



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
METODOLOGÍA.....	3
OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN.....	4
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	4
<u>GENERALIDADES TUMORES DE MAMA</u>	4
<u>ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO</u>	5
<u>ABORDAJE DIAGNÓSTICO</u>	8
<u>ESTADIAJE CLÍNICO</u>	11
<u>TRATAMIENTO</u>	14
<u>DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO</u>	19
<u>CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA</u>	20
<u>SEGUIMIENTO</u>	21
<u>PRONÓSTICO</u>	21
<u>CASOS PRÁCTICOS</u>	25
CONCLUSIONES.....	26
CONCLUSIONS.....	27
VALORACIÓN PERSONAL.....	28
AGRADECIMIENTOS.....	28
BIBLIOGRAFÍA.....	29
ANEXOS.....	33

RESUMEN

Mi propuesta se basa en un estudio bibliográfico de los tumores mamarios caninos (**TMC**) que suponen la segunda neoplasia más frecuente en las hembras de la especie canina llegando a constituir entre el 20 y el 50% de todos los tumores en el perro. Su incidencia varía en función de la edad, siendo mayor en hembras enteras de edad avanzada, la mayoría de los estudios coinciden en una edad media de aparición de 11 años. Su origen es multifactorial, influyendo factores genéticos y hormonales.

Hasta el momento la mejor forma de prevenir el desarrollo de TMC es la realización de ovariectomía a edades tempranas, realizándose antes del primer celo, la probabilidad de desarrollar TMC disminuye al 0,05%.

El tratamiento de elección para los tumores mamarios es la cirugía previo estadiaje clínico y su diagnóstico definitivo se basa en la clasificación histopatológica que se obtenga de la biopsia obtenida de la cirugía.

El pronóstico estará determinado por el tipo histológico y el grado histológico de malignidad y por una serie de marcadores tumorales como son: receptores de hormonas sexuales, índice mitótico (AgNOR, Ki-67 y PCNA), expresión HER-2/neu, BRCA1, p53 y E-cadherina, los cuales nos indicarán si la evolución del proceso será favorable o desfavorable.

Una vez conocido el diagnóstico histopatológico y en su caso los factores pronósticos, se podrá dar paso a la elección del protocolo de seguimiento o de tratamiento adyuvante más adecuado para cada caso.

ABSTRACT

My proposal is based on a bibliographic study of malignant canine mammary tumors (TMC) representing the second highest neoplasia frequently found in female canine species and constituting between 20 and 50 % of all tumors in dogs. This incidence varies as a function of age, the majority occurring in females of advanced age, and the majority of which coincide with an appearance at an average age of 11 years. Their origin is multifaceted and is influenced by both genetic and hormonal factors.

To date, the best manner of preventing the development of TMC is to perform an ovarian hysterectomy at an early age, carried out before the first estrous cycle, and leading to a decreased probability of tumor development of 0.05%.

This elective treatment for mammary tumors is the preliminary clinical stage and its diagnostics are based on the histopathology classification that can be obtained from a biopsy during surgery.

The prognosis will be determined by the type of histology and the histology grade of malignancy and by a series of tumor markers such as: the state of the sexual hormone receptors, mitosis indices (AgNOR, Ki-67 and PCNA), and factors such as evidence of HER-2/neu, BRCA1, E-cadherin. These markers indicate whether the progress of the treatment procedures will be favourable or unfavourable.

When the diagnostic histopathology and the prognostic factors are known, it would be possible to create the most effective follow-ups pertaining to protocol election and adjuvant treatment for each case.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer ha aumentado en la población considerablemente durante los últimos tiempos siguiendo una tendencia a aumentar en los próximos años, siendo enfermedades graves que pueden conducir a la muerte del individuo afectado, sea de la especie humana o de cualquier otra especie animal, como la especie canina [1,2,3].

Las neoplasias de la glándula mamaria son una de las neoplasias más comunes en las hembras de la especie canina y son muy similares a aquellas que se producen en humanos aunque su incidencia es tres veces mayor [4].

La glándula mamaria, con excepción de la piel, es el sitio más común para la presentación de neoplasias en hembras; constituye entre el 25 y el 50% de la presentación en general de éstas y el 82% de las del tracto reproductivo [5,7].

Las neoplasias mamarias se presentan más en hembras (97-100%) que en machos (0-3%) y son más susceptibles hembras no ovariectomizadas en edad avanzada. La ovariectomía (OVH) temprana tienen un efecto protector para el desarrollo de la tumorigénesis [5,7].

El método diagnóstico de elección es el estudio histopatológico siendo el tratamiento de elección la resección quirúrgica, previo estadiaje clínico. Por último, el pronóstico depende del tipo y grado histológico [6,7].

METODOLOGÍA

Para la realización de la revisión bibliográfica he utilizado diferentes herramientas de búsqueda. Entre ellas utilicé libros de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, artículos y libros prestados por mi tutora M^a Carmen Aceña, y algunos prestados de la biblioteca particular de amigos veterinarios de profesión de la Clínica Parque Bruil de Zaragoza, así como libros míos de Oncología Veterinaria que adquirí por propio interés. También realicé búsquedas de artículos en bases de datos científicas como “Pubmed” y “Alcorze” y de la

plataforma científica de conocimiento de AVEPA (Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales).

Así mismo, he revisado casos clínicos de perras con tumores mamarios proporcionados por el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza gracias a su base de datos y la información adquirida para el presente trabajo con el fin de comprobar el enfoque práctico y clínico de estas neoplasias.

OBJETIVOS Y JUSTIFICACIÓN

El principal **objetivo** de este trabajo ha sido hacer una revisión bibliográfica lo más actual posible sobre los tumores mamarios en perras, todo ello con el fin de:

- Conocer con profundidad la presentación de este tipo de neoplasias en la perra
- Comprender la etiología de la enfermedad y los factores que hacen que se desarrolle
- Ampliar conocimientos sobre los síntomas, diagnóstico y tratamientos disponibles para cada caso con el fin de conocer perfectamente los protocolos de actuación para proporcionar a nuestros pacientes la mayor calidad de vida posible
- Profundizar sobre la importancia de medidas preventivas, controles y exámenes clínicos periódicos a los pacientes caninos con el fin de evitar situaciones críticas

Dada la creciente preocupación de los propietarios por sus mascotas han aumentado los estudios y las investigaciones para recopilar toda la información que pueda ser de utilidad para el cuidado de la salud de las mismas y más concretamente sobre las enfermedades neoplásicas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

GENERALIDADES TUMORES DE MAMA

Una neoplasia es un crecimiento descontrolado de las células cuando fallan los mecanismos de control del ciclo celular. Está caracterizada porque las células neoplásicas escapan de los límites normales de la división celular, llegan a ser independientes de estimuladores externos de crecimiento y factores inhibitorios, y pierden su susceptibilidad a señales apoptósicas, esto resulta en un desbalance entre la división celular y la muerte celular y un aumento neto en el tamaño del tumor [5].

Las neoplasias en general, incluyendo las variedades benignas y malignas difieren de otros tipos de crecimiento tisulares en al menos cuatro aspectos : **no tienen un fin determinado**, lo cual significa que no tienen una utilidad determinada para el huésped ; tienden a ser **atípicos**, es decir, que sus patrones microscópicos y sus células individuales son estructuralmente y funcionalmente anormales, en diferentes grados; tienden a ser **autónomos**, esto es,

pretenden escapar de los controles que regulan el crecimiento ; y tienden a ser **agresivos** [5,30].

Si bien, todos los cánceres presentan un crecimiento rápido e indefinido, existen distintas formas de crecimiento que conllevan diferente agresividad. Las masas mamarias son un motivo de consulta muy frecuente en la clínica de pequeños animales, siendo el primero del sistema reproductivo [5,6].

El diagnóstico apropiado y el tratamiento temprano de los tumores mamarios caninos son cruciales para aumentar la supervivencia del animal. En la actualidad en las perras que viven en ámbitos urbanos, los propietarios al acariciar en el abdomen a sus mascotas o el propio veterinario en revisiones rutinarias o visitas por otros motivos, detectan de manera precoz la presencia de tumores de mama. En ocasiones éstos cuentan con unos pocos milímetros de tamaño, lo cual mejora el pronóstico de los mismos [7,8].

En ámbitos rurales en los que el contacto de las mascotas con sus propietarios es escaso, éstas suelen presentar tumores de un mayor tamaño en comparación con los anteriores. En muchos de estos casos no los ven a simple vista hasta que poseen un tamaño considerable lo que empeora el pronóstico y dificulta también la extirpación quirúrgica [7, 8,9].



Imagen 1 y 2. Tumores mamarios en perras

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de estos tumores es **multifactorial**, siendo los principales factores de riesgo la **edad** y la exposición a **hormonas** (endógenas y exógenas). Entre otros factores se incluyen la dieta, la obesidad en los primeros años de vida, factores genéticos (mutaciones gen p53, BRC1) y raza [6,7].

1. **EDAD:** Principales edades de aparición de forma natural de los tumores mamarios tienen lugar entre los **8 y 11 años**. Los animales jóvenes tienen una incidencia mayor de tumores benignos que los animales de más edad [10,11].

2. FACTORES HORMONALES: La exposición a hormonas endógenas en edades tempranas es una causa importante en el desarrollo de tumores mamarios en los perros, sobre todo durante los dos primeros ciclos. Los tumores mamarios poseen receptores de estrógenos, progestágenos y andrógenos. Los niveles altos de dichas hormonas tanto en plasma como en el tejido mamario tumoral son significativamente más altos en los tumores malignos que en los benignos y displasias [14].

