

SECCIÓN ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Valoración pronóstica en neoplasias mamarias caninas: criterios histológicos, gradación y factores adicionales.
Chapero, L.A.; Aab, M.B.; Sánchez, J. y Galeano, M.F.

Valoración pronóstica en neoplasias mamarias caninas: criterios histológicos, gradación y factores adicionales.

Chapero, L.A.^{1,2}; Aab, M.B.²; Sánchez, J.² y Galeano, M.F.²

¹Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Centro Científico Tecnológico (CCT) Patagonia Confluencia, Argentina.

²Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa. Calle 5 esquina 116, General Pico (6360), Argentina.

lchapero@vet.unlpam.edu.ar

RESUMEN

Las neoplasias mamarias en animales de compañía son una consulta frecuente en la clínica veterinaria. Resulta importante contar con métodos de diagnóstico que sean accesibles para evaluar el pronóstico y orientar la toma de decisiones. La histopatología ofrece una herramienta diagnóstica de fácil acceso para el clínico y de bajo costo para el propietario. Durante los últimos 50 años se han propuesto sistemas de clasificación de neoplasias mamarias caninas que fueron actualizándose e incorporando nuevos subtipos, gradación y factores pronósticos, optimizando así los resultados diagnósticos, los tratamientos y la calidad de vida del paciente. En este trabajo se analizan los sistemas de clasificación propuestos a lo largo de estos años, hasta las actualizaciones más recientes, y la importancia de la gradación en el diagnóstico de estas neoplasias. Se concluye que los tumores de Grado I son los menos invasivos, los de Grado II presentan invasión intermedia a linfonódulos regionales y los de Grado III tienen un pronóstico reservado debido a su capacidad de invasión metastásica diseminada. La gradación tumoral se aplica a los carcinomas mamarios mediante una evaluación histopatológica que considera la formación de túbulos, el recuento de mitosis y la morfología nuclear, asignando valores que permiten una evaluación objetiva. El histopatólogo debe considerar además el tamaño del tumor y los criterios de malignidad. En neoplasias mixtas con tejido mioepitelial, se evalúa la porción carcinomatosa, teniendo en cuenta que la presencia de tejido mioepitelial neoplásico constituye un factor pronóstico favorable.

Palabras clave: neoplasias mamarias caninas, histopatología, gradación tumoral, pronóstico oncológico, carcinoma mamario.



Prognostic assessment in canine mammary neoplasms: histological criteria, grading and additional factors

ABSTRACT

Breast neoplasms in companion animals are a frequent consultation in veterinary clinics. It is important to have accessible and simple diagnostic methods to evaluate prognosis and guide decision-making. Histopathology offers a diagnostic tool that is easily accessible to the clinician and low-cost for the owner. Over the last 50 years, classification systems for canine mammary neoplasms have been proposed and subsequently updated, incorporating new subtypes, and even grading and prognostic factors, optimizing diagnostic results, treatments, disease prognosis, and the patient's quality of life. In this paper, we will analyze each of the classification systems over recent years, up to the latest updates, and the importance of grading in their diagnosis. The conclusion is that Grade I tumors are less invasive, Grade II tumors show intermediate invasion to lymph nodes, and Grade III tumors have a guarded prognosis due to their capacity for disseminated metastatic invasion. Tumor grading method takes mammary carcinomas into account, performing a histopathological evaluation that considers variables such as tubule formation, mitotic count, and nuclear morphology, assigning values that allow for an objective evaluation of the tumors. The histopathologist must also consider other variables such as tumor size and malignancy criteria. Although the grading method is applied to mammary carcinomas, in mixed neoplasms that include myoepithelial tissue, the carcinomatous portion is evaluated, considering that the presence of neoplastic myoepithelial tissue is a favorable prognostic factor.

