



Artículo Original

DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN PERRAS

¹Elizabeth Cruz-Ángel, ^{1,2,3}Arnulfo Villanueva-Castillo, ¹Ruby Sandy Moreno-Mejía, ^{1,2}Raymundo Ávila-Benítez, ^{1,2}Cesar Feliciano Pastelín-Rojas, ¹Fabiola Rodríguez-Andrade, ¹José Alfredo Galicia-Domínguez

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 4 Sur 304 Col. Centro, CP 75482, Tecamachalco Puebla, México.

²Cuerpo académico de enfermedades emergentes, bioinformática y modelado molecular.

³Co-autor de correspondencia.

Recibido 26 de abril 2022; Revisado 17 mayo 2022; Aceptado 6 de junio 2022

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo describir e identificar los casos de neoplasias de glándula mamaria en perras, y clasificarlos dentro de los tipos de tumores establecidos por la Organización Mundial de la Salud, basado en los datos procedentes de las muestras recibidas en el Laboratorio de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ubicada en el Salado, Tecamachalco, Puebla, durante el periodo comprendido entre enero 2011 a junio 2013. Se realizó una investigación retrospectiva de las características histopatológicas de las neoplasias de glándula mamaria en perras y los factores predisponentes. Se utilizaron las muestras de neoplasias de glándula mamaria en perras, conservadas en bloques de parafina o en laminillas portaobjetos. Se encontraron siete casos los cuales se reexaminaron para reconfirmar el diagnóstico. De las siete muestras examinadas, un 86% de ellas fueron obtenidas de animales de razas puras, siendo la raza Pit bull (2) la más afectada; el 14% restante correspondió a caninas mestizas (1). La totalidad de las muestras provino de hembras caninas, las cuales presentaron un promedio de edad de 7 años. Las neoplasias malignas (71%) fueron más frecuentes que las benignas (29%).

Palabras Clave: glándula mamaria, neoplasias, perros.

INTRODUCCION

En la sociedad actual, los perros y los gatos se consideran un miembro más de la familia y se establecen lazos afectivos extremadamente fuertes; por ello actualmente el cáncer no es sinónimo de eutanasia inmediata (Martínez *et al.*, 2011). Las neoplasias son procesos patológicos que se presentan en todas las especies de animales domésticos (Cárdenas, 2012), estas son de gran prevalencia en caninos y felinos,

comparados con otras especies domésticas (Ferreira *et al.*, 1997; Bravo *et al.*, 2010; Torres y Fajardo, 2005); se desconocen las cifras exactas acerca de la incidencia de neoplasias en caninos y felinos, pero se estima que uno de cada 10 perros o gatos desarrollara una neoplasia en su vida (Limón, 2009). En la mayoría de los hogares existen animales de compañía, los cuales tienen una mejor calidad de vida gracias a los servicios médicos veterinarios que se les proporcionan y como resultado su vida tiende a ser más

prolongada y con esto se incrementa el riesgo de desarrollar neoplasias de glándula mamaria (NGM) (Limón, 2009). No obstante, desde nuestro punto de vista veterinario el enfoque hacia la especie canina es en sí de gran interés al ser las NGM una de las causas más frecuentes de muerte de los animales de compañía (Pérez, 1994).

Neoplasia se define como un proceso patológico caracterizado por una proliferación celular excesiva, indefinida e independiente de los mecanismos de control inhibitorios normales (Ziller, 2004) y persiste aunque cese el agente que lo origina (Calderón, 2007). Las NGM caninas son patologías complejas de origen multifactorial con diversas formas de presentación (Torres y Fajardo, 2005), su comportamiento biológico y la histogénesis en caninos son similares a las de los humanos (Ferreira *et al.*, 1997) de tal manera que, las NGM caninas se han propuesto como modelo comparativo para el estudio del cáncer de mama en la mujer por numerosos autores (Pérez, 1994). Es importante diferenciar los conceptos de neoplasia benigna y neoplasia maligna, ya que su clasificación influirá notoriamente en el tratamiento adecuado y pronóstico de la enfermedad (Ziller, 2004). Para la clasificación de estas neoplasias se han utilizado parámetros clínicos e histopatológicos: dentro de los primeros se encuentran velocidad de crecimiento, tamaño y recurrencia postquirúrgica y en los segundos, estirpe celular, morfología celular y nuclear, forma de crecimiento, índice mitótico, invasión sanguínea y linfática, metástasis a distancia (Torres y Fajardo, 2005; Limón, 2009) comportamiento biológico y grado de diferenciación (Limón, 2009). Por otro lado la nomenclatura de las neoplasias depende de si su origen es epitelial o mesenquimal (Ziller, 2004).

Cabe mencionar que con frecuencia es difícil diferenciar mediante criterios clínicos entre nódulos mamarios benignos y malignos, incluso, en sus primeros estadios, las neoplasias benignas y malignas no se diferencian en nada, por lo tanto, el estudio histopatológico continúa siendo el método diagnóstico de elección (Croosley *et al.*, 2010).

Los estudios epidemiológicos en Medicina Veterinaria permiten identificar factores de riesgo en la presentación de enfermedades que afectan a los animales (Ziller, 2004). El objetivo del presente estudio fue realizar el diagnóstico histopatológico de neoplasias mamarias en perras, de los casos recibidos en el laboratorio de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y clasificarlos histológicamente de acuerdo a los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo que se realizó con datos del Laboratorio de patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ubicada en el Salado, del Municipio de Tecamachalco, Puebla, durante el periodo comprendido entre enero 2011 a junio 2013. Este laboratorio realiza rutinariamente diagnóstico histopatológico de diferentes muestras enviadas de otras instituciones, entre ellas muestras o biopsias de neoplasias de glándula mamaria de caninos incluidas en formol. Se realizó una investigación retrospectiva de los aspectos generales relacionados con neoplasias de glándula mamaria en perras.

Se utilizaron las muestras de neoplasias de glándula mamaria en perras, conservadas en bloques de parafina o en cortes histológicos. Se encontraron siete casos de neoplasias de glándula mamaria en perras, recibidos en el laboratorio de patología que ingresaron en el periodo de estudio. En los siete casos, los tejidos fueron procesados siguiendo los protocolos tradicionales de histotecnica de inclusión en parafina, corte y tinción con hematoxilina-eosina, se realizaron los correspondientes cortes histológicos originales en láminas portaobjetos y se reexaminaron para reconfirmar el diagnóstico (Bravo *et al.*, 2010). Cada caso de neoplasia de glándula mamaria en perras se caracterizó histológicamente y se clasificó de acuerdo a los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Hampe y Misdorp, 1974). Se registró la información correspondiente a edad

(años), raza (incluyendo la mestiza) y diagnóstico histopatológico.

Para la digitalización de imágenes se utilizó el microscopio marca Leyca® con cámara y software de medición y digitalización de imágenes. Para el procesamiento de los datos se empleó el programa Microsoft Office Excel y Word 2007.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los casos correspondieron a perras ya que las neoplasias de glándula mamaria se presentan con mayor frecuencia en hembras (99%) que en machos (1%) (Ochoa *et al.*, 2009). Las neoplasias malignas fueron las de mayor presentación (71%), mientras que las benignas correspondieron al 29% del total de muestras (Cuadro 1), coincidiendo con los estudios de Ziller (2004) y Chau *et al.*, (2013).

Cuadro 1. Número de neoplasias benignas y malignas y su porcentaje de presentación en las 7 muestras de NGM examinadas.

Tipo de neoplasia	Nº de muestras	% de muestras
Benigna	2	29
Maligna	5	71
Total	7	100

En cuanto a la edad, se observó que aunque son pocos los casos descritos, la edad promedio de presentación fue de 7 años, y los 3 años (29%) y 7 años (29%) edades con mayor tendencia del crecimiento neoplásico en este estudio, donde las más jóvenes contaban con 3 años de edad y 12 años las de mayor edad (Cuadro 2). Se encontraron 2 casos con una edad de 3

años coincidiendo con Chau *et al.*, (2013) y Ferreira *et al.*, (1997) que reportaron que la presentación de NGM en perras menores a 6 años son poco frecuentes, sin embargo la mayoría de las NGM se presentan en el rango de 7 a 11 años (Ziller, 2004; Ferreira *et al.*, 1997) donde se incluyen la mayoría de los casos de este estudio.

Cuadro 1. Neoplasias de Glándula Mamaria en Perras recibidas en el laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la BUAP, durante el periodo de Enero 2011 a Junio 2013.

Núm.	Caso	Sexo	Edad (años)	Raza	Resultado es compatible con:
1	BP 310111	Hembra	8	Cocker Spaniel	Fibroadenoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Chau, <i>et al.</i> , 2013).
2	HP 280911	Hembra	7	Poodle	Carcinosarcoma (Ferreira, <i>et al.</i> , 1997; Ziller, 2004; Chau, <i>et al.</i> , 2013; Hampe y Misdorp, 1974; Bravo, <i>et al.</i> , 2010)
3	BP 140911	Hembra	7	Bull Terrier	Carcinoma solido simple (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Santin, <i>et al.</i> , 2009; Guajardo, 1988; Torres y Botero, 2008)
4	BP 010612	Hembra	3	Pitbull	Carcinoma de células escamosas (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Echeverry y Buriticá, 2007; Berrocal, 2012; Chandrashekaraiah <i>et al.</i> , 2011; Silva, <i>et al.</i> , 2015)
5	HP-220513-1	Hembra	3	Pitbull	Adenocarcinoma tubular simple (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba y Câtoi, 2007; Citopatvet, 2011).
6	HP-220513-2	Hembra	9	Mestiza	Adenocarcinoma tubular complejo (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba y Câtoi, 2007)
7	BP 040613	Hembra	12	Schnauzer	Adenoma complejo (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Gómez <i>et al.</i> , 2012; Chau, <i>et al.</i> , 2013)

En cuanto a la raza se encontraron razas como la Cocker Spaniel (1), Poodle (1) y Mestiza (1) mencionadas como las razas más afectadas por NGM (Ferreira et al., 1997; Ziller, 2004; Torres y Botero, 2008; Chau, et al., 2013) y otras razas con menor frecuencia de presentación como la Pit bull (2) (Morales, 2014; Gómez et al., 2012), Schnauzer (1) (Morales, 2014), y la Bull Terrier (1) (Salazar y Lucatero, 2005) (Cuadro 2).

En relación con otros factores de riesgo asociados a las NGM, no se obtuvo una historia clínica que permitiera aproximar algún otro factor de riesgo de manera clara.

El cuadro 2, nos muestra las neoplasias de glándula mamaria encontradas, donde el Fibroadenoma (1) y Adenoma complejo (1) son neoplasias benignas y el Carcinosarcoma (1), Carcinoma solido simple (1), Carcinoma de células escamosas (1), Adenocarcinoma tubular

complejo (1) y el Adenocarcinoma tubular simple (1) son neoplasias malignas. Cada una de las cuales se describe a continuación en su respectivo caso.

Caso 1. Fibroadenoma. BP 310111

Hembra canina, raza Cocker Spaniel, edad 8 años. Se observó marcada desmoplasia por hiper celularidad estromal de tejido conectivo fibroso en medio de una matriz extracelular que contiene escaso colágeno. Se encontraron sectores de proliferación fibrosa mostrando un patrón de crecimiento pericanalicular de moderada celularidad, donde se observan estructuras ductales y lóbulos delimitados por denso tejido fibroso, mientras que las dilataciones quísticas muestran proyecciones papilares y algunas calcificaciones en su lumen (Figura 1A). Los lóbulos mostraron hiperplasia epitelial, y metaplasia apócrina, con

contenido acidófilo en su lumen (Figura 1B). En otra zona la proliferación fibrosa muestra un patrón intracanalicular altamente celular (Figura 1C). La proliferación estromal mostraba áreas de tejido mixoide, con fibrocitos y zonas con actividad fibroblástica (Figura 1D). De acuerdo a lo observado, los hallazgos son compatibles con fibroadenoma tanto en patrón pericanalicular como intracanalicular (Hampe y Misdorp, 1974) distinto de la neoplasia benigna mixta. Esta neoplasia es de baja presentación y es necesario diferenciarlo de neoplasias mixtas (Ziller, 2004).

Para Ziller (2004) y para Chau, *et al.*, (2013) el fibroadenoma fue la tercera NGM benigna de mayor presentación en caninos. Ziller (2004) reporta en su estudio que la edad promedio de presentación de los fibroadenomas fue de 10 años, siendo 11 años la edad mayor de presentación y 9 años la edad menor de presentación, encontrándose similitud con este caso.

En cuanto a la raza Torres y Botero (2008) encontró que la raza Cocker Spaniel es la raza más afectada por NGM, mientras que para Chau, *et al.*, (2013) es la segunda; sin embargo, para Ziller (2004) es la tercera más afectada, con un rango de edad de 8 a 16 años similar a este caso.

Caso 2. Carcinosarcoma. HP 280911

Hembra canina, raza Poodle, 7 años de edad. Histológicamente se observaron numerosas zonas de metaplasia ósea y cartílago (Figura 2A). Se nota la matriz condroide donde las células neoplásicas forman osteoide acelular rosa, junto a un sector de tejido graso maligno, nótese también las áreas hemorrágicas y focos hemorrágicos quístico, los abundantes vasos sanguíneos contenían células neoplásicas en su lumen (Figura 2B). Se

encontró una zona con células de morfología celular fusiforme de núcleo hipercromático (Figura 2C). Se halló un área de metaplasia de tejido conjuntivo denso a cartílago (Figura 2D). De acuerdo a los hallazgos encontrados el resultado es compatible con carcinosarcoma de glándula mamaria (Hampe y Misdorp, 1974), encontrándose tanto células semeando células epiteliales malignas (epiteliales lumbinales y/o mioepiteliales) y células de tejido conectivo maligno, lo mismo que la mezcla de componentes carcinomatosos (hueso, cartílago y grasa (Hampe y Misdorp, 1974; Bravo, *et al.*, 2010). Sin embargo el diagnóstico de este neoplasia se dificulta al tener similitud morfológica con neoplasias mixtas y carcinomas de tipo complejo (Ziller, 2004).

