



Universidad  
Nacional  
de Loja

**Universidad Nacional de Loja**

**Facultad Agropecuaria y de Recursos Naturales Renovables**

**Carrera de Medicina Veterinaria**

**Caracterización histopatológica de tumores mamarios en  
hembras caninas de la ciudad de Loja.**

Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Médico Veterinario

AUTOR:

Jonathan Paul Macas Palta

DIRECTOR:

Mvz. Jhuliana Katherine Luna Herrera Mg. Sc.

Loja – Ecuador

2024

Educamos para **Transformar**

## Certificación

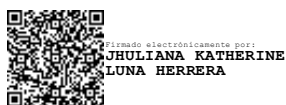
Loja, 18 de octubre del 2024.

Mvz. Jhuliana Katherine Luna Herrera, Mg. Sc.

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

### CERTIFICO:

Que he revisado y orientado todo el proceso de elaboración del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Caracterización histopatológica de tumores mamarios en hembras caninas de la ciudad de Loja**, previo a la obtención del título de **Médico Veterinario**, de autoría del estudiante **Jonathan Paul Macas Palta**, con **cédula de identidad Nro.1105375008**, una vez que el trabajo cumple con todos los requisitos exigidos por la Universidad Nacional de Loja, para el efecto, autorizo la presentación del mismo para su respectiva sustentación y defensa.



Mvz. Jhuliana Katherine Luna Herrera, Mg. Sc.

**DIRECTORA DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

## **Autoría**

Yo, **Jonathan Paul Macas Palta**, declaro ser autor del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido del mismo. Adicionalmente acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular, en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.



**Firma:**

**Cédula de identidad:** 1105375008

**Fecha:** 18 de octubre del 2024.

**Correo electrónico:** jonathan.p.macas@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0986401511

**Carta de autorización por parte del autor para consulta, reproducción parcial o total y/o publicación electrónica del texto completo del Trabajo de Integración Curricular**

Yo, **Jonathan Paul Macas Palta**, declaro ser autor del Trabajo de Integración Curricular denominado: **Caracterización histopatológica de tumores mamarios en hembras caninas de la ciudad de Loja**, como requisito para optar por el título de **Médico Veterinario**, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la producción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, suscribo, en la ciudad de Loja, a los dieciocho días del mes de octubre de dos mil veinticuatro.



**Firma:**

**Autor:** Jonathan Paul Macas Palta

**Cédula:** 1105375008

**Dirección:** Loja, barrio San Pedro

**Correo electrónico:** jonathan.p.macas@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0986401511

**DATOS COMPLEMENTARIOS:**

**Directora del Trabajo de Integración Curricular:** Mvz. Jhuliana Katherine Luna Herrera, Mg.Sc.

## **Dedicatoria**

Dedico este trabajo de investigación a mis padres, Degrnis Stalin Macas y Lida de Jesús Palta por brindarme su apoyo económico y moral durante esta etapa de mi vida.

*Jonathan Paul Macas Palta*

## **Agradecimiento**

Agradezco a mi directora de trabajo de titulación, Mvz. Jhuliana Luna y al docente especialista Dr. Galo Pérez por la orientación, sabiduría y conocimientos brindados para el desarrollo de este trabajo de investigación.

A todo el personal del Hospital Docente Veterinario “César Augusto Guerrero” por la colaboración brindada para la culminación de este proyecto investigativo.

Un agradecimiento especial a todos los integrantes del Centro de Investigación y Análisis Químico (CISAQ) de la Universidad Nacional de Loja, por abrirme las puertas, brindarme apoyo y asesoramiento durante la ejecución del presente trabajo.

*Jonathan Paul Macas Palta*

## Índice de contenidos

Portada .....	i
Certificación.....	ii
Autoría.....	iii
Carta de autorización .....	iv
Dedicatoria.....	v
Agradecimiento.....	vi
Índice de contenidos .....	vii
Índice de tablas.....	ix
Índice de Figuras .....	x
Índice anexos.....	x
<b>1. Título.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Resumen .....</b>	<b>2</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>3</b>
<b>3. Introducción.....</b>	<b>4</b>
<b>4. Marco Teórico.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1. Anatomía de la Glándula Mamaria Canina .....</b>	<b>6</b>
<b>4.2. Estructura Histológica de las Glándulas Mamarias en la Hembra Canina .....</b>	<b>7</b>
<b>4.3. Fisiología de la Glándula Mamaria Canina.....</b>	<b>8</b>
<b>4.4. Carcinogénesis de los Tumores Mamarios en Perras.....</b>	<b>9</b>
<b>4.5. Clasificación histológica de los Tumores Mamarios.....</b>	<b>10</b>
4.5.1. Neoplasias Epiteliales Malignas.....	11
4.5.2. Neoplasias Epiteliales Malignas de Tipos Especiales .....	15
4.5.3. Neoplasias Mesenquimales Malignas (Sarcomas). .....	16
4.5.4. Neoplasias Benignas.....	18
4.5.5. Hiperplasia – Displasia.....	20
4.5.6. Neoplasias del Pezón.....	21
4.5.7. Hiperplasia- Displasia del Pezón.....	21
<b>4.6. Diagnóstico de Tumores Mamarios.....</b>	<b>21</b>

4.6.1.	Citológico .....	21
4.6.2.	Histopatológico .....	22
4.6.3.	Mediante Imagen .....	22
4.6.4.	Marcadores Tumorales .....	22
4.6.5.	Citometría de Flujo.....	22
4.6.6.	Inmunohistoquímica.....	23
<b>4.7.</b>	<b>Epidemiología de los tumores de mama .....</b>	<b>23</b>
4.7.1.	Prevalencia e incidencia .....	23
<b>4.8.</b>	<b>Factores de Riesgo .....</b>	<b>23</b>
4.8.1.	Edad.....	23
4.8.2.	Raza.....	24
4.8.3.	Hormonas y factores de crecimiento .....	24
4.8.4.	Alimentación .....	24
<b>5.</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>25</b>
<b>5.1.</b>	<b>Lugar y duración del estudio .....</b>	<b>25</b>
<b>5.2.</b>	<b>Procedimiento .....</b>	<b>25</b>
5.2.1.	Diseño de Estudio y enfoque metodológico .....	25
5.2.2.	Tipo y Tamaño de la Muestra.....	25
5.2.3.	Toma de Muestra.....	25
5.2.4.	Técnica histológica.....	25
5.2.5.	Observaciones microscópicas.....	26
<b>5.3.</b>	<b>Procesamiento y Análisis de la Información .....</b>	<b>27</b>
<b>6.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>28</b>
<b>6.3.</b>	<b>Histopatología de tumores mamarios .....</b>	<b>28</b>
<b>6.4.</b>	<b>Características histopatológicas de los tumores mamarios de hembras caninas atendidas en el Hospital Docente Veterinario “Cesar Augusto Guerrero”.....</b>	<b>29</b>
6.4.1.	Carcinoma mixto .....	29
6.4.2.	Carcinosarcoma.....	30
6.4.3.	Hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria .....	31
6.4.4.	Fibroadenoma.....	32
6.4.5.	Carcinoma anaplásico.....	33
6.4.6.	Condrosarcoma.....	34
<b>6.5.</b>	<b>Clasificación general de las neoplasias.....</b>	<b>35</b>



6.6. Clasificación de acuerdo al origen y grado de malignidad.....	35
7. Discusión .....	37
8. Conclusiones .....	41
9. Recomendaciones .....	42
10. Bibliografía .....	43
11. Anexos .....	49

### Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Clasificación histológica 2010 de Goldschmidt .....	10
<b>Tabla 2.</b> Características de los tumores mamarios en hembras caninas .....	26
<b>Tabla 3.</b> Criterios de grado de malignidad .....	27
<b>Tabla 4.</b> Diagnóstico histopatológico de las neoplasias mamarias .....	28
<b>Tabla 5.</b> Graduación de malignidad para el diagnóstico de cáncer mamario en las pacientes estudiadas en el Hospital docente Veterinario “César Augusto Guerrero” .....	36
<b>Tabla 6.</b> Grado de malignidad. ....	36

## Índice de Figuras

<b>Figura 1.</b> Glándula mamaria en diferentes estadios: cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, y esquema de los mismos .....	6
<b>Figura 2.</b> Histología de la glándula mamaria en caninas. De color café se observa a las células mioepiteliales. Técnica de inmunohistoquímica (IHQ) miosina cadena pesada, 200x .....	8
<b>Figura 3.</b> (a). Glándula mamaria canina – Carcinoma in situ de alto grado .....	12
<b>Figura 4.</b> (a). Comedocarcinoma, glándula mamaria canino., (b). Carcinoma anaplásico, tinción H&E x100., .....	14
<b>Figura 5.</b> (a). Carcinoma tumoral mixto, H&E. 40x., (b). Células escamosas tumorales .....	15
<b>Figura 6.</b> (a). Carcinoma rico en lípidos., (b). Mioepitelioma maligno.....	17
<b>Figura 7.</b> (a). Fibrosarcoma canino., (b). Tumor mixto maligno.....	19
<b>Figura 8.</b> (a). Mioepitelioma canino., (b). Adenoma complejo canino .....	20
<b>Figura 9.</b> Corte histológico de cinco pacientes con diagnóstico de carcinoma mixto.....	29
<b>Figura 10.</b> Corte histológico de dos pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma.....	30
<b>Figura 11.</b> Corte histológico de paciente con diagnóstico de hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria.....	31
<b>Figura 12.</b> Corte histológico de paciente con diagnóstico de fibroadenoma.....	32
<b>Figura 13.</b> Corte histológico de paciente con diagnóstico de carcinoma anaplásico. ....	33
<b>Figura 14.</b> Corte histológico de paciente con diagnóstico de condrosarcoma.....	34

## Índice anexos

<b>Anexo 1.</b> Obtención de muestras, procedimiento y etiquetado para almacenamiento con formol al 10%.....	49
<b>Anexo 2.</b> Preparación de tinción H&E.....	50
<b>Anexo 3.</b> Cortes con micrótopo y observación de placas histológicas.....	50
<b>Anexo 4.</b> Certificado de traducción del resumen. ....	51

## **1. Título**

Caracterización histopatológica de tumores mamarios en hembras caninas de la ciudad de Loja.

## 2. Resumen

Los tumores mamarios en hembras caninas son las neoplasias más comunes y una de las principales causas de mortalidad. Las neoplasias malignas se diagnostican entre los nueve a once años de edad, mientras que los tumores benignos son más frecuentes entre los siete y nueve años. Una clasificación histopatológica adecuada es esencial, ya que permite identificar la extensión local de la neoplasia, su invasión vascular, la presencia de necrosis, determinar un pronóstico y su posterior tratamiento. La presente investigación tuvo como finalidad realizar la caracterización histopatológica de tumores mamarios en hembras caninas de la ciudad de Loja, describiendo las características histopatológicas y clasificándolas según su origen y grado de malignidad. Para ello, se recolectaron 11 muestras de neoplasias en el Hospital Docente Veterinario “Cesar Augusto Guerrero” de la Universidad Nacional de Loja, las cuales fueron analizadas mediante la técnica histológica convencional con tinción de hematoxilina y eosina. A través del análisis histopatológico, se identificaron 6 tipos de neoplasias, determinando que el 81,80% (9/11) son tumores malignos y el 18,10% (2/11) son neoplasias benignas. Se observó que el carcinoma mixto fue el más frecuente, representando el 45,45%, seguido por carcinosarcoma (18,20%) y otros tipos como: hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretora, fibroadenoma, carcinoma anaplásico y condrosarcoma, con un 9,09% cada uno de estos últimos. Además, el origen de las muestras mostró un 72,73% origen mixto (mesenquimal y epitelial), 18,80% origen epitelial y 9,09% origen mesenquimal. Con un grado de malignidad del 81,81% (9/11), donde el 33,33 % (3/9) corresponde a grado I, el 66,67% (6/9) a grado II, sin neoplasias en grado III. De las muestras analizadas, se identificaron 6 neoplasias, siendo el carcinoma mixto (27,30%) y el carcinosarcoma (18,20%) los de mayor frecuencia, un origen mixto del 72,73% (8/11) y grado II de malignidad del 66,67%.

**Palabras clave:** *Neoplasias, Glándula mamaria, Benignos, Malignos, Carcinoma, Grado de Malignidad.*

## **Abstract**

Mammary tumors in female canines are the most common neoplasias and one of the main causes of mortality. Malignant neoplasias are diagnosed between nine to eleven years of age, while benign tumors are more frequent between seven and nine years. An adequate histopathological classification is essential, as it allows identifying the local extension of the neoplasia, its vascular invasion, the presence of necrosis, determining a prognosis and subsequent treatment. The purpose of this research was to perform the histopathological characterization of mammary tumors in female canines in the city of Loja, describing the histopathological characteristics and classifying them according to their origin and degree of malignancy. For this, 11 samples of neoplasias were collected at the “Cesar Augusto Guerrero” Veterinary Teaching Hospital of the National University of Loja, which were analyzed using conventional histological technique with hematoxylin and eosin staining. Through histopathological analysis, 6 types of neoplasias were identified, determining that 81.80% (9/11) are malignant tumors and 18.10% (2/11) are benign neoplasias. It was observed that mixed carcinoma was the most frequent, representing 45.45%, followed by carcinosarcoma (18.20%) and other types such as: lobular hyperplasia with fibrosis and secretory activity, fibroadenoma, anaplastic carcinoma, and chondrosarcoma, with 9.09% each. Additionally, the origin of the samples showed 72.73% mixed origin (mesenchymal and epithelial), 18.80% epithelial origin, and 9.09% mesenchymal origin. With a degree of malignancy of 81.81% (9/11), where 33.33% (3/9) corresponds to grade I, 66.67% (6/9) to grade II, without neoplasias in grade III. Of the analyzed samples, 6 neoplasias were identified, being mixed carcinoma (27.30%) and carcinosarcoma (18.20%) the most frequent, with a mixed origin of 72.73% (8/11) and grade II malignancy of 66.67%.

**Keywords:** *Neoplasias, Mammary gland, Benign, Malignant, Carcinoma, Degree of Malignancy.*

### 3. Introducción

Los tumores mamarios en hembras caninas son las neoplasias más comunes y una de las principales causas de mortalidad (Clavijo, et al., 2020). El estado hormonal ha sido uno de los principales factores que influye en la aparición del tumor mamario con estadísticas que varían del 0,5% al 8% e incluso hasta el 26%, datos pueden variar según el estado reproductivo de las hembras.

Las neoplasias malignas habitualmente se diagnostican entre los nueve a 11 años de edad, mientras que los tumores benignos se reportan con mayor frecuencia en pacientes entre los siete y nueve años (Alonso, 2022). Debido al incremento de las hormonas esteroidales ováricas o productos exógenos, como el acetato de medroxiprogesterona, estimulan la proliferación del tejido mamario. Otro de los factores de relevancia es el sobrepeso y obesidad, incrementando considerablemente el riesgo de tumores de mama (Clavijo, et al., 2020).

Estudios realizados en Quito y Guayaquil (Ecuador), han demostrado que existe una mayor incidencia de casos de tumores malignos en hembras caninas que sobrepasan la edad de siete años, y de acuerdo al sexo, en los machos la incidencia es menor al 40% (Asqui, 2017; Ruiz 2021). También han verificado que ciertas razas como el Pastor Alemán y el Cocker Spaniel tienen una predisposición genética a los tumores mamarios. De igual forma, otros estudios han determinado que los caninos alimentados con una dieta rica en carnes rojas u obesas durante un año tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias. Se estima que, de cada uno, cuatro perros mueren por este tipo de neoplasias (Alonso, 2022).

En el Ecuador existe una alta mortalidad por tumores mamarias, ya que más del 50% de los animales mayores de nueve años mueren debido a la falta de estudios sobre los mismos. Asimismo, la ausencia de un seguimiento veterinario adecuado y oportuno, así como el uso descontrolado de anticonceptivos hormonales por parte de los propietarios, representan un riesgo significativo en la alta incidencia de neoplasias (Ruiz, 2021).

Una clasificación histopatológica adecuada permite identificar sobre la extensión local de la neoplasia, su invasión vascular, así como la presencia de necrosis, determinar un pronóstico y su posterior tratamiento (Ruiz, 2021). Para lograr determinar la clasificación y el grado de malignidad de las neoplasias, se ha utilizado la técnica histopatológica, conocida como la herramienta principal para el diagnóstico. Esta técnica lleva siendo empleada desde 1974, se

modificó en 1999, con una reciente actualización en el 2011 realizada por Goldschmidt (Asqui, 2017; Goldschmidt et al., 2011).

