

# TUMORES DE LAS GLÁNDULAS MAMARIAS

**Henrik von Euler**

---

## Tumores mamarios caninos

### Consideraciones generales

Los tumores mamarios (MTs) son el tipo neoplásico más frecuentes en la hembra canina sin esterilizar, representando aproximadamente el 50 % de todos los tumores documentados, aunque recientemente se ha indicado que puede ser tan alto como aproximadamente el 70 % de todos los tipos de cáncer (Merlo et al, 2008). Las perras presentan una probabilidad 62 veces superior a los perros machos, en los que los tumores mamarios son predominantemente benignos.

El índice de malignidad del MT canino es alrededor del 50 % y la mitad de ellos metastatizan. La media de edad de presentación del MT es aproximadamente a los 8 años. Dobson et al (2002) observaron un índice de incidencia estandarizada para el MT de 205/100.000 perros/año, basándose en una población definida de perros asegurados en el Reino Unido.

En un estudio sueco basado en una población de perros asegurados de 80.000 perras, el índice general de MT fue de 154 perros en riesgo al año (DYAR) (Egenvall et al, 2005). La incidencia se incrementa con la edad y varía con la raza, con 319 DYAR en el *springer spaniel inglés* frente a únicamente 5 DYAR en el *collie* de pelo largo, demostrando claramente el alto riesgo en

ambos y la existencia de fenotipos (genéticos) potencialmente preventivos. Las razas con alto riesgo varían, dependiendo del estudio y de la localización geográfica. Las razas que han sido valoradas como predisuestas a sufrir MT incluyen caniche *roy* y miniatura, *springer spaniel inglés*, *brittany spaniel*, *cocker spaniel*, *puli*, *setter inglés*, *pointers*, pastor alemán, maltés, *yorkshire terrier* y *dachshund*.

Está bien establecido que la estimulación de las hormonas sexuales incrementa el riesgo de tumores mamarios en perros, así como en otras especies (incluyendo los humanos). La ovariectomía antes de los dos años de edad reduce significativamente el riesgo de tumores mamarios. Sin embargo, no existe ningún efecto protector en las perras que han sido esterilizadas después de su segundo celo. La ovariectomía antes del primer celo reduce el riesgo de neoplasia mamaria al 0,5 % del riesgo en perras intactas; la ovariectomía después del primer celo reduce el riesgo al 6 %. Aunque es discutido, se ha afirmado la importancia del momento de la esterilización en relación con la supervivencia de perros con MTs (Sorenmo et al, 2000): las perras que han sido esterilizadas hace menos de 2 años antes de la intervención quirúrgica presentan una supervivencia general significativamente más prolongada comparada con hembras intactas y aquellas que fueron esterilizadas hace más de 2 años del momento de su tratamiento contra MT. Estos datos se contradicen con otros estudios que muestran ningún beneficio clínico con la ovarioescterectomía en el momento de o cercana a la mastectomía. Se ha asociado

la obesidad a una edad joven y el consumo de comidas caseras con un aumento en el riesgo de desarrollo de MT.

## Patogenia

El modelo de tumor mamario canino sostiene la idea de la progresión neoplásica continua desde las lesiones preneoplásicas hasta carcinomas plenamente invasivos, como también se describe en el cáncer de mama humano (Antuofermo et al, 2007; Sorenmo et al, 2009). Ello implica adenosis, adenosis esclerosante, papiloma intraductal, papiloma esclerosante, hiperplasia ductal, hiperplasia ductal atípica y carcinoma ductal *in situ*. Los focos malignos también han sido hallados en tumores por lo demás benignos. Los tumores de gran tamaño (tiempo de crecimiento más prolongado) son más frecuentemente un fenotipo maligno y conllevan un peor pronóstico; el estado de receptor de hormonas sexuales cambia con el incremento de la malignidad y finalmente tumores múltiples en el mismo individuo frecuentemente presentan un grado histopatológico diferente.

## Clasificación histopatológica

El actual sistema de clasificación histológica altamente detallado de la OMS (WHO) pretende estandarizar la terminología y la nomenclatura de los MTs caninos a nivel internacional (Misdorp et al, 1999) (figura 16.1). Con la abundancia de diferentes tipos malignos que existen, puede resultar duro obtener una vista general que sea clínicamente relevante, pero muestra como un certero diagnóstico histopatológico puede ayudar en el establecimiento del pronóstico, un tratamiento definitivo y estrategias. En general, existe un pronóstico favorable en el caso de tumores benignos así como en los tipos «inclasificados».

La clasificación de la OMS sigue el proceso de desdiferenciación, comenzando por los tumores malignos que más estrechamente se asemejan a la estructura normal de la glándula mamaria y finalizando con los tumores poco diferenciados que no presentan estructura glandular. Se ha demostrado que el pronóstico está estrechamente correlacionado con el nivel de diferenciación. Es muy importante que esta circunstancia sea reconocida en una situación clínica, ya que permite transmitir más fácilmente el pronóstico y la planificación del tratamiento (figura 16.2).

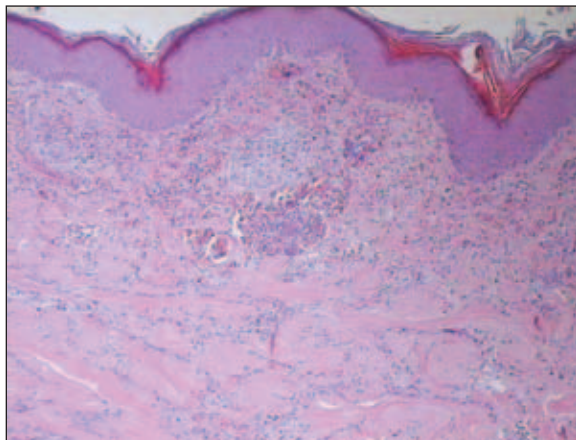
Malignos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinomas no infiltrativos (<i>in situ</i>)</li> <li>• Carcinoma complejo</li> <li>• Carcinoma simple:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma túbulopapilar</li> <li>– Carcinoma sólido</li> <li>– Carcinoma anaplásico</li> </ul> </li> <li>• Tipos especiales de carcinoma:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Carcinoma de células de huso</li> <li>– Carcinoma de células escamosas</li> <li>– Carcinoma mucinoso</li> <li>– Carcinoma rico en lípidos</li> </ul> </li> <li>• Sarcomas:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fibrosarcoma</li> <li>– Osteosarcoma</li> <li>– Otros sarcomas</li> </ul> </li> <li>• Carcinosarcoma</li> <li>• Carcinoma o sarcoma en tumor benigno</li> </ul>
Benignos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Adenoma simple</li> <li>– Adenoma complejo</li> <li>– Adenoma basaloide</li> </ul> </li> <li>• Fibroadenoma</li> <li>• Tumor mixto benigno</li> <li>• Papiloma ductal</li> </ul>
Inclasificados
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia ductal</li> <li>• Hiperplasia lobular</li> <li>• Quiste</li> <li>• Ductectasia</li> <li>• Fibrosis local</li> <li>• Ginecomastia</li> </ul>

Figura 16.1. Clasificación histológica de tumores mamarios caninos (adaptado de Misdorp et al, 1999).

Factores positivos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Razas pequeñas (está documentado que presentan más tumores benignos).</li> <li>• Expresión de receptores estrogénicos y progestogénicos.</li> <li>• Machos (está documentado que presentan más tumores benignos).</li> </ul>
Factores negativos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor de &gt; 3 cm de diámetro.</li> <li>• Ulceración o fijación.</li> <li>• Participación de ganglios linfáticos.</li> <li>• Presenta metástasis a distancia.</li> <li>• No expresa receptores estrogénicos y progestogénicos.</li> <li>• Subtipo histológico (carcinoma-poco diferenciado, sencillo, sólido, anaplásico, carcinoma inflamatorio, sarcomas).</li> <li>• Invasión vascular o linfática.</li> <li>• Índice de proliferación: alto conteo AgNOR, Ki-67 o PCNA; alta mutación génica <i>p53</i> o aneuploidia de ADN.</li> </ul>

Figura 16.2. Factores pronósticos involucrados en los tumores mamarios caninos.