La **esterilización temprana**, supone un efecto protector frente a los tumores mamarios: antes del primer celo reduce el riesgo al 0.05%, si se realiza entre el primer y segundo celo esta cifra aumenta al 8% y después de los dos años al 26% [11,12].

No se ha demostrado una mayor relación entre la esterilización antes del primer celo y el desarrollo de incontinencia urinaria. Este riesgo es mayor en ovariectomías (OVH) /ovariectomías practicadas en perras menores de 3 meses de edad, por lo que se recomienda la esterilización de hembras mayores de 3 meses y menores de 1 año [11, 12, 13].

Por otro lado, la **esterilización a edades adultas** (cuando el tumor aparece clínicamente) no parece tener valor preventivo frente al tumor mamario, aunque si previene la aparición de tumores benignos, así como patologías uterinas y ováricas (hiperplasia endometrial quística, piometras, hemometras, mucometras, hidrometras, tumores ováricos). Otros factores reproductivos como la irregularidad en los ciclos, pseudogestaciones, gestaciones o edad del primer parto no se ha podido comprobar que influyan de manera significativa en el riesgo de padecer este tipo de tumores [13].

Otro factor estudiado en relación con la tumorigénesis es el número de gestaciones, se observa una mayor incidencia de neoplasias mamarias en perras nulíparas o con pocas camadas en comparación con las hembras que han tenido camadas numerosas o que han sido empleadas de forma intensiva para la cría desde una temprana edad [14,15].

- **Estrógenos y Progesterona:** Estudios realizados identificaron receptores de estrógenos y progesterona en los tumores de mama (en un 50% para los malignos y en un 70% para los benignos). Así, se muestra una relación hormono-dependiente en el desarrollo de la tumorigénesis. Por otro lado el efecto de OVH temprana, son indicativos de lo anterior. Este tipo de receptores representan un blanco terapéutico racional en el tratamiento de los tumores mamarios en caninos y humanos [6, 11,14].

- **Prolactina:** En caninos se ha encontrado una asociación positiva entre los altos niveles de la hormona prolactina y el crecimiento neoplásico de la glándula mamaria. Igualmente se ha comprobado que el mismo tejido mamario es capaz de producir localmente esta hormona tras realizar hipofisectomía [6,16].

3. FACTORES DE CRECIMIENTO: Los factores de crecimiento juegan un papel importante en el desarrollo normal del tejido mamario y neoplásico. El factor insulínico de crecimiento local (IGF-1) es el más representativo de dicho proceso, sin embargo, existen otros factores que intervienen en la tumorigénesis en los tumores mamarios, entre estos están el factor de crecimiento epidermal (EGF o FCE), factor de crecimiento de transformación o transformacional (TFG o FCT) y las proteínas relacionadas con la hormona paratiroides [14].

Algunos estudios han demostrado una asociación positiva entre el factor de crecimiento epidermal, el tamaño del tumor, grado histológico y estadio clínico, lo que contribuye a su agresividad. Así mismo, los niveles séricos y tisulares de hormona de crecimiento (GH) han resultado ser significativamente más altos en perros con tumores malignos en comparación con tumores mamarios benignos y perros normales [17].

4. FACTORES NUTRICIONALES: Las perras alimentadas con dietas ricas en grasa y los pacientes con sobrepeso (en especial en **edades tempranas**) son más susceptibles de padecer tumores mamarios, ya que en estos pacientes incrementan los niveles de estrógenos en sangre y fomentan así, la tumorigénesis. En un amplio estudio realizado en el que se investigaba la asociación entre la dieta, la conformación corporal y el riesgo a desarrollar tumores de mama, se encontró un descenso significativo a desarrollar estos tumores cuando los perros estaban delgados entre los 9 y 12 meses de edad [14,18].

Otro estudio destacó que la obesidad en el primer año de edad casi triplicaba la incidencia de tumores mamarios en perras enteras. En dicho estudio las perras con mayor ingesta de carnes rojas también tuvieron un riesgo más alto para desarrollar neoplasia mamaria [11,19].

5. FACTORES GENÉTICOS: Algunos autores han postulado afinidad en el desarrollo de esta patología por algunas razas, debido a una predisposición genética en la tumorigénesis, sin embargo, no se ha logrado determinar una mutación genética

común; lo que se ha podido demostrar es la expresión reducida del gen supresor de proliferación celular p53 y la sobreexpresión de protooncogenes como el c-ERB2 que estimulan la producción incontrolada de las células en algunos pacientes. Se encontró que dentro de los diferentes tipos de tumores existe gran coincidencia en la expresión de genes tanto en tumores humanos como en hembras caninas. En estudios de citogenética se consiguió definir que la principal anomalía cromosómica es la **aneuploidía** con un 62% de presentación en tumores de glándula mamaria en perra [11, 20,24].

- 6. FACTORES RACIALES:** Diferentes estudios muestran cierta predisposición racial para la presentación de tumores de mama, que incluyen razas puras y mestizas, indicando la presentación de un mayor riesgo en estos, para el desarrollo de dicha patología. Las razas que han sido valoradas como predispuestas a sufrir tumores mamarios incluyen caniche toy y miniatura, springer spaniel inglés, brittany spaniel, cocker spaniel, puli, setter inglés, pointers, pastor alemán, bichón maltés, yorkshire terrier y dachshund [8,14].

ABORDAJE DIAGNÓSTICO:

Para realizar un correcto diagnóstico y, posteriormente, un efectivo tratamiento es necesario efectuar primero un buen examen clínico, llevado a cabo de una manera metódica y sistemática según [5,6]:

- **AMAMNESIS:** Es el primer paso y se debe obtener información realizando preguntas como: ¿cuando apareció la masa?, ¿cuál es el ritmo de crecimiento?, manifestaciones de pseudogestación, es decir, preguntas relacionadas con el estado reproductivo (último celo, terapias hormonales, número de partos...etc.) [21,30].
- **SINTOMATOLOGÍA:** en muchas ocasiones los pacientes son llevados a consulta cuando la masa ya es evidente o cuando ya se han producido signos clínicos compatibles con metástasis. Los tumores mamarios pueden ser solitarios o múltiples nodulaciones, ubicarse en una sola glándula o en varias y puede afectar una o ambas cadenas mamarias.

Por otra parte en las perras las **glándulas mamarias caudales** se ven más frecuentemente afectadas que las craneales, esto es por la mayor cantidad de tejido mamario susceptible a dichos cambios patológicos. Los principales motivos de consulta en relación con los tumores de mama, incluyendo la presencia de masas, son [5, 14, 21]:

- Secreción mamaria de origen desconocido
- Claudicación, en especial de los miembros posteriores, asociado a presencia de metástasis
- Fatiga, tos, disnea, estertores pulmonares, entre otros signos respiratorios que se manifiestan cuando el pulmón está afectado por metástasis pulmonar

Otros motivos de consulta compatibles con tumores de mama son: pérdida de peso, anorexia, diátesis hemorrágica o problemas en la coagulación [5].

➤ **EXAMEN FÍSICO:** Se debe realizar una valoración completa de la cadena mamaria, por medio de la palpación de cada una de las glándulas. La exploración de los ganglios regionales debe realizarse para complementar la exploración del paciente. Cuando los ganglios presentan metástasis están aumentados de tamaño o tienen consistencia más dura. En estos casos el método más eficaz para evaluar y confirmar la existencia de metástasis es realizar una o varias citologías mediante la técnica de punción con aguja fina (PAF), como veremos a continuación [14, 22,23].

➤ **CITOLOGÍA:** Es uno de los métodos más utilizados para la aproximación al diagnóstico de neoplasias en la práctica veterinaria. Permite identificar la morfología celular en las neoplasias mamarias (células inflamatorias vs neoplásicas). No obstante, su uso es limitado en los tumores mamarios caninos ya que suelen ser muy heterogéneos y contienen diferentes áreas de inflamación y necrosis; por lo que es necesario al menos, tomar **4 muestras citológicas** de cada tumor para poder establecer la naturaleza del mismo (benigno/maligno) [25,32].

Sin embargo pueden ser de utilidad para diagnosticar carcinomas inflamatorios de mama. En determinadas ocasiones también puede estar indicada la PAF para descartar que no se trate de cualquier otro tipo de tumor cutáneo como pueden ser lipomas, mastocitomas, hemangiosarcomas [24].

Su eficacia es mayor en el diagnóstico de nódulos linfáticos metastásicos. Como se ha señalado anteriormente, se debe realizar en todos los ganglios aumentados de tamaño y consistencia. También se pueden llevar a cabo estudios citológicos de las secreciones mamarias para diferenciar de mastitis séptica [26].

Es importante destacar que la decisión de extirpar quirúrgicamente los tumores mamarios no va a depender del resultado citológico, ya que los tumores benignos también se deben extirpar; en definitiva, la citología puede ser útil para planificar una cirugía con mayor o menos agresividad o para descartar diagnósticos diferenciales [6, 23].