Por lo mencionado anteriormente, para el cumplimiento del presente trabajo de investigación se consideró los siguientes objetivos específicos:

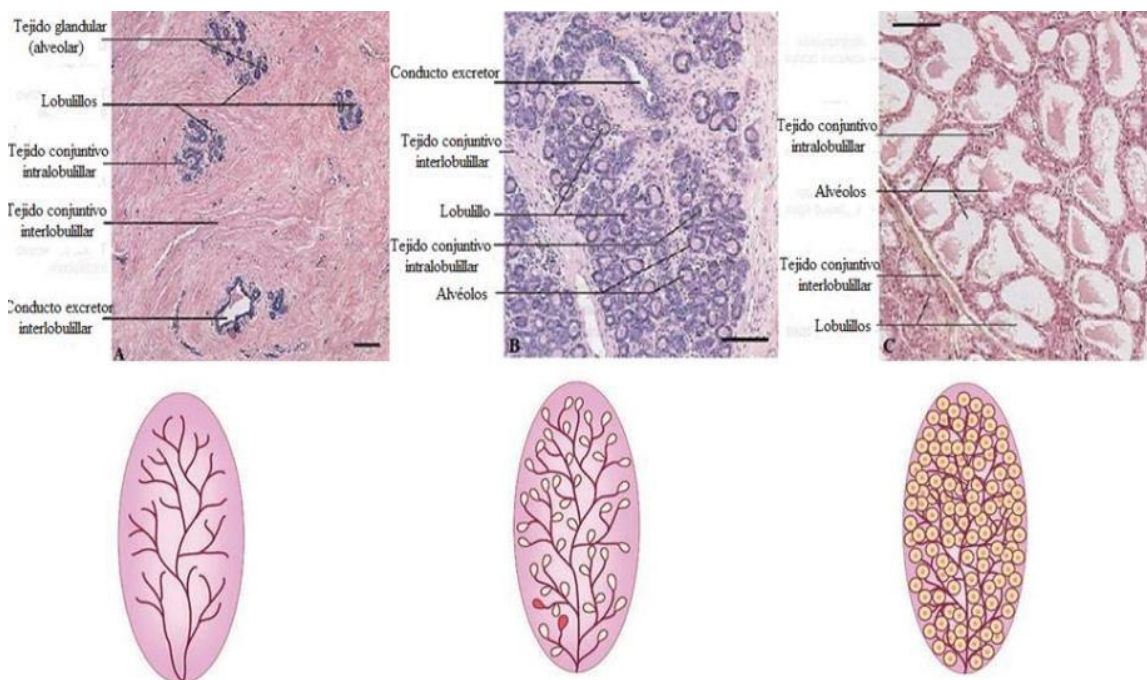
- Describir las características histopatológicas de tumores mamarios.
- Clasificar tumores mamarios de hembras caninas de acuerdo al origen y grado de malignidad.

## 4. Marco Teórico

### 4.1. Anatomía de la Glándula Mamaria Canina

La glándula mamaria es una glándula apocrina y sudorípara modificada que solo de los animales mamíferos, esta se encuentra constituida por parénquima (alveolos), estroma (tejido conectivo), red de conductos (rodeados por estroma de tipo fibrovascular y rico en adipocitos), tejido vascular y nervioso (Asqui, 2017).

Las glándulas mamarias de la perra se encuentran ubicadas en posición ventral, específicamente en la región tóracoinguinal, divididas en dos cadenas (izquierda y derecha) cada una con un número de 4 a 6 pares de mama, cada glándula mamaria presenta un pezón con alrededor de 7 a 16 conductos lactíferos que no se comunican entre sí, se abren y distribuyen de manera irregular sobre la parte final del pezón (Lipa, 2018). Las glándulas están denominadas de acuerdo a su posición anatómica como torácicas, abdominales y caudales o inguinales (Ruiz, 2021).



**Figura 1.** Glándula mamaria en diferentes estadios: cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina, y esquema de los mismos.

A): Reposo. B): Gestación en donde hay mayor cantidad de tejido glandular que ocupa casi todo el lobulillo y los alveolos se encuentran con secreción en su interior. C): En lactación, los alvéolos de gran tamaño, llenos de secreción desplazan casi totalmente al tejido conjuntivo, tanto intralobulillar como interlobulillar.

*Nota:* Adaptado de *Tumores de mama en animales de compañía: la importancia de prevenir*, por G. Aman (2021).



#### **4.2. Estructura Histológica de las Glándulas Mamarias en la Hembra Canina**

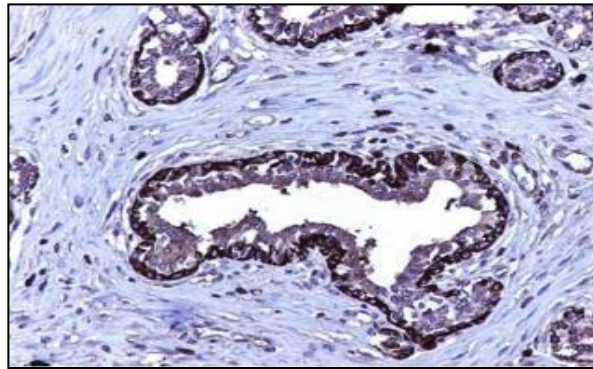
El desarrollo de la glándula mamaria se completa cuando las hembras alcanzan la madurez sexual, su función inicia antes del parto y deja de producir leche cuando el lactante es destetado (Caicedo, 2016; Lipa, 2018). Las glándulas mamarias en caninos que no han ciclado presentan un tejido mixomatoso basófilo (Sundepp et al., 2010).

A nivel histológico la glándula mamaria presenta un cambio constante en sus estructuras ya que las mismas varían según la etapa del ciclo estral por el que cursa el animal, por lo general la glándula mamaria se clasifica como una glándula exocrina tubuloalveolar compuesta, presenta una estructura ductal y acinar ramificada compleja (de tipo túbulo-acinar compuesta), misma que se encuentra rodeada por tejido conectivo (Caicedo, 2016; Villaseñor et al., 1999).

Histológicamente las estructuras de la glándula mamaria van a encontrarse en diferentes cambios según la etapa estral del animal, por lo general el parénquima de la glándula mamaria presenta una estructura ductal y acinar ramificada compleja (de tipo túbulo-acinar compuesta), misma que se encuentra rodeada por tejido conectivo.

La unidad secretora está conformada por un alveolo (unidad encargada de secretar leche) y un ducto, el conjunto de unidades secretoras forman lobulillos que se encuentran divididos por septos de tejido conectivo (Caicedo, 2016; Villaseñor et al., 1999). Cada unidad secretora posee una capa de tejido conjuntivo laxo con fibras colágenas y elásticas que se hallan sostenidas por tejido intersticial (Villaseñor et al., 1999)

En la conformación de los acinos se distinguen tres tipos de células: las células del epitelio luminal, células mioepiteliales y las células germinales o basales, mismas que están mezcladas entre las células epiteliales y las mioepiteliales (Figura 2). La unidad funcional secretora de leche es el alvéolo o acino, el cual tiene una forma casi esférica en donde sus células cambian y crecen constantemente (Caicedo, 2016).



**Figura 2.** Histología de la glándula mamaria en caninas. De color café se observa a las células mioepiteliales. Técnica de inmunohistoquímica (IHQ) miosina cadena pesada, 200x  
*Nota:* Adaptado de J. Caicedo (2016).

### **4.3. Fisiología de la Glándula Mamaria Canina**

El desarrollo de la glándula mamaria en las hembras caninas se da principalmente por el aumento de estrógenos producidos por el ovario durante la pubertad, los cuales ocasionan una proliferación celular en los conductos terminales de la mama, depósitos de grasa, desarrollo del estroma y un amplio crecimiento de los ductos y los tejidos, mientras que los lobulillos y los alveolos tienen un leve desarrollo y son la progesterona y la prolactina las que estimulan el crecimiento de estas estructuras (Pérez, 2019; Ruiz, 2021).

Durante la gestación se da la mayor parte del desarrollo de la glándula mamaria ya que se produce un aumento de progesterona dando paso al crecimiento del sistema ductal de los lóbulos convirtiéndolos en alveolos secretores, también conocidos como unidad lóbulo alveolar (Ruiz, 2021). Al final de esta etapa el tejido mamario pasará por un proceso de diferenciación para entrar a fase secretora, este proceso se denomina lactogénesis el cual comprende una diferenciación citológica y enzimática que permite la síntesis y eyección de leche (Pérez, 2019). Asimismo, existe la influencia de varias hormonas como la GH y la ACTH, la progesterona que apoyará en la formación de lóbulos de tejido alveolar para garantizar una mayor producción de leche, los glucocorticoides estimulan el crecimiento generalizado y la GH a través de las somatomedinas para promover la síntesis y depósito de proteínas (Pérez, 2019).

Para iniciar la lactación, los niveles en sangre de progesterona descienden permitiendo la maduración final de las células del parénquima mamario, mientras que los niveles de prolactina aumentan y actúan a nivel de las células alveolares permitiendo la secreción de una sustancia rica en nutrientes e inmunoglobulinas (leche) que serán el alimento para el neonato durante sus primeros meses de vida (Ruiz, 2021).

#### **4.4. Carcinogénesis de los Tumores Mamarios en Perras**

El cáncer es producido por un solo tipo de célula que por mutaciones genéticas en la misma cambia su fenotipo y se convierte en una célula neoplásica; a este cambio se lo denomina carcinogénesis (Martín & Domingo, 2011). Este proceso implica una serie de mutaciones a nivel del ADN, lo que conlleva que las células pierdan funciones fundamentales, volviéndolas autónomas y proliferan sin regulación. Para que ocurran estas mutaciones la célula debe estar expuesta a un agente iniciador que puede ser físico, químico o biológico (Mitchell et al., 2017).

La carcinogénesis consta de tres etapas: iniciación, promoción y progresión. La iniciación es el desarrollo inicial del cáncer se da a nivel del genoma y es provocado por varios factores entre ellos se encuentran los carcinógenos físicos constituidos por las radiaciones que dañan y deprimen los genes, los carcinógenos químicos que actúan sobre el nitrógeno de la guanina o los carcinógenos virales son aquellos que se introducen en las oncoproteínas del genoma afectándola hasta cambiar su código normal (Martín & Domingo, 2011).

La promoción comprende el crecimiento tisular con la formación del tumor, para que ocurra este proceso actúan los factores de crecimiento (péptidos) y los receptores a los factores de crecimiento, en esta etapa también se involucra la angiogénesis y la degradación de matrices. Por su parte, la progresión es exclusiva de la transformación maligna del tumor ya que la célula tumoral maligna adquiere la capacidad de invadir tejidos vecinos o a distancia modificando los genes a nivel estructural y funcional. Para que se lleve a cabo este proceso actúan varios mecanismos como la angiogénesis, degradación de matrices, migración celular, evasión de la respuesta inmune del hospedero y colonización metastásica (Martín & Domingo, 2011).

Mitchell et al. (2017) menciona que la progresión tumoral se da por la capacidad de invasión, crecimiento excesivo y elusión del sistema inmunitario, además la característica significativa del cáncer es la proliferación en ausencia de señales promotoras del crecimiento. Por su parte, los oncogenes son promueven el crecimiento autónomo en las células cancerosas y las proteínas codificadas por protooncogenes actúan como factores de crecimiento o sus receptores, factores de transcripción o componentes del ciclo celular.

Por lo general el cáncer se caracteriza por desarrollarse en una sola línea de células que ocurre después de muchas divisiones celulares, es por esto que el proceso puede tardar varios años. Dentro de la proliferación celular existen tejidos con mayor susceptibilidad, como los tejidos epiteliales y las células sanguíneas, las cuales una vez que proliferan de manera excesiva, las mutaciones genéticas permiten caracterizarse como un tumor de tipo maligno. Así mismo,

con la inestabilidad del ADN se produce un daño irreversible a nivel genético, por lo que el cáncer que se desarrolle llega a un punto de no retorno (Carranza, 2015).

#### 4.5. Clasificación histológica de los Tumores Mamarios

En base a la revisión bibliográfica realizada por Goldschmidt et al (2011), que llega a comparar dos sistemas de clasificación histológica de tumores mamarios en 1974 y 1999, se expone la “clasificación histológica” más actualizada.

**Tabla 1.** Clasificación histológica 2010 de Goldschmidt.

<b>Neoplasias epiteliales malignas</b>	Carcinoma <i>in situ</i> Carcinoma simple <ul style="list-style-type: none"> <li>● Tubular</li> <li>● Túbulo papilar</li> <li>● Quístico papilar</li> <li>● Cribiforme</li> </ul> Carcinoma micro papilar invasivo. Carcinoma solido Comedocarcinoma. Carcinoma anaplásico. Carcinoma de tipo complejo. Carcinoma y mioepitelioma maligno. Carcinoma mixto. Carcinoma ductal maligno.
<b>Neoplasias epiteliales malignas. Tipo especiales.</b>	Carcinoma de células escamosas Carcinoma adenoescamoso Carcinoma mucinoso Carcinoma rico en lípidos (secretor) Carcinomas de células fusiformes <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mioepitelioma maligno</li> <li>● Carcinoma de células escamosas: variante de células fusiformes</li> <li>● Carcinoma variante de células fusiformes</li> </ul> Carcinoma inflamatorio +++++.
<b>Neoplasias mesenquimatosas malignas.</b>	Sarcomas Osteosarcoma Condrosarcoma Fibrosarcoma Hemangiosarcoma Otros sarcoma
<b>Carcinosarcomas</b>	Tumor mamario mixto maligno
<b>Neoplasias benignas</b>	Adenoma simple. Adenoma papilar intraductal Adenoma ductal. Fibroadenoma. Mioepitelioma Adenoma complejo. Tumor mixto benigno.
<b>Hiperplasia – Displasia</b>	Ectasia del conducto Hiperplasia lobulillar regular (adenosis) <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Con actividad secretora (lactancia)</li> <li>3. Con fibrosis-tejido conectivo fibroso interlobulillar</li> <li>4. Con atipia</li> </ol>
<b>Neoplasias del pezón</b>	Adenoma Carcinoma Carcinoma con infiltración epidermal.
<b>Hiperplasia- displasia del pezón</b>	Melanosis de la piel del pezón

*Nota.* Adaptado de Goldschmidt, Peña, Rasotto, & Zappulli (2011).

#### **4.5.1. Neoplasias Epiteliales Malignas**

Se clasifican por estar formados con células epiteliales que tienden a infiltrarse en tejidos circundantes y dar lugar a metástasis. Entre ellos encontramos a:

##### **4.5.1.1. Carcinoma *in situ***

Los carcinomas de mama *in situ* representan la etapa inicial de un cáncer de mama morfológicamente reconocible, estos pueden darse a nivel ductal o lobular. El carcinoma *in situ* se da por el proceso de transformación maligna de las células del epitelio de la mama sin ruptura de la membrana basal o invasión del estroma teniendo un poco probabilidad de metástasis (Gallego & Velázquez, 2013).

A nivel histológico, se caracteriza por tener nódulos neoplásicos de consistencia compacta y densamente celulares, la proliferación de células neoplásicas en el epitelio ductal se encuentra confinadas en la membrana basal sin invadir el parénquima, las células tienen formas poligonales a cuboidales y con poco citoplasma. Los núcleos son de pigmentación fuerte, centrales de forma redonda y con cromátida agrupada. Poseen un solo núcleo basófilo o vesiculares y áreas de proliferación de células neoplásicas en otras partes del tejido mamario (Gallego & Velázquez, 2013; Goldschmidt et al., 2011).

##### **4.5.1.2. Carcinoma simple**

Es un tumor frecuente en perros que se caracteriza por la composición de una sola célula que se asemeja a las epiteliales o mioepiteliales. Los carcinomas simples descritos son:

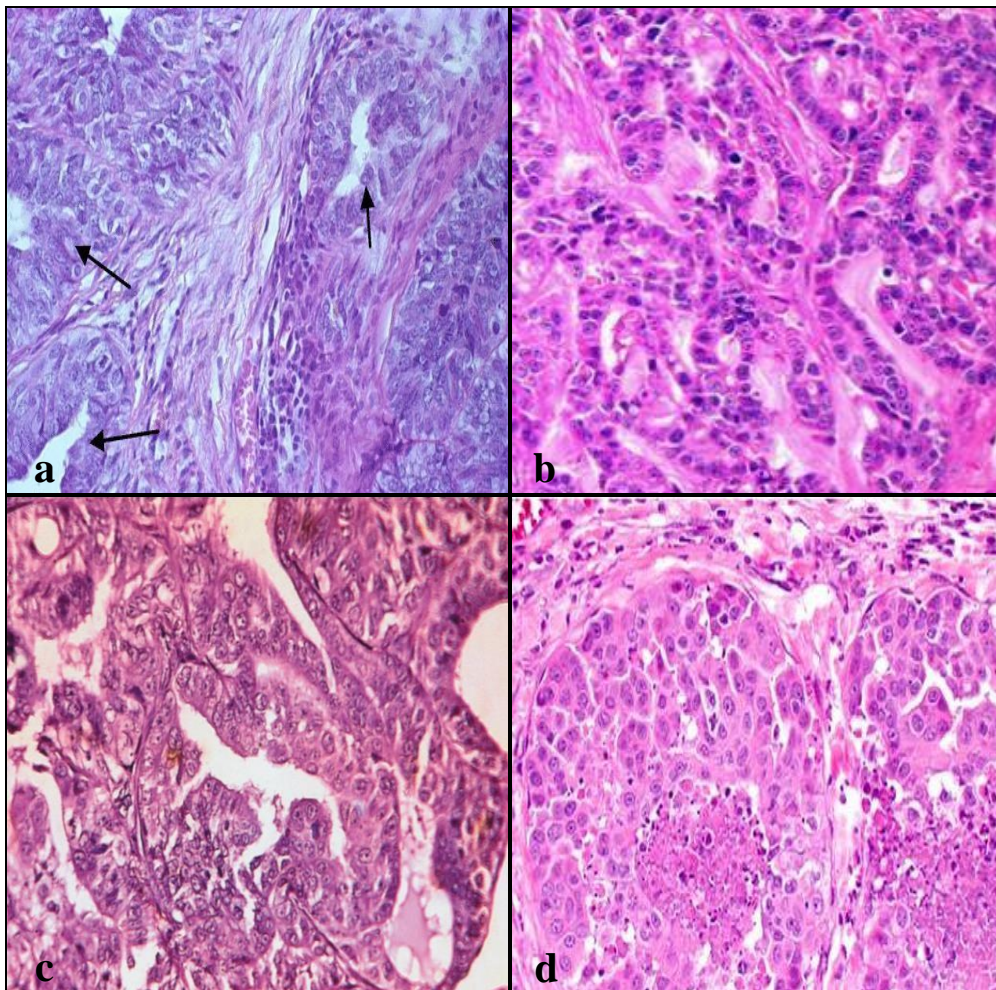
- El carcinoma tubular, que es el más predominante en la especie canina. Se conforma por células en forma tubular, con núcleos variables en coloración, cantidad y tamaño, y citoplasma eosinofílico)
- El carcinoma tubulopapilar, caracterizado por la presencia de túbulos neoplásicos en forma papilar sésil o pendunculada, núcleo; las células y la actividad mitótica son como un carcinoma tubular.
- Carcinoma quístico papilar, diferenciado por la presencia de papilas extendidas hacia el lumen tubular sostenidas por un estroma de tejido conjuntivo fibrovascular
- Carcinoma cribiforme compuesto por células epiteliales neoplásicas en forma de tamiz, con lúmenes pequeños y redondo, además de un escaso citoplasma eosinofílico homogéneo) (Baba et al., 2007; Goldschmidt et al., 2011).

