



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en

Veterinaria

Cáncer de mama: oncología comparada y el uso de la perra y la gata como modelo experimental

Mammary cancer: comparative oncology and the use of dogs and cats as experimental models

Autor/es

Asier Martínez Martínez de Albéniz

Director/es

M^a Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

Curso académico 2022-2023

INDICE:

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	1
2. INTRODUCCION:	2
2.1. CONCEPTOS.....	3
2.1.1. Tumor de mama	3
2.1.2. Cáncer de mama.....	3
2.1.3. Oncología comparada	3
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	3
4. METODOLOGÍA	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
5.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA	5
5.1.1. Clasificación de los tumores de mama caninos y felinos	5
5.1.1.1. Clasificación TNM.....	5
5.1.1.2. Clasificación histológica.....	7
5.1.2. Clasificación de los tumores de mama humanos	8
5.1.2.1. Clasificación TNM.....	8
5.1.2.2. Clasificación histológica.....	10
5.2. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ENFERMEDAD.....	12
5.2.1. La edad	12
5.2.2 El sexo	14
5.2.3 La condición corporal y factores dietéticos.....	16
5.2.4 La raza	20
5.2.5 Factores moleculares	22
5.2.5.1. Factores Hormonales (PR y ER).....	22
5.2.5.2 Factores genéticos (BRCA 1 y 2, HER-2)	23
5.2.5.2.1 Genes BRCA 1 y 2	23
5.2.5.2.1 Genes HER-2	25
6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	26
7. VALORACIÓN PERSONAL.....	27
8. BIBLIOGRAFÍA	29
9. ANEXOS.....	41

1. RESUMEN/ABSTRACT

Los tumores de mama representan una patología increíblemente común, no sólo en nuestros animales de compañía tradicionales, sino también en la especie humana. La perra, la gata y la mujer presentan, todas ellas, tumores de mama de manera natural y las tres especies presentan maneras relativamente similares de afrontar y convivir con esta patología, desde un punto de vista médico. Este trabajo se centra en recopilar información sobre estos tumores y su clasificación y comparar entre las tres especies los diferentes factores que condicionan esta enfermedad: la edad, el sexo, la condición corporal y los factores dietéticos y la raza. Además de factores moleculares como los receptores hormonales de estrógeno (ER) y de progesterona (PR), y el rol fundamental de los genes BRCA1 y BRCA2, así como HER-2. Todos los puntos comunes entre los animales de compañía y la especie humana apuntan a la oncología comparada como una vía potencialmente más ventajosa de avanzar en la investigación del cáncer de mama, en comparación con los sujetos de investigación más tradicionales como son los roedores. Siendo estos últimos animales que rara vez presentan esta enfermedad de manera espontánea, y que lo hacen de manera muy dispar a los humanos cuando esto ocurre.

1. ABSTRACT

Mammary tumours constitute an incredibly common pathology, not only in our most traditional companion animals but in humans too. Bitches, queens and women, all of them present breast tumours naturally and the three species face and endure it similarly, when seen from a medical perspective. This paper focuses in the gathering of information regarding mammary tumours and how we sort them within this category, as well as in the diverse factors that condition this ailment: age, sex, physical condition and diet and race/breed. Moreover, it focuses on molecular factors such as hormonal receptor status, regarding Estrogen Receptors (ER) and Progesterone Receptors (PR), and the fundamental role of the following genes: BRCA1, BRCA2 and HER-2. All the common ground between companion animals and humans points out the importance of comparative oncology as a potentially beneficial path for research, when compared to traditional subjects used for research; rodents. Knowing that the members belonging in this taxonomic order rarely present naturally occurring mammary tumours and that they do it in ways that are unlike when compared to humans in the few cases where they do present them.

2. INTRODUCCION:

En el contexto socio-económico que se viene desarrollando durante las últimas décadas, el animal de compañía cobra cada vez mayor popularidad en la sociedad. Además de su aumento en número, el animal de compañía se convierte en una entidad de gran peso en el seno de la familia, otorgando un rol cuasi-filial a esta figura. Este hecho supone, por una parte, que nuestros animales reciben cuidados más exhaustivos y profesionalizados cada vez y que, en consecuencia, diagnosticamos y tratamos cada vez más enfermedades. Y por la otra, que compartimos ambientes casi idénticos, dados los estrechos lazos que se forman entre animal y propietario.

Este trabajo se centra en los tumores de mama de la perra y la gata y se hace un ejercicio de oncología comparada con respecto a la mujer.

Los tumores de mama son de los tumores más frecuentes en los tres casos, siendo el tumor más frecuente en el caso de la perra (entre un 50-70 % de todos los tumores en perras enteras), de los cuales aproximadamente la mitad son malignos (46-53 %). En el caso de la gata es el 3er tumor más frecuente, no obstante, en esta especie la malignidad sube hasta un 85% del total de los tumores de mama. En el caso de la mujer, como en el de la especie canina, los tumores de mama también son los más prevalentes (Govoni *et al.*, 2021) (Yoshikawa *et al.*, 2012).

Pero ¿Por qué ponemos el foco en la perra y la gata, obviando los modelos experimentales tradicionales tales como los roedores? Los avances científicos en materia de oncología requieren de grandes esfuerzos y recursos tanto económicos como humanos. Dichos avances precisan de complejos procesos experimentales que, por razones éticas, no pueden realizarse en humanos. Si bien es verdad que los roedores suponen la gran mayoría de los animales de experimentación, y que se han mostrado increíblemente útiles para hacer avanzar la ciencia, en este caso estamos viendo múltiples desventajas. Estamos viendo que los modelos experimentales más tradicionales, tales como el ratón, difieren en exceso con respecto a la mujer en aspectos tales como el ambiente (laboratorio), la genética (uso de ratones genéticamente modificados) y las circunstancias de aparición de los tumores. La prevalencia de tumores mamarios en el ratón es muy reducida de manera natural y cuando este mal aparece, lo hace de manera dispar con respecto a la mujer. Estas diferencias son de esperar teniendo en cuenta las divergencias que ya existen entre los sistemas inmunitarios humanos y murinos. Dadas las circunstancias, la ciencia recurre a roedores transgénicos no inmunocompetentes a los que se les inducen los tumores para poder estudiarlos posteriormente. Los resultados obtenidos de estos estudios demuestran ser poco extrapolables a la especie humana (En los Estados Unidos de América de todos los medicamentos eficaces en ratones, un escaso 11% resultó ser eficaz para los humanos). Esto se debe a que los individuos y el ambiente en el que se estudian, sumado a las circunstancias de aparición forzada del tumor estudiado, son muy diferentes del contexto en el que

se encuentra la especie humana (Mohammed *et al.*, 2020) (Boss, 2022). A diferencia de los ratones, la perra y la gata sí desarrollan tumores de mama de manera espontánea con frecuencia y lo hacen en un ambiente que comparten con los seres humanos. Esto supone que los hallazgos resultantes de estudios con sujetos caninos y felinos son potencialmente más fáciles de extrapolar a medicina humana. Asimismo, permiten aprovechar las ventajas que los animales de compañía suponen como modelo en medicina humana para poder realizar estudios para profundizar nuestro entendimiento sobre esta patología y así conseguir avances en oncología veterinaria.

2.1. CONCEPTOS

2.1.1. Tumor de mama

La Real Academia Española define la palabra “tumor” como una “masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales” (RAE, 2023). Esta definición incluye todo tipo de neoplasias, ya sean benignas o malignas. En este caso estamos hablando de tumores mamarios, por lo que hablamos de todas las neoplasias que afecten al tejido mamario.

2.1.2. Cáncer de mama

En el caso de cáncer de mama solo hablamos de aquellas neoplasias que sean malignas, ya que la malignidad es una característica que va implícita en la palabra “cáncer”.

2.1.3. Oncología comparada

La oncología comparada surge del procesamiento de las evidencias científicas sobre el cáncer, recopiladas durante los años, como un todo, trascendiendo la barrera interespecífica. Es decir, se hacen comparaciones entre el cáncer de especies distintas, incluyendo comparaciones entre la especie humana y el resto de las especies animales, ya sean estas especies de compañía o de producción. El objetivo de dichas comparaciones es hallar similitudes o diferencias en cuanto a los factores individuales o ambientales, para así mejorar la comprensión en cuanto a la etiopatogenia del cáncer (Baba y Cătoi, 2007).

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer es uno de los grandes desafíos de la medicina moderna, humana o animal. Y es que, globalmente, el cáncer de mama es la causa de muerte más común para las mujeres. La incidencia y la mortalidad de esta patología aumentan en todo el mundo excepto en los llamados “Países de altos ingresos” (Anexo I) donde generalmente la mortalidad baja a pesar del aumento de la incidencia (Azamjah, Soltan-Zadeh y Zayeri, 2019). Ejemplo de ello son Suecia y la isla griega de Creta donde los

cánceres de mama suponen ya un 30% y un 27,5% de todos los cánceres respectivamente. Con incidencias de 217,5/100.000 y 58,9/100.000 y mortalidades de 16,8/100.000 y 25,5/100.000 respectivamente. No obstante, la mortalidad tiende a bajar en Suecia, pero aumenta en Creta. Además, las muertes por cáncer de mama constituyen en la especie humana el 15% de las muertes por cáncer (Roginski *et al.*, 2022) que, globalmente, se traducía en el año 2015 en 13,77 muertes por 100.000 habitantes y con un aumento medio de 0,7/100.000 al año entre 1990 y 2015.

Igualmente, la incidencia en el caso de la perra también se encuentra en aumento (Pinho *et al.*, 2012). Otros estudios sugieren que la incidencia es tres veces mayor en perras que en mujeres (Schneider, 1970). Un estudio de la universidad de Cáceres realizado entre 2008 y 2012 y en el que participaron 858 perras presentadas en el hospital universitario muestra una incidencia de los tumores de mama de un 26,45% (n= 227), que representan un 60,37% del total de pacientes oncológicos (n= 376) (Pastor *et al.*, 2018). En este caso el cálculo de la incidencia real de los tumores de mama es imposible a causa del sesgo de selección que contiene este estudio, y es que la totalidad de los sujetos estudiados contaban ya con el estatus de paciente. Por otro lado, otro estudio realizado en la región del Véneto entre 2005 y 2013 sí que proporciona una incidencia que corresponde a toda la población en su conjunto, en este caso la tasa de incidencia anual es de 250 por cada 100.000 perras y los pacientes que presentaron tumores de mama (n=2744) supusieron un 54% del total de pacientes oncológicos (Vascellari *et al.*, 2016). Además, en el caso de la perra sabemos que los individuos de raza desarrollan más tumores de mama malignos que las perras producto de cruces raciales (Vascellari *et al.*, 2016).

En ambas especies la proporción de tumores malignos frente a benignos está sufriendo una deriva hacia la malignidad (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022)

Por último, en la gata, los tumores mamarios son los terceros en cuanto a diagnóstico (Detrás de los tumores linfo-hematopoyéticos y cutáneos), pero los primeros en cuanto a mortalidad. La tasa de incidencia anual de estos tumores se estima en 13-25 por cada 100.000 gatas que suponen un 17% del total de las neoplasias diagnosticadas en hembras (Hassan BB *et al.*, 2017) o un 12% de todos los tumores si tenemos en cuenta el total de los gatos (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022). Otros estudios, como el de Vascellari y colaboradores, realizado en el año 2009 en las provincias italianas de Véneto y Vicenza, apuntan a que estas cifras podrían ser más altas. Este estudio obtuvo un porcentaje de tumores de mama del 25,3 % del total de tumores en hembras y del 16,3 % del total de la población felina (Vascellari *et al.*, 2009).

Por lo tanto, en el contexto actual, los objetivos de este trabajo son:

- Recopilar los hallazgos más recientes en lo que a tumores de mama caninos y felinos se refiere y valorar como su estudio puede ayudar en el avance terapéutico de los tumores de mama humanos.
- Recalcar la importancia de profundizar los conocimientos con respecto a esta patología.
- Destacar las evidencias y expectativas/valor pronóstico en materia de oncología comparada.

4. METODOLOGÍA

Este es un trabajo puramente bibliográfico basado en una exhaustiva búsqueda de información actualizada por diversos medios, utilizando la vía virtual como principal fuente de información. Se emplean bibliotecas virtuales como PubMed o ScienceDirect para acceder a artículos publicados en revistas científicas de gran calado internacional. No obstante, la vía informática no es la única, ya que este autor emplea también libros en formato físico como fuente de información. Todo ello se llevará a cabo empleando palabras clave como "Canine mammary tumor", "Feline mammary tumor", "Dog model of breast cancer", "Mammary tumors of humans, dogs and cats", etc.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los tumores de mama, como ya se ha mencionado anteriormente, son una patología de gran importancia tanto en medicina humana como en veterinaria, que afecta a millones de individuos humanos y no humanos todos los años. No obstante, existen infinidad de variantes de esta enfermedad y se han clasificado para su mejor entendimiento y gestión.

5.1. CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE MAMA

5.1.1. Clasificación de los tumores de mama caninos y felinos

5.1.1.1. Clasificación TNM

La clasificación TNM toma como referencia el tamaño del tumor (T), la presencia de células tumorales en linfonodos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Con el objetivo de asignar un estadio al tumor. Aunque la base es la misma para ambas especies el parámetro del tamaño varía considerablemente (*Tabla 1*).

Además, es preciso mencionar que, dada la anatomía de la perra y la gata, los linfonodos inguinales cobran el mismo protagonismo que los axilares. Esto ocurre porque la perra posee 5 mamas de cada lado, de las cuales:

- La 1 y la 2 drenan hacia linfonodos axilares
- La 4 y la 5 drenan hacia linfonodos inguinales
- Y la 3 drena en ambas direcciones

La gata generalmente posee 4 pares de mamas y el drenaje difiere ligeramente de lo que ocurre en la perra (Del Castillo-Magán, 2019):

- La 1 drena hacia linfonodos axilares y torácicos
- La 2 y la 3 pueden drenar hacia craneal (Linfonodos axilares y torácicos) o hacia caudal en dirección a los linfonodos abdominales e inguinales.
- La número 4 drena hacia los linfonodos abdominales e inguinales.

