el método de elección si la forma del tórax permite una buena tracción de la pie. (Fig. 5) (11).

La intercomunicación del drenaje linfático entre las mamas al encontrar una de ella afectada se debe extirpar toda la cadena (20). Además que el término de mastectomía radical no debe usarse en perras ya que esta técnica se desarrolla en la mujer e incluye los músculos pectorales y esto ocurre rara vez en la perra (6).

Otra técnica se basa en la localización del tumor en la cadena mamaria o sea, si el tumor se localiza en los pares de mamas lo. y/6 2o. se extirpan esas mamas (ambas) así como si

se localizaran en los pares 4o. y/6 5o. en cambio al encontrarse el tumor en el par 3 la remoción de la cadena debe ser total (44).

Clasificación de la Mastectomía en Mujeres (Con fines comparativos).

1. **La mastectomía parcial.-** Aunque no se recomienda puede considerarse con grandes reservas si la paciente exige esta técnica. Si la lesión solitaria no es invasora y tiene menos de un centímetro, y si el resto del tejido mamario según el estudio mamográfico no muestra signos sospechosos de otras zonas cancerosas puede llevarse a cabo.
2. **Mastectomía Total (Simple).-** Está indicada en caso de carcinoma lobulillar en mujeres o en quienes no está justificado otro tratamiento por la edad.
3. **Mastectomía Total con extirpación o toma de fragmentos** de la mayor parte de los ganglios axilares se recomienda en el carcinoma canalicular, in situ y en la enfermedad invasora en que los nódulos cancerosos tienen menos de 1 centímetro de diámetro.
4. **La mastectomía radical modificada de Patey.-** Comprende la eliminación de la mama, del músculo pectoral menor y de

los ganglios axilares, su práctica está indicada en carcinoma microinvasor e invasor, en casi todas las formas de neoplasias malignas de la mama.

5. La mastectomía radical de Halstead- Consiste en extirpar la mama, los pectorales mayor y menor, y todos los ganglios axilares. Son candidatas para este método todas las pacientes que tengan cáncer invasor de gran tamaño, mayor de 5 cm, o el que está unido a la fascia pectoral.

6. La mastectomía radical ampliada -Consiste en el método radical, aunado a la disección de la cadena ganglionar mamaria interna, se practica poco, por el elevado índice de complicaciones pleurales (32).

Instrumental

Los instrumentos necesarios para la remoción quirúrgica de la glándula mamaria son los siguientes:

- 1) Bisturí (puede ser eléctrico para facilitar la hemostasis y hacer más corto el tiempo de operación).
- 2) Tijeras curvas de Metzenbaum.
- 3) Tijeras curvas de Stella.
- 4) Tijeras de Mayo (para suturas).
- 5) Pinzas de Brown.
- 6) Pinzas de campo.
- 7) Retractores de Farabeuf.
- 8) Pinzas para hemóstasis.
- 9) Pinzas de Allis.
- 10) Porta-agujas.
- 11) Agujas curvas y rectas.
- 12) Suturas (ácido poliglicólico, caprolactam polimerizado).

Preparación para Cirugía

Si es necesaria, se debe mejorar la condición física del paciente. El animal es rasurado y se debe lavar el área con un cepillo y jabón germicida, se enjuaga, y se seca con gasas con alcohol. Este procedimiento puede efectuarse con el animal despierto si éste es dócil, de otra manera deberá ser anestesiado o tranquilizado.

Anestesia

Se debe lograr un estado de anestesia quirúrgica en plano profundo, el cual se logra con las técnicas conocidas, ya sea con sistema de entubación cerrado o semi-abierto

Procedimientos Pre-Operativos

El paciente se coloca en posición de recumbencia dorsal, retrayendo los 4 miembros y sujetándolos sobre la superficie operatoria, se demarca el sitio de la operación, y se aplica un antiséptico sobre la piel. Se colocan 4 campos 2 en forma transversa y 2 en forma longitudinal o lateral asegurándolos a la piel con las pinzas de campo (Fig. 6).

FIGURA 6

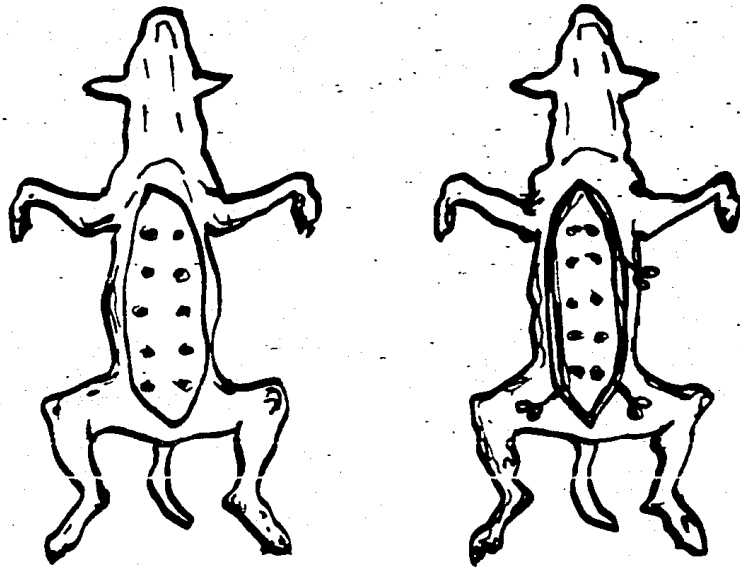


Fig. 6 - Demarcación de la zona operatoria según Gerosa, R.M. In Bilateral Complete Mastectomy in the Dog.

Cirugía

El procedimiento que a continuación se describe corresponde al de la mastectomía bilateal total, pero es aplicable a otro tipo de mastectomía.

