



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Estudio observacional de factores pronóstico y desarrollo de tumores de mama en perras y gatas procedentes del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza

Observational study of prognostic factors and development of canine and feline mammary tumours from the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza

Autor/es

Álvaro Romero Solana

Director/es

M^a Carmen Aceña Fabián
Ignacio de Blas Giral

Facultad de Veterinaria

2021

Índice

Resumen	2
Summary	2
1. Introducción	3
1.1. Tumores de mama	3
1.2. Clasificación de tumores de mama	4
1.3. Factores de riesgo	4
1.3.1. Factores clínicos	4
1.3.2. Factores epidemiológicos	5
1.3.3. Factores histológicos	6
1.3.4. Factores moleculares	7
1.4. Plan diagnóstico	8
1.5. Tratamiento	11
1.6. Pronóstico	15
1.6.1. Subtipos histológicos	15
1.6.2. Grado histológico y tamaño tumoral	15
1.6.3. Factores moleculares	16
1.6.4. Actividad hormona-receptor y clasificación molecular	16
2. Justificación y objetivos	18
3. Metodología	18
4. Resultados y discusión	19
5. Conclusiones / Conclusions	33
6. Valoración personal	34
7. Bibliografía	34
8. Anexo: Ficha de tumores de mama	41

Resumen

Hoy en día, se presentan más casos de tumores de mama en consulta debido al aumento de la esperanza de vida de nuestras mascotas. Las neoplasias de mama se encuentran entre los tumores más frecuentes en las perras, mientras que en gatas es el tercer tumor de más frecuente presentación, tras las neoplasias hematopoyéticas y las cutáneas.

Este estudio se basa en la recopilación de datos de tumores de mama (característica de los nódulos tumorales, recidivas, tratamiento quirúrgico y quimioterápico) de 156 pacientes, 140 perras y 16 gatas, que acudieron al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (HVUZ). Mediante el análisis estadístico, se ha podido registrar un elevado porcentaje de tumores malignos en gatas, entre los que destacan los adenocarcinomas, carcinomas simples y cistoadenocarcinomas. En cambio, en perras encontramos adenomas complejos, tumor mixto benigno y adenoma simple, así como tumores malignos como el carcinoma simple, siendo significativa la relación del tamaño de tumor con el grado de malignidad. En perras se encuentran más afectadas las mamas caudales (4ª y 5ª), mientras que en gatas las torácicas (2ª y 3ª).

Una frecuencia elevada de pacientes presenta 1-2 tumores por cadena y el número de recidivas de tumores mamarios es bajo. El tratamiento quirúrgico es el de elección, realizándose en un periodo corto de tiempo desde el diagnóstico y siendo una única cirugía suficiente para resolver la patología en muchos casos. Finalmente, en nuestro estudio, la administración de quimioterapia aumenta conforme se somete al paciente a más cirugías, pero se necesitan realmente más datos para valorar el efecto de quimioterapia en nuestros pacientes.

Summary

Nowadays, there are more cases of mammary tumours in consultation due to the increased life expectancy of our pets. Mammary tumors are among the most frequent tumors in female dogs, while in female cats it is the third most frequent tumor to present, after hematopoietic and cutaneous neoplasms.

This study is based on the collection of data on mammary tumors (characteristics of tumor nodules, recurrence, surgical treatment and chemotherapy) of 156 patients, 140 female dogs and 16 female cats, who attended the Veterinary Hospital of the University of Zaragoza (HVUZ).

Through statistical analysis, it has been possible to record a high percentage of malignant tumors in female cats, among which are the adenocarcinomas, simple carcinomas and cystadenocarcinomas. On the other hand, in bitches we find complex adenomas, benign mixed tumor and simple adenoma, as well as malignant tumors such as simple carcinoma, being the tumor size-degree of malignancy relationship significant. In bitches, the caudal mammary glands are more affected (4th and 5th), while in female cats the thoracic (2nd and 3rd).

A high frequency of patients has 1-2 tumors per chain and the number of recurrences of mammary tumors is low. The surgical treatment is the one of choice, being performed in a short period of time from the diagnosis and being a single surgery enough to resolve the pathology in many cases. Finally, in our study, the administration of chemotherapy increases as the patient undergoes more surgeries, but more data is really needed to assess the effect of chemotherapy on our patients.

1. Introducción

1.1. Tumores de mama

Actualmente, los animales domésticos han aumentado su esperanza de vida debido a que los propietarios están más atentos a los cuidados de sus mascotas. Es por ello, que nos encontramos con patologías que antes no se presentaban tan a menudo, como sucede con la mayoría de los tumores que aparecen en nuestros pacientes.

Los tumores de mama TM se consideran las neoplasias más frecuentes (50-70%) en perras enteras (Moe, 2001; Merlo et al., 2008), mientras que en gatas supone el tercer tumor más común (17%), tras las neoplasias hematopoyéticas, como los linfomas, y las cutáneas (Schneider, Dorn y Taylor, 1969).

La tasa de incidencia de los TM variará en función de la aceptación de la castración u ovariectomía (OHT) a edades tempranas en el lugar de estudio, como por ejemplo en la región de Escandinavia (Morris, 2013) y otras partes de Europa, donde está práctica es menos común que en EEUU o Reino Unido. También, hay que tener en cuenta la edad a la que se realiza la castración. Si se realiza antes del primer celo, reducimos el riesgo a un 0,5%, después del primer celo a un 8%, y finalmente castraciones más tardías, tras el segundo celo tienen un riesgo del 26% (Schneider, Dorn y Taylor, 1969). Esta técnica, sin embargo, presenta una serie de desventajas a valorar, entre las que destacan la ganancia de peso en ambos sexos, la cual se puede controlar

mediante ejercicio y dieta, y la incontinencia urinaria/cistitis en hembras, impacto negativo al realizar la castración antes del primer celo, sobre todo se ha evidenciado que ocurre si se realiza la castración antes de los tres meses de edad (Spain, Scarlett y Houpt, 2004), aunque existen evidencias contradictorias (Diesel, Brodbelt y Laurence, 2010).

Por otro lado, el uso de hormonas exógenas, como los progestágenos (acetato de medroxiprogesterona) para inhibir el estro y los estrógenos (17 B-estradiol (E2)), están asociados a un aumento en la incidencia del desarrollo de TM (Sorenmo et al., 2010). El uso de dosis bajas y únicas aumenta la incidencia de tumores benignos, mientras que el uso combinado de estrógenos y progestágenos, así como un tratamiento prolongado en el tiempo, aumenta la aparición de tumores malignos (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

1.2. Clasificación de tumores de mama

Los TM se pueden clasificar en base al tipo y grado histológicos de malignidad.

Respecto al tipo histológico se publicaron dos clasificaciones, la primera en 1974 por “The World Health Organization” y posteriormente una modificación en 1999. En 2011 Goldschmidt et Al. elaboraron una nueva clasificación a partir de las presentes, en la cual incluyen varios tipos de neoplasias como entidades específicas.

1.3. Factores de riesgo

La neoplasia de mama es considerada una enfermedad multifactorial, en la que contribuyen un conjunto de elementos que hay que tener en cuenta a la hora de valorar su incidencia y comportamiento. Entre estos elementos destacan cuatro grupos de factores de riesgo: clínicos, histológicos, epidemiológicos y moleculares (Burrai et al., 2020).

1.3.1. Factores clínicos

Los TM son fáciles de detectar en el examen clínico siempre que se realice una palpación exhaustiva. Las perras y gatas con TM suelen presentar normalmente más de un tumor de manera sincrónica, de diferentes tamaños y diferentes histopatologías. Los dos últimos pares caudales de glándulas mamarias son las más frecuentemente afectadas en perras, mientras que en gatas se suelen afectar más las torácicas. Los linfonodos pueden o no estar aumentados de tamaño, mientras que los signos de enfermedad sistémica provocados por metástasis del tumor no son frecuentes, a excepción de aquellos con un estado avanzado de la enfermedad o carcinoma

inflamatorio (Sorenmo et al., 2010). En el momento del diagnóstico entre un 6-38% de perras y gatas con TM maligno presenta metástasis, actuando como órganos diana los linfonodos regionales y el parénquima pulmonar (Augusto, 2014).

Las gatas que presentan metástasis torácica pueden desarrollar problemas respiratorios (disnea y tos), inapetencia, pérdida de peso y en ocasiones efusión pleural (Morris, 2013).

Particularmente, debemos presentar atención a las formas más agresivas y letales de TM que corresponden con los carcinomas inflamatorios. En ambas especies es un tipo de tumor localmente invasivo y es fácil emitir un diagnóstico erróneo como de dermatitis o mastitis. Presenta una clínica propia de procesos inflamatorios: presentación súbita, edema, eritema, dolor, calor y dureza de las glándulas mamarias (Clemente, Pérez-Alenza y Peña, 2010). En gatas es difícil de diferenciar con respecto a la hiperplasia fibroadenomatosa (hipertrofia fibroepitelial, hipertrofia mamaria felina), que corresponde con un aumento no neoplásico del tejido mamario (Morris, 2013) y suele presentarse en gatas jóvenes después del primer o segundo ciclo estral o en gatas a las que se les ha tratado con acetato de megestrol o medroxiprogesterona. Esta patología suele responder al tratamiento con aglepristona, sin necesidad de cirugía (Augusto, 2014).

1.3.2. Factores epidemiológicos

A continuación, se describen los principales factores epidemiológicos relacionados con la presentación de TM en perras y gatas:

- **Edad:** la aparición de TM suele afectar a perras de media y avanzada edad, entre los 8-11 años, aunque depende de la esperanza de vida de la raza de perro, siendo en las razas grandes la edad de presentación más joven que en las razas pequeñas, por su esperanza de vida menor. Los TM malignos suelen aparecer en animales mayores, mientras que los benignos son más probables que aparezcan en animales jóvenes o con una edad entre los 7-9 años. Por debajo de los 5 años es raro su presencia, a no ser que se hayan administrado hormonas exógenas (progestágenos) (Sorenmo et al., 2010).

La edad de presentación de TM en gatas es similar a la de perras. Gatas de edad avanzada entre los 10-12 años y normalmente no esterilizadas. En gatas también se han dado casos alrededor de los 12,8 años, aunque su presentación es poco común (1-5% tumores de mama) (Morris, 2013)

- **Raza:** las razas puras, así como las miniatura y las toy, son más propensas a desarrollar TM, aunque puede ocurrir en cualquier raza. Entre ellas destacan el springer spaniel inglés, spaniel

bretón, cocker spaniel, setter inglés, pointer, lebel afgano, pastor alemán y dentro de las razas pequeñas, bichón maltés, chihuahua, teckel, west highland white terrier, yorkshire terrier y el bichón frisé (Sorenmo et al., 2010).

Respecto a gatos, la raza siamés y orientales están asociadas a mayor riesgo, con una edad de presentación joven. Así mismo, en los gatos domésticos de pelo corto también es frecuente el desarrollo de TM (Morris, 2013).

- **Estado reproductivo y hormonal:** de la misma manera que en humanos, en perras y gatas los cambios hormonales durante el ciclo reproductivo y en especial en el ciclo estral pueden favorecer el desarrollo de TM (Morris, 2013).