Tabla 1: Clasificación TNM de los tumores de mama caninos y felinos (Sorenmo *et al.*, 2011)

T: Tamaño del Tumor Primario		N: Invasión de Linfonodos Regionales	M: Metástasis a Distancia
Perra	Gata		
T1: < 3 cm	T1: < 2 cm	N0: sin indicios de invasión de linfonodos (LN) regionales	M0: sin hallazgo de metástasis a distancia
T2: 3 - 5 cm	T2: 2 - 3 cm	N1: invasión de LN ipsilaterales	M1: presencia de metástasis a distancia
T3: > 5 cm	T3 > 3 cm	N2: invasión de LN contralaterales	

Con esta información se puede proceder al estadiaje, la mayoría de veterinarios a día de hoy emplean un sistema modificado, basado en el sistema original de Owen (*Tabla 2.1*) en el caso de la perra y el sistema adaptado a la especie felina por McNeill en el caso de la gata (*Tabla 2.2*). Sistema que está, a su vez, basado en el sistema de Owen (Chocteau *et al.*, 2019).

Tabla 2.1: sistema modificado de estadiaje en la perra basado en Owen (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022), (Gundim *et al.*, 2016)

Estadio	T: Tamaño del Tumor Primario	N: Invasión de Linfonodos Regionales	M: Metástasis a Distancia
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IV	Indiferente	N1	M0
Estadio V	Indiferente	Indiferente	M1

Tabla 2.2: sistema de estadiaje en la gata basado en Owen y adaptado por McNeill (McNeill *et al.*, 2009)

Estadio	T: Tamaño del Tumor Primario	N: Invasión de Linfonodos Regionales	M: Metástasis a Distancia
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1/T2 T3	N1 N0/N1	M0
Estadio IV	Indiferente	Indiferente	M1

5.1.1.2. Clasificación histológica

En este apartado podemos diferenciar dos conceptos de importancia: el grado histológico y el tipo de tumor. Ambos se obtienen de la valoración de muestras histológicas del tumor.

El grado histológico se obtiene midiendo tres parámetros del tejido tumoral: la formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la cantidad de mitosis en 10 campos de alta definición (HPF por sus siglas en inglés). A cada parámetro se le otorgan una serie de puntos que se suman después para obtener el grado histológico (*Tablas 3 y 4*).

Tabla 3. Criterios de malignidad y sistema de puntuación (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022).

Puntos	Formación de túbulos	Pleomorfismo nuclear	Mitosis / 10 HPF	
			Perra	Gata
1 punto	Túbulos > 75% de la muestra	Núcleo pequeño, uniforme. Nucleolos ocasionales	0-9	0-8
2 puntos	Túbulos 10 - 75 % de la muestra	Núcleos en tamaño variable, hipercromáticos. Nucleolos, algunos prominentes.	10-19	9-17
3 puntos	Mínima o nula (<10%)	Tamaño muy variable, hipercromáticos. Uno o más nucleolos prominentes frecuentes.	> 19	> 17

Tabla 4. Asignación del grado histológico en función de los puntos otorgados (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022).

Puntuación total (3-9)	Grado de malignidad (I - III)
3-5	I → Bajo Tejido bien diferenciado
6-7	II → Intermedio Tejido moderadamente diferenciado
8-9	III → Alto Tejido prácticamente indiferenciado

Del grado histológico se obtiene la información necesaria para poder establecer un pronóstico ajustado a la realidad.

Por otro lado, tenemos la clasificación histológica que se rige por el tipo de tumor *per se*. Se han realizado diversas clasificaciones a lo largo de los años, aunque la clasificación de Goldschmidt y colaboradores propuesta en 2010 y publicada en 2011 permanece vigente (Anexo II). De todos estos tipos no todos presentan la misma incidencia. Según un estudio de Gundim y colaboradores los tumores más frecuentes serían el carcinoma tubular, el carcinoma mixto y el carcinoma sólido, seguidos del carcinoma complejo y el carcinoma papilar (Gundim *et al.*, 2016).

5.1.2. Clasificación de los tumores de mama humanos

5.1.2.1. Clasificación TNM

Al igual que en el caso de la perra y la gata, en la mujer la clasificación TNM toma como referencia el tamaño del tumor (T), la presencia de células tumorales en linfonodos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M) (Tabla 5). Además, la octava y más reciente edición de la *American Joint Commission of Cancer* (AJCC) incluye para el estadiaje factores moleculares como los receptores de estrógeno (ER), receptores de progesterona (PR) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), factores en los que se profundiza más adelante. Todo ello con el objetivo de establecer un pronóstico más ajustado a la realidad. No obstante, las variables TNM se consolidan como la piedra angular de este sistema (Sawaki, Shien e Iwata, 2019), (Giuliano, Edge y Hortobagyi, 2018).

Tabla 5. Clasificación TNM de los tumores de mama humanos (American Cancer Society, 2021), (Cancer Research UK, 2023).

T: Tamaño del Tumor Primario	N: Invasión de Linfonodos Regionales	M: Metástasis a Distancia
TX: tumor primario no evaluable	NX: linfonodo no evaluable	
T0: no se detecta tumor primario	N0: no se detectan células tumorales en linfonodos regionales o se detectan en cúmulos menores (< 0,2 mm)	M0: no se encuentran metástasis a distancia por medio de técnicas de imagen - cM0(i+): se encuentran células en pequeña cantidad en sangre o médula ósea o grupos de células < 2mm a distancia. Solo por medio de técnicas especiales.
Tis: <i>in situ</i> - Carcinoma Ductal In Situ (DCIS) - Enfermedad de Paget		
T1: Tumor primario < 2 cm - T1mi: ≤ 0,1 cm - T1a: 0,1 - 0,5 - T1b: 0,5 - 1 cm - T1c: 1 - 2 cm	N1: - N1mi: de micro metástasis (0,2-2 mm) - N1a: entre 1-3 linfonodos afectados y al menos uno > 2 mm - N1b: invasión de linfonodos mamarios internos, sin alteración del tamaño. - N1c: ambos	M1: hallazgo de metástasis por medio de técnicas de imagen, exploración física o biopsia.
T2: 2 - 5 cm	N2: - N2a: 4 - 9 linfonodos axilares afectados y al menos uno > 2 mm - N2b: al menos un linfonodo mamario interno afectado que presente aumento de tamaño.	
T3: > 5 cm	N3: - N3a: 10 o más linfonodos axilares afectados / al menos un linfonodo subclavicular	

	<p>afectado. Al menos uno > 2mm en ambos casos</p> <ul style="list-style-type: none"> - N3b linfonodos axilares (al menos un área > 2mm) y linfonodos mamarios internos al mismo tiempo. - N3c: invasión de linfonodos supraclaviculares (al menos un área > 2mm) 	
<p>T4:</p> <ul style="list-style-type: none"> - T4a: invasión de la pared torácica - T4b: invasión de la piel - T4c: ambas - T4d: carcinoma inflamatorio 		

5.1.2.2. Clasificación histológica

En este apartado podemos diferenciar dos conceptos de importancia: el grado histológico y el tipo de tumor. Ambos se obtienen de la valoración de muestras histológicas del tumor.

La obtención del grado histológico se hace exactamente siguiendo los mismos parámetros que en el caso de la perra y la gata: formación de túbulos, el pleomorfismo nuclear y la cantidad de mitosis en 10 HPFs. Por lo tanto, la *tabla 3* es aplicable también para la mujer ajustando el número de mitosis/ 10 HPFs. No obstante, en medicina humana no hay un claro consenso sobre la cantidad de mitosis en 10 HPFs que limitan cada tramo de puntos. Esto puede deberse al diámetro del área que nos permite observar el microscopio (Elston y Ellis, 1991) y es que el diámetro del área (FD por sus siglas en inglés) puede ir de 0,40 mm a 0,69 mm dependiendo del microscopio, lo que se traduce en un área de 10 HPFs de 0,126 mm² y 0,374 mm² respectivamente (*Tabla 6*). Esta diferencia es la responsable de que visualizando 0,126 mm² se gradúen bien el 84% de las muestras, frente al 91% que se alcanza observando 0,374 mm². La precisión máxima se consigue a partir de los 1,5 mm² visualizados, con un 96% de muestras correctamente graduadas. A pesar de todo ello las puntuaciones 1 y 3 se solapan en menos del 1% de los casos, incluso con el diámetro de 0,40 mm (0,126 mm²). El problema reside en el tramo correspondiente a los 2 puntos, ya que al pasar de 0,126 mm² a 0,376 mm², las muestras asignadas al tramo intermedio aumentan en un 27%. En general la tasa de error en la clasificación se encuentra entre el 9 y el 16% de las muestras (Bonert y Tate, 2017)

Tabla 6. Ajuste del recuento mitótico/10 HPFs condicionado por el diámetro del campo a 40 aumentos (Tan *et al.*, 2020).

Diámetro del campo	Superficie del campo	Recuento mitótico		
		1 punto	2 puntos	3 puntos
0,40 mm	0,126 mm ²	≤ 4	5 - 9	≥ 10
0,69 mm	0,374 mm ²	≤ 13	14 - 27	≥ 28

Una vez se determina el grado histológico se suma a los datos mencionados en el apartado anterior (TNM, ER, PR y HER-2) para establecer la fase pronóstica que va de IA a IIIC (De menos a más grave) (Hortobagyi, Edge y Giuliano, 2018) (Tabla 7).

Tabla 7. Ejemplos de asignación de la fase pronóstica (Hortobagyi, Edge y Giuliano, 2018)

TNM	Grado Histológico	Estatus HER-2	Estatus ER	Estatus PR	Fase Pronóstica patológica
T1 N0 M0	1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	IA
T1 N0 M0	2-3	-	-	-	IB
T2 N0 M0	2-3	-	-	-	IIA
T2 N1 M0	2	-	-	-	IIB
T2 N1 M0	3	-	-	-	IIIA
T3 N2 M0	2	-	-	-	IIIB
T4 N2 M0/ T (cualquiera) N3 M0	3	-	-	+/-	IIIC

Por otro lado, también podemos clasificar los tumores por tipos histológicos. En el caso de la medicina humana la OMS ha realizado y actualizado esta clasificación varias veces desde que se creó en 1968, siendo la quinta edición de 2019 la que permanece vigente a día de hoy (Cserni, 2020). De todos los tipos de tumores de mama que existen en dicha clasificación, el más común es el Carcinoma Ductal Invasivo (CDI) que puede llegar a representar el 80% de los cánceres invasivos de mama (American Cancer Society, 2021), seguido de del Carcinoma Lobular Invasivo (CLI) que representa entre 10 - 15 % de los mismos (Mouabbi *et al.*, 2022), (McCart Reed *et al.*, 2021), (American Cancer Society, 2021).

Del resto de tipos invasivos de cáncer, que representan un escaso 5% del total, algunos presentan generalmente un mejor pronóstico que el CDI, como el Carcinoma adenoide quístico o el carcinoma mucinoso. Otros, sin embargo, presentan peores pronósticos, como el carcinoma metaplásico con células de tipo fusiforme o escamosas, o el carcinoma mixto que combina características del CDI y el CLI (American Cancer Society, 2021).

5.2. FACTORES QUE CONDICIONAN LA ENFERMEDAD

Cuando hablamos de tumores de mama, nos encontramos ante neoplasias cuya etiología y desarrollo dependen de multitud de factores. Es decir, estamos ante una patología de etiopatogenia multifactorial. Existen infinidad de factores, algunos de los cuales son ambientales, como la posición geográfica, la dieta o el consumo de alcohol y tabaco en el caso de los humanos (Macacu *et al.*, 2015) (Coughlin, 2019). No obstante, en este apartado vamos a poner el foco en aquellos factores que sean dependientes del individuo como pueden ser la edad, el sexo, la raza y todos aquellos factores moleculares; hormonales o genéticos, que puedan estar ligados a la aparición o al desarrollo de un tumor de mama.

5.2.1. La edad

Es uno de los factores clave en la epidemiología de los tumores de mama, tanto en la especie humana como en cánidos y félidos domésticos. En las tres especies los individuos presentan menos probabilidades de desarrollar un proceso tumoral mamario durante su juventud. Esta probabilidad va aumentando a medida que el individuo se adentra en la edad adulta y el pico de riesgo se alcanza bien avanzada la edad adulta, en edad pre-geriátrica o incluso al inicio de la vejez.

Los TMC afectan sobre todo a perras de entre 11 y 13 años de edad, pero el riesgo ya es considerado significativo a partir de los 7-8 años (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022). En un estudio realizado por Robert Schneider en los Estados Unidos en 1970 se realizó una tabla de equivalentes entre la edad canina y humana y luego se procedió a calcular diferentes parámetros concernientes a la epidemiología del cáncer de mama. Este estudio reveló que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta de manera proporcional en perras y mujeres hasta los 44-47 años humanos, equiparables a 7 años caninos. No obstante, la incidencia es hasta tres veces mayor en la perra. A partir de ese momento el ritmo al que aumenta la incidencia en mujeres disminuye considerablemente, cosa que no ocurre en el caso de la perra, donde el aumento de la incidencia sigue el mismo ritmo hasta los 13 años (equivalente a 70 años humanos). La edad en la que los ritmos de aumento de la incidencia divergen, coincide con el momento en el que la mujer pasa por la menopausia. Por último, se calcularon las edades medias en las que las hembras de cada especie sufren de cáncer de mama dando

un resultado de 58 años para la mujer que coincide con su equivalente de 10 años y 6 meses de media para la perra (Schneider, 1970).

