



Supervivencia en hembras caninas con neoplasia mamaria

Mónica Duque-Velasco¹ ; Marlyn H. Romero P2* .

¹Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Maestría en Ciencias Veterinarias, Manizales, Caldas, Colombia.

²Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Departamento de Salud Animal, Manizales, Caldas, Colombia.

*Correspondencia: marlyn.romero@ucaldas.edu.co

Recibido: June 2021; Aceptado: Junio 2022; Publicado: Septiembre 2022.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar algunos factores biológicos e histológicos asociados con la supervivencia de hembras caninas con neoplasias mamarias. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio epidemiológico basado en las historias clínicas de 72 hembras caninas diagnosticadas con neoplasias mamarias. Se evaluaron asociaciones entre las características de las hembras, el estatus reproductivo, presencia de partos, tiempo de supervivencia posquirúrgica (m) y la evolución final de las caninas. Para el análisis estadístico de la supervivencia se usaron tablas de vida y el estimador Kaplan-Meier. **Resultados.** Las hembras evaluadas eran nulíparas (65.28%), con edad promedio de 9.53±3.07 años, peso variable entre 1.5 y 49.1 kg (mediana 10.5 kg). La tasa de incidencia en mortalidad fue de 0.06 casos/paciente/mes (50 muertes/827.1 mes de seguimiento). El 37.50 % de las hembras caninas con neoplasia mamaria sobrevivió, el 15.28% fueron sometidas a eutanasia y el 30.56% murió. El riesgo de morir fue de 60.5 casos/1.000 hembras/mes y la probabilidad de supervivencia postquirúrgica en meses fue 30.36%. La supervivencia posquirúrgica general se asoció a la edad, tamaño y estado reproductivo de las hembras; junto con tamaño, subtipo, malignidad y clasificación TNM del tumor ($p < 0.05$). **Conclusiones.** Para garantizar la supervivencia de las hembras caninas con neoplasia mamaria es necesario realizar un diagnóstico precoz por medio de examen físico minucioso y citología, la extracción quirúrgica cuando sea necesario y la consulta oportuna. Variables predictivas de supervivencia incluyen la edad, el estado reproductivo de los animales y el tamaño del tumor.

Palabras clave: Cáncer mamario; factores biológicos; factores reproductivos; supervivencia (*Fuente: CAB*).

ABSTRACT

Objective. To evaluate selected biological and histological factors associated with the survival of female dogs with mammary neoplasms. **Materials and methods.** An epidemiological study was performed based on the medical records of 72 female dogs diagnosed with mammary neoplasms. Associations between the characteristics of the female dogs, their reproductive status, the presence of parturition, the post-surgical survival time (m), and the final outcomes of the individual dogs were evaluated. Life tables and a Kaplan-Meier estimator were used for the statistical analysis of survival.

Como citar (Vancouver).

Duque-Velasco M, Romero MH. Supervivencia en hembras caninas con neoplasia mamaria. Rev MVZ Córdoba. 2022; 27(3):e2359. <https://doi.org/10.21897/rmvz.2367>



©El (los) autor (es) 2022. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

Results. The female dogs evaluated were nulliparous (65.28%), with a mean age of 9.53 ± 3.07 years and a weight varying between 1.5 and 49.1 kg (median 10.5 kg). The mortality incidence rate was 0.06 cases/patient/month (50 deaths/827.1 months of follow-up). Of the female dogs with mammary neoplasia, 37.50% survived, 15.28% were euthanized, and 30.56% died. The risk of death was 60.5 cases/1,000 female dogs/month, and the probability of post-surgical survival in months was 30.36%. Overall post-surgical survival was associated with the age, size, and reproductive status of the female dogs, along with size, subtype, malignancy, and TNM classification of the tumor ($p < 0.05$).

Conclusions. To ensure the survival of canine females with mammary neoplasia, early diagnosis by thorough physical examination and cytology, surgical removal when necessary, and timely consultation are imperative. Variables that are predictive of survival include the age and reproductive status of the animals and the size of the tumor.