Keywords: canine mammary neoplasms, histopathology, tumor grading, oncological prognosis, mammary carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El creciente interés de la sociedad por el bienestar animal ha causado una mayor demanda y preocupación por parte de los tutores de mascotas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que afectan a sus animales. Además, el avance científico de la Medicina Veterinaria ha permitido mejorar las técnicas de diagnóstico de laboratorio y la creación de laboratorios especializados. Los tumores mamarios caninos (TMC) son un padecimiento heterogéneo, tanto en su manifestación clínica, como en su comportamiento biológico. Las glándulas mamarias abdominales, caudales e inguinales, son las más comúnmente afectadas. Es frecuente la presentación de múltiples tumores mamarios, los cuales pueden ser del mismo o de diferente tipo histológico. Los tumores malignos tienden a adherirse a tejidos profundos de la piel y producir ulceración. Asimismo, suelen tener un crecimiento invasivo, pudiendo producir metástasis regional en ganglios linfáticos axilares o inguinales, o a distancia, como en pulmón, hueso, entre otros (Benavente, 2018). Este comportamiento ayuda a reafirmar la importancia del diagnóstico histopatológico de este tipo de masas, que requiere de personal especializado y su detección temprana. Además,

en las últimas décadas los avances en el tratamiento de las neoplasias mamarias, han permitido prevenir su diseminación local y metástasis, mediante diferentes opciones terapéuticas que incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia y algunas variantes de estas, que ofrecen buenos resultados en relación con la calidad y esperanza de vida (Urra Palos, 2012).

Los TMC son las neoplasias más comunes en las perras (Cassali, 2011). A lo largo del tiempo, se han publicado varios sistemas de clasificación histológica para tumores y displasias mamarias caninas. En 1974 se propone la primera clasificación de neoplasias mamarias (Hampe, 1974); en 1999 se propone una segunda clasificación (Misdorp, 1999), y en 2011, se actualiza y propone una última clasificación, donde se describen varios subtipos histológicos nuevos de neoplasias mamarias caninas (Goldschmidt, 2011). Meuten (2018), incorpora a la gradación de las neoplasias malignas, el factor pronóstico que propone Peña en 2013.

El objetivo de este artículo consiste en describir la clasificación más reciente de los TMC, los sistemas de gradación histológica y otros factores pronósticos relevantes para la práctica clínica y patológica veterinaria.

CLASIFICACIÓN

En general, las neoplasias pueden dividirse en benignas y malignas. Las características de los tumores mamarios malignos incluyen un patrón de cromatina irregular, crecimiento destructivo, membranas basales discontinuas, invasión a vasos sanguíneos, necrosis, alto índice mitótico y pleomorfismo celular. Por otro lado, los tumores mamarios benignos suelen estar encapsulados y carecen de crecimiento invasivo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó durante muchos años una clasificación histológica oficial para los TMC. En 2011, Goldschmidt y colaboradores crearon un nuevo sistema completo de clasificación que dividió los TMC en 23 subtipos malignos y 7 benignos. Este sistema fue actualizado en 2018 por la OMS y la Fundación Davis-Thompson (Kiupel, 2018; Meuten, 2018). Los TMC malignos son principalmente adenocarcinomas, carcinosarcomas, carcinomas sólidos, carcinomas papilares o carcinomas complejos. Las formas benignas más comunes son papilomas ductales, fibroadenomas, adenomas simples y tumores mixtos benignos. Aproximadamente más del 50% de los TMC son histológicamente malignos (Nosalova, 2024). El origen de los TMC es mayormente epitelial (carcinoma simple/adenoma simple), aunque algunos tumores son una combinación de origen epitelial y mioepitelial (carcinoma complejo/adenoma complejo). Otros provienen de origen mesenquimal (osteosarcoma, fibrosarcoma, fibroadenoma) y los carcinosarcomas o tumores mixtos benignos derivan de tejidos tanto epiteliales como mesenquimales.

Según las características histológicas, la clasificación actual de los TMC se expone en la siguiente tabla (Tabla 1) que la compara con las clasificaciones anteriores.

Tabla 1: Comparación cronológica de las clasificaciones de neoplasias mamarias.