Los carcinosarcomas tienen escasa presentación, que corresponde a menos del 5% total de tumores malignos (Ziller, 2004). Ferreira, *et al.*, (1997) encontró que un porcentaje mayor para estos (9.3%). Mientras que para Chau, *et al.*, (2013) fue la segunda NGM maligna de mayor presentación. La raza Poodle es la segunda raza más afectada por NGM según lo reportado por Bravo, *et al.*, (2010) y Ziller (2004), siendo las neoplasias malignas de mayor frecuencia, mientras que en otros estudios fue la sexta de mayor frecuencia (Ferreira, *et al.*, 1997; Chau, *et al.*, 2013) y la tercera raza más afectada por los carcinosarcomas (Ferreira, *et al.*, 1997).

Para Ferreira, *et al.*, (1997) la edad promedio de presentación de NGM fue de 7 y 11 años similar a Ziller (2004) donde el rango de edad en la raza Poodle fue de 5 a 16 años donde se incluiría este caso. Mientras que la edad de presentación de los carcinosarcomas fue de 12 años difiriendo con este caso (Ziller, 2004).

Caso 3. Carcinoma Sólido Simple. BP 140911

Este caso correspondió a una hembra de la raza Bull Terrier, de 7 años de edad, color blanco. Al examen microscópico de la masa neoplásica se observó proliferación de células mioepiteliales formando masas o cordones sobre una matriz de fibras colágenas, se observó también cantidad moderada de tejido fibroso (Figura 3A). Detalle de la proliferación de las células mioepiteliales pleomorfas mostrando intenso pleomorfismo nuclear y actividad mitótica escasa, nótese también el intenso infiltrado inflamatorio polinuclear así como abundantes vasos sanguíneos de calibre variable (Figura 3B). Se observaron áreas de tejido mixoide con células mioepiteliales en proliferación con forma de huso arregladas en patrón reticular (Figura 3C). Proliferación de vasos sanguíneos rodeados de tejido neoplásico y células inflamatorias polinucleares (Figura 3D).

Al evaluar en conjunto los cambios encontrados se pudo concluir que corresponden a un carcinoma sólido simple según lo descrito por Hampe y Misdorp (1974) donde se pudo observar células de tipo mioepitelial formando cordones o masas (Ziller, 2004; Santin, *et al.*, 2009). Es difícil la diferenciación entre este tipo de neoplasia y los adenomas complejos (Ziller, 2004). Pudo observarse áreas de angiogénesis la cual es fundamental en el desarrollo de metástasis, al igual que la marcada neovascularización en las imágenes histológicas de las neoplasias es considerada de valor pronóstico en medicina humana, así como en medicina veterinaria (Salas y Romero, 2011). Ziller (2004) encontró que el carcinoma sólido simple fue la segunda NGM maligna de mayor presentación; y un

rango de edad entre 5 y 16 años donde se puede incluir este caso. Mientras que en estudios anteriores Guajardo (1988) fue la tercera, con una edad presentación de 10 años difiriendo con este caso. Sin embargo para Torres y Botero (2008) fue la neoplasia de menor presentación.

En cuanto la raza Bull Terrier, Salazar y Lucatero (2005) la menciona como una de las razas predispuestas a carcinomas de glándula mamaria, con edades de 6 y 8 años encontrándose en el rango este caso.

Caso 4. Carcinoma de Células Escamosas (CCE). BP 010612

Hembra, raza Pit-bull, edad 3 años de edad, color blanco. Al examen microscópico se observaron islotes de células escamosas con disqueratosis central, en otras zonas las células escamosas están generalmente organizadas en forma láminas sólidas y cordones, el núcleo es redondo-ovalado, pálido, con uno o dos nucléolos (Figura 4A). Se observó la proliferación de las células escamosas neoplásicas, poligonales, dispuestas en agrupamientos sólidos con tendencia a queratinización, con hiper cromasia nuclear, pleomorfismo, cromatina vesiculosa y nucléolo prominente, y presencia de algunas células gigantes eosinofílicas con núcleo claro y nucléolo hiper cromático (Figura 4B).

De acuerdo a lo observado, los hallazgos son compatibles con carcinoma de células escamosas de glándula mamaria (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Echeverry y Buriticá, 2007; Filgueira y Júnior, 2012; Berrocal, 2012).

Suele ser infrecuente en el perro (Ziller, 2004) es una neoplasia maligna de las células epiteliales (Filgueira y Júnior, 2012). Es una neoplasia mortal en los

perros con una rápida diseminación metastásica (Chandrashekaraiiah *et al.*, 2011). La literatura indica dos diferentes orígenes, uno es que el tumor se origina de un ducto mayor (pezón), el cual histológicamente está revestido por células epiteliales escamosas, mientras la segunda es que primero, las células epiteliales de los ductos sufren una metaplasia, y posteriormente se transformen en neoplásicas que ocurre en otros órganos glandulares (Berrocal, 2012).

Ziller (2004) reportó que los CCE correspondieron al 5,4% de los tumores malignos, siendo 12 años la edad de presentación de las 2 muestras observadas. Torres y Botero (2008) mencionan que tan solo el 1% de las NGM malignas son el CCE, con una edad de presentación de 15 años y una edad de 16 años para Berrocal (2012), edades mayores a la presentación de este caso.

Silva, *et al.*, (2015) en su estudio mencionan a la glándula mamaria como tercer lugar anatómico frecuente de CCE, y menciona una edad de mayor presentación de 2 a 4 años, rango donde entraría este caso, es importante destacar que menciona que los animales de manto blanco son los más afectados por CCE. Sin embargo Chandrashekaraiiah *et al.*, (2011) reporta a la glándula mamaria como el sitio más frecuentemente afectado por CCE con tres casos. Morales, (2014) y Gómez *et al.*, (2012) mencionan a la raza Pit Bull como una de las razas afectadas por NGM.

Caso 5. Adenocarcinoma tubular simple. HP-220513-1

Hembra de raza Pitbull, de 3 años de edad. Microscópicamente se encontró la proliferación de estructuras tubulares de patrón anguloso o formando islotes y trabéculas, estos infiltran

desordenadamente el estroma en extensión focal o multifocal, tanto de manera continua o discontinua, estroma desmoplásico y en algunas zonas se observa tejido laxo con infiltrado inflamatorio y de eritrocitos que evidencian cambios degenerativos y regenerativos del tejido (Figura 5A). La proliferación neoplásica está rodeada por infiltrado inflamatorio variable (Figura 5B). Otro hallazgo importante fue el intenso acúmulo de polimorfos infiltrando el estroma de tejido laxo alrededor de los vasos sanguíneos (Figura 5C) focos de necrosis grasa y del tejido fibroso con intenso infiltrado inflamatorio mononuclear (Figura 5D). Observando más a detalle las formaciones tubulares, se observó hiperplasia intraductal epitelial atípica y metaplasia escamosa de los ductos, donde la proliferación de las células neoplásicas llena el ducto, otros con o sin formación de luces secundarias, donde se observaron detritus celulares agrupándose formando sincitios, microcalcificaciones centrales, las células que revisten los túbulos muestran núcleos hipercromáticos y superpuestos, figuras de mitosis (Figura 6A), en algunos ductos el epitelio neoplásico muestra considerable atipia, pérdida de la cohesión y polaridad entre las células neoplásicas y presencia de material inflamatorio y necrótico en la luz (Figura 6B). Según lo observado es compatible con Carcinoma tubular simple de glándula mamaria (Hampe y Misdorp, 1974), y corresponde al tipo más común de carcinomas de glándula mamaria en caninos (Ziller, 2004; Baba y Cătoi, 2007). La diferenciación histológica entre algunos adenocarcinomas tubulares y algunas lesiones adenomatosas benignas puede ser muy difícil (Ziller, 2004; Baba y Cătoi, 2007).

Pocos autores son los que mencionan a raza Pitbull como una de las afectadas por

NGM, sin embargo Morales (2014) y Gómez *et al.*, (2012) la incluyen como una de las razas afectadas por estas neoplasias. En cuanto a la edad Ziller (2004) encontró un rango de edad de presentación entre 7 y 10 años para el adenocarcinoma tubular simple, discrepando con este caso que tiene una edad menor a esta.

El hallazgo de las formaciones tubulares con hiperplasia ductal epitelial atípica o carcinoma ductal *in situ* (DCIS) es asociada en humanos al adenocarcinoma tubular (Citopatvet, 2011), sin embargo en este trabajo las neoplasias caninas sean clasificado según los criterios histológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Hampe y Misdorp, 1974), la clasificación no establece diferencias entre adenocarcinomas (originados en el epitelio glandular) y carcinomas ductales (originados en el epitelio de conductos mamarios, intra o extralobulares) (Citopatvet, 2011; opinión de expertos). Por otra parte, empiezan a surgir algunos estudios de lesiones premalignas con nuevas denominaciones derivadas directamente de la patología humana (Mouser, 2010), por lo cual para este caso esta distinción sería fundamental como lo es en patología humana, ya que existen marcadas diferencias de comportamiento biológico (Karayannopoulou *et al.* 2005).

Caso 6. Adenocarcinoma tubular complejo. HP220513-2

Hembra, de 9 años de edad, raza mestiza. Histológicamente se encontró la proliferación de tipo extensivo de estructuras tubulares algunas con hiperplasia epitelial ductal atípica de patrón papilar y/o cribiforme, revestidas con células cúbicas o cilíndricas (algunos mostraron cambios escamosos) y rodeado de masas o laminas sólidas de células en forma de huso dispuestas en un patrón

reticular (Figura 7A). Ducto con hiperplasia epitelial atípica con desprendimiento de células neoplásicas formando sincitios, infiltrado inflamatorio y material necrótico en su luz (Figura 7B). Detalle de las células neoplásicas poliédricas o en forma de huso, que mostraban citoplasma vacuolado, hiper cromasia nuclear, cromatina vesiculosa y nucléolo evidente (Figura 7C). Nido de células neoplásicas poliédricas similares a keratinocitos, área de necrosis y vasos sanguíneos (Figura 7D).

Según lo observado es compatible con adenocarcinoma tubular complejo de glándula mamaria (Hampe y Misdorp, 1974), y corresponde al tipo más común de carcinomas de glándula mamaria en caninos (Ziller, 2004; Baba y Căttoi, 2007). La diferenciación histológica entre carcinomas altamente diferenciados de este tipo y adenomas complejos puede ser difícil (Ziller, 2004; Baba y Căttoi, 2007). La raza mestiza es una de las más afectadas por NGM (Chau, *et al.*, 2013; Ziller, 2004), siendo con mayor presentación las neoplasias benignas. Ziller (2004) reporta una edad promedio de presentación de NGM en perras mestizas de 9.7 años.

Caso 7. Adenoma complejo. BP 040613

Hembra no ovariectomizada, raza Schnauzer, de 12 años de edad. Se observó la proliferación de estroma de tejido conectivo fibroso celular, separando numerosas áreas secretoras túbulo-alveolares y espacios quísticos, con material de secreción en su lumen (Figura 8A). En detalle, la hiperplasia lobular es aparentemente benigna, presento múltiples formaciones tubulares proliferadas, con contenido eosinófilo intraluminal revestidas de epitelio pleomórfico de una

sola capa, rodeados de células mioepiteliales de núcleos hipercromáticos y escasas fibras colágenas (Figura 8B), mientras que en otros lóbulos se observó metaplasia apócrina y células epiteliales en su lumen (Figura 8C), otro hallazgo importante fue el infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear en el estroma e infiltrado inflamatorio linfocítico peritumoral (Figura 8D). De acuerdo de los hallazgos encontrados la estructura es compatible con: adenoma complejo (Hampe y Misdorp, 1974). Puede ocurrir una superposición de esta neoplasia con fibroadenomas, neoplasias mixtas benignas e hiperplasias lobulares complejas (Ziller, 2004). El adenoma complejo es bastante frecuente en perras (Ziller, 2004; Gómez *et al.*, 2012; Chau, *et*

al., 2013). El diagnóstico diferencial entre adenoma complejo y adenocarcinoma complejo es difícil (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba y Cătoi, 2007).

Ziller (2004) reporta un rango de edad de presentación de 5 a 12 años para los adenomas complejos donde se puede incluir este caso con 12 años. Morales (2014) incluyen a la raza Schnauzer como una de las razas de menor presentación de NGM.