Otra similitud entre ambas especies es que la aparición de un TMC en una perra menor de 5 años es increíblemente rara, afirmación que también resulta cierta para las mujeres de una edad equivalente de entre 36-39 años (Schneider, 1970) (Tabla 8).

Tabla 8. Equivalencias entre edades humanas y caninas y sus correspondientes incidencias (Schneider, 1970).

Edad mujer	Edad perra	Incidencia mujer (casos/100.000)	Incidencia perra (casos/100.000)
32-35	4	29,6	13,4
36-39	5	65,6	70,5
40-43	6	110,4	113,2

Edad mujer	Edad perra	Pico de incidencia mujer (casos/100.000)	Pico de incidencia perra (casos/100.000)
72-75	14	218,3	1.233,6
>84	>17	354,2	902,3

A pesar de todas las similitudes ya mencionadas es preciso recalcar que en el caso de la mujer la incidencia sigue subiendo hasta el final de la vida, aunque lo haga en menor ritmo. Por el contrario, en la perra la incidencia aumenta a mucho mayor ritmo hasta los 12 años, edad en la que se estabiliza, aumentando muy ligeramente hasta los 14. A partir de este momento la incidencia disminuye en un 25% aproximadamente, cuando lo comparamos con la incidencia del rango final (> 17 años) (Schneider, 1970) (tabla 8).

Como ya se ha mencionado que un perro menor de 5 años padezca de un TMC es muy raro, pero será especialmente anecdótico si hablamos de un TMC maligno, ya que la edad media en la que aparecen estos tumores es de 9,5 años, un año más tardía, frente a los 8,5 años de media que muestran los tumores de mama benignos. Esto sugiere que los tumores poseen cierto potencial de malignización. Es decir, los tumores malignos podrían ser simplemente el extremo negativo de un mismo espectro histológico (Sorenmo *et al.*, 2009).

En cuanto a las mujeres jóvenes, ya se ha mencionado que la incidencia es considerablemente más baja en edades pre-menopáusicas, y es que solo entre el 2 y el 7% de los casos se diagnostican en mujeres de menos de 40 años. Y, si bien podemos equiparar las incidencias, en este caso no podemos afirmar que los tumores de mama en mujeres jóvenes vayan ligados a una mayor tasa de benignidad. Al contrario que en las perras, las mujeres jóvenes diagnosticadas de tumores de mama tienen mayores probabilidades de que el tumor presente características clinicopatológicas más negativas; grados histológicos más altos, mayor tasa de invasión de linfonodos y un microambiente molecular más desfavorable (ER, PR, HER-2), tema en el que se entra en detalle más adelante (Radecka y Litwiniuk, 2016).

Por último, podemos decir que las gatas siguen la misma línea que la perra y la mujer. Es decir, la incidencia en edades tempranas es ínfima y va aumentando progresivamente al alcanzar la madurez. Podemos afirmar que el riesgo es significativo a partir de los 7-9 años y va aumentando hasta los 14 años de edad (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022), (Hayden y Nielsen, 1971). La edad media al diagnóstico se sitúa a los 11.1 años de edad (Ito *et al.*, 1996).

5.2.2 El sexo

Pese a que cuando hablamos de tumores de mama nos refiramos la mayoría de las veces en femenino a los individuos que la padecen, los machos también pueden sufrir esta dolencia, aunque en mucha menor frecuencia, ya que una proporción abrumadora de los enfermos son hembras.

La proporción más reducida de entre estas tres especies la encontramos en la especie humana, con un 1% del total de tumores de mama. Los hombres que desarrollan tumores de mama son diagnosticados de media a una edad de 64 años, edad tardía si la comparamos con los 58 de media en la mujer. Además, los tumores de mama en hombres suelen presentar características más desfavorables, como mayor frecuencia de invasión de linfonodos regionales. Otra diferencia en relación con los tumores de mama femeninos es que los tumores en hombres se suelen dar más frecuentemente en un contexto de mutación del gen BRCA2, en lugar del BRCA1 como pasa con las mujeres. Asimismo, cabe mencionar que una baja tasa de andrógenos es uno de los factores de riesgo más importantes cuando hablamos de tumores de mama masculinos en la especie humana y que estas neoplasias se han visto asociadas también al síndrome de Klinefelter (Individuos con cromosomas sexuales XXY), (Yadav *et al.*, 2020), (Skorupski *et al.*, 2005).

En segundo lugar, están los tumores de mama en perros macho, con un porcentaje de entre el 1 y el 2 % del total de tumores de mama. Dependiendo de los estudios se pueden observar pequeñas fluctuaciones de este porcentaje dependiendo si estudiamos tumores malignos, benignos o la

totalidad de los mismos (Arias, Paredes y Torres, 2015). En un estudio realizado con 120 perros que padecían cáncer de mama solo 2 resultaron ser machos, lo que supone un 1,66 % (Mulligan, 1975). Otro estudio posterior sobre 1.757 neoplasias caninas, de las cuales 1.195 malignas y 562 benignas, mostró que los machos representan un 1,08 % de los animales que padecen neoplasias malignas y un 1,7 % en el caso de las benignas (Priester y Mckay, 1980).

Por último, otro estudio realizado con 8 perros macho afectados por tumores de mama dio como resultado una edad media de diagnóstico de 11,5 años que al igual que en el caso del hombre es considerablemente más tardía que en el caso de la hembra (10,5 años). De los 8 perros, 7 desarrollaron tumores epiteliales benignos y 1 solo presentaba cáncer sin ningún proceso metastásico detectado. Estos tumores expresaban altos niveles de receptor de estrógenos, parámetro relacionado con una mejor diferenciación del tejido tumoral y una menor malignidad (Saba *et al.*, 2007).

En tercer y último lugar tenemos a la especie felina, donde los tumores de mama en machos representan entre 1 - 5 % del total de neoplasias mamarias. Con una edad media en el momento del diagnóstico de 12,8 años, considerablemente más tarde que en el caso de las hembras (11,1 años) (Skorupski *et al.*, 2005).

Por último, cabe destacar que además del sexo el estatus reproductivo también altera la incidencia de neoplasias mamarias. En el caso de la especie canina, una perra que ha sido esterilizada antes de su primer celo tiene un 0,5 % de posibilidades de desarrollar un TMC en comparación con sus congéneres sexualmente intactas. La protección que ofrecen la ovariectomía o la ovariosterectomía (OHE) disminuye a medida que pasan los celos. De manera que la probabilidad de padecer un TMC pasa a ser del 8 % en comparación con las perras enteras si se esteriliza entre el primer y el segundo celo, y del 26 % si se hace entre el segundo y el tercero (Schneider, Dorn y Taylor, 1969). Un efecto parecido ha sido observado en el caso de las gatas, en general una gata entera tiene 7 veces más probabilidades de desarrollar tumores de mama y, al igual que en la perra, la protección que brinda la OHE es mayor si se realiza precozmente (Dorn *et al.*, 1968). En aquellas gatas esterilizadas entre los 6 y los 7 meses el riesgo cae un 91 %. Esta cifra será del 86 % si la OHE se lleva a cabo entre los 7 y los 12 meses y desciende al 11 % para individuos esterilizados entre los 13 y los 14 meses (Overley *et al.*, 2005). Por el contrario, los individuos de ambas especies expuestos a hormonas exógenas como progestágenos o estrógenos muestran más riesgo de desarrollar tumores de mama (Misdorp, 1988), (Misdorp, Romijn y Hart, 1991). No obstante, la mayoría de los tumores originados por estímulo de progestágenos son benignos, sobre todo si los tratamientos han sido realizados a dosis bajas (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022) pero en la perra el porcentaje de tumores de mama malignos aumenta cuando se emplean

combinaciones de progestágenos y estrógenos (Geil y Lamar, 1977). En cuanto al mecanismo de acción de los progestágenos en este proceso patológico, estudios realizados en perros desvelan que su uso provoca un aumento de los niveles de hormona del crecimiento (GH por sus siglas en inglés) que podría contribuir a establecer un ambiente propicio para la aparición y el desarrollo de un tumor. Además de los efectos directos de la GH, se debe tener en cuenta el rol indirecto del factor de crecimiento parecido a la insulina I (IGF-I), que depende a su vez de las proteínas de unión de IGF, las cuales pueden potenciar o inhibir su acción (Mol et al., 1999), (Skorupski *et al.*, 2005).

5.2.3 La condición corporal y factores dietéticos

El sobrepeso y la obesidad son otros de los factores de riesgo a tener en cuenta en un contexto de aparición o prevención de diversas neoplasias entre las cuales se encuentran las neoplasias de mama (Goday *et al.*, 2015). Podemos definir el sobrepeso y la obesidad como un acúmulo excesivo de tejido adiposo en el organismo. Para calcular el grado de acúmulo de grasa, en el caso de los animales de compañía utilizaremos el Índice de Condición Corporal (ICC) que puede expresarse en escalas del 1-5 o del 1-9, y a partir del ICC atribuido podemos calcular valores como el peso ideal del individuo. El ICC se atribuye tras una evaluación visual y táctil, poniendo el foco en regiones anatómicas concretas como las costillas, la cintura y la pelvis. Según la Asociación Veterinaria Mundial de Pequeños Animales, o WSAVA por sus siglas en inglés, un perro normopeso debe ser puntuado entre un 4 y un 5 en la escala de 9 puntos y debe presentar costillas fácilmente palpables y sin exceso de grasa subcutánea, una cintura visible desde una vista dorsoventral y el abdomen recogido cuando miramos al animal desde un lateral (WSAVA, 2013). En el caso del gato la puntuación ideal es el 5 y corresponde a un gato de cuerpo proporcionado con una discreta capa de grasa que recubre las costillas, una cintura visible desde un punto de vista dorsoventral, pero menos evidente que en el caso del perro, con una mínima cantidad de grasa abdominal. Las vértebras lumbares y la pelvis no deben destacar (WSAVA, 2020). En el caso de los seres humanos la cantidad de grasa acumulada en el cuerpo se calcula por medio del Índice de Masa Corporal (IMC), una medida que se obtiene dividiendo el peso del individuo entre su altura elevada a dos:

$$\text{Peso (Kg) / Altura}^2$$

Un índice igual o superior a 25 indica sobrepeso y cuando esta cifra se eleva a 30 obesidad (Chandler *et al.*, 2017).

La prevalencia del sobrepeso y de la obesidad han estado aumentando sin tregua durante las últimas décadas tanto en perros y gatos como en la especie humana (Chandler *et al.*, 2017).

En el caso de los animales de compañía la prevalencia de la obesidad es muy variable de un estudio a otro. Los rangos varían del 19,7 % al 59,3 % en el perro y del 11,5 % al 52 % en el gato (Chandler *et al.*, 2017). Lo que sí está claro es que la obesidad ha aumentado enormemente en los últimos años. Según el último informe sobre obesidad publicado por el *Banfield Pet Hospital* en Norteamérica, la prevalencia de sobrepeso en perros y gatos habría aumentado un 158% y un 169% respectivamente, entre el 2007 y el 2017 (Banfield Pet Hospital, 2017).

En cuanto a los humanos, en 2013 se estimó que el porcentaje de sobrepeso era del 36,9 % en los hombres y del 38,0 % en mujeres, con una subida respectiva de 8,1 y 8,2 puntos porcentuales con respecto a 1980. Pero no es únicamente el sobrepeso el que aumenta, la obesidad entre la población adulta de España se situaba ya en 2015 en un 25 % (Goday *et al.*, 2015).

Pero ¿Cómo afecta la obesidad en la aparición y el desarrollo de los tumores de mama? Si vamos a la base de la relación entre estas dos enfermedades nos encontramos con dos puntos comunes a partir de los cuales podremos explicar los demás: la inflamación y la desregulación del metabolismo (Simpson y Brown, 2013).

En el caso de la perra los efectos de la obesidad sobre los tumores de mama comienzan mucho antes de la aparición de los mismos. El periodo clave en el que la obesidad ejerce un efecto más importante en la posterior aparición de tumores de mama es la pubertad, entre los 9-12 meses. Se ha demostrado que un ICC correcto durante la pubertad protege al individuo de futuros tumores de mama. Este efecto protector es mucho más evidente en perras castradas que en perras enteras. Al contrario que el ICC durante la pubertad, la obesidad un año antes de la detección del tumor no parece afectar a su incidencia. Tampoco lo hace una dieta alta en grasa en ese periodo de tiempo (Sonnenschein *et al.*, 1991). Otros estudios confirman que la obesidad al año de edad aumenta la incidencia de tumores de mama y añaden que una dieta rica en carnes rojas (especialmente carne de vacuno y cerdo) aumenta el riesgo de padecer tumores de mama. Apuntan también que el consumo de dietas caseras está ligado a una mayor incidencia de tumores y displasias al compararlas con las dietas comerciales (Pérez Alenza *et al.*, 1998). En cuanto a las consecuencias más concretas de la obesidad se ha visto que la densidad microvascular intratumoral es mayor en perras con sobrepeso u obesidad. Esta misma afirmación es verdadera con respecto al recuento de macrófagos asociados al tumor. Otro de los parámetros aumentados en perras con sobrepeso u obesidad es la expresión de Ki67, una proteína que sirve como marcador pronóstico de la proliferación de células tumorales. Estos hallazgos sugieren que el grado histológico del tumor y la capacidad de angiogénesis de este aumentan por efecto de la obesidad y con ellos también lo hace la malignidad (Lim *et al.*, 2022). Además del tejido tumoral menos diferenciado y el mayor grado histológico, la obesidad también causa la aparición más temprana de

tumores. Otro estudio de *Lim H.Y.* y colaboradores calculó las edades medias del grupo de perras normopeso y del grupo de perras con sobrepeso u obesidad al momento de la aparición del tumor y obtuvo cifras de 10,4 y 8,7 años respectivamente. Todo esto podría ocurrir porque un gran acúmulo de tejido adiposo y de colesterol favorecen un aumento de los niveles de hormonas esteroideas, como la progesterona y los andrógenos. Andrógenos que podrían sufrir un proceso de aromatización, convirtiéndose en estrógenos y sometiendo al tejido mamario a una exposición prolongada de estas hormonas que son un actor clave en la etiopatogenia de los tumores de mama. Además, el proceso de aromatización que convierte los andrógenos en estrógenos requiere de aromatasas, enzimas que se encuentran aumentadas en los individuos con sobrepeso y obesidad (*Lim et al.*, 2015).