- Los tumores malignos con el mejor pronóstico son los que presentan una estructura glandular altamente diferenciada con epitelio secretor que contenga alvéolos, túmulos y mioepitelio. Estos tumores se clasifican como **adenocarcinomas complejos**. Raramente metastatizan y mediante una escisión completa, su pronóstico es generalmente favorable.
- Si no existen células mioepiteliales, los tumores se denominan **adenocarcinomas simples**, frecuentemente se dividen en adenocarcinomas alveolares, tubulares, túbuloalveolares, papilares o papilares-quísticos. Estos tumores son invasivos y pueden diseminarse a distancia. Si esto ha sucedido, a pesar de la eliminación quirúrgica, el pronóstico sigue siendo desfavorable.
- Si el tumor carece de estructuras lumenares, se denomina **carcinoma sólido**. Este tipo es más invasivo y tiende a metastatizar pronto. El pronóstico es más reservado.
- Las neoplasias menos diferenciadas con aspecto de tejido heterogéneo desorganizado son los más malignos (figura 16.3). Estos tumores frecuentemente se conocen como **anaplásicos** y tienen una gran tendencia a invadir vasos linfáticos y sanguíneos. La invasión de vasos linfáticos cutáneos hace que la piel aparezca inflamada; de allí procede el término clínico descriptivo de adenocarcinoma «inflamatorio». El pronóstico para estos pacientes es siempre desfavorable, incluso recurriendo cirugía radical.



**Figura 16.3**  
Muestra histológica con infiltración cutánea, trombos neoplásicos y ulceración cutánea en un carcinoma anaplásico (aumento original x100) (cortesía del Dr. Arman Shokral; National Veterinary Institute, Uppsala, Suecia).

Se clasifican como estadio IV según el esquema de estadiado clínico (figura 16.4) (Owen, 1980; ver también capítulo 3).

T- tamaño del tumor primario	
T1	< 3 cm de diámetro máximo
T2	3-5 cm de diámetro máximo
T3	> 5 cm de diámetro máximo
T4	Carcinoma inflamatorio
N-estado de ganglios linfáticos regionales	
N0	Sin metástasis *
N1	Metástasis a ganglios ipsilaterales
N2	Metástasis a ganglios linfáticos contralaterales
M- metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

(a) Clasificación TNM. \* evidencia de participación de ganglios linfáticos basada sobre el análisis citológico o histopatológico.

I	T1	N0	M0
II	T0-1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
III	T3	Nx	M0
	Tx	N2	M0
IV	Tx	Nx	M1
	T4	Nx	Mx

(b) Agrupamiento de estadios.

**Figura 16.4**

Estadiado clínico de tumores mamarios caninos (modificado por Owen, 1980).

- A veces se observa el **carcinoma de células escamosas** en la glándula mamaria. Su pronóstico es grave, con frecuente metástasis temprana a los ganglios linfáticos regionales.
- La incidencia de los **sarcomas** varía entre los diferentes estudios, pero habitualmente es del 5-10 %. La mayoría son osteosarcomas extraesqueleticos primarios (figura 16.5) o fibrosarcomas. Siempre tienen un pronóstico desfavorable y el 75 % de los sarcomas metastatizan, sobre todo por vía hemática.



**Figura 16.5**

Osteosarcoma en una hembra entera de Bichon Havanais de 8 años de edad.

La glándula mamaria es la segunda zona más frecuente de localización de osteosarcomas en hembras enteras después de la esquelética, y su comportamiento es igual de maligno. Si existen células neoplásicas malignas tanto de origen epitelial como mesenquimal (muy raro), el tumor se denomina **carcinosarcoma**. Estos MTs son siempre muy agresivos y presentan un pronóstico similar al de los carcinomas anaplásicos.

### Inmunohistoquímica

Paralelamente al cáncer de mama en medicina humana, se han realizado diversos informes que muestran el beneficio de predecir el pronóstico utilizando diferentes marcadores inmunohistoquímicos. Los marcadores pronósticos incluyen:

- Estado de los receptores de hormonas sexuales.
- Índice mitótico (AgNOR, Ki-67 y PCNA).
- Expresión HER-2/neu.
- BRCA1.
- P53.
- E-cadherina.

**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 eleva-

da con una expresión más baja de los ERs y de los PRs. Esto podría explicar los pobres resultados de la ovariectomía realizada conjuntamente con la mastectomía. Asimismo, las metástasis raramente expresan los ERs o los PRs. Se cree que las hormonas sexuales, y sobre todo las progestinas, actúan activando la hormona del crecimiento (GH) (van Garderen y Schalken, 2002). 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. Debido a que la presencia de PR frecuentemente es reducida o incluso se han perdido durante la transformación maligna, la estimulación de la GH puede tener lugar de forma independiente a las hormonas sexuales.

**Índice mitótico:** Los índices mitóticos más altos registrados con el marcador de proliferación Ki-67, el organizador de la región nucléolar argirofílico (AgNOR) o el antígeno nuclear celular (PCNA) muestran todos que cuanto más alta sea la proliferación, más desfavorable es el pronóstico y existe más probabilidad de un grado histológico más alto (Kumaraguruparan et al, 2006).

**Expresión HER-2/neu:** Los tumores mamarios caninos positivos al receptor 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER-2/neu) están asociados con indicadores de pronóstico desfavorable como los tumores histológicamente de grado III, de tipo de crecimiento invasivo, los tipos de crecimiento invasivos, 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.

**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.

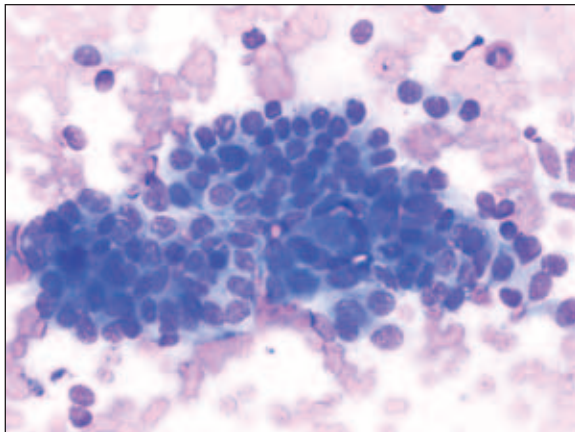
**p53:** Probablemente, el gen supresor de tumores más conocido es el p53, que representa

un papel clave en la regulación del ciclo celular. Se han documentado alteraciones en el p53 en los tumores caninos, tanto como mutaciones somáticas como de línea germinal. 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 (Wakui et al, 2001).

**E-cadherina:** Las cadherinas y, sobre todo, la E-cadherina (E-cad), una molécula de adhesión dependiente del calcio en las células epiteliales, son importantes durante el desarrollo embrionario y para el mantenimiento de la arquitectura del tejido adulto. La reducción o la pérdida de la E-cad 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 (Gama et al, 2008).