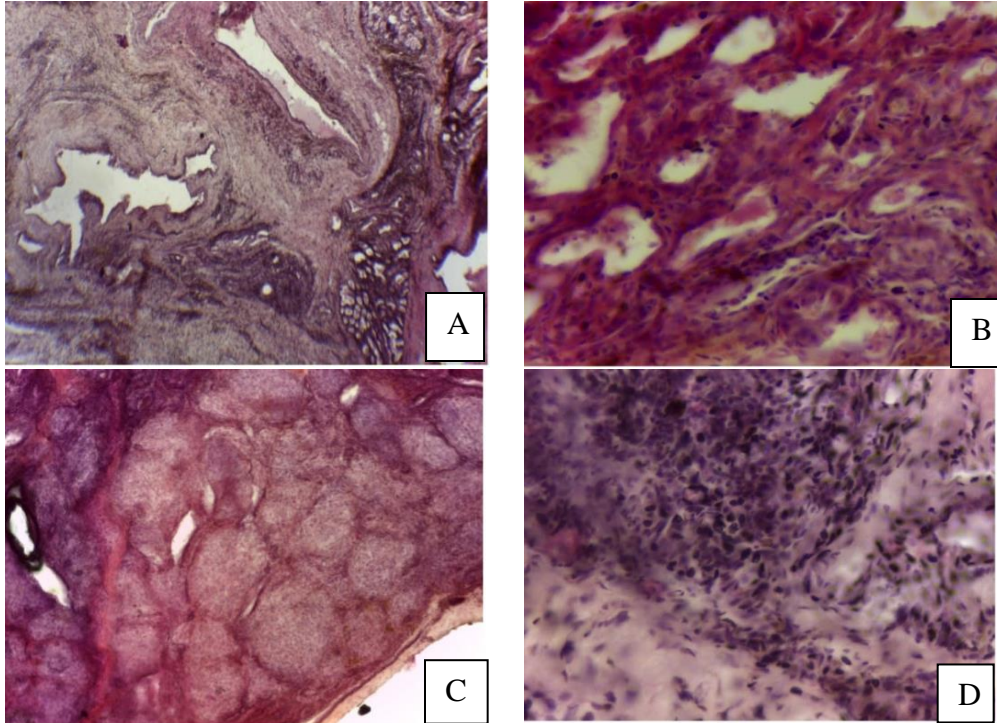


Figura 1. Fibroadenoma. A) Se observan estructuras ductales rodeadas de proliferación fibrosa y lóbulos delimitados por denso tejido fibroso (Fibroadenoma pericanalicular) los espacios ductales y quísticos muestran formaciones papilares (HE, 4X). B) Lóbulo con hiperplasia epitelial y metaplasia apócrina (HE, 40X). Fibroadenoma con patrón de crecimiento intracanalicular los bordes están delimitados del tejido adyacentes (HE, 10X). Tejido fibroso, con características mixoides y zonas con alta celularidad fibroblástica (HE, 40X).

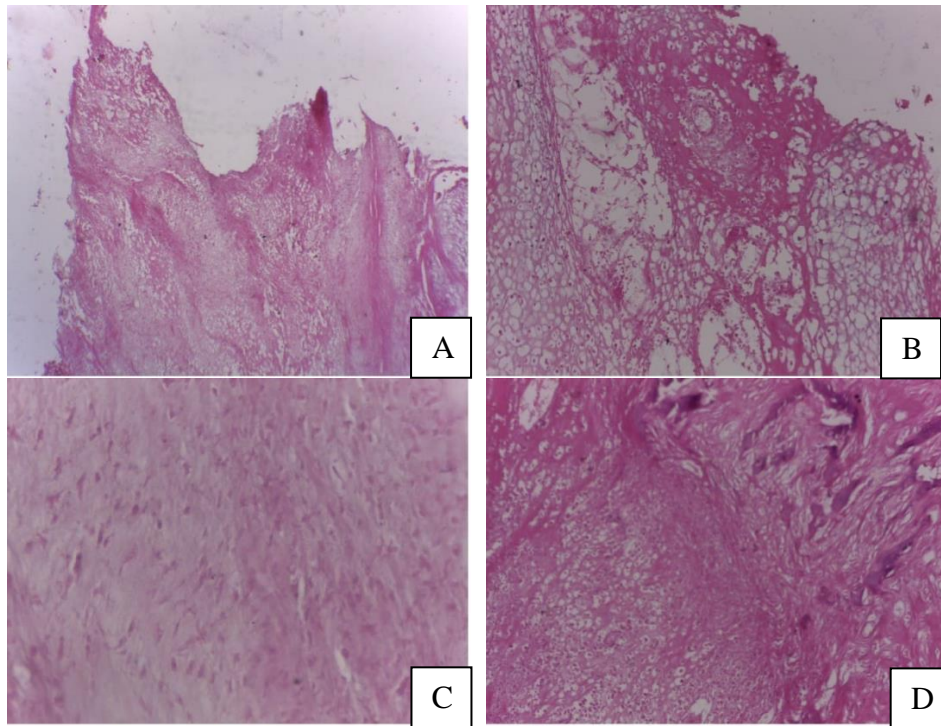


Figura 2. Carcinosarcoma de glándula mamaria canina A) Área de metaplasia ósea y cartilaginosa (HE, 4X). B) Nótese la formación de osteoide rosa, el tejido graso maligno, las zonas de cartílago y quistes hemorrágicos (HE, 10X). C) Tejido mixomatoso (porción sarcomatosa) (HE, 40X). D) Foco de transformación metaplasica de tejido conectivo a cartílago (HE, 40X).

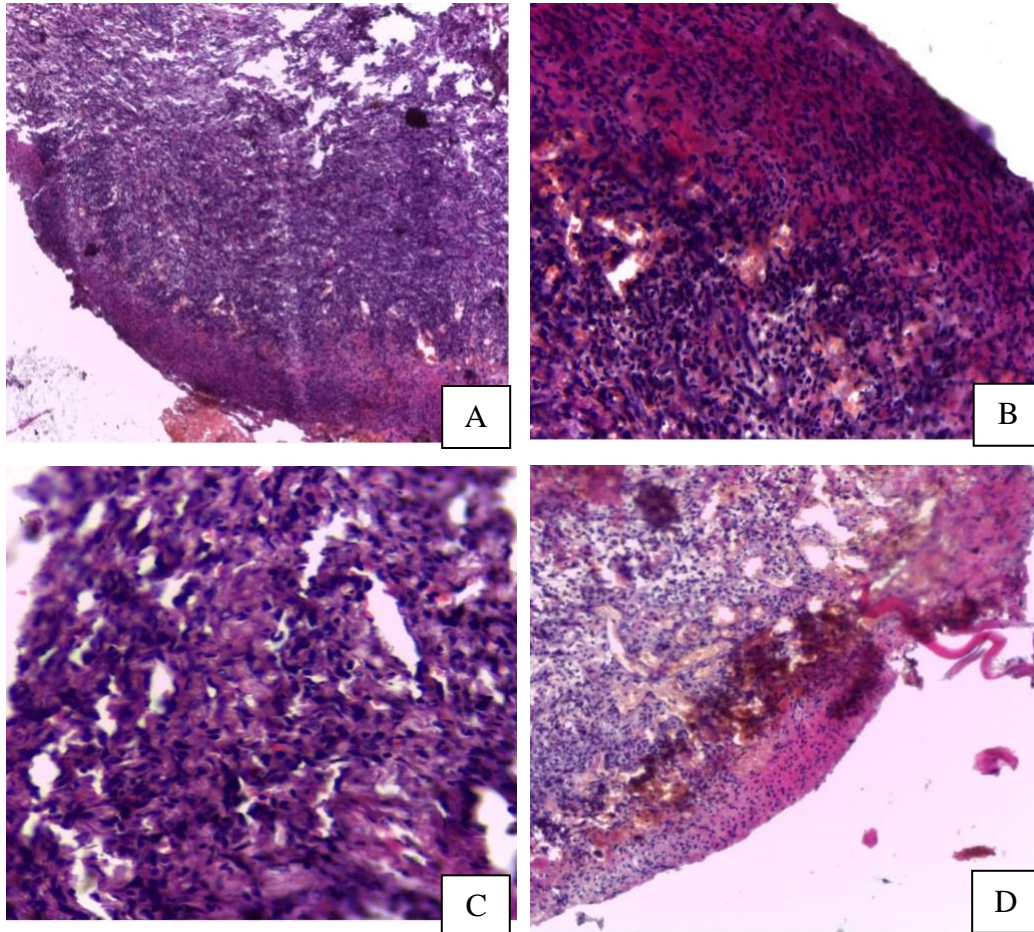


Figura 3. Carcinoma sólido simple. A) Proliferación de células neoplásicas mioepiteliales pleomórficas sobre una matriz de escasas fibras colágenas (HE, 10X). B) Proliferación de las células mioepiteliales pleomórficas, intenso infiltrado inflamatorio polinuclear (HE, 40X). C) Área de tejido mixoide (HE, 40X). D) Sector angiogénico rodeado de células inflamatorias polinucleares (HE, 10X).

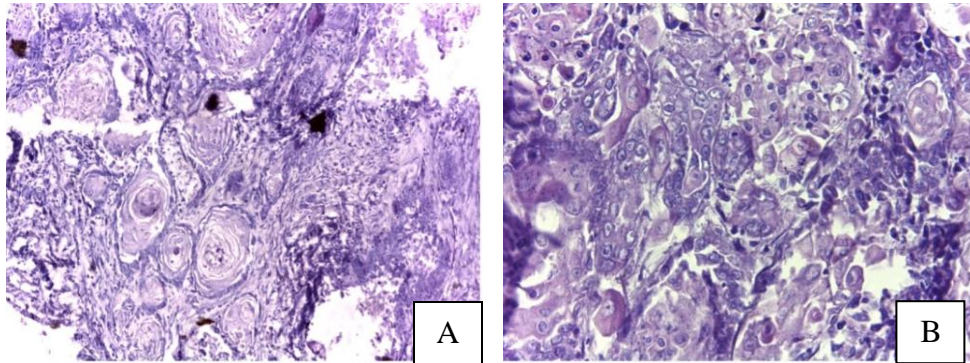


Figura 4. Carcinoma de células escamosas de glándula mamaria. A) Se observan islotes de células escamosas con disqueratosis central, en otras zonas las células escamosas están organizadas en forma láminas sólidas y cordones. (HE, 10X). B) Detalle de la proliferación de las células escamosas neoplásicas, poligonales, con citoplasma eosinofílico, hiperchromasia nuclear, pleomorfismo, cromatina vesiculosa y nucléolo prominente, presencia de algunas células gigantes eosinofilas con núcleo claro y nucléolo hiperchromático (HE, 40X).

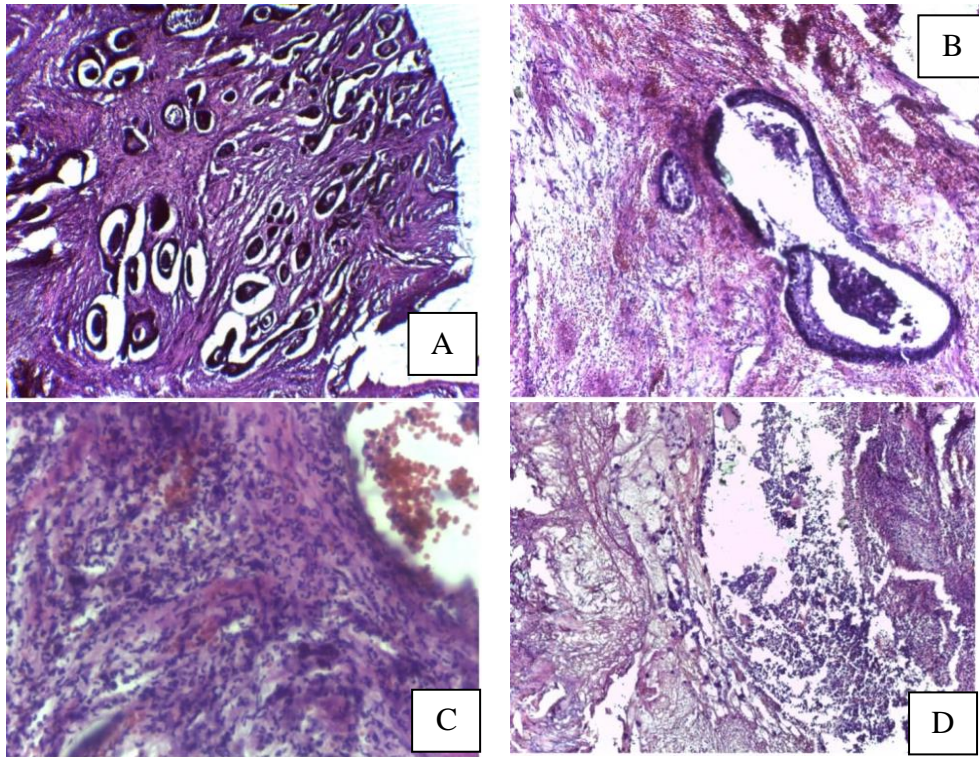


Figura 5. Adenocarcinoma tubular simple A) Proliferación de estructuras tubulares de patrón anguloso o formando islotes y trabéculas, infiltrando el estroma desmoplásico (HE, 4X). B) Proliferación neoplásica rodeada por infiltrado inflamatorio variable (HE, 10X). C) Acúmulos de polimorfos infiltrando el estroma de tejido laxo y alrededor de los vasos sanguíneos (HE, 40X). D) Focos de necrosis, grasa y del tejido fibroso con intenso infiltrado inflamatorio mononuclear tejido (HE, 40X).