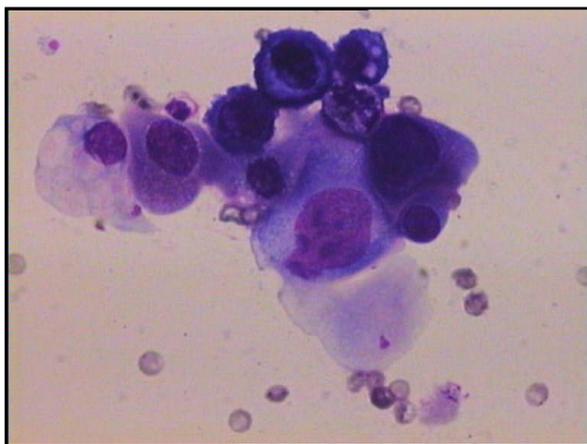


Imagen 3. Imagen microscópica de citología de un tumor mamario maligno

- **RADIOGRAFÍA Y ULTRASONOGRAFÍA:** A pesar de no ser una ayuda diagnóstica propiamente dicha, permiten evaluar el estado de algunas estructuras anatómicas que pueden estar afectadas por los tumores mamarios. Así pues, los estudios radiográficos y ecográficos están indicados para la valoración del parénquima pulmonar, los nódulos linfáticos, las estructuras óseas (como vértebras lumbares, fémur, húmero y costillas, principalmente), parénquima hepático, ya que estos son los órganos más susceptibles de metástasis. Su valoración es fundamental para realizar el estadiaje [5, 6,7].
- **LABORATORIO CLÍNICO:** Las pruebas de laboratorio, como las imágenes diagnósticas, no son efectivas para realizar el diagnóstico definitivo, pero si para valorar y evidenciar afecciones en otros órganos, evaluando especialmente su funcionabilidad y determinar el estado general de nuestro paciente [24]. Las pruebas que se deben solicitar son las de rutina (como mínimo), entre las cuales tenemos: hemograma, perfil bioquímico (incluir creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas plasmáticas, bilirrubina conjugada y no conjugada) y urianálisis [6,7].
- **HISTOPATOLOGÍA:** Esta es la técnica más valiosa y más certera para el diagnóstico y pronóstico de tumores mamarios. Esta herramienta nos facilita información de si es un tumor o no, que tipo de tumor es, si es maligno o benigno, el grado de infiltración y puede ser usado para identificar su posible recurrencia y potencial metástasis [14, 27,30].

Las muestras deben ser obtenidas por biopsia o extirpación de la masa. Es recomendable la toma de biopsia escisional como aproximación diagnóstica ya que provee tejido para la evaluación histológica completa puesto que pueden coexistir varios tipos de tumores en el interior de una sola masa e incluso puede ser terapéutica para los tumores benignos y los malignos de bajo grado [7,24]. También se recomienda

la biopsia de los ganglios linfáticos regionales para evaluación histológica con el fin de confirmar o descartar un crecimiento metastásico. La biopsia por incisión está indicada ante sospecha de carcinoma inflamatorio o carcinomatosis cutánea [5, 6,14].

Si la neoplasia es muy voluminosa es preferible remitir múltiples porciones del tumor que incluyan los límites visibles del mismo y el tránsito con el tejido aparentemente sano periférico, ya que en estas zonas se evaluará el tipo de crecimiento (expansivo o infiltrativo) y la presencia de fenómenos de embolización vascular. Es necesario extirpar y analizar todos y cada uno de los tumores presentes [28, 29,30].

ESTADIAJE CLÍNICO

El estadiaje describe la extensión anatómica de un tumor en un momento determinado en el tiempo, es decir, define cuanto se ha extendido el tumor. Para ello hay que considerar el tamaño del tumor, la profundidad a la que ha penetrado en el órgano u otros tejidos adyacentes, si ha metastatizado a nódulos linfáticos locales o regionales y cuántos de ellos están afectados, así como si se ha diseminado a órganos más distantes [6,7].

El estadiaje tiene varios propósitos [7]:

- Definir la extensión local, regional y distante de la enfermedad
- Ayudar a determinar el tratamiento óptimo
- Proveer un punto de partida en el cual se pueda evaluar una respuesta al tratamiento

Puede ser dividido en estadio clínico y grado histológico [7]:

1. **Estadio clínico:** basado en toda aquella información obtenida en el examen físico de la neoplasia, diagnóstico por imagen, etc., previo a la cirugía.
2. **Grado histológico:** añade información adicional, obtenida por examen microscópico del tumor por un patólogo; se trata de un estadiaje posquirúrgico.

CLASIFICACIÓN TNM

El sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals* (Owen, 1980) (**Tabla 1**) es uno de los más utilizados y adaptado a la medicina veterinaria [35]:

- **T** se refiere al tamaño del tumor primario
- **N** se refiere al estado de los nódulos linfáticos regionales
- **M** se refiere a la presencia o ausencia de metástasis a distancia

T	Perro > 10 kg	Perro < 10kg
T1	< 3 cm	< 2 cm
T2	3-5 cm	2-3 cm
T3	> 5 cm	>3 cm
N		
N0	No metástasis citológicas o histológicas	
N1	Metástasis citológicas o histológicas	
M		
M0	Sin metástasis detectables	
M1	Metástasis detectables	

Tabla 1. Estadio TNM para los tumores mamarios caninos adaptado de la OMS

Es fundamental conocer el **tamaño (T)** de todos los nódulos, de forma que a mayor T, peor pronóstico. La importancia de registrar los tamaños de todos los tumores mamarios radica en que, una vez se tenga el diagnóstico histopatológico, éste debe contrastarse con cada tumor mamario explorado para poder emitir un pronóstico [21].

A continuación, se debe comprobar la presencia de **metástasis regional (N)** y **a distancia (M)**. Para ello está indicada la punción con aguja fina (PAF) de los linfonódulos que se encuentren aumentados de tamaño durante la exploración física (inguinales /axilares). Además, siempre y cuando sea posible, se recomienda la PAF de todos los linfonódulos que drenan la cadena mamaria, aunque durante la exploración sean clínicamente normales, con el fin de detectar micrometástasis. Es importante resaltar que el drenaje linfático mamario en condiciones normales difiere del drenaje linfático cuando existe una neoplasia mamaria [5, 30,31].

Este drenaje puede verse alterado cuando aparecen tumores mamarios (**Tabla 2**) [32,33]:

DRENAJE LINFÁTICO EN LAS GLÁNDULAS MAMARIAS NORMALES Y NEOPLÁSICAS EN LA PERRA		
Glándula mamaria	Drenaje linfático normal	Drenaje linfático en TMC
1ª	Linfonódulo (Lnn) axilar	Lnn axilar/esternal
2ª	Lnn axilar	Lnn axilar/ esternal
3ª	Lnn axilar/inguinal	Lnn axilar/inguinal/ iliaco medial
4ª	Lnn inguinal	Lnn inguinal /axilar
5ª	Lnn inguinal	Lnn inguinal/poplíteo/ vasos linfáticos mediales del muslo

Tabla 2. Drenaje linfático en las glándulas mamarias en perras.

El segundo órgano, más afectado por la metástasis es el **pulmón**. El 25% de los casos de carcinomas y en la mayoría de los sarcomas, la metástasis pulmonar generalmente tiene lugar conforme progresa la enfermedad. Se deben realizar estudios radiológicos secuenciales, es decir, repetidos a través del tiempo, con el objetivo de evaluar el retroceso, la persistencia o progreso de las lesiones diagnosticadas en estudios previos [34]. Así, con el fin de establecer el parámetro **M**, se deben realizar radiografías de tórax, **al menos 3** proyecciones: laterolateral derecha (**LLD**), laterolateral izquierda (**LLI**), ventrodorsal (**VD**) y dorsoventral (**DV**). Siguiendo los principios de diagnóstico por imagen, la realización de una tomografía computarizada (TC) permite establecer un estadio clínico más preciso que el radiológico a la hora de confirmar/descartar la presencia de metástasis a distancia [35].

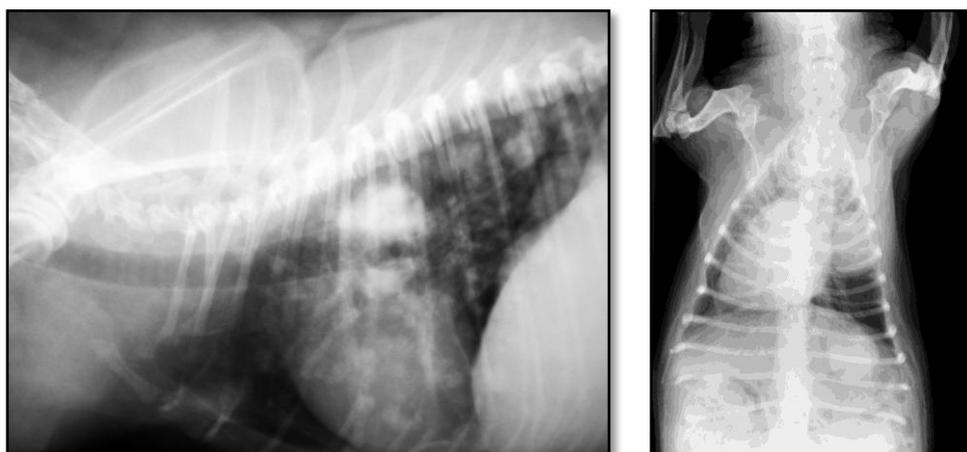


Imagen 4 y 5. Imagen radiográfica de tórax (LL y VD): Patrón pulmonar compatible con metástasis

Por otro lado es interesante, pero no imprescindible, realizar ecografía de abdomen, sobre todo si se confirma la presencia de metástasis en tórax [36].

Una vez obtenidos los datos descritos, se establece el estadio clínico (**Tabla 3**) que está directamente relacionado con el pronóstico, de forma que los pacientes que presenten metástasis regional (N1) o a distancia (M1) tienen un peor pronóstico [6,7].