Otra de las moléculas de interés cuando hablamos de la asociación entre la obesidad y las neoplasias de mama es la leptina, una adipocitoquina que regula la cantidad de tejido graso en el cuerpo (*Cortese, Terrazzano y Pelagalli*, 2019). Esta hormona es producida por los propios adipocitos y entre sus efectos están el de disminuir el apetito y aumentar el metabolismo basal para una correcta homeostasis energética. La escasez o resistencia a esta hormona suele derivar en obesidad (*Zhang et al.*, 2005). En los casos de resistencia a la leptina el problema no reside en la capacidad de producción de la misma, sino en su posibilidad de ejercer su acción. Por lo tanto, los niveles circulantes de leptina están correlacionados con la cantidad de tejido adiposo en el organismo. Todo ello cobra relevancia porque la leptina es capaz de estimular la proliferación de líneas celulares de cáncer de mama mediando en la transcripción de la aromatasas (*Lim et al.*, 2015).

La aromatasas y la leptina no son las únicas moléculas que juegan un papel importante en la relación de la obesidad y los tumores de mama, ya que el acúmulo desmesurado de adipocitos en el organismo también favorece un aumento de los niveles de adiponectina, factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-I), factor α de necrosis tumoral (TNF α) e interleucina 6 (IL-6), que contribuyen a la instauración de un microambiente más favorable para el tumor. De todas las moléculas mencionadas cabe destacar la IGF-I, que muestra propiedades mitogénicas y anti-apoptóticas en carcinomas mamarios caninos, y que además favorece la activación de ER al unirse a su receptor IGF-I R (*Lim et al.*, 2015).

En el caso de la gata, la bibliografía disponible es considerablemente más escasa, pero se ha demostrado que la leptina también tiene un rol clave en esta especie. Se ha visto que los gatos que padecen de carcinomas mamarios presentan una disminución del ratio leptina/receptor de la leptina (ObR) (*Gameiro, Urbano y Ferreira*, 2021). Esta disminución no solo se debe al aumento de los niveles de ObR sino también la disminución de los niveles de leptina soluble (*Gameiro, et al.*, 2021). Este mismo mecanismo ya había sido descrito en mujeres pre-menopáusicas (*Gameiro, Urbano y Ferreira*,

2021). Esto ocurre en tumores HER-2 positivos y PR positivos, donde existe una regulación a la baja de la leptina. Por el contrario, los tumores triple negativos (HER-2, PR y ER negativos), asociados con mayor malignidad y peor pronóstico, presentan aumentos de los niveles de leptina y, la leptina, como ya hemos comentado, es capaz de promover el potencial proliferativo y antiapoptótico de las células. Además, los niveles de ObR sérico son más altos en los individuos que presentan tumores de pequeño tamaño, lo que permite a su vez regular los niveles de leptina libre. Por el contrario, en individuos con tumores de mayor tamaño los niveles de ObR sérico son menores y se cree que se debe a que los tumores de gran tamaño retienen estos receptores para poder valerse de la leptina (Gameiro, *et al.*, 2021).

Al igual que las perras y las gatas, la obesidad en las mujeres también aumenta el riesgo de padecer tumores de mama, pero además de eso sabemos también que la obesidad acarrea un aumento del riesgo de recidiva y muerte en pacientes con cáncer de mama estimado en un 35-40% con respecto a los individuos normopeso (García-Estevez y Moreno-Bueno, 2019). La obesidad en las mujeres está considerada, por consenso de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Oncología Clínica (SEOM), como uno de los factores principales a evitar de cara a disminuir el riesgo de cáncer y publican para la concienciación y la información de la población española los llamados “diez mandamientos de la obesidad y el cáncer” (*Anexo IV*). Estos dos organismos, en concordancia con la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) y el *American College of Endocrinology* (ACE), consideran la obesidad como una enfermedad crónica metabólica multifactorial (Goday *et al.*, 2015). Si volvemos a los lazos principales que unen estas dos patologías recordamos que ambas están ligadas a un estado inflamatorio del organismo. La obesidad causa la inflamación crónica del tejido adiposo de manera subclínica y acarrea una infiltración de macrófagos tanto en grasa subcutánea como visceral. A su vez, este acúmulo de macrófagos aumenta la expresión de mediadores inflamatorios como el TNF α y la IL-6, que ya han sido mencionados en el caso de la perra, o la prostaglandina E2 (PGE2). Asimismo, la presencia excesiva de estos factores podría incentivar la expresión de la aromatasa en el tejido adiposo (Simpson y Brown, 2013). Recordamos que la aromatasa cumple un papel fundamental en la transformación de andrógenos en estrógenos, siendo estos últimos clave para el desarrollo de los tumores de mama (Goday *et al.*, 2015), (Lim *et al.*, 2015). Por otro lado, la presencia desmesurada de aromatasa también está asociada a un aumento de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (Goday *et al.*, 2015), enzima cuya función consiste en sintetizar prostaglandinas y que a su vez promueve la extravasación de células cancerígenas de la mama hacia el organismo, junto con otras moléculas entre las que se encuentra el factor de crecimiento epidérmico (EGF) (Barone *et al.*, 2020). Siendo esta última una molécula estrechamente relacionada con HER-2.

La leptina en esta especie también es una molécula sumamente importante y sigue el mismo principio que en el resto de especies. Es decir, su presencia es proporcional a la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo ya que este tejido es la principal fuente de leptina del organismo. Tanto la leptina como su receptor ObR están aumentados en tejido tumoral mamario, sobre todo en aquellos tumores de alto grado (Artac y Altundag, 2011) y a su vez se ha demostrado que la sobreexpresión de leptina y ObR posee cierta capacidad proinflamatoria y pro-tumoral, sobre todo en mujeres obesas (Gameiro, *et al.*, 2021). Ambas moléculas se encuentran aumentadas en el 70-80% de los tumores de mama (Artac y Altundag, 2011).

Otras moléculas que debemos tener en cuenta son la insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-I) ya que ambas están relacionadas con la estimulación del crecimiento de los tejidos. Además, a la insulina también se le ha achacado cierta responsabilidad en el aumento de producción de leptina. En un contexto de obesidad esto cobra gran importancia ya que los individuos obesos tienden a desarrollar resistencia a la insulina y, por lo tanto, hiperinsulinemia (Simpson y Brown, 2013), (Khandwala *et al.*, 2000).

5.2.4 La raza

La raza es otro de los factores trascendentales cuando hablamos de tumores mamarios. En este apartado valoraremos si hay diferencias raciales en perros y gatos, o étnicas en el caso de los seres humanos a la hora de padecer neoplasias mamarias, y recopilarlas en caso de que las hubiera.

En la especie canina se sabe que, globalmente, los perros de raza tienen incidencias de tumores de mama mayores que sus congéneres productos de cruces y que además, esta brecha es más manifiesta en los individuos jóvenes de menos de 7 años. Por debajo de esta edad una perra de raza pura tiene aproximadamente el doble de posibilidades de desarrollar un tumor de mama maligno con respecto a una perra cruzada (Vascellari *et al.*, 2016).

Si nos centramos en razas concretas, el springer spaniel inglés y el bóxer son los más afectados con incidencias de 31,9/1.000 perras/año y 25,6-35,47/1.000 perras/año respectivamente. Además, la edad de aparición de dichos tumores es mucho más baja que la media de la especie con una edad al diagnóstico que oscila entre los 6,9 y los 7,8 años dependiendo de los estudios para las perras de raza Springer Spaniel y de 7,9 años para las Boxer (Moe, 2001), (Egenvall *et al.*, 2005). Generalmente, las razas pequeñas (Yorkshire terrier, dachshund, chihuahua, bichon Frisé, razas enanas y toy, etc) también presentan altas incidencias de TMC (Sorenmo, Worley y Zapulli, 2022). En el caso concreto del bichón frisé, observamos incidencias de 17,2-17,69 casos por cada 1.000 hembras al año y lo hace con una edad media al diagnóstico de 6,7 años. Estas cifras son de 13,6/1000 perras/año para los

caniches enanos y toy y de 10,4/1.000 perras/año en el caso del dachshund, con edades al diagnóstico de 8 y 7,6 años respectivamente (Moe, 2001), (Egenvall *et al.*, 2005). Aunque en general las razas más pequeñas presentan incidencias más altas, hay ciertas razas de gran tamaño que destacan sobre las demás, como las razas pastor alemán o dóberman, además de la ya mencionada raza bóxer. El dóberman presenta una incidencia de 29,7/1.000 perras/año y una edad media al diagnóstico de 6,7 años mientras que en el pastor alemán la incidencia es de 17/1000 perras/año a una edad media de 7,1 años (Egenvall *et al.*, 2005).

Entre las razas más protegidas de los TMC tenemos a los collies, al pastor de Shetland y al boyero de Berna (Borge *et al.*, 2011). La incidencia del border collie y el bearded collie es de 5,1 y 5 casos por cada 1.000 hembras al año y las edades medias al diagnóstico son de 7,8 y 7,1 años respectivamente. El pastor de Shetland presenta unas cifras de 4,7 casos/1.000 perras/año a una edad media de 7,9 y el boyero de Berna de 3,87-5,4 casos/ 1.000 perras/año a los 7,6 años (Moe, 2001), (Egenvall *et al.*, 2005).

Y, por último, en el extremo contrario del springer spaniel y el bóxer tenemos a las razas Terranova y collie de pelo duro, con incidencias de 2,1 y 0,5 casos por cada mil perras al año respectivamente, a edades de 6,3 y 7,9 años (Egenvall *et al.*, 2005).

La información disponible en relación a la especie felina es muchísimo más reducida, pero sabemos que los gatos siameses tienen un riesgo de padecer tumores de mama felinos (TMF) de aproximadamente el doble, cuando se compara con la totalidad de la población de gatos. Además, estos tumores surgen a edades más tempranas (Hayes, Milne y Mandell, 1981).

En la especie humana existen también ciertas diferencias raciales/étnicas, varios estudios realizados recientemente en Estados Unidos comparan el contexto epidemiológico del cáncer de mama entre los principales grupos étnicos del país; personas blancas, afroamericanas e hispanoamericanas. Se ha visto que, aunque la incidencia es más alta entre las mujeres blancas, la mortalidad es considerablemente menor (Yap, 2023). Si comparamos las cifras vemos que la incidencia es de 127,8 casos por cada 100.000 mujeres entre la población afroamericana frente a 133,7 casos por cada 100.000 mujeres entre la población blanca. Sin embargo, la mortalidad es de 27,6 y de 19,7 muertes por cada 100.000 mujeres respectivamente (Giaquinto *et al.*, 2022). Podríamos pensar que esto se debe a características intrínsecas de los individuos o de los tumores que ellos padecen y, si bien es verdad que la población negra presenta un porcentaje de cánceres triple negativos (PR-, ER- y HER-2) del 19% frente a un 9% en la población blanca (Yap, 2023), esto por sí solo no explica la diferencia de mortalidad del 40% que existe entre ambos grupos. Para un mismo tipo de cáncer la tasa de

supervivencia para las mujeres negras es menor, concretamente es un 8 % menor, en caso de tumor positivo a receptores hormonales (HR+) /HER-2 negativo y tumores triple negativos, y un 13 % menor cuando se alcanza el estadio III de la enfermedad. Por lo tanto, la mayoría de la brecha se debe achacar a diferencias socioeconómicas que afectan a la hora de acceder al sistema sanitario para la correcta prevención, detección, tratamiento y seguimiento de los tumores mamarios (Giaquinto *et al.*, 2022).

5.2.5 Factores moleculares

5.2.5.1. Factores Hormonales (PR y ER)

Son otro gran grupo de factores que condicionan la aparición y el desarrollo de los tumores de mama. Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, los tumores que presentan un status negativo de estos receptores tienden a presentar una mayor malignidad y un peor pronóstico que aquellos tumores positivos (Hortobagyi, Edge y Giuliano, 2018).

En el caso concreto de la perra se ha visto que la positividad de PR y ER α en los tumores aumenta en proporción con la benignidad. La brecha entre el porcentaje de tumores PR y ER α positivos y negativos aumenta especialmente en aquellos tumores menores de 5 cm de diámetro y sin invasión de linfonodos regionales o metástasis a distancia. Estas características inclinan la balanza a favor de aquellos tumores positivos para PR y ER α . En el caso de los tumores malignos, a la presencia de PR se le ha atribuido un rol importante en la supervivencia del individuo. Esto se debe a que la supervivencia frente a tumores PR+/ER α + es mayor que frente a tumores PR-/ER α + (Chang *et al.*, 2009). Estudios más recientes apuntan a que el estatus PR/ER también está asociado con la edad, de manera que en los individuos más jóvenes los tumores PR y ER positivos son más comunes y, por lo tanto, de carácter menos invasivo/maligno (Nguyen *et al.*, 2018).