#### 4.5.1.3. Carcinoma micropapilar invasivo.

Este carcinoma presenta una gran cantidad de células tumorales difusas dentro de numerosas formaciones quísticas irregulares que tienen un aspecto micropapilar (Cassali et al., 2002). Las células se caracterizan por su diversidad en forma, desde pleomórficas y cuboidales a poligonales, poseen poca cantidad de citoplasma eosinofílico y los núcleos son centrales de forma ovalada (Goldschmidt et al., 2011).

#### 4.5.1.4. Carcinoma sólido.

El carcinoma sólido surge por la transformación de los lóbulos en masas de células tumorales sólidas con estroma inexistente y estructura glandular reducida (Baba et al., 2007). Su hallazgo es frecuente en perros y se encuentra formado por células epiteliales o mioepiteliales dispuestas en focos sólidos, cordones o masas sólidas, tiene células poligonales a ovaladas, citoplasma ligeramente eosinofílico a basófilo y núcleos ovalados hipercromáticos, puede tener un crecimiento infiltrativo y una penetración del 60% en los ganglios linfáticos regionales (Goldschmidt et al., 2011).



**Figura 3.** (a). Glándula mamaria canina – Carcinoma in situ de alto grado: proliferación epitelial intraductal, caracterizada por múltiples capas de células con alto pleomorfismo, unidas por una fina capa de

células mioepiteliales (flecha)., (b). Glándula mamaria felino - Carcinoma tubular simple., (c). Glándula mamaria de una perra Doberman - Carcinoma micropapilar invasivo. Las células epiteliales mostraron un gran citoplasma eosinófilo y un núcleo pleomórfico vesicular con nucléolos prominentes., (d). Glándula mamaria canina - Carcinoma sólido simple.

*Nota a:* Adaptado de *Análisis de las expresiones de EGFR y HER-2 en carcinomas ductales in situ en glándulas mamarias caninas*, por Da Silva et al., 2014, Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia, 66.

*Nota b:* Adaptado de *Oncología comparada*, por Baba et al., 2007. Bucarest (RO): Editorial de la Academia Rumana

*Nota c:* Adaptado de *Carcinoma micropapilar invasivo la glándula mamaria da cadena: relato de caso* por Cassali et al., 2002, Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia, 54 (4).

*Nota d:* Adaptado de *Oncología comparada*, por Baba et al., 2007. Bucarest (RO): Editorial de la Academia Rumana

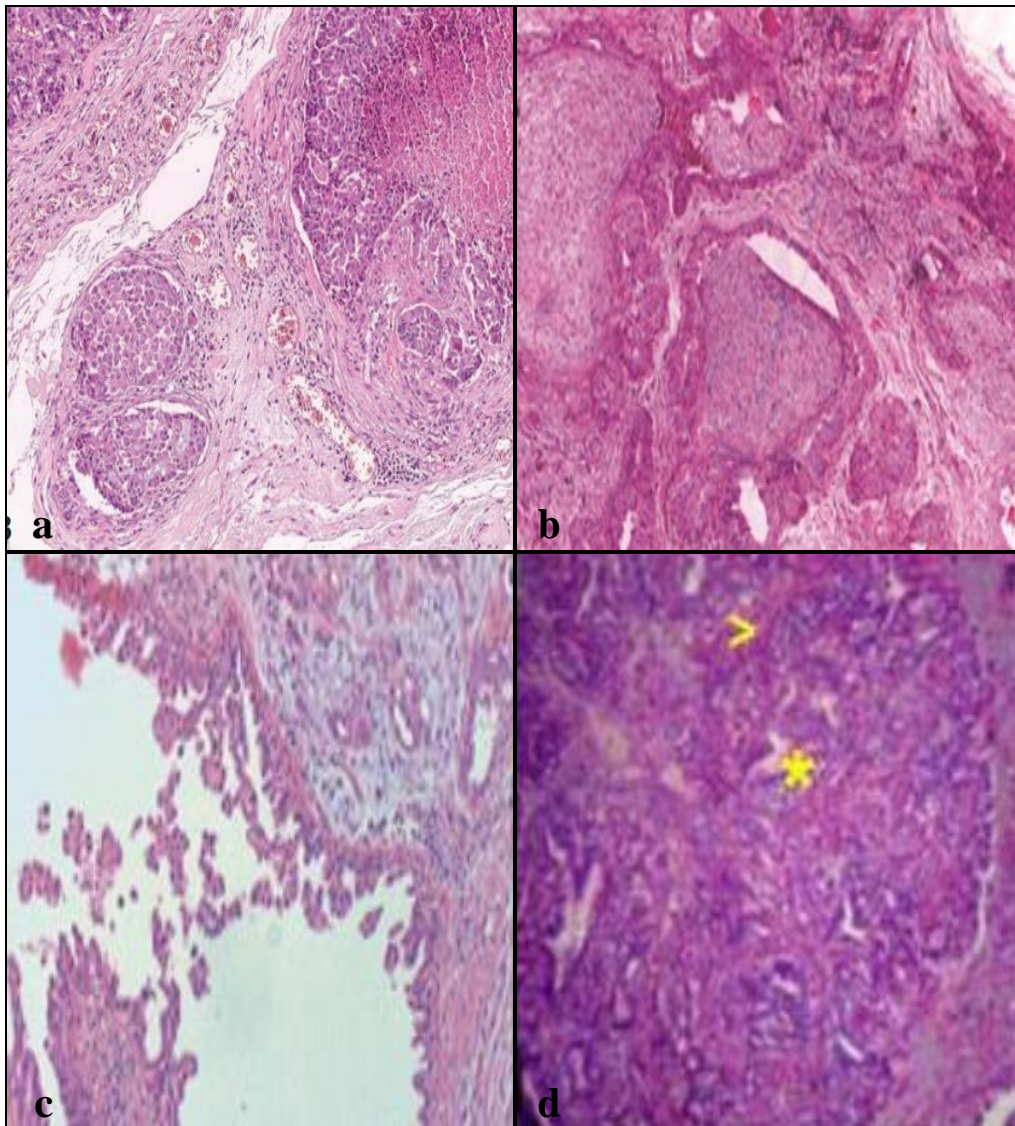
#### **4.5.1.5. Comedocarcinoma**

Es un tumor de tipo sólido cuyo crecimiento es a nivel ductal; se diferencian dos clases: la invasora que se infiltra en tejidos aledaños y la no invasora que permanece dentro de la membrana basal (Díaz et al., 1990). Esta neoplasia se caracteriza por formar espacios necróticos en los grupos de células neoplásicas, además de tener una gran cantidad de material eosinofílico combinado con restos celulares y células del sistema inmune (Goldschmidt et al., 2011).

#### **4.5.1.6. Carcinoma anaplásico.**

Es el carcinoma con mayor grado de malignidad que aparece como una neoplasia infiltrativa, presenta células neoplásicas pleomórficas pequeñas, mal definidas, con estructuras tubulares o cordones sólidos encontradas dentro de vasos linfáticos, el tejido conectivo interlobulillar es difuso y los núcleos son ricos en cromatina (Baba et al., 2007; Goldschmidt et al., 2011).

- Carcinoma que surge de un adenoma complejo/tumor mixto. – se evidencia la parte benigna, y focos de células de carcinoma.
- Carcinoma complejo. – presenta dos componentes el epitelial maligno (células epiteliales en túbulos irregulares con células cuboidales a columnares y un citoplasma eosinofílico) y mioepitelial benigno (células fusiformes mal delimitadas, citoplasma levemente eosinofílico homogéneo y núcleos centrales redondos a ovoides con cromatina punteada).
- Carcinoma y mioepitelioma maligno. - posee dos componentes de carácter maligno el epitelial y el mioepitelial, donde los grupos celulares están sostenidos por un estroma fibroso moderado



**Figura 4.** (a). Comedocarcinoma, glándula mamaria canino., (b). Carcinoma anaplásico, tinción H&E x100., (c). Carcinoma complejo de glándula mamaria. Lóbulo tumoral constituido por numerosos túbulos de pequeño tamaño., (d). Carcinoma y mioepitelioma maligno, glándula mamaria, canino. Tanto las células epiteliales como las células mioepiteliales son pleomórficas.

*Nota a:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

*Nota b:* Adaptado de *Clasificación en subtipos moleculares de tumores de mama de pequeños animales mediante métodos inmunohistoquímicos* por Ortega et al., 2013. Sanidad Militar vol.69 no.1

*Nota c:* Adaptado de *Carcinoma complejo*, por Ochoa et al., 2009. Revista MVZ Córdoba vol.14 no.3

*Nota d:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

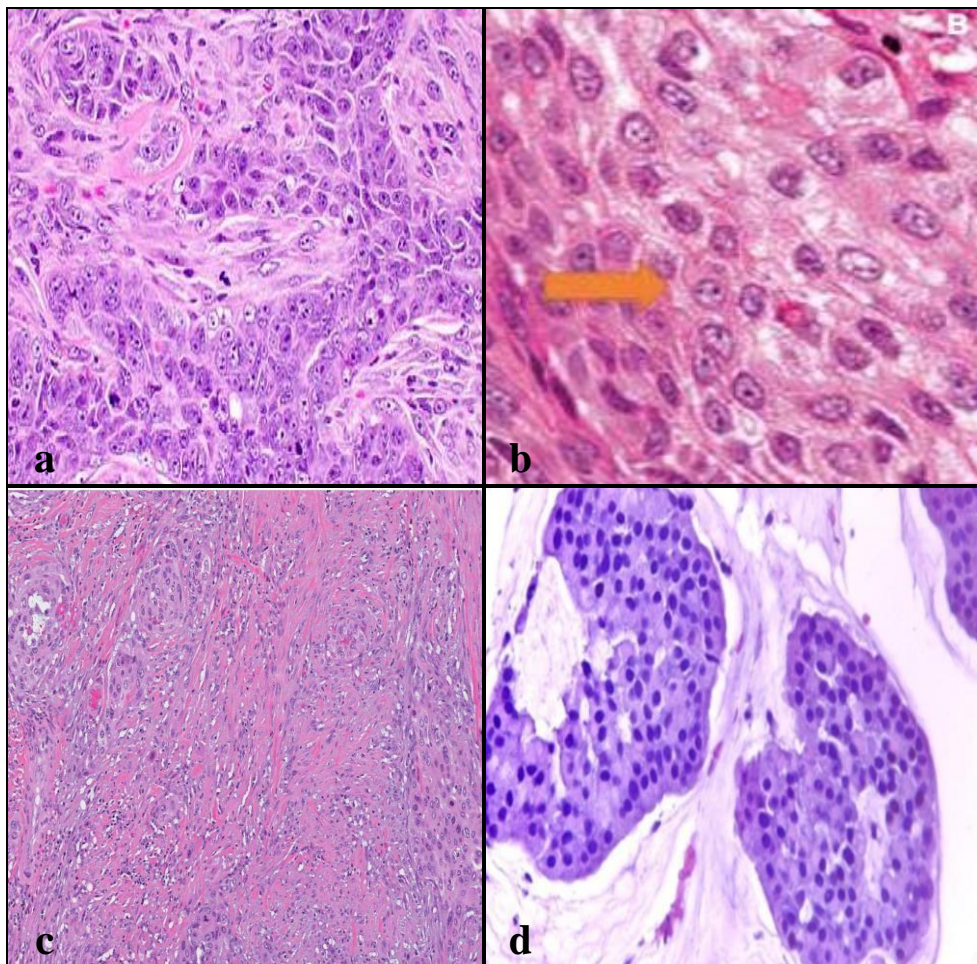
- Carcinoma tipo mixto. - presenta entre tres o más grupos celulares (componente epitelial maligno y un mesenquimatoso benigno). El primer grupo celular se coloca en túbulos irregulares, el segundo por células fusiformes (células mioepiteliales) y el tercer componente tiene focos de cartílago y/o hueso y/o tejido adiposo (Goldschmidt et al., 2011).



#### 4.5.2. Neoplasias Epiteliales Malignas de Tipos Especiales.

En este grupo se encuentran:

- Carcinoma de células escamosas. – como su nombre lo indica tiene células escamosas provenientes del conducto del pezón o en células epiteliales que han pasado por un proceso neoplásico.
- Carcinoma adenoescamoso. – diferenciado por tener zonas de carcinoma de cualquier tipo combinadas con focos de células neoplásicas, diferenciadas por el tipo escamosa y el tipo de malignidad.
- Carcinoma mucinoso. – se caracteriza por la excesiva producción de mucina, se diferencia de otros por ser producto de células individuales o formar túbulos y nidos. Las células secretoras de moco tiñen citoqueratina positiva en inmunohistoquímica.



**Figura 5.** (a). Carcinoma tumoral mixto, H&E. 40x., (b). Células escamosas tumorales y puentes intercelulares (flecha naranja) característicos de este tipo tumoral., (c). Carcinoma adenoescamoso. Células escamosas anormales como grupos de células parecidas a glándulas., (d). Carcinoma mucinoso. Nidos de células flotantes en lagunas de mucina

*Nota a:* Adaptado de *Tumor mamario canino*, por Clavijo et al., 2020. Revista MVZ Córdoba, 25(3).

*Nota b:* Adaptado de *Carcinoma de células escamosas y patología molecular*, por Sua & Fernandez, 2016. Glosario patológico

*Nota c:* Adaptado de *Carcinoma adenoescamoso del páncreas*, por Giani, Barayobre & García, 2021.

*Nota d:* Adaptado de *Carcinoma mucinoso de la mama*, por Luna & Mendoza, 2017. Reporte de caso

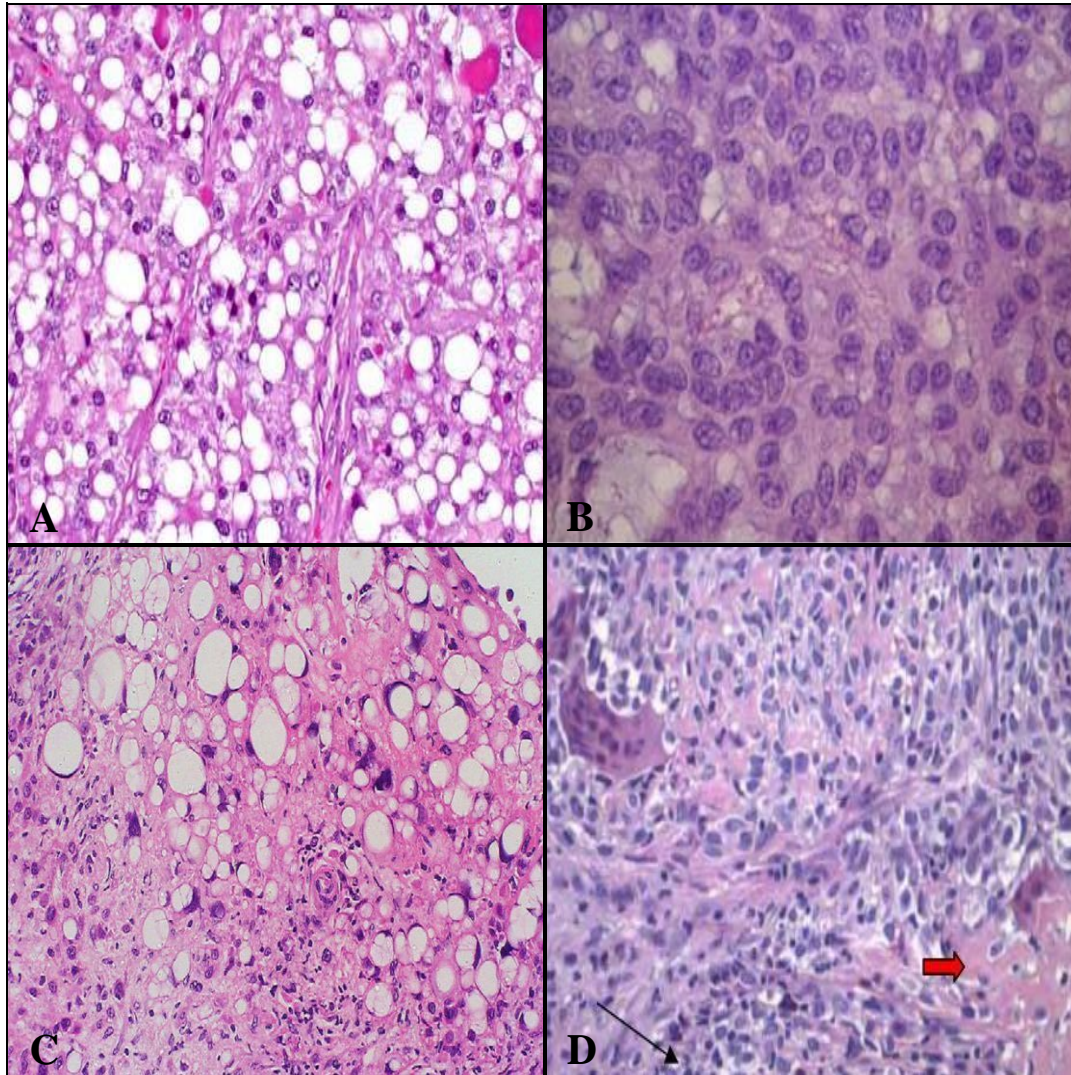
- Carcinoma rico en lípidos. - común en caninas jóvenes donde las láminas celulares son trabéculas fibrovasculares discretas y con focos de necrosis. La forma celular es redonda a ovalada, con bordes indefinidos y citoplasma de moderado a abundante.
- Carcinoma de células fusiformes. -su morfología impide la diferenciación y diagnóstico definitivo, por ende, solo se utiliza la inmunohistoquímica para su análisis.
- Mioepitelioma maligno. -tiene células de forma ovalada con bordes irregulares y cantidad moderada de citoplasma eosinofílico o basófilo, los núcleos son redondos y centrales con un solo nucléolo; mientras que las células fusiformes poseen núcleos vesiculares fusiformes con una alta cantidad de citoplasma eosinofílico brillante.
- Carcinoma de células escamosas – tipo fusiforme. - las células epiteliales se encuentran sostenidos por un estroma fibroso fino y las células grandes son productoras de queratina intracitoplasmática y núcleos de gran tamaño.
- Carcinoma inflamatorio. - Histológicamente se visualiza por una invasión de los vasos linfáticos dérmicos por émbolos neoplásicos (Goldschmidt et al., 2011).