ESTADIO CLÍNICO PARA LOS TMC SEGÚN LA OMS (modificada)			
ESTADIO	T	N	M
I	1	0	0
II	2	0	0
III	3	0	0
IV	cualquiera	1	0
V	cualquiera	cualquiera	1

Tabla 3. Estadio clínico para los tumores mamarios caninos

TRATAMIENTO

La elección del tratamiento ideal para cada paciente se realiza en función del **TNM**. Hasta el momento el tratamiento más eficaz, siempre que sea factible es la exéresis quirúrgica del tumor o tumores; pueden realizarse cirugías curativas o paliativas [30, 37, 39].

Debe realizarse lo antes posible para evitar, incluso en caso de displasias o tumores benignos, que con el tiempo evolucionen y sufran una transformación maligna. Solo está desaconsejada en el estadio clínico local avanzado (carcinoma inflamatorio mamario) y en el estadio de metástasis masiva a distancia [28,29].

Los procedimientos quirúrgicos más comúnmente realizados son [6, 29,30]:

- **Nodulectomía:** Consiste en extirpar el nódulo apreciado, sin eliminar la glándula completa. Esta recomendado en tumores únicos de hasta 0,5 cm de diámetro, bien circunscritos, no adheridos y sin adenopatías regionales [30].
- **Mastectomía local o simple:** Consiste en extirpar el nódulo y la mama afectada. Se recomienda en nódulos únicos de menos de 1 cm de diámetro y cuando el tumor afecta al área central de la glándula o a la mayoría de la misma [30].
- **Mastectomía regional o parcial:** Consiste en la extirpación de la glándula afectada por el tumor y las mamas ligadas por el mismo drenaje linfático. Está indicada en caso de tumores de gran tamaño (mayores de 3 cm) o cuando están afectadas más de una mama. Los ganglios linfáticos de drenaje de estas mamas deben ser extirpados sistemáticamente si están aumentados de tamaño [30]. El ganglio inguinal superficial

siempre será examinado histológicamente aunque se mantenga con un tamaño normal [12].

- **Mastectomía completa o total:** Consiste en la extirpación total de la cadena mamaria del lado afectado por el/los tumor/es. Está indicada cuando los tumores son de gran tamaño (mayores o iguales a 5 cm), ulcerados, adheridos a piel y/o fascias o cuando hay varios tumores en toda la cadena independientemente del tamaño de los tumores [30]. En el caso de que existan tumores en ambas cadenas se comenzará con la extirpación de la cadena completa de un lado y una vez cicatrizada completamente se procederá a la extirpación de la cadena contralateral (aproximadamente transcurre un mes y medio de tiempo entre ambas cirugías) [12, 13,30].

El Grupo de Especialistas Veterinarios en Oncología de la Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales (**GEVONC**), en las recomendaciones que propone, incluye una tabla (**Tabla 4**) en la que según el estadio clínico del paciente se recomienda un tipo de cirugía u otra [19].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN FUNCIÓN DEL ESTADIO CLÍNICO	
ESTADIO CLÍNICO	CIRUGÍA
I con tumores < 1cm en su T mayor	Nodulectomía
I con tumores > 1 cm en su T mayor	Mastectomía local
II	Mastectomía local/ parcial
III	Mastectomía parcial (1 a 3 ó 4 a 5)/ Completa*
IV	Mastectomía completa**
V	Valorar cirugía paliativa

Tabla 4. Tratamiento quirúrgico para Tumores Mamarios Caninos

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

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

Es conveniente destacar varios puntos [27,28]:

- Se debe optar por la cirugía menos agresiva para el paciente siempre y cuando permita unos márgenes adecuados (al menos 2 cm) [27].
- En los casos en los que se detecten nódulos en varias mamas, se deben extirpar todos sin excepción, por lo que, aunque los tumores mamarios caninos presenten un T1, debe valorarse la posibilidad de practicar una mastectomía regional o radical en lugar de múltiples nodulectomías/mastectomías, pues el tiempo anestésico será menos y el procedimiento quirúrgico más corto, lo que repercute directamente en la recuperación posquirúrgica del paciente [27].

Aunque clínicamente los tumores sean potencialmente benignos (pequeño tamaño, crecimiento lento...), existe una evidencia contrastada de la malignización de las lesiones mamarias a lo largos del tiempo, por lo que siempre está indicada la exéresis quirúrgica de las lesiones mamarias compatibles con tumores mamarios [27].

- El 60% de las perras operadas de tumores mamarios desarrollarían nuevos tumores mamarios en la cadena mamaria ipsilateral, incluso después de la realización de una mastectomía regional [28].

El único caso en el que no está recomendada la cirugía es en el **carcinoma inflamatorio (CI)** (*Imagen 5 y 6*). Se trata de un tipo diferente al resto de neoplasias mamarias que hace referencia a la presentación clínica del tumor pudiendo corresponderse con distintos tipos histológicos de elevada malignidad caracterizada por una masiva invasión tumoral de los vasos linfáticos de la dermis. Esta forma de tumor mamario se caracteriza por su rápido crecimiento, afectación de múltiples glándulas mamarias que se encuentran enrojecidas, calientes, endurecidas, dolorosas, edematosas y eritematosas. Los signos clínicos son evidentes a diferencia del resto de tumores mamarios en los que el estado general de la perra es bueno. Es muy agresivo, de rápida evolución (1-3 semanas) y la supervivencia es muy baja (1-2 meses de media). Clínicamente se puede confundir con una mamitis o dermatitis, pero no se trata de un proceso inflamatorio. Su diagnóstico es clínico y se puede confirmar la sospecha mediante citología como mencionamos previamente [38].

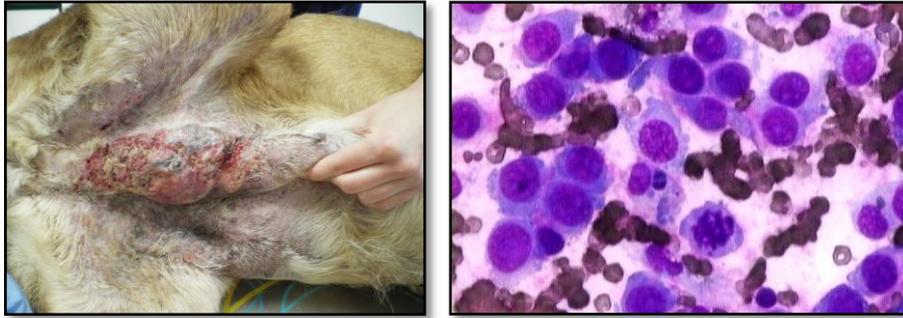


Imagen 5 y 6. Imagen macroscópica y microscópica (citología) de Carcinoma Inflamatorio

QUIMIOTERAPIA:

La quimioterapia en el tratamiento de los tumores mamarios puede emplearse:

- Previa a la cirugía
- Como único tratamiento en pacientes con carcinoma inflamatorio mamario
- Como adyuvante tras la cirugía en animales con un pronóstico malo (alto estadiaje o grado histológico) o cuando existan metástasis a distancia
- Como **terapia metronómica**

Existen numerosos protocolos de quimioterapia propuestos en relación a los tumores de mama caninos. Debe utilizarse el apropiado en cada caso que el oncólogo considere ya que no existe un consenso ni referencias suficientes que establezcan que protocolo es el más adecuado. El **GEVONC** propone estos **5 protocolos**:

- **Mitoxantrona** (5-6 mg/m² IV, cada 21 días de 3 a 5 dosis) + AINE's (preferentemente coxib)
- **5-Fluorouracilo** (150 mg/m² IV 1 vez a la semana / 4 dosis) + Ciclofosfamida (100 mg/m² IV o PO 1 vez a la semana/ 4 dosis)
- **Gemcitabina** (800 mg/m²/ semana IV 4 dosis)
- **Doxorubicina** (30 mg/m² IV/ 3 semanas 4-5 dosis)
- **Terapia metronómica** oral en casos de estadio V empleando fármaco anticox-2/24h+ citotóxico oral (ciclofosfamida 15 mg/m²/24h o clorambucilo 4mg/m²/24h)

La **terapia metronómica** consiste en la administración de quimioterapia continua (diaria o en días alternos) a bajas dosis y vía oral con el fin de reducir/impedir el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis [39,40].

Estudios demuestran la estabilización de la enfermedad, en especial en neoplasias de estadio avanzado, por lo que puede considerarse como un éxito terapéutico importante siempre y cuando esté asociado a una buena calidad de vida. Se podría considerar que el objetivo de la terapia metronómica podría ser el de convertir la enfermedad del paciente en una

enfermedad crónica mantenida donde el tratamiento está encaminado a prolongar la vida en buenas condiciones [41].

Además del empleo de drogas citostáticas, recientemente se ha llevado a cabo un estudio preliminar en el que se ha demostrado que el uso de dos tratamientos con **desmopresina (1µm/kg)** en infusión, 30 minutos antes de la mastectomía y 24 horas después de la intervención, aumenta significativamente la supervivencia de perras con tumores en estadio III y IV [31].

Como figura anteriormente, puede ser interesante la inclusión en el protocolo quimioterápico de un antiinflamatorio no esteroideo (**AINE**) de efecto selectivo anti enzima ciclooxigenasa-2 (**anti-cox-2**), como:

- **Firocoxib** (5 mg/kg cada 24 horas)
- **Meloxicam** (0,1 mg/kg cada 24 horas)
- **Piroxicam** (0,3 mg/kg cada 24/48 h)
- **Carprofeno** (4 mg/kg cada 24 horas)

La utilidad de estos fármacos se basa en que se ha demostrado que tumores mamarios caninos expresan Cox-2. La **Cox -2** juega un papel importante en la actuación biológica de la célula tumoral a través de la inhibición de la apoptosis, mediante la promoción de la invasividad tumoral y mediante la modulación de factores angiogénicos variables. Su expresión es mayor en los tumores malignos y se asocia con un mal pronóstico [43].