## Citología

Aunque es fácil llevar a cabo una citología por aspiración, los aspirados de un tumor mamario desafortunadamente tienen escaso valor para predecir la malignidad en perros (figura 16.6). Ello es, probablemente, debido a la gran variabilidad de la morfología de las células mamarias caninas



**Figura 16.6**

Muestra citológica de un perro con un adenocarcinoma túbulopapilar. Raramente la citología es útil para confirmar el grado de malignidad o tipo en tumores de glándula mamaria canino, pero permite diferenciar inflamación, hiperplasia y tumores mamaros en glándulas no mamaras. Como en otros carcinomas, las características de malignidad incluyen anisocariosis, anisocitosis, aumento de la basofilia, formación de residuos celulares y nucleolos prominentes o múltiples. A veces se observan estructuras acinares (aumento original x100).

normales en diferentes estadios del ciclo estral. La proliferación e involución normales de la glándula origina una morfología celular que varía desde las formas hiperplásicas hasta las apoptóticas. Sin embargo, con esta sencilla técnica diagnóstica se puede confirmar la existencia de tumores ocultos, como los mastocitomas, los linfomas y los melanomas malignos. En estos casos, esta técnica sugiere otros procedimientos de estadiado, así como regímenes de tratamientos.

## Estadiado clínico

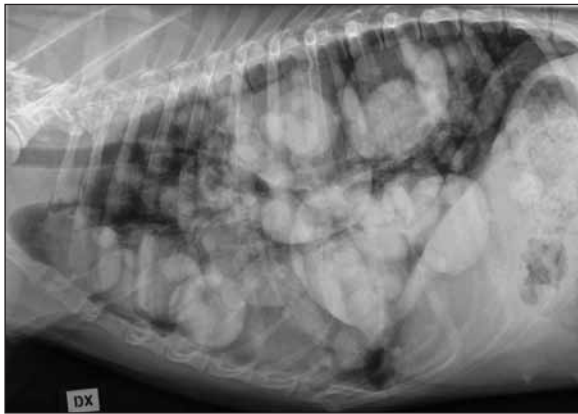
El estadiado clínico (ver capítulo 3) es importante para determinar el pronóstico. Las perras con un tumor de grado alto según los criterios de estadiado TNM de la OMS (ver figura 16.4) presentan un pronóstico desfavorable.

El examen físico general comprueba si el tumor es móvil en el tejido mamario o infiltrativo, involucrando la piel adyacente, la fascia inferior, o incluso la pared abdominal, que implica un pronóstico reservado. La presencia de hiperplasia mamaria puede ser un signo de pseudogestación, pero también de un tumor ovárico productor de hormonas. En los casos de tumores más malignos puede existir eritema cutáneo, temperatura elevada y, en ocasiones, ulceración y edema de ganglios linfáticos; todos estos signos son característicos del tumor mamario canino más agresivo, el carcinoma (inflamatorio) anaplásico, cuya supervivencia es solamente de pocas semanas a pesar de un tratamiento quirúrgico agresivo. Según la TNM, el tamaño del tumor es un parámetro importante para predecir el desenlace clínico.

La mayoría de los carcinomas metastatizan por vía linfática. Las dos glándulas caudales (4-5) comunican con el ganglio linfático inguinal superficial, mientras que las glándulas craneales (1-2) comunican con el ganglio linfático axilar. Los carcinomas mamaros que tienen lugar en la glándula inguinal (5) pueden mostrar una metástasis retrógrada por vía linfática a través del plexo linfático en el subcutis de la parte interna del muslo a los ganglios linfáticos poplíteos. La tercera glándula generalmente drena vía ruta inguinal, pero puede asimismo drenar por vía axilar. Siempre se deberían palpar los ganglios linfáticos regionales, ya que la metástasis a los ganglios linfáticos regionales conlleva un peor pronóstico. Si los ganglios linfáticos están hipertrofiados, se debe realizar un

aspirado de los mismos para detectar la posible metástasis en un examen citológico antes de planificar la intervención quirúrgica.

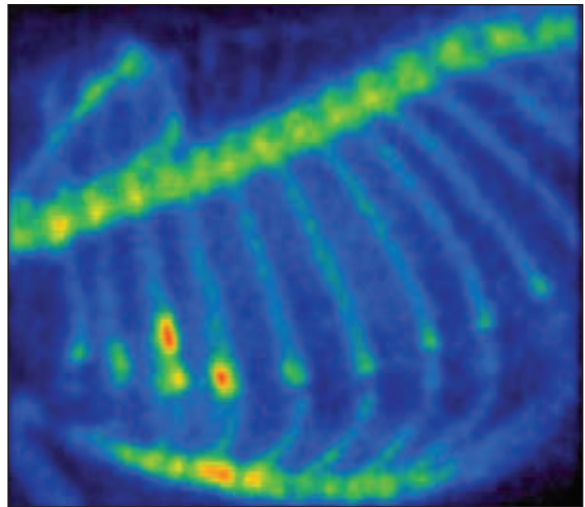
El segundo órgano más afectado por la metástasis es el pulmón. En el 25 % de los casos de carcinomas y en la mayoría de los sarcomas, la metástasis pulmonar generalmente tiene lugar conforme progresa la enfermedad (figura 16.7). Se recomiendan radiografías torácicas en tres proyecciones, aunque un reciente estudio de 375 MTs demostró una baja especificidad y sensibilidad para detectar las metástasis pulmonares en perros (Djubsjobacka y Eksell, 2003). Se encontró que la posibilidad para detectar las metástasis torácicas fue únicamente el 3 % en perros más jóvenes de 8 años de edad con un tamaño tumoral de 1 cm. En estos casos, puede ser más adecuado recurrir a la ecografía abdominal para examinar por ejemplo los ganglios linfáticos inguinales superficiales e iliacos mediales con el objetivo de detectar antes posibles metástasis (Nyman et al, 2005).



**Figura 16.7**

Metástasis múltiples en los pulmones de un perro con un adenocarcinoma sencillo. (cortesía de la División de Imagen Diagnóstica, Hospital de Pequeños Animales; Universidad de Uppsala, Suecia).

Se ha observado que otros órganos/sistemas que pueden albergar metástasis de MT son el hígado, los riñones, el bazo, el esqueleto (figura 16.8), el sistema nervioso central y la pleura. También se han descrito casos ocasionales en perras de diseminación metastásica retrógrada desde los carcinomas mamarios a la vagina. Aunque raramente presenten resultados alterados, resulta prudente llevar a cabo exámenes hematológicos, bioquímicos y urianálisis previos a la interven-



**Figura 16.8**

La metástasis esquelética es mucho más frecuente en humanos con cáncer de mama que en el caso de tumores mamarios caninos. El examen mediante escintigrafía reveló una metástasis en las costillas de un perro con un carcinoma anaplásico altamente agresivo (cortesía de la División de Imagen Diagnóstica, Hospital de Pequeños Animales; Universidad de Uppsala, Suecia).

ción quirúrgica, ya que los tumores mamarios frecuentemente afectan a perros mayores, que pueden sufrir enfermedades concomitantes no detectadas y que conviene conocer para planificar el procedimiento anestésico. Finalmente, se ha observado que la hipocalcemia es un hallazgo raro paraneoplásico en el caso de los MTs caninos.

## Manejo y pronóstico

La figura 16.9 muestra un diagrama de flujo de manejo para tumores mamarios caninos y felinos.

## Cirugía

El tratamiento de elección para los MTs caninos es la intervención quirúrgica, cuya extensión de forma ideal se marca por el estadio clínico y el grado histológico. Los diferentes tipos de intervención quirúrgica propuestas para características tumorales definidas se muestran en la figura 16.10.

