



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Diagnóstico histopatológico de tumores mamarios en perras

Histopathologic diagnosis of breast tumours in bitches

Autor/es

Alfred Tejedor Martí

Director/es

Cristina Acín Tresaco

Facultad de Veterinaria

2020

Índice

Resumen.....	2
Abstract	3
Introducción	4
Justificación y objetivos	7
Metodología	7
Resultados y Discusión.....	8
Anatomía e Histología de la mama normal	8
Anatomía de la mama normal	8
Histología de la mama normal	8
Tipos de tumores mamarios.....	13
Neoplasias mamarias benignas.....	13
Neoplasias mamarias malignas.....	17
Factores pronósticos y de riesgo	24
Factores de riesgo	24
Factores pronósticos	26
Tratamiento.....	28
Cirugía.....	28
Quimioterapia.....	28
Terapia hormonal.....	29
Conclusiones.....	30
Conclusions.....	30
Valoración personal	31
Bibliografía	32

Resumen

Las neoplasias mamarias son el segundo tipo de neoplasia más común en los perros, la primera si hablamos únicamente de las hembras, ya que la longevidad de estos animales se ha visto prolongada gracias al nuevo estilo de vida junto a los humanos. Este hecho comporta este tipo de complicaciones entre otras. Hay una gran variedad de tumores que pueden afectar al sistema mamario de las perras, tanto benignos como malignos, los cuales pueden estar influenciados por diversos factores que pueden aumentar el riesgo de su desarrollo. Además, las posibilidades de tratamiento no son muy extensas, basándose principalmente en la cirugía, existiendo en el momento actual otras técnicas en desarrollo.

Esta revisión bibliográfica se ha realizado a partir de la información de otras revisiones bibliográficas, artículos y experimentos de científicos expertos en este campo con la intención de conocer con mayor profundidad las neoplasias mamarias de los perros y aprender sus diferencias histológicas para poder diagnosticarlas de forma más precisa, ya que el diagnóstico histopatológico es la única forma que hay para diferenciar los distintos tipos de tumores. Además, se profundizará sobre factores que predisponen al riesgo de desarrollar tumores mamarios y qué factores pronósticos se pueden evaluar para valorar el pronóstico del animal.

Abstract

Mammary neoplasms are the second most common neoplasm in dogs, the first most common if we talk about females, since these animals' longevity has lengthened thanks to their new lifestyle beside humans, which entails these kind of complications among others. There is a large variety of tumors which may affect bitches' mammary system, both benign and malignant, which may be influenced by different factors that might increase its development risk. Furthermore, treatment possibilities are not widespread, mainly based on surgery, although there are existing techniques in development.

This Bibliographic review has been done from other Bibliographic reviews, articles and scientific experiments made by experts in this field to become acquainted deeply of mammary neoplasms in dogs and to learn their histological variance so that they can be diagnosed more precisely, as the histopathological diagnosis is the only way of distinction among tumors. In the bargain, the factors that may increase its development risk and prognostic factors that can be evaluated to assess the prognosis of the animal will be deepened.

Introducción

En las últimas décadas, la esperanza de vida tanto de los humanos como de los animales de compañía ha aumentado considerablemente. Por ello, algunos tipos de patologías han experimentado un aumento en su incidencia, como es en el caso que nos concierne en esta revisión, los tumores (Kaszak *et al.*, 2018).

En perros, los tumores mamarios son el 2º tipo de neoplasia más diagnosticada, siendo el 1º en el caso de las hembras; de esos tumores, aproximadamente el 50% de ellos son malignos. Los más comúnmente diagnosticados de los malignos son el carcinoma tubular (adenocarcinoma), el carcinoma papilar y el carcinoma sólido entre otros; entre los benignos, los más comunes son los fibroadenomas, las neoplasias mixtas benignas y los adenomas simples. También es bastante común encontrar más de un tipo de tumor en distintas glándulas del mismo animal (Reddy *et al.*, 2009; Salas *et al.*, 2015)

De forma clínica no se puede diferenciar un tumor benigno de uno maligno, por lo que la histopatología se convierte en el método diana que tenemos para el diagnóstico de neoplasias, siendo la inmunohistoquímica una técnica complementaria de gran valor. La inmunohistoquímica se utiliza menos en perros dado su coste económico, aunque recientemente se han publicado nuevos estudios en busca de biomarcadores fiables de inmunohistoquímica para el diagnóstico y el pronóstico (Peña *et al.*, 2014).

En el diagnóstico histopatológico de un tumor, podemos determinar su grado de malignidad basándonos en distintos aspectos como: el tipo de tumor, si hay presencia significativa de pleomorfismo nuclear y/o celular, el índice mitótico, la presencia de zonas necróticas en el tejido, la invasión peritumoral y linfática y la metástasis de los nódulos linfáticos regionales (Goldschmidt *et al.*, 2011; Kaszak *et al.*, 2018).

La etiología de estos tumores no está clara; se suelen presentar en hembras no castradas a partir de los 8-10 años de vida, y su incidencia puede depender de factores hormonales, nutricionales o genéticos. Se ha demostrado en varios estudios que algunas razas de perro tienen una tendencia genética a desarrollar tumores mamarios, como por ejemplo los caniches miniatura, Teckels, Malteses, Yorkshire Terriers, Cocker Spaniel y Pastor Alemán (Sorenmo, 2003; Salas *et al.*, 2015; Benavente, Bianchi and Aba, 2016)

En este tipo de neoplasias uno de los factores de riesgo que existen son las hormonas sexuales. El riesgo de que aparezcan tumores aumenta a medida que aumenta también la edad a la que se esteriliza la perra; si se esteriliza antes del primer celo está estimado que el riesgo es del 0.5%,

pero a partir de ese celo, el riesgo aumenta al 8% entre el primer y el segundo celo, y al 26% más allá del segundo celo (Kaszak *et al.*, 2018). Además de eso, la pseudogestación o la utilización de la progestina como anticonceptivo pueden contribuir a la formación tumoral (Sorenmo, 2003; Benavente, Bianchi and Aba, 2016; Kaszak *et al.*, 2018).

Generalmente, en los tumores de mama de las perras, en especial en aquellos que metastatizan, los genes que se encargan de la reparación del ADN presentan inestabilidad genética por causas que se desconocen. Aun así, se cree que la división aberrante de células tumorales con replicación dañada del ADN, la hipoxia, la acumulación de mutaciones y genes de reparación de ADN y modificaciones epigenéticas pueden contribuir a dicho fenómeno. Esta continua proliferación de células causada por proto-oncogenes activados por mutaciones, o la inactivación de genes supresores de tumores, inducen la replicación de ese ADN dañado. La hipoxia crónica o ciclos de hipoxia y reoxigenación contribuyen a la inestabilidad genómica (Salas *et al.*, 2015).

Para elaborar un pronóstico nos basamos en el grado de malignidad del tumor, su infiltración linfática, si hay pleomorfismo nuclear y/o celular, el índice mitótico y los demás parámetros ya nombrados que nos proporciona un examen histopatológico (Tablas 1 y 2) (Canadas *et al.*, 2019).

Grado I	T1	N0	M0	Sistema TNM
Grado II	T2	N0	M0	T (Tumor Primario): T1 <3cm; T2 3-5cm; T3 >5cm
Grado III	T3	N0	M0	N (Nódulos Linfáticos Regionales) N0= no metástasis; N1= metástasis
Grado IV	Cualquier T	N1	M0	M (Metástasis distantes) M0= no metástasis; M1= metástasis
Grado V	Cualquier T	Cualquier N	M1	

Tabla 1. Grados de neoplasias en tumores mamarios (Sorenmo, Worley and Goldschmidt, 2012; Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Hoy en día, el tratamiento proporcionado más efectivo es la cirugía, consistiendo en la extirpación de la glándula afectada al completo y las dos contiguas a ella, incluso en algunos casos de la cadena mamaria al completo y los nódulos linfáticos regionales; además, es necesario realizar una ovariectomía y una revisión del animal cada 3 meses. La quimioterapia y la radiología son dos técnicas alternativas poco usadas en estos casos dado su alto coste económico y la falta de información respecto a su eficacia en este tipo de pacientes (Cassali *et al.*, 2014; Kristiansen *et al.*, 2016).

Atributo		Puntuación
Formación tubular	>75% del tumor	1
	10 a 75% del tumor	2
	<10% del tumor	3
Pleomorfismo nuclear	Tamaño del núcleo similar al normal	1
	Aumento moderado en tamaño y forma	2
	Diferencia marcada a la normal	3
Recuento mitótico	0 a 8 recuentos mitóticos	1
	9 a 16 recuentos mitóticos	2
	17 o más recuentos mitóticos	3

Tabla 2. Grados histológicos en clasificación de tumores de mama (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Justificación y objetivos

Generalmente, la palabra “cáncer” es una palabra que causa temor a la gente que lo escucha, principalmente cuando se habla de uno mismo o de los seres que son queridos para una persona. Para la mayoría de la gente que tiene mascotas, ese ser querido puede ser el perro, y dado que el tumor mamario es el tipo de cáncer más común en las hembras, se ha querido escoger dicho tema para tener un conocimiento más amplio de este tipo de patología, que me ayude a convertirme en un buen profesional a la hora de diagnosticar ese tipo de patologías y, si es posible, prevenirlas de la mejor forma posible para ayudar tanto a esas mascotas que sufren la patología como a los dueños, que se preocupan y cuidan de sus mascotas, y todo por el fin que tanto los veterinarios, como los dueños queremos: evitar el sufrimiento animal.

De esta forma, los objetivos para realizar esta revisión bibliográfica son los siguientes:

- Recopilar información veraz con base científica sobre los tumores de mama
- Aunar y aprender sobre los distintos criterios diagnósticos
- Poder establecer unos criterios de pronóstico

Metodología

Para la realización de esta revisión bibliográfica se va a recurrir a la búsqueda de información sobre estos tipos de tumores en artículos con base científica en bases de datos científicas como Pubmed, Elsevier, ScienceDirect, etc. recopilando así información general de los tumores mamarios en perras, para luego poder concretar más en su diagnóstico histopatológico y sus diferencias histopatológicas para diferenciar los distintos tipos de tumores y las técnicas utilizadas. También voy a utilizar Alcorze y libros de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria para la revisión, además de la ayuda prestada por mi tutora de trabajo en el caso de artículos que no tengo a mi disponibilidad.