Keywords: Mammary cancer; biological factors; reproductive factors; survival (*Source: CAB*).

INTRODUCCIÓN

Algunas de las relaciones que se abordan en el contexto social son las establecidas entre los humanos y los animales de compañía, por su estrecho contacto afectivo y emocional (1). La preocupación de los propietarios por sus mascotas ha fortalecido la tenencia responsable, la demanda de servicios veterinarios y el interés por el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades que los afecta (1,2).

En la actualidad, se estima que uno de cada cuatro perros mayores de dos años muere de cáncer (3). Las principales neoplasias en orden de frecuencia son las de localización cutánea. En segundo lugar, le siguen los tumores mamarios que son los más frecuentes en hembras de edad avanzada, con una prevalencia que varía según cada región estudiada. Por ejemplo, en estudios realizados en Dinamarca y Suiza entre 2005–2008 y 1955–2008 se reportó respectivamente (4,5) una prevalencia de 28 y 18.09%; mientras que en Colombia la Universidad de Antioquia en 2007 y la Universidad Nacional de Colombia en 2012, presentaron reportes de 14.64% (6) y 17.81%, entre todas las neoplasias (7). El cáncer de mama representa un problema importante en la medicina veterinaria, debido a la mortalidad de los pacientes causada por diseminación tumoral. Este comportamiento ayuda a reafirmar la importancia del diagnóstico histológico de este tipo de masas, que requiere fundamentalmente de personal calificado, con entrenamiento especializado y detección temprana, sin negar la existencia de una relación directa entre diagnóstico y pronóstico a corto plazo (8). Además, en las últimas décadas los avances en el tratamiento del cáncer de mama 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 de vida y la esperanza de vida (9,10).

Se han identificado similitudes entre los cánceres de mama en humanos y los tumores de la glándula mamaria canina, donde se destacan la predominancia hormonal en el desarrollo, las características histológicas, los patrones de expresión de algunos marcadores moleculares y un curso clínico impredecible (7). Por esta razón en la actualidad, el perro se considera un modelo biológico experimental útil para el estudio de la enfermedad neoplásica en los humanos, no solo a nivel clínico y patológico, sino en cuanto al pronóstico y la esperanza de vida después del tratamiento (1). Se ha encontrado que el pronóstico y tasa de supervivencia son similares a lo observado en mujeres con cáncer de mama (11).

La histología es el método diagnóstico más importante para clasificar y proporcionar información pronóstica de la supervivencia 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 (3). Por lo anterior, el objetivo de la presente investigación es evaluar algunos factores biológicos e histológicos asociados con la supervivencia de hembras caninas con neoplasias mamarias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestras y seguimiento. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Uso Animal de la Universidad de Caldas, Colombia. En él se evaluaron 72 hembras caninas diagnosticadas

con neoplasmas mamarios entre enero de 2008 y abril de 2018. Todas las pacientes fueron sometidas a mastectomía quirúrgica como opción de tratamiento. Los tumores mamarios se clasificaron de acuerdo a los criterios histológicos de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de tumores mamarios caninos. Los criterios de inclusión fueron: historia clínica completa con hemograma y exámenes prequirúrgicos, confirmación de cirugía mamaria y solicitud de biopsia tumoral, reporte del diagnóstico histopatológico del tumor mamario realizado por un médico veterinario patólogo en el Laboratorio de Patología Animal de la Universidad de Caldas (94.34%), historial reproductivo y seguimiento de supervivencia durante al menos veinticuatro [24] meses postquirúrgicos.

Los datos de los pacientes se obtuvieron mediante entrevistas telefónicas con los propietarios y mediante la revisión de las historias clínicas disponibles en el Hospital Veterinario Diego Villegas Toro de la Universidad de Caldas. La supervivencia posquirúrgica general (SPG) se calculó y caracterizó como el tiempo desde la extirpación del tumor hasta la fecha de muerte del animal / eutanasia debido a causas relacionadas con el tumor y / o al final del estudio (m); así como la evolución final del paciente (sobreviviente, muerte por causas no relacionadas con la enfermedad mamaria, eutanasia).