Es importante tener en cuenta que, en general, la supervivencia no está (sorprendentemente) influida por la extensión del procedimiento quirúrgico. Si el cirujano no puede obtener már-

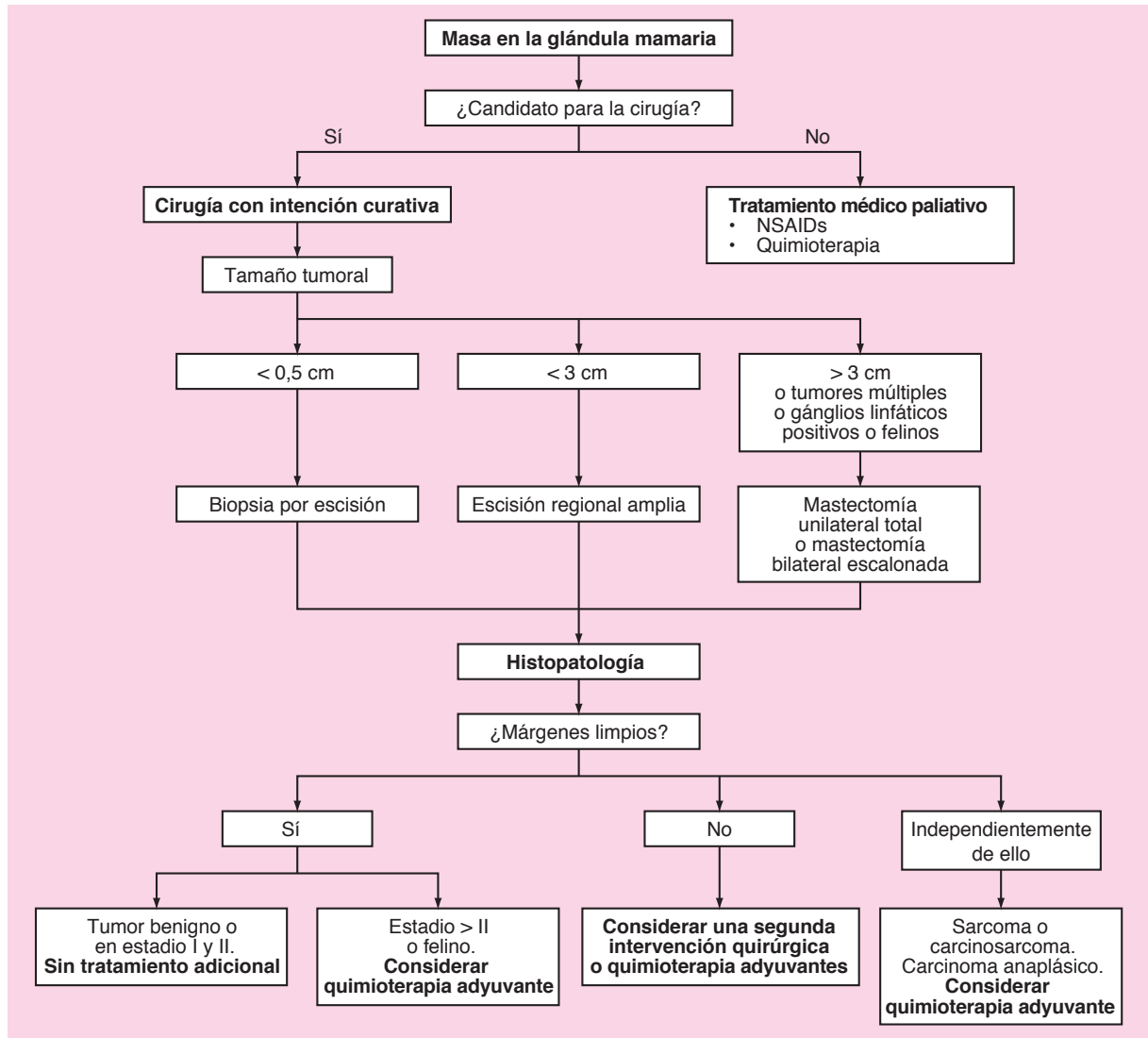


Figura 16.9. Aproximación de manejo de tumores mamarios caninos y felinos.

Tipo de intervención quirúrgica	Características tumorales
Lumpectomía o mamectomía parcial	< 0,5 cm de diámetro.
Mastectomía simple	El tumor involucra áreas centrales o a la mayor parte de la glándula.
Mastectomía regional	Tumores múltiples en glándulas adyacentes o tumor localizado entre dos glándulas.
Mastectomía radical	Varios tumores a lo largo de la cadena mamaria.
Mastectomía bilateral escalonada	Múltiples tumores en ambas cadenas mamarias.

Figura 16.10

Cirugía recomendada para tumores mamarios caninos de diferente localización y extensión.

genes limpios, el desenlace siempre será peor. El procedimiento quirúrgico elegido siempre debe perseguir la obtención de márgenes quirúrgicos libres con un margen sugerido de 2 cm de tejido macroscópico normal.

No es recomendable retrasar la intervención quirúrgica, ya que el tamaño del tumor es un significativo marcador de pronóstico. Los tumores inferiores a 1 cm en diámetro presentan una supervivencia en general favorable; los tumores entre 2-3 cm en diámetro aún presentan un pronóstico bueno con una supervivencia general descrita de 22 meses y con tiempos de supervivencia documentados de aproximadamente 1 año desde la intervención quirúrgica (Philibert et al, 2003).

Todos los tumores mayores de 0,5 cm de diámetro deben ser escudidos y remitidos para realizar un examen histopatológico. Si el tumor presenta un grado alto o se ha descrito con márgenes incompletos, se debe realizar otra intervención quirúrgica más intensa lo antes posible.

- Se debe llevar a cabo una **mamectomía** en el caso de que el tumor tenga un tamaño pequeño (> 0,5 cm en diámetro). Cualquier signo de fijación a la piel o a la fascia en un plano inferior obliga a aumentar la cantidad de tejido escudido para obtener márgenes libres de células tumorales. La mamectomía puede ser con frecuencia más complicada de realizar que una mastectomía regional más amplia.
- Basándose en el drenaje linfático, las **mastectomías regionales** se recomiendan generalmente para incluir a las glándulas 1-3 o las glándulas 4-5. En el caso de tumores de la glándula 3, se recomienda una técnica en la que como mínimo se reseque una glándula normal complementaria de la parte afectada.
- La técnica más radical de una **mastectomía unilateral total**, que incluye todas las glándulas y los ganglios linfáticos superficiales (el ganglio linfático axilar únicamente es reseccionado si está aumentado de tamaño a la palpación o es positivo en el examen citológico) se recomienda en los casos en los que existen varios tumores. Ello también disminuye el riesgo de recurrencia tumoral a glándulas actualmente no afectadas.
- Si se requiere una **mastectomía bilateral**, esta se debería llevar a cabo de forma escalonada con al menos 3 semanas entre las intervenciones, para permitir la cicatrización de la herida y la relajación cutánea. Con ello se reduce el riesgo de un aumento de la presión intraabdominal posquirúrgica, la incomodidad del paciente y la dehiscencia de la herida.

### Terapia adyuvante

Aunque sea habitual en el tratamiento del cáncer de mama humano y de probada eficacia para incrementar la supervivencia libre de progresión de la enfermedad así como una supervivencia general en mujeres, el uso de la quimioterapia, la hormonoterapia, la radio o

inmunoterapia en perros ha demostrado aportar un escaso beneficio clínico comparado con la intervención quirúrgica como único tratamiento. Sin embargo, es obvio que en un determinado subgrupo de tumores malignos el habitual tratamiento quirúrgico resulta claramente insuficiente para lograr una supervivencia prolongada y, por ello, se reclaman nuevas modalidades de tratamiento.

### Quimioterapia

El beneficio de la quimioterapia adjunta (ver capítulo 7) en el caso de los tumores mamarios caninos aún tiene que probar su efecto beneficioso, tal como ya se ha demostrado en el tratamiento del cáncer de mama humano. Es posible que el pequeño tamaño del muestreo, los estudios retrospectivos y el amplio número de casos de tumores benignos hayan dificultado mostrar cualquier beneficio significativo comparado con la intervención quirúrgica como tratamiento único.