#### ***4.5.3. Neoplasias Mesenquimales Malignas (Sarcomas).***

##### **4.5.3.1. Osteosarcoma.**

Neoplasia mesenquimatosa más común de la glándula mamaria. El osteosarcoma se forma por la proliferación de células que varían de fusiformes a estrelladas a ovoides que producen osteoide o hueso. El centro se encuentra una masa compacta mientras que a su alrededor y en la periferia se halla la parte celular (Figura 18) (Baba et al., 2007).

- Condrosarcoma. -posee células neoplásicas en la periferia de los lóbulos son pequeñas con núcleos hipercromáticos redondos y ocasionalmente células neoplásicas binucleadas o multinucleadas. El contorno nuclear suele ser irregular y los nucléolos son prominentes.



**Figura 6.** (a). Carcinoma rico en lípidos., (b). Mioepitelioma maligno., (c). Carcinoma inflamatorio canino., (d). Osteosarcoma canino

*Nota a:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

*Nota b:* Adaptado de *Malignant myoepithelioma*, por Eurocytology.

*Nota c:* Adaptado de *Carcinoma inflamatorio mamario expresión génica diferencial en el canino*, por Sánchez, 2010

*Nota d:* Adaptado de *Osteosarcoma en caninos, su presentación clínica, diagnóstico y tratamiento*, por Méndez 2009.

#### 4.5.3.2. Fibrosarcoma

Se caracteriza por la proliferación de células fusiformes de diversos tipos, estas células siguen un patrón entretejido, también posee células neoplásicas que poseen bordes indistintos, una pequeña cantidad de citoplasma fibrilar eosinófilo y núcleos ovalados a alargados que contienen cromatina punteada (Goldschmidt et al., 2011).

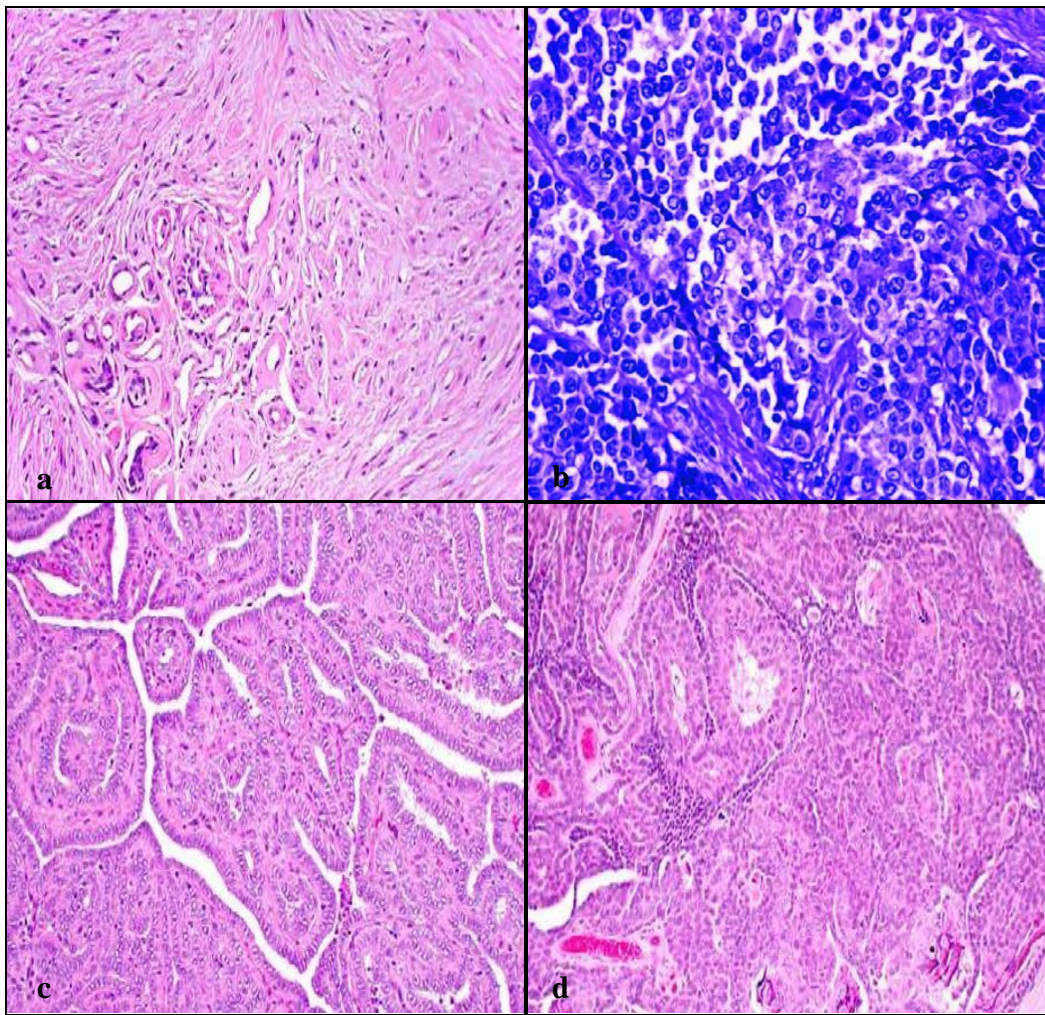
- Hemangiosarcoma. - histopatológicas son idénticas a neoplasias en el bazo y subcutis.

#### **4.5.3.3. Carcinosarcomas.**

Es un tumor mixto maligno, compuesto de células similares al componente epitelial y células comparadas al tejido conectivo, en cuanto a su estructura varía desde un tumor a otro con una baja frecuencia en lo que respecta al crecimiento infiltrativo y la metástasis a nivel linfático (Baba et al., 2007)

#### **4.5.4. Neoplasias Benignas.**

- Adenoma simple. - tiene bien delimitadas las lesiones nodulares, las células se colocan en túbulos. Los túbulos están revestidos por una sola capa de células cuboidales a columnares con una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico. Los núcleos son centrales y redondos a ovalados, con cromatina finamente punteada y un pequeño nucléolo central
- Adenoma papilar intraductal. -Tienen un patrón de crecimiento papilar cuyo desarrollo es en un solo foco o en múltiples. Las células epiteliales superficiales forman una sola capa, tienen un núcleo normocrómico ovalado y una pequeña cantidad de citoplasma eosinofílico.
- Adenoma ductal. -se compone de células dispuestas en cordones con dos filas distintas (luminal y basal). Las células lumbinales son cuboidales a columnares con márgenes celulares relativamente indistintos y citoplasma eosinofílico de escaso a moderado. Los núcleos son redondos a ovalados, centrales a basales y ocasionalmente hipercromáticos, con un nucléolo basófilo prominente.



**Figura 7.** (a). Fibrosarcoma canino., (b). Tumor mixto maligno., (c). Adenoma papilar intraductal canino., (d). Adenoma papilar intraductal canino.

*Nota a:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

*Nota b:* Adaptado de *Estado actual del carcinoma de endometrio*, por Estevez, 2020.

*Nota c:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

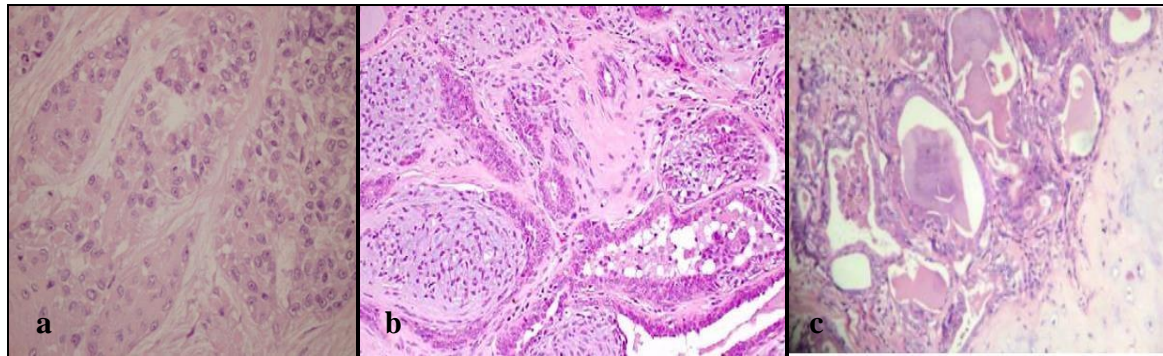
*Nota d:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

#### 4.5.4.1. Fibroadenoma.

Posee túbulos revestidos por células cuboides o columnares, con núcleos redondos y uniformes. Puede ser pericanalicular e intracanalicular este último puede ser o no de tipo celular. El fibroadenoma pericanalicular se caracteriza por células estromales fibroblásticas tienen núcleos alargados, con poco citoplasma y márgenes celulares indistintos (Baba et al., 2007; Goldschmidt et al., 2011).

- Mioepitelioma. -se compone de células fusiformes mezcladas con un material basófilo fibrilar extracelular (matriz mixoide). Las células tienen bordes celulares mal delimitados, una pequeña cantidad de citoplasma fibrilar y un núcleo redondo hipocromático con cromatina punteada

- Adenoma complejo. - tiene una proliferación tanto epitelial (tubular revestido por células que son cuboidales a columnares y que tienen una cantidad moderada de citoplasma eosinofílico) como mioepitelial (compuesto por células fusiformes a estrelladas con bordes celulares mal delimitados y una cantidad moderada de citoplasma)
- Tumor mixto benigno. - tiene una proliferación epitelial (tubular) y mioepitelial con focos de cartílago y/o hueso



**Figura 8.** (a). Mioepitelioma canino., (b). Adenoma complejo canino., (c) Tumor mixto benigno.

*Nota a:* Adaptado de *Carcinoma mioepitelial de glándula submaxilar. Caso clínico y revisión de la literatura*, por Encinas et al., 2015. Revista española

*Nota b:* Adaptado de *Clasificación de los tumores*, por Goldschmidt et al., 2011. Patología veterinaria 48(1)

*Nota c:* Adaptado de *Tumor mamario mixto*, por Morales, 2013. Caso clínico

#### 4.5.5. Hiperplasia – Displasia.

- Ectasia del conducto. -existe una dilatación quística de los conductos grandes con acumulación de restos necróticos, cantidades variables de macrófagos espumosos mezclados con material lipídico y hendiduras de colesterol en la luz de los conductos.
- Hiperplasia lobulillar regular (adenosis). - es una proliferación no neoplásica del conducto o los conductos intralobulillares que da como resultado un mayor número de conductos o conductos y acinos por lóbulo. las células epiteliales no presentan cambios atípicos.
- Epiteliosis. - es una lesión que muestra la proliferación regular de células epiteliales dentro de la luz de los conductos. Los agregados de células a menudo llenan la luz del conducto. Las células tienen núcleos hipercromáticos con poco pleomorfismo nuclear o celular y escaso citoplasma.
- Papilomatosis. -la lesión muestra proliferaciones epiteliales papilares intraductales focales a multifocales que no están soportadas por un estroma fibrovascular.

- Cambio fibroadematoso. -es una lesión poco común en el perro que muestra proliferación de conductos interlobulillares y células estromales periductales. El estroma suele ser edematoso o mixomatoso. Los núcleos de fibroblastos y los núcleos de células ductales exhiben algo de pleomorfismo y un mayor número de mitosis.
- Ginecomastia. -hace referencia al agrandamiento de las glándulas mamarias en un varón con ectasia del conducto e hiperplasia lobulillar encontrada en la histopatología (Goldschmidt et al., 2011).

#### **4.5.6. Neoplasias del Pezón.**

- Adenoma y carcinoma ductal. - El adenoma y el carcinoma ductal son neoplasias raras que involucran solo el tejido del pezón sin tejido neoplásico en la glándula mamaria subyacente. Dentro del tejido neoplásico las células epiteliales tienen poco pleomorfismo (adenomas), o las células tienen anisocitosis y anisocariosis aumentadas y se agregan dentro de la luz ductal.
- Carcinoma con infiltración epidermal. -existe la presencia de un carcinoma dentro de la glándula mamaria subyacente y células de carcinoma (ya sea como células individuales o pequeños agregados) dentro de la epidermis del pezón (Goldschmidt et al., 2011).

#### **4.5.7. Hiperplasia- Displasia del Pezón.**

- Melanosis de la piel del pezón. -La lesión es focal y rodea los conductos del pezón. La epidermis es levemente hiperplásica con formación de clavijas reticulares. En la capa de células basales hay un mayor número de melanocitos que a menudo se presentan como pequeños grupos, o las células pueden tener un citoplasma claro. Hay una mayor cantidad de melanina dentro del citoplasma de los queratinocitos en la capa basal y espinosa (Goldschmidt et al., 2011).

### **4.6. Diagnóstico de Tumores Mamarios**

La evaluación clínica de las perras con tumores mamarios debe incluir la anamnesis y un examen físico general y particular, teniendo en cuenta la signología, el estado general del paciente, el ritmo de crecimiento del tumor, recurrencia, tamaño, localización, consistencia, numero de mamas afectadas, modo de crecimiento ulceración, adherencia a planos profundos de la piel y deformación del pezón (Benavente, 2018).

#### **4.6.1. Citológico**

El estudio citológico se realiza mediante la punción-aspiración con aguja fina del contenido del tumor mamario. Se trata de una técnica relativamente sencilla y económica, esta

técnica nos brinda una orientación respecto al tipo de tumor del que se trata (maligno o benigno) (Alsina, 2019). La ventaja de este método es que se trata de un método poco invasivo, que excepcionalmente necesita anestesia para su ejecución con poco o casi nada de riesgo para el paciente (Rodríguez et al., 2009).

#### **4.6.2. Histopatológico**

El método de elección para realizar el diagnóstico definitivo es mediante el examen histológico de la biopsia incisional. Para llevar a cabo la clasificación histológica se debe tener en cuenta el tejido de origen y el comportamiento de las células que forman parte del tumor (Benavente, 2018). La clasificación que se está utilizando actualmente para los TMC es la clasificación de Goldschmidt en la que incluye nuevos subtipos histológicos, como el comedocarcinoma y el carcinoma micropapilar invasivo.

#### **4.6.3. Mediante Imagen**

Se realiza radiografías de los perros afectados con tumores mamarios, se toma 3 proyecciones de tórax LLI, LLD y DV o VD, y también solicitar una ecografía del abdomen para la confirmación de la presencia de la masa tumoral en el animal para posteriormente programar la realización de la intervención quirúrgica (Lipa, 2018).

#### **4.6.4. Marcadores Tumorales**

La innovación en la tecnología como la citometría de flujo o inmunohistopatología, es una herramienta vital en el análisis de tumores mamarios en perros, ya que ayuda a detectar y ubicar proteínas específicas en las células tumorales utilizando anticuerpos especializados. Este enfoque brinda detalles sobre la composición biológica del tumor y su desarrollo, aspectos fundamentales para el diagnóstico, la predicción y la determinación de un tratamiento apropiado. (Lipa, 2018).