En el caso de la gata, lo más probable es que los tumores sean PR y ER negativos. Un estudio que trata los tumores triple negativos arroja las siguientes cifras: sólo el 27% (49/180) de las gatas fueron ER+ y sólo el 7% (13/180) PR+ (Dagher *et al.*, 2020). En esta especie es la ausencia de receptores de estrógeno (ER-) la que empeora el pronóstico. Además, la tasa de positividad de dicho receptor es mucho más baja que en el caso de la perra y la mujer (Millanta, F. *et al.*, 2006). PR se muestra más presente en tumores no invasivos que en invasivos (Millanta F. *et al.*, 2005) con una tasa de positividad del 37,5 % en tumores malignos y del 66,7 % en tumores benignos (De las Mulas *et al.*, 2002).

La información correspondiente a la perra es en su gran mayoría aplicable a la mujer ya que el estatus de PR es también un factor clave en la progresión de la enfermedad y la aparición de metástasis. Es poco probable que un tumor secundario fruto de la metástasis sea PR+ y es extremadamente raro que de un tumor primario PR+/ER+ obtengamos una metástasis PR-/ER+. En general el nivel de

concordancia entre el estatus hormonal del tumor primario y el del secundario es del 90,3% (Balleine et al., 1999). En esencia, un estatus PR- se ha relacionado con un peor pronóstico (Cork, Lennard y Tyson-Capper, 2008).

5.2.5.2 Factores genéticos (BRCA 1 y 2, HER-2)

Por último, trataremos algunos de los genes que poseen la capacidad de condicionar la aparición o el desarrollo de los tumores de mama. Se calcula que la susceptibilidad genética es responsable de entre un 5-10% de los cánceres de mama (Sheikh *et al.*, 2015) (Han y Kim, 2021).

5.2.5.2.1 Genes BRCA 1 y 2

Los genes BRCA 1 y 2 obtienen su nombre del inglés “Breast Cancer” por su papel en la aparición de cánceres de mama hereditarios, aunque también se ha relacionado con el cáncer ovárico, el uterino o el pancreático. Las proteínas producto de estos genes tienen una función de reparación del ADN (Lee, Lee y Li, 2021), así como en la activación de la replicación y la mitosis y funciones de regulación de la transcripción de RNA (Venkitaraman, 2019). En condiciones normales cuando la célula detecta un error durante la fase de recombinación homóloga S/G2 estos genes, o más bien, las proteínas que codifican, trabajan juntas para reparar ese daño con ayuda de otras proteínas clave. BRCA1 atrae a BRCA2 al lugar del problema y este, a su vez, dirige a RAD51 a dicho lugar. Esta proteína aborda la hebra de ADN para permitir que la recombinación homóloga prosiga de manera correcta. Cuando estos genes sufren mutaciones se presenta el riesgo de padecer tumores de mama hereditarios. Por ejemplo, en caso de presentar una mutación en el gen BRCA2, su proteína resultante deja de cumplir su función para con la proteína RAD51, que no podrá abordar la hebra de DNA para garantizar que la recombinación homóloga ocurra debidamente (Thumser-Henner, Nytko y Rohrer Bley, 2020). Las alteraciones en cualquiera de estos genes se heredan de manera autosómica dominante (Roy, Chun y Powell, 2011).

En la perra, ya se demostró que las alteraciones de BRCA1 o BRCA2 constituyen un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama del 300%, concretamente en la raza Springer spaniel, una raza en la que la prevalencia de los TMC es del 36% (Rivera P. *et al.*, 2009). En gen BRCA2 se han detectado multitud de mutaciones que afectan a su función de una u otra manera, ya sea impidiendo su traslocación del citoplasma al núcleo o alterando su interacción con RAD51. La adición, desaparición o el cambio de un solo nucleótido, o una mutación “*missense*” (también llamadas “de cambio de sentido” o “de contrasentido”) puede ser suficiente para provocar un cambio de aminoácido en su codón correspondiente o mutaciones silenciosas que a pesar de no provocar ningún cambio a nivel de aminoácidos, pueden alterar la manera en la que la proteína se pliega, causando consecuentemente

una alteración o pérdida de su función antitumoral (Thumser-Henner, Nytko y Rohrer Bley, 2020). Un estudio realizado en el año 2018 halló 7 *Single Nucleotid Polymorphisms* (SNP) para el gen BRCA2 en su exón 11. Se obtuvieron muestras de tejido tumoral de 48 perras, de las cuales 47 presentaban entre 1 y 3 SNPs de los 7 identificados, lo que representa un 97,9%. La perra restante no mostraba ninguno de los SNPs (Maués, T. *et al.*, 2018). Por su parte el gen BRCA1 explica la mitad de los cánceres de mama hereditarios, pero además de esto se sugiere que bajas cantidades de ARNm correspondiente al gen BRCA1 y una excesiva metilación de la región promotora puede también dar lugar al desarrollo de cánceres esporádicos, como consecuencia de haber obstaculizado la labor protectora de BRCA1 (Sugiura *et al.*, 2007). A diferencia del gen BRCA2, en el gen BRCA1 es el exón 9 el que cobra protagonismo (Govoni *et al.*, 2021). Ciertos estudios ya han sugerido directamente la gran utilidad de la especie canina como modelo experimental en materia de genes BRCA para investigar el cáncer de mama humano y en beneficio de ambas especies (Rivera P. *et al.*, 2009), (Rivera y Von Euler, 2011).

Cuando hablamos de los genes BRCA1 y BRCA2 en la gata, es preciso destacar que la información disponible es mucho más escasa que en el caso de la perra, pero sabemos que el gen BRCA1 es un gen altamente conservado entre diversos mamíferos, presentando coincidencias del 75% con el BRCA1 humano (Ikpeme, E. *et al.*, 2016). Además, al igual que en la especie humana y canina, en el gato el exón que más mutaciones parece acumular también es el exón 9. Para el gen BRCA2 el exón protagonista en el gato también coincide con el de la perra y la mujer; el exón número 11 (Govoni *et al.*, 2021).

Por último, en la mujer y como ya hemos mencionado, se han encontrado mutaciones sobre todo en el exón 9 del gen BRCA1 y en el exón 11 del gen BRCA2. No obstante, en el caso de la mujer se ha demostrado la relación entre los tumores triple negativos y las alteraciones en los genes BRCA 1 y 2. Esta misma afirmación no sería cierta en el caso de la especie felina, aunque los tumores de mama triple negativos humanos y felinos presenten grandes similitudes, tanto morfológicas como clínicas (Govoni *et al.*, 2021). Como en el caso de la perra, el gen BRCA1 humano es responsable tanto de cánceres de mama hereditarios como esporádicos. Estos últimos, cuando son fruto de alteraciones en el gen BRCA1 tienden a ser tumores triple negativos y, por lo tanto, altamente agresivos (Sheikh *et al.*, 2015). Sin embargo, parece existir una peculiaridad en lo que a la relación BRCA1-Tumores triple negativos se refiere. En general, las pacientes de cáncer de mama que presentan mutaciones en el gen BRCA1 muestran tasas peores de supervivencia global u *Overall Survival* (OS). Por el contrario, cuando las pacientes presentan tumores triple negativos, aquellas que presenten mutaciones BRCA1/2 tendrán mejor OS (Baretta *et al.*, 2016). Consideramos OS como el *gold standard* ya que se ha definido como un parámetro parcial, no ambiguo y clínicamente relevante (Driscoll y Rixe, 2009).

En cuanto al BRCA2, además de las funciones que ya hemos comentado, existen otras patologías ligadas a su mal funcionamiento. En caso de mutaciones bialélicas en este gen se desarrolla una enfermedad llamada Anemia de Fanconi que acarrea el fallo de la médula ósea e inestabilidad a nivel de cromosomas (Sheikh *et al.*, 2015). Las mutaciones de estos genes parecen tener consecuencias especialmente graves en individuos de etnia judía ashkenazí ya que existen estudios que apuntan a una mayor mortalidad y un mayor riesgo de metástasis en mujeres de este grupo (Baretta *et al.*, 2016).

5.2.5.2.1 Genes HER-2

El receptor del factor de crecimiento epidérmico humano o HER-2 por sus siglas en inglés es la proteína resultante de la transcripción del gen HER2. Esta proteína juega un papel determinante en la multiplicación y proliferación de las células del tejido mamario (Asif *et al.*, 2016). En medicina humana se cuantifica rutinariamente y sirve como factor pronóstico desde hace años (Peña *et al.*, 2014), más concretamente desde 2007, cuando la American Society of Clinical Oncology (ASCO) incluye esta evaluación en sus protocolos (Krishnamurti y Silverman, 2014).

En el caso de la perra existen discrepancias entre los diferentes estudios en relación a la prevalencia de la sobreexpresión de esta proteína en la población afectada por tumores de mama. Por una parte, encontramos estudios que hallaron dicha sobreexpresión en un 17,6% (n=17) de las perras afectadas por carcinomas mamarios. Una cifra similar a la de la mujer que se estima en 15-30% (De las Mulas *et al.*, 2003). Otro estudio similar encontró sobreexpresión de la proteína HER-2 en el 29,7% de los individuos estudiados (n=91) y afirma que aquellos perros padecientes de tumores mamarios malignos que presenten sobreexpresión de esta proteína, presentan también mayores tasas de supervivencia que los que no lo hacen (Hsu *et al.*, 2009). Por otra parte, en un estudio realizado por Nguyen *et al.*, en el año 2018 clasificó en 4 grados (0-3+) la intensidad con la que se expresa la proteína HER-2 y solo consideraron un estado de sobreexpresión al más alto de los grados, el 3, siguiendo el mismo criterio que se sigue en medicina humana en estos casos. Al analizar el tejido de carcinomas mamarios invasivos de la población estudiada (n= 350, de 57 razas diferentes), ningún individuo presentaba sobreexpresión de la proteína HER-2. El estudio asegura que no se ha subestimado o sobreestimado la expresión de HER-2 gracias a “controles positivos externos” realizados por “citocentrifugación de células de carcinomas mamarios representativos de los grados 0-3+” y concluye que la existencia de carcinomas mamarios caninos HER-2 positivos es aún dudosa (Nguyen *et al.*, 2018).

En el caso de la gata, vemos también similitudes con respecto a la especie humana, ya que es una de las pocas especies inmunocompetentes que nos sirve de modelo. Esta afirmación también es cierta en lo que respecta al gen HER2 y a su respectiva proteína. La gata presenta tumores que son, en su mayoría, HER-2 negativos, por lo que sirve especialmente para el estudio de tumores triple negativos

(ER-, PR- y HER-2 -) que ya hemos mencionado en diversos apartados del texto (Dagher *et al.*, 2020). Este mismo artículo calcula que la frecuencia con la que este tipo de tumores se presenta en la gata es del 68% (n=180) y resalta también el dato que ninguna gata objeto de estudio presentaba sobreexpresión de HER-2, considerando únicamente las muestras 3+ como sobreexpresión (Dagher *et al.*, 2020). No obstante, otros estudios de décadas anteriores afirman haber hallado porcentajes de sobreexpresión del 40% (n=39) (Ordás *et al.*, 2007) o del 59,6% (n=47) (Millanta *et al.*, 2005). En ambos casos se consideraron sobreexpresión las muestras 3+, pero también las 2+, lo que puede explicar la diferencia tan radical con respecto al primer estudio mencionado.

Por último, en la especie humana, como ya hemos mencionado la sobreexpresión de esta proteína puede llegar al 30% de los casos de carcinomas mamarios y, además, es preciso recalcar que entre un 85% y un 90% de los casos en los que hay sobreexpresión están ligados a la amplificación del gen correspondiente (Peña *et al.*, 2014). Esta última afirmación no es verídica en el caso de la perra, ya que, aunque algunos estudios arrojen proporciones similares de sobreexpresión, la amplificación del gen HER2 nunca ha sido observada (Nguyen *et al.*, 2018). Por el contrario, en el caso de la gata la sobreexpresión por replicación existe, pero solo explica el 16% de los casos de sobreexpresión (Ordás *et al.*, 2007). En cuanto a las consecuencias de esta sobreexpresión o la ausencia de la misma, un estudio estadounidense obtuvo como resultados que aquellos pacientes con tumores triple negativos, y HER-2+ (sin importar el estatus de receptores hormonales) son diagnosticados a edades más tempranas y presentan entre 6,4 y 20 veces más probabilidades de desarrollar cánceres de alto grado (Howlader *et al.*, 2014).

6. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS

Las conclusiones extraídas de este trabajo son las siguientes:

- Se reafirma que los tumores de mama representan una patología sumamente importante.
- Todavía es necesario un gran esfuerzo científico para profundizar el entendimiento sobre esta enfermedad.
- Existen grandes similitudes en materia de clasificación de los tumores de mama humanos, caninos y felinos. No obstante, en la especie humana se conocen los factores pronóstico con mayor profundidad.
- Los factores de edad, sexo y condición corporal y factores dietéticos son en gran parte comparables entre la especie humana y los animales de compañía tradicionales. Por el contrario, la raza/etnia es un factor imposible de comparar.
- Existen similitudes sustanciales en materia molecular y genética entre los tumores de mama de la mujer la perra y la gata.

- En general, una mayoría abrumadora de los estudios consultados reconocen el potencial de la perra y la gata como modelo experimental debido a las similitudes que presentan con respecto a la especie humana en cuanto a la aparición y el desarrollo de los tumores de mama.