Para la búsqueda de la información se utilizaron los términos mammary tumors dogs, canine mammary tumours, mammae histology dogs, canine mammae histology, anatomy dog, immunohistochemistry mammae dogs, adenoma dogs, sarcoma dogs, carcinoma dogs, malignant mammary tumors dogs, mammae anatomy dogs. La información encontrada se basa en artículos científicos escritos al completo en inglés, y centrando la búsqueda en artículos entre 2010 y 2020, aunque en algunos casos se han utilizado de fechas anteriores dado el valor de esos artículos.

Resultados y Discusión

Anatomía e Histología de la mama normal

Anatomía de la mama normal

La glándula mamaria es un órgano exclusivo de los mamíferos. Se trata de una glándula apocrina modificada caracterizada por su estructura tubuloalveolar (Peña *et al.*, 2014; Sánchez-Céspedes *et al.*, 2016). En las perras encontramos glándulas mamarias dispuestas en 2 hileras situadas de la siguiente forma: 4 en la zona torácica, 4 en la zona abdominal y 2 en la zona inguinal. En razas más pequeñas pueden tener solamente 8 mamas, siendo, las torácicas más craneales, las que faltan. De ellas, las más pequeñas suelen ser las mamas torácicas, las abdominales de un tamaño intermedio y las de localización inguinal suelen ser las mayores y más productivas. Aun así, el tamaño y producción de éstas puede ser variable. Los pezones tienen forma cónica presentando en el ápice de 6 a 20 orificios papilares (Climent *et al.*, 2013).

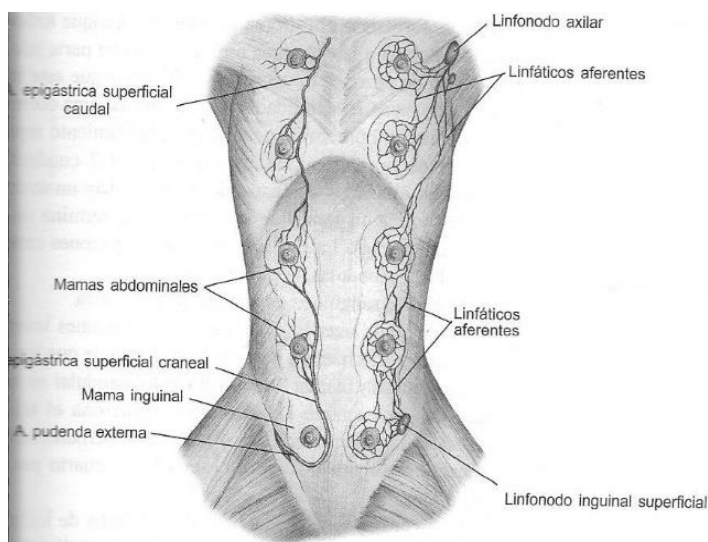


Figura 1. Mamas de la perra y su vascularización sanguínea y linfática. (Climent *et al.*, 2013).

La circulación linfática de las mamas torácicas y abdominales se dirige cranealmente a los nódulos linfáticos axilares y esternales (Figura 1). En las mamas inguinales y las abdominales caudales se dirigen a los nódulos inguinales superficiales. No se suelen ver anastomosis entre estos dos sistemas, pero si se da el caso, suele ser entre las mamas abdominales (Climent *et al.*, 2013).

Histología de la mama normal

En la parte más externa, el conducto del pezón tiene un epitelio estratificado escamoso que a veces puede formar un pequeño tapón de queratina en su luz. Alrededor del conducto del pezón hay un esfínter muscular liso. La abertura de éste nos lleva al seno del pezón, recubierto por un epitelio de doble capa de células columnares, y debajo de ésta una capa de células mioepiteliales fusiformes. Los conductos del seno más grande tienen un epitelio cuboidal de doble capa, a diferencia de los conductos pequeños que cuentan con un epitelio cuboidal simple. Ambos

cuentan por debajo de ellos con una capa de células mioepiteliales al igual que el propio seno (Sorenmo *et al.*, 2011).

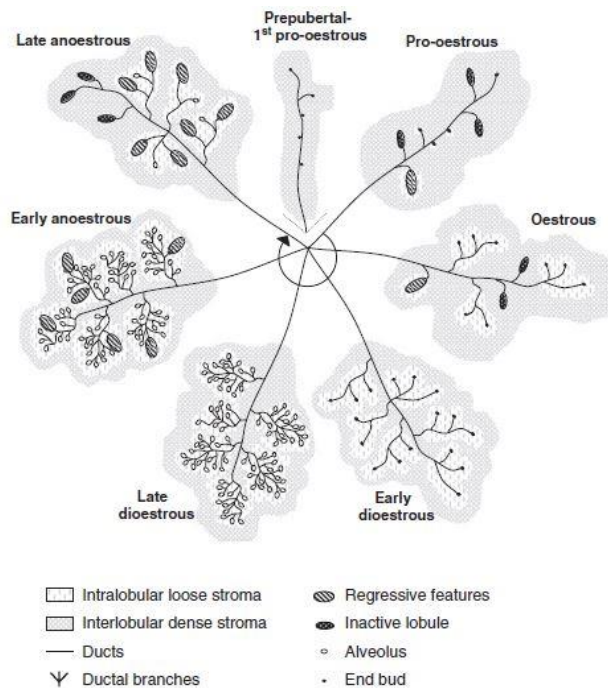
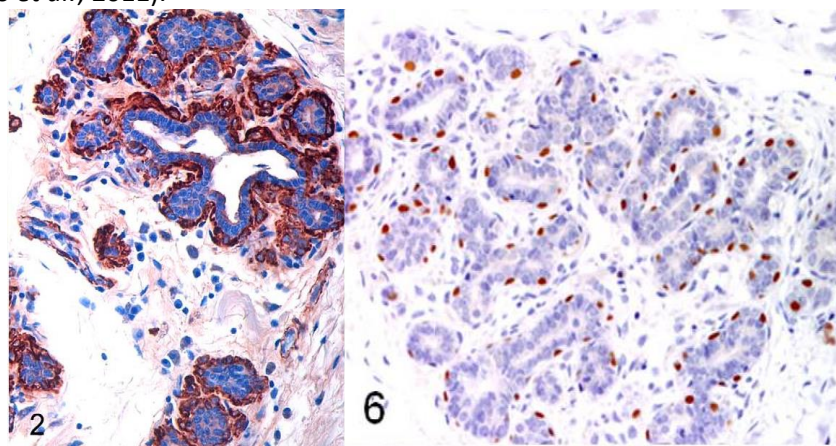


Figura 2. Representación gráfica de las diferencias histológicas de la mama según la fase del ciclo (Santos, Marcos and Faustino, 2010).

En la propia mama, los alveolos no secretores tienen un epitelio similar al de los conductos pequeños, con una capa simple de células cuboidales, mientras que los alveolos que sí son secretores varían entre células cuboidales y células columnares; además también cuentan con un número variable de gotas de grasa en su luz y se encuentran rodeados por una capa de células mioepiteliales con forma de estrella (Figura 2 y 3). Todo este epitelio se rodea por una membrana basal (Sorenmo *et al.*, 2011; Santos, Marcos and Faustino, 2010).

Todas estas estructuras se sostienen por tejido mesenquimal, el cual incluye tejido conectivo fibroso, tejido adiposo, vasos sanguíneos y nervios. El tejido conectivo fibroso por una parte envuelve los conductos intralobulares con unas fibras de colágeno más finas y rodeada por una extensa matriz extracelular; por otra parte, la porción interlobular separa los distintos lóbulos mediante fibras de colágeno mayores, pero teniendo una menor matriz extracelular. La cantidad de tejido adiposo y mamario es variable, pero éstos son más abundantes en las mamas abdominales e inguinales y menos abundantes en las mamas torácicas (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

Figura 3. Izq.: Mama normal teñida con CK5 que se aprecia en las células mioepiteliales de los lóbulos (Sorenmo *et al.*, 2011). Dcha.: Mama normal con tinción positiva con p63 en los núcleos de las células mioepiteliales y negativo en células neoplásicas (Peña *et al.*, 2014)



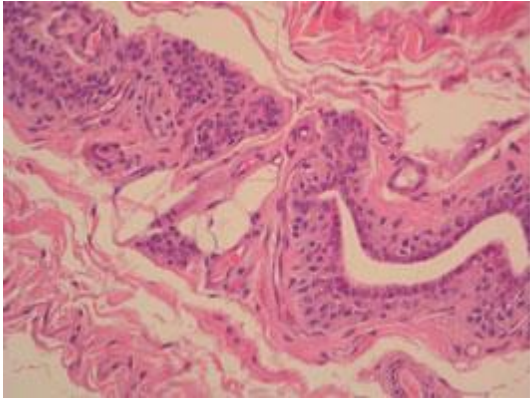


Figura 4. Glándula mamaria de perra. Presenta lóbulo pequeño y alveolo residual (Santos, Marcos and Faustino, 2010).

Proestro

Dependiendo del ciclo en el que se encuentre la perra puede presentar ciertas diferencias en su estructura. En las perras adultas en proestro, al encontrarse la glándula inactiva, vemos que los conductos interlobulares se encuentran rodeados por grandes cantidades de tejido conectivo. Se pueden apreciar alveolos del último ciclo estral con un epitelio de células aplanadas, aunque pueden conservar su forma

cuboidal en lóbulos más pequeños (Figura 4). En la luz de esos alveolos encontramos macrófagos rellenos con una sustancia marronácea y dorada, la lipofuscina, y también en el tejido intralobular (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

Estro

La estructura en el estro es similar a la descrita en el proestro, pero en el estro aparecen ramas en los conductos formando un patrón lobular (Figura 5), recubiertos por un epitelio estratificado de células cuboidales y positivas al anticuerpo de la pancitoqueratina. El estroma de alrededor es altamente vascular y celular, y vemos, en general, características de regresión aun presentes principalmente en los alveolos nombrados anteriormente con la secreción vestigial y los macrófagos en su luz (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

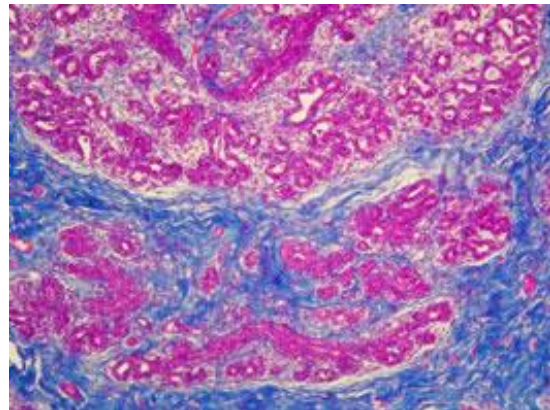


Figura 5. Mama en estro con presencia de neoformación ductal (Santos, Marcos and Faustino, 2010).