Año 1974 Hampe et al.	Año 1999 Misdorp et al.	Año 2011 Goldschmidt, Peña, Rasotto y Zapulli	Año 2018 Meuten (cita a Goldschmidt, Peña, Rasotto y Zapulli)
I. Carcinoma a. Adenocarcinoma 1. Tubular - Simple - Complejo 2. Papilar - Simple - Complejo 3. Papilar quístico - Simple - Complejo b. Carcinoma sólido - Simple - Complejo c. Carcinoma de células fusiformes - Simple - Complejo d. Carcinoma anaplásico e. Carcinoma de células escamosas f. Carcinoma mucinoso II. Sarcoma a. Osteosarcoma b. Fibrosarcoma c. Sarcoma combinado d. Otros sarcomas III. Carcinosarcoma (tumor mixto maligno) IV. Tumores benignos a. Adenoma b. Papiloma - Ductal - Papilomatosis ductal c. Fibroadenoma - Pericanalicular - Intracanalicular no celular celular - Tumor mixto benigno - Cambio total fibroadenomatoso d. Tumores benignos de tejidos blandos V. Tumores sin clasificar VI. Displasias a. Quiste - Papilar - No papilar b. Adenosis c. Epiteliosis d. Ectasia ductal e. Fibroesclerosis f. Ginecomastia g. Otras lesiones proliferativas no neoplásicas - Hiperplasia lobular no inflamatoria - Hiperplasia lobular inflamatoria	I. Tumores malignos a. Carcinoma (in situ) no infiltrativo b. Carcinoma complejo c. Carcinoma simple - Carcinoma tubulopapilar - Carcinoma sólido - Carcinoma anaplásico d. Tipos especiales de carcinomas - Carcinoma de células en huso - Carcinoma escamoso - Carcinoma mucinoso - Carcinoma rico en lípidos e. Sarcoma - Fibrosarcoma - Osteosarcoma - Otros sarcomas f. Carcinosarcoma g. Carcinoma o sarcoma en tumor benigno II. Tumores benignos a. Adenoma - Simple - Complejo - Basaloide b. Fibroadenoma - de baja celularidad - de alta celularidad c. Tumor benigno mixto d. Papiloma ductal III. Tumores sin clasificar IV. Hiperplasia y displasia mamaria a. Hiperplasia ductal b. Hiperplasia lobular - Hiperplasia epitelial - Adenosis c. Quistes d. Ectasia ductal e. Fibrosis local f. Ginecomastia	I. Neoplasias epiteliales malignas a. Carcinoma <i>in situ</i> b. Carcinoma simple - Tubular - Túbulo-papilar - Quístico-papilar - Cribiforme c. Carcinoma micropapilar invasivo d. Carcinoma sólido e. Comedocarcinoma f. Carcinoma anaplásico g. Carcinoma surgiendo de un adenoma complejo o tumor mixto h. Carcinoma complejo i. Carcinoma y mioepitelioma maligno j. Carcinoma mixto k. Carcinoma ductal l. Carcinoma papilar intraductal II. Tipos especiales de neoplasia epitelial maligna a. Carcinoma de células escamosas b. Carcinoma adenoescamoso c. Carcinoma mucinoso d. Carcinoma secretor rico en lípidos e. Carcinoma de células fusiformes - Mioepitelioma maligno f. Carcinoma inflamatorio III. Neoplasias mesenquimáticas malignas: Sarcomas a. Osteosarcoma b. Condrosarcoma c. Fibrosarcoma d. Hemangiosarcoma e. Otros sarcomas IV. Carcinosarcoma: tumor mamario mixto maligno V. Tumores benignos a. Adenoma simple b. Adenoma papilo-ductal c. Adenoma ductal d. Fibroadenoma e. Mioepitelioma f. Adenoma complejo g. Tumor mixto benigno VI. Hiperplasia/Displasia a. Ectasia ductal b. Hiperplasia lobular (adenosis) c. Epiteliosis d. Papilomatosis e. Cambio fibroadenomatoso f. Ginecomastia VII. Neoplasias del pezón a. Adenoma b. Carcinoma c. Carcinoma con infiltración epidérmica VIII. Hiperplasia/Displasia del pezón a. Melanosis de la piel del pezón	I. Hiperplasia/Displasia a. Ectasia ductal b. Hiperplasia lobular (adenosis) c. Epiteliosis d. Papilomatosis e. Cambio fibroadenomatoso f. Ginecomastia II. Tumores benignos a. Adenoma simple b. Adenoma papilo-ductal c. Adenoma ductal d. Fibroadenoma e. Mioepitelioma f. Adenoma complejo g. Tumor mixto benigno III. Neoplasias epiteliales malignas a. Carcinoma <i>in situ</i> b. Carcinoma simple - Tubular - Túbulo-papilar - Quístico-papilar - Cribiforme c. Carcinoma micropapilar invasivo d. Carcinoma sólido e. Comedocarcinoma f. Carcinoma anaplásico g. Carcinoma surgiendo de un adenoma complejo o tumor mixto h. Carcinoma complejo i. Carcinoma y mioepitelioma maligno j. Carcinoma mixto k. Carcinoma ductal l. Carcinoma papilar intraductal IV. Tipos especiales de neoplasia epitelial maligna a. Carcinoma de células escamosas b. Carcinoma adenoescamoso c. Carcinoma mucinoso d. Carcinoma secretor rico en lípidos e. Carcinoma de células fusiformes - Mioepitelioma maligno f. Carcinoma inflamatorio V. Neoplasias mesenquimáticas malignas: Sarcomas a. Osteosarcoma b. Condrosarcoma c. Fibrosarcoma d. Hemangiosarcoma e. Otros sarcomas VI. Carcinosarcoma: tumor mamario mixto maligno VII. Neoplasias del pezón a. Adenoma b. Carcinoma c. Carcinoma con infiltración epidérmica VIII. Hiperplasia/Displasia del pezón a. Melanosis de la piel del pezón