#### **4.6.5. Citometría de Flujo**

Esta técnica nos permite conocer el contenido de ADN y establecer la ploidia de un tumor. La proporción de aneuploidía (contenido de ADN anormal), es más frecuente en tumores malignos que benignos, y se asocia con un peor pronóstico. Mediante esta técnica se consigue determinar el porcentaje de células de un tumor que están duplicando su ADN, se encuentran en fase S, y por ende, el índice de proliferación celular, lo cual se relaciona al pronóstico del mismo (Lipa, 2018).



#### **4.6.6. Inmunohistoquímica**

El análisis inmunohistoquímico se utiliza para determinar células cancerosas que tienen receptores HER2 o de hormonas de superficie esto permite clasificar los tumores en subtipos moleculares y determinar su pronóstico y tratamiento. En la especie humana, la sobreexpresión de HER2 se relaciona con características clinicopatológicas más agresivas y sensibilidad a quimioterapia específica, no obstante, en caninos son contradictorios (García et al., 2013).

Autores como García et al. (2013) mencionan que la aplicación del panel de anticuerpos normalmente utilizado en los tumores de mama de la especie humana ha permitido identificar 4 (luminal B, HER2, basal y sin clasificar) en la perra y 3 (luminal B, HER2 y basal) en la gata. Además de que expresiones inmunohistoquímica RE en tumores mamarios caninos varía entre el 50,6% y el 66% y RP varía también entre el 66% y el 71,9% (García et al., 2013).

### **4.7. Epidemiología de los tumores de mama**

#### **4.7.1. Prevalencia e incidencia**

El canino es una de las especies que presenta con mayor frecuencia neoplasias de glándula mamaria, es uno de los tumores más comunes en perros y una de las principales causas de mortalidad, similar como sucede en humanos. En hembras caninas, el 40% de los tumores corresponden a la glándula mamaria 4,5 con una frecuencia tres veces superior que en mujeres (Clavijo, 2020). En particular, las hembras enteras son más susceptibles existiendo diferentes factores etiológicos que influyen en el desarrollo de tumores mamarios, pero los más relevantes son: la edad, raza, predisposición genética, hormonas y factores del crecimiento, alimentación y localización (Asqui, 2017).

### **4.8. Factores de Riesgo**

#### **4.8.1. Edad**

La edad es un factor predisponente para el desenvolvimiento de neoplasias mamarias, la incidencia es más baja en caninos menores de 2 años, y se incrementa con la edad coincidiendo con animales de mediana y vieja edad (6 y 10 años) (Lipa, 2018). Se muestra que existe relación entre la edad de presentación con la benignidad o malignidad del tumor de tal modo que perras con tumores benignos tenían una media de edad de 8,5 años y las que presentan tumores malignos tenían una media de 9,5 años (Asqui, 2017). Caninos de 7 a 15 años la probabilidad de presentar tumores mamarios es mayor a diferentes edades llegando a tener un 59,3%, en perros de 2 a 7 años un 33,70% y perros menores a 2 años tan solo el 7% (Peñafiel, 2022).

#### **4.8.2. Raza**

Los caninos de razas puras presentan una mayor susceptibilidad a contraer neoplasias mamarias, dentro de estas razas con mayor predisposición también tenemos a las razas no definidas o también conocidos como mestizos, llegando a un porcentaje del 20.1 a comparación de razas puras como Poodle (18,10%) y Cocker (15,50%) (Salas & Romero, 2011).

#### **4.8.3. Hormonas y factores de crecimiento**

Según Asqui (2017) considera que los factores hormonales han sido el área donde más investigaciones se han realizado, tanto así, que se ha demostrado que en humanos y caninos las neoplasias mamarias son hormono dependientes. Las principales hormonas que influyen sobre la aparición de TMC son los esteroides sexuales como estrógenos y progesterona, sintetizados mayormente en los ovarios. Los esteroides sexuales pueden actuar como mitógenos, predisponiendo a alteraciones genéticas, y promoviendo de este modo la iniciación y el crecimiento tumoral (Bevavente, 2018).

Los estrógenos estimulan el crecimiento ductal, mientras que los progestágenos el desarrollo lóbulo-alveolar de la glándula mamaria con hiperplasia de células secretoras y mioepiteliales. En perras los estrógenos aumentan la proliferación celular en mayor cantidad en los tumores, que la progesterona (Asqui, 2017).

La administración exógena de progesterona como mecanismo anticonceptivo, influye también en la incidencia de tumores. Estudios realizados han comprobado que el acetato de medroxiprogesterona (hormona sintética) produce el mismo que la progesterona endógena, caninas tratadas con este tipo de hormonas han sido más susceptibles al desarrollo de tumoraciones mamarias y la mayor parte han presentado tumores de tipo maligno (Asqui, 2017).

#### **4.8.4. Alimentación**

La obesidad y la dieta rica en grasas en los primeros años de vida también fueron asociadas con un peor pronóstico e incremento del riesgo de padecer tumores mamarios (Hermo et al., 2017). Las comidas de casa suministradas a los caninos (carne de cerdo y carne de vacuno) han llevado a que exista un desequilibrio notablemente en la aparición de tumoraciones mamarias debido a su alto contenido de grasa que estas mantienen, a diferencia de la comida comercial que esta balanceada para la dieta del animal (Pérez et al., 2000). Se ha visto que el riesgo de padecer tumores mamarios aumenta en aquellas perras que en su juventud fueron obesas (Decuadro, 2021).

## **5. Metodología**

### **5.1. Lugar y duración del estudio**

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en el Hospital Docente Veterinario “Cesar Augusto Guerrero” de la Universidad Nacional de Loja. El periodo de nuestro fue entre el mes de septiembre 2023 a mayo del 2024.

### **5.2. Procedimiento**

#### **5.2.1. *Diseño de Estudio y enfoque metodológico***

La presente investigación fue de carácter observacional, descriptiva y de corte transversal. Respecto al enfoque metodológico, fue de tipo cuantitativo.

#### **5.2.2. *Tipo y Tamaño de la Muestra***

El tipo de muestreo realizado fue no probabilístico (por conveniencia), donde fueron seleccionadas 11 hembras caninas que presentaron tumores mamarios del Hospital Docente Veterinario “Cesar Augusto Guerrero” de la Universidad Nacional de Loja entre septiembre 2023 a mayo del 2024, bajo los siguientes criterios: 1). Criterios de inclusión: hembras caninas mayores a 6 años no esterilizadas, sin distinción razas ni procedencia, y 2). Criterios de exclusión: estadios muy avanzados de la enfermedad, con mala condición corporal, con enfermedades crónicas concomitantes que pusieran en riesgo el hecho de someterlos a un acto quirúrgico.

#### **5.2.3. *Toma de Muestra***

La toma de muestras de cada masa tumoral se realizó durante la extirpación quirúrgica de la neoplasia. Para tumores entre 3-5 cm y mayores a 5 cm, se recolectaron entre tres y cinco fragmentos de la masa tumoral, respectivamente, cada fragmento con dimensiones de aproximadamente 1.5x1.5x0.5 cm. Posteriormente, se realizaron cortes transversales, un método comúnmente utilizado para masas pequeñas o moderadas, que consistió en dividir el tumor en mitades y cuartos. El tumor fue dividido en dos a lo largo de su eje más corto, y cada mitad se bisecó a través de su eje más largo, creando cuartos de selección que muestran la masa en un plano diferente. En los casos con pacientes que presentaban dos masas tumorales, se seleccionaron las que tenían mayor profesión tumoral (Decuardo, A. 2021).

#### **5.2.4. *Técnica histológica***

Se llevó a cabo la técnica histológica convencional con tinción de hematoxilina y eosina para la preparación de placas histológicas según Spencer & Bancroft (2013).

### 5.2.5. Observaciones microscópicas

#### 5.2.5.1. Clasificación De Tumores Mamarios

Los tumores se clasificaron de acuerdo a Goldschmidt (2011), según lo detallado en la tabla 2.

**Tabla 2.** Características de los tumores mamarios en hembras caninas

Tipos de tumores	Denominación	Características
<b>Tumores Malignos</b>	Carcinoma <i>in situ</i> (no infiltrante). Carcinoma complejo Carcinoma simple: -Túbulopapilar -Sólido -Anaplásico Carcinomas especiales: -De células fusiformes, escamosas* -Mucinoso -Rico en lípidos Sarcomas: -Fibrosarcoma -Osteosarcoma. Carcinosarcoma. Carcinoma o sarcoma en un tumor benigno.	Las células neoplásicas no atraviesan la membrana basal. Proliferación de células epiteliales y mioepiteliales.  Integrado por un solo tipo celular.  -CCE: integrado por cordones y sábanas de células epiteliales con áreas de diferenciación escamosa. -Mucinoso: producen mucina -Rico en lípido: citoplasma vacuolado -De fibroblastos con cantidad variable de colágeno. -Con formación de hueso y/o tejido osteoide  Se pueden reconocer mezclas de tipos carcinomatosos y sarcomatosos. Aparecen focos de células malignas o nódulos de estas en adenomas complejos o tumores mixtos benignos.
<b>Tumores benignos</b>	Adenoma: Simple Complejo Basaloide Fibroadenoma (baja celularidad, alta celularidad) Tumor mixto benigno	-Células epiteliales o mioepiteliales diferenciadas. -Ambos tipos celulares. -Cordones uniformes de células monomórficas basaloideas epiteliales Crecimiento de células luminales y del estroma o mioepiteliales. Compuesto de células que morfológicamente recuerdan componentes epiteliales (luminales y/o mioepiteliales) y mesenquimatosos que producen cartílago y/o hueso y/o grasa, ocasionalmente, junto con tejido fibroso.
<b>Hiperplasias/displasias mamarias</b>	Ductal/lobular  Ectasia ductal Fibroesclerosis	Proliferaciones epiteliales benignas con cambios hiperplásicos y cambios extra/intralobulares  Dilatación del sistema ductal de la mama. Fibrosis focal

El grado de malignidad fue determinado de acuerdo a las características de formación tubular, pleomorfismo nuclear y mitosis, de acuerdo a lo que se muestra en la tabla 3 (Goldschmidt, 2011).

**Tabla 3.** Criterios de grado de malignidad.

<b>Estructuras observadas</b>	<b>Puntaje</b>	<b>Características</b>
<b>Formación de túbulos</b>	1	>75%
	2	Entre 10-75%
	3	<10%
<b>Pleomorfismo nuclear</b>	1	Núcleos pequeños, regulares y cromatina uniforme
	2	Moderado grado de variación en el tamaño y forma nuclear
	3	Marcada variación en el tamaño nuclear, núcleos prominentes
<b>Mitosis por 10 campos</b>	1	1-9 Mitosis/10 campos
	2	10-19 mitosis/ 10campos
	3	>20 mitosis / 10campos
<b>Puntos</b>	<b>Grados de malignidad</b>	
<b>3-5</b>	I. Bajo o bien diferenciado	
<b>6-7</b>	II. Moderadamente diferenciado	
<b>8-9</b>	III. Alto o pobremente diferenciado	

### 5.3. Procesamiento y Análisis de la Información

Se elaboraron tablas de frecuencia para cada una de las variables e indicadores en estudio, luego se aplicó estadística descriptiva para calcular valores de medias.

## 6. Resultados

### 6.3. Histopatología de tumores mamarios.

De los once casos analizados el carcinoma mixto fue el más frecuente con el 45,45%, seguido por las siguientes neoplasias: carcinosarcoma (18,20%), hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria, fibroadenoma, carcinoma anaplásico y condrosarcoma (estos cuatro últimos con el 9,09%, cada uno) (tabla 4).

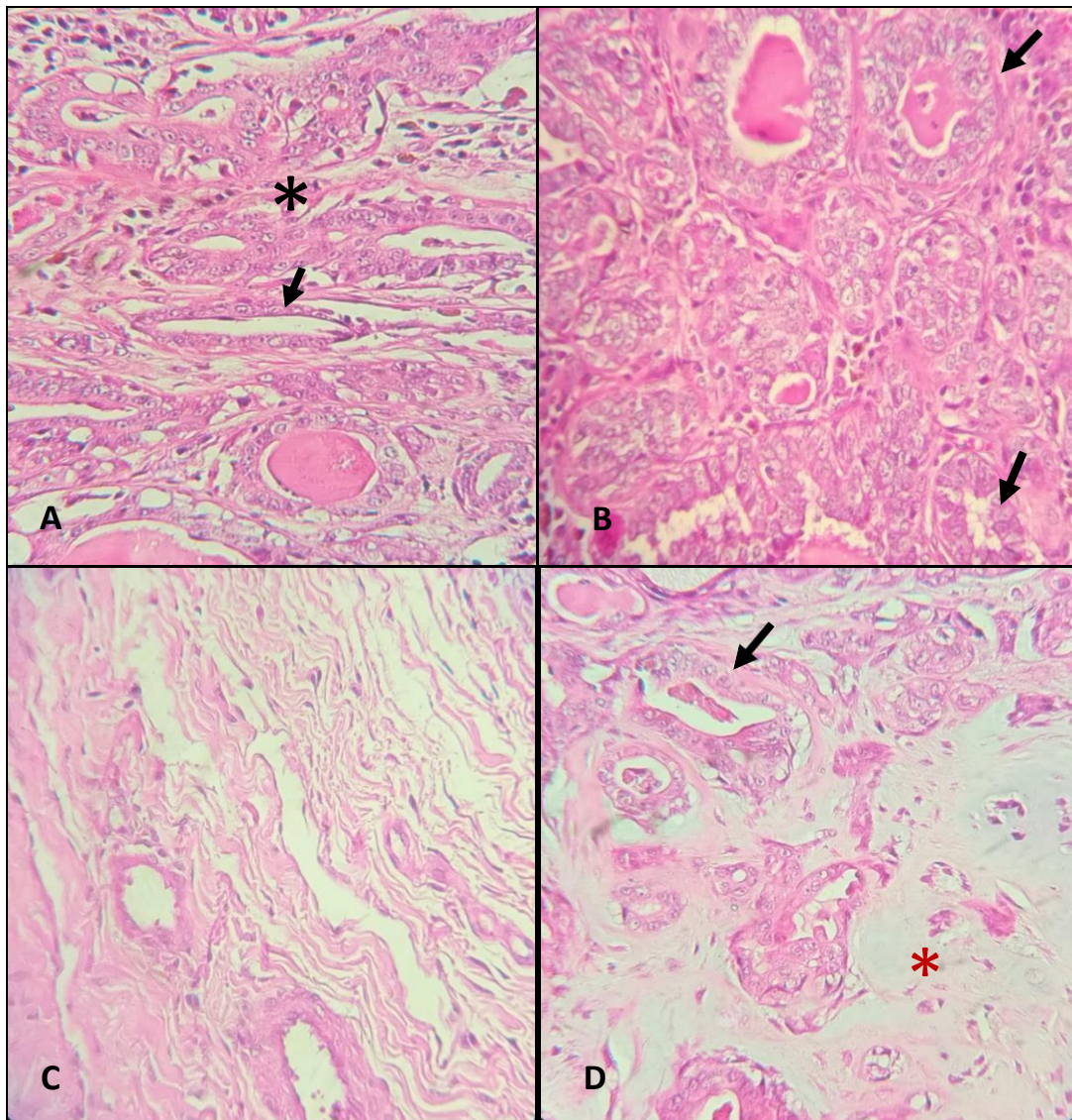
**Tabla 4.** Diagnóstico histopatológico de las neoplasias mamarias.

<b>Neoplasias diagnosticadas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Carcinoma mixto	5	45,45
Carcinosarcoma	2	18,18
Hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria	1	9,09
Fibroadenoma	1	9,09
Carcinoma anaplásico	1	9,09
Condrosarcoma	1	9,09
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100,00</b>

#### 6.4. Características histopatológicas de los tumores mamarios de hembras caninas atendidas en el Hospital Docente Veterinario “Cesar Augusto Guerrero”.