1a. Etapa: Incisión

Se hace una incisión elíptica desde el par número uno en la región torácica hasta el último o quinto par en la región inguinal. Se extiende más allá del borde externo del tumor o tumores a una distancia mínima de 2 - 4 cm. Se incide la piel y el tejido celular subcutáneo, pero se debe tener especial cuidado en no cortar el tejido mamario sano el cual descansa abajo del tejido subcutáneo y tiene una diferente textura y color. La hemostasis de vasos se logra por ligadura, electrocoagulación o pinzado (Fig. 7-A).

2a. Etapa: Disección

La disección cuidadosa de la hoja (falda) empieza en la región caudal o vulvo-inguinal donde las mamas están mucho más desarrolladas y más ricas en tejido adiposo. Con el bisturí se corta más profundamente dentro de tejido cutáneo sobre la línea que se forma por el ángulo vulvo vaginal hasta la musculatura subyacente en la región inguinal y hacia arriba a la apeneurosis perivulvar en la región vulvar.

FIGURA 7

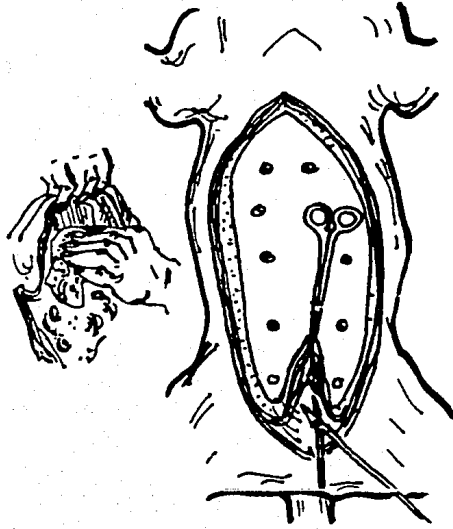


FIG. 7-A

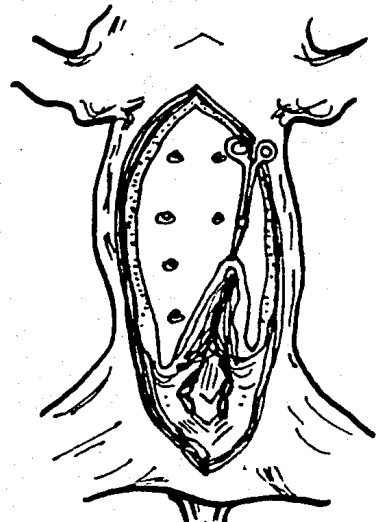


FIG. 7-B

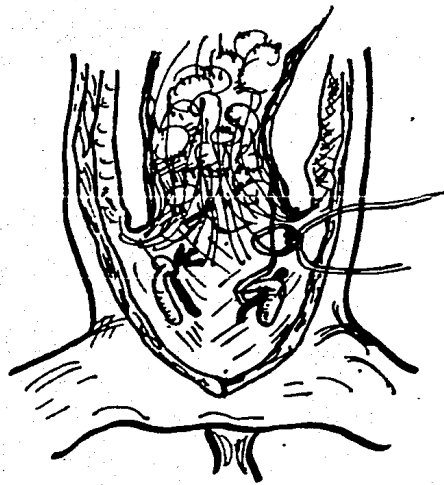


FIG. 7-C

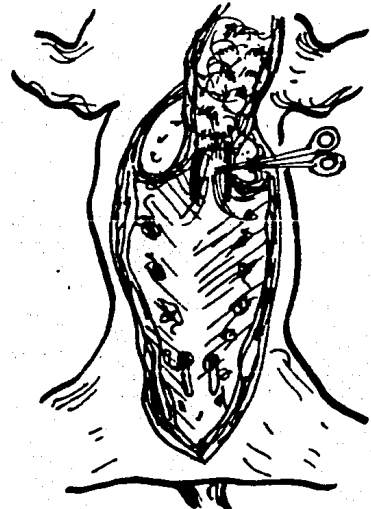


FIG. 7-D

FIG. 7- Insición y Disección de las Glándulas Mamarias. Según Gerosa R.M.

Al mismo tiempo la hoja es sujeta con unas pinzas de Allis las cuales se retraen en dirección craneal (Fig. 7-B). La separación se continúa con las tijeras de Metzenbaum o de Stella. Todo el tejido glandular debe ser cuidadosamente removido y por cuidadosa hemostasis de los vasos sanguíneos, ya que de los anillos inguinales emergen las arterias y las venas púdendas de ambos anillos, las cuales pueden encontrarse ocultas por la presencia de abundante tejido adiposo (Fig. 7-C). Aquí, abajo del par 5 se encuentran los nódulos linfáticos inguinales los cuales son removidos.

Para lograr la hemostásis de los vasos sanguíneos éstos deben ser disecados hasta su total visualización y el corte debe ser entre 2 ligaduras. A continuación levantando más la hoja se pueden ver los anillos y la túnica vaginal, la cual forma un pequeño saco cerrado. La disección se continúa hacia delante logrando con las pinzas la hemostasis de pequeños vasos, la separación es más fácil pero llega a complicarse cerca del tórax, (Fig. 7-D), donde las glándulas están fuertemente adheridas a la aponeurosis pectoral. Finalmente se llega al ángulo craneal de la herida y antes de quitar el primer par se explora el plexo axilar para la remoción de dichos nódulos.