Los fármacos más habitualmente utilizados en el tratamiento del cáncer de mama humano son la ciclofosfamida, la doxorubicina, la gemcitabina y los taxanos. Todos ellos han sido utilizados en casos de tumores mamarios caninos. Se ha documentado que las perras con tumores malignos tratadas con 5-fluorouracilo y ciclofosfamida responden de forma favorable cuando se tratan en un marco adyuvante posquirúrgico, comparadas con perras tratadas mediante intervención quirúrgica únicamente. Más recientemente, 12 perras con tumores mamarios invasivos fueron tratadas con doxorubicina o docetaxel después de la mastectomía; sin embargo, el desenlace no fue significativamente mejorado mediante la quimioterapia (SIMO et al, 2006). En un ensayo clínico prospectivo (Marconato et al, 2008), en el cual los perros con carcinoma mamario agresivo de estadios clínicos IV y V fueron tratados mediante escisión quirúrgica (n=9) o con cirugía y gemcitabina adyuvante semanal (n=10) durante al menos 4 ciclos a una dosis de 800 mg/m<sup>2</sup> no se observaron diferencias significativas ni en la respuesta ni en la supervivencia general entre los grupos. Sin embargo, en los perros que recibieron quimioterapia adyuvante, el número de tratamientos con gemcitabina estaba positivamente correlacionado con la supervivencia general.



## Radioterapia

Aunque actualmente se considera el tratamiento de vanguardia para determinados subtipos de cáncer de mama humanos, la radioterapia adyuvante no ha demostrado ningún efecto beneficioso si se compara con la intervención quirúrgica como tratamiento único en perros. Casos anecdóticos describen protocolos paliativos (8 Gy en 2-3 fracciones) para tumores no operables. Se requieren ensayos prospectivos más amplios para determinar el potencial papel de la radioterapia en el caso de tumores mamarios caninos. Sin embargo, la localización anatómica de las glándulas mamarias conlleva un alto riesgo de aparición de efectos secundarios por la radioterapia, sobre todo a nivel del tracto gastrointestinal.

## Hormonoterapia

La esterilización precoz previene el desarrollo de neoplasias mamarias. La mayor parte de la bibliografía disponible establece que la esterilización más tardía o realizada en el momento de la mastectomía no influye en la supervivencia general. En mujeres con mutaciones BRCA, la ovariectomía después de la pubertad disminuye de forma significativa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en los 15 años subsecuentes, sobre todo si se lleva a cabo antes de los 40 años de edad.

Estudios actuales incluidos en el proyecto sobre el genoma canino pueden apoyar los ensayos que investigan los beneficios de la eliminación de las hormonas sexuales en un subgrupo de perros con neoplasia mamaria.

Las sustancias antiestrogénicas como el tamoxifen han sido testadas tanto *in vitro* como *in vivo* en perros con tumores mamarios. La actividad antitumoral adyuvante observada en mujeres con cáncer de mama no se ha reproducido en ensayos con perros. La mayoría de los perros tienen que interrumpir su medicación de forma prematura debido a los efectos secundarios estrogénicos como la inflamación vulvar, secreción vaginal, incontinencia, infección del tracto urinario, piómetra de muñón, signos de estro y con ello una mayor atracción por los machos (Morris et al, 1993). Al mismo tiempo, los efectos antitumorales fueron poco significativos. Actualmente no se puede recomendar el uso del tamoxifen en perros.

## Medicina comparativa y genética

### Series génicas

La incidencia particularmente alta descrita en determinadas razas caninas sugiere un componente genético significativo. La identificación de factores de riesgo genéticos es crítica para mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de estos tumores.

En años recientes ha habido un gran progreso en el desarrollo de las herramientas y reactivos necesarios para analizar el genoma del perro. Esto fue culminado en un proyecto de secuenciación genómica de alta calidad, un mapa de polimorfismo de nucleótidos unitarios (SNP) y el análisis de un conjunto SNP para una asociación del genoma (GWA) (Lindblad-Toh et al., 2005; Karlsson et al., 2007). Estas herramientas proporciona una oportunidad sin precedentes para caracterizar las influencias genéticas en las enfermedades caninas como el cáncer, permitiendo eventualmente la investigación de terapias más efectivas.

### Análisis de la expresión en tumores mamarios caninos

Se han usado *microarrays* de cADN para perfilar los patrones de la expresión de los genes de casi todos los tumores principales en humanos –incluyendo el cáncer de mama– que han cambiado su forma en la que son diagnosticados, clasificados y tratados. Por el contrario, se han publicado muy pocos estudio de expresión génica de los MTs caninos, la mayoría focalizados en transcripciones predeterminadas sencillas, o en el mejor de los casos un puñado de ellas (Kumaraguruparan et al, 2006). Aunque sea de gran interés, la investigación de solamente unos cuantos genes puede estar desviada al realizarlo en un momento en el cual los riesgos de estas mutaciones son muy altos, teniendo en cuenta que el cáncer es una enfermedad compleja. Un estudio con un multimarcaador de microarray de cADN encontró 31 genes sobreexpresados de los 174 testados, basados en un *array* con cADN de un cáncer de mama humano (von Euler et al, 2005). Entre los genes sobreexpresados, muchos fueron asociados con hallazgos similares en el cáncer de mama humano. Estos hallazgos fueron confirmados en un array de cADN espe-

cífico de perro en el año 2008, cuando fueron investigadas diferentes líneas de células de tumores mamarios caninos (Rao et al, 2008).

Basándose en la gran homología del genoma del perro con el genoma humano, se iniciaron comparaciones genética molecular y clínicas entre ellos. En la era posgenómica, se utilizan técnicas que reflejan la expresión génica como poderosas herramientas, por ejemplo para detectar la subclasificación molecular de los tumores. Se espera que esto pueda ser también útil en comparaciones para mejorar el conocimiento de la formación de tumores y las rutas metastáticos tanto en perros como en humanos.

## Tumores felinos mamarios

### Generalidades

Los tumores mamarios en gatos son con mayor frecuencia malignos comparando con los caninos. Se ha observado que la frecuencia de malignidad es como mínimo del 80 %. Los tumores mamarios son el tercer tipo de cáncer más frecuente, únicamente superados en número por las neoplasias hematopoyéticas y los tumores cutáneos. Existen pocos informes sobre la incidencia comparándola con la de perros y humanos, pero aproximadamente el 20 % de los tumores en la gata son tumores mamarios, es decir, la mitad de la incidencia descrita en humanos y perros.

Se ha documentado que los siameses y el gato doméstico de pelo corto presentan un índice de incidencia superior que otras razas.

Se ha descrito que el gato siamés presenta el doble de riesgo que el de otras razas y que la neoplasia mamaria aparece en gatos entre los 9 meses y los 23 años de edad, con una media de la edad de presentación de 10-12 años. Se ha observado que en los gatos siameses la enfermedad aparece ligeramente antes. Como en el caso de los perros, la mayoría de los gatos afectados son hembras enteras, aunque la neoplasia mamaria también se detecta en hembras que han sido esterilizadas de forma tardía y, raramente en machos. Al contrario que los perros machos, la mayoría de los tumores mamarios que se encuentran en los gatos machos son malignos. La

media de edad en el diagnóstico del tumor, alrededor de los 13 años, es también ligeramente superior al observado en las gatas (Skorupski et al, 2005).

### Importancia hormonal

Se ha descrito que la influencia hormonal forma parte de la patogenia de los tumores mamario felinos. El riesgo de desarrollar tumores mamarios es siete veces superior en gatos enteros que en gatos esterilizados. Un informe reciente mantiene que los gatos esterilizados antes de los 6 meses de edad y los esterilizados entre los 6 meses y el año de vida solamente tienen el 9 % y el 14 %, respectivamente, de riesgo de desarrollar MT comparando con gatos enteros (Overley et al, 2005). No se ha visto ningún efecto protector de la esterilización si ello se llevaba a cabo después de los dos años de vida.