Los primeros años de vida del animal es el momento donde mayor predisposición hay a desarrollar TM (Sorenmo et al., 2010), por eso es más probable que la realización de OHT a edades tempranas en su vida reproductiva, reduzca la proliferación de estímulos y el riesgo a que se desarrolle TM (Burrai et al., 2020).

Además, en dos investigaciones recientes por Kristiansen et al. (2013 y 2015) se ha evidenciado una reducción significativa del desarrollo de nuevos tumores de mama al realizar una OHT en el momento de extirpación de TM benignos, a diferencia de TM malignos donde no se observó ningún efecto beneficioso.

- **Peso corporal:** la obesidad tiene un efecto importante en el desarrollo de TM tardíos, sobre todo, durante la época de la pubertad (9-12 meses). Su mecanismo está relacionado con altos niveles de estrógenos sanguíneos, debido a una disminución en la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales. Además, el tejido adiposo podría favorecer el aumento de estrógenos a través de la vía de conversión de andrógenos mediada por la aromatasa (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

1.3.3. Factores histológicos

En perras, aunque existe entre un 46-53% de probabilidad de que el TM sea maligno, solo un pequeño porcentaje presenta invasión linfática, vascular y metástasis (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020). No todo diagnóstico histológico de malignidad implica un curso clínico maligno. Según varios estudios recientes (Goldschmidt, Peña y Zappulli, 2017; Burrai et al., 2020), los TM benignos mixtos son los más frecuentes en perras y se caracterizan por la proliferación tanto de epitelio luminal, como de elementos del intersticio mioepitelial, con focos de tejido mesenquimal

(cartílago, hueso, grasa). Por otro lado, dentro de los TM malignos destaca con un 26,1%, el carcinoma simple tubular o tubulopapilar, seguido con un 13,3% del carcinoma complejo.

En gatas, la mayoría de los TM son malignos (85-93%) y es frecuente la presencia de metástasis (50-90%) en los linfonodos locales, pulmones, hígado y pleura (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020; Petrucci et al., 2021). Respecto a los TM benignos, el fibroadenoma es el más común, a diferencia del adenoma simple y papiloma ductal que son raramente vistos. El tipo histológico principal en gatas es el adenocarcinoma simple, que deriva del epitelio luminal de los conductos mamarios y alveolos. A diferencia de las perras, los tumores complejos o mixtos de las células luminales más las mioepiteliales, son poco frecuentes. Dentro de los carcinomas destacan los tipos tubulopapilar, sólido, cribiforme y mucinoso (Morris, 2013).

1.3.4. Factores moleculares

Diversos factores moleculares son relevantes en cuanto a la presentación de TM:

- **Ciclinas:** familia de proteínas que actúan formando complejos con enzimas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) para controlar el ciclo celular. A diferencia de los TM benignos la mitad de los TMC malignos expresan la ciclina A, mientras que la expresión de la ciclina D1 es poco frecuente, aunque no hay evidencias consistentes de la misma (Matos y Santos, 2015).
- **EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: HER-1, HER-2, HER-3):** su presencia se ha demostrado tanto en el tejido mamario normal, como en el patológico. Se ha observado que entre un 17-48% de los tumores malignos presentan HER-2 (Martín de las Mulas et al., 2003; Hsu et al., 2009)
- **Receptores de hormonas (Receptores de estrógenos y progesterona: ER, PR):** la mayoría de los estudios determinan que la reducción de estos receptores está relacionada con un mayor grado de malignidad (Klopffleisch et al., 2011). La expresión del gen de PR se ha demostrado que es 10 veces más baja cuando se presentan carcinomas mamarios y metástasis en linfonodos, a diferencia de los adenomas o glándulas mamarias normales (Klopffleisch et al., 2010). Además, la presencia de ambos receptores se asocia a un mayor ratio de supervivencia, que, si solo se expresa el ER, lo que sugiere un factor favorable de supervivencia en aquellos TM que expresan PR (Chang et al., 2009)
- **Hormona del crecimiento (GH) y receptor de la hormona del crecimiento (GHR):** la GH es sintetizada en la glándula mamaria en respuesta a la progesterona, la cual tiene una influencia directa en la proliferación celular y de manera indirecta a través del factor de crecimiento de la

insulina (IGF-I, IGF-II) (Matos y Santos, 2015). Se asegura que los niveles de GH en suero y tejido son significativamente mayores en perros con TM malignos a diferencia de los perros con TM benignos o perros sanos, aunque estos resultados no proporcionan un valor pronóstico independiente (Queiroga et al., 2010).

- **Marcadores de proliferación (antígeno de proliferación nuclear celular (PCNA), antígeno Ki-67, regiones organizadoras nucleolares argirofílicas (AgNOR)):** tanto como para el PCNA como el AgNOR es necesario seguir investigando para demostrar con certeza que nos pueden proporcionar valor pronóstico. En varios artículos se ha asociado el antígeno Ki-67 con tumores de carácter agresivo y está bien reconocido por su valor pronóstico (Sarli et al., 2002)
- **Defectos en los genes supresores de tumor (TSGs):** el gen más comúnmente asociado a mutación es el TP53, el cual codifica la proteína nuclear p53 (Matos y Santos, 2015). Se ha demostrado mediante IHC una mayor expresión nuclear de p53 en TM malignos que benignos (Rodo y Malicka, 2008). Por otra parte, la proteína homóloga de fosfato y tensina (PTEN) también se ha asociado a tumores malignos (Borge et al., 2011). Mediante inmunohistoquímica (IHQ) se ha observado un “regulación a la baja” en TM malignos, lo que se ha relacionado con un grado histológico alto, invasión de vasos linfáticos, linfonodos, metástasis distante, recurrencia tumoral y cortos periodos de supervivencia. Podría utilizarse como un indicador pronóstico (PTEN) (Qiu et al., 2008; Ressel et al., 2009)
- **Evasión del proceso de apoptosis:** sobre todo por anomalías en la pérdida de función de p53. (Matos y Santos, 2015).
- **Defectos en los sistemas de reparación del ADN:** los genes más involucrados son los de la familia BRCA-1 y BRCA-2. Las mutaciones en estos genes resultan en un riesgo más alto de tumores de mama en mujeres, pero en medicina veterinaria se han encontrado resultados variados e inespecíficos (Matos y Santos, 2015).

1.4. Plan diagnóstico

El plan diagnóstico de los TM incluye una exploración física general, examen físico de la neoplasia (número de nódulos, localización, tamaño, adherencia a piel o fascias, presencia de lesión cutánea o ulceración), análisis hematológico y perfil bioquímico general, tres proyecciones de radiografía de tórax (latero-lateral derecha, latero-lateral izquierda, ventro-dorsal o dorso-ventral) por posible

metástasis pulmonar y ecografía de abdomen en caso de estar afectadas las glándulas caudales para valorar la linfadenopatía metastática.

Para poder confirmar que una masa mamaria es neoplásica o inflamatoria, y a veces para el planteamiento terapéutico, debemos apoyarnos en técnicas diagnósticas como sería la biopsia incisionales/escisional del tejido mamario. Por otra parte, y de manera más rápida se puede recurrir a PAAF (punción y aspiración por aguja fina) para realizar una citología, siendo una técnica de diagnóstico más fiable en gatos que en perros, debido al alto porcentaje de TM malignos (Morris, 2013). Además, se ha demostrado que el examen citológico mediante PAAF de los ganglios linfáticos axilares e inguinales afectados/normales para detectar posible metástasis, tiene un 88% de sensibilidad y un 96% de especificidad, por lo que es interesante realizarlo siempre que se pueda (Simon et al., 2009).

Una vez que hemos recogido todos estos datos, es muy importante establecer el estadio clínico del paciente mediante el uso del sistema TNM (Tumor-Nódulos linfáticos-Metástasis) modificado, según la OMS (Organización Mundial de la Salud) (Tablas 1 y 2). El estadio se establece partiendo del tumor maligno con mayor diámetro, en aquellos pacientes con más de un tumor.

Tabla 1. Clasificación TNM de tumores de mama caninos y felinos (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

T: Tumor Primario		N: Linfonodo Regional		M: Metástasis a distancia	
T₁	Tumor <3 cm (perra) Tumor <2 cm (gata)	N₀	No evidencia de metástasis en linfonodos regionales	M₀	No evidencia de metástasis a distancia
T₂	Tumor 3-5 cm (perra) Tumor 2-3 cm (gata)	N₁	Metástasis en linfonodos ipsilaterales	M₁	Metástasis a distancia detectada
T₃	Tumor >5 cm (perra) Tumor>3 cm (gata)	N₂	Metástasis en linfonodos contralaterales		

Tabla 2. Estadios según la OMS (modificado) (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Estadio I	T ₁	N ₀	M ₀
Estadio II	T ₂	N ₀	M ₀
Estadio III	T ₃	N ₀	M ₀
Estadio IV	Cualquiera	N ₁	M ₀
Estadio V	Cualquiera	Cualquiera	M ₁

Una vez realizada la cirugía, los nódulos mamarios neoplásicos deberán ser remitidos para su estudio histopatológico, ya que es la prueba “*gold standard*” en el diagnóstico de TM y así clasificar los tumores y poder emitir un pronóstico de nuestros pacientes.

A partir del criterio histopatológico de malignidad (Tabla 3), se determina el grado de los TM epiteliales (Tabla 4). La mayoría de los sistemas utilizados, tanto para tumores de mama de perros como de gatos, están basados en el sistema de gradación histológica de Elston and Ellis, el cual aporta información sobre la formación tubular, el pleomorfismo nuclear y las mitosis por diez campos de gran aumento (HPF). Dependiendo del resultado total se le adjudicará un grado: I (bajo), II (intermedio) y III (alto). En los carcinosarcomas y sarcomas no se suele utilizar este sistema de gradación (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Tabla 3. Criterio utilizado para determinar el grado histológico de malignidad en carcinomas mamarios de perros y gatos (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Puntuación	Formación tubular	Pleomorfismo nuclear	Mitosis por 10 HPF	
			Perros	Gatos
1 punto	Formación tubular >75% de la muestra. Formación tubular bien marcada.	Núcleos pequeños uniformes o regulares y ocasionalmente nucléolos	0-9	0-8
2 puntos	Disposición moderada de formación tubular (10-75% de la muestra) mezclado con áreas sólidas de crecimiento tumoral	Grado moderado en la variación del tamaño y forma nuclear, núcleos hipercromáticos y presencia de nucléolos (algunos de los cuales pueden ser prominentes)	10-19	9-17
3 puntos	No formación tubular o mínima (<10%)	Marcada variación en el tamaño nuclear y núcleos hipercromáticos, con uno o más nucléolos prominentes	>19	>17

Tabla 4. Grado tumoral basado en la puntuación histológica (Misdorp, 2002; Clemente et al., 2010)

Puntuación total	Grado de malignidad	
3-5	I (bajo)	Bien diferenciado
6-7	II (intermedio)	Moderadamente diferenciado
8-9	III (alto)	Poco diferenciado

Además, también es muy importante determinar la invasión vascular/linfática, la invasión estromal circundante, el tipo del tumor y si los linfonodos están involucrados, ya que nos puede ayudar a predecir el comportamiento del tumor (Tabla 5) (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Tabla 5. Drenaje linfático en glándulas mamarias normales y neoplásicas en la perra (Sorenmo et al., 2011)

Glándula mamaria	Drenaje linfático normal	Drenaje linfático neoplásico
1ª	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar/esternal
2ª	Linfonodo axilar	Linfonodo axilar/esternal
3ª	Linfonodo axilar/inguinal	Linfonodo axilar/inguinal/iliaco medial
4ª	Linfonodo inguinal	Linfonodo inguinal/axilar
5ª	Linfonodo inguinal	Linfonodo inguinal/poplíteo y vasos linfáticos mediales del muslo

1.5. Tratamiento

El tratamiento de elección de las neoplasias mamarias, tanto en perras como en gatas, es quirúrgico (Tabla 6). Sin embargo, los ensayos clínicos prospectivos de los que disponemos carecen de una información robusta y uniforme sobre el tipo de cirugía a llevar a cabo. Sobre todo, existe controversia en aquellos pacientes con TM solitarios, ya que, en el caso de múltiples TM, la decisión es simple y se realiza la escisión de las múltiples glándulas adyacentes. Se ha observado que entre el 58-70% de perras con un TM solitario extirpado, desarrollan un segundo tumor ipsilateral (Schneider et al, 1969; Morris et al, 1993; Stratmann et al, 2008).