Diestro

Al principio del diestro, dado que los niveles de progesterona son más elevados, hay un mayor desarrollo de los conductos y formación de lóbulos. El epitelio de estos conductos es estratificado con células con núcleos ligeramente redondeados, elongados y eucromáticos, y se observa alta actividad mitótica y algo también de actividad apoptótica (respuesta positiva al anticuerpo de la pancitoqueratina (Figura 6-1)). En el estroma interlobular encontramos fibroblastos con núcleos más prominentes y con algo de actividad mitótica, al igual que

numerosos y pequeños vasos sanguíneos presentando hiperemia y hemorragias (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

En el diestro más tardío, al final de los conductos intralobulares, llega el pico de desarrollo de la glándula con la formación de los alveolos secretores. Estos alveolos tienen un epitelio simple de células aplanadas y algunas cuboidales (Figura 6-2), el cual está rodeado por células

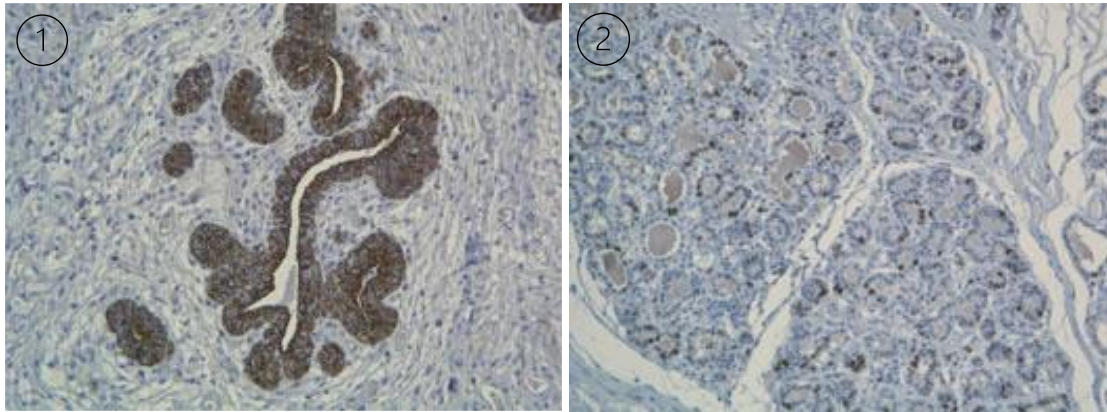


Figura 6. 1: Células de los conductos positivas a tinción con anticuerpo de la pancitoqueratina en diestro temprano. 2: Mama en diestro tardío con tinción positiva al anticuerpo Ki-67 en las células del epitelio de los alveolos (Santos, Marcos and Faustino, 2011).

mioepiteliales elongadas que forman una capa continua alrededor de los alveolos menos desarrollados y una capa discontinua en aquellos más desarrollados y distendidos. Los conductos intralobulares tienen en su interior una secreción eosinofílica rodeada por un epitelio simple plano o cuboidal rodeado por células mioepiteliales fusiformes. El estroma interlobular está formado por extensas bandas de fibras de colágeno y reticulina (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

Anestro

En el anestro más temprano, las características histológicas de los conductos y los alveolos son similares a las de la fase anterior, aunque las células del epitelio se encuentran más vacuoladas en este caso y sujetas sobre una membrana basal más prominente. La cantidad de secreción del interior de los alveolos se ve disminuida, y la cantidad de mioepitelio discontinuo aumenta, como se detecta de forma inmunohistoquímica con los marcadores ASMA y CK14. Debido a la regresión que se causa en esta fase, algunos lóbulos presentan gran cantidad de tejido conectivo más eosinofílico (Figura 7-1) y un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas en su interior (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

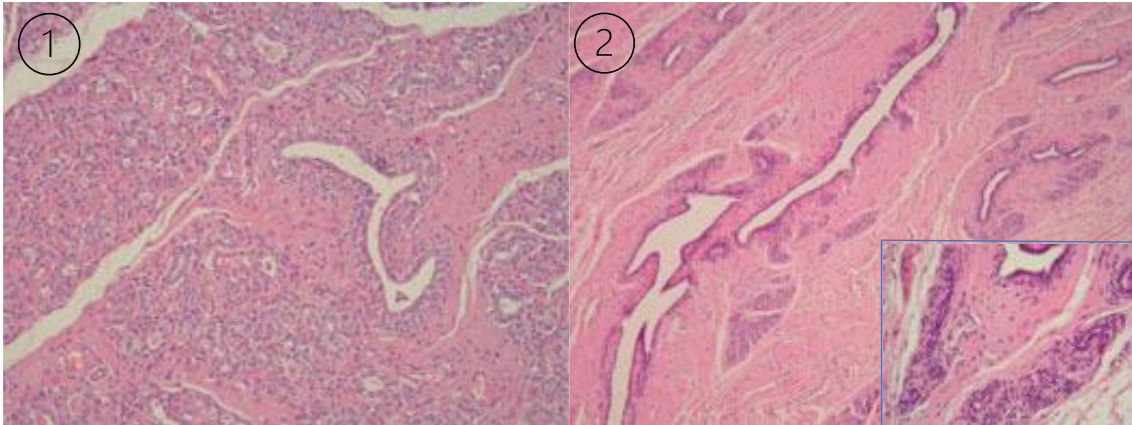


Figura 7. 1: Lóbulos mamarios en anestro temprano. 2: Mama en anestro más tardío, donde se observa la desorganización de las células epiteliales en el lóbulo (Santos, Marcos and Faustino, 2011).

En el anestro más avanzado ya se aprecian de forma más marcada los cambios ocasionados por la regresión. Los conductos tienen ahora una luz estrecha y contienen una secreción vestigial y, en ocasiones, tienen el epitelio roto (Figura 7-2). Los lóbulos tienen también un tamaño menor, con las células del epitelio de los conductos y los alveolos con núcleos picnóticos. El intersticio es más abundante, apareciendo fibras de colágeno más compactas y presentando infiltrado de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos con lipofuscina (Santos, Marcos and Faustino, 2010; Sorenmo *et al.*, 2011).

Tipos de tumores mamarios

Los tumores mamarios en perras pueden tener una gran variedad morfológica (Peña *et al.*, 2014), y su clasificación histológica es un sistema útil a la par que clave en su diagnóstico y pronóstico (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016). Por lo general, podemos encontrar tumores de distintos tipos:

- Simples, que se refieren a neoplasias compuestas de un único tipo celular, pareciéndose a células epiteliales de la luz o bien a las células mioepiteliales (Peña *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).
- Complejos, que se componen de dos tipos de células, pareciéndose tanto a las células epiteliales como a las mioepiteliales (Peña *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).
- Mixtos, que se componen de células que se parecen en parte a células epiteliales, mioepiteliales o ambas, y también en parte por células parecidas a elementos de tejido conectivo, normalmente cartílago o hueso o ambos (Peña *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).
- Tumores mesenquimales (Peña *et al.*, 2014).

Neoplasias mamarias benignas

Adenoma

Los adenomas son lesiones nodulares que crecen en el tejido glandular de forma bien delimitada y no infiltrativa, compuestos de células epiteliales organizadas en túbulos que contienen a veces una secreción amorfa y eosinofílica. El epitelio de estos túbulos se compone de células cuboidales o columnares, con un núcleo central redondeado u ovalado y con cromatina de aspecto punteado (Figura 8). Hay baja presencia de mitosis en estos casos. Las células mioepiteliales son poco llamativas sobre la membrana basal, identificables mediante inmunohistoquímica con calponina y p63 (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

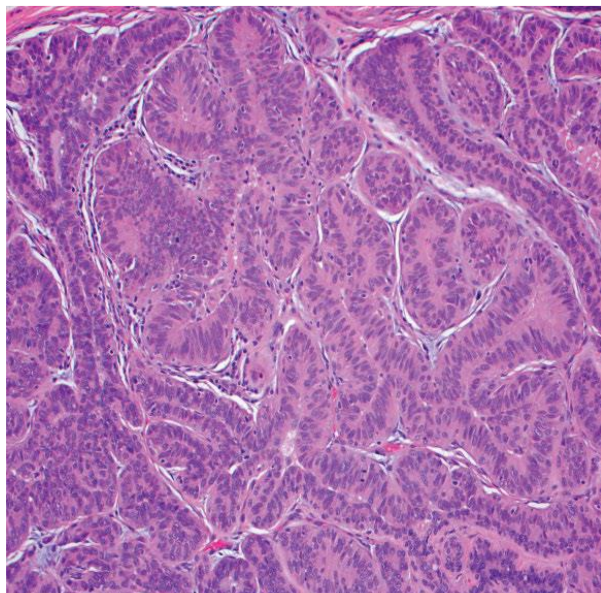


Figura 8. Los islotes de las células neoplásicas del adenoma están separados por una fina capa de tejido conectivo (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Adenoma papilar intraductal

El crecimiento de este tipo de tumores tiene una forma papilar (como su nombre indica), de forma parecida a la de un árbol, formado por células epiteliales sostenidas sobre una capa fibrovascular (Figura 9). Estas neoplasias pueden aparecer en un único o varios focos en un conducto y en una o varias mamas. El epitelio de dichas neoplasias se forma a partir de una lámina simple de células con una discreta capa de células mioepiteliales debajo de ellas. El estroma que sujeta la papila contiene fibroblastos, colágeno y vasos sanguíneos que pueden estar infiltrados de linfocitos y células plasmáticas (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016)

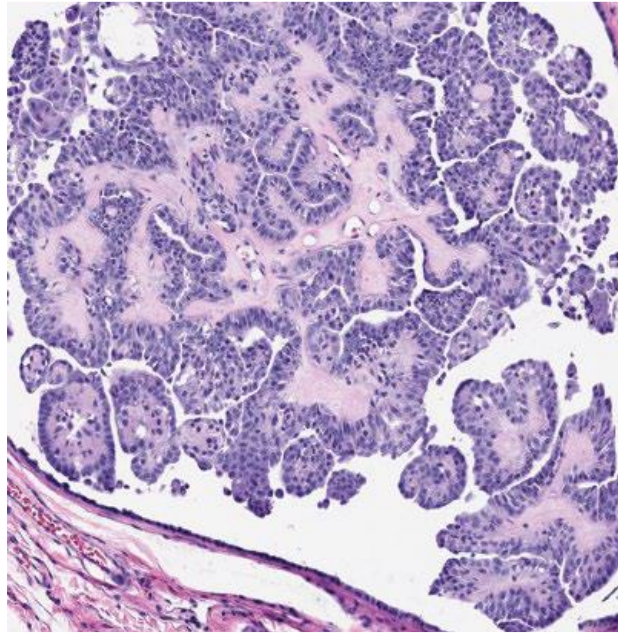


Figura 9. Adenoma papilar intraductal, se observa la neoplasia con una monocapa de células epiteliales recubriéndola (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Adenoma ductal y adenoma ductal escamoso