Variables evaluadas. Las variables evaluadas fueron: a) condición corporal según el sistema de clasificación propuesto por Tvarijonaviciute et al (12), b), edad de consulta (años), raza de acuerdo con la categorización de la "Federation Cynologique Internationale for pedigree dogs worldwide" (FCI) del año 2013, tamaño y peso del paciente (enanos < de 5 kg o menos; pequeños entre 5 y 14 kg; medianos entre 14 y 25 kg y grandes entre 25 y 50 kg), estatus reproductivo (entera, castrada), paridad (núlpara o múltipara), tipo de tumor (benigno y maligno), tamaño del tumor, clasificación histológica del carcinoma, número total de glándulas mamarias afectadas y clasificación TNM.

Análisis estadístico. El análisis de la información se realizó con el programa estadístico STATA versión 13.1 (College Station, Texas, EU). Se hizo el análisis descriptivo de las variables categóricas. Se evaluó la distribución normal de las variables por medio de la prueba Shapiro-Wilk. Las curvas de SPG se elaboraron mediante

el método de Kaplan-Meier y las diferencias en el tiempo de SPG entre los pacientes y las variables de estudio se evaluaron usando la prueba de Log-rank. Para todos los análisis se consideró un nivel de significancia estadística del 95%, $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Datos clínicos e histológicos. La edad media de las hembras caninas fue 9.53 ± 3.07 años (rango: 2-16 años); otras características clínicas e histológicas de las muestras se presentan en la tabla 1. Los parámetros clínicos y de química sanguínea se encontraron en los rangos considerados como normales para la especie canina.

Tabla 1. Algunas características descriptivas de las hembras caninas y generales de las neoplasias mamarias.

	Variable	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Tamaño	Enano < 5 kg	10	13.89
	Pequeño 5-14 kg	29	40.28
	Mediano 14-25 kg	9	12.5
	Grande 25-50 kg	19	26.39
Estatus Reproductivo	Enteras	34	47.22
	Castradas	30	41.67
Paridad	Núlpara	47	65.28
	Múltiples partos	24	33.34
Tipo de tumor	Benigno	14	19.44
	Maligno	39	54.17
Afectación de glándulas mamarias	Invasión única	21	29.17
	2 glándulas	19	29.39
	3 glándulas	6	8.33
	4 glándulas	9	12.50
	5 glándulas	5	6.94
	6 glándulas	2	2.78
	7 y 8 glándulas	1	1.39
Estadios tumorales y Clasificación TNM	Estadio III (T3N0M0)	18	25.00
	Estadio I (T1N0M0)	15	20.83
	Estadio II (T2N0M0)	13	18.06
	Estadio IV (T3N1M0)	10	13.89
	Estadio IV (T2N1M0)	6	8.33
	Estadio IV (T1N1M0)	3	4.17

Se analizaron 53 cortes de tumores mamarios de las 72 hembras estudiadas. El tamaño del eje mayor de las masas tumorales varió entre 0.5 a 15 cm, con una mediana de 4.15 cm y un IQR de 3 cm; predominaron los tumores malignos

(tamaño: 0.5 a 11 cm, media de 4.64 cm), comparados con los benignos (tamaño: 2 y 8 cm, media de 5.54 cm). Los tumores benignos más frecuentes fueron diferentes tipos de adenoma (50.01%; n=7), adenosis (7.14%, n=1) y otros (7.14%, n=1), mientras que los tumores malignos más comunes fueron el carcinoma (79.49%, n=31) y el tumor mixto (7.69%, n=3). Con relación a los carcinomas, predominó el tipo tubular (41.94%, n=13), seguido del papilar (16.13%, n=5).

Evaluación de la supervivencia posquirúrgica.