6. CONCLUSIONS

This paper has led to the following conclusions:

- This author restates that mammary tumours constitute an immensely important pathology.
- Great scientific efforts are still needed for further understanding regarding this illness.
- Substantial similarities are observed when human, canine and feline mammary cancer grading systems are compared. Nevertheless, major breakthroughs are noted regarding the knowledge of prognosis factors in human mammary tumours.
- Factors such as age, sex and body condition and diet are largely comparable between humans and traditional companion animals. However, race/ethnicity has been shown to be impossible to compare between species.
- Significant similarities have been noted concerning molecular and genetic factors among human, canine and feline mammary tumours.
- Overall, a vast majority of the papers compiled by this author recognise the potential of bitches and queens as experimental models, due to similarities regarding the onset and the development of mammary tumours when compared to women.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este Trabajo de Fin de Grado me ha permitido profundizar mis conocimientos sobre los tumores y el cáncer de mama en las tres especies que han sido tratadas a lo largo del mismo. Me ha permitido también aprender los estrechos lazos que una patología puede presentar incluso a través de una barrera interespecífica y, a la vez, me ha permitido ser aún más consciente de que extrapolar información de una especie, edad, sexo, raza o condición corporal a otra es algo que se debe hacer con sumo cuidado. Este trabajo me ha confirmado que el rigor a la hora de buscar y recopilar información es esencial y me ha enseñado a hacerlo mejor.

Me gustaría agradecer a mi tutora, Mamen Aceña Fabián, por ser maestra y guía a lo largo y ancho de la realización de este trabajo y por hacerlo de manera rigurosa y eficaz. Asimismo, quiero agradecer a la Facultad de Veterinaria en su conjunto y a todas las piezas que la componen por esforzarse día a día para ofrecer una formación de calidad. Igualmente, doy las gracias a todos los compañeros y profesores del hospital equino del HVUZ por todas las guardias durante el curso 2021-2022 y, en

especial, a Irene López Martín, por ser tanto compañera como maestra. Deseo de igual manera agradecer a Alba, Andrea, Bea, Giulia, Idoia, Ignacio, Maider, Maitane, Maite R., Maite S., Sara, Sonia y Valeria por ser compañeros, pero sobre todo amigos, durante esta etapa de nuestras vidas. Etapa que despido con la certeza de que seréis grandes profesionales y grandes personas. Mencionar también a todos esos compañeros del Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes (Oniris) que me han acompañado en este último año de intercambio y que han hecho de mi estancia allí una experiencia positiva. Por último, agradecer también a familiares y amigos que, aunque hayan vivido esta etapa de lejos, han sido esenciales para que yo esté aquí a día de hoy.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Agarwal, I. y Blanco, L. (2020). Pathology Outlines. Disponible en: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/breastmalignantwhoclassification.html> [Consultado: 08-07-2023].
- American Cancer Society (2021). *Breast Cancer Stages*. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html> [Consultado: 06-07-2023]
- American Cancer Society (2021). *Invasive Breast Cancer (IDC/ILC)*. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/invasive-breast-cancer.html> [Consultado: 08-07-2023].
- Arias, J. I., Paredes, E., y Torres, C. G. (2015). "Carcinoma mamario en un canino macho: caracterización clínica e inmunohistoquímica". *Archivos de Medicina Veterinaria*, 47(1), pp. 111–115. DOI: 10.4067/S0301-732X2015000100019
- Artac, M. y Altundag, K. (2011). "Leptin and breast cancer: An overview". *Medical Oncology*, 29(3), pp. 1510–1514). DOI: 10.1007/s12032-011-0056-0
- Asif, H. M., Sultana, S., Ahmed, S., Akhtar, N. y Tariq, M. (2016). "HER-2 Positive Breast Cancer - a Mini-Review". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention (APJCP)*, 17(4), pp. 1609-1615. DOI: 10.7314/apjcp.2016.17.4.1609
- Azamjah, N., Soltan-Zadeh, Y. y Zayeri, F. (2019). "Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 20(7), pp. 2015–2020. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.7.2015.
- Baba, A. I. y Câtoi, C. (2007). *Comparative Oncology*. Bucharest (RO): The Publishing House of the Romanian Academy.
- Balleine, R. L., Earl, M. J., Greenberg, M.L. y Clarke, C.L. (1999). "Absence of progesterone receptor associated with secondary breast cancer in postmenopausal women". *British Journal of Cancer*, 79(9-10), pp. 1564-71. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690249
- Banfield Pet Hospital (2017). *State of Pet Health Report: Overweight Pets are Tipping the Scales*. Disponible en: <https://www.banfield.com/pet-health/state-of-pet-health> [Consultado: 11-07-2023].

- Baretta, Z., Mocellin, S., Goldin, E., Olopade, O. I. y Huo, D. (2016). "Effect of BRCA germline mutations on breast cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis". *Medicine*, 95(40):e4975. DOI: 10.1097/MD.0000000000004975
- Barone, I., Giordano, C., Bonofiglio, D., Andò S. y Catalano, S. (2020). "The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives". *Seminars in Cancer Biology*, 60, pp. 274-284. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.09.001
- Bonert, M. y Tate, A. J. (2017). "Mitotic counts in breast cancer should be standardized with a uniform sample area". *Biomedical Engineering Online*, 16(1):28. DOI: 10.1186/s12938-016-0301-z
- Borge, K. S., Børresen-Dale, A. L. y Lingaas, F. (2011). "Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour". *Veterinary and Comparative Oncology*, 9(4), pp. 241-50. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2010.00250.x
- Boss, M.K. (2022). "Canine comparative oncology for translational radiation research". *International Journal of Radiation Biology*, 98(3), pp. 496-505. DOI: 10.1080/09553002.2021.1987572
- Cancer research UK (2023). *TNM Staging for Breast Cancer*. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/breast-cancer/stages-grades/tnm-staging> [Consultado: 06-07-2023].
- Chandler, M., Cunningham, S., Lund, E. M., Khanna, C., Naramore, R., Patel, A. y Day, M. J. (2017). "Obesity and Associated Comorbidities in People and Companion Animals: A One Health Perspective". *Journal of Comparative Pathology*, 156(4), pp. 296-309. DOI: 10.1016/j.jcpa.2017.03.006
- Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P., Wong, M. L. y Chang, S. C. (2009). "Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), pp. 391-396. DOI: 10.2460/javma.235.4.391
- Chocteau, F., Boulay, M. M., Besnard, F., Valeau, G., Loussouarn, D. y Nguyen, F. (2019). "Proposal for a Histological Staging System of Mammary Carcinomas in Dogs and Cats. Part 2: Feline Mammary Carcinomas". *Frontiers in Veterinary Science*, 6. DOI: 10.3389/fvets.2019.00387
- Cork, D. M., Lennard, T. W. y Tyson-Capper, A. J. (2008). "Alternative splicing and the progesterone receptor in breast cancer". *Breast Cancer Research*, 10(3):207. DOI: 10.1186/bcr2097

- Cortese, L., Terrazzano, G. y Pelagalli, A. (2019) "Leptin and Immunological Profile in Obesity and Its Associated Diseases in Dogs". *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10):2392. DOI: 10.3390/ijms20102392
- Coughlin, S.S. (2019). "Epidemiology of Breast Cancer in Women". En: Ahmad, A. (Coord). *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance*. Parte de la colección *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1152. Cham: Springer International Publishing, pp. 9-29. DOI: 10.1007/978-3-030-20301-6_2
- Cserni, G. (2020). "Histological type and typing of breast carcinomas and the WHO classification changes over time". *Pathologica: Journal of the Italian Society of Anatomic pathology and Diagnostic Cytopathology*, 112(1), pp. 25-41. DOI: 10.32074/1591-951X-1-20
- Dagher, E., Simbault, L., Abadie, J., Loussouarn, D., Campone, M. y Nguyen, F. (2020). "Identification of an immune-suppressed subtype of feline triple-negative basal-like invasive mammary carcinomas, spontaneous models of breast cancer". *Tumor Biology*, 42(1). DOI: 10.1177/1010428319901052
- De las Mulas, J. M., Ordás, J., Millán, Y., Fernández-Soria, V. y Ramón y Cajal, S. (2003). "Oncogene HER-2 in canine mammary gland carcinomas: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study". *Breast Cancer Research and Treatment*, 80(3), pp. 363-367. DOI: 10.1023/a:1024929730165
- De las Mulas, J. M., Van Niel, M., Millán, Y., Ordás, J., Blankenstein, M. A., Van Mil, F. y Misdorp, W. (2002). "Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status". *Research in Veterinary Science*, 72(2), pp. 153-161. DOI: 10.1053/rvsc.2001.0542
- Del Castillo-Magán, N. (2019). *Tumores mamarios en la Gata*. Disponible en: https://www.avepa.org/pdf/vocalias/tmf_2019.pdf [Consultado: 31-07-2023].
- Dorn, C. R., Taylor, D. O., Schneider, R., Hibbard, H. H. y Klauber M. R. (1968). "Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California. II. Cancer morbidity in dogs and cats from Alameda County". *Journal of the National Cancer Institute*, 40(2), pp. 307-318. DOI: 10.1093/jnci/40.2.307

- Driscoll, J. J. y Rixe, O. (2009). "Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials". *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 15(5), pp. 401-405. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181bdc2e0
- Egenvall, A., Bonnett, B. N., Ohagen, P., Olson, P., Hedhammar, A. y Von Euler, H. (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(1-2), pp. 109-127. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2005.01.014
- Elston, C. W. y Ellis, I. O. (1991). "Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up". *Histopathology*, 19(5), pp. 403-410. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
- Gameiro, A., Nascimento, C., Urbano, A. C., Correia, J. y Ferreira, F. (2021). "Serum and Tissue Expression Levels of Leptin and Leptin Receptor Are Putative Markers of Specific Feline Mammary Carcinoma Subtypes". *Frontiers in Veterinary Science*, 8:625147. DOI: 10.3389/fvets.2021.625147
- Gameiro, A., Urbano, A. C. y Ferreira, F. (2021). "Emerging Biomarkers and Targeted Therapies in Feline Mammary Carcinoma". *Veterinary Sciences*, 8(8):164. DOI: 10.3390/vetsci8080164
- Garcia-Estevez, L. y Moreno-Bueno, G. (2019). "Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer". *Breast Cancer Research (BCR)*, 21(1):35. DOI: 10.1186/s13058-019-1124-1
- Geil, R. G. y Lamar, J. K. (1977). "FDA studies of estrogen, progestogens, and estrogen/progestogen combinations in the dog and monkey". *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 3(1-2), pp. 179-193. DOI: 10.1080/15287397709529557. PMID: 411941
- George, A., Stead, T. S. y Ganti, L. (2020). "What's the Risk: Differentiating Risk Ratios, Odds Ratios, and Hazard Ratios?" *Cureus*, 12(8):e10047. DOI: 10.7759/cureus.10047
- Giaquinto, A. N., Sung, H., Miller, K. D., Kramer, J. L., Newman, L. A., Minihan, A., Jemal, A. y Siegel, R. L. (2022). "Breast Cancer Statistics", 2022. *CA a Cancer Journal for Clinicians*, 72(6), pp. 524-541. DOI: 10.3322/caac.21754
- Giuliano, A. E., Edge, S. B. y Hortobagyi, G. N. (2018). "Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer". *Annals of Surgical Oncology*, 25(7), pp. 1783-1785. DOI: 10.1245/s10434-018-6486-6

- Goday, A., Barneto, I., García-Almeida, J. M., Blasco, A., Lecube, A., Grávalos, C., Martínez de Icaya, P., de las Peñas, R., Monereo, S., Vázquez, L., Palacio, J. E. y Pérez-Segura, P. (2015). "Obesity as a risk factor in cancer: A national consensus of the Spanish Society for the Study of Obesity and the Spanish Society of Medical Oncology". *Clinical and Translational Oncology*, 17(10), pp. 763-771. DOI: 10.1007/s12094-015-1306-y
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R. y Zappulli, V. (2011). "Classification and grading of canine mammary tumors". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 117-131. DOI: 10.1177/0300985810393258.
- Govoni, V. M., Da Silva, T. C., Guerra, J. M., Pereira, I. V. A., Queiroga, F. L. y Cogliati, B. (2021). "Genetic variants of BRCA1 and BRCA2 genes in cats with mammary gland carcinoma". *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), pp. 404-408. DOI: 10.1111/vco.12685
- Gundim, L. F., de Araújo, C. P., Blanca, W. T., Guimarães, E. C. y Medeiros, A. A. (2016). "Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade". *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 80(4), pp. 318-322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052884/> [Consultado 28-08-2023].
- Hamadeh, N., Van Rompaey, C., Metreau, E. y Eapen, S. G. (2022). "New World Bank country classifications by income level: 2022-2023". Disponible en: <https://blogs.worldbank.org/opendata/new-world-bank-country-classifications-income-level-2022-2023> [Consultado: 04-07-2023]
- Han, S. A. y Kim, S. W. (2021). "BRCA and Breast Cancer-Related High-Penetrance Genes". *Translational Research in Breast Cancer*, 1187, pp. 473-490. DOI: 10.1007/978-981-32-9620-6_25
- Hassan, B. B., Elshafae, S. M., Supsavhad, W., Simmons, J. K., Dirksen, W. P., Sokkar, S. M. y Rosol, T. J. (2017). "Feline Mammary Cancer". *Veterinary Pathology*, 54(1), pp. 32-43. DOI: 10.1177/0300985816650243
- Hayden, D. W. y Nielsen, S. W. (1971). "Feline mammary tumours". *The Journal of Small Animal Practice*, 12(12), pp. 687-98. DOI: 10.1111/j.1748-5827.1971.tb06197.x
- Hayes, H. M. Jr, Milne, K. L. y Mandell, C. P. (1981). "Epidemiological features of feline mammary carcinoma". *The Veterinary Record*, 108(22), pp. 476-479. DOI: 10.1136/vr.108.22.476