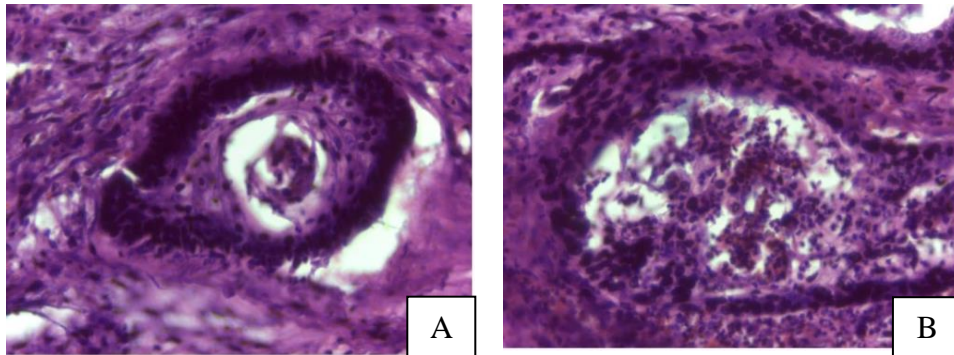


Figura 6. Adenocarcinoma tubular simple A) Detalle de un conducto con hiperplasia intraductal de células epiteliales malignas atípicas, superposición de núcleos, escasas mitosis (HE, 40X). B) Ducto con epitelio neoplásico muestra considerable atipia y pérdida de la cohesión entre las células neoplásicas, pérdida de la polaridad y superposición de núcleos y presencia de material inflamatorio, células gigantes y eritrocitos en la luz (HE, 10X).

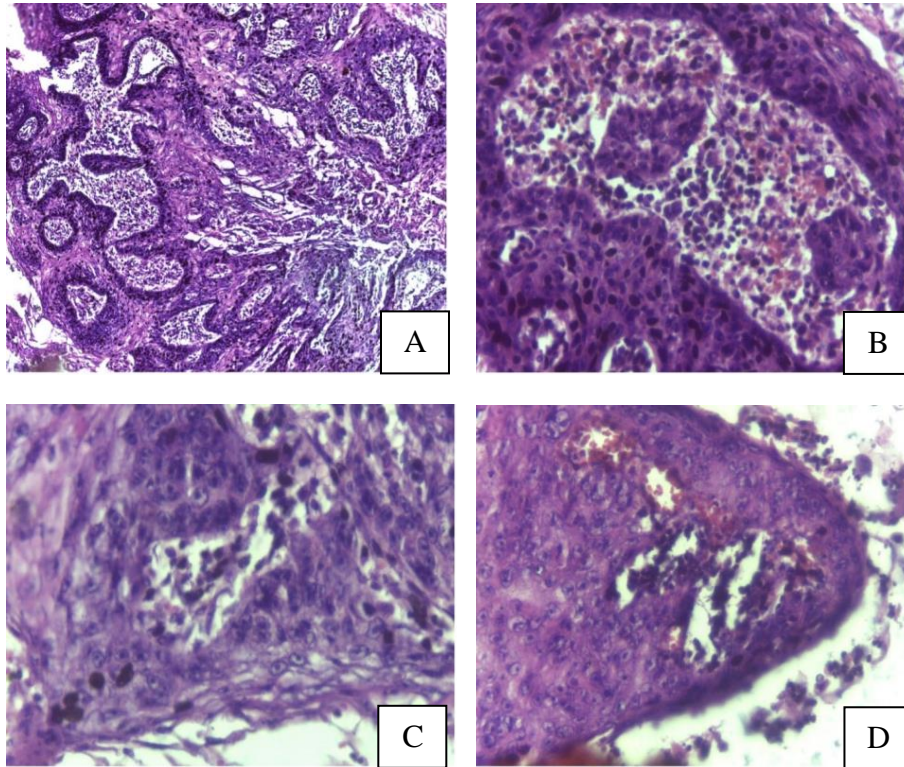


Figura 7. Adenocarcinoma tubular complejo. A) Proliferación de estructuras tubulares rodeadas de masas sólidas de células en forma de huso dispuestas en un patrón reticular (HE, 10X). B) Ducto con hiperplasia epitelial atípica con desprendimiento de células neoplásicas formando sincitios, infiltrado inflamatorio y material necrótico en su luz (HE, 40X). C) Detalle del estroma de células neoplásicas poliédricas o en forma de huso, con citoplasma vacuolado, hipercromasia nuclear, pleomorfismo, cromatina vesiculosa y nucléolo evidente (HE, 40X). D) Nido de células neoplásicas poliédricas similares a keratinocitos, área de necrosis y vasos sanguíneos (HE, 40X).

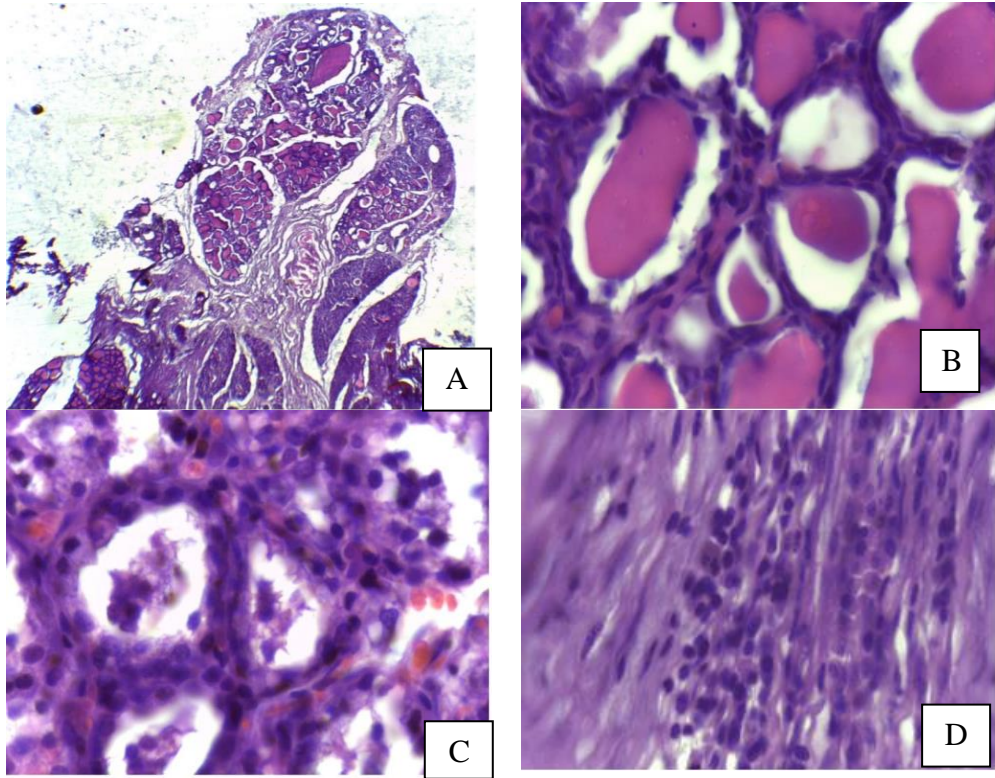


Figura 8. Adenoma complejo. A) Abundantes lóbulos con múltiples formaciones tubulares y grandes formaciones quísticas, rodeados de estroma de tejido conectivo fibroso (HE, 4X). B) Detalle de la hiperplasia lobular (HE, 40X). C) Metaplasia apócrina con desprendimiento de las células epiteliales agrupándose formando sincitios en su lumen (HE, 40X). D) Infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear (HE, 40X).

CONCLUSIONES

El seguimiento de las neoplasias de glándula mamaria en caninos son de gran importancia por el apego emocional del propietario hacia su mascota, el cual busca prolongar la vida de su mascota afectada por estas patologías. Resulta importante el conocer más acerca de los factores de riesgo involucrados en la NGM caninas. Aunque el diagnóstico histológico de NGM en caninos resulta imprescindible, no es suficiente para el establecimiento de pronósticos más precisos. El auge de la oncología veterinaria, el desarrollo de técnicas diagnósticas y el uso de marcadores moleculares, implica un beneficio sustancial tanto en los pacientes animales, como para pacientes humanos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses potencial con respecto a la autoría y/o publicación de este artículo.

RECONOCIMIENTOS

Esta investigación fue apoyada por el laboratorio de patología veterinaria de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la BUAP.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

AVC concibió el estudio y escribió el manuscrito. El TCE contribuyó con el desempeño práctico del estudio y supervisó todas las etapas del estudio. AVC, RSMM, RAB, CFPR, FRA, JAGD contribuyeron a los resultados prácticos de esta investigación. AVC y ECA contribuyeron a dar revisiones críticas a la versión final y al rendimiento del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- Baba A I & Câtoi C. 2007. Cap. 11 Mammary gland tumors. Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy. Consultado octubre 2106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9542/>
- Berrocal A. 2012. Carcinoma de células escamosas en la glándula mamaria. Concepto de metaplasia asociada a neoplasias o tumores. Enero-marzo. Consultado julio 2015. <http://www.histopatovet.com/educacion/histopatologia/caso-del-mes/tema-del-mes-enero-marzo-2012/>
- Bravo T D, Cruz C P & Ochoa A J. 2010. Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007. Revista .MVZ Córdoba volumen 15(1) Enero –Abril: Pág. 1925-1937.
- Calderón F A. 2007. Neoplasias de glándula mamaria en caninas. Apoyo al servicio médico veterinario externo (internado) de la policlínica de la FES-C. Universidad Nacional Autónoma de México. Servicio social. Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
- Cárdenas G J. 2012. Frecuencia y factores de riesgo de lesiones mamarias en perros y gatos con diagnóstico citológico en la ciudad de México. Tesis de licenciatura. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. Morelia, Michoacán.
- Chandrashekaraiyah G B, Suguna R, Munivenkatappa B S, Mathur K Y. 2011. Canine Squamous Cell Carcinoma: a Review of 17 Cases. Braz J Vet Pathol, 4(2), 79-86
- Chau V G, Chavera C A, Perales C R & Gavidia C C. 2013. Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de Caninos: estudio retrospectivo en el periodo 1992-2006 en la ciudad de lima, Perú. Rev inv vet Perú; 24(1):72-77

- Citopatvet. 2011. Tumores mamarios caninos. Servicio integral de diagnóstico anatomopatológico. Consultado agosto 2015. Disponible en: <http://www.citopatveterinaria.com/node/61>
- Croosley R, Coloma A, Ríos C & Gonzales C. 2010. Determinación de proteína C-reactiva en hembras caninas con tumores mamarios benignos y malignos. Archivos de Medicina Veterinaria. 42. pp. 101- 105.
- Echeverry B D F & Buriticá G E F. 2007. Carcinoma de células escamosas en un paciente canino. Revista CES. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad del Tolima. Volumen 2. Número 1, Enero – Junio.
- Ferreira D A G, Pedraza O F & Arango R M. 1997. Neoplasias de glándula mamaria diagnosticadas en Medellín, Colombia, entre 1968 y 1994. Veterinaria México vol. 28 n°3. Pág. 257-259.
- Filgueira K D & Júnior A R. 2012. Carcinoma de células escamosas em glândula mamária de gata doméstica. Acta Scientiae Veterinariae. 40(2): 1040.
- Gómez J B, Ramírez R M, Maldonado E J. 2012. Presence of lung metastases in bitches affected by malignant mammary neoplasms in Medellin (Colombia). Rev. MVZ Córdoba 17(2):2983-2990.
- Guajardo G V. 1988. Tumores mamarios en caninos y felinos diagnosticados durante 1986, en la facultad de ciencias veterinarias y pecuarias de la universidad de Chile. Nota técnica. Revista avances en ciencias veterinarias. Volumen3, N°1. Pág. 62-65.
- Hampe J P & Misdorp W. 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. Bull. Wld. Hth. Org. 50: 111-133.
- Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis T C & Dessiris A. 2005. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading Method. Journal of Comparative Pathology. Vol. 133, 246–252.
- Limón T E. 2009. Neoplasias de la glándula mamaria en perros y gatos. Monografía de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Veracruzana. Veracruz, México.
- Martinez D M E, Pérez A D, Arconada M L & Arenas B C. 2011. Manual Práctico de Oncología en Pequeños Animales. Axón Comunicación. Madrid. Consultado en 2013, disponible en: http://axoncomunicacion.net/publicidad/manual_practico_oncologia.pdf.
- Morales B A. 2014. Estudio retrospectivo de la casuística de tumores mamarios en pequeños animales en un servicio privado de anatomía patológica veterinaria en Caracas-Venezuela. Volumen 15 N° 10. Consultado 27 de octubre 2016. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101014.html>
- Mouser P, Miller M A, Antuofermo E, Badve S S & Mohammed S I. 2010. Prevalence and classification of spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs without clinical mammary disease. *Vet Pathol* 47(2), pp. 275-284,
- Ochoa A J E, Pedraza C L N & Ciuderis A K A. 2009. Carcinoma complejo de glándula mamaria, Acantoma queratinizante infundibular y Mastocitoma tipo III en un canino. Rev. MVZ Córdoba 14 (3), pp. 1844-1855.
- Pérez A Ma D. 1994. Influencia de la nutrición, alteraciones genéticas y aspectos clínicos en los tumores mamarios caninos. Universidad complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria. Tesis de doctorado. Madrid.
- Salas Y & Romero L. 2011. Cáncer de mama en perras (*Caniss lupus familiaris*): Causas, factores de riesgo y marcadores moleculares en su clasificación y pronóstico. Similitud con el cáncer de

- mama humano. Gaceta de ciencias veterinarias. Vol. 16, N° 2, PP. 56-64.
- Salazar C C & Lucatero S E. 2005. Carcinoma mamario en perras, causas y tratamiento. Tesis de licenciatura. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Medicina Veterinaria.
- Santin A, Moura V, Borges N, Carneiro S, Toledo D & Porto R. 2009. Carcinoma Sólido de Glándula Mamária com Metástase em Medula Espinhal. *Ciência Animal Brasileira*, 10(4), 1344-1348.
- Silva H G, Dávila P M, López V M & Juárez B F. 2015. Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: estudio retrospectivo (2006-2014). *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XXV, N° 4*, 304-310.
- Torres G & Fajardo O. 2005. Tumores de glándula mamaria en caninos. *Revista Fundación universitaria Juan de Castellanos. Colombia. Octubre. No 3*. pp. 46-51.
- Torres V G & Botero E L. 2008. Estudio Histopatológico Retrospectivo de Neoplasias de Glándula Mamaria en Caninos (1975-2000). *Orinoquia*, julio, 80-88
- Ziller O H. 2004. Clasificación histológica de tumores mamarios caninos extraídos en clínicas veterinarias de la ciudad de Santiago, Chile. Pp. 5 - 54.