Al final del estudio el 37.50 % (n=27) de las hembras caninas con neoplasia mamaria estaban vivas, el 15.28% (n=11) recibió eutanasia (72.73% por causas asociadas a la enfermedad neoplásica) y el 30.56% (n=22) murió; el 16.67% (n=12) no registró esta información. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad mamaria neoplásica fue de 3.5 m; la mediana de la SPG fue de 18.5 m. La tasa de mortalidad fue de 0.06 casos/paciente/mes (50 muertes/827.1 mes de seguimiento). El riesgo de morir fue de 60.5 casos/1.000 hembras/mes y la probabilidad de SPG fue de 30.36 m.

La Figura 1A muestra la relación entre la SPG en meses de 56 hembras caninas y la tasa de mortalidad al final del estudio. Se observa que la mortalidad de las hembras aumentó con el tiempo de seguimiento y, por tanto, disminuyó la probabilidad de SPG. Durante los 30 días iniciales de seguimiento se registró una tasa de mortalidad de 14.28% (n=8), que representa una disminución de la probabilidad de SPG del 85.71%. Para la mitad del período de seguimiento (mes 12), el 44.64% (n=25) de las hembras había muerto; al final del estudio la probabilidad de SPG fue de 30.36% (n=17).

La Figura 1B analiza la SPG de acuerdo con el tipo de neoplasia mamaria (benigna/maligna). En el primer mes postquirúrgico, la probabilidad de SPG para las hembras con neoplasias malignas fue 78.79% (n=7 muertes), mientras que en el mismo periodo de tiempo en el grupo de perras afectadas con neoplasias benignas solo ocurrió una muerte (SPG= 90.91%). La probabilidad de SPG al final del período de seguimiento, fue mayor en caninas afectadas por neoplasias mamarias malignas (36.36%, n=12 Vs 9.09%, n=1).

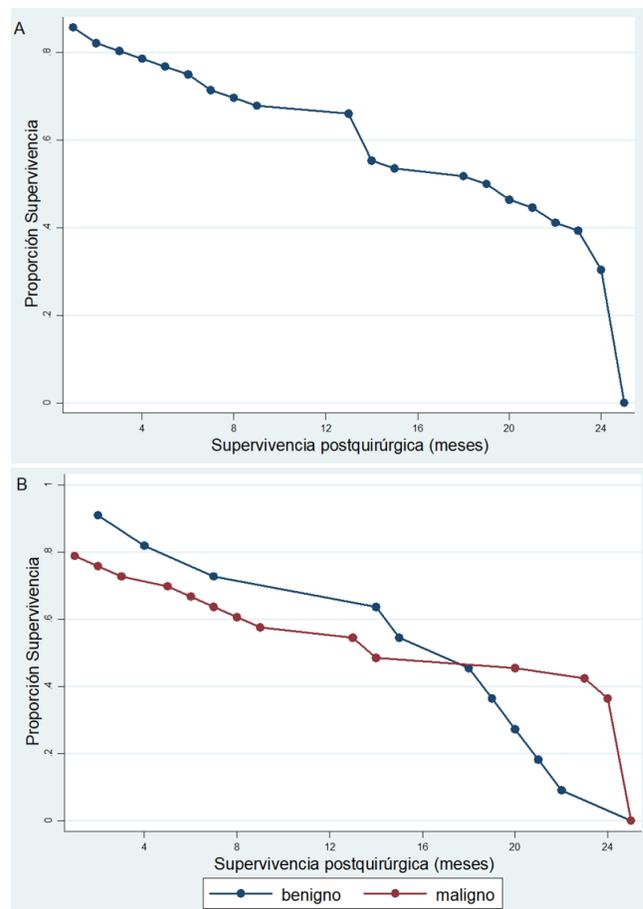


Figura 1. A: Tabla de Vida de Supervivencia postquirúrgica general en meses para las hembras con neoplasia mamaria durante el seguimiento. B: Tabla de Vida de la Supervivencia postquirúrgica en meses de acuerdo a la clasificación de neoplasia mamaria (benigna/maligna) en hembras caninas.