3a. Etapa: Limpieza y Sutura

La superficie hemorrágica se limpia completamente hasta tener

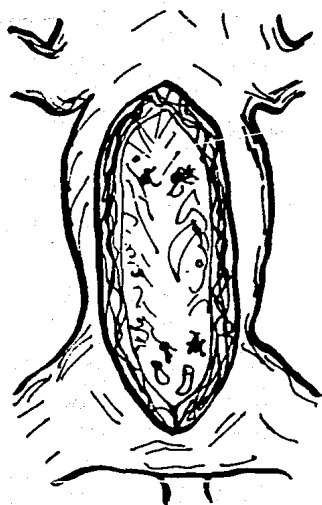


FIG. 8-A

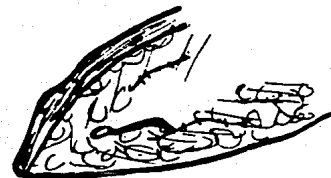
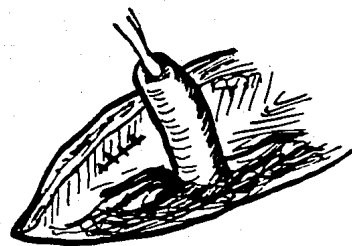


FIG. 8-B

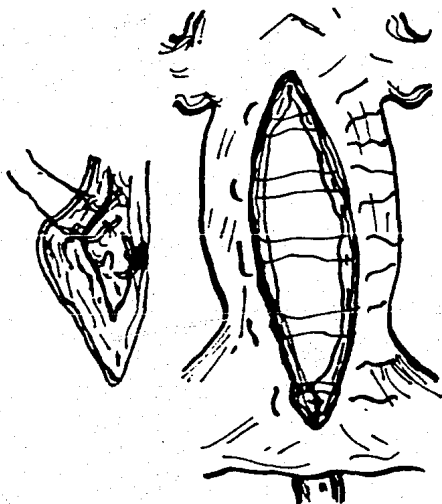


FIG. 8-C

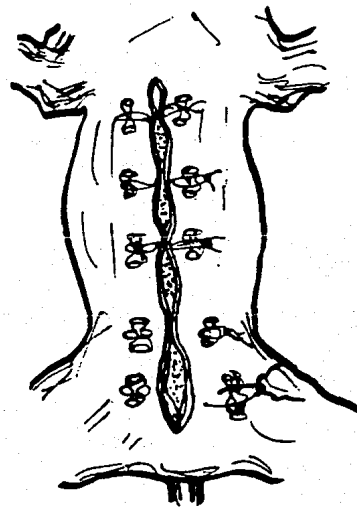


FIG. 8-D

FIG. 8 -Limpieza y Sutura de la Zona Quirúrgica. Según Gerosa, R.M.

una visión clara de todos los elementos anatómicos los cuales fueron removidos o se preservaron (Fig. 8-A). La túnica vaginal es el principal obstáculo en la región caudal localizada abajo de donde se encontraba el par 5, cuando es pequeño se debe dejar tal como está, pero si es grande puede causar características de pequeños puntos de hernias y por lo tanto requieren tratamiento que puede ser de 2 formas: Pueden ser reintroducidos en el ducto inguinal o fijados por transfixión en la base. En ambos casos se aseguran con suturas en "X" al anillo inguinal externo (Fig. 8-AyB). En el ángulo caudal del anillo inguinal se debe tener cuidado de no cortar o comprimir la arteria o vena pudenda de ese lado.

La sutura final es frecuentemente difícil debido a la gran separación de los bordes de la herida. Suturas en "X" para asegurar el tejido subcutáneo a la musculatura adyacente para evitar espacios muertos principalmente en la región inguinal. Para facilitar la sutura se aflojan los miembros posteriores, se sutura en "U" o de colchonero, (Fig. 8-C), con una aguja curva. La atracción de las suturas, (Fig. 8-D), se hace cada 5 cm. y se interpone un pequeño cono de tela, se completa con sutura en forma de "U" simple con sutura de calibre mas delgado que el anterior.

La operación concluye con la remoción de los conos de tela y limpieza y desinfección de piel y un chaleco protector es colocado, el cual se reemplazara diariamente (Fig. 9).

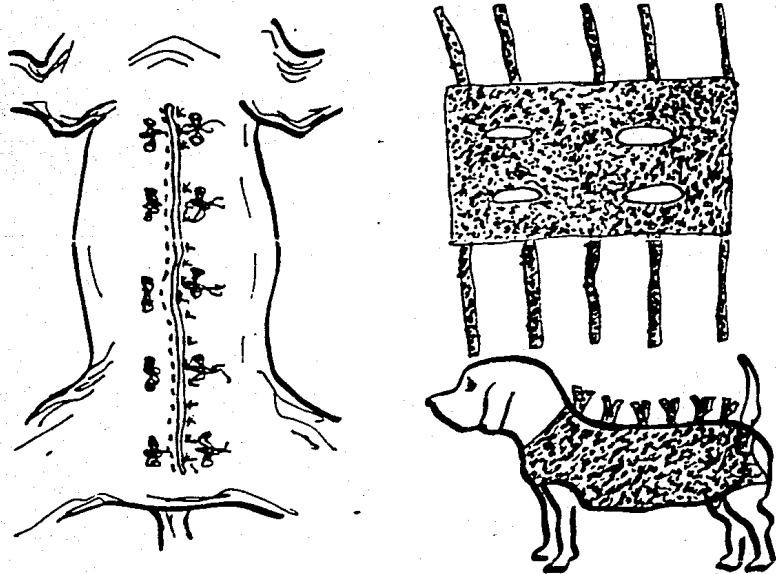
FIGURA 9

Fig. 9 - Remoción de conos de tela, limpieza y desinfección y un chaleco protector el cual se reemplaza diariamente. Según Gerosa

Etapa Pos-Operatoria

La cicatrización se lleva aproximadamente 3 semanas, no se requiere de gran cuidado. Durante la primera semana se prescriben antibióticos disminuyendo la dosis y la segunda semana, de acuerdo a la condición física del paciente. El tratamiento local de la herida es a criterio del Veterinario. Las suturas de "U" externas deben removerse a los 10 días y las de los bordes de la herida de 15 a 17 días (11).