##### 6.4.1. Carcinoma mixto

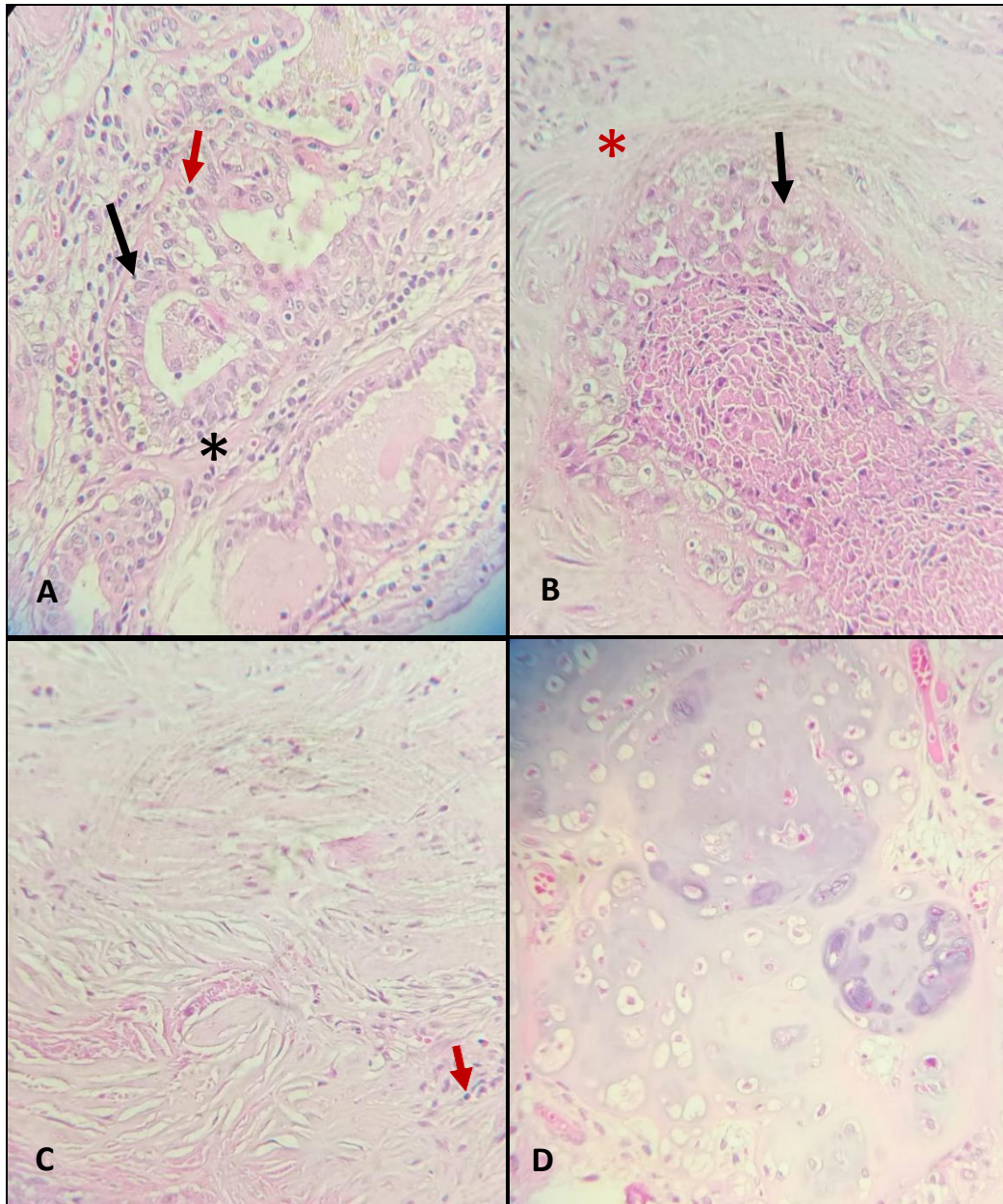
En cinco de los 11 casos estudiados se realizó un diagnóstico de carcinoma mixto; esto en vista de la presencia de células epiteliales que exhibían características de malignidad, tales como anisocitosis, anisocariosis, aumento de actividad mitótica y presencia de nucleolos; el componente epitelial estaba soportado en un estroma fibrovascular y de células mioepiteliales; la población de células de origen mesenquimal no exhibió atipia.



**Figura 9.** Corte histológico de cinco pacientes con diagnóstico de carcinoma mixto. Nótese la presencia de células epiteliales formando patrones tubulares (fechas negras) que se encuentran sobre algunas células mioepiteliales (asterisco negro). Se muestra además estroma de tejido fibrovascular (C) y tejido de origen mesenquimal (D), en este caso cartílago (asterisco rojo) asociado a las células de epitelio. Tinción H&E, lente 10x (C y D), 40x (A y B).

### 6.4.2. Carcinosarcoma

En dos de los once casos estudiados, se diagnosticó carcinosarcoma debido a la visualización de células epiteliales y mesenquimales con características de malignidad como anisocitosis, anisocariosis y una actividad mitótica moderada de 10-19/10 campos.

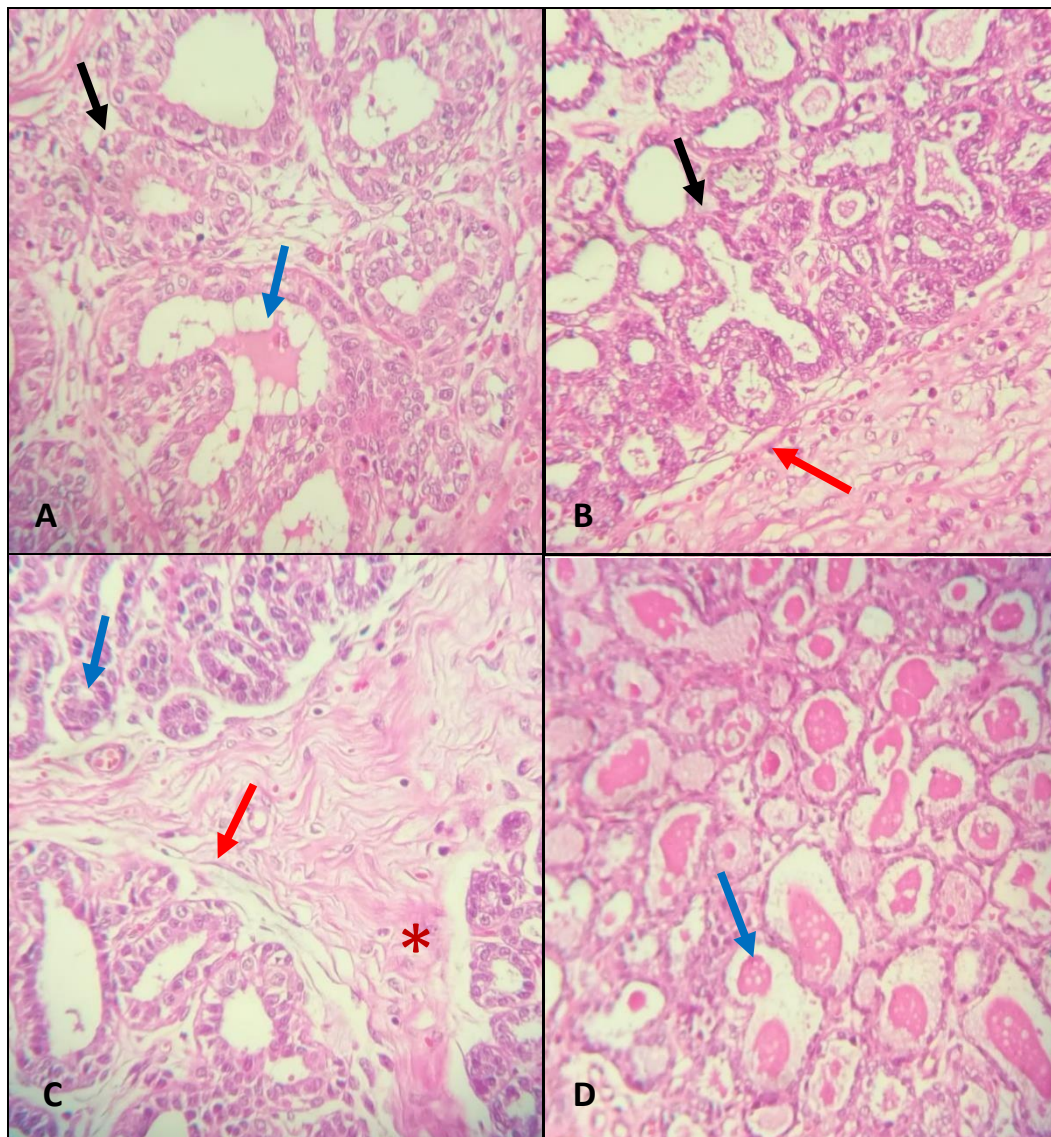


**Figura 10.** Corte histológico de dos pacientes con diagnóstico de carcinosarcoma. Se observa células epiteliales formando túbulos irregulares (flechas negras), rodeado de tejido interlobulillar (asterisco rojo) e intralobulillar (asterisco negro). Se observan células inflamatorias (flechas rojas), en medio de tejido epitelial (A) y mesenquimal (C). Por último, se ven células que muestran diferenciación condroide en formación de cartílago (D). Tinción H&E, lente 10x (B y C), 40x (A y D).



### 6.4.3. Hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria.

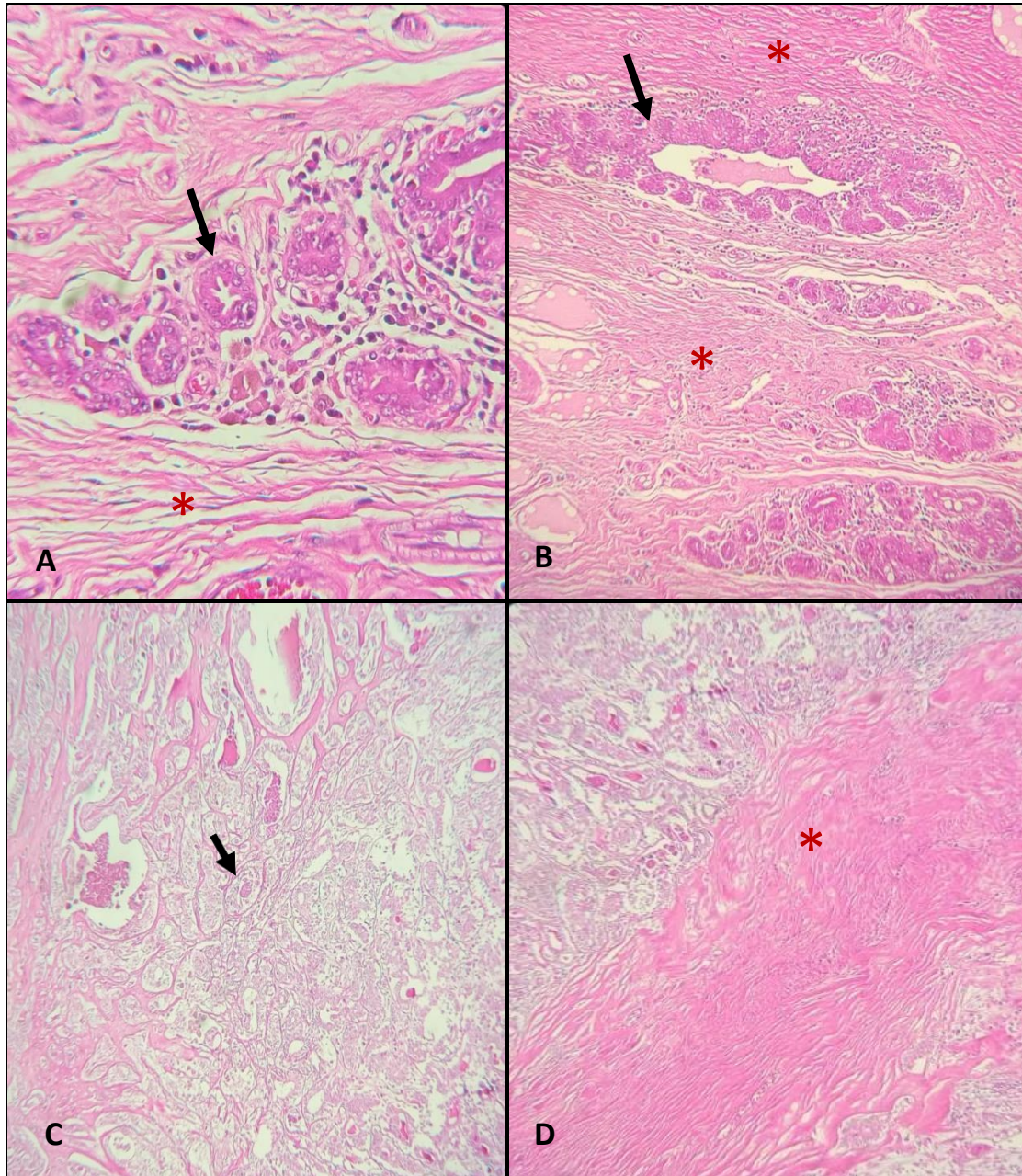
Un paciente fue diagnosticado con hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria; esto debido a la conformación principal de conductos y acinos intralobulillares así como por una mayor cantidad de tejido conjuntivo interlobulillar. Los acinos se mantienen recubiertos por células cuboides secretoras de forma activa evidenciando acumulación de secreción dentro de los acinos y los conductos.



**Figura 11.** Corte histológico de paciente con diagnóstico de hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretoria. Obsérvese células epiteliales dispuestas en conductos tubulares (flechas negras), cubiertas por células (flechas rojas) y tejido mesenquimal interlobulillar (asterisco rojo). Se observa acumulación de secreción (D) en los acinos y conductos (flechas azules). Tinción H&E, lente 40x (A, B, C y D),

#### 6.4.4. Fibroadenoma

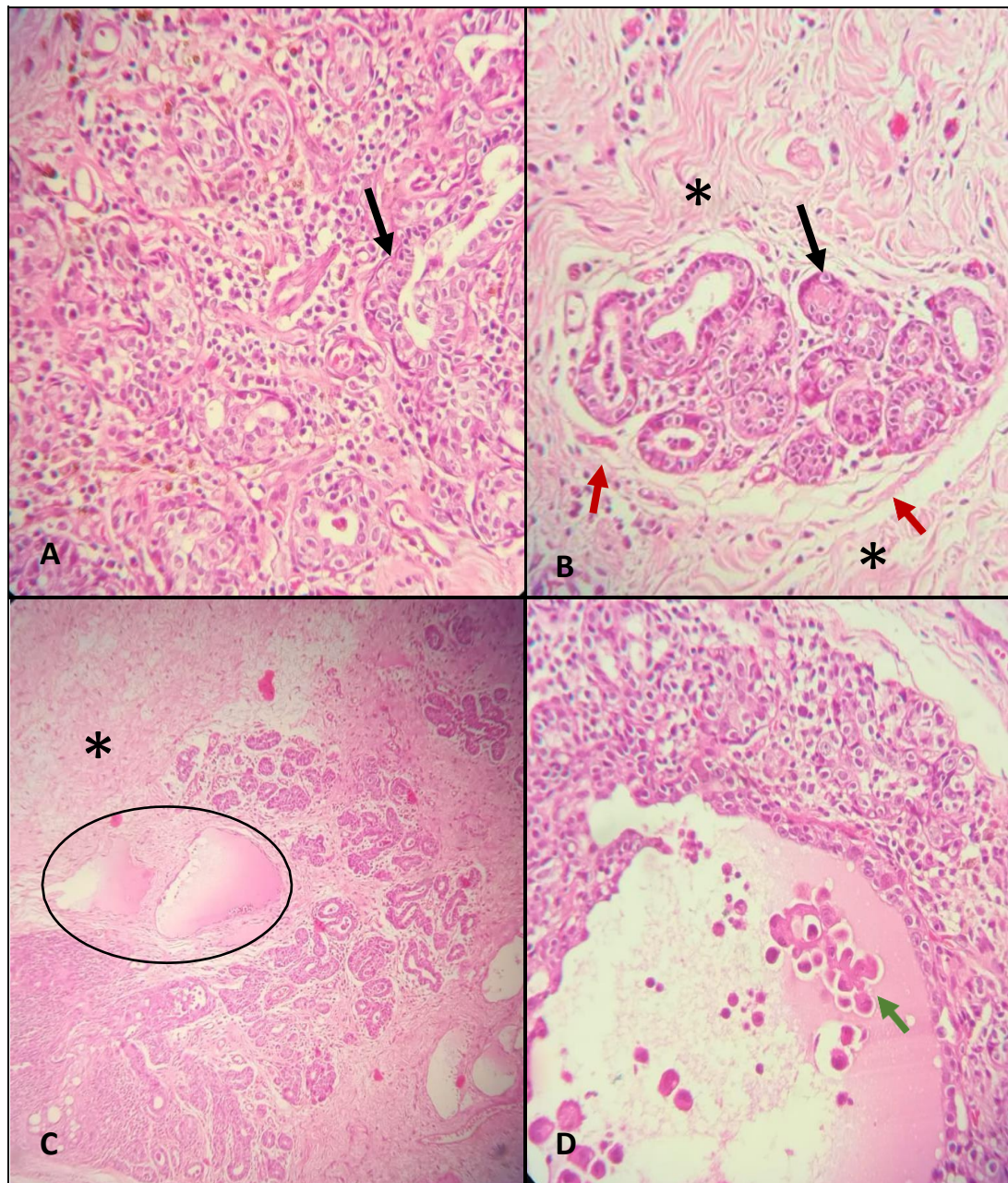
Un paciente diagnosticado con fibroadenoma por la presencia de túbulos revestidos por células epiteliales agrupadas e individuales sin atipia, con un estroma de tejido conjuntivo abundante, cuyas células presentaron núcleos alargados, con poco citoplasma y márgenes indistintos.



**Figura 12.** Corte histológico de paciente con diagnóstico de fibroadenoma. Nótese células epiteliales formando túbulos irregulares (flechas negras), muchos de ellos en necrosis. Se muestra además un estroma de tejido fibroso con abundantes fibras de colágeno (asterisco rojo). Tinción H&E, lente 10x (B, C y D), 40x (A).