GRADACIÓN

Una vez establecida la clasificación histológica, el siguiente paso para estimar el comportamiento clínico del tumor es su gradación. La gradación tumoral es un método para cuantificar la posible malignidad clínica de una neoplasia basándose en características histológicas específicas. Conocer el grado de las neoplasias malignas, mediante métodos estandarizados, permite aplicar criterios diagnósticos objetivos, ya que frecuentemente el límite entre una neoplasia benigna y una maligna es bastante estrecho. Para ello, Peña (2013) propone un método de clasificación histológica de los carcinomas y tumores mixtos, que se basa en el examen y puntuación de tres elementos morfológicos, que son: la proporción de arquitectura tubular de la neoplasia, el grado de pleomorfismo nuclear y el índice mitótico (Tabla 2). Esta gradación del I al III (bajo grado, grado intermedio, alto grado), permite realizar pronósticos certeros mediante métodos económicos ya que utiliza la

técnica de rutina de hematoxilina y eosina sin necesidad de recurrir a la inmunohistoquímica.

Tabla 2. Criterios de gradación histológica, adaptado de Peña *et al.* 2013.

Formación de túbulos	Puntos
Mayor al 75% (abundante)	1
Entre un 10 y un 75% (moderada)	2
Menor al 10% (escasa o nula)	3
Pleomorfismo nuclear	Puntos
Núcleos pequeños y uniformes, ocasionalmente con nucléolo	1
Grado moderado de variación en el tamaño nuclear y forma, núcleo hiper cromático, presencia de nucléolos (algunos de los cuales pueden ser prominentes)	2
Marcada variación en el tamaño nuclear, núcleo hiper cromático con uno o más nucléolos prominentes	3
Conteo de mitosis (en 10 campos)	Puntos
3 a 5	1
6 a 7	2
8 a 9	3
Gradación histológica	Puntuación total
Grado I (bajo grado)	3-5
Grado II (moderado grado)	6-7
Grado III (alto grado)	8-9