QUIMIOTERAPIA

En los primeros años de la década de 1950 aparecieron los primeros informes concernientes a la respuesta clínica de los tumores en perras a la terapia química contra el cáncer (21). El uso de esta forma de tratamiento en medicina veterinaria ha tenido un progreso lento desde aquel tiempo, esto fué debido al alto costo de las drogas anti-tumorales, al pobre pronóstico en la mayoría de los casos, a los indeseables efectos colaterales cuando dichas drogas aún siendo administradas en dosis terapéuticas y a la falta de una información adecuada sobre el comportamiento tumoral en animales (22,21,28). Recientes avances en la pasada década en la quimioterapia de cáncer en humanos, ya sea en forma combinada, sola o usada con otras modalidades han hecho que en los propietarios de animales surja el interés sobre los beneficios potenciales de dicha terapia (22,21).

La quimioterapia es actualmente el método de elección como principal adyuvante de neoplasias diseminadas (40,28).

La quimioterapia del cáncer puede ser de un gran valor en la práctica veterinaria en 3 condiciones principales: leucemia, linfosarcoma y tumores sólidos con gran potencial invasivo y metastásico y en donde la mayor parte de la masa ha sido destruída por la cirugía (tumores mamarios) (37, 35). En general la quimioterapia o radiación es usada como adyuvante de la cirugía (22).

Se debe tener considerable cuidado en la selección de pacientes a esta forma de terapia, a continuación se citan algunas recomendaciones que pueden ser de ayuda al clínico:

1. Se debe hacer un detallado exámen clínico y radiológico así como un estado clínico del tumor.
2. Se requiere un exámen histológico del tumor así como indicaciones para el pronóstico del mismo.
3. Es necesario contar con la completa cooperación del cliente, por lo que se le debe dar una amplia explicación del posible pronóstico así como de los efectos tóxicos que pueden existir.
4. Conocimiento de investigaciones, experiencias y estudios previos con el fin de contar con una visión del uso y comportamiento de ciertos fármacos en relación a los tumores y a la toxicidad de los mismos (37).

BIOLOGIA CELULAR

La división celular, ya sea de células normales o neoplásicas se lleva a cabo bajo un ordenado proceso de división llamado ciclo-celular. Es de gran ayuda entender dicho procedimiento para la planeación y administración de quimioterapéuticos. El ciclo celular se define como el período que existe desde

una mitosis hasta la siguiente mitosis, entre lo cual hay 5 fases que se citan a continuación.

- 1a. **Fase M. (Mitosis)** - Es el inicio del ciclo cuando los cromosomas se conectan en el uso mitótico y la célula se separa en 2 células hijas. Esta fase dura de 30 a 90 minutos.
- 2a. **Fase G.** - Esta fase es de variable duración y puede durar horas hasta días. Es un período de síntesis de RNA y proteínas.
- 3a. **Fase S (Síntesis)** - Tiene una duración de 6 a 8 horas y es cuando se realiza la síntesis del DNA.
- 4a. **Fase G2** - Es el segundo período de la síntesis del RNA y de proteínas, su duración es de 2 horas.
- 5a. **Fase Go** - Es un estado de relajamiento o descanso en el cual las células están inactivas, éstas pueden permanecer así por largos períodos de tiempo (19,24).

Las células que sufren rápida división son más susceptibles a los efectos anti-tumorales de los fármacos, por lo tanto los tumores que tienen rápido crecimiento tienen una respuesta más efectiva al tratamiento por quimioterapia, mientras que

los de crecimiento lento son pobres candidatos a dicha forma de terapia. Las células en fase Go no son afectadas por la mayoría de los medicamentos anti-tumorales y permanecen viables durante el tratamiento, posteriormente pueden re-entrar al ciclo celular una vez que el tratamiento se haya suspendido.

Los tumores pequeños tienen un gran porcentaje de células en etapa proliferativa y en poco tiempo puede duplicar su tamaño lo cual no ocurre en grandes tumores donde las células proliferativas son pocas, pero se puede incrementar su crecimiento después de la cirugía citoreductiva la cual da una ventaja al clínico (19).

Hay muchos medicamentos accesibles actualmente para la profesión médica para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, pero solo un limitado número han probado su eficacia. Antes de que un fármaco sea recomendado para terapia debe seguir un patrón de pruebas secuenciales de toxicidad y eficacia, las cuales se dividen en las siguientes fases:

Fase 1 Esta incluye una evaluación in vitro y en vivo de nuevas drogas con respecto a su citotoxicidad (preferentemente neoplásica) y toxicidad al huésped. Desafortunadamente las perras no son usadas como modelos, así que cuando un nuevo fármaco

es aceptado en el uso humano la dosis y posibles reacciones en esta especie no son conocidas.

Fase 2 Se deben hacer pruebas de la droga hacia una gran variedad de tumores con el fin de descubrir cual (es) neoplasia (s) es (son) susceptible(s).

Fase 3 Esta es una prueba clínica designada a comparar su valor relativo a los diferentes estandar de tratamiento ya establecidos (19).

Los agentes anti-cancerosos pueden ser clasificados dentro de 3 categorías de acuerdo a sus efectos celulares:

Agentes no específicos del ciclo celular, éstos actúan sobre la célula aunque se estén o no dividiendo.

Agentes específicos del ciclo celular, éstos actúan sobre las células matándolas en cualquier fase del ciclo celular.

Agentes de fase específica del ciclo celular, la mayoría de los agentes se encuentran dentro de este grupo y actúan sobre la célula solo en una etapa de su ciclo (19).

Además se han clasificado a los fármacos de acuerdo a sus mecanismos de acción:

- 1o. Agentes alcalinos.
- 2o. Antimetabólicos.
- 3o. Plantas alcaloides.
- 4o. Antibióticos.
- 5o. Enzimas.
- 6o. Hormonas.
- 7o. Agentes Misceláneos (tabla).