El adenoma ductal da a la luz del conducto un aspecto más estrecho y alargado, y se encuentran comúnmente en conductos ectásicos. Las células del epitelio luminal son cuboidales o columnares con un citoplasma eosinofílico y un núcleo ligeramente ovalado en algunos casos, centrado y algunas veces hiper cromático (Figura 10-1). Casi no se encuentran fenómenos de anisocariosis o anisocitosis y pocas mitosis (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Por otra parte, los adenomas ductales escamosos tienen múltiples focos de diferenciación escamosa con gránulos intracitoplásmicos de queratohialina al igual que acúmulos de restos de queratina en la luz (Figura 10-2), con un parecido razonable al visto en la parte más proximal de los conductos y el seno del pezón (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

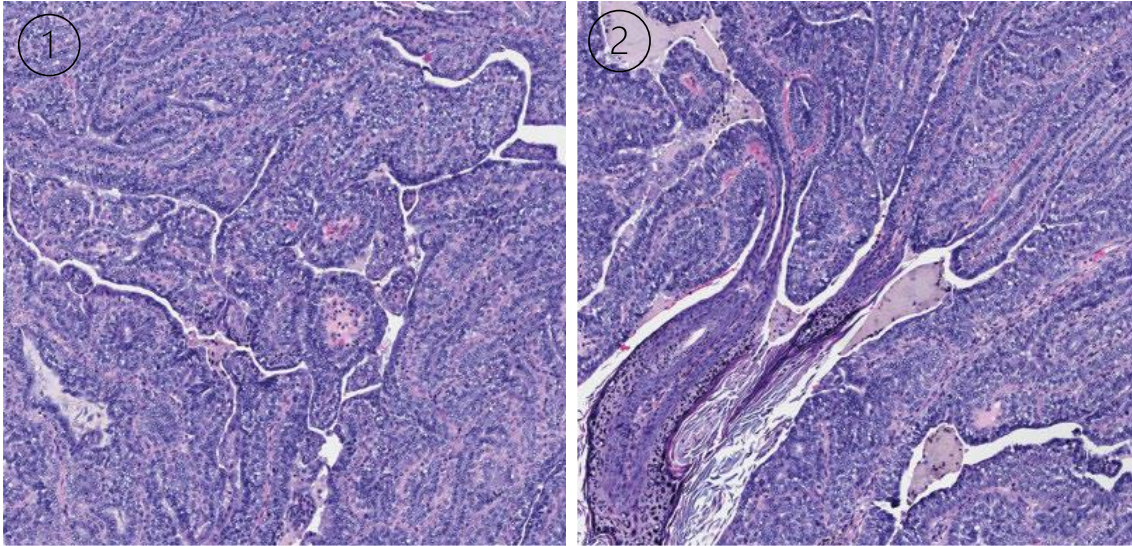


Figura 10. 1: Adenoma ductal. Se observa un epitelio de doble capa de células cuboidales o columnares sobre un estroma fibrovascular. 2: Adenoma ductal con diferenciación escamosa. El patrón histológico es idéntico al anterior pero con la presencia de gránulos intracitoplasmáticos queratohialinos y restos de queratina en la luz del conducto (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Fibroadenoma

Este tejido neoplásico consiste en unos túbulos con un epitelio cuboidal o columnar rodeado de tejido conectivo rico en polisacáridos (Figura 11-1). Conforme pasa el tiempo, este tumor adquiere un tejido conectivo fibroso más denso con hialinización del estroma (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

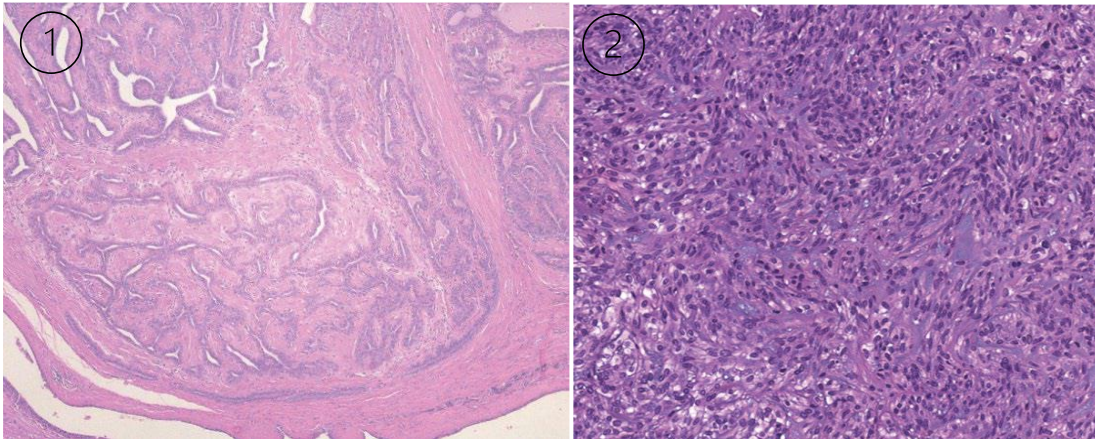


Figura 11. 1: Fibroadenoma con conductos con epitelio cuboide y estroma fibroso alrededor. 2: Mioepitelioma con alta proliferación de células fusiformes (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Mioepitelioma

Este tipo de tumor es más raro, compuestos por células redondeadas o con forma alargada de origen mioepitelial (como su nombre indica) mezcladas con una matriz extracelular fibrilar basófila. Sus bordes están mal delimitados (Figura 11-2), y las anisocariosis y anisocitosis son escasas al igual que el índice mitótico. En inmunohistoquímica se pueden identificar estas células mioepiteliales mediante la calponina, actina y p63 (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016; Sánchez-Céspedes *et al.*, 2016).

Adenoma complejo

Estas neoplasias son muy comunes en las hembras y tienen proliferación tanto de células epiteliales como mioepiteliales y una cantidad variable de tejido conectivo fibroso (Figura 12). Las células epiteliales envuelven los túbulos con células cuboidales o columnares y tienen un citoplasma eosinófilo, y tienen un núcleo ligeramente ovalado con la cromatina punteada. Por otra parte, las células mioepiteliales tienen forma de huso o estrellada y algunas redondeadas, con bordes poco definidos. Los núcleos son redondos o algo fusiformes con cromatina punteada al igual que en las células epiteliales. Estas células mioepiteliales están asociadas comúnmente a una matriz mixoide fibrilar (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

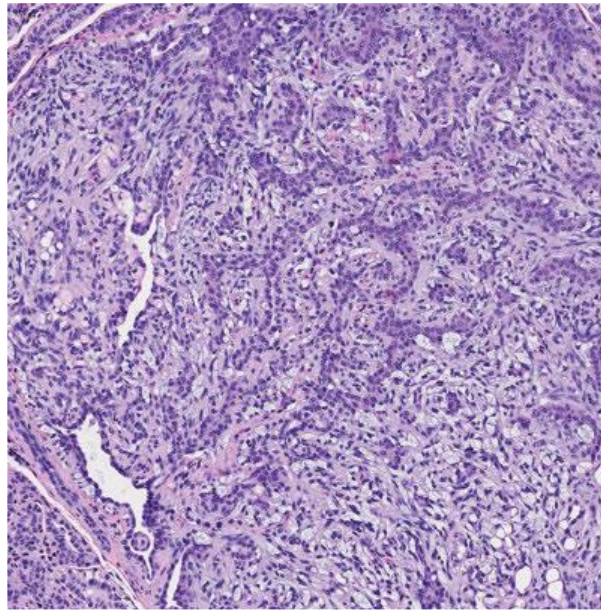


Figura 12. Adenoma complejo con focos de proliferación en el epitelio del conducto y en las células mioepiteliales (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Tumor benigno mixto

En este tipo de tumores hay proliferación de células epiteliales y mioepiteliales, pero también hay focos de células mesenquimales que producen normalmente tejido cartilaginoso u óseo y estroma fibroso (Figura 13). Es un tipo de neoplasia muy común en perras. Al igual que en el adenoma complejo, el epitelio está formado por células cuboidales o columnares de citoplasma eosinófilo y núcleo ligeramente ovalado con cromatina punteada, y las células mioepiteliales de forma de huso o estrelladas y bordes mal definidos. La

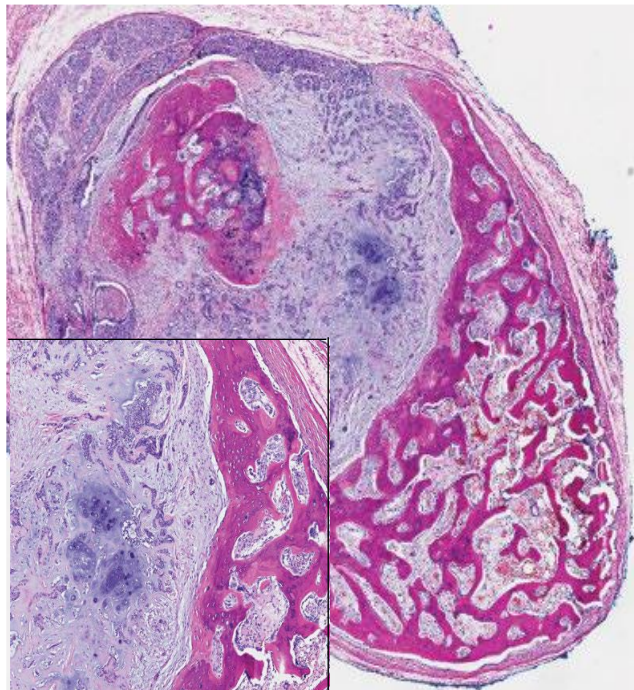


Figura 13. Tumor benigno mixto con hueso, cartílago y áreas de proliferación ductal y mioepitelial (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

matriz mixoide asociada a las células mioepiteliales presenta áreas con tejido cartilaginoso, óseo y/o adiposo, cosa que en los otros tipos de neoplasias benignas no se encuentra. Este tejido óseo aparece por una osificación endocondral del cartílago que forman las células mioepiteliales o bien por osificación intramembranosa en el tejido conectivo fibroso. Se puede encontrar también tejido medular en el tejido adiposo de la neoplasia (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Neoplasias mamarias malignas