Al medir la SPG se encontraron diferencias entre las hembras según la clasificación histopatológica (tipo) de carcinoma, la clasificación TNM (estadificación) y el tamaño de la neoplasia (longitud en centímetros). La clasificación histopatológica (tipo) del carcinoma permitió observar que la supervivencia posquirúrgica fue mayor en las perras con diagnóstico histopatológico de carcinoma tipo complejo (24 meses), en comparación con las afectadas por el tipo tubular (19 meses) y el tipo mixto (1 mes) ($p=0.036$), aspecto que está asociado con mayores tasas de mortalidad (Figura 2A).

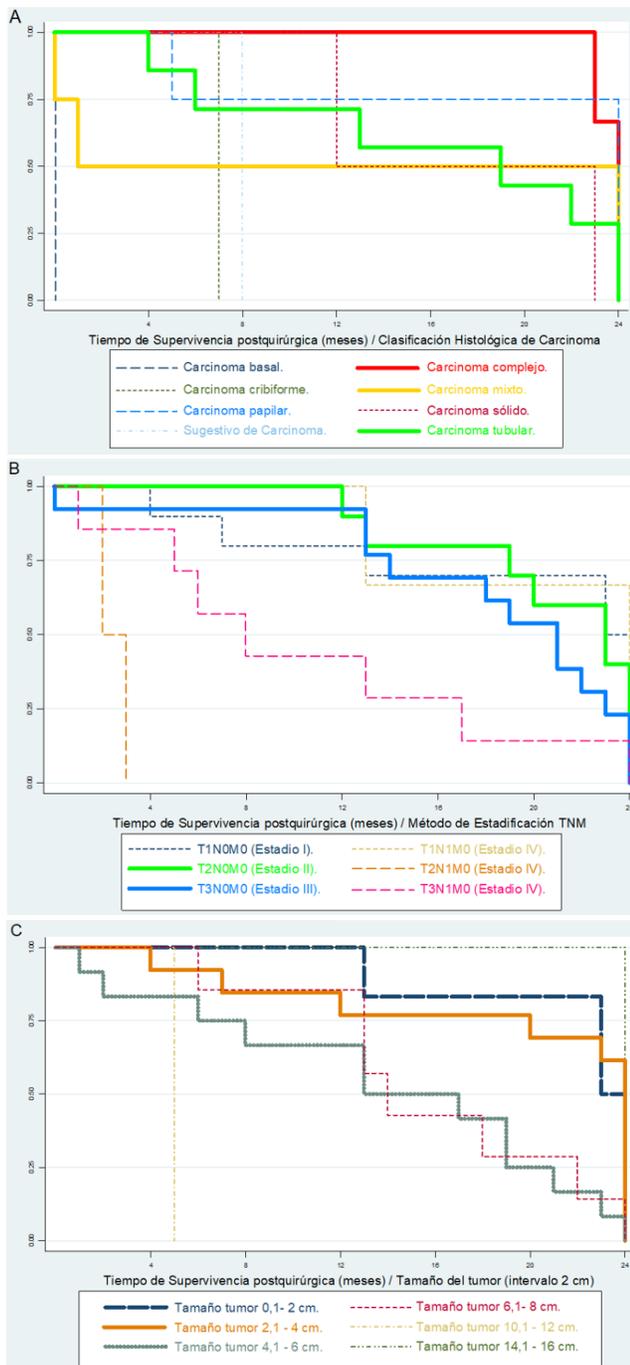


Figura 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. A: Análisis de supervivencia y su relación con el tipo de carcinoma. B: Análisis de supervivencia y su relación con la clasificación TNM en hembras caninas con neoplasia mamaria. C: Análisis de supervivencia y su relación con el tamaño de la neoplasia (rango de 2 cm).