CLASIFICACION DE MEDICAMENTOS ANTI-NEOPLASICOS

Clase	Ejemplos
Agentes Alcalinos	Ciclofosmide Clorambusil Mefalan
Antimetabólicos	Metotrexato Fluorouracil Citosina Arabinosida
Plantas Alcaloides	Vincristina Vinblastino

Antibióticos**Adriamicina
Actinomicina**

Hormonas**Estrógenos
Endrógenos
Corticosteroides**

Enzimas**L-Asparaginasa**

Misceláneos**Mitotane
Hidroxiurea
Cisplatinum**

Se realizó un estudio en una perra Setter a la cual se le realizó una cirugía de una masa tumoral de 10 x 4 cm³. de volúmen además de la ovariectomía, 10 meses después se diagnosticó radiográficamente metástasis pulmonar y se instituyó la quimioterapia a base de 1 mg/kg por día de ciclofosfamida administrado oralmente con inyecciones semanarias de 0.3 mg/kg de metotrexato y 0.0125 mg/kg de vincristina. Aunque alrededor del día 50 de haber tratado se eliminaron las inyecciones semanales por los efectos tóxicos (vómitos, paresía posterior) y se continuó con ciclofosfamida hasta el día 569 tras lo cual se aplicó la eutanasia por hemorragia pulmonar (40).

En otra perra se realizó la cirugía y a los nueve meses se diagnosticó metástasis pulmonar de la primer neoplasia y en ese momento se instituyó la quimioterapia con una combinación de Metotrexato, vincristina y ciclofosphamida dando como resultado tres años de sobrevivencia (41).

Se ha citado también un agente alcalino, trietileno tiofosfamida usado en combinación con testosterona en 3 perras con adenocarcinoma mamario de las cuales 2 sufrieron regresión parcial. (18)

RADIOTERAPIA

La Radio Terapia en medicina veterinaria no ha gozado del mismo grado de popularidad en el tratamiento de cáncer mamario como en medicina humana, esto es debido por 3 factores principalmente:

- a) Económicos. - Dentro de este factor no se puede negar la importancia del costo del equipo necesario para una clínica, así como de la capacidad del cliente para pagar en forma constante el tratamiento.
- b) La falta de una organización apropiada dentro de las instituciones y de la práctica privada para atacar el problema de cáncer en animales.
- c) La falta del conocimiento de la utilidad real de la radioterapia por parte de los médicos veterinarios (46).

Principios

Existen 2 tipos de radiaciones, principalmente las electromagnéticas (rayos X y rayos gamma) y las radiaciones de partículas (electrones, partículas alfa, partículas pesadas y neutrones), estas radiaciones son ionizantes porque tienen la habilidad de separar electrones de los átomos,

aunque el mecanismo exacto por medio del cual la radiación mata a las células no es bien comprendido, hay evidencias que se han acumulado que sugieren que el DNA es la tarjeta crítica que se altera por medio de la radiación electromagnética (46, 12) la cual no tiene carga ni masa viajando a la velocidad de la luz. Ya sean los rayos X o los rayos gamma poseen suficiente energía para ionizar átomos. Los rayos X y los gamma difieren no en sus propiedades sino en su origen, los rayos X son producidos cuando un electrón de alta velocidad interactúa con una órbita de electrones de un átomo y disminuye en la región una carga positiva del núcleo atómico. Los rayos gamma son emitidos de un núcleo atómico radiactivo inestable que se destruye en un intento por lograr la estabilidad, es por esto que los rayos X surgen extranuclear y los gamma intranuclearmente y son responsables de la letalidad celular (45). El DNA es un componente crítico del núcleo celular, el cual controla la síntesis de proteínas intracelulares y del RNA, además regula la división celular y la transferencia de información genética, es así como se explica que pequeñas dosis de radiación sean capaces de matar muchas células ya que la energía depositada en el DNA llegue a ser letal para la célula, cuando ésta trata de dividirse (46, 45, 12).

Hay 2 formas de interacción celular por radiación directa e indirecta. Los efectos directos son la producción de un ión par en el DNA dentro de la célula, el efecto indirecto es la

producción de un ión par afuera del DNA y esos iones pares se encargan de la formación de radicales libres frecuentemente de hidrógeno e hidróxido a partir del agua los cuales dañan el modelo elemental de información genética (45).

La radioterapia puede controlar tumores en animales efectivamente, en un estudio en la Universidad Estatal de Colorado el 42% de todos los tumores caninos irradiados fueron controlados por lo menos un año, pero con una adecuada dosis y equipo, dicho control puede aumentarse por arriba de un 50%. Los tumores tratados fueron usualmente aquellos difíciles de remover quirúrgicamente o que tuvieron recurrencia después de una ó 2 cirugías.

Los efectos de la radiación no son específicos para las células tumorales, las más susceptibles son regularmente las que se encuentran en etapa de proliferación ya que están en proceso de división celular. La meta de la Radioterapia es la de mantener la función de los tejidos normales y es por esto que se evitan la administración de grandes dosis y se intenta un control local con varias dosis pequeñas (dosis fraccionada) en un período de varios días o semanas (12).

La radiosensibilidad celular ya sea en tejido normal o neoplásico incluye 3 términos lo cuales son: **Radio Sensibilización** .- El cual describe la sensibilidad básica inherente de las células al ser irradiadas. Este parámetro

se mide mejor en pruebas in vitro donde la respuesta de las células puede ser evaluada sin factores tisulares que pueden modificar dicha sensibilidad, ésta puede ser expresada en un término que equivale a una dosis de radiación necesaria para reducir una fracción de supervivencia celular, por ejemplo: Las células mamarias ya sean normales o tumorales están en un rango de 1 a 2 Gy (Gy=1 Gray=100 Rads. 1 rad=a la absorción de 100 ergs de energía por gramo de tejido irradiado).

Obviamente no todos los tejidos responden a la radiación en la misma forma aunque su radiosensibilización sea la misma existe una radiorespuesta la cual es, la reacción celular y tisular en forma conjunta al tratamiento (factores como el grado de oxigenación, etc).