Carcinoma

El carcinoma es un tipo de neoplasia maligna epitelial sin invasión de la membrana basal. El tejido neoplásico que forma está bien delimitado y no es infiltrativo entre los distintos nódulos (Figura 14). Es altamente celular y las células están muy juntas en túbulos irregulares. La forma de estas células varía de poligonales a circulares a cuboidales con una ratio núcleo/citoplasma muy elevado. En estos casos la anisocariosis y la anisocitosis son moderadas o severas, y el índice mitótico es variable (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

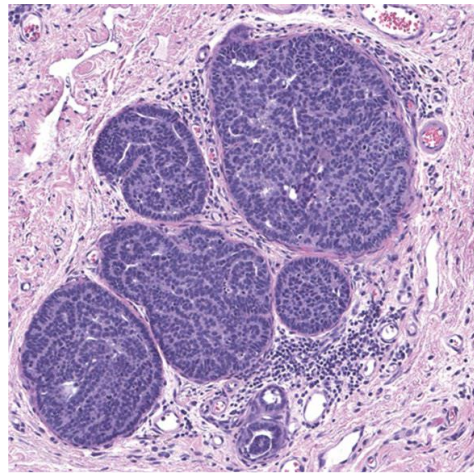


Figura 14. Conductos de la mama invadidos por un carcinoma. Se observa que no hay infiltración de la neoplasia más allá de la membrana basal (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

A veces se puede dificultar su diferenciación respecto a las epiteliosis o la hiperplasia lobular, que incluso se podrían encontrar todas a la vez observándose una progresión de displasia a neoplasia. En algunos casos el carcinoma puede aparecer en el interior de conductos de la mama proveniente de un carcinoma originado en otra parte de la mama (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma tubular

Es un tipo de neoplasia simple en la cual las células se disponen como estructuras tubulares o glandulares. Es un tipo de carcinoma común en perros, con un epitelio normalmente de una o dos células de grosor. El pleomorfismo nuclear es variable y los núcleos pueden ser hipocromáticos con marginación de la cromatina, eucromáticos o bien hiperchromáticos con la cromatina agrupada. Los límites de las células son relativamente distinguibles. La formación tubular, el pleomorfismo y la actividad mitótica son características básicas para la clasificación de los carcinomas mamarios (Figura 15). El estroma interlobular contiene vasos y fibroblastos con un infiltrado de células plasmáticas, linfocitos y macrófagos en muchos casos. En los casos

en los que las células neoplásicas infiltran el tejido mamario colindante se puede observar una respuesta del estroma, provocando una proliferación de miofibroblastos. Esta naturaleza infiltrativa que tiene además de la anisocariosis y junto con el aumento del índice mitótico son características que nos ayudan a diferenciar el adenocarcinoma tubular de un simple adenoma o un carcinoma. También puede dar focos de necrosis (Misdorp *et al.*, 1972; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

En un estudio en el cual se investigaron casos de carcinomas tubulares se observó que la invasión linfática y la metástasis en nódulos linfáticos era más común en tumores de grado II y grado III, siendo el grado del tumor (Tabla 2) un indicador muy útil para establecer un pronóstico (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma tubulopapilar

Estas neoplasias se diferencian de los carcinomas tubulares en que se observan formaciones papilares que se dirigen directamente a la luz del conducto mamario y dichas estructuras son predominantes. Las papilas que se forman están sujetas al estroma por tejido conectivo fibrovascular (Figura 16), y el resto de sus características son iguales que las que se describen en el carcinoma tubular. Los carcinomas tubulopapilares son más malignos que los tubulares (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

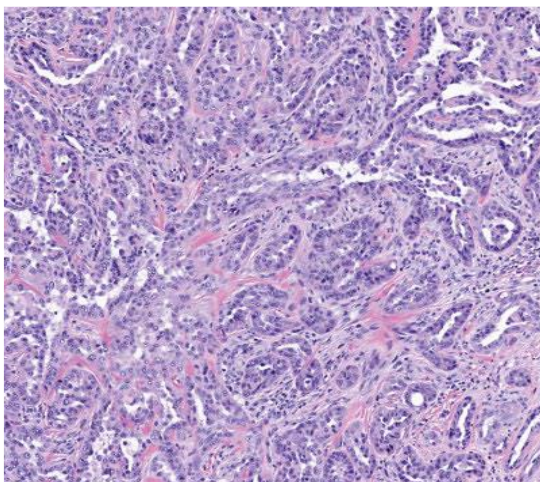


Figura 15. Carcinoma tubular de grado II. Se observa alta diferenciación tubular (más de 75%). El pleomorfismo nuclear es considerable (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

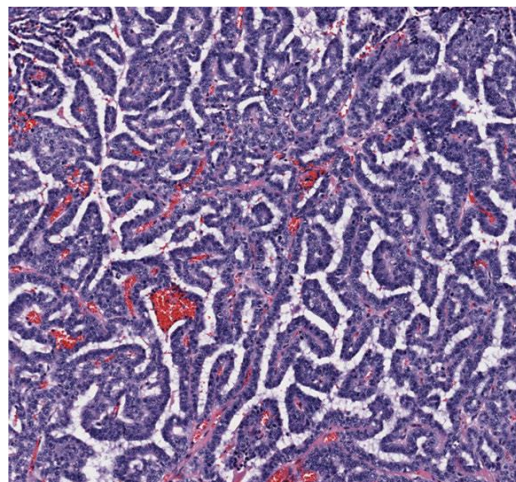


Figura 16. Carcinoma tubulopapilar en el cual se observan las múltiples papilas recubiertas por un epitelio neoplásico sobre un estroma fibrovascular (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma sólido

Este tipo de neoplasia es menos común que los carcinomas de tipo tubular. Las células se encuentran principalmente agrupadas en láminas sólidas sin luz, y se componen de lóbulos de tamaños irregulares sobre un estroma fibrovascular fino. Las células tienen formas poligonales u ovals, con unos límites mal demarcados y un citoplasma escaso. La anisocariosis y la

anisocitosis son moderadas o severas y hay un número variable de mitosis (Figura 17). En la periferia de la neoplasia se puede encontrar infiltración de células neoplásicas en los vasos linfáticos, causando una metástasis en los nódulos linfáticos regionales. En estos tumores se puede observar necrosis y normalmente se encuentra en casos de tumores más avanzados que no se trataron quirúrgicamente durante un largo periodo de tiempo (Misdorp *et al.*, 1972; Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

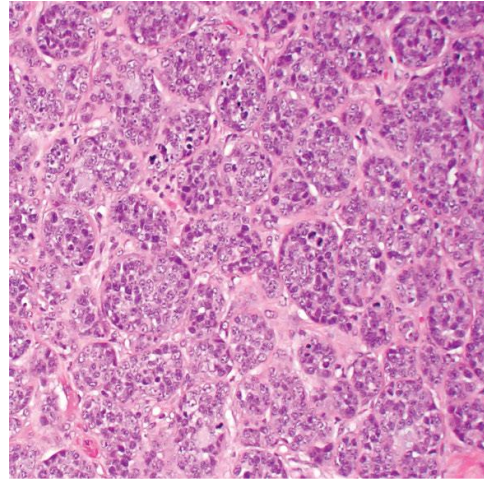


Figura 17. Carcinoma sólido. Se observan los lóbulos con células neoplásicas pleomórficas y numerosas mitosis (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma micropapilar invasivo

Es una neoplasia más rara en perras que se ha descrito recientemente. Estos carcinomas forman áreas con un patrón micropapilar, pero solo se describen como invasivos si más del 50% de la neoplasia presenta dicho patrón (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Estos patrones micropapilares se encuentran por el tejido mamario en la luz de los conductos formando unos agregados irregulares y pequeños en forma de papilas y que no tienen un tallo fibrovascular de soporte, ya que las células neoplásicas crecen alrededor de las paredes del conducto y se infiltran en el colágeno que lo rodea (Figura 18). Las células presentan pleomorfismo, siendo cuboidales o poligonales y con poco citoplasma, haciendo la ratio núcleo-citoplasma elevado. La anisocariosis y anisocitosis son moderadas o altas y el recuento mitótico es elevado. Este

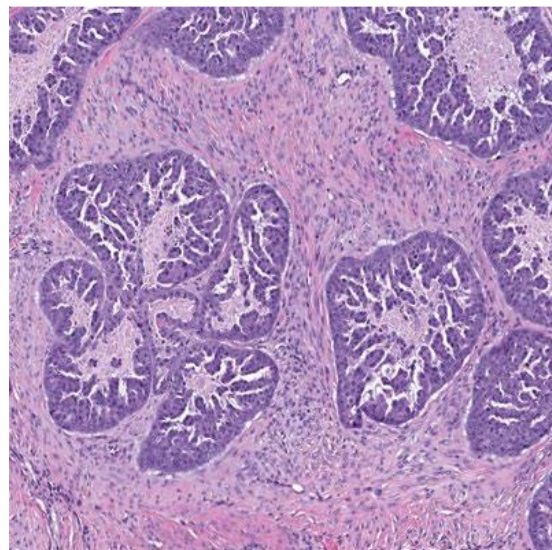


Figura 18. Carcinoma micropapilar e invasivo, donde se observa que hay una extensión de papilas en la luz de los túbulos, careciendo éstas de estroma fibrovascular (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

tipo de tumor suele presentar invasión vascular y tiene un potencial metastático muy elevado en los nódulos linfáticos regionales, pero no son tan comunes las metástasis sistémicas (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

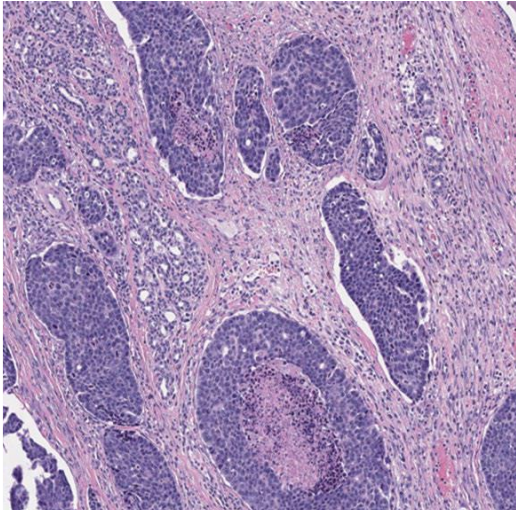


Figura 19. Comedocarcinoma en el que se observa en el centro de los agregados neoplásicos las zonas necróticas y células de tamaños variados (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Comedocarcinoma