Existen muchos informes sobre el papel de los receptores de la testosterona, los estrógenos y la progesterona en el desarrollo de los MT felinos. Existe una estrecha asociación entre el uso prioritario de fármacos similares a la progesterona y el desarrollo de MTs benignos y malignos. El acetato de melengestrol (MGA), una potente progestina sintética, ha sido utilizada como anticonceptivo en felinos de zoológico, relacionándose la aparición de carcinomas mamarios con este tratamiento. En un estudio, el 90 % de los felinos de zoológico con tumores mamarios habían sido tratados con MGA (McAlouse et al, 2007).

Se ha observado que únicamente el 10 % de los tumores mamarios felinos expresan los receptores estrogénicos, un porcentaje mucho más bajo que en perros y humanos. Esto refleja el mayor porcentaje de tumores malignos observados en el gato, ya que el índice de las células que se tiñen de forma positiva a receptores esteroideos decrece con el incremento de la malignidad (de las Mulas et al, 2000).

### Presentación clínica

Los tumores mamarios en los gatos pueden observarse como masas únicas o múltiples en una o muchas glándulas de forma simultánea. Los tumores son generalmente considerados localizados de forma equitativa en las glándulas craneales

(axilares) y caudales (inguinales). La mayoría de los tumores se observan como una masa firme, bien definida a la palpación, pero también pueden ser blandos o poco definidos e infiltrativos. Los tipos más agresivos frecuentemente se adhieren a la piel y a la pared abdominal y pueden ulcerarse.

La naturaleza agresiva también se refleja en la alta frecuencia de invasión de los vasos y ganglios linfáticos, visible en la necropsia. El índice metastático es alto y tiene lugar sobre todo en los ganglios linfáticos regionales y los pulmones. También se ha descrito metástasis al hígado, el esqueleto, la pleura, el bazo y los riñones.

## Histopatología

El tipo histopatológico más habitual es el adenocarcinoma, que representa más del 85 % de los tumores. Los tipos más frecuentes son tubular, túbulopapilar, sólido o cribiforme. Otros tumores malignos más raros son los sarcomas, los carcinomas mucinosos, los papilomas ductales y los carcinomas adenoescamosos. Los carcinomas complejos presentan una naturaleza bifásica con células neoplásicas tanto epiteliales como mioepiteliales, se describen como menos agresivos, tienen un mejor pronóstico y se presentan a una edad más temprana que otros carcinomas mamarios felinos (Seixas et al, 2008). La invasión vascular y linfática, esta última incluso a un nivel superior, pueden observarse en un examen histológico y tienen significado pronóstico, ya que sugieren una tendencia a metastatizar. Las displasias benignas de la glándula mamaria de presentación rara son importantes en el diagnóstico diferencial y porque pueden estar presentes como una patología clínica grave.

## Hiperplasias

La hiperplasia no inflamatoria es generalmente una hiperplasia lobular o una hiperplasia fibroepitelial.

**Hiperplasia lobular:** La hiperplasia lobular se observa de forma infrecuente como masas palpables en una o más glándulas. Se ha descrito en gatos de 1-14 años de edad (media de edad 8 años). La mayoría de los informes estudian hembras enteras. El tipo más frecuente de hiperplasia lobular implica a uno o más lóbulos aumentados de ta-

maño con un componente quístico o dilatación ductal. La hiperplasia mamaria también puede en raras ocasiones implicar la presencia de un tumor ovárico productor de hormonas.

**Hiperplasia fibroepitelial o fibroadenomatosa:** Generalmente tiene lugar en gatas jóvenes, con el ciclo estral o preñadas. Se trata de un tumor benigno, no neoplásico estimulado por la progesterona. Aparte de la producción endógena de progesterona, también se ha descrito en hembras geriátricas enteras y en machos a los que se administra megestrol.

Clínicamente, la mayoría de los gatos afectados muestran hiperplasia de la glándula mamaria 1-2 semanas después de su primer estro o 2-6 semanas después de la administración exógena de megestrol. Generalmente, las glándulas están significativamente aumentadas de tamaño con rápida aparición de síntomas clínicos. En ocasiones, la piel está eritematosa y puede necrosarse (figura 16.11 a). También puede observarse edema cutáneo de subcutis y de ambas extremidades traseras. Esta patología puede ser fácilmente confundida con mastitis aguda o un tumor maligno de crecimiento rápido. El calor y el dolor perceptibles a la palpación, junto con la incomodidad, en el caso de la mastitis raramente se observan en la misma medida en la hiperplasia fibroadenomatosa. Asimismo, un tumor maligno raramente crece tan rápido, la anamnesis de una reciente administración de progesterona, tratarse de un animal joven y la participación de muchas glándulas o de la cadena mamaria en su totalidad son características que ayudan a distinguir si nos encontramos frente a esta patología benigna o se trata de un tumor maligno de rápido desarrollo. Una biopsia incisional confirma generalmente el diagnóstico (figura 16.11 b, c).

Debido a que estas patologías se consideran asociadas con la estimulación hormonal del tejido glandular, la ovariectomía o la interrupción del tratamiento con progesterona generalmente es curativo, aunque los síntomas pueden tardar un tiempo en remitir. Otros tratamientos con resultados variables consisten en la administración de diuréticos, corticosteroides, testosterona y aglepristone. En casos graves, la piel puede estar ulcerada y puede tener lugar infección localizada o sistémica. En este caso se deben administrar tratamiento general de soporte y antibióticos.

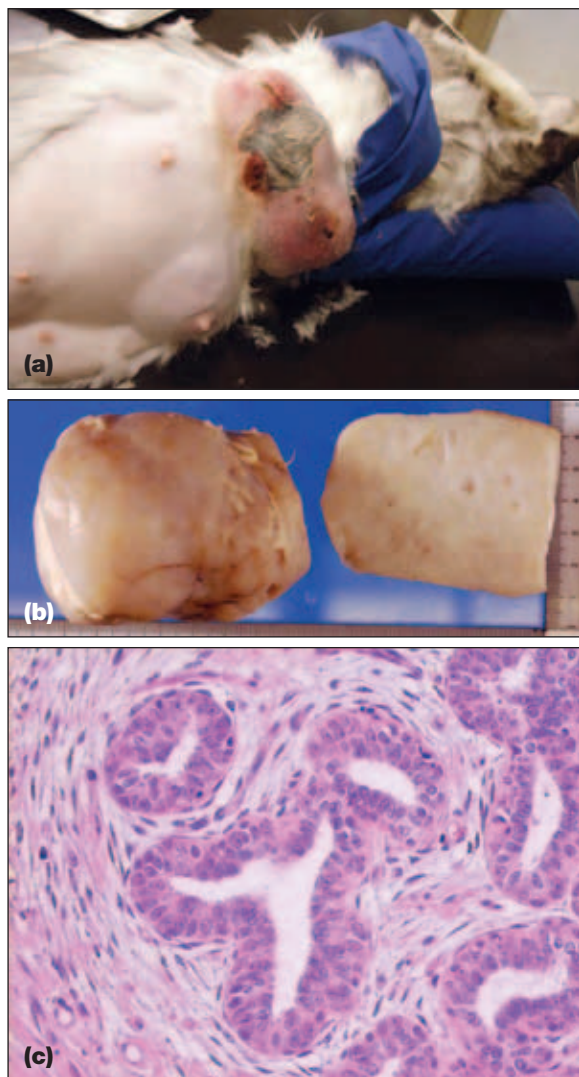


Figura 16.11

**(a)** Hiperplasia fibroadenomatosa mamaria en una gata de raza doméstica de pelo corto de 4 años de edad (después de un tratamiento con progestina). Numerosas glándulas hiperplásicas están significativamente aumentadas de tamaño, con edema y ulceración de la piel en las dos primeras glándulas craneales. **(b)** Macroscópicamente el tumor es multilobular y de un color amarillo pálido. **(c)** La histopatología muestra un patrón reticular de los conductos epiteliales (H&E, aumento original x100) (b,c cortesía de Erika Karlstam, Nacional Veterinary Institute, Uppsala, Suecia)

Si las glándulas aún están muy hipertrofiadas, se debería realizar la ovario histerectomía a través de una incisión en el flanco, en vez de realizar la incisión en la línea alba.