Los resultados de algunos estudios con estos antiinflamatorios han sido esperanzadores. No obstante, se debe vigilar la función hepática renal y la coagulación sanguínea [35, 29, 43].

En otro estudio, el antiprogéstágeno **Aglepristone**, a dosis terapéuticas, disminuyó significativamente la expresión de los receptores de progesterona y del marcador nuclear Ki-67 en las biopsias de tejido mamario. Demostró tener efectos antiproliferativos, por esta razón, surge como potencial adyuvante en el tratamiento [45].

También es importante en la elección del protocolo, la comodidad con el uso de los distintos fármacos del propio veterinario, así como disponer de medidas de protección adecuadas (campana de extracción/seguridad biológica, guantes, bata impermeable y desechable, gafas, mascarilla, sistema Phaseal) por su potencial teratogénico, carcinogénico o irritante. También se deberá depositar el material empleado en contenedores específicos para residuos citotóxicos. Asimismo en los pacientes durante el tratamiento y al menos 48 horas después de finalizar el tratamiento, tanto las heces como la orina deberán ser manipuladas con precaución y se deberán eliminar diluidas en gran cantidad de agua. Existen determinados citotóxicos que requieren alargar dicho periodo de precaución para el manejo de las excretas tras la quimioterapia. Precisamente en dicha lista aparecen la ciclofosfamida (permanece 3 días en la

orina y 5 en heces tras fin de tratamiento), la doxorubicina (permanecerán 6 días en orina y 7 en heces) y la mitoxantrona (6 días en orina y 7 en heces). Es importante que el clínico lo conozca e informe a los propietarios tanto en cómo realizar una correcta manipulación de los fármacos quimioterápicos en casa, como en la manipulación de orina y heces de sus mascotas (especialmente si convive con personas inmunodeprimidas y mujeres embarazadas) [45].



Imagen 7. Campana de seguridad biológica del Hospital Veterinario de Zaragoza



Imagen 8. Sistema Phaseal



Imagen 9. Guantes de exploración, gafas protectoras y mascarilla



Imagen 10. Contenedor de Residuos citotóxicos del Hospital Veterinario de Zaragoza

Además de la quimioterapia, existen otras alternativas terapéuticas como la **radioterapia**, aunque lleva una dificultad añadida para realizarse en España, ya que de momento, solo hay un centro donde se puede realizar (CIOVET en Cabra, Córdoba). Se trata de un tratamiento local cuyo objetivo es evitar las recidivas. Está indicada siempre que el cirujano sospeche que la cirugía ha sido incompleta, siendo necesario el estudio histopatológico de los bordes de exéresis [29].

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Para poder realizar un correcto diagnóstico histopatológico es fundamental remitir la muestra de forma adecuada. Para ello se debe enviar todo el tejido extirpado (nódulo, glándula mamaria en el caso de mamectomía, varias glándulas mamarias y tejido intermamario en el caso de mastectomías parciales o radicales) [9].

Además de establecer el tipo histológico, el patólogo evalúa diferentes criterios que permiten establecer el **grado histológico de malignidad (GHM)**, que incluye tres tipos [9]:

- I o bien diferenciado
- II o moderadamente diferenciado
- III o indiferenciado

Antes de comentar los tipos histológicos más frecuentes, cabe recordar que la glándula mamaria está integrada por tres tipos celulares (células epiteliales, células mioepiteliales y tejido conjuntivo o mesenquimal) todos ellos susceptibles de transformarse en tumorales. Es importante aclarar que el término “**simple**” indica que únicamente está afectada la estirpe epitelial, mientras que el término “**complejo**” implica la proliferación de las células mioepiteliales, lo que, en líneas generales, supone un mejor pronóstico; el término “**tumor mixto**” supone proliferación de la estirpe epitelial y mesenquimal. Por otro lado, la designación de “tumor maligno dentro de un tumor benigno” demuestra el proceso de malignización que sufren las neoplasias mamarias a lo largo del tiempo [35].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

El conocimiento del tipo histológico tras la escisión quirúrgica y el grado de malignidad en el caso de las neoplasias malignas, es fundamental para ajustar el tratamiento posterior a cada paciente y establecer el pronóstico [7].

La clasificación de tumores mamarios caninos recomendada es la última descrita por **Goldschmidt et al. (2011) (Anexos, Tabla 1)**, siendo de mejor a peor pronóstico [9, 14,35]:

- **Carcinoma *in situ***: Proliferación de la estirpe epitelial sin que llegue a atravesar la membrana basal. Normalmente la exéresis quirúrgica con márgenes suele ser curativa.
- **Carcinoma complejo**: Proliferación de la estirpe epitelial y mioepitelial. Siempre y cuando se trate de un tumor mamario canino con un grado Histológico de Malignidad (GHM) I, la exéresis quirúrgica es curativa.
- **Carcinoma simple** (túbulo-papilar, sólido, anaplásico): Proliferación de la estirpe epitelial más allá de la membrana basal, que puede ir desde un intento de mantener un patrón de crecimiento normal (tubular, papilar) a un crecimiento sólido en el que se pierde la luz del acino mamario (sólido) hasta un grado de indiferenciación tal que en ocasiones no es posible identificar la estirpe (anaplásico). En este caso el pronóstico depende de varios factores, como el GHM.
- **Carcinosarcoma**: Proliferación neoplásica con características de malignidad de la estirpe epitelial y de la estirpe mesenquimal. Siempre implica un pronóstico reservado.
- **Sarcoma**: Proliferación de la estirpe mesenquimal. En este caso, el pronóstico será el del sarcoma en concreto que se haya diagnosticado.

SEGUIMIENTO

Una vez realizada la anamnesis completa (que informa sobre el comportamiento biológico del tumor), el estadio clínico (informa sobre la evolución de la neoplasia) y el tratamiento quirúrgico (que permite obtener el diagnóstico histopatológico), se tienen todas las herramientas para poder predecir cuál será el comportamiento posterior de la neoplasia (**pronóstico**) y establecer cuál será el seguimiento del paciente (**revisiones**) [6,35].

Si se trata de un tumor mamario benigno con características clínicas de benignidad, en principio se considerara la enfermedad controlada. No obstante, debe informarse al propietario del mayor riesgo de su mascota a padecer nuevos tumores mamarios que no tendrían por qué ser necesariamente benignos [6,35].

Si se trata de un tumor mamario benigno pero, sin embargo, las características clínicas sugieren malignidad, o bien si el diagnóstico histopatológico es el de tumor maligno en un tumor benigno, el GEVONC recomienda realizar revisiones cada 6 meses durante 2 años. En el caso de que el diagnóstico histopatológico sea de tumor maligno, recomienda realizar revisiones cada tres meses durante 2 años. En cada revisión se llevará a cabo [6,35]:

- Historia clínica y examen físico completo
- Palpación de las glándulas mamarias operadas para la detección temprana de recidivas
- Palpación del resto de glándulas mamarias sanas, tejido intermamario y linfonódulos regionales para la detección temprana de nuevas neoplasias
- Radiografías de tórax (idealmente 3 proyecciones) y ecografías de abdomen

PRONÓSTICO

Existen ciertos factores para la evaluación del pronóstico de un paciente y es importante valorar su influencia en la evolución del mismo. Para que un factor se considere como pronóstico tiene que aportar información fiable que permita predecir la aparición de recidivas y/o metástasis tumorales, es decir, que nos permita establecer el tiempo libre de enfermedad (**TLE**) y la supervivencia total (**ST**). El TLE es el período que transcurre entre el tratamiento quirúrgico de la masa y la aparición de recidivas y/o metástasis. La ST muestra el tiempo entre la extirpación de la masa y la muerte del animal por el tumor u otras causas. Los factores pronóstico que nos revelan información sobre la evolución de pacientes son los que vemos a continuación [50, 51, 52]:

➤ **FACTORES CLÍNICOS** [51, 52]:

- **Edad:** Los animales de edad avanzada tienen mayor probabilidad de desarrollar TMC y además un peor pronóstico. Algunos autores han relacionado la edad con un mayor ritmo de crecimiento y con un menor TLE y ST.