Este tipo de neoplasia se caracteriza por las áreas necróticas que se encuentran por el centro de donde encontramos las células neoplásicas (Figura 19). Este foco necrótico está formado por un material amorfo eosinófilo mezclado con restos de células, neutrófilos necróticos y macrófagos, y se piensa que es una mezcla de apoptosis y cariorexis. Los focos no necróticos y las zonas que rodean a los focos sí necróticos se componen de células muy juntas sustentadas sobre un fino estroma de tejido conectivo fibrovascular. La

organización y morfología de estas células es la misma de la que se ha hablado anteriormente, dado que la mayoría de estos casos se trata de carcinomas sólidos, sin presencia de formación tubular. Puede haber también infiltración en los vasos linfáticos y metástasis en nódulos linfáticos regionales (Goldschmidt *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma anaplásico

De todos los carcinomas mamarios en perros este es el que se describe como más maligno y con peor pronóstico dado que, en la mayoría de las hembras afectadas, los tumores son recurrentes y presentan metástasis (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

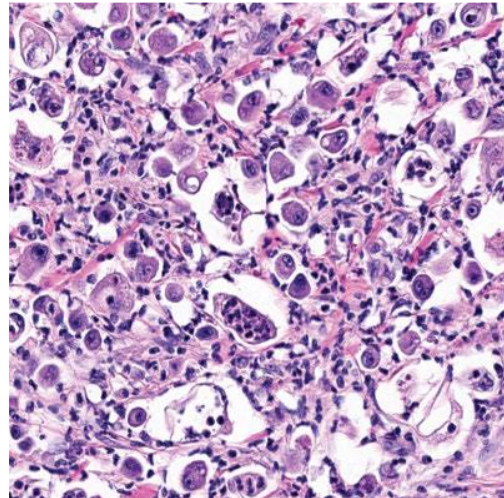


Figura 20. Carcinoma anaplásico. Se observa el alto pleomorfismo celular (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Estos tumores invaden de forma difusa el tejido conectivo interlobular y el drenaje linfático. Estas células neoplásicas que invaden el estroma son a menudo individuales o en grupos pequeños. Las células son grandes con abundante citoplasma eosinófilo, con núcleos de formas extrañas con la cromatina toscamente punteada y con múltiples nucleolos. La anisocariosis y anisocitosis son severas y las mitosis muy comunes. En algunos casos podemos encontrar también células multinucleadas con los núcleos de tamaños irregulares (Figura 20). Se puede encontrar en algunos casos angiogénesis ligera y áreas de invasión de las células neoplásicas en la sangre y el drenaje linfático (Misdorp *et al.*, 1973; Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Las lesiones inflamatorias son un rasgo muy característico de este tumor, lo cual puede dificultar su diagnóstico pudiendo dar lugar a confusión con otras lesiones inflamatorias; por ello se debe recurrir a la inmunohistoquímica con marcadores de anticuerpos específicos, como son la queratina para las células neoplásicas y la lisozima y α -1-tripsina para los histiocitos. También se pueden usar la vimentina y la desmina para su distinción (Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma de células escamosas

Estos tumores tienen las células agrupadas en láminas sólidas con diferenciación escamosa, es decir, presentan áreas de queratinización. Los bordes de dichas láminas están compuestos principalmente por células basales, en cambio el centro se compone de capas de queratina (Figura 21), que en algunos casos puede llegar a calcificar. Generalmente, estas neoplasias son altamente infiltrativas y es común que invadan el drenaje linfático. Aun así, no es de los tumores más comunes en perros (Misdorp *et al.*, 1973; Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

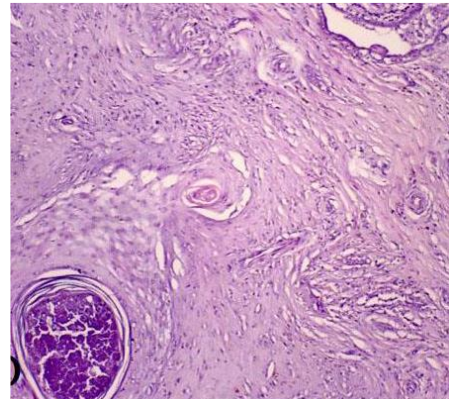


Figura 21. Carcinoma de células escamosas (Cassali *et al.*, 2014).

Carcinoma complejo

Este carcinoma tiene dos componentes: el componente maligno epitelial y el componente benigno mioepitelial, ambos sujetos por un estroma fibrovascular (Figura 22). La primera población de células se agrupa en túbulos irregulares con una monocapa de células cuboidales o columnares con escaso citoplasma. Estas células muestran un moderado-alto nivel de anisocariosis y anisocitosis y un número variado de mitosis, y se pueden encontrar pequeños focos de necrosis de estas células epiteliales incluso con cierta diferenciación escamosa (Goldschmidt *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

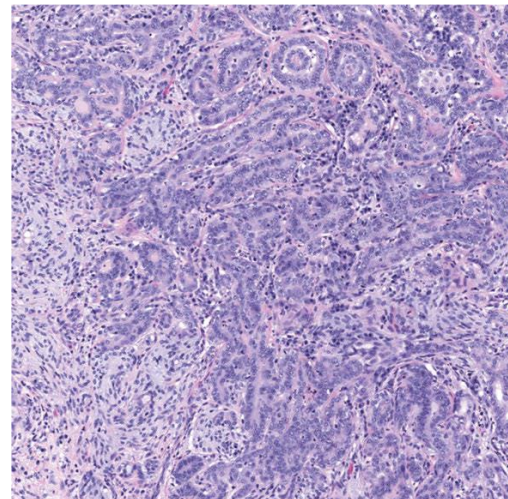


Figura 22. Carcinoma complejo. se observa que las células mioepiteliales no presentan características de malignidad (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

La segunda población consta de células en forma de huso, las células mioepiteliales, por el intersticio. Sus bordes están poco delimitados y tienen un citoplasma escaso y homogéneo con núcleos redondos. La anisocariosis y anisocitosis son mínimas. Estos carcinomas se deben diferenciar de los adenomas complejos por su alta celularidad y el alto pleomorfismo encontrado en las células epiteliales junto con el índice mitótico elevado y crecimiento infiltrativo (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Carcinoma ductal y carcinoma papilar intraductal

En estos dos tipos de tumores su aspecto histológico es similar a sus contrapartes benignas, el adenoma ductal y el adenoma papilar intraductal, pero a diferencia de estos, los carcinomas presentan ratios núcleo-citoplasma mayores, mayor pleomorfismo nuclear y celular y mayores índices mitóticos (Figura 23), además que en grados II y III pueden presentar metástasis (Goldschmidt *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

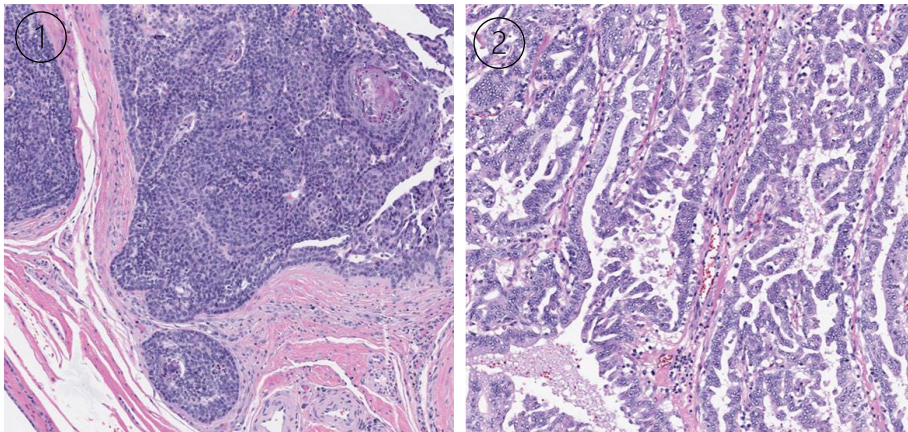


Figura 23. 1: Carcinoma ductal. 2: Carcinoma papilar intraductal (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Osteosarcoma

El osteosarcoma es el más común de las neoplasias mesenquimales en los tumores mamarios de las perras y normalmente está asociado a alguna masa mamaria que ha tenido un crecimiento rápido y que ha estado presente durante un periodo largo de tiempo. En estas neoplasias hay proliferación de células de formas diversas junto con zonas de neoformación ósea (Figura 24). El número de mitosis observadas es elevado, y este tumor se comporta de forma similar a los osteosarcomas encontrados en otras localizaciones con frecuentes metástasis por vía hematógnea, siendo el principal

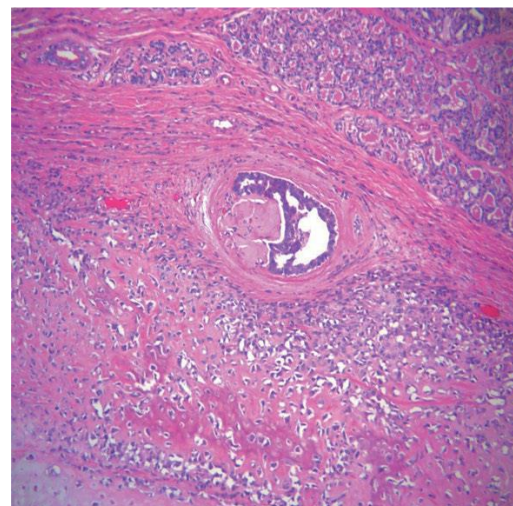


Figura 24. Imagen de un osteosarcoma. En la parte de arriba vemos hiperplasia lobular, separada del sarcoma por una gran banda de fibrosis con restos de epitelio en su interior. La parte del sarcoma presenta células pleomórficas y matriz ósea (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

foco los pulmones (Misdorp *et al.*, 1971; Cassali *et al.*, 2014; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Estos tumores no presentan un componente epitelial, en el caso de que lo hagan se les llama carcinosarcomas, que son menos comunes y son tumores malignos mixtos (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Melanosis de la piel del pezón

Esta lesión pigmentada se encuentra alrededor de los conductos de los pezones. En los queratinocitos de la membrana basal hay una cantidad aumentada de queratina en el citoplasma y se pueden encontrar melanófagos en la superficie de la dermis (Figura 25). Algunas células cercanas a la membrana basal pueden tener el citoplasma claro pero que se parecen a los melanocitos (Goldschmidt *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

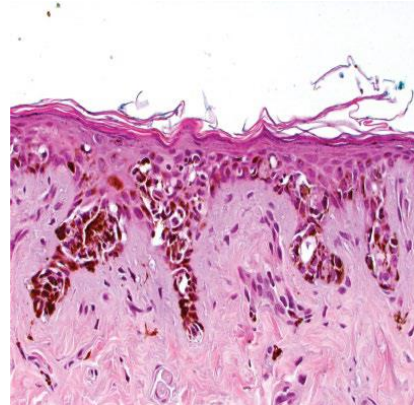


Figura 25. Melanosis en el pezón (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Factores pronósticos y de riesgo

En general, menos de la mitad de los perros con tumores mamarios muere, se calcula que entre el 20% y el 55% (Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016). El paciente común con tumores mamarios es aquella hembra no esterilizada o esterilizada a una edad más tardía, lo cual hace destacar dos de los factores más importantes que influyen en el riesgo y el pronóstico de los tumores mamarios, la edad y las hormonas, pero no son los únicos (Sorenmo *et al.*, 2011).