## Estadiado clínico

Cuando se estadian los tumores mamarios felinos (ver capítulo 3) es importante específica-

mente describir el tumor primario (definir T) y evaluar la presencia de metástasis (definir M). Para definir el tumor primario deben examinarse número de tumores, su tamaño (de significado pronóstico por sí mismo), su localización y signos de crecimiento infiltrativo (fijación a la piel/fascia en un plano inferior). Se deben examinar los ganglios linfáticos regionales (definir N) por si existe metástasis (figura 16.12). Los ganglios linfáticos hipertrofiados, especialmente los axilares, deben ser aspirados antes de la intervención quirúrgica para decidir si deben ser incluidos en la mastectomía.

T-tamaño del tumor primario	
T1	< 1 cm de diámetro máximo
T2	1-3 cm de diámetro máximo
T3	> 3 cm de diámetro máximo
T4	Carcinoma inflamatorio
N-estado de los ganglios linfáticos regionales	
N0	Sin metástasis *
N1	Metástasis a ganglios linfáticos ipsilaterales
N2	Metástasis a ganglios linfáticos contralaterales
M-metástasis distal	
M0	Sin metástasis distal
M1	Con metástasis distal

**(a)** Clasificación TNM. \* evidencia de participación de ganglios linfáticos, basado en examen citológico o histológico.

I	T1	N0	M0
II	T0-1	N1	M0
	T2	N0-1	M0
III	T3	Nx	M0
	Tx	N2	M0
IV	Tx	Nx	M1
	T4	Nx	Mx

**(b)** Agrupamiento de estadios

Figura 16.12

Estadiado clínico de los tumores mamarios felinos (modificado por Owen, 1980)

Aunque una base de datos mínima de recuento sanguíneo completo, perfil bioquímico y

urianálisis no suelen presentar resultados destacables en el caso de los MTs felinos, es necesario descartar otras enfermedades concomitantes. Se deben realizar radiografías torácicas, tanto laterales, izquierda y derecha, como ventrodorsal para detectar posibles metástasis. Los signos de metástasis se ven como opacidades nodulares de pequeño o gran tamaño, pero también lesiones miliares en la pleura, que pueden producir destacadas efusiones malignas. Las hipertrofias ganglionares, tanto bronquiales y esternas, pueden ser manifestaciones de diseminación metastática. En el paciente geriátrico, los cambios tienen lugar generalmente en los pulmones y la pleura. Las también presentes lesiones inflamatorias inactivas pueden provocar confusión en la evaluación de radiografías torácicas. Las radiografías abdominales pueden ser valiosas para detectar la hipertrofia de los ganglios linfáticos iliacos en el caso de tumores caudales. La ecografía abdominal puede ayudar a detectar posible metástasis abdominal, aunque la metástasis torácica es generalmente más habitual. La presencia vaga de enfermedad metastática no debería retrasar el tratamiento, debido a la naturaleza agresiva de estos tumores.

Debido al alto índice de tumores malignos, es esencial una técnica agresiva para obtener un diagnóstico mediante el examen histopatológico en el momento de realizar la mastectomía. No es recomendable realizar una biopsia prequirúrgica. Como en el caso del perro, raramente se recomienda la citología antes de la intervención quirúrgica, pero lógicamente puede ser de utilidad para descartar tumores malignos no mamarios o enfermedades inflamatorias. Si estas existen, se debe realizar un examen citológico de la efusión pleural si el gato padece un tumor de la glándula mamaria para detectar posibles células malignas.

## Manejo y pronóstico

La cirugía es el tratamiento de elección de los tumores mamarios felinos (ver figura 16.9). En determinados casos se sugiere la terapia adjunta (p. ej. quimioterapia y la radioterapia), debido a que existe una alta frecuencia de tumores malignos que significativamente reducen el tiempo de progresión y la supervivencia general. No existen ensayos prospectivos importantes para verificar la superioridad de determinados protocolos

quimioterapéuticos; por ello, existe una necesidad de elaborar estos estudios. Los marcadores pronósticos que deben ser probados para ser empleados en el futuro son HER2/neu, la expresión inmunohistoquímica de la proteína 1 de unión de la topoisomerasa II-beta (Top $\beta$ P1), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la expresión de los receptores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) (Morris et al, 2008).

## Cirugía

Debido a que el tiempo desde la presentación inicial hasta el examen veterinario puede ser excesivamente largo, el cirujano frecuentemente se enfrenta a un tumor infiltrativo de gran tamaño con una probabilidad reducida de poder eliminar la masa tumoral con márgenes limpios. Se ha descrito que una mastectomía unilateral disminuye de forma significativa el grado de recurrencia local comparado con una lumpectomía. Por lo tanto, se recomienda una técnica más radical para tratar tumores mamarios en los gatos que en los casos de estos tumores en perros. Se ha observado que los gatos con tumores inferiores de 2 cm sobreviven más de 3 años, mientras que los gatos con tumores superiores a los 3 cm sobreviven menos de 12 meses a pesar de ser sometidos a intervención quirúrgica.

El gato tiene 4 pares de glándulas mamarias: los dos pares craneales drenan al ganglio linfático axilar, mientras que los dos pares caudales drenan al ganglio linfático inguinal superficial. Al contrario que en el perro, a veces existe una comunicación entre las dos cadenas mamarias a lo largo de la línea media, Por este motivo, se recomienda llevar a cabo una mastectomía bilateral escalonada con un intervalo de 3-4 semanas entre intervenciones quirúrgicas para permitir la cicatrización de la herida y la relajación de la piel estirada. Se debe evitar una mastectomía bilateral simultánea, ya que la mayoría de los estudios demuestran que no se obtiene con ello un beneficio significativo en la supervivencia general y el procedimiento probablemente causa una incomodidad posquirúrgica innecesaria e incrementa el riesgo de dehiscencia de la herida. Además, las dificultades referentes a la sutura de la herida con frecuencia conllevan una cirugía de resección comprometida. Si el tumor ha invadido la musculatura abdominal, la escisión debe incluir una parte de pared abdominal y puede ser necesaria

la reconstrucción con malla para prevenir un incremento excesivo de la presión intraabdominal.

El ganglio linfático inguinal superficial casi siempre se elimina junto con la glándula caudal. El ganglio linfático axilar solo debería eliminarse si se demuestra mediante examen citológico prequirúrgico que está metastatizado, ya que no existe evidencia de que una eliminación preventiva de este ganglio proporcione un mejor desenlace.

Resulta fundamental destacar que masas mamarias separadas en el mismo animal pueden pertenecer a diferentes tipos histológicos, como es el caso en los perros. Por ello, todas las masas deben ser escidadas (cambiando el instrumental entre la escisión de una masa y la siguiente) y remitidas para su examen histopatológico. Es importante asegurar que cada masa pueda ser distinguida de forma individualizada cuando se devuelva el informe patológico.

No se ha demostrado que la ovariectomía simultánea disminuya la incidencia de recurrencia o favorezca una supervivencia general más prolongada. Previene la patología uterina (p. ej. piómetra, metritis) y de forma significativa disminuye la influencia de las hormonas femeninas sobre las lesiones existentes.

Mayoritariamente se realiza en los casos de hiperplasia fibroadenomatosa felina, y frecuentemente se logra con ello la regresión del tejido hiperplásico. Es importante recordar que esta patología benigna frecuentemente se resuelve de forma espontánea en el plazo de un par de semanas, tanto si se realiza una ovariectomía como si no. Sin embargo, después de la ovariectomía se reduce el riesgo de recaída.

## Radioterapia

No existe ninguna evidencia de que la radioterapia mejore el desenlace clínico general en los casos de tumores mamarios felinos si se compara con la intervención quirúrgica por sí sola, y raramente es utilizada como terapia adyuvante.