- Hortobagyi, G. N., Edge, S. B. y Giuliano, A. (2018). "New and Important Changes in the TNM Staging System for Breast Cancer". *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 38, pp. 457-467. DOI: 10.1200/EDBK_201313
- Howlader, N., Altekruse, S. F., Li, C. I., Chen, V. W., Clarke, C. A., Ries, L. A. y Cronin, K. A. (2014) "US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status". *Journal of the National Cancer Institute*, 106(5):dju055. DOI: 10.1093/jnci/dju055
- Hsu, W. L., Huang, H. M., Liao, J. W., Wong, M. L. y Chang, S. C. (2009) "Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene". *The Veterinary Journal*, 180(1), pp. 116-123. DOI: 10.1016/j.tvjl.2007.10.013
- Ikpeme, E. V., Udensi, O. U., Kooffreh, M. E., Etta, H. E., Ushie, B. B., Echea, E. y Ozoje, M. (2016). "In silico analysis of BRCA1 gene and its phylogenetic relationship in some selected domestic animal species". *Trends in Bioinformatics*, 10(1), pp. 1–10. DOI: 10.3923/tb.2017.1.10
- Ito, T., Kadosawa, T., Mochizuki, M., Matsunaga, S., Nishimura, R. y Sasaki, N. (1996). "Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats". *The Journal of Veterinary Medical Science*, 58(8), pp. 723-726. DOI: 10.1292/jvms.58.723
- Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A. y Friend, K. E. (2000). "The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth". *Endocrine Reviews*, 21(3), pp. 215-44. DOI: 10.1210/edrv.21.3.0399
- Krishnamurti, U. y Silverman, J. F. (2014) "HER2 in breast cancer: a review and update". *Advances in Anatomic Pathology*, 21(2), pp. 100-107. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000015
- Krishnamurti, U. y Silverman, J. F. (2014). "HER2 in Breast Cancer: A Review and Update". *Advances In Anatomic Pathology*, 21(2), pp. 100-107. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000015
- Lee, Y. C., Lee, Y. L. y Li, C. Y. (2021). "BRCA Genes and Related Cancers: A Meta-Analysis from Epidemiological Cohort Studies". *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(9):905. DOI: 10.3390/medicina57090905
- Lim, H. Y., Im, K. S., Kim, N. H., Kim, H. W., Shin, J. I., Yhee, J. Y. y Sur, J. H. (2015). "Effects of Obesity and Obesity-Related Molecules on Canine Mammary Gland Tumors". *Veterinary Pathology*, 52(6), pp. 1045-1051. DOI: 10.1177/0300985815579994

- Lim, H. Y., Seung, B. J., Cho, S. H., Kim, S. H., Bae, M. K. y Sur, J. H. (2022). "Canine mammary cancer in overweight or obese female dogs is associated with intratumoral microvessel density and macrophage counts". *Veterinary Pathology*, 59(1), pp. 39-45. DOI: 10.1177/03009858211040481.
- Macacu, A., Autier, P., Boniol, M. y Boyle, P. (2015). "Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis". *Breast Cancer Research and Treatment*, 154(2), pp. 213-224. DOI: 10.1007/s10549-015-3628-4
- Maués, T., El-Jaick, K. B., Costa, F. B., Araujo, G. E. F., Soares, M. V. G., Moreira, A. S., Ferreira, M. L. G. y Ferreira, A. M. R. (2018). "Common germline haplotypes and genotypes identified in BRCA2 exon 11 of dogs with mammary tumours and histopathological analyses". *Veterinary and Comparative Oncology*, 16(3), pp. 379–384. DOI: [10.1111/vco.12389](https://doi.org/10.1111/vco.12389)
- McCart Reed, A. E., Kalinowski, L., Simpson, P. T. y Lakhani, S. R. (2021). "Invasive lobular carcinoma of the breast: the increasing importance of this special subtype". *Breast Cancer Research (BCR)*, 23(1):6. DOI: 10.1186/s13058-020-01384-6
- McNeill, C. J., Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Gibeon, L., Durham, A. C., Barber, L. G., Baez, J. L., y Overley, B. (2009). "Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), pp. 123–129. DOI: [10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x](https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x)
- Millanta, F., Calandrella, M., Bari, G., Niccolini, M., Vannozzi, I. y Poli, A. (2005). "Comparison of steroid receptor expression in normal, dysplastic, and neoplastic canine and feline mammary tissues". *Research in Veterinary Sciences*, 79(3), pp. 225-32. DOI: 10.1016/j.rvsc.2005.02.002
- Millanta, F., Calandrella, M., Citi, S., Della Santa, D. y Poli, A. (2005). "Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential". *Veterinary Pathology*, 42(1), pp. 30-34. DOI: 10.1354/vp.42-1-30
- Millanta, F., Calandrella, M., Vannozzi, I., y Poli, A. (2006). "Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance". *The Veterinary Record*, 158(24), pp. 821–824. DOI: [10.1136/vr.158.24.821](https://doi.org/10.1136/vr.158.24.821)
- Misdorp, W. (1988). "Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins". *The Veterinary Quarterly*, 10(1), pp. 26-33. DOI: 10.1080/01652176.1988.9694142

- Misdorp, W., Romijn, A. y Hart, A. A. (1991). "Feline mammary tumors: a case-control study of hormonal factors". *Anticancer Research*, 11(5), pp. 1793-1797. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1768052/> [Consultado: 22-08-2023].
- Moe, L. (2001). "Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds". *Journal of Reproduction and Fertility. Supplement*, 57, pp. 439-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11787188/> [Consultado: 12-07-2023].
- Mohammed, S. I., Utturkar, S., Lee, M., Yang, H. H., Cui, Z., Atallah Lanman, N., Zhang, G., Ramos Cardona, X. E., Mittal, S. K. y Miller, M. A. (2020). "Ductal Carcinoma In Situ Progression in Dog Model of Breast Cancer". *Cancers (Basel)*, 12(2):418. DOI: 10.3390/cancers12020418
- Mol, J. A., Lantinga-van Leeuwen, I. S., Van Garderen, E., Selman, P. J., Oosterlaken-Dijksterhuis, M. A., Schalken, J. A. y Rijnberk, A. (1999). "Mammary growth hormone and tumorigenesis--lessons from the dog". *The Veterinary Quarterly*, 21(4), pp. 111-5. DOI: 10.1080/01652176.1999.9695004
- Mouabbi, J. A., Hassan, A., Lim, B., Hortobagyi, G. N., Tripathy, D. y Layman, R. M. (2022). "Invasive lobular carcinoma: an understudied emergent subtype of breast cancer". *Breast Cancer Research and Treatment*, 193(2), pp. 253-264. DOI: 10.1007/s10549-022-06572-w
- Mulligan, R. M. (1975). "Mammary cancer in the dog: a study of 120 cases". *American Journal of Veterinary Research*, 36(9), pp. 1391-1396. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/169716/> [Consultado: 13-07-2023].
- Nguyen, F., Peña, L., Ibisch, C., Loussouarn, D., Gama, A., Rieder, N., Belousov, A., Campone, M. y Abadie, J. (2018). "Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors". *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(3), pp. 635-648. DOI: 10.1007/s10549-017-4548-2
- Ordás, J., Millán, Y., Dios, R., Reymundo, C. y de Las Mulas, J. M. (2007) "Proto-oncogene HER-2 in normal, dysplastic and tumorous feline mammary glands: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study". *BMC Cancer*, 7(179). DOI: 10.1186/1471-2407-7-179
- Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Sherer, D. y Sorenmo, K. U. (2005). "Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(4), pp. 560-563. DOI: 10.1892/0891-6640(2005)19[560:aboafm]2.0.co;2

- Pastor, N., Caballé, N. C., Santella, M., Ezquerro, L. J., Tarazona, R. y Duran, E. (2018). "Epidemiological study of canine mammary tumors: age, breed, size and malignancy". *Austral Journal of Veterinary Sciences*, 50(3), pp. 143–147. DOI:[10.4067/S0719-81322018000300143](https://doi.org/10.4067/S0719-81322018000300143)
- 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 de las Mulas, J. M. (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
- Pérez Alenza, D., Rutteman, G. R., Peña, L., Beynen, A. C. y Cuesta, P. (1998) "Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case-control study". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(3), pp. 132-139. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1998.tb02108.x
- Pinho, S. S., Carvalho, S., Cabral, J., Reis, C. A. y Gartner, F. (2012). "Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis". *Translational Research*, 159(3), pp. 165-172. DOI: 10.1016/J.TRSL.2011.11.005
- Priester, W. A. y McKay, F. W. (1980). "Summary Tables of Tumor Occurrences: table 59". En: Ziegler, J. L. (Coord.). *The occurrence of tumors in domestic animals*. Bethesda, Maryland, USA: National Cancer Institute, pp. 155, 174.
- Radecka, B. y Litwiniuk, M. (2016). "Breast cancer in young women". *Ginekologia Polska*, 87(9), pp. 659-663. DOI: 10.5603/GP.2016.0062
- Real Academia Española (2023). Real Academia Española. Disponible en: <https://dle.rae.es/tumor> [Consultado: 04-07-2023].
- Rivera, P. y Von Euler, H. (2011). "Molecular biological aspects on canine and human mammary tumors". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 132-146. DOI:[10.1177/0300985810387939](https://doi.org/10.1177/0300985810387939)
- Rivera, P., Melin, M., Biagi, T., Fall, T., Häggström, J., Lindblad-Toh, K. y Von Euler, H. (2009). "Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2". *Cancer Research*, 69(22), pp. 8770-8774. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1725.

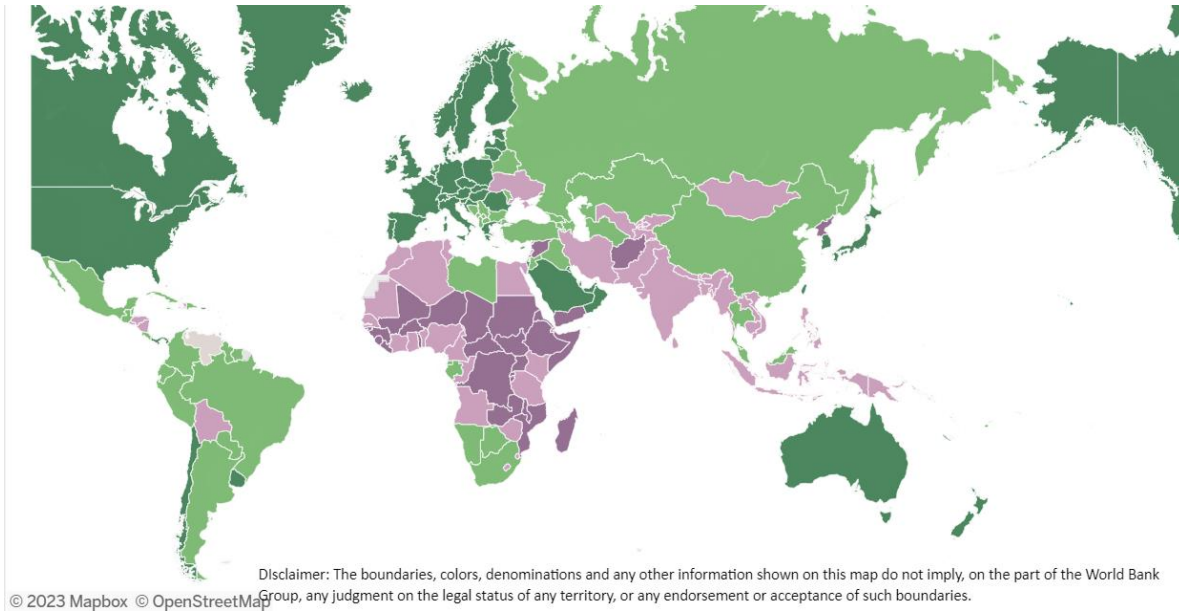
- Roginski, M., Sifaki-Pistolla, D., Stomby, A., Velivasaki, G., Faresjö, T., Lionis, C. y Faresjö, Å. (2022). "Paradoxes of breast cancer incidence and mortality in two corners of Europe". *BMC Cancer*, 22(1):1123. DOI: 10.1186/s12885-022-10243-w
- Roy, R., Chun, J. y Powell, S. N. (2011). "BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection". *Nature Reviews, Cancer*, 12(1), pp. 68-78. DOI: 10.1038/nrc3181
- Saba, C. F., Rogers, K. S., Newman, S. J., Mauldin, G. E. y Vail, D. M. (2007). "Mammary gland tumors in male dogs". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21(5), pp. 1056-1059. DOI: 10.1892/0891-6640(2007)21[1056:mgtimd]2.0.co;2
- Sawaki, M., Shien, T. y Iwata, H. (2019). "TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group)". *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(3), pp. 228-231. DOI: 10.1093/jjco/hyy182
- Schneider, R. (1970) "Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer". *Cancer*, 26(2), pp. 419-26. doi: 10.1002/1097-0142(197008)26:2<419::aid-cncr2820260225>3.0.co;2-u
- Schneider, R., Dorn, C. R. y Taylor, D. O. (1969). "Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival". *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 43(6), pp. 1249-1261. DOI: [10.1093/jnci/43.6.1249](https://doi.org/10.1093/jnci/43.6.1249)
- Sheikh, A., Hussain, S. A., Ghori, Q., Naeem, N., Fazil, A., Giri, S., Sathian, B., Mainali, P. y Al Tamimi, D. M. (2015). "The spectrum of genetic mutations in breast cancer". *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 16(6), pp. 2177-2185. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.6.2177
- Simpson, E. R. y Brown, K. A. Minireview: (2013) "Obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism". *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 27(5), pp. 715-725. DOI: 10.1210/me.2013-1011
- Skorupski, K. A., Overley, B., Shofer, F. S., Goldschmidt, M. H., Miller, C. A. y Sørenmo, K. U. (2005). "Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 19(1), pp. 52-55. DOI: 10.1892/0891-6640(2005)19<52:ccomci>2.0.co;2
- 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. U., Kristiansen, V. M., Cofone, M. A., Shofer, F. S., Breen, A.M., Langeland, M., Mongil, C. M., Grondahl A. M., Teige, J. y Goldschmidt, M. H. (2009) "Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence". *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(3), pp. 162-72. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2009.00184.x
- Sorenmo, K. U., 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 Zapulli, V. (2022). "Tumores de la Glándula Mamaria". En: Vail, D. M., Thamm, D. H., Liptak, J. M. (Coord.). *Withrow y MacEwen Oncología Clínica de Pequeños Animales*. Zaragoza: Edra, pp. 455-471.
- Sugiura, T., Matsuyama, S., Akiyosi, H., Takenaka, S., Yamate, J., Kuwamura, M., Aoki, M., Shimada, T., Ohashi, F. y Kubo, K. (2007). "Expression patterns of the BRCA1 splicing variants in canine normal tissues and mammary gland tumors". *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(6), pp. 587-92. DOI: 10.1292/jvms.69.587
- Tan, P. H., Ellis, I., Allison, K., Brogi, E., Fox, S. B., Lakhani, S., Lazar, A. J., Morris, E. A., Sahin, A., Salgado, R., Sapino, A., Sasano, H., Schnitt, S., Sotiriou, C., van Diest, P., White, V. A., Lokuhetty, D. y Cree, I. A. (2020); "The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast". *Histopathology*, 77(2), pp. 181-185. DOI: 10.1111/his.14091
- Thumser-Henner, P., Nytko, K. J., & Rohrer Bley, C. (2020). "Mutations of BRCA2 in canine mammary tumors and their targeting potential in clinical therapy". *BMC Veterinary Research*, 16(1):30. DOI: 10.1186/s12917-020-2247-4
- Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A. y Mutinelli, F. (2009). "Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats". *BMC Veterinary Research*, 5(39). DOI: 10.1186/1746-6148-5-39.
- Vascellari, M., Capello, K., Carminato, A., Zanardello, C., Baioni, E. y Mutinelli, F. (2016). "Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer". *Preventive Veterinary Medicine*, 126, pp. 183-189. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2016.02.008