- **Localización y número de neoplasias:** Parece que la localización no influye, pero sí el número, pues a mayor número de TMC malignos menor TLE.
 - **Estadio clínico:** Basado en el tamaño tumoral, afección de ganglios linfáticos y existencia de metástasis a distancia, está relacionado con la ST.
 - **La implicación de linfonódulos regionales** es un tema de controversia aunque, para la mayoría de los autores, predice un mayor riesgo de metástasis y acorta la ST.
 - **El ritmo y tipo de crecimiento** se ha relacionado con un peor pronóstico cuando es rápido e invasivo.
 - El **tamaño** del tumor es un buen factor pronóstico puesto que la presencia de, al menos un tumor maligno, de gran tamaño está relacionada con más corto TLE y ST.
 - La **ulceración** de la piel indica que se trata de una lesión de peor pronóstico.
- **FACTORES HISTOLÓGICOS:** Los tumores benignos se tratan con facilidad mediante escisión quirúrgica y por lo general con llevan un excelente pronóstico. Aquellas neoplasias con presencia de células mioepiteliales (complejas) tienen mejor pronóstico que las simples. Los sarcomas son los tumores de peor pronóstico ya que presentan una alta probabilidad de metástasis y bajos TLE y ST. Dentro de los carcinomas simples, existe un orden creciente de malignidad: no infiltrativo, túbulopapilar, sólido, anaplásico. Los carcinomas tubulares metastatizan con más frecuencia y más frecuentemente causan la muerte del animal. El pronóstico empeora en función de la mayor anaplasia de la neoplasia. Los sarcomas y carcinomas tienen un pronóstico malo y la mayoría de las perras mueren por la enfermedad dentro de los 9 a 12 meses. Los carcinomas inflamatorios también tienen un pronóstico muy malo [49]. La supervivencia total es de 4 a 17 meses para animales con tumores malignos. Estos suelen dar metástasis durante los 2 años de realizada la cirugía (más comúnmente 1 a 9 meses). Además, las perras que desarrollaron tanto tumores benignos como malignos están en mayor riesgo de desarrollar tumores malignos en un futuro cercano; por lo tanto debe realizarse un seguimiento periódico en todos los casos (con una frecuencia de 3 o 6 meses para tumores benignos o malignos respectivamente). Los tumores que son menos invasivos y mejor diferenciados tienen bajas recurrencias, como aquellos que existe baja reactividad linfocítica [50,52].
- **NUEVOS FACTORES PRONÓSTICOS:** Además del estudio histopatológico de rutina, existen técnicas de inmunohistoquímica (**IHQ**) que permiten afinar más el pronóstico, aunque no

se emplean de forma habitual debido a su coste y falta de disponibilidad. Dichas técnicas incluyen la detección de **marcadores** tales como [46, 47,48]:

- Estado de los receptores de hormonas sexuales
- Índice mitótico (AgNOR, Ki-67 y PCNA)
- Expresión HER-2/neu
- BRCA1
- p53
- E-cadherina

- 1. Estado de los receptores de hormonas sexuales:** El marcador más obvio es la expresión de los receptores de hormonas sexuales: el receptor estrogénico(ER) y el receptor progesterogénico(PR). Existe una tendencia clara hacia un peor pronóstico y una malignidad más elevada con una expresión más baja de los ERs y de los PRs. Se cree que las hormonas sexuales, y sobre todo las **progestinas**, actúan activando la hormona del crecimiento (GH). La biosíntesis de la GH inducida por la progestina tiene lugar en el tejido de la glándula mamaria y resulta esencial para el normal desarrollo cíclico de la glándula mamaria, pero también promueve la génesis de tumores mamarios, estimulando la proliferación de células epiteliales susceptibles y, a veces, transformadas [11].
- 2. Índice mitótico:** Los índices mitóticos más altos registrados con el marcador de proliferación Ki-67, el organizador de la región nucléolo argirofílico (AgNOR) o el antígeno nuclear celular (PCNA) muestran que cuanto más alta sea la proliferación, más desfavorable es el pronóstico y existe más probabilidad de un grado histológico más alto [21,47].
- 3. Expresión HER-2/neu:** Los tumores mamarios caninos positivos al receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER-2/neu) tienen pronóstico desfavorable como los tumores histológicamente de grado III, de tipo de crecimiento invasivo, los de tipo sencillo histológicamente y con ausencia de receptores de hormonas esteroides. Estos hallazgos están en concordancia con los observados en el cáncer de mama humano, ya que las sobreexpresiones de HER-2 también se asocian con características indicativas de peor pronóstico [14,48].
- 4. BRCA1:** La pérdida de la expresión nuclear de la fosfoproteína reguladora del ciclo celular BRCA1 se correlaciona con la alta proliferación de Ki-67 y los tumores ER-negativos. La reducción y distribución aberrante del BRCA1 en tumores mamarios caninos está asociado de forma significativa con características malignas [48].

5. **p53**: el gen supresor de tumores más conocido es el p53, que representa un papel clave en la regulación del ciclo celular. Se han documentado alteraciones en el p53 en los tumores caninos. Numerosos estudios también han indicado que la mutación p53 se asocia a la progresión tumoral y predice un aumento en el potencial maligno y un peor pronóstico [46].
6. **E-cadherina**: la reducción o la pérdida de la E-cadherina (molécula de adhesión celular epitelial) ha sido asociada con la indiferenciación tumoral, la capacidad de invasión y la inclinación a la metástasis y se ha correlacionado con una supervivencia general, así como un periodo libre de enfermedad significativamente más corto [7].

Actualmente **p53**, **progesterona** y **Ki-67** parecen ser los más valiosos factores pronósticos [17].

En la **Tabla 5** se resumen los factores pronósticos que hemos nombrado:

RESUMEN DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS DE LOS TUMORES MAMARIOS CANINOS		
BUENO	MALO	INDIFERENTE
<3 cm de diámetro	> 3cm de diámetro	Edad
Bien delimitado	Invasivo, ulcerado	Raza
Linfonódulos: -	Linfonódulos :+	OHE estado en el momento de la cirugía
ERs o PRs: +	ERs: -	Peso Excepto: obesidad en edades tempranas
Subtipo histológico(Carcinoma- bien diferenciado, complejo, tubular/papilar)	Subtipo histológico tipo de cirugía (carcinoma-pobremente (simple o radical) diferenciado, simple, solido, anaplásico, carcinoma inflamatorio, sarcomas)	
Tumor grado I	Tumor grado III	Número de tumores
Índice de proliferación AgNOR: Bajo Ki-67: Bajo	Índice de proliferación Recuento AgNOR: Alto recuento Ki-67: Alto PCNA: Bajo PCNA Mutación gen p53 ADN aneuploide	Glándulas afectadas

Tabla 5. Factores pronósticos de tumores mamarios caninos [30]

**Estos factores deberían servir como indicadores relativos del pronóstico; puede haber variaciones individuales.*

OHE: Ovariectomía; **ERs:** Receptores de Estrógeno; **PRs:** Receptores de progesterona; **AgNOR:** Organizador Región Nucleolar Argirofílico; **PCNA:** antígeno de proliferación nuclear celular.

“DES” Nº Historial 26746

Edad: 12 años

Raza: Pastor alemán

Peso: 30 kg

Exploración: Tiene tumores en ambas cadenas, el mayor de 9.6 cm en R4-R5 (Se completa como en **Anexo 2. Ficha clínica**). En toda la cadena mamaria izquierda tiene varios nódulos (tiene leishmaniosis).

Ecografía descarta metástasis.

Estadio clínico (TNM): IV

Tipo de cirugía: Mastectomía completa de la cadena derecha y nodulectomías de L3, L4 y L5

Diagnóstico:

- **Informe Anatomopatológico:** En la mama inguinal izquierda se describe una neoplasia clasificada como **tumor mixto maligno** y un **carcinoma de células escamosas**. Ambos con metástasis en nódulos linfáticos. Esto hace aumentar el grado de ambos a alta malignidad o **grado III**. En la mama izquierda destaca el **carcinoma micropapilar invasivo** local de muy pequeño tamaño pero mostrando signos de alta malignidad.

Pronóstico: Muy desfavorable

Tratamiento Adyuvante: Se propone protocolo MITOXANTRONA intravenosa cada 3 semanas y FIROCOXIB oral diario (5 ciclos). Los propietarios no consienten y se propone quimioterapia metronómica a base de CICLOFOSFAMIDA oral diaria y FIROCOXIB oral diario.

Evolución: Al mes de iniciar el tratamiento se detecta un nuevo tumor entre L2- L3 y recidiva en la zona intervenida en L4-L5 que se confirma por citología. Se mantiene tratamiento pues la calidad de vida de la perra es buena. A los tres meses se detecta recidiva en área de R5 y crecimiento lento de los anteriores. A los 6 meses la calidad de vida sigue siendo buena aunque las neoplasias siguen evolucionando lentamente.

“INDA” N° Historial 12466

Edad: 10 años

Raza: Bichón

Peso: 8 Kg

Exploración: Nódulo mamario en R4 de 2 cm. No se palpan más en el resto de ambas cadenas mamarias. En R5 aumento de tejido glandular mamario.

Estadio clínico (TNM): I

Tipo de cirugía: Mastectomía completa cadena mamaria derecha y Ovariohisterectomía.

Diagnóstico:

- **Informe Anatomopatológico:** Las lesiones en mama 3 y 4 se clasifican como de epiteliosis y la de la mama abdominal 2 de tumor mixto benigno de mama. Ambas son lesiones **benignas**.

Pronóstico: Favorable

Tratamiento Adyuvante: No

CONCLUSIONES

- Este trabajo me ha permitido conocer con más profundidad las neoplasias mamarias caninas y su importancia en la actualidad, siendo uno de los principales problemas del aparato reproductivo y una de las neoplasias más frecuentes en la especie canina.
- Uno de los puntos clave en el control de estas neoplasias es la adecuada prevención, gracias a la esterilización temprana de las hembras, así como la detección precoz.
- De vital importancia es la elección de un tratamiento, siendo el ideal el procedimiento quirúrgico, que llevado a cabo correctamente, proporcionará mayor probabilidad de control de la enfermedad.
- El diagnóstico histopatológico, gracias a la/s biopsias obtenidas tras el procedimiento quirúrgico es determinante en el pronóstico. Así mismo, existen otros factores pronósticos, algunos de ellos muy novedosos que deberían ir implantándose.
- Es importante plantear un correcto tratamiento adyuvante pues puede resultar en una mejora de la calidad de vida de pacientes con un pronóstico muy desfavorable aumentando así su supervivencia.

- Igual de importante es el seguimiento de los pacientes en función de los factores pronósticos y de la posibilidad del tratamiento adyuvante.
- Los tumores mamarios no son únicamente malignos o benignos sino que hay multitud de variaciones y condicionantes clínicos que hacen que tengamos que planificar protocolos de actuación hacia cada caso en particular.
- Con los numerosos estudios existentes, se abren puertas hacia posibles factores diagnósticos y pronósticos así como tratamientos que constituyen un gran avance en el control de estas neoplasias. Aunque aún no están bien desarrollados, suponen un destello de esperanza para un futuro.