El sistema de Peña, empleado para la gradación de los carcinomas mamarios caninos (CMC), se ha empleado en estudios retrospectivos y prospectivos, y varios autores afirman que el valor predictivo en la supervivencia de los pacientes es acertado (Avallone, 2021). De forma consistente entre los estudios, los tumores de grado I y grado III muestran las supervivencias más largas y más cortas, respectivamente (Canadas, 2019). Esto probablemente se deba a que los tumores de grado I tienen una menor tendencia a metastatizar a órganos distantes y a recidivar en comparación con los tumores de grado III (tasa metastásica: 19% para grado I frente a 87% para grado III; tasa de recurrencia: 12% para grado I frente a 32% para grado III). La mayoría de los estudios no han logrado demostrar una diferencia significativa en la supervivencia entre los CMC de grado I y grado II, lo que abre el debate sobre si el sistema Peña debería convertirse en un esquema de clasificación de dos niveles (Rasotto, 2017). Sin embargo, existe cierta evidencia de que los tumores de grado II tienen la capacidad de propagarse a los ganglios linfáticos regionales, lo que representa un riesgo intermedio entre los tumores de grado I y grado III. Además, un estudio mostró que el sistema de tres grados funciona mejor que uno de dos grados para el pronóstico de los CMC (Rasotto, 2012).

En resumen, el sistema de clasificación de Peña es una herramienta útil en el pronóstico de los carcinomas mamarios, especialmente cuando se considera junto con otras variables pronósticas.

OTROS FACTORES CON VALOR PRONÓSTICO

Es importante destacar que el grado histológico es sólo uno de los factores pronósticos reconocidos en caninos con carcinomas mamarios. Otros factores incluyen el tamaño del tumor, el estadio clínico, el subtipo histológico y la evidencia histológica de crecimiento tumoral infiltrativo e invasión linfovascular.

Tamaño del tumor. Los tumores menores de 3 cm (T1) presentan mejor pronóstico que los mayores de 3 cm (T2 y T3). Peña (2013) refiere la existencia de correlación entre el tamaño tumoral y la supervivencia, de manera que las neoplasias de tamaño inferior a 1 cm se asocian con supervivencias del 100% a los dos años, los tumores de entre 1 y 2,9 cm con supervivencias del 80% aproximadamente y los tumores mayores de 3 cm con supervivencias del 60% aproximadamente a los dos años de la cirugía.

Metástasis ganglionar. La existencia de metástasis intraganglionares se correlaciona con tiempos de supervivencia menores para metástasis mayores de 2 mm, pero no parece existir diferencia cuando se trata de micrometástasis menores de 2 mm (Szczubiał & Łopuszynski 2011). Se han referido micrometástasis detectables únicamente mediante inmunohistoquímica en hasta un 9% de pacientes con neoplasia maligna y sin evidencias de metástasis por otros medios (Matos, 2006). Las neoplasias con metástasis ganglionares confirmadas citológica o histológicamente se clasifican como N1 en el sistema de estadificación TNM (tumor, node, metastasis), el más utilizado a nivel mundial para la clasificación oncológica, con independencia del tamaño tumoral.

Coexistencia de tejido mioepitelial. Las neoplasias que contienen mioepitelio junto con el componente carcinomatoso presentan mejor pronóstico que los carcinomas simples (un solo tipo celular). La célula mioepitelial parece tener efectos inhibidores del crecimiento, invasión y angiogénesis (Deugnier, 2002; Pandey, 2010).

Criterios de Malignidad. Establecer los criterios de malignidad de la neoplasia mamaria canina es difícil, sobre todo en aquellos tumores que están en el límite entre lo benigno y lo maligno. Zappulli (2019) propone estos 8 criterios para determinar la malignidad de una neoplasia:

- I. Histotipo tumoral: la arquitectura celular puede ser indicativa de malignidad cuando se pierde el patrón tubular y cuando los túbulos son detectables pero las células que lo conforman presentan estratificación debido a la nueva formación.
- II. Significación nuclear y pleomorfismo celular: anisocariosis y anisocitosis marcadas son indicativos de malignidad.
- III. Conteo de mitosis: un elevado número de mitosis es indicador de malignidad. Los autores proponen que un conteo mayor a 6 mitosis por $2,37 \text{ mm}^2$ distinguen un tumor benigno de uno maligno.
- IV. Presencia de focos necróticos de distribución aleatoria dentro de la neoplasia, esto se diferencia de la presencia de un foco necrótico central por isquemia que están presentes en las neoplasias benignas.
- V. Infiltración de células neoplásicas en el tejido adyacente, es indicador de una reacción escirra.
- VI. Pluriestratificación con displasia y atipias nucleares: cuando varias células se colocan en múltiples capas no es criterio de malignidad, pero si esta

estratificación está asociada a la pérdida de la orientación celular, y el crecimiento es hacia la membrana basal y las células presentan pleomorfismo nuclear, la neoplasia puede considerarse maligna.

- VII. Invasión linfática.
- VIII. Metástasis en linfonodos regionales.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La histopatología es el método diagnóstico más importante para clasificar y proporcionar información pronóstica en caninos con neoplasias mamarias. El estudio de factores y marcadores pronósticos es muy relevante para los médicos y oncólogos veterinarios, para la toma de decisiones clínicas, selección de terapias adyuvantes en la reducción de la recurrencia tumoral y para optimizar la longevidad saludable de sus pacientes (Waters, 2017).

En los últimos 50 años la clasificación de neoplasias mamarias en caninos ha sido tema de estudio y se ha puesto en discusión la nomenclatura que manifieste específicamente los componentes histológicos comprometidos. Debido a la complejidad de la histoarquitectura de la glándula mamaria, las últimas clasificaciones han sido corroboradas con técnicas de inmunohistoquímica, por lo que resultan ser las más acertadas y específicas, brindando información de interés para el oncólogo en relación a la especificidad de tratamientos disponibles para este tipo de tumores.

La histopatología es una herramienta diagnóstica económica que puede brindar información pronóstica objetiva, aplicando criterios estandarizados, y evaluando, además, otras variables como el tamaño del tumor, la infiltración linfática, así como la existencia de tejido mioepitelial. La evidencia científica demuestra que la gradación de tumores resulta una herramienta accesible para determinar el pronóstico de los CMC, siendo los tumores de Grado I menos invasivos, los de Grado II con invasión intermedia a ganglios linfáticos y los de Grado III con un pronóstico reservado debido a su capacidad de invasión metastásica diseminada.

El método de gradación tumoral toma en cuenta los carcinomas mamarios mediante una evaluación histopatológica que considera variables como la formación de túbulos, el recuento de mitosis y la morfología nuclear, asignando valores que permiten una evaluación objetiva. El histopatólogo debe considerar además otras variables como el tamaño del tumor —con mejor pronóstico para los menores de 3 cm—, la existencia de metástasis ganglionares y los criterios de malignidad. En neoplasias mixtas con tejido mioepitelial, se evalúa la porción carcinomatosa, teniendo en cuenta que la presencia de tejido mioepitelial neoplásico constituye un factor pronóstico favorable. En los casos en que se opte por mastectomía combinada con quimioterapia, la respuesta posquirúrgica tiende a ser más favorable en CMC de grado I y II.

La gradación histológica continúa siendo una herramienta accesible y predictiva para los CMC, especialmente cuando se integra con otros factores pronósticos como tamaño tumoral, invasión linfática y presencia de mioepitelio. Es necesario realizar más estudios para obtener información y seguir poniendo en práctica el sistema de gradación

actual, en estudios retrospectivos y prospectivos que tengan en cuenta la evolución de los TMC con el propósito de formar criterios uniformes entre los patólogos veterinarios.