La radiocurabilidad se refiere a la completa pérdida de la capacidad reproductiva por radiación se debe realzar que no está correlacionada con la radiorespuesta por ejemplo un tumor bajo radioterapia en donde la respuesta inicial es buena en su totalidad pero después de un período variable hay recurrencia en el campo irradiado, en tal caso la radio- respuesta fué buena pero la radiocurabilidad fue pobre. (45)

INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia del cáncer tuvo su primer intento en los primeros años de este siglo como el resultado de observaciones clínicas de la regresión de ciertos tumores cuando los pacientes desarrollaban una infección bacteriana (25).

La inmunoterapia puede ser definida como la estimulación de iniciar o acrecentar la reacción inmunológica del paciente en contra de un proceso patológico. Dicha estimulación se enfoca a los antígenos presentes en la membrana celular del tumor y por consecuencia que éste sea rechazado. Hay 3 principales formas (43).

- 1.- Inmunización activa específica en contra de los antígenos del tumor.
- 2.- Inmunización pasiva, en la cual se administran mediadores exógenos de inmunidad (anticuerpos, complemento o linfocitos).
- 3.- Inmunoterapia no específica, incluye el uso de adyuvantes no específicos para estimular o aumentar una respuesta inmunológica (37, 26).

Inmunoterapia activa específica.- En este tipo de tratamientos se elaboran vacunas preparadas a base de células tumorales y son administradas en un intento de inducir la respuesta inmune en contra de los antígenos de la neoplasia. Las técnicas para modificar dichas células pueden ser por irradiación, incubación con agentes citotóxicos y procesos de congelamiento y descongelamiento (37, 26).

Existe otro método activo y específico en el que las células tumorales son inactivadas por una reacción de una enzima llamada neuraminidasa, la cual remueve una glicoproteína de la superficie de la célula maligna y la hace más inmunogénica (26,31, 43).

En un estudio en 12 perras con tumor mamario (6 carcinomas, 2 tumores mixtos malignos, y 4 benignos) a las cuales se les tomó una muestra de células para tratarlas con neuraminidasa (2×10^7 células) y más una droga citotóxica llamada "mitomisin C" para prevenir el crecimiento de dichas células al ser inyectadas, se aplicó una dosis el día de la cirugía y otra un día después. Como control se tuvo 9 perras también con enfermedad neoplásica mamaria (un carcinoma, 3 tumores mixtos malignos, un osteosarcoma y 4 benignos), a las cuales se les dió una vacuna similar pero sin neuraminidasa. En 11 de las 12 perras del grupo a prueba la regresión fué completa de la masa tumoral, el de la otra perra quedó estático. En el

grupo control 6 de 9 tuvieron crecimiento progresivo, resultando eventualmente en muerte. Las deficiencias en este estudio son: a) No se hizo evaluación acerca de la extensión de la enfermedad antes del tratamiento, b) El volúmen del tumor no fué el mismo en los 2 grupos, c) No se hicieron pruebas inmunológicas, d) El número de animales fué pequeño. Aún así esta forma de terapia debe garantizar y ampliar las investigaciones para un futuro promisorio dentro de la veterinaria oncológica (26).

En un reporte preliminar en perras se describió regresión espontánea de tumores mamarios después de una inyección de células tumorales tratadas con neuraminidasa (43 28).

Inmunoterapia Pasiva.- Incluye la administración de mediadores de inmunidad, en un intento por transferir inmunocompetencia celular (linfocitos, anticuerpos específicos, complemento (37), transplantes de médula ósea y un llamado factor de transferencia). En medicina veterinaria la elaboración de preparaciones y separación celular es poco práctico dada la necesidad de contar con equipo muy especializado (26, 25).

Inmunoterapia no específica se refiere a la estimulación del sistema reticuloendotelial por la administración de material biológico (vacunas a base de bacterias) o sintético (37, 26).

1. Los agentes biológicos pueden ser vivos o muertos o productos de bacterias, la ventaja de éstos es que son altamente antigénicos pero muestran desventajas como náuseas, fiebre, vómito y shock (25).

Una de las principales vacunas que se ha usado es la BCG (Bacilo Calmette-Guerin), el cual es un bacilo tuberculoso bovino atenuado cuya vacuna fué desarrollada en 1942 encontrándose más tarde su marcado efecto estimulador en ambos mediadores inmunes ya sea humoral o celular, el efecto de BCG ha sido estudiado en perras con carcinoma mamario, tumor invasivo o de tipo tubular a las cuales se les dió BCG a un grupo y a otro un placebo escogidos al azar (3). La dosis administrada fué de 0.1 mg/kg de BCG por vía intravenosa, el resultado fué impresionante, existe un riesgo de anafilaxis despues de la inyección de BCG el cual en casi todos los casos puede prevenirse por una inyección intramuscular de una droga antihistamínica 20 a 30 minutos antes (37).

Recientemente se han publicado 2 estudios sobre el uso de la inmunoterapia (no específica) que sugieren que ésta juega un importante papel en el manejo pos-operatorio de pacientes con carcinoma mamario pero es menos efectivo en el tratamiento de enfermedad metastásica inoperable.

El primer estudio fué realizado en 33 perras, a cada una se le removió la masa tumoral y se comprobó radiológicamente que no habían quedado residuos neoplásicos cuando se quitaron las suturas. Solo se tuvieron perras con carcinomas sólidos, tubulares invasivos. Otros mayores de 5 cm de diámetro, de estas se escogieron 12 al azar y se les administró en forma endovenosa BCG y al grupo control (21 perras) se les administró solución salina. El promedio de sobrevivencia se incrementó un 50% en los animales tratados, este estudio sugiere que el BCG puede acrecentar en forma importante la reacción inmunológica para destrucción de los microfocos residuales de tumores o que retardan marcadamente su desarrollo.