Copyright: © 2022 Arnulfo Villanueva-Castillo. Este es un artículo de acceso abierto publicado bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite al autor original y la fuente.

Intereses contrapuestos: Los autores han declarado que no existen intereses contrapuestos.

Disponible en línea primero: 15 junio 2022.

Por favor, cite este artículo como: Cruz-Angel E., Villanueva-Castillo A., Moreno-Mejía R.S., Pastelin-Rojas C.F., Rodríguez-Andrade F., Galicia-Dominguez J.A., DIAGNOSTICO HISTOPATOLÓGICO DE NEOPLASIAS DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN PERRAS. *Rev Cien Vet Bio* 2022; 1(1):1-20.



HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MAMMARY GLAND NEOPLASMS IN DOGS

¹Elizabeth Cruz-Ángel, ^{1,2,3}Arnulfo Villanueva-Castillo, ¹Ruby Sandy Moreno-Mejía, ^{1,2}Raymundo Ávila-Benítez, ^{1,2}Cesar Feliciano Pastelín-Rojas, ¹Fabiola Rodríguez-Andrade, ¹José Alfredo Galicia-Domínguez

¹Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 4 Sur 304 Col. Centro, CP 75482, Tecamachalco Puebla, México.

²Cuerpo académico de enfermedades emergentes, bioinformática y modelado molecular.

³ Corresponding co-author.

Received 26 april 2022; Revised in revised form 17 may 2022; Accepted 6 june 2022

ABSTRACT

The objective of this study was to describe and identify the cases of mammary gland neoplasms in dogs, and to classify them within the types of tumors established by the World Health Organization, based on the data from the samples received in the Pathology Laboratory. of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics of the Meritorious Autonomous University of Puebla, located in El Salado, Tecamachalco, Puebla, during the period from January 2011 to June 2013. A retrospective investigation of the histopathological characteristics of mammary gland neoplasms in female dogs and predisposing factors was performed. Samples of mammary gland neoplasms in dogs, preserved in paraffin blocks or microscope slides, were used. Seven cases were found which were re-examined to reconfirm the diagnosis. Of the seven samples examined, 86% of them were obtained from purebred animals, with the Pit bull breed (2) being the most affected; the remaining 14% corresponded to mestizo canines (1). All the samples came from canine females, which had an average age of 7 years. Malignant neoplasms (71%) were more frequent than benign ones (29%).

Key words: mammary gland, neoplasms, dogs.

INTRODUCTION

In today's society, dogs and cats are considered one more member of the family and extremely strong affective ties are established; therefore, cancer is not currently synonymous with immediate euthanasia (Martínez et al., 2011). Neoplasms are pathological processes that occur in all species of domestic animals (Cárdenas, 2012), these are highly prevalent in canines and felines, compared to other domestic species (Ferreira et al., 1997; Bravo et al., 2010); Torres and

Fajardo, 2005); The exact figures about the incidence of neoplasms in canines and felines are unknown, but it is estimated that one in 10 dogs or cats will develop a neoplasm in their life (Limón, 2009). In most homes there are pets, which have a better quality of life thanks to the veterinary medical services provided to them and as a result their life tends to be longer and with this the risk of developing neoplasms of mammary gland (CMTs) (Limón, 2009). However, from our veterinary point of view, the approach to the canine species is in itself of great

interest as CMTs is one of the most frequent causes of death in companion animals (Pérez, 1994).

Neoplasia is defined as a pathological process characterized by excessive cell proliferation, indefinite and independent of normal inhibitory control mechanisms (Ziller, 2004) and persists even when the originating agent ceases (Calderón, 2007). Canine CMTs are complex pathologies of multifactorial origin with various forms of presentation (Torres and Fajardo, 2005), their biological behavior and histogenesis in canines are similar to those of humans (Ferreira et al., 1997) in such a way that, Canine CMTs have been proposed as a comparative model for the study of breast cancer in women by numerous authors (Pérez, 1994). It is important to differentiate the concepts of benign neoplasm and malignant neoplasm, since their classification will have a marked influence on the appropriate treatment and prognosis of the disease (Ziller, 2004). For the classification of these neoplasms, clinical and histopathological parameters have been used: within the former are growth rate, size and postsurgical recurrence and in the latter, cell lineage, cellular and nuclear morphology, growth form, mitotic index, blood invasion and lymphatic, distant metastasis (Torres and Fajardo, 2005; Limón, 2009), biological behavior and degree of differentiation (Limón, 2009). On the other hand, the nomenclature of neoplasms depends on whether their origin is epithelial or mesenchymal (Ziller, 2004).

It is worth mentioning that it is often difficult to differentiate between benign and malignant mammary nodules by clinical criteria, even in their early stages,

benign and malignant neoplasms do not differ at all, therefore, the histopathological study continues to be the diagnostic method of choice. (Croosley et al., 2010).

Epidemiological studies in Veterinary Medicine allow the identification of risk factors in the presentation of diseases that affect animals (Ziller, 2004). The objective of the present study was to carry out the histopathological diagnosis of mammary neoplasms in dogs, of the cases received in the pathology laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics of the Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, and to classify them histologically according to the criteria proposed by the World Organization Health (WHO) (Hampe and Misdorp, 1974; Ziller, 2004).

MATERIALS AND METHODS

This is a retrospective study that was carried out with data from the Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics of the Meritorious Autonomous University of Puebla, located in El Salado, in the Municipality of Tecamachalco, Puebla, during the period from January 2011 to June 2013. This laboratory routinely performs histopathological diagnosis of different samples sent from other institutions, including samples or biopsies of canine mammary gland neoplasms included in formaldehyde. A retrospective investigation of the general aspects related to mammary gland neoplasms in female dogs was carried out.

Samples of mammary gland neoplasms in dogs, preserved in paraffin blocks or in histological sections, were used. Seven cases of mammary gland neoplasms were

found in dogs, received in the pathology laboratory that were admitted during the study period. In the seven cases, the tissues were processed following the traditional histotechnic protocols for inclusion in paraffin, section and hematoxylin-eosin staining, the corresponding original histological sections were made on slides and re-examined to reconfirm the diagnosis (Bravo et al. , 2010). Each case of mammary gland neoplasia in dogs was histologically characterized and classified according to the criteria proposed by the World Health Organization (WHO) (Hampe and Misdorp, 1974). Information corresponding to age (years), race (including mestizo) and histopathological diagnosis were recorded.

For the digitization of images, a Leyca® brand microscope was used with a camera and image measurement and digitization software. Microsoft Office Excel and Word 2007 were used for data processing.

RESULTS AND DISCUSSION

The cases corresponded to female dogs since mammary gland neoplasms occur more frequently in females (99%) than in males (1%) (Ochoa et al., 2009). Malignant neoplasms were the most prevalent (71%), while benign ones corresponded to 29% of the total samples (Table 1), coinciding with the studies by Ziller (2004) and Chau et al., (2013).

Table 1. Number of benign and malignant neoplasms and their percentage of presentation in the 7 CMTs samples examined.

Type of neoplasm	No. of samples	% of samples
Benign	2	29
Malignant	5	71
Total	7	100

Regarding age, it was observed that although there are few cases described, the average age of presentation was 7 years, and the 3 years (29%) and 7 years (29%) ages with the highest tendency of neoplastic growth in this study, where the youngest were 3 years old and the oldest were 12 years old (Table 2). Two cases with an age of 3 years were found, coinciding with Chau et al., (2013) and Ferreira et al., (1997) who reported that the presentation of CMTs in female dogs under 6 years of age is infrequent, however the majority of CMTs occur in the range of 7 to 11 years (Ziller, 2004; Ferreira et al.,

1997) where most of the cases in this study are included.

Regarding the breed, breeds such as the Cocker Spaniel (1), Poodle (1) and Mestiza (1) were mentioned as the breeds most affected by CMTs (Ferreira et al., 1997; Ziller, 2004; Torres and Botero, 2008). ; Chau, et al., 2013) and other breeds with less frequency of presentation such as the Pit bull (2) (Morales, 2014; Gómez et al., 2012), Schnauzer (1) (Morales, 2014), and the Bull Terrier (1) (Salazar and Lucatero, 2005) (Table 2).

In relation to other risk factors associated with CMTs, no clinical history was

obtained that would allow us to clearly approximate any other risk factor.

Table 2. Neoplasms of the Mammary Gland in Dogs received in the Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechnics of the BUAP, during the period from January 2011 to June 2013.

Núm.	Case	Sex	Age (años)	Raza	Result is compatible with:
1	BP 310111	Female	8	Cocker Spaniel	Fibroadenoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Chau, <i>et al.</i> , 2013).
2	HP 280911	Female	7	Poodle	Carcinosarcoma (Ferreira, <i>et al.</i> , 1997; Ziller, 2004; Chau, <i>et al.</i> , 2013; Hampe y Misdorp, 1974; Bravo, <i>et al.</i> , 2010)
3	BP 140911	Female	7	Bull Terrier	Simple solid carcinoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Santin, <i>et al.</i> , 2009; Guajardo, 1988; Torres y Botero, 2008)
4	BP 010612	Female	3	Pitbull	Squamous cell carcinoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Echeverry y Buriticá, 2007; Berrocal, 2012; Chandrashekaraiyah <i>et al.</i> , 2011; Silva, <i>et al.</i> , 2015)
5	HP-220513-1	Female	3	Pitbull	Simple tubular adenocarcinoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba y Cãtoi, 2007; Citopatvet, 2011).
6	HP-220513-2	Female	9	Mestiza	Complex tubular adenocarcinoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba y Cãtoi, 2007)
7	BP 040613	Female	12	Schnauzer	Complex adenoma (Hampe y Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Gómez <i>et al.</i> , 2012; Chau, <i>et al.</i> , 2013)

Table 2 shows us the mammary gland neoplasms found, where fibroadenoma (1) and complex adenoma (1) are benign neoplasms and carcinosarcoma (1), simple solid carcinoma (1), squamous cell carcinoma (1), Complex tubular adenocarcinoma (1) and simple tubular adenocarcinoma (1) are malignant neoplasms. Each of which is described below in its respective case.

Case 1. Fibroadenoma. BP 310111

Canine female, Cocker Spaniel breed, age 8 years. Marked desmoplasia was

observed due to stromal hypercellularity of fibrous connective tissue in the midst of an extracellular matrix containing scant collagen. Sectors of fibrous proliferation were found showing a pericanalicular growth pattern of moderate cellularity, where ductal structures and lobes delimited by dense fibrous tissue are observed, while cystic dilations show papillary projections and some calcifications in their lumen (Figure 1A). The lobules showed epithelial hyperplasia and apocrine metaplasia, with acidophilic content in their lumen (Figure 1B). In another area, the fibrous proliferation

shows a highly cellular intracanalicular pattern (Figure 1C). The stromal proliferation showed areas of myxoid tissue, with fibrocytes and areas with fibroblastic activity (Figure 1D). According to what was observed, the findings are compatible with fibroadenoma both in a pericanalicular and intracanalicular pattern (Hampe and Misdorp, 1974) different from mixed benign neoplasia. This neoplasm is of low presentation and it is necessary to differentiate it from mixed neoplasms (Ziller, 2004).

For Ziller (2004) and for Chau, et al., (2013), fibroadenoma was the third most common benign CTMs in canines. Ziller (2004) reports in his study that the average age of presentation of fibroadenomas was 10 years, being 11 years the oldest age of presentation and 9 years the youngest age of presentation, finding similarity with this case.

Regarding the breed, Torres and Botero (2008) found that the Cocker Spaniel breed is the breed most affected by CMTs, while for Chau, et al., (2013) it is the second; however, for Ziller (2004) it is the third most affected, with an age range of 8 to 16 years similar to this case.

Case 2. Carcinosarcoma. HP 280911

Canine female, Poodle breed, 7 years old. Histologically, numerous areas of bone and cartilage metaplasia were observed (Figure 2A). Note the chondroid matrix where the neoplastic cells form pink acellular osteoid, together with a sector of malignant fatty tissue, also note the hemorrhagic areas and cystic hemorrhagic foci, the abundant blood vessels contained neoplastic cells in their lumen (Figure 2B). An area with cells with a fusiform cell morphology with a hyperchromatic

nucleus was found (Figure 2C). An area of dense connective tissue metaplasia to cartilage was found (Figure 2D).

According to the findings found, the result is compatible with mammary gland carcinosarcoma (Hampe and Misdorp, 1974), finding both cells resembling malignant epithelial cells (luminal epithelial and/or myoepithelial) and malignant connective tissue cells, as well as the mixture of carcinomatous components (bone, cartilage and fat (Hampe and Misdorp, 1974; Bravo, et al., 2010). However, the diagnosis of this neoplasm is difficult due to its morphological similarity with mixed neoplasms and complex-type carcinomas (Ziller, 2004).