REFERENCIAS

- Avallone, G., Rasotto, R., Chambers, J. K., Miller, A. D., Behling-Kelly, E., Monti, P., Berlato, D., Valenti, P., & Roccabianca, P. (2021). Review of histological grading systems in veterinary medicine. *Veterinary Pathology*, 58(5), 809-828.
- Benavente, M. (2018). Estudios sobre la población de receptores hormonales en neoplasias mamarias caninas y evaluación in vitro de terapias adyuvantes [Tesis de doctorado, CONICET]. Repositorio Institucional CONICET. <https://ri.conicet.gov.ar/handle/11336/93480>
- Canadas, A., França, M., Pereira, C., Vilaça, R., Vilhena, H., Tinoco, F., Silva, M. J., Ribeiro, J., Medeiros, R., Oliveira, P., Dias-Pereira, P., & Santos, M. (2019). Canine mammary tumors: comparison of classification and grading methods in a survival study. *Veterinary pathology*, 56(2), 208-219.
- Cassali, G. D., Lavalle, G. E., Nardi, A. B. D., Ferreira, E., Estrela-Lima, A., Alessi, A. C., Daleck, C. R., Salgado, B. S., Fernandes, C. G., Sobral, R. A., et al. (2011). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian journal of veterinary pathology*, 4(2), 153-180.
- Deugnier, M.-A., Teulière, J., Faraldo, M. M., Thiery, J. P., & Glukhova, M. A. (2002). The importance of being a myoepithelial cell. *Breast Cancer Research*, 4(6), <https://doi.org/10.1186/bcr459>
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., & Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*, 48(1), 117-131. <https://doi.org/10.1177/0300985810393258>
- Hampe, J. F., & Misdorp, W. (1974). Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bulletin of the World Health Organization*, 50(1-2), 111.
- Kiupel, M. (2018). Surgical pathology of tumors of domestic animals. Volume 2: Mammary tumors (3rd ed.). Davis-Thompson Foundation.
- Meuten, D. J. (2018). Tumors in domestic animals (5th ed.). Wiley-Blackwell/Iowa State Press.
- Misdorp, W. (1999). Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat. *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals second series*, 7, 1-59.
- Nosalova, N., Huniadi, M., Horňáková, L., Valenčáková, A., Horňák, S., Nagoos, K., Vozar, J., & Cizkova, D. (2024). Canine mammary tumors: Classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(5), 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms25052891>
- Pandey, P. R., Saidou, J., & Watabe, K. (2010). Role of myoepithelial cells in breast tumor progression. *Frontiers in Bioscience*, 15, 226-236. doi: 10.2741/3617
- Peña, L., De Andrés, P. J., Clemente, M., Cuesta, P., & Pérez-Alenza, M. D. (2013) Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-year follow-up: relationship with clinical and histological characteristics. *Veterinary Pathology*, 50(1), 94-105. <https://doi.org/10.1177/0300985812447830>
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, M. H., & Zappulli, V. (2017). Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: an observational cohort study of 229 cases. *Veterinary Pathology*, 54(4), 571-578. *Veterinary Pathology*, 54(4), 571-578. <https://doi.org/10.1177/0300985817698208>
- Rasotto, R., Zappulli, V., Castagnaro, M., & Goldschmidt, M. H. (2012). A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. *Veterinary pathology*, 49(2), 330-340. <https://doi.org/10.1177/0300985811409253>
- Szczubiał, M., & Łopuszynski, W. (2011). Prognostic value of regional lymph node status in canine mammary carcinomas. *Veterinary and comparative oncology*, 9(4), 296-<https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00268.x>
- Urra Palos, M. (2012). Tumores de mama en perras como modelo de cáncer: Casuística del Hospital Veterinario de Zaragoza 2011-2012 [Tesis de máster, Universidad de Zaragoza]. Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza. <https://zaguan.unizar.es/record/8944/files/TAZ-TFM-2012-761.pdf>
- Waters, D. J., Kengeri, S. S., Maras, A. H., Suckow, C. L., & Chiang, E. C. (2017). Life course analysis of the impact of mammary cancer and pyometra on age-anchored life expectancy in female Rottweilers:

Implications for envisioning ovary conservation as a strategy to promote healthy longevity in pet dogs. *The Veterinary Journal*, 224, 25-37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.006>

Zappulli, V., Peña, L., Rasotto, R., Goldschmidt, M. H., Gama, A., Scruggs, J. L., & Kiupel, M. (2019). Surgical pathology of tumors of domestic animal's volume 2: Mammary tumors. Kiupel, M., Ed. CL Davis Foundation.