- Venkitaraman, A. R. (2019). "How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility?" *DNA Repair*, 81:102668. DOI: 10.1016/j.dnarep.2019.102668
- World Health Organization (WHO): International Agency for Research on Cancer (IARC) (2019). International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Breast-Tumours-2019> [Consultado: 29-08-2023].
- WSAWA: Global Nutrition Committee (2013). *Body Condition Score*. Disponible en: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/01/Body-Condition-Score-Dog.pdf> [Consultado: 11-07-2023].
- WSAWA: Global Nutrition Committee (2020). *Body Condition Score*. Disponible en: <https://wsava.org/wp-content/uploads/2020/08/Body-Condition-Score-cat-updated-August-2020.pdf> [Consultado: 11-07-2023].
- Yadav, S., Karam, D., Bin Riaz, I., Xie, H., Durani, U., Duma, N., Giridhar, K. V., Hieken, T. J., Boughey, J. C., Mutter, R. W., Hawse, J. R., Jimenez, R. E., Couch, F. J., Leon-Ferre, R. A. y Ruddy, K. J. (2020). "Male breast cancer in the United States: Treatment patterns and prognostic factors in the 21st century. *Cancer*, 126(1), pp. 26-36. DOI: 10.1002/cncr.32472
- Yap, Y. S. (2023). "Outcomes in breast cancer-does ethnicity matter?" *ESMO Open*, 8(3):101564. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101564
- Yoshikawa, Y., Ochiai, K., Morimatsu, M., Suzuki, Y., Wada, S., Taoda, T., Iwai, S., Chikazawa, S., Orino, K. y Watanabe, K. (2012). "Effects of the missense mutations in canine BRCA2 on BRC repeat 3 functions and comparative analyses between canine and human BRC repeat 3". *PLoS One*, 7(10):e45833. DOI: 10.1371/journal.pone.0045833
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M. y Dimarchi, R. (2005). "Leptin: structure, function and biology". *Vitamins and Hormones*, 71, pp. 345-72. DOI: 10.1016/S0083-6729(05)71012-8

9. ANEXOS

ANEXO I: Países de altos ingresos según el Banco Mundial (Hamadeh *et al.*, 2022). Se trata de aquellos países con Ingresos Nacionales Brutos *per capita* superiores a 13.205 dólares americanos.



Anexo II: clasificación histológica de los TMC (Goldschmidt *et al.*, 2011)

<p><i>I - Neoplasias Epiteliales Malignas</i></p> <p>Carcinoma in situ</p> <p>Carcinoma simple</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Tubular b. Tubulopapilar c. Quístico-papilar d. Cribiforme <p>Carcinoma micropapilar invasivo</p> <p>Carcinoma sólido</p> <p>Comedocarcinoma</p> <p>Carcinoma anaplásico</p> <p>Carcinoma que surge de un adenoma complejo/ tumor mixto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Parte benigna del mismo detectable a la sección. <p>Carcinoma complejo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Epitelio maligno, mioepitelio benigno. <p>Carcinoma y mioepitelio maligno</p> <p>Carcinoma mixto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Componente epitelial maligno y componentes mioepitelial y mesenquimal benignos, siendo el componente mesenquimal cartílago o hueso. <p>Carcinoma ductal (Homólogo maligno del adenoma ductal)</p> <p>Carcinoma papilar intraductal (Homólogo maligno del adenoma papilar intraductal)</p> <p><i>II - Neoplasias Epiteliales malignas; Tipos Especiales</i></p> <p>Carcinoma de células escamosas</p> <p>Carcinoma adenoescamoso</p> <p>Carcinoma mucinoso</p> <p>Carcinoma secretor rico en lípidos</p> <p>Carcinoma de células fusiformes</p> <p>Mioepitelioma maligno</p> <p>Carcinoma de células escamosas; variante de células fusiformes</p> <p>Carcinoma, variante de células escamosas carcinoma inflamatorio</p>	<p><i>III - Neoplasias Mesenquimales Malignas; Sarcomas</i></p> <p>Osteosarcoma</p> <p>Condrosarcoma</p> <p>Fibrosarcoma</p> <p>Hemangiosarcoma</p> <p>Otros sarcomas</p> <p><i>IV - Carcinosarcoma; Tumor Mamario Mixto Maligno</i></p> <p><i>V - Neoplasias Benignas</i></p> <p>Adenoma simple</p> <p>Adenoma papilar intraductal (Papiloma ductal)</p> <p>Adenoma ductal (Adenoma basaloide); con diferenciación escamosa (gránulos queratohialinos).</p> <p>Fibroadenoma</p> <p>Mioepitelioma</p> <p>Adenoma complejo (Adenomioepitelioma)</p> <p>Tumor mixto benigno</p> <p><i>VI - Hiperplasia/Displasia</i></p> <p>Ectasia ductal</p> <p>Hiperplasia lobular (Adenosis)</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Regular b. Con actividad secretora (Lactacional) c. Con tejido conectivo fibroso interlobular d. Con atipia <p>Epiteliosis</p> <p>Papilomatosis</p> <p>Alteración fibroadenomatosa</p> <p>Ginecomastia</p> <p><i>VII - Neoplasias del Pezón</i></p> <p>Adenoma</p> <p>Carcinoma</p> <p>Carcinoma con infiltración epidérmica (Enfermedad tipo Paget).</p> <p><i>VIII - Hiperplasia/Displasia del Pezón</i></p> <p>Melanosis de la piel del pezón</p>
---	---

Anexo III: clasificación histológica de los tumores de mama humanos (WHO, 2019), (Cserni, 2020), (Agarwal y Blanco, 2020).

<p>I - Carcinoma mamario invasivo</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma ductal infiltrativo - Carcinoma oncótico - Carcinoma rico en lípidos - Carcinoma rico en glucógeno - carcinoma sebáceo - Carcinoma lobular - Carcinoma tubular - Carcinoma cribriforme - Adenocarcinoma mucinoso - Cistoadenocarcinoma mucinoso - Carcinoma mamario micropapilar invasivo - Carcinoma metaplásico <p>II - Tumores de tipo glándula salival</p> <ul style="list-style-type: none"> - carcinoma Secretorio - Carcinoma de células acinares - Carcinoma mucoepidermoide - Adenocarcinoma polimorfo - Carcinoma cístico adenoide <ul style="list-style-type: none"> a. Clásico b. Sólido c. Con alto grado de transformación - Carcinoma de células altas con polaridad inversa. <p>III - Neoplasias neuroendocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tumor neuroendocrino (grados 1 y 2) - Carcinoma neuroendocrino <p>IV - Tumores epiteliales - mioepiteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma pleomórfico - Adenomioepitelioma - Adenomioepitelioma maligno - Carcinoma epitelial-mioepitelial <p>V - Neoplasia lobular no invasiva</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia lobular atípica - Carcinoma lobular <i>in situ</i> (Cásico, florido y pleomórfico) <p>VI - Carcinoma ductal <i>in situ</i> (DCIS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DCIS de bajo grado nuclear - DCIS de grado nuclear intermedio - DCIS de alto grado nuclear <p>VII - Proliferaciones epiteliales benignas y sus precursores</p> <ul style="list-style-type: none"> - hiperplasia ductal común - Atipia epitelial de células columnares - Hiperplasia ductal atípica <p>VIII - Adenosis y lesiones esclerosantes benignas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenosis esclerosante - Adenoma apocrino - Adenosis microglandular - Lesión esclerosante compleja 	<p>IX - Neoplasias papilares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Papiloma intraductal - Carcinoma ductal <i>in situ</i> de tipo papilar - Carcinoma papilar encapsulado (con o sin invasión de tejidos) - Carcinoma papilar <i>in situ</i> sólido (con o sin invasión de tejidos) - Adenocarcinoma papilar intraductal con invasión de tejidos <p>X - Adenomas (Tubular, lactante y ductal)</p> <p>XI - Tumores mesenquimales</p> <p>XII - Tumores vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hemangioma (venoso, cavernoso, capilar, perilobular). - Angiomatosis - Lesión vascular atípica (parecida a un linfangioma o parecida a un hemangioma) - Angiosarcoma post-radiación (epiteloide) <p>XIII - Tumores fibroblásticos y miofibroblásticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fascitis nodular - Miofibroblastoma - Otros <p>XIV - Tumores que afectan a nervios periféricos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwannoma, neurofibroma y otros <p>XV - Tumores del músculo liso</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leiomioma y leiomiosarcoma <p>XVI - Tumores adipocíticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipoma, angilipoma y liposarcoma <p>XVII - Tumores fibroepiteliales</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibroadenoma - Tumor phylloides (Benigno, borderline y maligno) - Hamartoma <p>XVIII - Tumores del pezón</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma del pezón - Singroma - Enfermedad de Paget del pezón <p>XIX - Linfomas malignos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linfoma difuso de células B de gran tamaño - Linfoma de Burkkit (Endémico, esporádico, asociado a inmunodeficiencia) - Folicular - Asociado a implantes de pecho <p>XX - Tumores de la mama masculina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ginecomastia - Carcinoma (<i>In Situ</i> o invasivo)
--	--

Anexo IV: los “diez mandamientos de la obesidad y el cáncer” (Goday *et al.*, 2015).

I - La obesidad, considerada como una enfermedad epidémica, afecta al 22,9% de la población cuando se utiliza el IMC. Si se usa la circunferencia de la cintura, la cifra se eleva al 36,5%.

II - La obesidad representa un factor de riesgo adicional en pacientes con cáncer.

III - Existe una asociación epidemiológica entre la obesidad y el cáncer, con un HR* > 1,5 para el cáncer de mama en mujeres post-menopáusicas, con cáncer de endometrio y carcinoma renal.

IV - También se ha hallado una asociación positiva más débil, con un HR de 1 a 1,5, para el cáncer colorrectal, para el cáncer de esófago/gástrico, cáncer de tiroides, meningiomas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas y carcinoma hepatocelular.

V - Aunque mal entendido, los mecanismos etiopatogénicos están relacionados con un aumento de los estrógenos de la aromatización de los andrógenos y la proliferativa actividad de las citoquinas inflamatorias, adipocinas, insulina, IGF1, IGF2 y ácidos grasos.

VI - El aumento de la grasa corporal, especialmente en el tronco, se comporta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ciertos cánceres. También empeora el pronóstico, reduce la supervivencia y aumenta el riesgo de tumores secundarios.

VII - Una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer significa que la obesidad y sus complicaciones, principalmente la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, son responsables de más de la mitad de las muertes en estos pacientes.

VIII - El momento en el que se le diagnostica cáncer a un paciente ofrece la oportunidad para que tome conciencia sobre la importancia de los cambios en el estilo de vida y hacer frente a la obesidad de manera integral. Los protocolos para la evaluación y el tratamiento de la obesidad en pacientes con cáncer necesitan ser implementados.

IX - Se estima que el 50% de los cánceres podrían prevenirse mediante cambios de estilo de vida, como no fumar, reducir la exposición al sol, prevenir la obesidad, comer una dieta saludable baja en grasas saturadas y rica en frutas y verduras y hacer más ejercicio físico.

X - Las políticas activas destinadas a prevenir la obesidad y el cáncer tienen que ser puestas en marcha. Las diversas personas implicadas (políticos, gestores, educadores, pacientes, asociaciones y profesionales de la salud) deben esforzarse por lograrlo.

*Hazard Ratio (HR): mide el riesgo relativo de que algo ocurra en un grupo con respecto a otro, nos dice cuánto afecta una intervención al ritmo al que ocurre el suceso observado (George, Stead y Ganti, 2020). Por ejemplo, en un estudio tenemos un grupo que está siendo tratado (Intervención) con un medicamento experimental y un grupo control tratado con placebo. Los resultados demuestran que en el grupo tratado con placebo la mortalidad (Suceso observado) es el doble de alta por unidad de tiempo (Ritmo). En este caso el HR del grupo control con respecto al tratado es igual a 2.