El segundo estudio incluyó el uso de una vacuna-bacteriana mixta (preparación de *Streptococcus piogenes* y *Serratia mercenscens*) y levamisole en el tratamiento de animales con enfermedad inoperable o metastásica, la mayoría de los cuales fueron adenocarcinomas, 20 perras recibieron la vacuna bacteriana únicamente y de éstas solo 3 mostraron una respuesta objetiva, en 2 perras la regresión de metástasis pulmonar persistió aproximadamente 3 meses y en la otra perra la regresión local fué completa y quedó libre del tumor por un año y medio.

Se administró levamisol a 18 perras, 14 no mostraron respuesta pero 4 tuvieron regresión local de la enfermedad, en 2 de éstas el período de regresión se continuó por más de 8 meses y ninguna mostró recurrencia o metástasis.

Los resultados de los estudios anteriores sugieren que el tratamiento de perras con presencia de tumores pequeños y micrometástasis son más susceptibles a la inmunoterapia que aquellas con tumores grandes (6).

Por otra parte en 150 perras con adenocarcinoma mamario se les aplicó una inyección intratumoral de 4 mg/ml de BCG inmunoterapéutico una semana después de la biopsia y 4 semanas antes de la cirugía, otro grupo control solo se realizó la operación. Se colectó suero de ambos grupos para estudios bioquímicos, hematológicos y serológicos. Las observaciones clínicas sugirieron la disminución del volumen tumoral en un 65% en las perras tratadas, además el nivel más alto de anticuerpos e interferón estuvieron presentes en el mismo tiempo de la mayor destrucción de células tumorales. El promedio de supervivencia libre del tumor en el grupo tratado fué mucho más grande que en el grupo control (17).

En otro estudio semejante en 34 perras con carcinoma mamario histológicamente definido fueron estudiadas después de la mastectomía por 100 semanas. Se les dividió en 3 grupos al azar: El primer grupo constó de 11 perras, el cual no recibió

tratamiento, al segundo grupo de 10 perras se le administró un placebo y el tercer grupo de 13 perras recibió una terapia intravenosa de BCG. El tiempo promedio de supervivencia del grupo control fué de 24 semanas y para el grupo tratado con BCG fué de 100 semanas, lo cuál es significativamente diferente (3).

Otra vacuna que se ha usado en combinación en la cirugía para tumores mamarios es la mezcla de *Streptococcus piogenes* y *Serratia marcescens* (MBV) (26).

La administración de *Corinebacterium parvum* en forma de vacuna ha mostrado poca o ninguna toxicidad, se les ha dado a perras con carcinoma mamario invasivo después de la mastectomía (37).

Agentes sintéticos.- Estos son producidos bajo rigurosas condiciones de control. Levamisole es el levoisómero de la droga sintética tetramisole descrito como un antihelmíntico, el cual ha mostrado la capacidad de reducir o curar tumores primarios además de decrecer la frecuencia de metástasis pulmonar en ratones y hamsters (37). En 2 perras que se les dió levamisole se observó una regresión completa de nódulos recurrentes de adenocarcinoma mamario que habían surgido en la línea de insición después de una mastectomía radical, una de las perras estuvo libre de la enfermedad clínicamente por 12 meses (25).

L I T E R A T U R A C I T A D A :

1. Barnett, R.N.: Corte por congelación en cáncer mamario. Mundo Médico, 12, 123: 77-80 (1985).
2. Bloom, W. y Fawcett, D.W. Mammary Gland. In Textbook of Histology, 10th Edition Ed. by Bloom, W. y Fawcett, D.W., W.B. Sanders Co., Philadelphia, 1975.
3. Bostock, D.E. and Gorman, N.T.: Intra Venous BCG Therapy of Mammary Carcinoma in Bitches after Surgical Excision of the Primary Tumor. European Journal Cancer, 14,8:879-884 (1978).
4. Brodey, R.S.: Surgery. In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by Theilen, G.H. and Madewell, B.R., Lea and Febiger, Philadelphia 1979.
5. Brodey, R.S.: Surgical Treatment of Canine Cancer. Journal of the American Veterinary Medical Association, 157,4:467-471, (1970).
6. Brodey, R.S., Goldschmidt, M.H. and Roszel, J.R.: Canine Mammary Gland Neoplasms. J. of the American Animal Hospital Association. 19, 1: 61-90 (1983).

7. Dorn, C.R.: Epidemiology of Canine and Feline Tumors. J. of the American Animal Hospital Association, 12, - 3: 307-312 (1976)
8. Emerson, K. Jr.: Enfermedades de las Glándulas Mamarias. En: Medicina Interna. 5a.ed. Edit. por Thorn, G.W., Adams, R.D., Braunwald, E., Isselbacher, K.J. y Peterdorf, R.G., La Prensa Médica Mexicana, México, 1979.
9. Evans, H.E. and Christensen, G.C.: In Miller's Anatomy of Dog 2nd. ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia,.
10. Ganong, W.F.: Lactación. En: Fisiología Médica, 5a.ed. El Manual Moderno, México, 1976.
11. Gerosa, R.M.: Bilateral Complete Mastectomy in the Dog. Canine Practice, 18,4: 27-36 (1981)
12. Gillete, E.L.: Radiation Therapy of Canine and Feline Tumors. Journal of the American Animal Hospital Association, 12,3:359-362 (1976).4013.
Guyton, A.C.: Tratado de Fisiología Médica. 5a.ed. Interamericana, México, 1977.