## Quimioterapia

Debido a la naturaleza agresiva de los tumores mamarios felinos con una supervivencia general muy reducida en los casos en los que el tamaño

del tumor excede de los 3 cm, ha habido muchos intentos de utilizar quimioterapia como tratamiento adyuvante (ver capítulo 7) después de la cirugía o en ocasiones como terapia única casos de tumores no operables. Los fármacos utilizados solos o en combinación son: doxorubicina, carboplatino, ciclofosfamida y mitoxantrone.

En estudios menores se ha descrito que la doxorubicina sola o combinada con la ciclofosfamida provoca respuestas parciales en gatos con tumores locales no operables o con metástasis a distancia, y que es eficaz contra los carcinomas mamarios felinos macroscópicos (Stolwijk et al, 1989).

En un mayor estudio retrospectivo realizado por varios centros sobre 67 gatos con adenocarcinomas mamarios confirmados histológicamente y tratados con doxorubicina en terapia adjunta a una dosis de 1mg/kg por vía i.v. cada 3 semanas en 5 tratamientos como máximo, o hasta que el gato desarrollaba la enfermedad de forma progresiva o una patología concomitante, se observó que los gatos que completaron el protocolo de tratamiento adjunto con la doxorubicina mejoraron de forma significativa en su supervivencia (Novosad et al, 2006). El tiempo medio de supervivencia en los gatos que fueron sometidos a intervención quirúrgica y recibieron doxorubicina fue de 448 días, mientras que el intervalo libre de enfermedad (DFI) fue de 255 días. Además de la conclusión del tratamiento quimioterapéutico, los factores de pronóstico para la DFI fueron: el volumen tumoral, el subtipo histológico, el desarrollo de metástasis y la localización de la misma. Los gatos con metástasis en los ganglios linfáticos presentaban una DFI de 1.122 días, mientras que los animales con metástasis pulmonar progresaban a una media de 183 días. El peor pronóstico se daba entre los gatos con metástasis pleural y tumor de subtipo histológico de grado alto, manteniéndose libres de enfermedad entre 115 y 95 días, respectivamente, a pesar de ser sometidos a quimioterapia adyuvante. Casi la mitad del grupo presentaban una DFI de 4 años o más (41,5 %), indicando claramente la posibilidad de tratar casos seleccionados de tumores mamarios felinos con doxorubicina adyuvante. Las razones más frecuentes para interrumpir el tratamiento con doxorubicina incluye el progreso del tumor (7,5 %) y el desarrollo de enfermedad renal (4,5 %).

Los principales efectos secundarios con el uso de estos protocolos son la anorexia y una leve mielosupresión. Se puede limitar la toxicidad a un nivel aceptable reduciendo la dosis de doxorubicina o sustituyéndola con mitoxantrone. La doxorubicina puede ser nefrotóxica en el gato, aunque se considera infrecuente. Se deben realizar aún estudios prospectivos que combinen quimioterapia adyuvante con la mastectomía en el gato.

## Referencias y lecturas recomendadas

- Antuofermo E, Miller MA, Pirino S et al. (2007) Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs – a model of breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* **16**, 2247–2256
- de las Mulas JM, van Niel M, Millan Y et al. (2000) Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay. *Domestic Animal Endocrinology* **18**, 111–125
- Djupsjobacka A and Eksell P (2003) Frequency of radiographically detected pulmonary metastases in bitches with mammary gland neoplasia. *European Journal of Companion Animal Practice* **13**, 149–155
- Dobson JM, Samuel S, Milstein H et al. (2002) Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice* **43**, 240–246
- Egenvall A, Bonnett BN, Öhagen P et al. (2005) Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Preventive Veterinary Medicine* **69**, 109–127
- Gama A, Paredes J, Gartner F et al. (2008) Expression of E-cadherin, P-cadherin and beta-catenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinicopathological parameters, proliferation and survival. *Veterinary Journal* **177**, 45–53
- Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM et al. (2007) Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nature Genetics* **39**, 1321–1328
- Kumaraguruparan R, Prathiba D and Nagini S (2006) Of humans and canines: immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. *Research in Veterinary Science* **81**, 218–224
- Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS et al. (2005) Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* **438**, 803–819
- Marconato L, Lorenzo RM, Abramo F et al. (2008) Adjuvant gemcitabine after surgical removal of aggressive malignant mammary tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology* **6**, 90–101
- McAloose D, Munson L and Naydan DK (2007) Histologic features of mammary carcinomas in zoo felids treated with melengestrol acetate (MGA) contraceptives. *Veterinary Pathology* **44**, 320–326
- Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C et al. (2008) Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **22**, 976–984
- Misdorp W, Else RW, Hellmen E et al. (1999). Histological classification of mammary tumors of the dog and cat. *WHO International Histological Classification of Tumors in Domestic Animals*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
- Morris JS, Dobson JM and Bostock DE (1993) Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Veterinary Record* **133**, 539–542
- Morris JS, Nixon C, Bruck A et al. (2008) Immunohistochemical expression of TopBP1 in feline mammary neoplasia in relation to histological grade, Ki67, ERalpha and p53. *Veterinary Journal* **175**, 218–226
- Novosad CA, Bergman PJ, O'Brien MG et al. (2006) Retrospective evaluation of adjunctive doxorubicin for the treatment of feline mammary gland adenocarcinoma: 67 cases. *Journal of the American Animal Hospital Association* **42**, 110–120
- Nyman HT, Kristensen AT, Skovgaard IM et al. (2005) Characterization of normal and abnormal canine superficial lymph nodes using gray-scale B-mode, color flow mapping, power, and spectral Doppler ultrasonography: a multivariate study. *Veterinary Radiology and Ultrasound* **46**, 404–410
- Overley B, Shofer FS, Goldschmidt MH et al. (2005) Association between ovariohysterectomy and feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **19**, 560–563
- Owen LN (1980) *TNM Classification of Tumours in Domestic Animals*. World Health Organization, Geneva
- Phillibert JC, Snyder PW, Glickman N et al. (2003) Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **17**, 102–106
- Rao NA, van Wolferen ME, van den Ham R et al. (2008) cDNA microarray profiles of canine mammary tumour cell lines reveal deregulated pathways pertaining to their phenotype. *Animal Genetics* **39**, 333–345
- Seixas F, Palmeira C, Pires MA et al. (2008) Are complex carcinoma of the feline mammary gland and other invasive mammary carcinoma identical tumours? Comparison of clinicopathologic features, DNA ploidy and follow up. *Research in Veterinary Science* **84**, 428–433
- Simon D, Schoenrock D, Baumgartner W et al. (2006) Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **20**, 1184–1190
- Skorupski KA, Overley B, Shofer FS et al. (2005) Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **19**, 52–55
- Sorenmo KU, Shofer FS and Goldschmidt MH (2000) Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine* **14**, 266–270
- Sorenmo KU, Kristiansen VM, Cofone MA et al. (2009) Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology* **7(3)**, 162–172
- Stolwijk JA, Minke JM, Rutteman GR et al. (1989) Feline mammary carcinomas as a model for human breast cancer. II. Comparison of *in vivo* and *in vitro* adriamycin sensitivity. *Anticancer Research* **9**, 1045–1048
- van Garderen E and Schalken JA (2002) Morphogenic and tumorigenic potentials of the mammary growth hormone/tumor hormone receptor system. *Molecular and Cellular Endocrinology* **197**, 153–165
- von Euler H, Khoshnoud R, He Q et al. (2005) Time-dependent RNA degradation affecting cDNA array quality in spontaneous canine tumours sampled using standard surgical procedures. *International Journal of Molecular Medicine* **16**, 979–985
- Wakui S, Muto T, Yokoo K et al. (2001) Prognostic status of p53 gene mutation in canine mammary carcinoma. *Anticancer Research* **21**, 611–616