Carcinosarcomas have a rare presentation, corresponding to less than 5% of all malignant tumors (Ziller, 2004). Ferreira, et al., (1997) found that a higher percentage for these (9.3%). While for Chau, et al., (2013) it was the second malignant CMTs with the highest presentation. The Poodle breed is the second breed most affected by CMTs as reported by Bravo, et al., (2010) and Ziller (2004), being the most frequent malignant neoplasms, while in other studies it was the sixth most frequent (Ferreira, et al., 1997; Chau, et al., 2013) and the third breed most affected by carcinosarcomas (Ferreira, et al., 1997).

For Ferreira, et al., (1997) the average age of CMTs presentation was 7 and 11 years, similar to Ziller (2004) where the age range in the Poodle breed was 5 to 16 years, where this case would be included. While the age of presentation of carcinosarcomas was 12 years, differing with this case (Ziller, 2004).

Case 3. Simple Solid Carcinoma. BP 140911

This case corresponded to a female of the Bull Terrier breed, 7 years old, white. Microscopic examination of the neoplastic mass revealed proliferation of myoepithelial cells forming masses or cords on a matrix of collagen fibers. A moderate amount of fibrous tissue was also observed (Figure 3A). Detail of the proliferation of pleomorphic myoepithelial cells showing intense nuclear pleomorphism and scant mitotic activity. Note also the intense polynuclear inflammatory infiltrate as well as abundant blood vessels of variable caliber (Figure 3B). Areas of myxoid tissue with proliferating spindle-shaped myoepithelial cells arranged in a reticular pattern were observed (Figure 3C). Proliferation of blood vessels surrounded by neoplastic tissue and polynuclear inflammatory cells (Figure 3D). When evaluating the changes found as a whole, it was possible to conclude that they correspond to a simple solid carcinoma as described by Hampe and Misdorp (1974) where myoepithelial-type cells could be observed forming cords or masses (Ziller, 2004; Santin, et al., 2009).

Differentiation between this type of neoplasm and complex adenomas is difficult (Ziller, 2004). Areas of angiogenesis could be observed, which is fundamental in the development of metastases, just as the marked neovascularization in the histological images of neoplasms is considered of prognostic value in human medicine, as well as in veterinary medicine (Salas and Romero, 2011).

Ziller (2004) found that simple solid carcinoma was the second most common malignant CMTs; and an age range

between 5 and 16 years where this case can be included. While in previous studies Guajardo (1988) was the third, with a presentation age of 10 years, differing from this case. However, for Torres and Botero (2008) it was the neoplasm with the least presentation.

Regarding the Bull Terrier breed, Salazar and Lucatero (2005) mention it as one of the breeds predisposed to mammary gland carcinomas, with ages of 6 and 8 years, this case being in the range.

Case 4. Squamous Cell Carcinoma (SCC). BP 010612

Female, Pit-bull breed, age 3 years old, white color. Microscopic examination revealed islands of squamous cells with central dyskeratosis. In other areas, the squamous cells are generally organized in the form of solid sheets and cords, the nucleus is round-oval, pale, with one or two nucleoli (Figure 4A). Proliferation of polygonal neoplastic squamous cells was observed, arranged in solid groups with a tendency to keratinization, with nuclear hyperchromasia, pleomorphism, vesicular chromatin and prominent nucleolus, and the presence of some eosinophilic giant cells with a clear nucleus and hyperchromatic nucleolus (Figure 4B). According to what was observed, the findings are compatible with squamous cell carcinoma of the mammary gland (Hampe and Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Echeverry and Buriticá, 2007; Filgueira and Júnior, 2012; Berrocal, 2012).

It is usually uncommon in dogs (Ziller, 2004) and is a malignant neoplasm of epithelial cells (Filgueira and Júnior, 2012). It is a fatal neoplasm in dogs with rapid metastatic spread (Chandrashekaraiyah et al., 2011). The literature indicates two different origins,

one is that the tumor originates from a major duct (nipple), which histologically is lined by squamous epithelial cells, while the second is that first, the epithelial cells of the ducts undergo metaplasia, and later they become neoplastic that occurs in other glandular organs (Berrocal, 2012).

Ziller (2004) reported that SCC corresponded to 5.4% of malignant tumors, with 12 years being the age of presentation of the 2 samples observed. Torres and Botero (2008) mention that only 1% of malignant CMTs are SCC, with an age of presentation of 15 years and an age of 16 years for Berrocal (2012), ages older than the presentation of this case.

Silva, et al., (2015) in their study mention the mammary gland as the third frequent anatomical place of SCC, and mentions an age of greater presentation of 2 to 4 years, a range where this case would enter, it is important to highlight that it mentions that white-mantled animals are the most affected by SCC. However Chandrashekaraiyah et al., (2011) reports the mammary gland as the site most frequently affected by SCC with three cases. Morales, (2014) and Gómez et al., (2012) mention the Pit Bull breed as one of the breeds affected by CMTs.

Case 5. Simple tubular adenocarcinoma.
HP-220513-1

Pitbull female, 3 years old. Microscopically, the proliferation of tubular structures with an angular pattern or forming islets and trabeculae was found, these infiltrate the stroma in a disorderly manner in focal or multifocal extension, both continuously or discontinuously, desmoplastic stroma and in some areas loose tissue with inflammatory infiltrate and erythrocytes showing degenerative

and regenerative tissue changes (Figure 5A). The neoplastic proliferation is surrounded by a variable inflammatory infiltrate (Figure 5B). Another important finding was the intense accumulation of polymorphs infiltrating the stroma of loose tissue around the blood vessels (Figure 5C), foci of necrosis of fat and fibrous tissue with intense mononuclear inflammatory infiltrate (Figure 5D). Observing in more detail the tubular formations, atypical epithelial intraductal hyperplasia and squamous metaplasia of the ducts were observed, where the proliferation of neoplastic cells fills the duct, others with or without the formation of secondary lumens, where cellular debris was observed grouping together forming syncytia, central microcalcifications, the cells that line the tubules show hyperchromatic and overlapping nuclei, mitotic figures (Figure 6A), in some ducts the neoplastic epithelium shows considerable atypia, loss of cohesion and polarity between the neoplastic cells and presence of inflammatory and necrotic material in the light (Figure 6B). As observed, it is compatible with simple tubular carcinoma of the mammary gland (Hampe and Misdorp, 1974), and corresponds to the most common type of mammary gland carcinoma in canines (Ziller, 2004; Baba and Câtoi, 2007). Histologic differentiation between some tubular adenocarcinomas and some benign adenomatous lesions can be very difficult (Ziller, 2004; Baba and Câtoi, 2007).

Few authors mention the Pitbull breed as one of those affected by CMTs, however Morales (2014) and Gómez et al., (2012) include it as one of the breeds affected by these neoplasms. Regarding age, Ziller (2004) found an age range of presentation between 7 and 10 years for simple tubular adenocarcinoma, disagreeing with this case, which is younger than this. The

finding of tubular formations with atypical epithelial ductal hyperplasia or ductal carcinoma in situ (DCIS) is associated in humans with tubular adenocarcinoma (Citopatvet, 2011), however in this work canine neoplasms are classified according to the histological criteria of the World Organization (WHO) (Hampe and Misdorp, 1974), the classification does not establish differences between adenocarcinomas (originating in the glandular epithelium) and ductal carcinomas (originating in the epithelium of mammary ducts, intra or extralobular) (Citopatvet, 2011; opinion of experts). On the other hand, some studies of premalignant lesions with new names directly derived from human pathology are beginning to emerge (Mouser, 2010), so for this case this distinction would be fundamental as it is in human pathology, since there are marked differences in biological behavior (Karayannopoulou et al. 2005).

Case 6. Complex tubular adenocarcinoma. HP220513-2

Female, 9 years old, mixed race. Histologically, extensive proliferation of tubular structures was found, some with atypical ductal epithelial hyperplasia of a papillary and/or cribriform pattern, lined with cuboidal or cylindrical cells (some showed squamous changes) and surrounded by masses or solid sheets of spindle-shaped cells. arranged in a reticular pattern (Figure 7A). Duct with atypical epithelial hyperplasia with detachment of neoplastic cells forming syncytia, inflammatory infiltrate and necrotic material in its lumen (Figure 7B). Detail of the polyhedral or spindle-shaped neoplastic cells, showing vacuolated cytoplasm, nuclear hyperchromasia, vesicular chromatin, and evident nucleoli (Figure 7C). Nest of polyhedral neoplastic

cells similar to keratinocytes, area of necrosis and blood vessels (Figure 7D). As observed, it is compatible with complex tubular adenocarcinoma of the mammary gland (Hampe and Misdorp, 1974), and corresponds to the most common type of mammary gland carcinoma in canines (Ziller, 2004; Baba and Cătoi, 2007). Histologic differentiation between highly differentiated carcinomas of this type and complex adenomas can be difficult (Ziller, 2004; Baba and Cătoi, 2007). The mestizo race is one of the most affected by CMTs (Chau, et al., 2013; Ziller, 2004), with benign neoplasms being more prevalent. Ziller (2004) reports an average age of presentation of CMTs in mongrel bitches of 9.7 years.

Case 7. Complex adenoma. BP 040613

Non-ovariectomized female, Schnauzer breed, 12 years old. The proliferation of cellular fibrous connective tissue stroma was observed, separating numerous tubular-alveolar secretory areas and cystic spaces, with secretory material in its lumen (Figure 8A). In detail, lobular hyperplasia is apparently benign, I present multiple proliferated tubular formations, with intraluminal eosinophilic content lined with single-layer pleomorphic epithelium, surrounded by myoepithelial cells with hyperchromatic nuclei and few collagen fibers (Figure 8B), while in other lobes Apocrine metaplasia and epithelial cells were observed in its lumen (Figure 8C), another important finding was mononuclear inflammatory infiltrate in the stroma and peritumoral lymphocytic inflammatory infiltrate (Figure 8D). According to the findings found, the structure is compatible with: complex adenoma (Hampe and Misdorp, 1974). Overlap of this neoplasm can occur with fibroadenomas, benign mixed neoplasms, and complex lobular hyperplasias (Ziller,

2004). Complex adenoma is quite common in female dogs (Ziller, 2004; Gómez et al., 2012; Chau, et al., 2013). The differential diagnosis between complex adenoma and complex adenocarcinoma is difficult (Hampe and Misdorp, 1974; Ziller, 2004; Baba and Cătoi, 2007).

Ziller (2004) reports an age range of presentation from 5 to 12 years for complex adenomas, where this case with 12 years can be included. Morales (2014) include the Schnauzer breed as one of the breeds with the lowest NGM presentation.

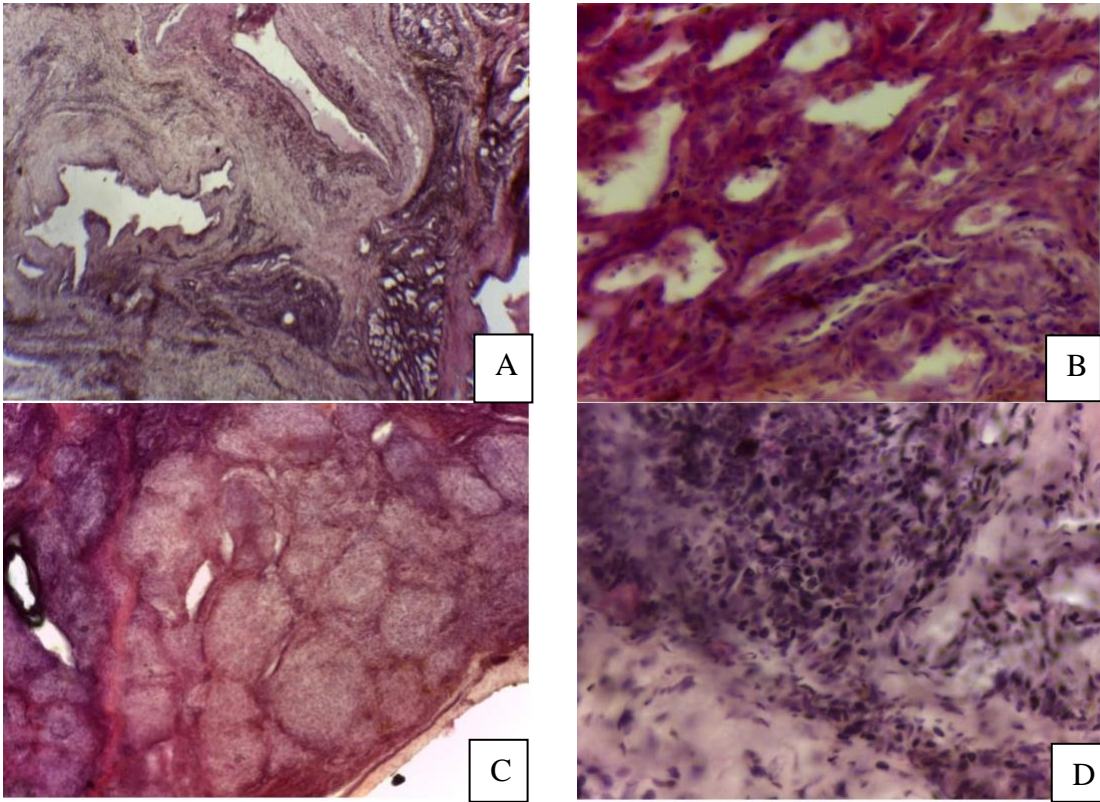


Figure 1. Fibroadenoma. A) Ductal structures surrounded by fibrous proliferation and lobes delimited by dense fibrous tissue (pericanalicular fibroadenoma) are observed. The ductal and cystic spaces show papillary formations (HE, 4X). B) Lobe with epithelial hyperplasia and apocrine metaplasia (HE, 40X). Fibroadenoma with intracanalicular growth pattern, the borders are delimited from the adjacent tissue (HE, 10X). Fibrous tissue, with myxoid characteristics and areas with high fibroblastic cellularity (HE, 40X).