La cirugía está contraindicada únicamente en pacientes que presentan metástasis a distancia y en el tratamiento de los carcinomas inflamatorios debido a la infiltración difusa y profunda de la enfermedad, el desarrollo de coagulopatías locales y la alta incidencia de metástasis. La elección de realizar una cirugía radical o conservadora está relacionada con el intervalo libre de enfermedad, pero no con el tiempo de supervivencia, por tanto, la metástasis tiene un papel mayor en la muerte del paciente que la enfermedad local (MacEwan et al, 1984; Ito et al, 1996).

La cirugía debe permitir alcanzar la escisión quirúrgica del tumor con márgenes limpios, así como prevenir el desarrollo de nuevos tumores en el tejido mamario restante. En según qué pacientes, también sería apropiado extirpar los linfonodos regionales (Anderson, 2014)

Es muy importante tener en cuenta durante la elección de la cirugía el estado del paciente y si presenta otras enfermedades concomitantes, la decisión del propietario en relación con la

mastectomía profiláctica, y la experiencia del cirujano, así como conocimientos anatómicos y evaluación del drenaje linfático y venoso según la localización del tumor (Anderson, 2014)

Tabla 6. Opciones quirúrgicas en perras (Anderson, 2014; GEVONC AVEPA, 2014)

Cirugía	Estadio clínico	Comentarios
Nodullectomía	I con tumores < 1 cm en su T mayor	Si el diagnóstico es maligno será necesario un margen de escisión más amplio. En la gata esta técnica servirá para coger una biopsia en preparación a una cirugía mayor.
Mastectomía local	I con tumores > 1 cm en su T mayor	Indicada cuando solo hay una glándula afectada y el tumor está localizado en el centro de la misma. Margen de 2-3 cm. Las masas fijas o adheridas a la pared abdominal se extirparán con la fascia y la primera capa muscular.
Mastectomía local/parcial	II	Regional/Parcial: Varias glándulas adyacentes son extirpadas basándose en la anatomía regional de los venas y drenaje linfático.
Mastectomía parcial (1 a 3 ó de 4 a 5) / completa *	III	En la disección de las glándulas caudales (abdominales e inguinales), nos encontraremos con el linfonodo inguinofemoral, el cual se puede extirpar con el tejido mamaria para histología. El linfonodo axilar es más difícil de identificar, a no ser que haya aumentado de tamaño.
Mastectomía completa **	IV	Las glándulas de una cadena (unilateral) o ambas cadenas (bilateral) son extirpadas, junto con los linfonodos regionales. Se realiza cuando existe sospecha de malignidad en la glándula 3 debido a su anatomía linfática impredecible. Es la de elección en el gato. Si están afectadas las dos cadenas, aunque es viable extirpar ambas cadenas a la vez en el gato, en la perra se suele realizar generalmente el procedimiento en dos etapas, empezando por la cadena que está más afectada y dejando una separación de 4-6 semanas entre ambas.
Valorar cirugía paliativa	V	

*Si existen características clínicas de malignidad: adherencia, mala delimitación, infiltración, ulceración, crecimiento rápido...

**Aunque existe controversia al respecto y son necesarios estudios más exhaustivos, GENVONC recomienda cirugías radicales en estadios IV siguiendo los principios de la cirugía oncológica general.

Con respecto a la esterilización, en perras y gatas mayores se suele realizar ovariectomía (OVE) u OHT, ya que así se previene neoplasias uterinas/ováricas, y piometra. Sin embargo, no está claro si permite aumentar el tiempo de supervivencia de animales con TM. Varios estudios mencionan que la OVE en el momento de la mastectomía en pacientes con TM malignos no ejerce ningún efecto beneficioso en la tasa de supervivencia (Yamagami et al, 1996; Morris et al, 1998), recurrencia tumoral, desarrollo de nuevos tumores o progresión del carcinoma. Chang et al. (2005) observaron que la OHT es beneficiosa en perros con carcinomas complejos. Por otro lado, un estudio sugiere que las perras castradas a menos de 2 años de la cirugía de carcinoma de mama mejoran el tiempo de supervivencia que las perras no castradas o castradas más de dos años antes de la cirugía. (Sorenmo et al., 2000). Cabe destacar según demuestran Kristiansen et al. (2015), que, si se lleva a cabo la OHT en perros con grado III y perros que presentan un estradiol sérico periquirúrgico más alto que el valor medio, ejerce beneficios en la supervivencia del paciente, sin tener en cuenta la expresión de ER.

En el caso de que la castración se realice en la misma cirugía, primero se llevara a cabo la castración, para evitar contaminar la cavidad abdominal con células neoplásicas (Anderson, 2014).

En el gato la mastectomía completa estaría indicada (unilateral/bilateral) debido a la incidencia de malignidad de la enfermedad, basándonos en el estudio del drenaje linfático, para abarcar una escisión completa de todas las vías linfáticas. En tumores fijos a la piel o fascia abdominal es importante extirpar el tumor en bloque (Morris, 2013).

La terapia sistémica es utilizada en perras y gatas que presentan TM malignos invasivos, con riesgo de metástasis o recurrencia. Sin embargo, en medicina veterinaria no disponemos de la suficiente literatura para el cuidado posoperatorio de tumores de mama caninos y felinos mediante el uso de quimioterápicos o radioterapia (Augusto, 2014). Tanto el tratamiento adyuvante como la castración del paciente, hay que valorarlo de manera individualizada para cada paciente, debido a la diversidad en la biología y comportamiento de los carcinomas mamarios caninos (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Algunos tratamientos adyuvantes han tenido éxito clínico, entre los que destacan la quimioterapia convencional citotóxica, quimioterapia metronómica y radioterapia, aunque en la mayoría de los pacientes no se observa un claro efecto beneficioso (Augusto, 2014). Además, también se han combinado estos tratamientos con inhibidores de COX-2 (AINE), de manera paliativa (Augusto, 2014; Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020). Incluso se ha observado que el uso de AINE con o sin quimioterapia ejerce un aumento de la supervivencia en pacientes con grado III y/o estadio clínico

avanzando, así como en carcinomas inflamatorios. La quimioterapia también se ha utilizado en los osteosarcomas primarios de las glándulas mamarias (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

En humana se utiliza la terapia hormonal en aquellos TM dependientes de hormonas (HR+). En veterinaria, disponemos de la cirugía de castración (OVE o OHT), la cual nos permite eliminar la producción de progesterona, hormona involucrada en la tumorigénesis de TM. También se ha planteado el uso de drogas como la aglepristona, que ejercen un efecto antagonista en los receptores de la progesterona. Por otro lado, tratamientos médicos, como, por ejemplo, moduladores específicos de ER (receptores de estrógenos) o inhibidores de la aromatasa y hormona luteinizante, que suprime la síntesis de estrógenos. Sin embargo, el fármaco utilizado en humana frente a TM ER+, denominado tamoxifeno (antagonista de ER), no se utiliza en veterinaria por sus efectos secundarios (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

El quimioterapéutico más utilizado es la doxorrubicina, aunque tb existen combinaciones de quimioterápicos (ciclofosfamida + 5-fluorouracilo y carboplatino + mitoxantrona y paclitaxel y docetaxel) (Augusto, 2014). Sin embargo, según Simón et al. (2006) y Marconato et al. (2008), existen resultados contradictorios en el uso de doxorrubicina, docetaxel o gemcitabina como quimioterápicos adyuvantes en perros. Mencionar también la relación del uso perioperativo de desmopresina en pacientes con carcinoma de grado II o III con aumentos en la supervivencia de los pacientes (Hermo et al, 2011)

En gatos la quimioterapia adyuvante (doxorrubicina y ciclofosfamida o solo doxorrubicina) tras la cirugía, ejerce un efecto beneficioso para el paciente, ya que aumenta el intervalo libre de enfermedad, así como el tiempo medio de supervivencia, a diferencia de gatos a los que solo se sometieron a cirugía (Novosad et al, 2006; McNeill et al, 2009). Sin embargo, la eficacia de la quimioterapia adyuvante no está del todo clara. En pacientes felinos que presentan efusión pleural como consecuencia de TM, Yakunina y Treshalina (2011) han observado que la administración sistémica de docetaxel (con o sin doxorrubicina), responde mejor que si se administra ciclofosfamida intrapleural.

La radioterapia está limitada por la extensión y estadio clínico del TM, y solo se dispone de literatura anecdótica sobre su uso como terapia paliativa. Sin embargo, se podría considerar como un tratamiento en aquellos TM locales sin metástasis a distancia cuando se ha producido una extirpación incompleta del tumor o si la cirugía no puede ser efectiva por la extensión del tumor (Augusto, 2014).

1.6. Pronóstico

En perras existe un amplio espectro histológico de TM malignos y benignos originados a partir de diferentes tipos de tejidos o incluso en combinación. El pronóstico siempre se determina basándonos en el tumor más agresivo que presenta el animal, ya que pueden aparecer varios tumores e incluso de diferente tipo. Como factores pronósticos nos basaremos en el estadio clínico, tamaño del tumor, metástasis, edad, dieta y peso corporal, grado de invasión y ulceración, histopatología, actividad hormona receptor, actividad proliferativa, esterilización y márgenes quirúrgicos.