#### 6.4.5. Carcinoma anaplásico

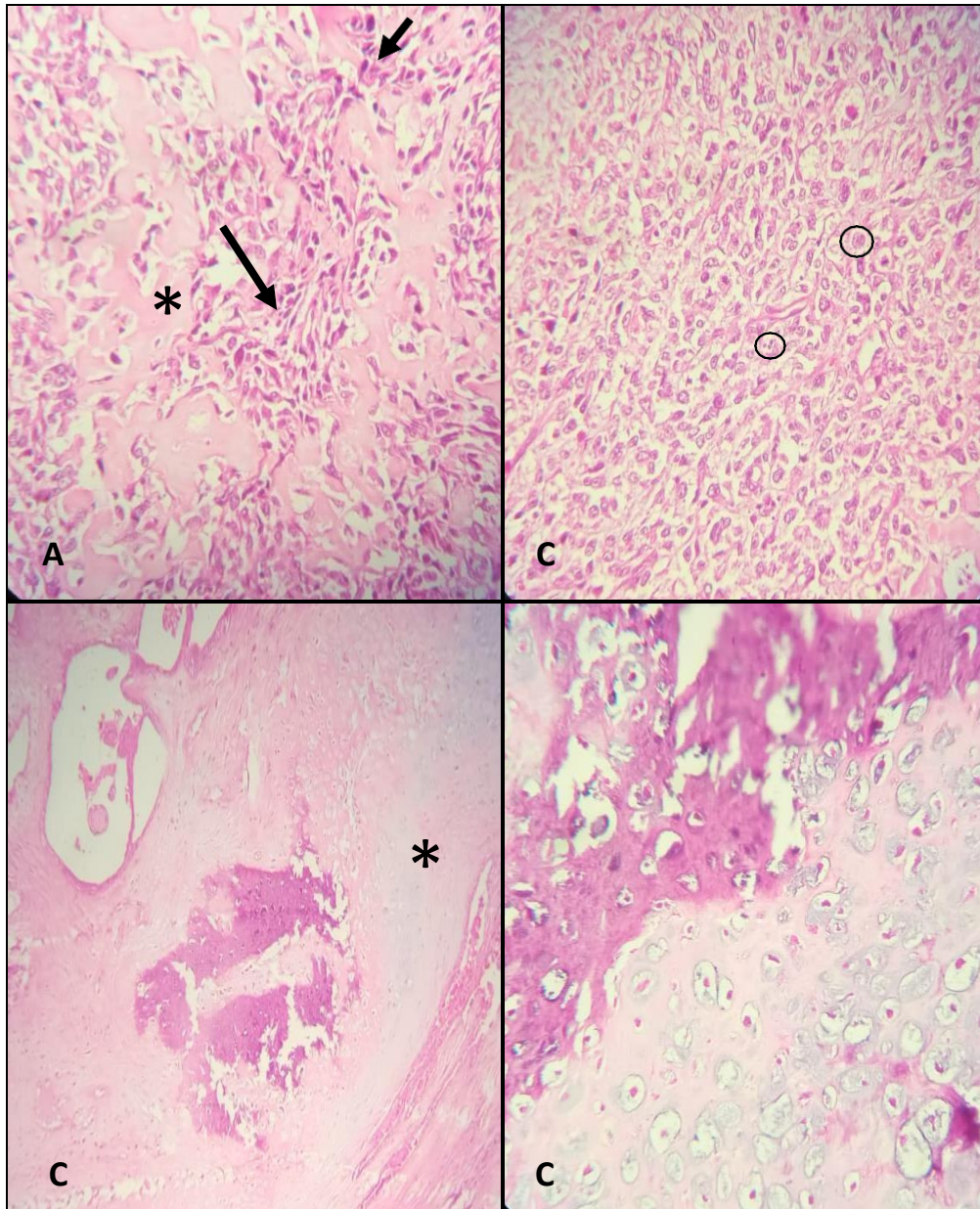
Una de las pacientes tuvo diagnóstico de carcinoma anaplásico, esto en vista de la presencia de células epiteliales redondeadas u ovaladas individualizadas y agrupadas en pequeñas islas con evidente anisocitosis y anisocariosis; entre estas células se encontraban algunas binucleadas, con citoplasma eosinofílico. Esta población celular se acompañó de tejido conectivo interlobulillar.



**Figura 13.** Corte histológico de paciente con diagnóstico de carcinoma anaplásico. En las imágenes A y B, se observa conductos conformados por células epiteliales irregulares (flechas negras), rodeados de células mesenquimales (flechas rojas), que forman parte del tejido conectivo interlobulillar (asteriscos negros). En la imagen C, es notoria la presencia de vasos linfáticos en medio del tejido tumoral (círculos negros). Igualmente, es evidente la presencia de células agrupadas de morfología oval o redonda con cierto grado de anisocitosis, anisocariosis y citoplasma eosinofílico (D). Tinción H&E, lente 10x (C y D), 40x (A y B).

#### 6.4.6. Condrosarcoma

Paciente diagnosticado con condrosarcoma, debido a la presencia de abundante tejido conectivo visto en forma de cartílago y hueso, cuyas células también exhibían atipia. Las células mesenquimales de borde irregular exhibieron algunas características de malignidad (múltiples núcleos pequeños hiper cromáticos y redondos, nucleolos evidentes).



**Figura 14.** Corte histológico de paciente con diagnóstico de condrosarcoma. Nótese en la imagen A la presencia abundante células sarcomatosas (flechas negras) en medio de una matriz eosinofílica propia del tejido de origen mesenquimal (asterisco); en tanto que en la imagen B, resalta la presencia de células multinucleadas (círculos negros) que varían en morfología y tamaño. En las imágenes C y D, también se observa presencia de material condroide y óseo con características de malignidad. Tinción H&E, lente 10x (C), 40x (A, B y D).

### **6.5. Clasificación general de las neoplasias**

Mediante el análisis histopatológico se obtuvo la presencia de 6 tipos de neoplasias, determinando que el 81,80% (9/11) son tumores malignos y el 18,10% (2/11) son neoplasias benignas.

### **6.6. Clasificación de acuerdo al origen y grado de malignidad**

Se demuestra que el 72,73% (8/11) de las muestras obtenidas tiene un origen mixto (epitelial y mesenquimal), el 18,18% (2/11) posee un origen epitelial y solo el 9,09% (1/11) un origen mesenquimal.

Con respecto al grado de malignidad, en los 9 casos con diagnóstico de cáncer, se encontró que el 33,33% posee grado de malignidad I, seguido por el 66,67% con grado de malignidad II y, ninguna neoplasia se encontró en grado III de malignidad (tablas 5 y 6).

**Tabla 5.** Graduación de malignidad para el diagnóstico de cáncer mamario en las pacientes estudiadas en el Hospital docente Veterinario “César Augusto Guerrero”

Pcte.	Diagnóstico	Grado de malignidad			Formación de túbulos			Pleomorfismo nuclear			Mitosis 10HPF			Puntuación
		1	2	3	>75%	10-75%	<10%	Núcleos pequeños y nucléolos ocasionales	Grado moderado en el tamaño y forma nuclear	Variación marcada en el tamaño nuclear	0-9	10 a 19	>20	
1	Carcinoma mixto	X				X			X			X		5
3	Carcinoma mixto	X				X			X			X		5
4	Carcinoma mixto		X					X				X		7
6	Carcinoma mixto		X					X				X		6
7	Carcinoma mixto		X					X				X		6
8	Carcinoma anaplásico	X				X		X				X		5
9	Condrosarcoma		X					X		X		X		7
10	Carcinosarcoma		X			X			X			X		6
11	Carcinosarcoma		X					X		X		X		6

**Tabla 6.** Grado de malignidad.

Grado	Puntuación	Frecuencia	Porcentaje (%)
Bajo (I)	3-5	3	33,33
Moderado (II)	6-7	6	66,67
Alto (III)	8-9	0	0,00
<b>Total</b>		<b>9</b>	<b>100</b>

## 7. Discusión

Los tumores mamarios caninos son las neoplasias más frecuentes en perras y constituyen una de las principales causas de mortalidad (Clavijo et al., 2020).

El tratamiento de elección es la extirpación del tumor (siempre que las condiciones del paciente permitan la intervención quirúrgica), seguido de un análisis histopatológico, el cual se considera el método de diagnóstico estándar de oro para clasificar y ofrecer información pronóstica sobre los pacientes (Rassotto et al., 2017, Sánchez, 2005 & Bergman, 2007). Para Gobello & Corrada (2001), la histopatología permite determinar si el tumor es maligno o benigno, el grado de infiltración, el riesgo de recurrencia y posible metástasis, permitiendo determinar el pronóstico del paciente, predecir la recurrencia, metástasis y el tiempo de supervivencia del mismo.

Para la presente investigación, se analizaron once muestras de tejido glandular mamario de perras mayores de 6 años no esterilizadas, identificando seis tipos de neoplasias: carcinoma mixto (45,45%), carcinosarcoma (18,18%), hiperplasia lobulillar con fibrosis y actividad secretora, fibroadenoma, carcinoma anaplásico y condrosarcoma (9,09%, para cada uno de estos últimos casos).

En este estudio, se encontró que la mayoría de tumores son de origen mixto (epitelial y mesenquimal) (72,73%), seguido por un origen epitelial (18,18%) y un origen mesenquimal (9,09%) lo que concuerda con lo descrito por Sleenckx et al., (2011), quienes confirman que la mayoría de tumores de las glándulas mamarias presentan un origen mixto.

Existen reportes sobre el origen mixto o mesenquimal de las neoplasias mamarias, tal como lo ha expresado Peñafiel (2022), quien en su estudio retrospectivo en la ciudad de Cuenca, informa sobre el 31% de casos de tumores mamarios destinados a diagnóstico patológico, habiendo encontrado que de ellos, los diagnosticados con más frecuencia fueron los mastocitomas (18,57%) y los carcinomas mixtos (5,71%), los hallazgos difieren de nuestra investigación al ser una muestra más amplia y sin criterios de exclusión respecto a la edad y estado reproductivo.

Ruiz (2021), reportó que las neoplasias con mayor prevalencia en Guayaquil fueron el carcinoma ductal (16,10%) y el carcinosarcoma (16,10%); por su parte Asqui (2017), en la ciudad de Quito encontró con más frecuencia carcinoma túbulopapilar (21,40%), carcinoma mixto (17,90%) y el carcinoma complejo (14,30%). Las investigaciones citadas coinciden

entonces en que el origen de los tumores mamarios en perras es sobretodo epitelial, esto en virtud de la composición histológica de la glándula. En este sentido, Decuadro (2021), menciona que la mayoría de los tumores mamarios son de origen epitelial simple debido a la alta tasa de renovación celular y su amplia localización en el sistema, no obstante, se puede observar la combinación de este tejido con otros o incluso la presencia de zonas con tejido cartilaginoso o de hueso.

Sánchez & Guarín (2014) al igual que Grupta et al., (2012) han indicado que más del 50% de los tumores mamarios hallados en perras son cáncer, lo que esto es similar lo encontrado en esta investigación, de acuerdo a los autores citados, el desarrollo de este tipo de neoplasias se ve influenciado por varios factores que incluyen principalmente la edad, raza, dieta y factores hormonales.

De las neoplasias analizadas en este estudio, el 81,80% fueron tumores malignos y el 18,10% neoplasias benignas, similar a lo encontrado en un estudio retrospectivo, en el que se demostró que el 95,70% de los casos fueron tumores malignos y el 4,30% neoplasias benignas (Diez, 2022).

Otros investigadores han señalado resultados similares, así, por ejemplo, Decuadro (2021) y Patel et al., (2019), reportaron en sus trabajos que los tumores mamarios malignos superaban el 60%; estos estudios también señalaron que las hembras enteras mayores de 6 años de edad representan el mayor porcentaje de pacientes con tumores malignos. Lipa (2018), Asqui (2017), Peñafiel (2022) y Rivera et al., (2009), coinciden en que la edad se relaciona con el tipo de tumor que se presenta, así pues, perras mayores de una media de 9,5 años de edad tienen con mayor frecuencia tumores malignos, y los tumores benignos se presentan más en animales jóvenes.

Autores como Graham & Myers (2000), Salas et al., (2019) y Godoy (2014), identificaron mayor riesgo de presentación de tumores malignos en una media de 6 a 10 años edad, donde el 90% de estos casos son hembras que no han sido esterilizadas, debido a que los tumores mamarios tienen receptores de estrógenos y progesterona creando una relación hormono-dependiente. Godoy & Corrada (2001), indican que el riesgo de desarrollar tumores es del 0,5% en perras esterilizadas antes de su primer celo y aumenta el porcentaje conforme pasan más ciclos estrales sin esterilización. Así también, mascotas expuestas a una dieta alta en grasa son más susceptibles ya que estos alimentos incrementan los niveles de estrógenos en sangre (Sánchez & Guarín, 2014).



En cuanto al factor genético Godoy (2014), encontró que las perras mestizas eran las más afectadas (59%). Por su parte, Salas et al (2016), demostraron que no hay un riesgo relativo de una raza sobre otras. Varios autores hablan de una afinidad patológica, sin embargo, no se ha encontrado una mutación genética común. No obstante, se indica que la expresión reducida del gen supresor de proliferación celular p53 y la sobreexpresión de protooncogenes como el c-erB2 y c-myc estimulan una producción anormal de células (Sánchez & Guarín, 2014).

Las neoplasias en la glándula mamaria son una de las causas principales de consulta, no obstante, el diagnóstico no llega a ser exacto y completo por la falta de exámenes previos (especialmente la histopatología) (Sánchez, 2005; Bergman, 2007). La histopatología es la técnica más valiosa y certera en el diagnóstico de tumores mamarios caninos, ya que facilita la información sobre el tumor indicando el tipo, si es maligno o benigno, el grado de infiltración, el riesgo de recurrencia y posible metástasis permitiendo obtener el pronóstico del paciente, predecir la recurrencia y el tiempo de supervivencia del mismo. De tal manera, que permite llegar a un diagnóstico preciso y en base a los resultados se determina el tratamiento de elección (cirugía, quimioterapia o radioterapia) mejorando la calidad de vida (Gobello & Corrada, 2001).

Aunque la caracterización histológica ha permitido tener un diagnóstico mucho más preciso que la citología convencional, Nosalova et al., (2024) mencionan que el uso de los marcadores inmunohistoquímicos forma parte de técnicas actualmente estudiadas para diagnosticar los tumores mamarios caninos incluyendo el origen y posible pronóstico de los mismos. Así pues, se indican varios marcadores como las citoqueratinas (CK) para reflejar células de origen epitelial; las CK7, CK8, CK18 y CK19 indican células epiteliales luminales. Mientras que, CK5, CK14, CK15 y CK17 demuestran células basales/mioepiteliales. Es así como, Borghesi et al (2021), en su estudio encontró una alta expresión del marcador CK18 en el carcinoma sólido, mientras que Fhaikrue et al., (2020), hallaron este marcador en el carcinoma simple.

Con lo que respecta al grado de malignidad de los tumores, los casos de esta investigación se situaron en grado I y grado II, con el 33,33 % y el 66,67%, respectivamente. Lo que difiere parcialmente de los hallazgos de Pastor et al., (2018) quienes informaron que el 35,26% de los tumores malignos fueron de grado I, el 30,77% de grado II, el 20,51% de grado III, el 8,33 % de grado IV y el 5,13% de grado V; en tanto que, Asqui (2017) encontró tumores en grado I (63,60%), grado II (31,8%) y grado III (4,50%).

Por otro lado, los resultados reportados en este trabajo son contrarios a los de Decuadro (2021), quien ha reportado mayor presencia del grado III de malignidad con un 61,84%, grado II con el 33,33% y un solo caso en grado I (4,76%). Pastor et al., (2018) y Ramos, (2021) afirman que la edad avanzada y el mestizaje representan factores de riesgo para determinar el grado de malignidad, por lo que para la interpretación de estos resultados es importante considerar las características de los pacientes.

El diagnóstico temprano de tumores mamarios es crucial para la evaluación de la progresión de la enfermedad y por lo tanto para la supervivencia del paciente (Zapata, 2024 & Kaszak, 2018). Estudios recientes, indican que el tiempo medio de supervivencia para tumores mamarios de grado I es de más de 37 meses, de grado II es de 32 meses y de grado III de 18 meses. La tasa de supervivencia media a 2 años es del 100%, del 80% y del 30%, respectivamente. El riesgo de recurrencia y de mortalidad asociada con el tumor, varía entre el 3,4 % para el grado I, 15.8% para el II y un 58.8% para el grado III (Peña, 2013). Por lo tanto, la frecuencia elevada de pacientes con cáncer en grado II y III detectados en este y otros estudios obedece a la demora en consulta por parte de los tutores, lo que influye en la progresión de la enfermedad oncológica

En vista de los resultados obtenidos en el examen histopatológico los pacientes diagnosticados con neoplasias tanto benignas como malignas debían ser sometidos a tratamientos quirúrgicos de acuerdo al estado del tumor y estado general de la paciente; sin embargo, el uso de un tratamiento farmacológico se emplearía como coadyuvante al tratamiento quirúrgico en casos donde exista metástasis tras la extirpación del tumor. El diagnóstico y tratamiento temprano permiten obtener un mejor pronóstico para el paciente, además Rosciani et al., (2015) han demostrado que el 50% de pacientes con tumores con grado de malignidad II, no superó el año de supervivencia, mientras que las pacientes con grado de malignidad I evidencian un porcentaje mayor al 50% con una supervivencia superior a los 18 meses.

## **8. Conclusiones**

- De las 11 muestras analizadas histopatológicamente se identificaron seis tipos de neoplasias, siendo el carcinoma mixto (45,45%), y el carcinosarcoma (18,20%) los de mayor frecuencia.
- Según la caracterización de los tumores se determinó que el 81,80% (9/11) son tumores mamarios malignos y el 18,10% (2/11) son neoplasias benignas.
- El origen de las muestras mostró un 72,73% origen mixto (mesenquimal y epitelial), 18,80% origen epitelial y 9,09% origen mesenquimal
- De acuerdo al grado de malignidad, la mayoría de los pacientes se encontró en grado II de malignidad (66,67%).