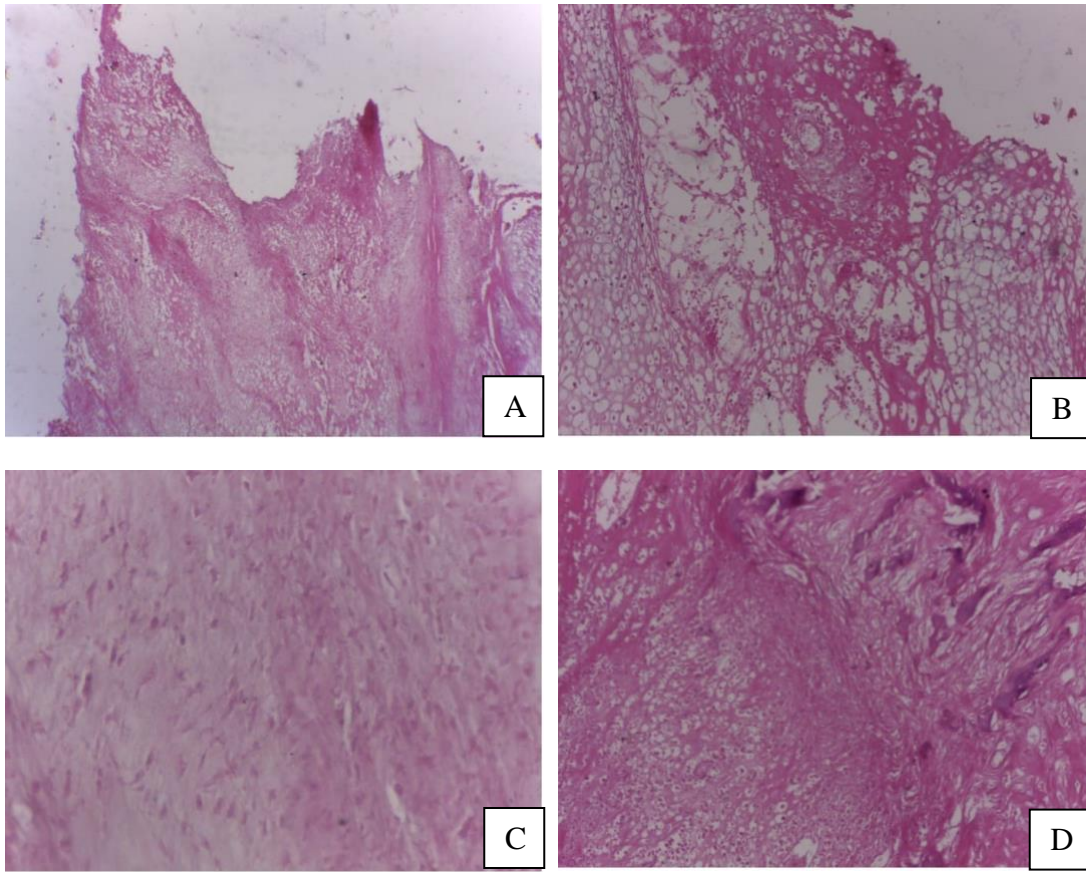


Figure 2. Carcinosarcoma of the canine mammary gland. A) Area of bone and cartilage metaplasia (HE, 4X). B) Note the formation of pink osteoid, malignant fatty tissue, areas of cartilage and hemorrhagic cysts (HE, 10X). C) Myxomatous tissue (sarcomatous portion) (HE, 40X). D) Focus of metaplastic transformation of connective tissue to cartilage (HE, 40X).

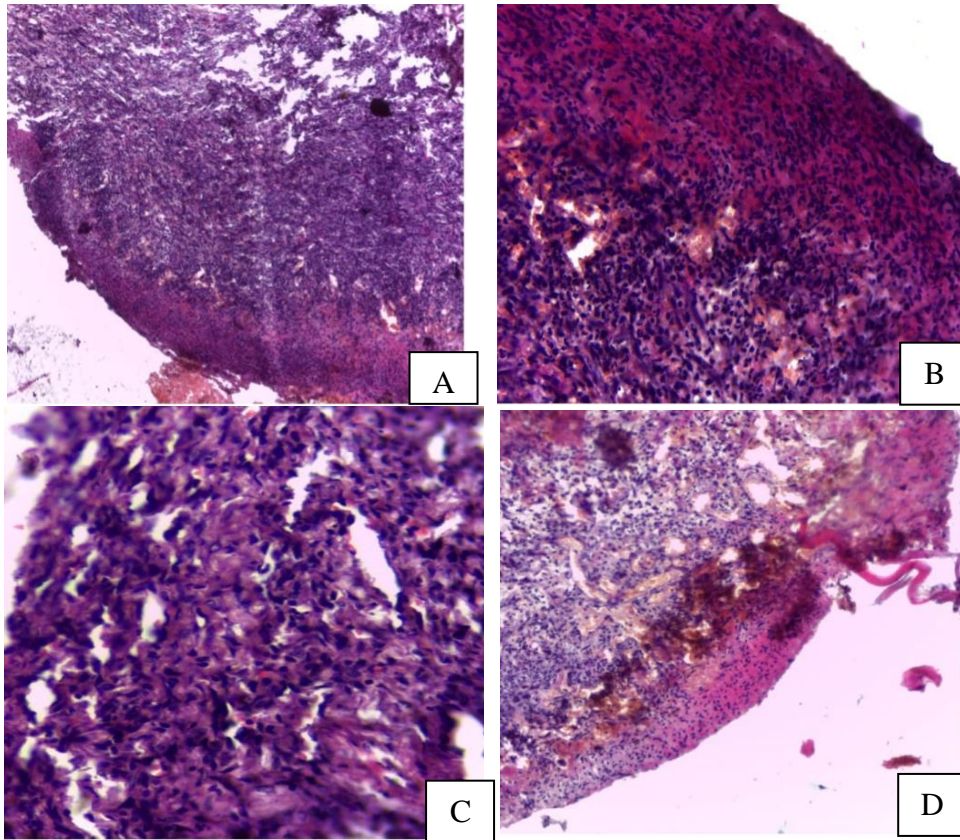


Figure 3. Simple solid carcinoma. A) Proliferation of pleomorphic myoepithelial neoplastic cells on a matrix of few collagen fibers (HE, 10X). B) Proliferation of pleomorphic myoepithelial cells, intense polynuclear inflammatory infiltrate (HE, 40X). C) Area of myxoid tissue (HE, 40X). D) Angiogenic sector surrounded by polynuclear inflammatory cells (HE, 10X).

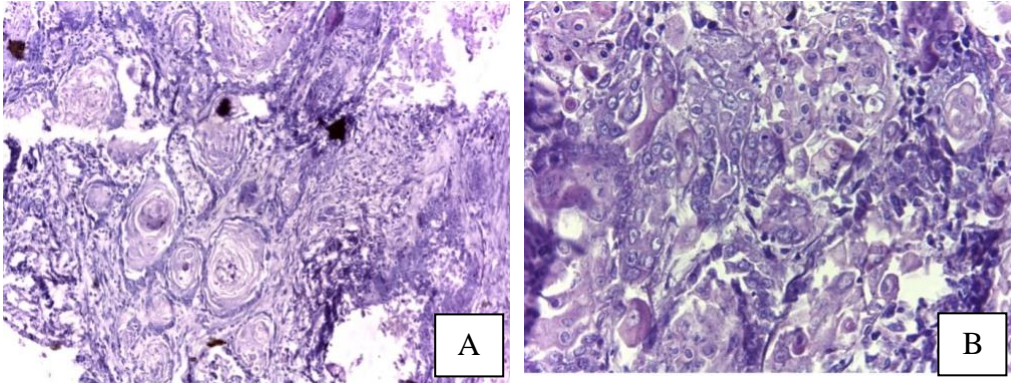


Figure 4. Squamous cell carcinoma of the mammary gland. A) Islets of squamous cells with central dyskeratosis are observed, in other areas the squamous cells are organized in the form of solid sheets and cords. (HE, 10X). B) Detail of the proliferation of polygonal neoplastic squamous cells, with eosinophilic cytoplasm, nuclear hyperchromasia, pleomorphism, vesicular chromatin and prominent nucleolus, presence of some eosinophilic giant cells with a clear nucleus and hyperchromatic nucleolus (HE, 40X).

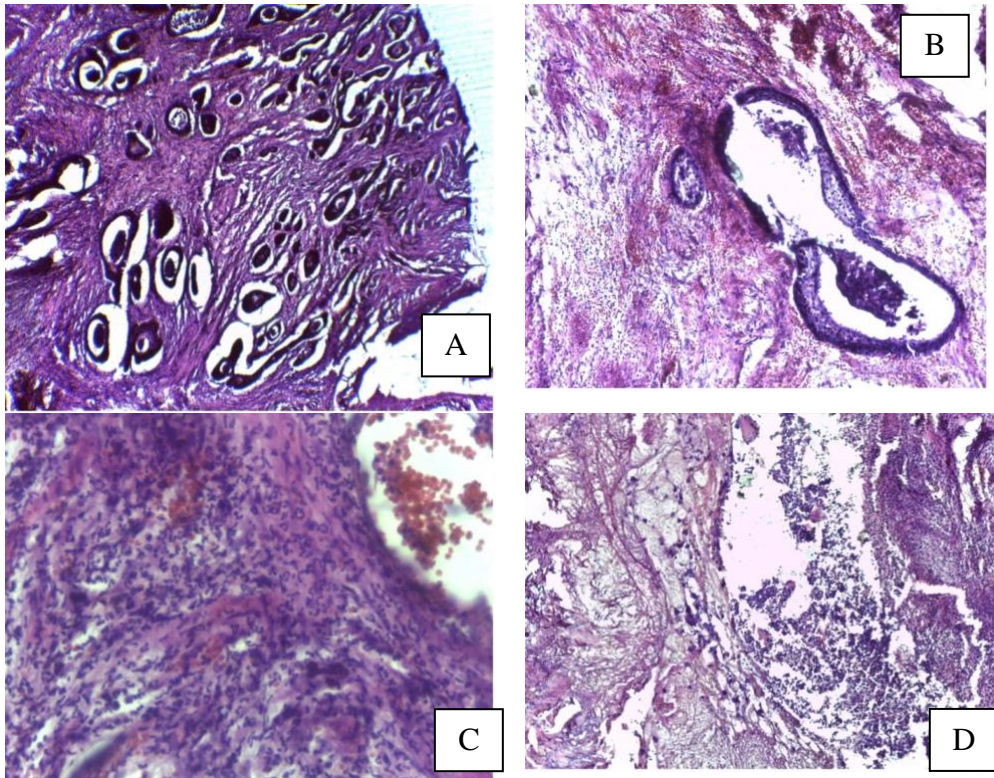


Figure 5. Simple tubular adenocarcinoma A) Proliferation of tubular structures with an angular pattern or forming islets and trabeculae, infiltrating the desmoplastic stroma (HE, 4X). B) Neoplastic proliferation surrounded by variable inflammatory infiltrate (HE, 10X). C) Accumulations of polymorphs infiltrating the stroma of loose tissue and around the blood vessels (HE, 40X). D) Foci of necrosis, is fat and fibrous tissue with intense mononuclear tissue inflammatory infiltrate (HE, 40X).

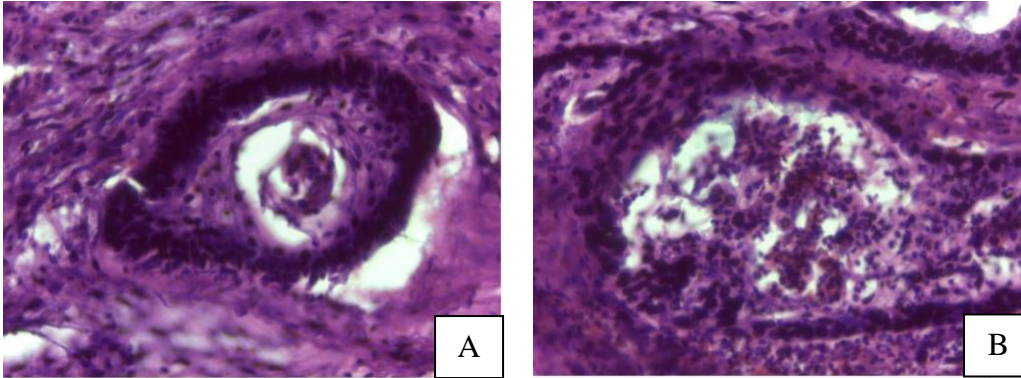


Figure 6. Simple tubular adenocarcinoma. A) Detail of a duct with intraductal hyperplasia of atypical malignant epithelial cells, overlapping nuclei, few mitoses (HE, 40X). B) Duct with neoplastic epithelium shows considerable atypia and loss of cohesion between neoplastic cells, loss of polarity and overlapping nuclei, and presence of inflammatory material, giant cells, and erythrocytes in the lumen (HE, 10X).