1.6.1. Subtipos histológicos

Las perras que presentan carcinomas mamarios con los histotipos, como el adenoescamoso, sólido y anaplásico, muestran un peor pronóstico. Respecto a los carcinomas complejos y simples tubulares presentan largos tiempos de supervivencia. En cambio, otros como el carcinoma tubulopapilar, papilar intraductal y mioepitelioma maligno están asociados a un riesgo de muerte 10 veces mayor (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

1.6.2. Grado histológico y tamaño tumoral

Un reciente estudio de Rasotto et al. (2017) muestra que los TM grado III presentan 7,1 veces más riesgo de muerte comparado con los de grado I, estimando un tiempo de supervivencia medio de 7,8 meses y 30,3 meses, respectivamente. En gatos con estadio IV el tiempo de supervivencia medio es aproximadamente de 1 mes, según determina Itoh et al. (1996). Petrucci et al. (2021) establecen un pobre pronóstico en pacientes felinos con metástasis con un tiempo medio de supervivencia de 44 días. Sin embargo, observaron un rango de supervivencia entre los 0-554 días, lo que indica la heterogeneidad de los TM felinos metastáticos.

Se ha descrito el término “*histological continuum*”, el cual establece que los TM malignos presentan mayor tamaño que los benignos y que existe una progresión de TM benignos a malignos con aumento de tamaño (Sorenmo et al, 2009). Según señalan Gedon et al. (2020), esta progresión y las lesiones de malignidad se hace evidente en la fase de crecimiento del tumor entre 1-2 cm de diámetro. Además, toda esta teoría de transición de benigno a maligno es reforzada en este estudio, ya que se encuentran muestras histológicas en las que se observa que los tumores altamente malignos se desarrollan dentro de lesiones menos malignas.

A su vez, existe una progresión maligna desde carcinomas complejos a carcinomas simples, después a carcinomas indiferenciados y por último a anaplásicos (Rasotto et al., 2017). Aquellos pacientes con TM de gran tamaño tienen cortos tiempos de supervivencia y cortos intervalos libres de enfermedad, además de tener mayor probabilidad a desarrollar metástasis (Ferreira et al., 2009; Sorenmo et al., 2009).

Además, la influencia del tamaño del TM en la malignidad es mayor en tumores solitarios que cuando aparecen múltiples, es decir, el tamaño medio para los tumores malignos es menor en pacientes con múltiples tumores que pacientes con un solo tumor. Por tanto, esta observación podría indicar que los pacientes con tumores múltiples presenten una progresión hacia la malignidad más temprana (Gedon et al., 2020). No existe solo una relación entre el tamaño del tumor y la malignidad, sino también entre el grado de malignidad y el tamaño (Gedon et al., 2020).

1.6.3. Factores moleculares

En un estudio reciente se ha observado que la proteína nuclear p53 se expresa en tumores con un alto grado histológico y alta actividad proliferativa, y por tanto nos ofrece información del pronóstico y evolución del tumor. Por otra parte, la expresión de ER se reduce en TM malignos, aunque hay una amplia variabilidad de ER-positivo entre un 10-92%. En la literatura actual no hay un consenso que permita relacionar la expresión de ER con el pronóstico, sin embargo, Brunetti et al. (2020) muestran una fuerte correlación entre ER y supervivencia, sugiriendo que la evaluación rutinaria de la expresión de ER nos pueda facilitar conocer el pronóstico de TMC. Por tanto, su expresión se asociará a un buen comportamiento, baja actividad proliferativa y una evolución favorable del tumor.

Todos estos marcadores (ER, p53, Ki67) nos ofrecen herramientas para poder obtener más información acerca del pronóstico nuestro paciente, una vez valorado el grado histológico y los subtipos moleculares (Brunetti et al., 2020).

Además, si existe una pérdida de marcadores epiteliales (e-cadherina, citoqueratina) y un aumento de los mesenquimales (vimentina, fibronectina) indica la progresión del tumor y una mayor probabilidad de metástasis (Kalluri y Weinberg, 2009).

1.6.4. Actividad hormona-receptor y clasificación molecular

La presencia de altos niveles séricos de estrógenos prolonga el tiempo a desarrollar metástasis y aumenta la supervivencia, en pacientes que presentan un alto riesgo tumoral y/o pacientes a los que se le ha establecido el subtipo molecular para el TM, ER-. Además, se mejora la supervivencia de pacientes ER+ y con altos niveles de estrógenos, si son sometidos a castración (OHT) en el momento de la cirugía, que en pacientes con bajos niveles de estrógenos (Sorenmo et al., 2019).

Los estrógenos son uno de los principales impulsores en la carcinogénesis de los TM, los cuales actúan como pro-carcinógeno en TM ER+, a diferencia de TM ER- en los que podría existir un efecto beneficioso debido a mecanismos no asociados con los receptores. Este último planteamiento se apoya en la idea de la disminución del riesgo de otros tumores no mamarios en paciente con TM ER- y altos niveles séricos de estrógenos, lo que indica que el efecto de la castración en TM ER- no es conveniente. Por tanto, si existen bajos niveles de estrógenos aumenta el riesgo de desarrollar otros tumores no mamarios tras la cirugía (Sorenmo et al., 2019).

Sorenmo et al. (2019) observan que los perros con un bajo grado tumoral presentan mayores niveles de estrógeno sérico que en perros con grado 3, lo que proporciona mayores tiempos de supervivencia.

En humana se determina el subtipo molecular de cada paciente mediante paneles de técnicas IHQ, ya que se asocian a diferentes resultados clínicos y nos permiten establecer un pronóstico junto con la ayuda del grado histológico, subtipo histopatológico, y estadio clínico (Coleman y Anders, 2017). Esta clasificación va desde los mejores pronósticos (luminal A) hasta el peor pronóstico para los subtipos triple-negativo (*basal-like* y *claudin-low*) (Yam, Mani y Moulder, 2017).

Sin embargo, en medicina veterinaria estas clasificaciones y sus resultados difieren entre estudios, por lo que es necesario realizar más investigaciones para poder establecer un protocolo IHQ estandarizado y así recomendar el tratamiento adecuado para cada paciente con TM (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020).

Tras realizar la cirugía y pautar un posible tratamiento quimioterápico, deberemos prestar atención y cuidados en la cicatrización y recuperación del paciente, así como llevar a cabo exámenes de seguimiento de nuestro paciente, los cuales deben programarse cada 3 meses, o menos en caso de tumores malignos o en tratamiento con quimioterapia, por posibles efectos secundarios o recidivas.

2. Justificación y objetivos

Para poder entender mejor el diagnóstico, tratamiento y evolución de los TM en perras y gatas, los cuales son de creciente importancia en nuestros pacientes, es necesario seguir aportando resultados y así poder disponer de más información para ofrecer el mejor servicio veterinario posible. Como objetivos de este trabajo nos planteamos los siguientes:

- Continuar el estudio de la casuística de los tumores de mama en perras y gatas de entre todos los animales que acudan al HVUZ, así como de los recogidos durante cursos académicos anteriores.
- Obtener datos sobre la frecuencia de los tipos y grados histológicos de neoplasias mamarias, así como de su forma de presentación (localización, tamaño, tiempo y forma de crecimiento).
- Establecer comparaciones entre la especie canina y felina, con el fin de valorar diferencias significativas entre ambos.

3. Metodología

En cuanto a la revisión bibliográfica descrita en la primera parte del trabajo me he apoyado en diferentes herramientas de búsqueda para la recopilación de bibliografía lo más actualizada posible, como, por ejemplo, Google Scholar, PubMed y AlcorZe, así como de libros electrónicos de oncología de pequeños animales proporcionados por mis tutores.

Para la elaboración de los resultados de este trabajo se ha llevado a cabo la recogida de datos en el HVUZ de pacientes (perras y gatas) con TM, desde el curso 2012 hasta la actualidad, por medio de la base de datos Qvet, hojas de protocolo de TM de la consulta de oncología, así como contacto telefónico con los propietarios, previa obtención de su consentimiento informado. Los datos se almacenan en la base de datos Microsoft Access 2016, para la posterior obtención de resultados estadísticos utilizando SPSS 19.0 para Windows.

Para el análisis estadístico primero se describieron las variables según la escala de medición utilizada. Para las variables cualitativas se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas, y para las cuantitativas la media y la desviación estándar cuando se seguían una distribución normal, y los cuartiles cuando no la seguían. La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó con la

prueba de Saphiro-Wilk debido al pequeño tamaño de los grupos a analizar. Complementariamente se indicó valores mínimos y máximos.

Para las pruebas de contraste estadístico se estableció el error α en 5%, es decir, un nivel de confianza del 95%.

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se construyó una tabla de contingencia y se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson, salvo los casos en que la proporción de celdas con valores esperados menores de 5 fue superior a 20% en los que se utilizaron la prueba exacta de Fisher (tablas 2x2) o sino la prueba de razón de verosimilitudes. Para evaluar la asociación entre dos variables cuantitativas primero se evaluó si seguía una distribución normal mediante la prueba de Saphiro-Wilk, y en el caso de ser normal se utilizó la prueba t de Student como prueba paramétrica, y la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no paramétrica.

4. Resultados y discusión

En este estudio se han evaluado 156 pacientes que acudieron al HVUZ entre 2012-2021, de los cuales 140 son perras (89,7%) y 16 son gatas (10,3%). Con esto podemos considerar que el número de gatos que acuden al HVUZ es bajo o que los propietarios de pacientes felinos no están tan informados. Entre las razas puras predominantes destacamos en perras los yorkshire terrier, cocker spaniel, pastor alemán, bulldog francés y teckel, mientras que en gatas la mayoría eran común europeo (Tabla 7).

Tabla 7. Principales razas de perras y gatas en el estudio

Perras (n= 140)	%	Gatas (n=16)	%
Cruce	30,7	Común europeo	75,0
Cocker spaniel	10,7	Persa	12,5
Yorkshire terrier	9,3	Siamés	12,5
Pastor alemán	7,1		
Bulldog francés	5,7		
Teckel	4,3		
Otras*	31,7		

*Otras: razas pequeñas (bichón maltés, shit-tzu, pomerania, schnauzer mini, west highland white terrier...), medianas y grandes (setter inglés, boxer, collie, galgo, dálmata, golden retriever).

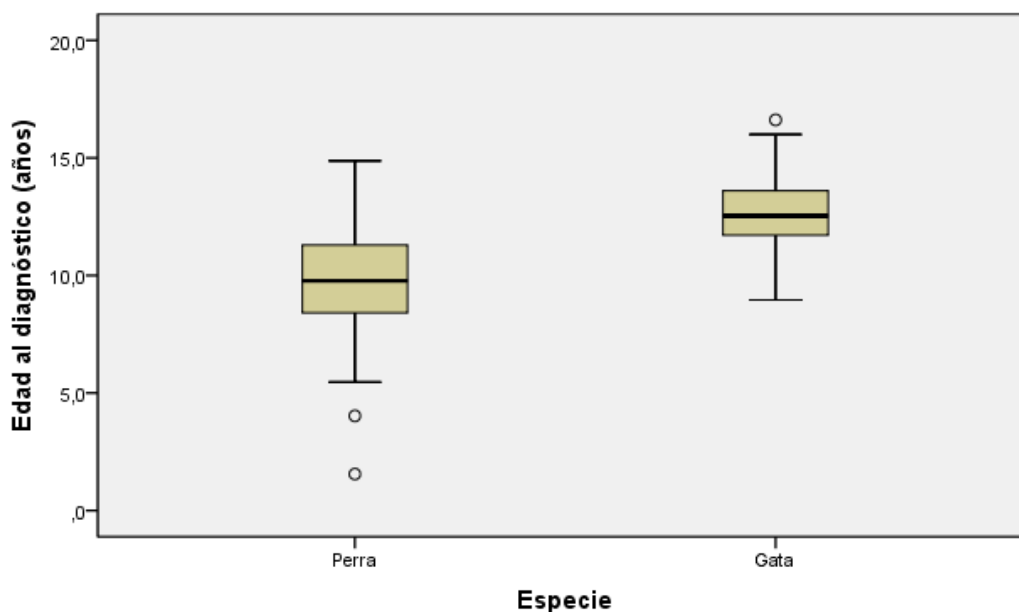
La media de edad de las perras que presentan tumores de mama es de 9,38 años, mientras que en gatas se diagnostica a edades significativamente más avanzadas (Figura 1), siendo la media de edad 12,86 años ($p < 0,001$). Por tanto, los TM se presentan a media y avanzada edad en ambas especies, tal y como establece Sorenmo et al. (2010) y Morris (2013) (Tabla 8).