CONCLUSIONS

- This study has allowed me to better understand canine mammary neoplasias, their current importance as one of the principal problems of the reproductive system, and one of the neoplasias most frequently encountered in the canine species.
- One of the critical aspects in the control of these neoplasias is adequate prevention through early sterilization of the females as well as early detection.
- The treatment election is of vital importance, with surgical procedures representing the best method when carried out correctly of providing an optimal probability of controlling the illness.
- The histopathological diagnostic, due to the biopsy obtained through the surgical procedure is the determinant in the prognosis. Moreover, other prognostic factors exist, some of which are very new and should be implemented.
- It is important to propose the correct adjuvant treatment since it can result in a better quality of life for the patient and consequently, a very unfavorable prognosis for their survival can also be improved.
- Of equal importance for the monitoring of the patients is the role of the prognostic factors and the possibility of adjuvant treatment.
- Mammary tumors are not only malignant and benign. There are a multitude of clinical variations and conditions where performance protocols need to be evaluated for each particular case.
- With the numerous existing studies, doors have been opened which make diagnostic factors and prognoses as well as potential treatments possible, which constitute a significant advance in the control of these neoplasias. Although further studies are required, these advances imply a glimmer of hope for the future.

VALORACIÓN PERSONAL

En mi opinión, ha sido un orgullo y un placer poder llevar a cabo este trabajo. Desde hace tiempo mi interés por este tema fue en aumento, y por desgracia, sufrí con mi perra este proceso, con lo cual a partir de entonces quise conocer y averiguar todo lo posible acerca de él.

Gracias a este trabajo he podido profundizar conocimientos y darme cuenta de lo segura que estoy de querer orientar mis expectativas hacia la clínica de pequeños animales y continuar aprendiendo y mejorando cada día para poder ayudar a nuestras mascotas.

Además he podido aprender otras muchas cosas como saber contrastar y buscar información verídica en fuentes o buscadores adecuados, así como saber redactar correctamente una bibliografía.

AGRADECIMIENTOS

Mencionar en primer lugar a mi tutora y directora académica M^a Carmen Aceña Fabián que me ha ayudado y asesorado en todo momento, ha resuelto mis dudas y corregido mis errores y me ha apoyado en la forma que he tenido de enfocar mi proyecto estando siempre atenta y por su implicación a pesar de tener una agenda ocupada.

Agradecer también a mi cotutora y codirectora Cristina Pueyo Escabosa por ayudarme y estar siempre dispuesta a solucionar cualquier duda y a su interés incondicional en este proyecto.

Sin ellas no hubiera sido posible realizarlo y no menos importante, agradecer al Hospital Veterinario de Zaragoza la ayuda prestada y la información proporcionada de los casos que he revisado y que han permitido dar a mi proyecto un enfoque más práctico.

Por último me gustaría agradecer también en cierto modo a mi mascota Piti, porque gracias a ella quise profundizar mis conocimientos sobre este tema y poder realizar este proyecto ha supuesto una gran satisfacción personal.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA, Gartner F. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Transl Res.* 2012. 159(3): pp.65-172.
2. Thamm D, Dow S. How companion animals contribute to the fight against cancer in humans. *Vet Ital.* 2009. 45(1): pp.111-120.
3. Ranieri G, Gadaleta CD, Patruno R, Zizzo N, Daidone MG, Hansson G, Paradiso A, Ribatti D. A model of study for human cancer: Spontaneous occurring tumors in dogs. Biological features and translation for new anticancer therapies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012. 88(1): pp. 187-197.
4. Moe L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. *J Reprod Fertil Suppl.* 2001. 57: pp. 439-143.
5. Sorenmo KU. Canine Mammary gland tumors. *Vet Clinic Small Anim.* 2003(33): pp.573-596.
6. Sánchez Cuervo FR, Guarín Patarroyo CE. Tumores de glándula mamaria en caninos. *Conexagro jdc.* 2014. 4(2): pp. 60-78.
7. Dobson JM, Duncan B, Lascelles X. 2014 Manual de oncología en pequeños animales. 3ª edición. España. 556.
8. Henry JC. Estar al día sobre las opciones de tratamiento para el cáncer de mama. 47 Congreso AVEPA SEVC 2012, Barcelona, España.
9. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol.* 2011. 48(1): pp.117-31.
10. Peña L, Perez-Alenza MD. Avances en Oncología. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de los tumores mamarios caninos. Argos. 2011. 132.
11. Salas Y, Romero L. Mammary cancer in bitches (*Canis lupus familiaris*): Causes, risk factors and molecular markers in ITS classification and prognosis. Similarities with human breast cancer. *Gaceta de Ciencias Veterinarias.* 2011. 16(2): pp.56-64.
12. Sorenmo KU, Shofer FS, Goldschmidt MH. Effect of spaying and timing on survival of dogs with mammary carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2000. 14: pp.266-270.
13. Beauvais W, Cardwell JM, Brodbelt DC. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs- a systematic review. *Small Anim Pract.* 2012. (53): pp.314-322.
14. Sorenmo KU, Rasotto R, Zappulli V, Goldschmidt MH. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasm. *Vet Pathol.* 2011. 48(1): pp.85-97.

15. Gruntzig K, Graf R, Hassig M, Welle M, Meier, Lott G, Erni D, Schenker NS y et al. The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1995 to 2008. *J Comp Pathol*. 2015. 152(2-3): pp.162-71.
16. Michel E, Feldmann SK, Kowalewski MP, Bley CR, Boos A, Guscetti F, Reichler IM. Expression of prolactin receptors in normal canine mamma tissue, canine mammary adenomas and mammary adenocarcinomas. *BMC Vet Res*.2012. 8: 72.
17. Matos AJF, Santos AA. Advances in the understanding of the clinical y relevant genetic pathways and molecular aspect of canine mammary tumours: Part 1. Proliferation, apoptosis and DNA repair. *The Veterinary Journal*. 2015. 205: pp.136-143.
18. Sonnenschein EG, Glickman LT, Goldshmidt MH, Mckee LJ. Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dog: a case-control study. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: pp.694-703.
19. Perez Alenza MD, Rutteman GR, Peña L, et al. Relationship between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study. *J Vet Intern Med*. 1998. 12: pp.132-139.
20. Torres Vidales G; Eslava Mocha, PR. Tumores mamaros en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia*.2007.11 (1): pp.99-110.
21. Kurzman ID, Hartam AAM. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg*. 1986. 56: pp.779-786.
22. Simon D, Schoenrock D, Nolte I, Baumgärtner W, Barron R, Mischke R. Cytologic examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Vet Clin Pathol*. 2009 .38; (4): pp.521-528.
23. Rollón E, Martin de Mulas J. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in canine and feline mammary lesions: comparison with histopathological diagnosis. IV EVSSAR Congress. Oral Communication. 2004.
24. Thompson KG, Pool RR: Tumors of bone. In: *Tumors in Domestic Animals*, ed. Meuten DJ, 4th ed. Iowa State Press, Ames, IA. 2002: pp.287-288
25. Lana SF, Rutterman GR, Withrow SJ. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Vail DM, editor. *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2007: pp.619-633.
26. Cassali GD, Gobbi H, Malm C, Schmitt FC. Evaluation of accuracy of ne needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. *Cytopathology* .2007.18: pp.191-196.
27. Sorenmo Ku, Kristiansen VM, Cofone MA, Shofer FS, Breen AM, Langeland M, et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol*. 2009. 7(3): pp.162-172.

28. Stratmann N, Failing K, Richter A, Wehrend A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. *Vet Surg.* 2008. 37(1): pp.82-6.
29. Cartagena JC. Oncología veterinaria. Manuales clínicos por especialidades. 2011 Grupo Asís Biomedica S.L. 198.
30. Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ. Tumores de la glándula mamaria. En: Withrow SJ, McEwen EG. Oncología clínica de pequeños animales, 4thed.España: Saunders. 2009: pp.605-620.
31. Hellmen E, Bergstrom R, Holmerb L, Spa Ngbert IB, Hanns son K, Lindgreen A. Prognostic factors in canine mammary gland tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet Pathol.*1993. 30 (1): pp.20-27.
32. Bostock D. Canine and feline mammary neoplasm. *Br Vet J.* 1985. 15: pp. 1031-1038.
33. Pas Itkas MN, Karayannopoulou M, Kaldrymidoy E, Tzegas SI, Tziris NE, Dimitriadis AS, Dess Iris AK. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch a lymphographic study. *Anat Histol Embriol.* 2006. 35: pp.228-34.
34. Lockett, MB, Merlo WA, Rosciani AS, Macció OA, Guaimás Moya LE. Evaluación radiológica en caninos para detección de metástasis de tumores mamarios malignos en tórax y abdomen. Universidad nacional del Nordeste. Comunicaciones científicas y tecnológicas 2005. Resumen V-025.
35. Guía de actuación en los tumores mamarios caninos. GENOVC-AVEPA. Clínica Veterinaria de pequeños animales. 2013.33 (2): pp. 148-152.
36. Novellas R, Ruiz de Gopegui E, Dominguez E, García A, Solanas L, Puig J, Rabanal R, Espada Y. Uso de la ecografía para la diferenciación de lesiones mamarias caninas. Diagnóstico por imagen. *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales.* 2007, 27 (4): 283.
37. Kristiansen VM, Nodtvedt A, Breen AM, Langeland M, Teige J, Goldschmidt, Jonasdottir TJ, Grotmol T and Sorenmo K. Effect of Ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *J Vet Intern Med* 2013. 27: pp. 935-942.
38. Perez Alenza MD, Tabanera E, Peña L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001. 219: pp.1110-1114.
39. Tran CM, Moore AS, Frimberger AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs with or without postoperative chemotherapy. *Vet Comp Onc.* 2014. DOI 10.1111/vco.12092.
40. KARAYANNOPOULOU M, KALDRYMIDOU E, CONSTANTINIDIS TC, DESSIRIS A. Adjuvant post-operative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J Vet. Med.* 2001. 48: pp. 85-96.
41. Lara A. La terapia metronómica en oncología veterinaria. XI Congreso de Especialidades Veterinarias AVEPA. Córdoba, 2012.