Factores de riesgo

Edad

Es uno de los factores más importantes a tener en cuenta tanto en el riesgo como en el pronóstico. En muchos estudios se ha observado que la incidencia aumenta en perros de más de 8 años, presentando una frecuencia mayor entre los 9 y 12 años. En los perros más jóvenes es más común que las neoplasias mamarias sean benignas, pese a que en perros menores de 5 años son raras, en cambio los perros más mayores suelen tener tumores malignos (Sorenmo *et al.*, 2011; Cassali *et al.*, 2014; Salas *et al.*, 2015; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Hormonas

La exposición a hormonas endógenas en una edad temprana, principalmente estrógenos y progesterona es un gran factor de influencia en la formación de tumores mamarios. En un estudio se mostró que el hecho de esterilizar a las hembras durante sus primeros ciclos estrales disminuye significativamente el riesgo de desarrollar tumores mamarios, ya que durante esas primeras exposiciones a las hormonas es cuando mayor es el aumento de riesgo de poder desarrollar tumores en un futuro. El riesgo de desarrollar tumores mamarios en hembras esterilizadas previo a su primer estro se sitúa en un 0.5% de probabilidades, el cual sube a un 8% si se esteriliza entre el primer y el segundo ciclo y a un 26% si se hace después del segundo. Más allá del segundo ciclo o de los 4 años no presenta protección alguna el hecho de esterilizar las hembras, o al menos esa protección es estadísticamente insignificante (Schneider, Dorn and Taylor, 1969; Sorenmo *et al.*, 2011; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

También se ha observado que algunas hormonas usadas en veterinaria como los estrógenos o progestágenos sintéticos favorecen a la formación de tumores, al igual que se observa que las hembras con tumores mamarios malignos presentan unos niveles mayores de hormonas esteroides en suero en comparación con aquellas perras con tumores benignos, lo cual puede relacionar estas hormonas con el crecimiento de neoplasias malignas y su proliferación (Sorenmo *et al.*, 2011; Cassali *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

Raza

Cualquier hembra de cualquier raza de perro puede desarrollar tumores mamarios, pero en muchos estudios se ha mostrado que algunas razas presentan una mayor tendencia a ese desarrollo como las razas miniatura y toy. Aun así, los resultados varían, por ejemplo, en un estudio japonés las razas pequeñas presentaban menos riesgo, en cambio en uno sueco, las razas más afectadas eran razas grandes como el Irish Wolfhound o el dóberman, mientras que en un estudio checo las más afectadas fueron razas más pequeñas. De todas formas, hay algunas razas cuya tendencia es mayor, como son el English Springer Spaniel, el Cocker Spaniel y el pastor alemán entre otras, además de las típicas miniatura y toy nombradas anteriormente (Sorenmo *et al.*, 2011; Salas *et al.*, 2015; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

Factores genéticos

Se han investigado algunos genes que tienen influencia en la formación de tumores. Por ejemplo, uno de los más investigados es el HER-2, el cual se encarga de la regulación del crecimiento del tumor, su supervivencia y diferenciación y se ha detectado en el 30% de los tumores mamarios caninos, tanto benignos como malignos. Además, su presencia se relaciona fuertemente con el pleomorfismo nuclear, un alto grado histológico y el recuento mitótico, y también con la angiogénesis (Peña *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aba, 2016; Kaszak *et al.*, 2018).

Otro gen es el p53, el cual se encarga de la supresión de tumores mediante la regulación de los ciclos celulares y la apoptosis programada, y su alteración se relaciona con la formación de tumores en diversos órganos, entre ellos las mamas (Benavente, Bianchi and Aba, 2016; Kaszak *et al.*, 2018).

Por último, otro ejemplo claro serían las mutaciones en el gen BRCA1, que es un gen supresor encontrado en casos de cáncer de mama tanto en perros como en humanos. Este gen se encuentra en el núcleo celular, y su mala función o ausencia puede causar alteraciones en el citoplasma, alta proliferación celular y aumento de apoptosis y generación de tumores (Benavente, Bianchi and Aba, 2016; Kaszak *et al.*, 2018).

Factores nutricionales

El tejido adiposo tiene la habilidad de ser capaz de sintetizar algunas hormonas esteroideas, las cuales anteriormente hemos señalado como influencia en la formación de tumores en perros que se exponen a ellas a edades tempranas. Por ello se ha visto que las hembras que entre los 9 y 12 meses de edad eran más delgadas tenían un riesgo menor de desarrollar tumores mamarios. Por lo tanto, aquellas perras que tienen obesidad a la edad de un año tienen un riesgo

mayor de ser diagnosticadas de tumores mamarios, al igual que aquellas que comen más comida casera en lugar de pienso compuesto. En cambio, el peso del animal parece no ser relevante en la edad cercana a el diagnóstico de la neoplasia (Sonnenschein *et al.*, 1991; Sorenmo *et al.*, 2011; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

Factores pronósticos

Tamaño del tumor

El tamaño del tumor está categorizado según el sistema TNM (Tabla 1) y se relaciona directamente con el pronóstico de las neoplasias mamarias que nos podemos encontrar. Se han hecho muchos estudios al respecto, muchos de ellos con ciertas variaciones en su interpretación, pero el denominador común entre la gran mayoría de ellos es que aquellos tumores de menos de 3 centímetros son los que mejor pronóstico presentan, mientras que los tumores de más de 3 centímetros, es decir, de estados 2 y 3 según el sistema TNM son aquellos que pueden presentar un peor pronóstico (Sorenmo *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016; Rasotto *et al.*, 2017; Canadas *et al.*, 2019).

Metástasis en nódulos linfáticos regionales

En muchos estudios se ha establecido que fijarse en si hay metástasis en los nódulos linfáticos o no es un factor que nos puede ayudar en el pronóstico, ya que aquellos tumores que la presentan se establecen como tumores de grado IV en el sistema TNM. Por otra parte, hay estudios que no lo definen como una forma fiable de establecer un pronóstico, ya sea por una mala evaluación del estado de los nódulos o una recolección de información incompleta en los estudios, pero se sustenta esta falta de valor pronóstico en el hecho de que los sarcomas primarios en glándulas mamarias suelen pasar directamente a circulación hematogena y metastatizar saltándose el paso por los nódulos linfáticos regionales (Sorenmo *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016; Rasotto *et al.*, 2017).

Estado clínico

El estado clínico se basa en el sistema TNM nombrado anteriormente, y los dos puntos anteriores en conjunto, junto con las metástasis distantes, nos ayudan a establecer completamente el grado de cáncer del animal definiendo así su estado clínico y su posible pronóstico. Claramente, aquellos perros que presentan un grado de escala mayor son aquellos que su pronóstico es más desfavorable. Además de la escala TNM, nos podemos fijar en otros factores clínicos del animal y que pueden comprometer su supervivencia, como las ulceraciones, la recurrencia después de un tratamiento, o las metástasis al momento del diagnóstico (Sorenmo *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016).

Tipo de tumor

Los perros que tienen algún tipo de sarcoma, en especial el osteosarcoma, son aquellos que presentan el peor pronóstico en comparación con los que tienen carcinomas o tumores malignos mixtos. De los distintos tipos de carcinomas, los de peor pronóstico y menor tiempo de supervivencia son los carcinomas anaplásicos. En cambio, los perros con carcinomas complejos suelen vivir más que aquellos con carcinomas simples, lo cual se asocia al efecto de protección que puede tener la proliferación de células mioepiteliales (Sorenmo *et al.*, 2011; Goldschmidt, Peña and Zappulli, 2016; Sánchez-Céspedes *et al.*, 2016; Canadas *et al.*, 2019).

Tratamiento

Cirugía

La cirugía se sostiene como el tratamiento de elección para las neoplasias mamarias, salvo algunas excepciones como sería un mal estado general del paciente, en metástasis distantes o en caso de que se trate de un carcinoma inflamatorio; en el resto de los casos, la cirugía sería el tratamiento con mayor probabilidad de curación. En el caso de que haya metástasis, la mastectomía nos sirve como tratamiento paliativo de forma que se mejora la calidad de vida del paciente, ya que se genera el alivio de los síntomas y molestias que le puede causar el tumor como el dolor o el sangrado en caso de ulceraciones, pero para intentar que el animal pueda llegarse a curar se requiere de tratamientos adicionales como la quimioterapia (Beauvais, Cardwell and Brodbelt, 2012; Kristiansen *et al.*, 2013; Cassali *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

En los tumores de mama malignos el sistema linfático es una ruta de metástasis muy común en perros, por lo cual es importante valorar, en función del tipo de tumor y a cuantas mamas afecta, si también se requiere de una extirpación de los nódulos linfáticos regionales. Los estudios del drenaje linfático de las glándulas mamarias nos muestran que las mamas torácicas tanto craneales como caudales tienen su drenaje dirigido a los nódulos linfáticos axilares; por otra parte, las glándulas abdominales craneales principalmente drenan también en los nódulos axilares, pero al mismo tiempo cierta parte drena en los nódulos inguinales superficiales, y, por último, tanto las glándulas mamarias abdominales caudales como las inguinales dirigen su drenaje linfático a los nódulos inguinales superficiales (Patsikas *et al.*, 2006; Cassali *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

La ovariectomía o la ovariectomía es una opción terapéutica que no tiene aún su importancia definida. En algunos estudios muestra un tiempo de supervivencia mayor en aquellas perras que, además de la correspondiente mastectomía, se les realizó una esterilización, mientras que en otros estudios se observa que no tienen un efecto claro en su pronóstico. Por otra parte, se ha visto en un porcentaje elevado de los casos, sí que puede influir en una reducción en la aparición de nuevos tumores (Kristiansen *et al.*, 2013, 2016; Benavente, Bianchi and Aba, 2016).

Quimioterapia

En los casos de tumores mamarios más invasivos y con alto riesgo o presencia de metástasis, la quimioterapia puede ser una terapia alternativa indicada, pero se sabe que la toxicidad de los quimioterápicos no es específica para las células cancerosas, sino que ataca a todas aquellas

células de alta actividad mitótica, por lo que puede causar efectos secundarios en el paciente como mielosupresión, alopecia y alteraciones gastrointestinales. Pese a todo, en perros no hay ningún protocolo quimioterápico establecido para este tipo de neoplasias que sea realmente efectivo. Se hizo un estudio en animales vivos que combinaba ciclofosfamida y 5-fluorocil después de la mastectomía, y parecía afectar positivamente a la supervivencia de los pacientes tratados (Karayannopoulou *et al.*, 2001; Cassali *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aza, 2016).