Tabla 8. Edad (años) de presentación de TM según la especie

	n	\bar{X}	S	mín	Máy
Perras	130	9,83	2,37	1,6	14,9
Gatas	13	12,86	2,14	9,0	16,6

Significación estadística según prueba de t de Student, $p < 0,001$.

Figura 1. Edad al diagnóstico en función de la especie



De acuerdo con Sorenmo et al. (2010), existe una asociación entre el uso de hormonas exógenas con la aparición de TM, determinándose en el estudio un 8,6% de las perras y un 56,3% de las gatas con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$), observándose un mayor número de pacientes felinos tratados con hormonas. Con respecto al número de ciclos tanto en perras como en gatas existe un gran porcentaje que presenta ciclos normales de dos al año, por ello la aparición de ciclos irregulares no favorece el desarrollo de TM. No se encuentra una diferencia estadísticamente significativa entre perras y gatas ($p = 0,065$) (Tabla 9).

Tabla 9. Tratamiento hormonal y número de ciclos estrales anuales

		Perras (n=140)		Gatas (n=16)		p
		n	%	n	%	
Tratamiento hormonal	No	108	77,1	5	31,3	<0,001 ^{X2}
	Si	12	8,6	9	56,3	
	NS/NC	20	14,3	2	12,5	
Nº ciclos estrales al año	1	12	8,6	1	6,3	0,065 ^{RV}
	2	94	67,1	3	18,8	
	3	3	2,1	0	-	
	4	0	-	1	6,3	
	NS/NC	31	22,1	11	68,8	

X2: significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson; RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes; NS/NC: Ignorados, se desconoce información.

En este estudio se evalúan diferentes características de los nódulos tumorales a nivel de individuo, es decir, tanto en perras, como en gatas, así como la comparación entre especies.

Respecto a la localización de los TM, en perras encontramos un mayor número de nódulos en la 3ª, 4ª y 5ª mama, es decir, hay una mayor predisposición en los pares caudales (Sorenmo et al., 2010), mientras que en gatas encontramos un mayor número en la 2ª y 3ª mama, la distribución es significativamente distinta ($p=0,018$). Por tanto, en gatas se suelen afectar más las glándulas mamarias torácicas (Sorenmo et al., 2010). Sin embargo, respecto a la posición de los TM en la cadena mamaria no se encuentran diferencias significativas ($p=0,851$) (Tablas 10, 11 y 12).

Tabla 10. Localización de tumor mamario en cadena derecha e izquierda

	Cadena derecha						Cadena izquierda					
	n	R1 %	R2 %	R3 %	R4 %	R5 %	n	L1 %	L2 %	L3 %	L4 %	L5 %
Perras	223	3,2	8,1	11,9	13,9	10,4	246	4,3	8,7	12,6	16,6	10,2
Gatas	17	10,8	13,5	16,2	5,4	0,0	20	8,1	10,8	13,5	16,2	0,0

Significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,049$.

Tabla 11. Localización de los tumores mamarios

	n	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
Perras	469	7,5	16,8	24,5	30,5	20,7
Gatas	37	18,9	24,3	29,7	21,6	0,0

Significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,018$.

Tabla 12. Posición de los tumores mamarios

	n	Derecha (%)	Izquierda (%)
Perras	469	47,5	52,5
Gatas	37	45,9	54,1

Significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,851$.

No se encontraron diferencias significativas con la presencia de ulceración y adherencias entre perras y gatas (Tablas 13 y 14).

Tabla 13. Tumores mamarios ulcerados

	n	Sí (%)	No (%)
Perras	341	5,0	95,0
Gatas	30	10,0	90,0

Significación estadística según prueba exacta de Fisher, $p=0,213$.

Tabla 14. Tumores mamarios adheridos

	n	Sí (%)	No (%)
Perras	327	14,7	85,3
Gatas	27	14,8	85,2

Significación estadística según prueba exacta de Fisher, $p>0,999$.

En referencia al tamaño, un gran porcentaje de tumores presentan un tamaño mediano, de 0,5-3 cm perros (48,3%) y 0,5-2 cm gatos (46,7%). Dentro de este rango de tamaño tumoral (1-2 cm) Gedon et al. (2020) observa una progresión de TM benignos a malignos. En nuestro estudio hemos utilizado unos valores de tamaño tumoral diferentes a los del estadio clínico (Tabla 15).

Tabla 15. Tamaño del tumor según la especie

	n	Pequeño (%)	Mediano (%)	Grande (%)	Muy grande (%)
Perras	420	38,8	48,3	7,1	5,7
Gatas	30	26,7	46,7	13,3	13,3

Significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,021$.

Pequeño (<0,5 cm), Mediano (0,5-3 cm perros y 0,5-2 cm gatos), Grande (3-5 cm perros y 2-3 cm gatos), Muy grande (>5 cm perros y >3 cm gatos).

El tiempo de crecimiento de los TM también es un dato que debemos tener en cuenta, ya que aporta información del comportamiento del tumor. Encontramos diferencias significativas entre perras y gatas ($p=0,001$), mostrando las perras un tiempo de crecimiento inferior a 1 mes (muy rápido, 23,3%) o superior a 6 meses (muy lento, 44,6%), mientras que en gatas entre 1 a 6 meses. Según demuestra Sorenmo et al. (2009) existe una progresión de TM benignos a malignos con aumento de tamaño, pero no se establece un tiempo de crecimiento (Tabla 16).

Tabla 16. Tiempo del crecimiento del tumor

	n	<1 mes (%)	1-3 meses (%)	3-6 meses (%)	>6 meses (%)
Perras	258	23,3	19	13,2	44,6
Gatas	25	16	36	36	12

Significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson, $p=0,001$

Respecto al estadio clínico se observa diferencias significativas entre ambas especies ($p=0,004$). Un 66,7% de las perras presenta estadio clínico I, existiendo 7,1 veces menos riesgo de muerte que el 18,6% perras con estadio clínico III, según Rasotto et al. (2017). En gatas, hay una proporción similar en estadios clínicos I-III y no hay casos con estadio IV y V, al tener un número pequeño de casos (Tabla 17).

Tabla 17. Estadio clínico del tumor según especie

	n	I (%)	II (%)	III (%)	IV (%)	V (%)
Perras	312	66,7	10,3	18,6	2,9	1,6
Gatas	26	34,6	30,8	34,6	0	0

Significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,004$.

Tanto en este estudio, como en otros (Sorenmo, Worley y Zappulli, 2020; Petrucci et al., 2021), se demuestra que la mayoría de los TM en gatas son malignos, ya que de 28 TM el 64,3% son malignos. Encontramos una diferencia significativa respecto a perras en las que de 346 TM el 29,8% de los tumores son malignos ($p=0,001$) (Tabla 18).

Tabla 18. Frecuencia de tumores benignos y malignos según especie

	n	Maligno (%)	Benigno (%)
Perras	346	29,8	70,2
Gatas	28	64,3	35,7

Significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes, $p=0,001$.

En perras se observa una relación entre la malignidad y el tamaño del tumor tal y como describe Gedon et al. (2020). Observamos que un 60,9% de tumores grandes y un 64,3% de tumores muy grandes son malignos, a diferencia del tamaño mediano y pequeño donde existe un elevado porcentaje de tumores benignos. En gatas no se encuentra una diferencia significativa con respecto a esta relación (Tabla 19).

Tabla 19. Relación entre el tamaño y grado del tumor según la especie

		Pequeño (%)	Mediano (%)	Grande (%)	Muy grande (%)	p
Perras	Benigno	85,8	61,4	39,1	35,7	<0,001 ^{x2}
	Maligno	14,2	38,6	60,9	64,3	
	n	127	140	23	14	
Gatas	Benigno	50	36,4	0,0	33,3	0,367 ^{RV}
	Maligno	50	63,6	100	66,7	
	n	6	11	3	3	

X2: significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson; RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes.

Se ha realizado una clasificación con los tipos histológicos más frecuentes que se han presentado tanto en perras como en gatas. En perras de los TM benignos destacan el adenoma complejo (15,45%), el tumor mixto benigno (13,48) y el adenoma simple (12,64%) y de los TM malignos, el carcinoma simple (8,7%), carcinoma sólido (4,78%), adenocarcinoma (4,5%) y el carcinoma complejo (3,37%). A diferencia de Burrai et al. (2020) y Goldschmidt, Peña y Zappulli, (2017), los cuales observan una mayor frecuencia de tumores mixtos, en nuestro estudio también se ha determinado un alto porcentaje de adenomas complejos. Con respecto a los malignos existen coincidencias, destacando el carcinoma simple (Tabla 20).

En gatas, destacan sobre todo los TM malignos, entre los cuales se distinguen los adenocarcinomas (21,43%), carcinomas simples (17,86%) y cistoadenocarcinoma (10,7%) y dentro de los TM benignos, aunque en menor proporción, aparecen el cistoadenoma (10,7%) y el adenoma simple (3,57%). De acuerdo con Morris (2013) el tipo histológico principal en gatas es el adenocarcinoma (Tabla 20).

Tabla 20. Tipo histológico de los TM según la especie

Tipo histológico	Perras (%) (n=356)	Gatas (%) (n=28)
Adenocarcinoma	4,5	21,4
Carcinoma in situ	0,4	3,6
Carcinoma simple	8,7	17,9
Carcinoma complejo	3,4	0,0
Carcinoma mixto	0,6	0,0
Carcinoma anaplásico	0,8	0,0
Carcinoma sólido	4,8	3,6
Carcinoma ductal	0,3	0,0
Carcinoma intraductal	1,7	7,1
Carcinoma lipídico	0,3	0,0
Carcinoma de células escamosas	0,8	0,0
Cistoadenocarcinoma	2,5	10,7
Carcinoma inflamatorio	0,8	0,0
Sarcomas	0,8	0,0
Adenoma complejo	15,5	0,0
Adenoma simple	12,6	3,6
Cistoadenoma	0,6	10,7
Fibroadenoma	5,3	0,0
Otros adenomas	4,2	3,6
Tumor mixto benigno	13,5	0,0
Hiperplasia/Displasia	6,2	7,1
Mama normal	11,8	10,7

El número pacientes que desarrollan primeras recidivas es de 12 (8,57%) en el caso de las perras (n=140), de las cuales 1 paciente sufre una segunda recidiva (0,71%). Además, de las 12 perras, el tiempo que transcurre hasta que se produce la primera recidiva sería de entre 15-1430 días, con una media de 439,8 días. Por otro lado, en 2 de las gatas (n=16) aparecen primeras recidivas de TM (12,5%) y no se conocen segundas recidivas. En el caso de las gatas solo se conoce el tiempo de recidiva de un paciente que sería de 18 días. Podemos decir que el número de recidivas en perras (8,57%) no es muy elevado. En gatas sería necesario tener un número de población mayor para valorarlo realmente.