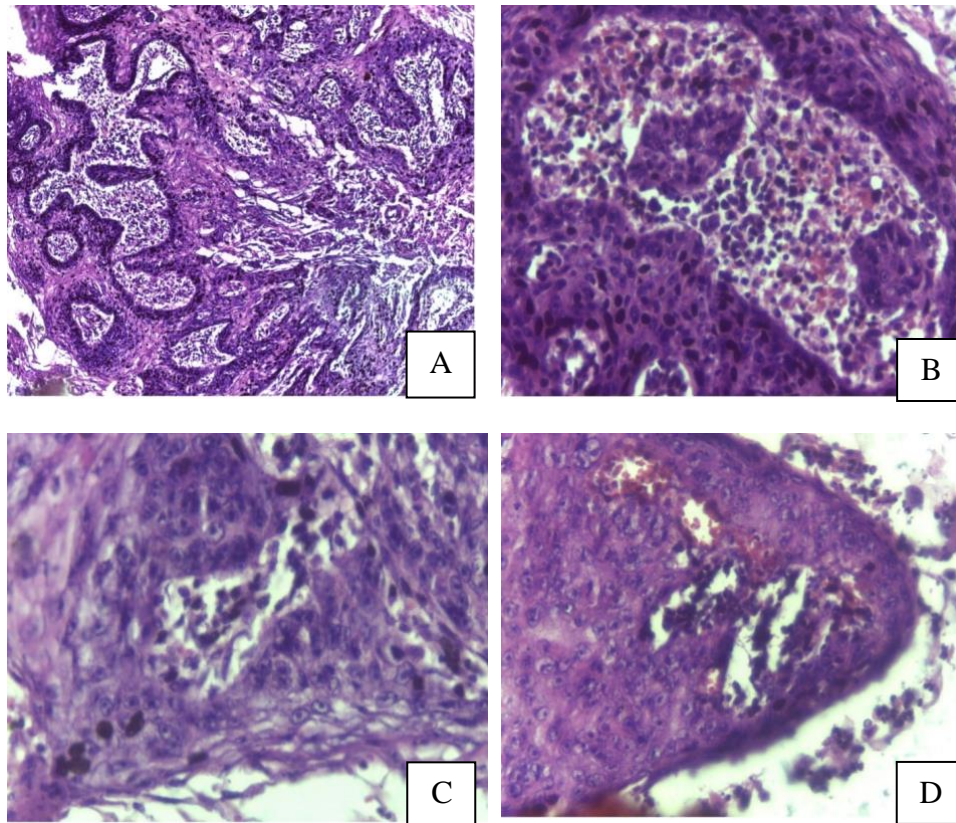


Figure 7. Complex tubular adenocarcinoma. A) Proliferation of tubular structures surrounded by solid masses of spindle-shaped cells arranged in a reticular pattern (HE, 10X). B) Duct with atypical epithelial hyperplasia with detachment of neoplastic cells forming syncytia, inflammatory infiltrate and necrotic material in its lumen (HE, 40X). C) Detail of the stroma of polyhedral or spindle-shaped neoplastic cells, with vacuolated cytoplasm, nuclear hyperchromasia, pleomorphism, vesicular chromatin and evident nucleolus (HE, 40X). D) Nest of polyhedral neoplastic cells similar to keratinocytes, area of necrosis and blood vessels (HE, 40X).

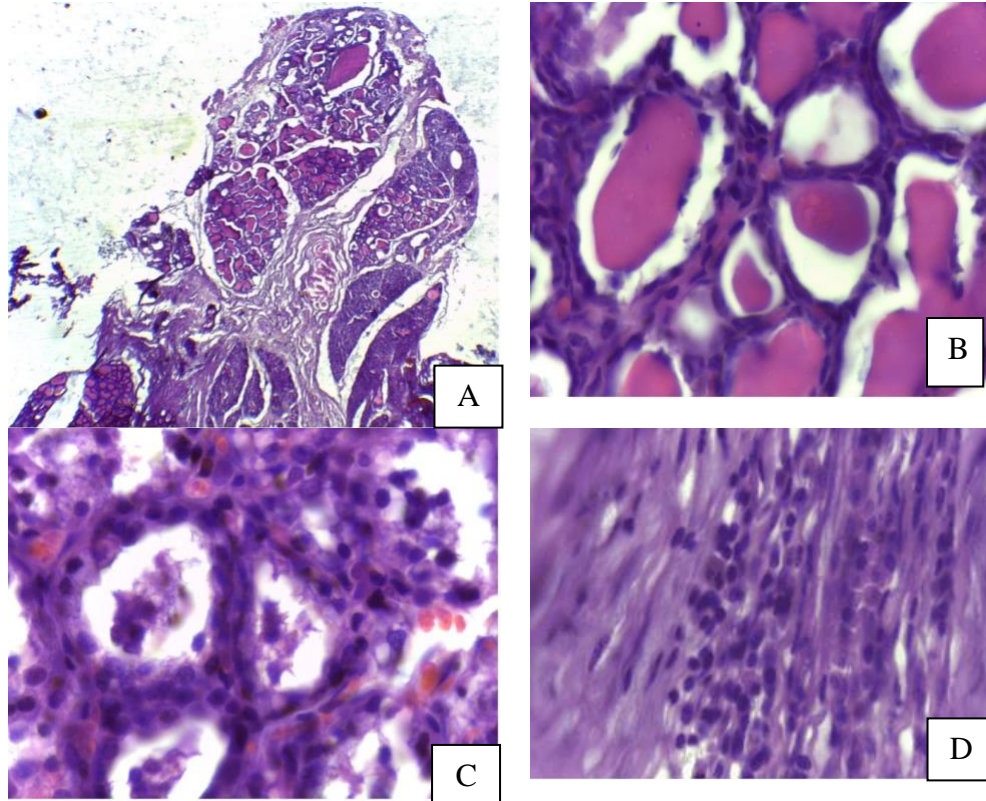


Figure 8. Complex adenoma. A) Abundant lobes with multiple tubular formations and large cystic formations, surrounded by fibrous connective tissue stroma (HE, 4X). B) Detail of the lobular hyperplasia (HE, 40X). C) Apocrine metaplasia with epithelial cell detachment grouping together forming syncytia in its lumen (HE, 40X). D) Mononuclear-type inflammatory infiltrate (HE, 40X).

CONCLUSIONS

The follow-up of mammary gland neoplasms in canines is of great importance due to the emotional attachment of the owner to his pet, which seeks to prolong the life of his pet affected by these pathologies. It is important to know more about the risk factors involved in canine CMTs. Although the histological diagnosis of CMTs in canines is essential, it is not enough to establish more precise prognoses. The rise of veterinary oncology, the development of diagnostic techniques and the use of molecular markers, implies a substantial benefit both in animal patients and in human patients.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no potential conflict of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the veterinary pathology laboratory at the Faculty of Veterinary Medicine to BUAP.

AUTHORS' CONTRIBUTION

AVC conceived the study and wrote the manuscript. ECA contributed with the practical performance of the study and supervised all the stages of the study. AVC, RSMM, RAB, CFPR, FRA, JAGD contributed to the practical performances of this research. AVC and ECA contributed in giving critical revisions to the final version and performance of the manuscript.

REFERENCES

- Baba A I & Câtoi C. 2007. Cap. 11 Mammary gland tumors. Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy. Consultado octubre 2106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9542/>
- Berrocal A. 2012. Carcinoma de células escamosas en la glándula mamaria. Concepto de metaplasia asociada a neoplasias o tumores. Enero-marzo. Consultado julio 2015. <http://www.histopatovet.com/educacion/histopatologia/caso-del-mes/tema-del-mes-enero-marzo-2012/>
- Bravo T D, Cruz C P & Ochoa A J. 2010. Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007. Revista .MVZ Córdoba volumen 15(1) Enero –Abril: Pág. 1925-1937.
- Calderón F A. 2007. Neoplasias de glándula mamaria en caninas. Apoyo al servicio médico veterinario externo (internado) de la policlínica de la FES-C. Universidad Nacional Autónoma de México. Servicio social. Cuautitlán Izcalli, Estado de México.
- Cárdenas G J. 2012. Frecuencia y factores de riesgo de lesiones mamarias en perros y gatos con diagnóstico citológico en la ciudad de México. Tesis de licenciatura. Universidad Michoacana de San Nicolás Hidalgo. Morelia, Michoacán.
- Chandrashekaraiyah G B, Suguna R, Munivenkatappa B S, Mathur K Y. 2011. Canine Squamous Cell Carcinoma: a Review of 17 Cases. Braz J Vet Pathol, 4(2), 79-86
- Chau V G, Chavera C A, Perales C R & Gavidia C C. 2013. Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de Caninos: estudio retrospectivo en el periodo 1992-2006 en la ciudad de lima, Perú. Rev inv vet Perú; 24(1):72-77
- Citopatvet. 2011. Tumores mamaros caninos. Servicio integral de diagnóstico anatomopatológico. Consultado agosto

2015. Disponible en: <http://www.citopatveterinaria.com/node/61>
- Croosley R, Coloma A, Ríos C & Gonzales C. 2010. Determinación de proteína C-reactiva en hembras caninas con tumores mamarios benignos y malignos. *Archivos de Medicina Veterinaria*. 42. pp. 101- 105.
- Echeverry B D F & Buriticá G E F. 2007. Carcinoma de células escamosas en un paciente canino. *Revista CES. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad del Tolima. Volumen 2. Número 1, Enero – Junio*.
- Ferreira D A G, Pedraza O F & Arango R M. 1997. Neoplasias de glándula mamaria diagnosticadas en Medellín, Colombia, entre 1968 y 1994. *Veterinaria México* vol. 28 n°3. Pág. 257-259.
- Filgueira K D & Júnior A R. 2012. Carcinoma de células escamosas em glândula mamária de gata doméstica. *Acta Scientiae Veterinariae*. 40(2): 1040.
- Gómez J B, Ramírez R M, Maldonado E J. 2012. Presence of lung metastases in bitches affected by malignant mammary neoplasms in Medellin (Colombia). *Rev. MVZ Córdoba* 17(2):2983-2990.
- Guajardo G V. 1988. Tumores mamarios en caninos y felinos diagnosticados durante 1986, en la facultad de ciencias veterinarias y pecuarias de la universidad de Chile. Nota técnica. *Revista avances en ciencias veterinarias. Volumen3, N°1*. Pág. 62-65.
- Hampe J P & Misdorp W. 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull. Wld. Hth. Org.* 50: 111-133.
- Karayannopoulou M, Kaldrymidou E, Constantinidis T C & Dessiris A. 2005. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading Method. *Journal of Comparative Pathology*. Vol. 133, 246–252.
- Limón T E. 2009. Neoplasias de la glándula mamaria en perros y gatos. Monografía de Licenciatura. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Veracruzana. Veracruz, México.
- Martinez D M E, Pérez A D, Arconada M L & Arenas B C. 2011. Manual Práctico de Oncología en Pequeños Animales. Axón Comunicación. Madrid. Consultado en 2013, disponible en: http://axoncomunicacion.net/publicidad/manual_practico_oncologia.pdf.
- Morales B A. 2014. Estudio retrospectivo de la casuística de tumores mamarios en pequeños animales en un servicio privado de anatomía patológica veterinaria en Caracas-Venezuela. Volumen 15 N° 10. Consultado 27 de octubre 2016. Disponible en: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n101014.html>
- Mouser P, Miller M A, Antuofermo E, Badve S S & Mohammed S I. 2010. Prevalence and classification of spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs without clinical mammary disease. *Vet Pathol* 47(2), pp. 275-284,
- Ochoa A J E, Pedraza C L N & Ciuderis A K A. 2009. Carcinoma complejo de glándula mamaria, Acantoma queratinizante infundibular y Mastocitoma tipo III en un canino. *Rev. MVZ Córdoba* 14 (3), pp. 1844-1855.
- Pérez A Ma D. 1994. Influencia de la nutrición, alteraciones genéticas y aspectos clínicos en los tumores mamarios caninos. Universidad complutense de Madrid. Facultad de Veterinaria. Tesis de doctorado. Madrid.
- Salas Y & Romero L. 2011. Cáncer de mama en perras (*Canis lupus familiaris*): Causas, factores de riesgo y marcadores moleculares en su clasificación y pronóstico. Similitud con el cáncer de mama humano. *Gaceta de ciencias veterinarias*. Vol. 16, N° 2, PP. 56-64.
- Salazar C C & Lucatero S E. 2005. Carcinoma mamario en perras, causas y tratamiento. Tesis de licenciatura.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Facultad de Medicina Veterinaria.

- Santin A, Moura V, Borges N, Carneiro S, Toledo D & Porto R. 2009. Carcinoma Sólido de Glândula Mamária com Metástase em Medula Espinhal. *Ciência Animal Brasileira*, 10(4), 1344-1348.
- Silva H G, Dávila P M, López V M & Juárez B F. 2015. Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: estudio retrospectivo (2006-2014). *Revista Científica, FCV-LUZ / Vol. XXV, N° 4*, 304-310.
- Torres G & Fajardo O. 2005. Tumores de glándula mamaria en caninos. *Revista Fundación universitaria Juan de Castellanos. Colombia. Octubre. No 3*. pp. 46-51.
- Torres V G & Botero E L. 2008. Estudio Histopatológico Retrospectivo de Neoplasias de Glándula Mamaria en Caninos (1975-2000). *Orinoquia, julio*, 80-88
- Ziller O H. 2004. Clasificación histológica de tumores mamarios caninos extraídos en clínicas veterinarias de la ciudad de Santiago, Chile. Pp. 5 - 54.

Copyright: © 2022 Arnulfo Villanueva-Castillo. This is an open-access article published under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Available Online First: 15 June 2022.

Please cite this article as: Cruz-Angel E., Villanueva-Castillo A., Moreno-Mejía R.S., Pastelin-Rojas C.F., Rodríguez-Andrade F., Galicia-Dominguez J.A., HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF MAMMARY GLAND NEOPLASMS IN DOGS. *Rev Cien Vet Bio* 2022; 1(1):1-20. <https://doi.org/10.0614/RCVB.2022457919>