Terapia hormonal

Otros tratamientos como la terapia con hormonas pueden tener importancia, dada la demostrada influencia de las hormonas en el riesgo de desarrollar tumores mamarios bajo la influencia de estas a edades tempranas. Por ello, los estudios futuros deben explorar el beneficio que pueden aportar las terapias antiestrogénicas, por ejemplo, para el tratamiento de estas neoplasias (Cassali *et al.*, 2014; Benavente, Bianchi and Aza, 2016).

Conclusiones

1. Gran parte de la diferenciación entre las neoplasias mamarias se basa en la afección del epitelio mamario, las células mioepiteliales y su estroma, debiendo analizarse el nivel de diferenciación, el pleomorfismo celular, y el índice mitótico. Todos estos factores se consideran esenciales para el establecimiento de un criterio pronóstico.
2. Los tipos de tumores más malignos son los tumores mesenquimales o sarcomas, sobre todo el osteosarcoma, y el carcinoma anaplásico.
3. Un buen manejo del animal a edades tempranas puede reducir la probabilidad de que desarrolle tumores mamarios
4. Pese a la existencia de una gran cantidad de información referente a los tumores de mama en la especie canina, la información estudiada se considera veraz, coincidente y de gran ayuda para el estudio de neoplasias mamarias caninas y su comparación con otras especies como la humana

Conclusions

1. Most of the differentiation between mammary neoplasms is based on the condition of the mammary epithelium, myoepithelial cells, and their stroma, mainly on its differentiation level, cellular pleomorphism and the mitotic index. All these factors are considered essential for establishing a prognostic criterion.
2. The most malignant tumor types are the mesenchymal type or sarcomas, mainly the osteosarcoma, and the anaplastic carcinoma.
3. A good handling of the animal at an early age, might lower the possibility of developing mammary tumors.
4. Even though the existence of a huge amount of information referring mammary tumors in the canine species, the studied information is considered truthful, coincident, and helpful for studying canine mammary neoplasms and its comparison with other species such as humans.

Valoración personal

Este trabajo me ha ayudado a aprender cómo realizar correctamente una búsqueda bibliográfica en distintas páginas científicas, lo cual resultará muy positivo para mi futura vida laboral en caso de necesidad de una fuente de información sobre cualquier tema. Además, me ha ayudado a profundizar en las neoplasias mamarias en perras, que es una afección clínica muy común en las consultas veterinarias, y dado que me gustaría dedicar mi carrera como profesional en la clínica de animales de compañía, me resultará de gran ayuda esta formación.

Por último, quiero agradecer a Cristina Acín por guiarme en mis momentos de dudas sobre el trabajo y por facilitarme muchos recursos a la hora de poder obtener información y artículos que no estaban a mi alcance.

Bibliografía

Beauvais, W., Cardwell, J. M. y Brodbelt, D. C. (2012) 'The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs - a systematic review', *Journal of Small Animal Practice*, 53(June), pp. 314–322. doi: 10.1111/j.1748-5827.2012.01220.x.

Benavente, M., Bianchi, C. P. y Aba, M. (2016) 'Canine Mammary Tumors: Risk Factors, Prognosis and Treatments', *Journal of Veterinary Advances*, 6(8), pp. 1291–1300. doi: 10.5455/jva.20160916045115.

Canadas, A., França, M., Pereira, C., Vilaça, R., Vilhena, H., Tinoco, F., Silva, M. J., Ribeiro, J., Medeiros, R., Oliveira, P., Dias-Pereira, P. y Santos, M. (2019) 'Canine Mammary Tumors: Comparison of Classification and Grading Methods in a Survival Study', *Veterinary Pathology*, 56(2), pp. 208–219. doi: 10.1177/0300985818806968.

Cassali, G. D., Lavallo, G. E., Ferreira, E., Estrela-Lima, A., De Nardi, A. B., Ghever, C., Sobral, R. A., Amorim, R. L., Oliveira, L. O., Sueiro, F. A. R., Beserra, H. E. O., Bertagnolli, A. C., Gamba, C. O., Damasceno, K. A., Campos, C. B., Araujo, M. R., Campos, L. C., Monteiro, L. N., Nunes, f. C., Horta, R. S., Reis, D. C., Luvizotto, M. C. R., Magalhães, Raposo, J. B., Ferrreira, A. M. R., Tanaka, N. M., Grandi, F., Ubutaka, R., Batschinski, K., Terra, E. M., Salvador, R. C. L., Jark, P. C., Delecrodi, J. E. R., Nascimento, N. A., Silva, D. N., Silva, L. P., Ferreira, K. C. R. S., Fehse, M. S., di Santis, G. W., Silva, E. O., Guim, T. N., Kerr, B., Cintra, P. P., Silva, F. B. F., Leite, J. S., Mello, M. F. V., Ferreira, M. L. G., Fukumasu, H., Salgado, B. S. y Torres, R. (2014) 'Review article Consensus for the Diagnosis , Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013', *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 7, pp. 38–69.

Climent, S., Sarasa, M., Latorre, R., Muniesa, P., Terrado, J. y Climent, M. (2013) 'Embriología y anatomía veterinaria. Volumen 2. Aparatos respiratorio, digestivo, y urogenital, SNC y órganos de los sentidos'. Zaragoza: Acribia.

Goldschmidt, M. H., 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. (2016) 'Tumors of the Mammary Gland', in *Tumors in Domestic Animals*. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., pp. 723–765. doi: 10.1002/9781119181200.ch17.

Karayannopoulou, M., Kaldrymidou, E., Constantinidis, T. C. y Dessiris, A. (2001) 'Adjuvant Post-operative Chemotherapy in Bitches with Mammary Cancer', *Journal of Veterinary Medicine*

Series A: Physiology Pathology Clinical Medicine, 48(2), pp. 85–96. doi: 10.1046/j.1439-0442.2001.00336.x.

Kaszak, I., Ruszczak, A., Kanafa, S., Kacprzak, K., Król, M. y Jurka, P. (2018) 'Current biomarkers of canine mammary tumors', *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), pp. 1–13. doi: 10.1186/s13028-018-0417-1.

Kristiansen, V. M., Nodtvedt, A., Breen, A. M., Langeland, M., Teige, J., Goldschmidt, M., Jonasdottir, T. J., Grotmol, T. y Sorenmo, 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 Sorenmo, K. U. (2016) '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.

Misdorp, W., Cotchin, E., Hampe, J. F., Jabara, A. G. y von Saandersleben, J. (1971) 'Canine malignant mammary tumours. I. Sarcomas.', *Veterinary pathology*, 8(2), pp. 99–117. doi: 10.1177/030098587100800202.

Misdorp, W. , Cotchin, E., Hampe, J. F., Jabara, A. G. y von Saandersleben, J. (1972) 'Canine Malignant Mammary Tumours. II. Adenocarcinomas, Solid Carcinomas and Spindle Cell Carcinomas.', *Veterinary Pathology*, 9, pp. 447–470.

Misdorp, W. , Cotchin, E., Hampe, J. F., Jabara, A. G. y von Saandersleben, J. (1973) 'Canine malignant mammary tumors. III. Special Types of Caarcinomas, Malignant Mixed Tumors.', *Veterinary Pathology*, 10, pp. 241–256.

Patsikas, M. N., Karayannopoulou, M., Kaldrymidoy, E., Papazoglou, L. G., Papadopoulou, D. L., Tzegas, S. I., Tziris, N. E., Kaitzis, D. G., Dimitriadis, A. S. y Dessiris, A. K. (2006) 'The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study', *Journal of Veterinary Medicine Series C: Anatomia Histologia Embryologia*, 35(4), pp. 228–234. doi: 10.1111/j.1439-0264.2005.00664.x.

Peña, L., Gama, A., Goldschmidt, M. H., Abadie, J., Benazzi, C., Castagnaro, M., Díez, L., Gärtner, F., Hellmén, E., Kiupel, M., Millán, Y., Miller, M. A., Nguyen, F., Poli, A., Sarli, G., Zappulli, V. y Martín de las Mulas, J. (2014) 'Canine Mammary Tumors: A Review and Consensus of Standard

Guidelines on Epithelial and Myoepithelial Phenotype Markers, HER2, and Hormone Receptor Assessment Using Immunohistochemistry', *Veterinary Pathology*, 51(1), pp. 127–145. doi: 10.1177/0300985813509388.

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. 571–578. doi: 10.1177/0300985817698208.

Reddy, G., Kumar, P., Kumar, R., Pawayia, R. V. S. y Ravindran, R. (2009) 'Histopathological classification and incidence of canine mammary tumours', *Indian Journal of Veterinary Pathology*, 33(2), pp. 152–155.

Salas, Y., Márquez, A., Díaz, D. y Romero, L. (2015) 'Epidemiological study of mammary tumors in female dogs diagnosed during the period 2002-2012: A growing animal health problem', *PLoS ONE*, 10(5), pp. 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0127381.

Sánchez-Céspedes, R., Millán, Y., Guil-Luna, S., Reymundo, C., Espinosa de los Monteros, A. y Martín de las Mulas, J. (2016) 'Myoepithelial cells in canine mammary tumours', *Veterinary Journal*, 207, pp. 45–52. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.035.

Santos, M., Marcos, R. y Faustino, A. M. R. (2010) 'Histological study of canine mammary gland during the oestrous cycle', *Reproduction in Domestic Animals*, 45(5), pp. 146–154. doi: 10.1111/j.1439-0531.2009.01536.x.

Schneider, R., Dorn, C. R. y Taylor, D. O. N. (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.

Sonnenschein, E. G., Glickman, L. T., Goldschmidt, M. H. y McKee, L. J. (1991) 'Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: A case-control study', *American Journal of Epidemiology*, 133(7), pp. 694–703. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115944.

Sorenmo, K. (2003) 'Canine mammary gland tumors', *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. W.B. Saunders, pp. 573–596. doi: 10.1016/S0195-5616(03)00020-2.

Sorenmo, K. U., Rasotto, R., Zappulli, V. y Goldschmidt, M. H. (2011) '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., Worley, D. R. y Goldschmidt, M. H. (2012) 'Tumors of the Mammary Gland', in *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology: Fifth Edition*. Elsevier Inc., pp. 538–556. doi: 10.1016/B978-1-4377-2362-5.00027-X.