El número de tumores totales se ha cuantificado según la posición (cadena derecha e izquierda) dividiéndolos en un primer diagnóstico, primera recidiva o en algún caso segunda recidiva. De las 140 perras en el primer diagnóstico un 23,6% no presentaba tumores en la cadena derecha, un 37,9% presentaba un tumor solitario y un 21,4% presentaba dos tumores y, a sí mismo, en la cadena izquierda un 27,9% no presentaba tumores, un 27,9% presentaba uno y un 24,3% presentaba dos. Esto nos permite observar que el número de tumores más frecuente por cadena suele ser de 1-2. En la primera recidiva, un 46,2% presentan un tumor en la cadena derecha y un menor porcentaje (15,4%) con tres tumores. En cambio, en la cadena izquierda el número de tumores está más repartido, habiendo un 7,7% de pacientes con un tumor, 15,4% con dos tumores, y la misma proporción de 7,7% de pacientes con 3, 5 y 8 tumores (Tabla 21).

Tabla 21. Número de tumores en perras en cadena izquierda y derecha según si es primer diagnóstico, primera recidiva o segunda recidiva

Perras		1 ^{er} diagnóstico (n=140)	1 ^a recidiva (n=13)	2 ^a recidiva (n=1)	Total
Nº tumores cadena derecha	0 (%)	23,6	38,5	100	25,3
	1 (%)	37,9	46,2	0,0	38,3
	2 (%)	21,4	0,0	0,0	19,5
	3 (%)	9,3	15,4	0,0	9,7
	4 (%)	3,6	0,0	0,0	3,2
	5 (%)	2,9	0,0	0,0	2,6
	6 (%)	1,4	0,0	0,0	1,3
Nº tumores cadena izquierda	0 (%)	27,9	53,8	0,0	29,9
	1 (%)	27,9	7,7	0,0	26
	2 (%)	24,3	15,4	100	23,4
	3 (%)	12,1	7,7	0,0	12,3
	4 (%)	5,0	0,0	0,0	4,5
	5 (%)	2,1	7,7	0,0	2,6
	7 (%)	0,7	0,0	0,0	0,6
	8 (%)	0,0	7,7	0,0	0,6

En gatas se observa que el número de tumores más frecuente por cadena es de un tumor, con un máximo de 3-4 tumores por cadena, a diferencia de perras donde pueden observarse casos con un mayor número de tumores (5-8) (Tabla 22).

Tabla 22. Número de tumores en gatas en cadena izquierda y derecha según si es primer diagnóstico o primera recidiva

Gatas		1 ^{er} diagnóstico (n=16)	1 ^a recidiva (n=2)	Total
Nº tumores cadena derecha	0 (%)	37,5	0,0	33,3
	1 (%)	50,0	50,0	50,0
	2 (%)	6,3,0	0,0	5,6
	3 (%)	6,3,0	50,0	11,1
Nº tumores cadena izquierda	0 (%)	37,5	100,0	44,4
	1 (%)	31,3	0,0	27,8
	2 (%)	12,5	0,0	11,1
	3 (%)	6,3	0,0	5,6
	4 (%)	12,5	0,0	11,1

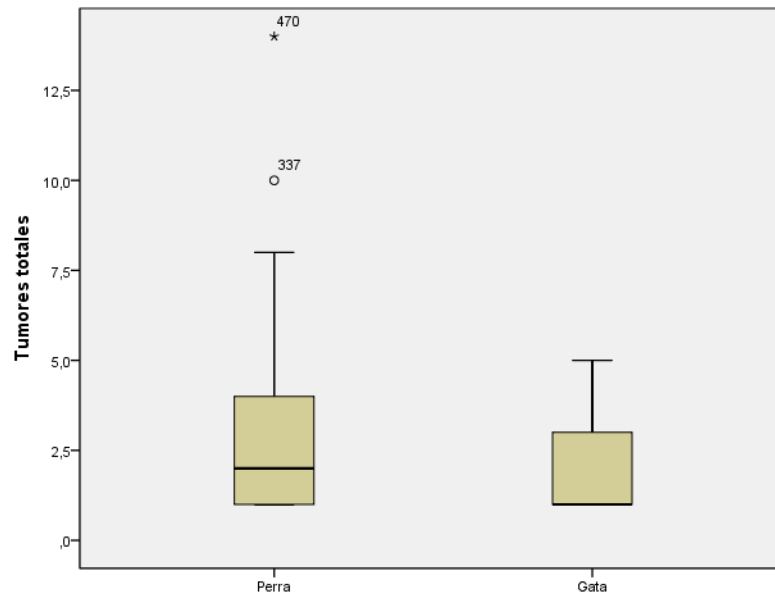
Por lo tanto, en el primer diagnóstico, el número mínimo de TM en perras es 1 y el máximo 14, con una mediana (cuartil 2 o percentil 50) de 2 tumores y en gatas el mínimo es 1 y el máximo 5, con una mediana de 2 tumores también, observándose una diferencia significativa en el número de TM diagnosticados en perras comparado con gatas ($p=0,041$). En la primera recidiva, encontramos un número de tumores similares al primer diagnóstico tanto en perras como en gatas (perros $p=0,299$; gatas $p=0,936$), aunque no se encuentran diferencias significativas (Tabla 23 y Figura 2).

Tabla 23. Número total de tumores en primer diagnóstico y primera recidiva en perras y gatas

	Perras						Gatas						p
	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	
1 ^{er} diagnóstico	140	1	1	2	4	14	16	1	1	2	3,5	5	0,040 ^{MW}
1 ^a recidiva	13	1	1	2	3	8	2	1	1	2	3	3	0,857 ^{MW}
Total	140	1	1	2	4	14	16	1	1	1	3	5	0,041 ^{MW}
p	0,299 ^{MW}						0,936 ^{MW}						

MW: significación estadística según prueba de Mann-Whitney ($p=0,040$)

Figura 2. Distribución del número de TM totales en perras y gatas



En cuanto al tamaño del tumor hacemos una clasificación entre animales que presentan tumores de tamaño mediano o superior ($\geq 0,5$ cm en perras y $\geq 0,5$ cm en gatas) y animales que presentan tumores de tamaño inferior, tanto en el primer diagnóstico, como en la primera y segunda recidiva. En el primer diagnóstico, de las 132 perras el 31,1% presenta un tamaño mediano o superior, a diferencia de gatas en las que de las 16 presentan el 50%, observando un mayor número de paciente felinos con tumores de mayor tamaño que en perras (no se encuentran diferencias significativas, $p=0,128$), el cual está relacionado con el grado de malignidad del TM según establece Sorenmo et al. (2009) (Tabla 24).

Tabla 24. Tumores mamarios de tamaño mediano o superior en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva según la especie

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	132	31,1	68,9	16	50	50	0,128 ^{x2}
1^a recidiva	11	36,4	63,6	-	-	-	nc
2^a recidiva	1		100	-	-	-	nc
Total	144	31,3	68,8	16	50	50	0,131^{x2}
p	0,643 ^{RV}			nc			

X2: significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson; RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

Hemos determinado en este estudio el número de TM adheridos y ulcerados, aunque no se encuentran diferencias significativas ni entre especies ni entre diagnósticos (Tablas 25 y 26).

Tabla 25. Perros y gatas con TM ulcerados en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	110	7,3	92,7	14	21,4	78,6	0,121 ^{RV}
1^a recidiva	6	16,7	83,3	-	-	-	nc
2^a recidiva	1	0	100	-	-	-	nc
Total	117	7,7	92,3	14	21,4	78,6	0,136 ^{RV}
p	0,701 ^{RV}			nc			

RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

Tabla 26. Perros y gatas con TM adheridos en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	107	24,3	75,7	13	30,8	69,2	0,618 ^{RV}
1^a recidiva	5	20	80	-	-	-	nc
2^a recidiva	1	100	0	-	-	-	nc
Total	113	24,8	75,2	13	30,8	69,2	0,645 ^{RV}
p	0,238 ^{RV}			nc			

RV: significación estadística según prueba de Razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

Es de rutina establecer el estadio clínico en nuestros pacientes con TM mediante el uso del sistema TMN modificado, ya que nos permite clasificar a los pacientes y aportar información importante sobre el pronóstico, presentándose en este caso una diferencia significativa en el número de gatas que presentan estadio clínico superior a I con un 66,7% en comparación al 31% en perras ($p=0,017$). Así mismo y en relación con el estadio clínico, encontramos una diferencia significativa entre perras y gatas en relación con el número de pacientes que desarrollan TM malignos ($p=0,010$), ya que se observa un mayor número de gatas con TM malignos (86,7%, $n=15$), en comparación con perras (51,6%, $n=124$) (Tablas 27 y 28).

Tabla 27. Estadio clínico superior a I en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	100	31,0	69,0	12	66,7	33,3	0,017 ^{RV}
1^a recidiva	3	66,7	33,3	-	-	-	nc
2^a recidiva	1	0	100,0	-	-	-	nc
Total	104	31,7	68,3	12	66,7	33,3	0,019^{RV}
p	0,313 ^{RV}			nc			

RV: Significación estadística según prueba Razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

Tabla 28. Perros y gatas con TM malignos en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	124	51,6	48,4	15	86,7	13,3	0,010 ^{x2}
1^a recidiva	13	69,2	30,8	1	100,0	0,0	nc
2^a recidiva	1	0,0	100,0	-	-	-	nc
Total	138	52,9	47,1	16	87,5	12,5	0,008^{x2}
p	0,220 ^{RV}			>0,999 ^{RV}			

X2: significación estadística según prueba de Chi-cuadrado de Pearson; RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

Respecto a los pacientes que presentan metástasis, no se encuentran diferencias significativas entre especies, ni entre primer diagnóstico, primera y segunda recidiva (Tabla 29).

Tabla 29. Metástasis en el primer diagnóstico, primera y segunda recidiva

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1^{er} diagnóstico	88	6,8	93,2	10	10	90	0,724 ^{RV}
1^a recidiva	6	0	100	-	-	-	nc
2^a recidiva	1	0	100	-	-	-	nc
Total	95	6,3	93,7	10	10	90	0,675^{RV}
p	0,622 ^{RV}			nc			

RV: significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

De la información extraída con respecto a los pacientes sometidos a cirugía, obtenemos un elevado porcentaje de pacientes que se someten a una sola cirugía tanto en el primer diagnóstico, como en la primera recidiva. Por tanto, observamos la afectación tumoral en un número limitado de mamas o solo a una cadena mamaria (Tabla 30).