42. Queiroga FL, Pires I, Parente M, Gregorio H, Lopes CS. Cox-2 over-expression correlates with VEGF and tumour angiogenesis in canine mammary cancer. *The Veterinary Journal*. 2011. 189: pp.77-82.
43. Leach TN, Childress MO, Greene SN, Mohamed AS, Moore GE, Schrempp DR, Lahrman SR, Knapp DW. Prospective trial of metronomic chlorambucil chemotherapy in dogs with naturally occurring cancer. *JVCO* .2011. DOI 10.1111. 1476-5829.
44. Guil-Luna S, Sánchez-Céspedes R, Y. Millán, De Andrés FJ, Rollón E, Domingo V, Guscetti F, and Martín de las Mulas J. Aglepristone Decreases Proliferation in Progesterone Receptor-Positive Canine Mammary Carcinomas. *J Vet Intern Med*. 2011. 25: pp.518–523.
45. Prevención de riesgos laborales, departamento de salud, consumo y servicios sociales de la Diputación general de Aragón.
46. De las Mulas JM, Millán Y, Dios R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. *Vet Pathol*. 2005. 42 (12): pp. 200-212.
47. Nieto A, Peña L, Perez Alenza MD, Sanchez M, Flores JM, Castaño M. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. *Vet Pathol*. 2000. 37(3): pp. 239-47.
48. Sassi F, Benazzi C, Castellani G, Sarli G. Molecular-based tumour subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry. *BMC Vet Res*.2010.6:5.
49. Gilbertson SR, Kurzman ID, Zachrau RE, Hurvitz, AI, Black MM. Canine mammary epithelial neoplasm: Biologic implications of morphologic characteristics assess in 232 dogs. *Vet Pathol*. 1983. 20: 127.
50. Owen LN. Mammary neoplasia in the dog and cat. III. Prognosis and treatment of mammary tumours in the bitch. *Journal Small Animal Practice*. 1966. 7: pp. 703-710.
51. Perez Alenza, MD, Peña L, Del Castillo N, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *Journal Small Animal Practice*. 2000. 41: pp.287-291.
52. Hermo G, García M, Torres P, Gobello C. Tumores de mama en la perra. Facultad de Ciencias Veterinarias. General Pico - La Pampa, República Argentina. *Ciencia Veterinaria*. 2005.7 (1)1. ISSN: 1515-1883: 25.
53. <http://histopat.blogspot.com.es/p/tumores-mamarios-en-caninos.html>

ANEXOS:

1. Tabla de clasificación histológica de tumores mamarios caninos [53].

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE TUMORES MAMARIOS CANINOS	
Misdorp et al. (1999)	Goldschmidt et al. (2011)
<p>1. TUMORES MALIGNOS</p> <p>1.1 Carcinoma no infiltrativo (in situ)</p> <p>1.2 Carcinoma complejo</p> <p>1.3 Carcinoma simple</p> <p> 1.3.1 Carcinoma tubulopapilar</p> <p> 1.3.2 Carcinoma sólido</p> <p> 1.3.3 Carcinoma anaplásico</p> <p>1.4 Tipos especiales de carcinomas</p> <p> 1.4.1 Carcinoma de células fusiformes</p> <p> 1.4.2 Carcinoma de células escamosas</p> <p> 1.4.3 Carcinoma mucinoso</p> <p> 1.4.4 Carcinoma rico en lípidos</p> <p>1.5 Sarcoma</p> <p> 1.5.1 Fibrosarcoma</p> <p> 1.5.2 Osteosarcoma</p> <p> 1.5.3 Otros sarcomas</p> <p>1.6 Carcinosarcoma</p> <p>1.7 Carcinoma o sarcoma en tumor benigno</p> <p>2. TUMORES BENIGNOS</p> <p>2.1 Adenoma</p> <p> 2.1.1 Adenoma simple</p> <p> 2.1.2 Adenoma complejo</p> <p> 2.1.3 Adenoma basaloide</p> <p>2.2 Fibroadenoma</p> <p> 2.2.1 Fibroadenoma de baja celularidad</p> <p> 2.2.2 Fibroadenoma de alta celularidad</p> <p>2.3 Tumor mixto benigno</p> <p>2.4 Papiloma ductal</p> <p>3. TUMORES NO CLASIFICADOS</p> <p>4. HIPERPLASIAS/DISPLASIAS MAMARIAS</p> <p>4.1 Hiperplasia ductal</p> <p>4.2 Hiperplasia lobular</p> <p> 4.2.1 Hiperplasia epitelial</p> <p> 4.2.2 Adenosis</p> <p>4.3 Quistes</p> <p>4.4 Ectasia ductal</p> <p>4.5 Fibrosis focal (fibrosclerosis)</p> <p>4.6 Ginecomastia</p>	<p>1. TUMORES MALIGNOS EPITELIALES</p> <p>1.1 Carcinoma in situ</p> <p>1.2 Carcinoma simple</p> <p> 1.2.1 Tubular</p> <p> 1.2.2 Tubulopapilar</p> <p> 1.2.3 Papilar-quístico</p> <p> 1.2.4 Cribriforme</p> <p>1.3 Carcinoma micropapilar invasivo</p> <p>1.4 Carcinoma sólido</p> <p>1.5 Comedocarcinoma</p> <p>1.6 Carcinoma anaplásico</p> <p>1.7 Carcinoma originado en adenoma complejo o en tumor mixto</p> <p>1.8 Carcinoma complejo</p> <p>1.9 Carcinoma y mioepitelioma maligno</p> <p>1.10 Carcinoma mixto</p> <p>1.11 Carcinoma ductal</p> <p>1.12 Carcinoma papilar intraductal</p> <p>2. TUMORES MALIGNOS EPITELIALES – VARIANTES ESPECIALES</p> <p>2.1. Carcinoma de células escamosas</p> <p>2.2. Carcinoma adenoescamoso</p> <p>2.3. Carcinoma mucinoso</p> <p>2.4. Carcinoma rico en lípidos (secretor)</p> <p>2.5. Carcinomas de células fusiformes</p> <p>2.6. Mioepitelioma maligno</p> <p>2.7. Carcinoma de células escamosas – variante fusocelular</p> <p>2.8. Carcinoma – variante fusocelular</p> <p>2.9. Carcinoma inflamatorio</p> <p>3. TUMORES MESENQUIMÁTICOS MALIGNOS – SARCOMAS</p> <p>3.1 Osteosarcoma</p> <p>3.2 Condrosarcoma</p> <p>3.3 Fibrosarcoma</p> <p>3.4 Hemangiosarcoma</p> <p>3.5 Otros sarcomas</p> <p>4. CARCINOSARCOMA – TUMOR MAMARIO MIXTO MALIGNO</p> <p>5. TUMORES BENIGNOS</p> <p>5.1 Adenoma – simple</p> <p>5.2 Adenoma papilar intraductal (papiloma ductal)</p> <p>5.3 Adenoma ductal (adenoma basaloide)</p> <p> 5.3.1 Con diferenciación escamosa (gránulos queratohialinos)</p> <p>5.4 Fibroadenoma</p> <p>5.5 Mioepitelioma</p> <p>5.6 Adenoma complejo (adenomioepitelioma)</p> <p>5.7 Tumor mixto benigno</p> <p>6. HIPERPLASIA/DISPLASIA</p> <p>6.1 Ectasia ductal</p> <p>6.2 Hiperplasia lobular (adenosis)</p> <p> 6.2.1 Regular</p> <p> 6.2.2 Con actividad secretoria (lactacional)</p> <p> 6.2.3 Con fibrosis – tejido conectivo fibroso interlobular</p> <p> 6.2.4 Con atipia</p> <p>6.3 Epiteliosis</p> <p>6.4 Papilomatosis</p> <p>6.5 Cambio fibroadenomatoso</p> <p>6.6 Ginecomastia</p> <p>7. TUMORES DEL PEZÓN</p> <p>7.1 Adenoma</p> <p>7.2 Carcinoma</p> <p>7.3 Carcinoma con infiltración epidérmica (Enfermedad tipo Paget)</p> <p>8. HIPERPLASIA/DISPLASIA DEL PEZÓN</p> <p>8.1 Melanosis de la piel del pezón</p>

2. Ficha clínica Hospital Veterinario de Universidad de Zaragoza)



Hospital
Veterinario
Universidad Zaragoza

Consulta de Oncología

Tumores de mama

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

Examen físico general/ condición corporal

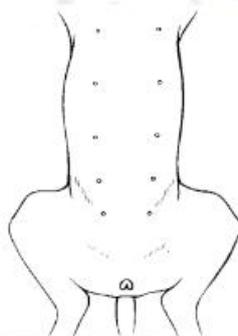
Historial previo de neoplasias

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

unizar.es