14. Ham, A.W.: Glándulas Mamarias. En: Tratado de Histología 6a.ed. Ed. por: Ham A.W., Interamericana, México, 1975.
15. Hardy, W.D. Jr.: General Concepts of Canine and Feline Tumors. J. of the American Animal Hospital Association. 12, 3: 295-306 (1976).
16. Hardy, W.D. Jr.: The Etiology of Canine and Feline Tumors. J. of the American Animal Hospital Association. 12, 3: 313-334 (1976).
17. Harris, S.C. and Winters, W.D.: BCG Cell Wall Immunotherapy of Canine Mammary Carcinoma. (Abstract) Federation Proceedings, 42,3 (1983).
18. Harvey, H.J. and Gilbertson, S.R.: Canine Mammary Gland Tumors. Veterinary Clinics of North America, 7, 1: 213-219 (1977).
19. Harvey, H.J.: Principles of Cancer Surgery, in textbook of, Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, 2nd. Edition , Ed. por Ettinger Stephen J., W. B. Saunders Co., Philadelphia 405-418, 1983.
20. Harvey, H.J. , General Principles of Veterinary Oncologic Surgery. Journal of the American Hospital Association, 12,3:335-339 (1976).

21. Hess, P.W.: Principles of Cancer Chemotherapy. Veterinary Clinics of North America, 7,1:21-33 (1977).
22. Hess, P.W.: Chemotherapy of Canine and Feline Tumors. Journal of the American Animal Hospital Association, 12,3:339-358 (1976).
23. Lesser, M.L., Rosen, P.P., Senie, R.T., Duthie, M.K., Menendez-Botet, C. and Schwartz, M.: Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Carcinoma. Cancer, 48: 299-309 (1981)
24. Mac Ewen, E.G.: Planning Cancer Therapy. Veterinary Clinics of North America, 7,1:3-11 (1977).
25. Mac Ewen, E.G.: An Immunologic Approach to the Treatment of Cancer., Veterinary Clinics of North America, 7,1:65-75 (1977).
26. Mac Ewen, E.G.: General Concepts of Immunotherapy of Tumors. Journal of the American Animal Hospital Association, 12,3:363-373 (1976).
27. Madewell, B.R.: Cancer Diagnosis. In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by: Theilen, G.H. and Madewell, B.R., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.

28. Madewell, B.R. and Theilen, G.H.: Chemotherapy. In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by Theilen G.H. and Madewell B.R., Lea and Febiger, Philadelphia 1979.
29. Mahrous, A.T. Abd-El-S.: Classification of the Hormonal Dependence of Mammary Tumors in the bitch. Immunoenzyme histological detection of prolactin and somatotropin. Inaugural Dissertation, Freie Universitat, Berlin. (1980) 233pp.
30. Misdorp, W. and Hart, A.A.: Canine Mammary Cancer Journal of Small Animal Practice, 20, 7-12: 385-404 (1979)
31. Moulton, J.E.: Tumors of the Mammary Gland. In: Tumors in Domestic Animals. 2nd. ed. Ed. by: Moulton, J.E., University of California Press, Berkeley, 1978
32. Nichols, D.H.: Tratamiento Primario del Cancer Mamario. Clinicas Obstetricas Gynecológicas, 25,2:451-468 (1982).
33. Nielsen, S.W.: Classification of Tumors in Dogs and Cats. Journal of the American Animal Hospital Association, 19, 1: 36-38 (1983).
34. Norris, A.M., Haraus, G., Ege, G.N., Broxup, B., Valli, V.E.O. and Leger, L.: Lymphoscintigraphy in Canine Mammary Neoplasia. American Journal of Veteriary Research, 41, 2: 195-199 (1982).

35. Norris, A.M. and Withrow; A Review of Cancer Chemotherapy for Pet Animals. The Canadian Veterinary, 25,4:153-157 (1984).
36. Nielsen, S.W.; Classification of Tumors in Dogs and Cats. J. of the American Animal Hospital Association, 19, 1: 36-38 (1983).
37. Owen, L.N.; Cancer Chemotherapy and Immunotherapy, in textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, Ed. por Ettinger S.J. 2nd Edition, W. B. Sanders Co., Philadelphia 368-392 (1982).
38. Owen, L.N.; Neoplasms in Older Dogs with particular reference to management. British Veterinary Journal, 140,2:159-168 (1984).
39. Priester, W.A.; Epidemiology, In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by: Theilen, G.H. and Madewell, B.R., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.
40. Riley, J.H. and Riley, M.G.I.; Metastatic Mammary Carcinoma Treated with Cytotoxic Drugs. The Veterinary Record, 111:8-11 (1982).

41. Stehlin S. Jr., Evans, R.A., Gutierrez, A.E., Cowles Jr., Ipoliyi, P.D. and Greeff J.: Treatment of Carcinoma of the Breast. Surgery, Gynecology and Obstetrics, 149:911-922 (December 1979).
42. Tateyama, S. and Cotchin: Alkaline Phosphatase Reaction of Canine Mammary Mixed Tumors: a light and electron microscopic study. Research in Veterinary Science, 23, 3: 356-364 (1977).
43. Theilen, G.H. and Madewell, B.R.: Immunotherapy. In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by Theilen G.H. and Madewell, B.R., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.
44. Theilen, G.H. and Madewell, B.R.: Tumors of the Mammary Gland. In: Veterinary Cancer Medicine. Ed. by: Theilen, G.H. and Madewell, B.R., Lea and Febiger, Philadelphia, 1979.
45. Thrall, D.E.: Principles of Radiation Therapy in Cancer, in textbook of Veterinary Internal Medicine Diseases of the Dog and Cat, ed. por Ettinger S.J. 2nd Edition, W.B. Sanders, Philadelphia 393-404 (1982).
46. Thrall, D.E.: Principles and Application of Radiation Therapy. Veterinary Clinics of North America, 7,1:35-49 (1977).

47. Wilson George P.: The Mammary Gland Their Development and Diseases. In Pathophysiology in Small Animal Surgery. Ed. by Borjab J. Joseph, 1st Edition, Lea and Febiger, Philadelphia 1981.
48. Withrow, S.J. and Lowes, N.: Biopsy Techniques for Use in Small Animal Oncology. J. of the American Animal Hospital Association, 17, 6:889-902 (1981).
49. Withrow, S.J.; Surgical Management of Cancer. Veterinary Clinics of North America, 7,1:13-19 (1977).