## **9. Recomendaciones**

- Para obtener un diagnóstico eficiente el médico veterinario a cargo del abordaje de la paciente debe concientizar a los propietarios la importancia de realizar exámenes complementarios (radiografía, ecografía) y pruebas de laboratorio (citología, histopatología y detección de marcadores tumorales), con el fin de determinar el comportamiento, grado de malignidad y origen del tumor.
- Fomentar la esterilización a temprana edad de las mascotas con el fin de evitar la predisposición de adquirir esta patología.
- Se requiere un mayor estudio más amplio respecto al tamaño de la población que considere analizar los factores de riesgo para entender de mejor manera el comportamiento de los tumores y su impacto en la supervivencia de las perras afectadas.

## 10. Bibliografía

- Alonso, A. (2022). *Estudio de tumores mamarios caninos poco frecuentes*. [Tesis de grado]. Universidad Complutense de Madrid.
- Alsina, L. (2019). *Determinación de la proteína de shock térmico hsp90 en tumores mamarios en hembras caninas*. [Tesis de grado]. Universidad de la República. <https://bibliotecadigital.fvet.edu.uy/bitstream/handle/123456789/2568/FV-33825.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Aman, H. (2021). *Tumores de mama en animales de compañía: La importancia de prevenir*. [Tesis de grado]. Universidad Nacional de Rio Negro. <https://rid.unrn.edu.ar/bitstream/20.500.12049/6894/1/Aman.pdf>
- Asqui, S. (2017). *Clasificación histopatológica de tumores mamarios en caninos extraídos quirúrgicamente, en 6 clínicas veterinarias de la ciudad de Quito*. [Tesis de grado]. Universidad Central del Ecuador.
- Bergman, P. (2007). Mammary gland tumors. In: The Latin American Veterinary Conference, Lima: LAVT. <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman2.pdf>. Accesado en 3/04/2014.
- Borghesi J., Giancoli M., de Oliveira K., Mario C., de Almeida R., Silveira C, Gonçalves R., Lima M.F., Miglino M.A., Oliveira P., et al. (2021). Evaluation of Immunohistopathological Profile of Tubular and Solid Canine Mammary Carcinomas. *Research in Veterinary Science*, 136, 119–126. doi: 10.1016/j.rvsc.2021.02.004.
- Caiced, J. (2016). *Estudio histológico e inmunohistoquímico de las lesiones mamarias tempranas de caninas sin evidencias clínicas de tumor en Bogotá D.C.* [Tesis de grado]. Universidad Nacional de Colombia. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/56086/80765216.2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Carranza, B. (2015). *Análisis de la expresión del gen wt1(tumor de wilm's) en tumor mamario canino y su correlación con el tipo histopatológico*. [Tesis de grado]. Universidad autónoma de nuevo león. <http://eprints.uanl.mx/13669/1/1080238187.pdf>
- Cassali, G., Serakides, R., Gartner, F. & Schmitt, F. (2002). Invasive micropapillary carcinoma of the dog mammary gland: a case report. *Veterinary Medicine*. 54(4). <https://www.scielo.br/j/abmvz/a/Wsrf6zwtSMkWC4ZQHsYs5Pq/#>

- Clavijo, A., Pérez, J., Ferreira, E., Vargas, C. & Rivera, F. (2020). Tumor mamario canino: factores de riesgo y su influencia epidemiológica en Manizales-Colombia. *Revista MVZ Córdoba*. 25(3). 1888. <https://doi.org/10.21897/rmvz.1888>
- Da Silva, I., Dias, A., Bertagnoli, A., Cassali, G. & Ferreira, E. (2014). Analysis of EGFR and HER-2 expressions in ductal carcinomas in situ in canine mammary glands. *Arquivo brasileiro de Medicina Veterinaria e zootecnia*. 66. 763-768. [https://www.researchgate.net/publication/274362576\\_Analysis\\_of\\_EGFR\\_and\\_HER-2\\_expressions\\_in\\_ductal\\_carcinomas\\_in\\_situ\\_in\\_canine\\_mammary\\_glands/citation/download](https://www.researchgate.net/publication/274362576_Analysis_of_EGFR_and_HER-2_expressions_in_ductal_carcinomas_in_situ_in_canine_mammary_glands/citation/download)
- Decuadro, A. (2021). *Tumores de mama en caninos. Determinación de polimorfismos en los genes BRCA1/BRCA2 y correlación entre la presentación clínica y la estadificación histopatológica* [Tesis de grado]. Universidad de la Republica.
- Díez, A. (2022). *Estudio de tumores mamarios caninos poco frecuentes* [Tesis de doctorado]. Universidad Complutense de Madrid. <https://docta.ucm.es/entities/publication/59c7f197-b023-48ef-8d69-9605100ec404>
- Encinas, A., Escribano, N., Oscar de la Sen, F., Granizo, R. & Berguer, A. (2015). Carcinoma mioepitelial de glándula submaxilar: caso clínico y revisión de la literatura. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 37(4), 233-238. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2014.06.004>
- Estevez, R., Alvarado, I. & Valencia R. (2020). Estado actual del carcinoma de endometrio Current status of endometrial carcinoma. *Patologia Latinoamericana*. 58. 1-9. <https://doi.org/10.24245/patrl.v58id.3749>
- Fhaikrue I., Srisawat W., Nambooppha B., Pringproa K., Thongtharb A., Prachasilchai W., & Sthitmatee N. (2020). Identification of Potential Canine Mammary Tumour Cell Biomarkers Using Proteomic Approach: Differences in Protein Profiles among Tumour and Normal Mammary Epithelial Cells by Two-Dimensional Electrophoresis-Based Mass Spectrometry. *Veterinary and Comparative Oncology*, 18(4), 787–795. doi: 10.1111/vco.12610.
- Gallego, G., & Vega., J. (2020). Carcinoma in situ de la mama: actualización. *Medicina & Laboratorio*. 19(3-4). <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl1133-4c.pdf>

- García, V., Rey, S. & Mengual, E. (2020). Carcinoma adenoescamoso del páncreas. Presentación del caso. ResearchGate, *Archivos de patología*. [https://www.researchgate.net/publication/347522840\\_Carcinoma\\_adenoescamoso\\_del\\_pancreas\\_Presentacion\\_del\\_caso](https://www.researchgate.net/publication/347522840_Carcinoma_adenoescamoso_del_pancreas_Presentacion_del_caso)
- Gobello, C., & Corrada, Y. (2001). Canine Mammary Tumors: An Endocrine Clinical Approach. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian*, 23 (8), 705-710. [http://assets.prod.vetlearn.com.s3.amazonaws.com/mmah/01/f780595ce441a490d968f86df81c76/filePV\\_23\\_08\\_705.pdf](http://assets.prod.vetlearn.com.s3.amazonaws.com/mmah/01/f780595ce441a490d968f86df81c76/filePV_23_08_705.pdf)
- Godoy, F. (2014). *Estudio retrospectivo de la frecuencia de neoplasias mamarias en pacientes caninos hembras de la división hospital veterinario Prof. Dr. José Vicente Núñez Núñez de la Facultad de Ciencias Veterinarias* [Tesis de grado] San Lorenzo, Paraguay: UNA. FCV.
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rosotto, R. & Zappulli, V. (2011). Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*. 48(1). 117-131. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0300985810393258>
- Graham, C. & myers, K. (2000). The prognosis significance of angiogenesis in canine mammary tumors. *J. Vet. Med.* 14 (3): 248-249.
- Hernández, A., Rojas, P., Puente, C., Montaner, E., Barragán, A. & Ortega, J. (2018). Metástasis intramedular de un carcinoma mamario en un gato. *Clínica veterinaria de pequeños animales*. 38(1). 17-20. <https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/912698583.pdf>
- Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M. & Jurka, P. Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta Vet Scand* 60, 66 (2018)
- Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M. & Jurka P. (2018). Current biomarkers of canine mammary tumors. *Acta Veeritaria Scand.* 60 - 66. doi: 10.1186/s13028-018-0417-1.
- Loan, A. & Catoi, C. (2007). *Comparative Oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy. ISBN-10: 973-27-1457-3
- Martín de Civetta., M. & Civetta., J. (2011). Carcinogénesis. *Salud Publica de México*. 53(5). 405-414. <https://www.scielo.org.mx/pdf/spm/v53n5/a08v53n5.pdf>
- Mitchell, R., Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2017). *Compendio de Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. Elsevier: Barcelona, España.

- Morales, C. & Córdova, N. (2013). Tumor mamario mixto de la perra. *Patología Veterinaria*. <https://cmcompositor.wordpress.com/tag/tumor-mamario-mixto-de-la-perra/>
- Nosalova, N., Huniadi, M., Horňáková, Ľ., Valenčáková, A., Horňák, S., Nagoos, K., Vozar, J., & Cizkova, D. (2024). Canine mammary tumors: classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2891. doi: 10.3390/ijms25052891
- Ochoa, J., Pedraza, L. & Ciuoderis, K. (2009). Carcinoma complejo de glándula mamaria, acantoma queratinizante infundibular y mastocitoma tipo III en un canino. *Revista MVZ Córdoba*. 14(3). 0122-0268. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0122-02682009000300009](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-02682009000300009)
- Ortega, M., Galán, J., Millán, Y., Sánchez, R., & Martín de las Mulas González., J. (2013). Clasificación en subtipos moleculares de tumores de mama de pequeños animales mediante métodos inmunohistoquímicos. *Sanidad Militar*. 69(1). 1887-8571. <https://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712013000100002>
- Pastor, N., Caballé, N., Santella, M., Ezquerro, L., Tarazona, R. & Duran, E. (2018). Epidemiological study of canine mammary tumors: age, breed, size and malignancy. *Austral journal of veterinary sciences*, 50(3), 143-147. <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-81322018000300143>
- Patel, MP, Ghodasara, DJ, Raval, SH y Joshi, BP (2019). Incidencia, morfología macroscópica, histopatología e inmunohistoquímica de tumores mamarios caninos. *Indian Journal of Veterinary Sciences and Biotechnology*, 14 (4), 40-44.
- Peña, L., De Andrés, J., Clemente, M., Cuesta, P. & Pérez, A (2013). Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Vet Pathol*. 2013 Jan;50(1):94-105. doi: 10.1177/0300985812447830. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22688585.
- Peñafiel, M. (2022). *Estudio retrospectivo de tumores mamarios en perras (Canis lupus familiaris) no esterilizadas*. [Tesis de grado]. Universidad Politécnica Salesiana Ecuador.
- Pérez, H. (2009). *Fisiología animal II*. Universidad Nacional Agraria. Nanagua, Nicaragua. <https://cenida.una.edu.ni/relectronicos/RENL50P438.pdf>



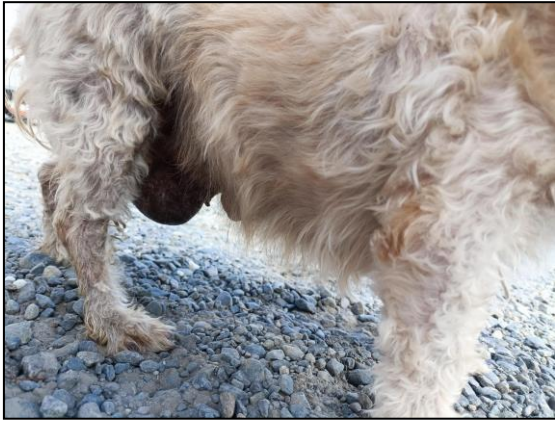
- Ramos, A. (2021). *Monografía: clasificación histopatológica de tumores mamarios en caninos* [Tesis de grado]. Universidad Antonio Narino.
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt MH & Zappulli V. (2017) Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary Pathology*. 2017;54(4):571-578. doi:10.1177/0300985817698208
- Rosciani, A., Merlo, W., Insfrán, R., & Rodríguez, Y. (2015). Valor pronóstico de la última clasificación histológica de tumores mamarios caninos. *Revista veterinaria*, 26(2), 99-102. [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1669-68402015000200003&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1669-68402015000200003&script=sci_arttext)
- Ruiz, A. (2021). *Clasificación histopatológica de neoplasias mamarias de hembras caninas en la ciudad de Guayaquil*. [Tesis de grado]. Universidad de Guayaquil.
- Salas Y., Aburto E., Alonso R., Márquez A, Corona H. & Romero L. (2016). Asociación histológica con factores potenciales de riesgo y tiempo de supervivencia en el tumor mamario canino. *Veterinaria México OA*. 3 (1). [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2448-67602016000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-67602016000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Sánchez, A. (2010). *Expresión génica diferencial en el carcinoma inflamatorio mamario canino*. [Tesis de grado]. Universidad Complutense de Madrid. [https://www.researchgate.net/publication/44711848\\_Expresion\\_genica\\_diferencial\\_en\\_el\\_carcinoma\\_inflamatorio\\_mamario\\_canino#pfac](https://www.researchgate.net/publication/44711848_Expresion_genica_diferencial_en_el_carcinoma_inflamatorio_mamario_canino#pfac)
- Sánchez, F. 2005. Incidencia, clasificación y terapéutica de los tumores mamarios en caninos. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tesis. Colombia, 22pp.
- Sánchez, F., & Guarín, C. (2014). Tumores de glándula mamaria en caninos. *Conexagro jdc*, 4 (2), 60 – 78.
- Sleeckx, N., de Rooster, H., Veldhuis Kroeze, E., Van Ginneken, C., & Van Brantegem, L. (2011). *Canine Mammary Tumours, an Overview. Reproduction in Domestic Animals*, 46(6), 1112–1131. doi:10.1111/j.1439-0531.2011.01816.x
- Spencer, L & Bancroft, J. (2013.) Bancroft's Theory and practice of histological techniques. Seventh edition.
- Villaseñor, H., Laville, R., Anzaldúa, S. & Martínez, M. (2015). Distribución de mastocitos del estroma de la glándula mamaria de perra (*Canis familiaris*), en

periodos activo e inactivo. *Veterinaria México*. 30(4), 317-321.  
<https://www.redalyc.org/pdf/423/42330408.pdf>

Zapata, M. (2024). Revisión bibliográfica del procesamiento diagnóstico de tumores de mama en perras. *Ciencia Latina Internacional*. 8(1), 2707-2207.  
[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i1.10410](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i1.10410)

## 11. Anexos.

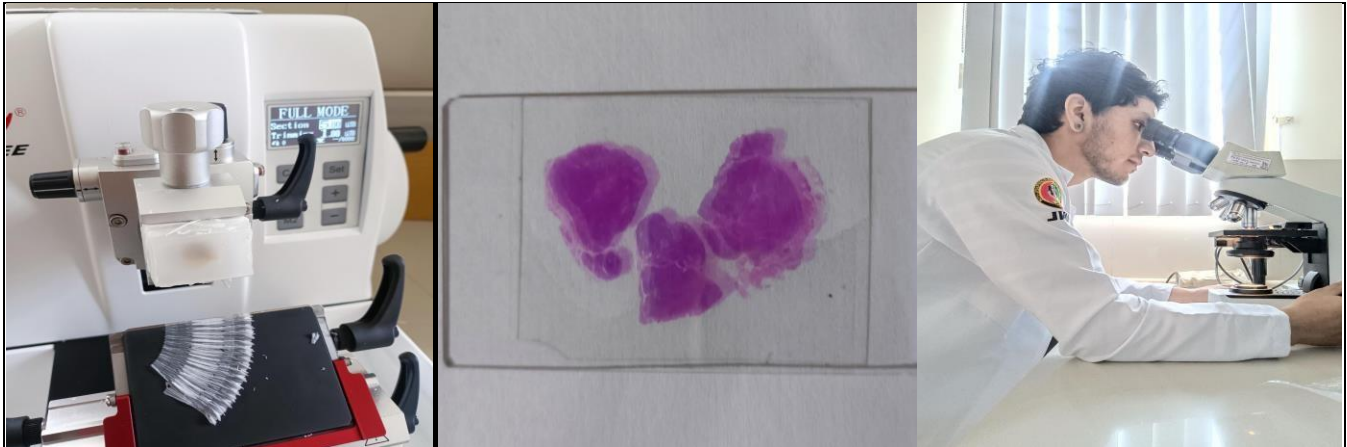
**Anexo 1.** Obtención de muestras, procedimiento y etiquetado para almacenamiento con formol al 10%.



**Anexo 2.** Preparación de tinción H&E.



**Anexo 3.** Cortes con micrótopo y observación de placas histológicas.



**Anexo 4.** Certificado de traducción del resumen.

## **CERTIFICADO DE TRADUCCIÓN**

Yo, **Nathali del Cisne Cuenca Collaguazo**, con cédula de Identidad **1105775330**, como *Licenciada en Ciencias de la Educación Mención Idioma Inglés*, certifico que este documento de resumen del **Trabajo de Integración Curricular**: Caracterización histopatológica de tumores mamarios en hembras caninas de la ciudad de Loja , de autoría del **Sr. Jonathan Paul Macas Palta** con **C.I. 1105375008**, de la Carrera de Medicina - Veterinaria de la Universidad Nacional de Loja, es una versión correcta de traducción literal del español al inglés. También, se certifica la fidelidad de la traducción más no se asume responsabilidad por la autenticidad o el contenido del documento en la lengua de origen.

Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad y autorizo hacer uso del presente certificado de la manera ética en lo que a sus intereses convenga.

Miércoles, 16 de octubre del 2024.

**Mg. Nathali del Cisne Cuenca Collaguazo**

**NRO. De registro SENESCYT de Titulaciones:**

1008-2018-1987008 - 7241178977

**TELF.** 07 211 2044

**CEL.** 0981207483

**EMAIL:** nathali161994@hotmail.com