Tabla 30. Número de cirugías en primer diagnóstico, primera y segunda recidiva en perras y gatas

		1 ^{er} diagnóstico (%)	1 ^a recidiva (%)	2 ^a recidiva (%)
Perras	Pendiente de 1 ^a cirugía	19,0	23,1	0,0
	1 ^a cirugía	80,3	61,5	100,0
	2 ^a cirugía	0,7	15,4	0,0
	n	137	13	1
Gatas	Pendiente de 1 ^a cirugía	6,7	50,0	-
	1 ^a cirugía	93,3	50,0	-
	2 ^a cirugía	0,0	0,0	-
	n	15	2	0

Tras realizar el diagnóstico en los pacientes el tiempo que transcurre hasta la cirugía es corto, siendo en perras la mediana de 12 días y en gatas de 11 días (Figura 3 y Tabla 31).

Figura 3. Tiempo entre diagnóstico y cirugía (días) según la especie

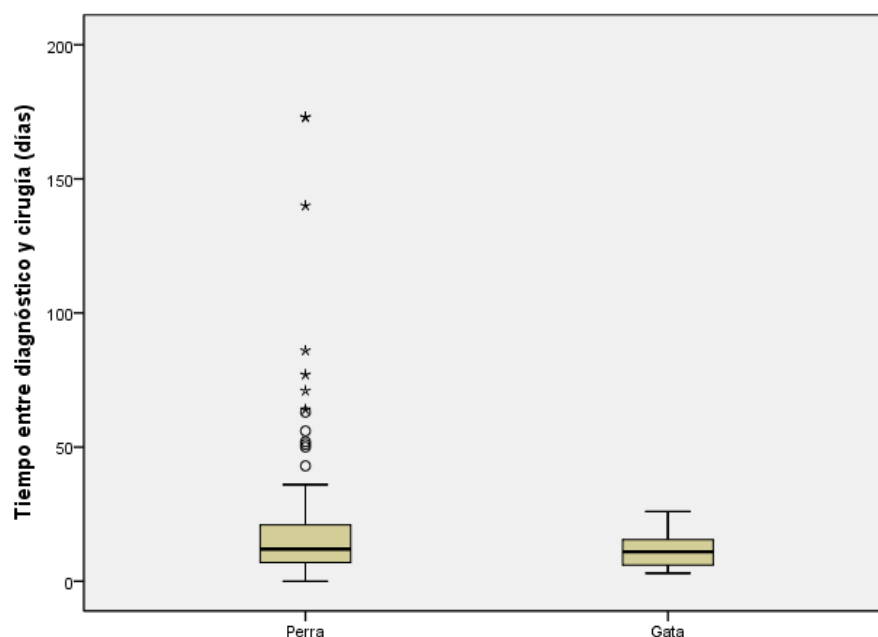


Tabla 31. Tiempo transcurrido entre diagnóstico y cirugías en perras y gatas

	Perra						Gata						p
	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	n	min	Q1	Q2	Q3	Max	
1^{er} diagnóstico	109	0	7	12	21	173	15	3	6	11	15,5	26	0,299 ^{MW}
1^a recidiva	10	0	9	12	14	81	-	-	-	-	-	-	nc
p	0,935 ^{MW}						nc						

MW: significación estadística según prueba de Mann-Whitney; nc: no calculable.

El tratamiento de elección en los TM es el quirúrgico, y en este estudio evaluamos el número de TM extirpados en la primera y segunda cirugía, correspondiendo normalmente la primera a un lado de la cadena mamaria y la segunda al lado contrario. En perras se observa que el número de tumores más habitual extirpado es 5, tanto en la primera como en la segunda cirugía. No se encuentran diferencias significativas entre nódulos retirados entre la primera y segunda cirugía. En gatas no hay segunda cirugía y hay muy pocos pacientes como para establecer un buen resultado (Tabla 32).

Tabla 32. Número de nódulos extirpados según la especie

Especie	Cirugía	\bar{X}	min	Q1	Q2	Q3	Max	n	p
Perra	1 ^a	4,21	1	3	5	5	8	109	0,385 ^{MW}
	2 ^a	3,75	1	2,5	4,5	5	5	8	
Gata	1 ^a	4,93	4	5	5	5	5	14	nc
	2 ^a	-	-	-	-	-	-	-	

MW: significación estadística según prueba de Mann-Whitney; nc: no calculable

La administración de quimioterapia se utiliza en aquellos pacientes que presentan TM malignos invasivos, con riesgo de metástasis y recurrencia, tal y como se determina en la Tabla 16, donde encontramos en perras una diferencia significativa ($p=0,006$) en el incremento del uso de quimioterapia conforme aumenta el número de cirugías en el paciente. En gatas no encontramos diferencias significativas, así como tampoco comparando el uso de quimioterapia entre perras y gatas (Tabla 33).

Tabla 33. Administración de quimioterapia adyuvante según la especie

	Perras			Gatas			p
	n	Sí (%)	No (%)	n	Sí (%)	No (%)	
1ª cirugía	110	2,7	97,3	14	14,3	85,7	0,097 ^F
2ª cirugía	9	11,1	88,9	1	0	100	1,000 ^F
3ª cirugía	3	66,7	33,3	-	-	-	nc
Total	110	4,9	95,1	14	13,3	86,7	0,213^F
p	0,006 ^{RV}			>0,999 ^F			

F: significación estadística según prueba de Fisher; RV: significación estadística según prueba razón de verosimilitudes; nc: no calculable.

5. Conclusiones

En base a los resultados de nuestro estudio se ha llegado a las siguientes conclusiones:

PRIMERA. La recopilación diaria de información de tumores de mama en el servicio de Oncología mediante el uso de la base de datos ha permitido cumplir con los objetivos del TFG, ya que los resultados nos permiten establecer diferencias significativas entre perras y gatas.

SEGUNDA. Analizando el número de pacientes, se observa un número bajo de casos en gatas. Esto nos puede llevar a varias conclusiones, que acudieron pocos pacientes a consulta, que los propietarios de gatas no estuvieran informados acerca de esta patología o que los TM sean menos frecuentes en gatas que en perras.

TERCERA. Tras observar los resultados se deduce que en gatas se diagnostican tumores de mama de mayor tamaño, mayor malignidad y a edades más avanzadas que en las perras. Además, en el caso de perras encontramos que el tamaño del tumor y la malignidad están asociados.

CUARTA. En cuanto a las recidivas en los tumores de mama, no son muy frecuentes, resolviéndose la patología con un solo tratamiento quirúrgico.

Conclusions

Taking into account the results of our study, we have obtained the following conclusions:

FIRST. The daily collection of information on mammary tumors in the Oncology service through the use of the database has made it possible to meet the objectives of the TFG, since the results allow us to establish significant differences between female dogs and female cats.

SECOND. Analysing the number of patients, a low number of cases in female cats is observed. This can lead us to several conclusions, that few patients attended the consultation, that cat owners were not informed about this pathology or that mammary tumors are less frequent in female cats than in female dogs.

THIRD. After observing the results, in female cats it is deduced that mammary tumors are diagnosed with a larger size, greater malignancy and at older ages than in the case of bitches. Besides, in the case of female dogs we found a relationship between size of tumor and malignancy.

FOURTH. As for the recurrences in mammary tumors, they are not very frequent, solving the pathology with a single surgical treatment.

6. Valoración personal

La realización de este estudio me ha permitido profundizar y adquirir más conocimientos sobre los tumores de mama, una patología muy frecuente en la consulta de Oncología. Me gustaría agradecer al HVUZ, ya que he podido disponer de datos reales de todos los pacientes que acuden con esta patología y poder sacar mis propios resultados.

Por otra parte, me gustaría agradecer enormemente el gran trabajo y tiempo dedicado del profesor Nacho de Blas. Gracias a sus conocimientos en análisis de datos hemos podido obtener diferentes resultados necesarios para la realización del estudio, sin los cuales no se podría haber llevado a cabo.

Finalmente, me gustaría agradecer de manera especial a la profesora M^a Carmen Aceña Fabián por permitirme realizar el TFG en una especialidad que tanto me gusta, estar en todo momento siempre que lo he necesitado y ayudarme en la realización de este trabajo aportando sus conocimientos en la especialidad.

7. Bibliografía

Anderson, D. (2014). "Mammary tumours in the dog and cat (part 2): surgical management". *Companion Animal*, 19(12), pp. 648-653. DOI: 10.12968/coan.2014.19.12.648

- Augusto, M. (2014). "Mammary tumours in the dog and cat: part 1". *Companion Animal*, 19(9), pp. 448-452. DOI: 10.12968/coan.2014.19.9.448
- Borge, K. S., Børresen-Dale, A. L. y Lingaas, F. (2011). "Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour". *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(4), pp. 241-250. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2010.00250.x
- Brunetti, B., Bacci, B., Angeli, C., Benazzi, C. y Muscatello, L. V. (2020). "p53, ER, and Ki67 Expression in Canine Mammary Carcinomas and Correlation With Pathological Variables and Prognosis". *Veterinary Pathology*, 58(2), pp. 1-7. DOI: 10.1177/0300985820973462
- Burrai, G. P., Gabrieli, A., Moccia, V., Zappulli, V., Porcellato, I., Brachelente, C., Pirino, S., Polinas, M. y Antuofermo, E. (2020). "A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study". *Animals*, 10(9), 1687. DOI: 10.3390/ani10091687
- Chang, C.-C., Tsai, M.-H., Liao, J.-W., Chan, J. P.-W., Wong, M.-L. y Chang, S.-C. (2009). "Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), pp. 391-396. DOI: 10.2460/javma.235.4.391
- Chang, S. C., Chang, C. C., Chang, T. J. y Wong, M. L. (2005). "Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002)". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 227, pp. 1625-1629. DOI: 10.2460/javma.2005.227.1625
- Clemente, M., Pérez-Alenza, M. D. y Peña, L. (2010). "Metastasis of Canine Inflammatory versus Non-Inflammatory Mammary Tumours". *Journal of Comparative Pathology*, 143(2-3), pp. 157-163. DOI: 10.1016/j.jcpa.2010.02.002
- Clemente, M., Pérez-Alenza, M. D., Illera, J. C. y Peña, L. (2009). "Histological, Immunohistological, and Ultrastructural Description of Vasculogenic Mimicry in Canine Mammary Cancer". *Veterinary Pathology*, 47(2), pp. 265-274. DOI: 10.1177/0300985809353167
- Coleman, W. B. y Anders, C. K. (2017). "Discerning Clinical Responses in Breast Cancer Based On Molecular Signatures". *The American Journal of Pathology*, 187(10), pp. 2199-2207. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.002

- Diesel, G., Brodbelt, D. y Laurence, C. (2010). "Survey of veterinary practice policies and opinions on neutering dogs". *Veterinary Record*, 166(15), pp. 455-458. DOI:10.1136/vr.b4798
- Ferreira, E., Bertagnolli, A. C., Cavalcanti, M. F., Schmitt, F. C. y Cassali, G. D. (2009). "The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours". *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), pp. 230-235. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x
- Gedon, J., Wehrend, A., Failing, K. y Kessler, M. (2020). "Canine mammary tumours: Size matters-a progression from low to highly malignant subtypes". *Veterinary and Comparative Oncology*, 1-7. DOI: 10.1111/vco.12649
- GEVONC, AVEPA. (2014). *Guía de actuación en los tumores mamarios caninos*. Disponible en: <https://www.institutovoc.com/wp-content/uploads/2014/03/GU%C3%8DA-DE-ACTUACI%C3%93N-EN-LOS-TUMORES-MAMARIOS-CANINOS-1.pdf> [Consultado 03-05-2021].
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R. y Zappulli, V. (2011). "Classification and Grading of Canine Mammary Tumors". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 117-131. DOI: 10.1177/0300985810393258
- Goldschmidt, M. H., Peña, L. y Zappulli, V. (2017). *Tumors of the Mammary Gland. In Tumors in Domestic Animals* (5ª ed), Meuten, D.J., Ed., IA, USA, pp. 723-765.
- Hermo, G. A., Turic, E., Angelioc, D., Scursoni, A. M., Gomez, D. E, Gobello, C. y Alonso, D. F. (2011). "Effect of adjuvant perioperative desmopressin in locally advanced canine mammary carcinoma and its relation to histologic grade". *Journal of the American Animal Hospital Association*, 47, pp. 21-27. DOI: 10.5326/JAAHA-MS-5509
- Hsu, W.-L., Huang, H. M., Liao, J.-W., Wong, M.-L, y Chang, S.-C. (2009). "Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene". *The Veterinary Journal*, 180(1), pp. 116-123. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.10.013
- Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R. y Sasaki, N. (1996). "Prognosis of Malignant Mammary Tumor in 53 Cats". *The Journal of Veterinary Medical Science*, 58(8), pp. 723-726. DOI:10.1292/jvms.58.723
- Kalluri, R. y Weinberg, R. A. (2009). "The basics of epithelial-mesenchymal transition". *Journal of Clinical Investigation*, 119(6), pp. 1420-1428. DOI: 10.1172/JCI39104

- Klopfleisch, R., Klose, P. y Gruber, A. D. (2010). "The Combined Expression Pattern of BMP2, LTBP4, and DERL1 Discriminates Malignant From Benign Canine Mammary Tumors". *Veterinary Pathology*, 47(3), pp. 446-454. DOI: 10.1177/0300985810363904
- Klopfleisch, R., von Euler, H., Sarli, G., Pinho, S.S., Gärtner, F., y Gruber, A. D. (2010). "Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 98-116. DOI: 10.1177/0300985810390826
- Kristiansen, V. M., Nødtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, T. J., Grotmol, T. y Sørenmo, K. (2013). "Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Benign Mammary Tumors and Hyperplastic Lesions: A Randomized Controlled Clinical Trial". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(4), pp. 935-942. DOI: 10.1111/jvim.12110
- Kristiansen, V. M., Peña, L., Díez Córdova, L., Illera, J. C., Skjerve, E., Breen, A. M., Cofone, M. A., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M. y Sørenmo, K. U. (2015). "Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30(1), pp. 230-241. DOI:10.1111/jvim.13812
- MacEwen, E. G., Hayes, A. A., Harvey, H. J., Patnaik, A. K., Mooney, S. y Passe, S. (1984). "Prognostic factors for feline mammary tumors". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 185(2), pp. 201-204.
- Marconato, L., Lorenzo, R. M., Abramo, F., Ratto, A. y Zini, E. (2008). "Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs". *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(2), pp. 90-101. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2007.00143.x
- Martín de las Mulas, J., Ordás, J., Millán, Y., Fernández-Soria, V. y Ramón y Cajal, S. (2003). "Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study". *Breast Cancer Research and Treatment*, 80(3), pp. 363-367. DOI: 10.1023/a:1024929730165
- Matos, A. J. F. y Santos, A. A. (2015). "Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours: Part 1. Proliferation, apoptosis and DNA repair". *The Veterinary Journal*, 205(2), pp. 136-143. DOI: 10.1016/j.tvjl.2015.02.004

- McNeill, C. J., Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Gibeon, L., Durham, A. C., Barber, L. G., Baez, J. L. y Overley, B. (2009). "Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), pp. 123-129. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x
- Moe, L. (2001). "Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds". *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, pp. 439-443.
- Morris, J. (2013). "Mammary Tumours in the Cat. Journal of Feline Medicine and Surgery". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), pp. 391-400. DOI:10.1177/1098612x13483237
- Morris, J. S., Dobson, J. M. y Bostock, D. E. (1993). "Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia". *Veterinary Record*, 133(22), pp. 539-542. DOI: 10.1136/vr.133.22.539.
- Morris, J. S., Dobson, J. M., Bostock, D. E. y O'Farrell, E. (1998). "Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms". *Veterinary Record*, 142(24), pp. 656-658. DOI: 10.1136/vr.142.24.656
- Novosad, C. A., Bergman, P. J., O'Brien, M. G., McKnight, J. A., Charney, S. C., Selting, K. A., Graham, J. C., Correa, S. S., Rosenberg, M. P. y Gieger, T. L. (2006). "Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases", *Journal of the American Animal Hospital Association*, 42(2), pp. 110-120. DOI: 10.5326/0420110
- Petrucci, G., Henriques, J., Gregório, H., Vicente, G., Prada, J., Pires, I., Lobo, L., Medeiros, R. y Queiroga, F. (2021). "Metastatic feline mammary cancer: prognostic factors, outcome and comparison of different treatment modalities - a retrospective multicentre study". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), pp. 549-556. DOI: 10.1177/1098612X20964416.
- Qiu, C. W., Lin, D. G., Wang, J. Q., Li, C. Y. y Deng, G. Z. (2008). "Expression and significance of PTEN and VEGF in canine mammary gland tumours". *Veterinary Research Communications*, 32(6), pp. 463-472. DOI: 10.1007/s11259-008-9049-7
- Queiroga, F. L., Pérez-Alenza, D., Silvan, G., Peña, L., Lopes, C. S. y Illera, J. C. (2010). "Serum and intratumoural GH and IGF-I concentrations: Prognostic factors in the outcome of canine mammary cancer". *Research in Veterinary Science*, 89(3), pp. 396-403. DOI: 10.1016/j.rvsc.2010.03.016

- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M. H. y Zappulli, V. (2017). "Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases". *Veterinary Pathology*, 54(4), pp. 571-8. DOI: 10.1177/0300985817698208
- Ressel, L., Millanta, F., Caleri, E., Innocenti, V. M. y Poli, A. (2009). "Reduced PTEN Protein Expression and Its Prognostic Implications in Canine and Feline Mammary Tumors". *Veterinary Pathology*, 46(5), pp. 860-868. DOI: 10.1354/vp.08-vp-0273-p-fl
- Rodo, A. y Malicka, E. (2008). "Immunohistochemical expression of protein p53 in neoplasms of the mammary gland in bitches". *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 11, pp. 89-95.
- Sarli, G., Preziosi, R., Benazzi, C., Castellani, G. y Marcato, P. S. (2002). "Prognostic Value of Histologic Stage and Proliferative Activity in Canine Malignant Mammary Tumors". *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 14(1), pp. 25-34. DOI: 10.1177/104063870201400106
- Schneider, R., Dorn, C. R. y Taylor, D. O. (1969). "Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival". *Journal of the National Cancer Institute*, 43(6), pp. 1249-1261. DOI: 10.1093/jnci/43.6.1249
- Simon, D., Schoenrock, D., Baumgärtner, W. y Nolte, I. (2006). "Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), pp. 1184-1190. DOI: 10.1892/0891-6640(2006)20[1184:patimm]2.0.co;2
- Simon, D., Schoenrock, D., Nolte, I., Baumgärtner, W., Barron, R. y Mischke, R. (2009). "Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome". *Veterinary Clinical Pathology*, 38(4), pp. 521-528. DOI: 10.1111/j.1939-165X.2009.00150.x
- Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V. y Goldschmidt, M. H. (2010). "Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 85-97. DOI: 10.1177/0300985810389480
- Sorenmo, K. U., Durham, A. C., Radaelli, E., Kristiansen, V., Peña, L., Goldschmidt, M. H. y Stefanovski, D. (2019). "The estrogen effect; clinical and histopathological evidence of dichotomous influences in dogs with spontaneous mammary carcinomas". *PLoS ONE*, 14(10), e0224504. DOI: 10.1371/journal.pone.0224504

- Sorenmo, K. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A. M., Langeland, M., Mongil, C. M., Grondahl, A. M., Teige, J. y Goldschmidt, M. H. (2009). "Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence". *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), pp. 162-72. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x
- Sorenmo, K. U., Shofer, F. S. y Goldschmidt, M. H. (2000). "Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14(3), pp. 266-70. DOI: 10.1892/0891-6640(2000)014<0266:eosato>2.3.co;2
- Sorenmo, K. U., Worley, D. R. y Zappulli, V. (2020). "Tumors of the Mammary Gland". En: Vail, D. M., Thamm, D. H. y Liptak, J. M. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. St Louis: Elsevier, pp. 604-625.
- Spain, C. V., Scarlett, J. M. y Houpt, K. A. (2004). "Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(3), pp. 380-387. DOI: 10.2460/javma.2004.224.380
- Stratmann, N., Failing, K., Richter, A. y Wehrend, A. (2008). "Mammary tumour recurrence in bitches after regional mastectomy", *Veterinary Surgery*, 37(1), pp. 82-86. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2007.00351.x
- Yakunina, M. N. y Treshalina, E. M. (2011). "Systemic taxotere chemotherapy for metastatic tumor pleurisy in cats with spontaneous breast cancer". *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 150(5), 642-644. DOI: 10.1007/s10517-011-1211-5
- Yam, C., Mani, S. A. y Moulder, S. L. (2017). "Targeting the Molecular Subtypes of Triple Negative Breast Cancer: Understanding the Diversity to Progress the Field". *The Oncologist*, 22(9), pp. 1086-1093. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0095
- Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K. y Sugiyama, M. (1996). "Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours", *Journal of Small Animal Practitioners*, 37(10), pp. 462-464. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1996.tb01740.x

8. Anexo: Ficha de tumores de mama

Consulta de Oncología

Tumores de mama

Historia nº:	Fecha:	Especie:
Raza:	Nombre:	Fecha nacimiento:
		Sexo:

Examen físico general/ condición corporal

Historial previo de neoplasias

Historial reproductivo:

Tratamientos hormonales (tipo, duración)

Nº ciclos anteriores (nº celos /año)

Partos

Edad 1ª camada

OHT

Piometra

Pseudogestaciones

Lesiones ovario/útero

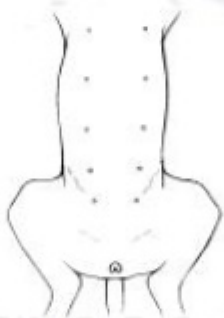
Examen físico de la neoplasia:

Localización y tamaño

Adherencia a piel o fascias

Presencia de lesión cutánea o ulceración

Tiempo de crecimiento



Exploración linfonodos axilares e inguinales:

Radiografías de tórax:

Ecografía de abdomen:

Estadio clínico:

Citología

Miguel Dervet 177
50013 Zaragoza (España)
976-761-633 • hcv@unizar.es

unizar.es