Situación similar ocurrió con el método de estadificación TNM y el tiempo medio de SPG, ya que en hembras afectadas con neoplasias de

estadio T3N1M0 (estadio IV) el tiempo medio de supervivencia posquirúrgica fue inferior (8 meses) que al encontrado en hembras caninas con T2N0M0 (estadio II) (23 meses) ($p= 0.000$). También se pudo observar que el tiempo fue menor en hembras con T2N1M0 (estadio IV) (2.5 meses) en comparación con perras con T3N0M0 (estadio III) cuya supervivencia promedio fue de 18.16 meses (mayor) (Figura 2B). Con respecto al tamaño de las neoplasias (longitud del eje mayor) teniendo en cuenta rangos de longitud en intervalos de 2 centímetros, se encontró que las pacientes con neoplasias de longitud entre 2.1-4 cm tenían una mayor supervivencia al final del periodo de seguimiento (21.83 meses), comparadas con hembras afectadas con neoplasias mamarias de mayor tamaño ($p= 0.0011$) (Figura 2C).

Las hembras con tumores benignos fueron diagnosticadas a los 96 m de edad, mientras que aquellas con neoplasias malignas a los 120 m de edad. Las hembras con una glándula mamaria afectada presentaron una GFR mayor (21 m; $p= 0.00$), comparadas a las pacientes con dos, tres (20.33 m) y cuatro (14.67 m) glándulas afectadas. Así mismo, las hembras nulíparas presentaron una SPG mayor (23 meses; $p = 0.019$), que las pacientes que reportaron entre 1 y 3 partos (15.70 m) y > 4 partos (6.67 m). En el mes 23, el 50% de las hembras nulíparas aún estaban vivas, mientras que en el mes 6 postquirúrgico, el 50% de las caninas con > 4 partos habían muerto.

DISCUSIÓN

La edad de las hembras caninas es considerada un factor de riesgo importante de susceptibilidad al cáncer (13). En este estudio, la edad promedio de las pacientes al momento de la consulta fue 9.53 años, lo que concuerda con otros autores (14,15). Así mismo, respalda la noción de que el cáncer de mama canino es una enfermedad de aparición tardía con una letalidad moderada (3), explicado tal vez porque las células de los caninos viejos han pasado más ciclos celulares y han estado expuestos a factores carcinógenos por un tiempo más largo, que las células de los animales jóvenes (16). Además, se ha observado que con la edad, los casos de neoplasias mamarias en caninas son paralelos a medida que aumenta, especialmente en el caso de neoplasias malignas en hembras mayores de 7 años de edad (14).

Hay estudios que demuestran la influencia de un componente genético en la susceptibilidad a la neoplasia, sin embargo, la contribución sobre la expresión de receptores, proteínas y marcadores moleculares de este tipo de tumores ha sido valiosa principalmente en el pronóstico y la supervivencia (17). En un estudio sueco que se realizó con más de 80.000 perras aseguradas, se encontró que la predisposición de ciertas razas puede desempeñar un papel, ya que las razas grandes que desarrollan tumores mamarios pueden tener un pronóstico más reservado, que las razas pequeñas (18). No obstante, en este estudio se encontró que las pacientes de tamaño pequeño presentaron neoplasias mamarias con mayor frecuencia, aspecto que coincide con otros autores (17,19).

Varios estudios sugieren que el riesgo relativo para el desarrollo de tumores mamarios aumenta de acuerdo con el número de ciclos estrales de la paciente (20). Se han identificado algunas asociaciones entre la edad, la castración y el efecto hormonal mamario reproductivo en caninas con tumores de mama, donde se infiere que si la castración se hace en una edad avanzada, existe mayor riesgo de presentación de tumores malignos (21). No obstante, investigaciones advierten que la esterilización a edades adultas (cuando el tumor aparece clínicamente), no parece tener valor preventivo frente al cáncer de mama, pero sí previene la aparición de tumores benignos y de patologías uterinas y ováricas (hiperplasia endometrial quística, piometras, hematomas, mucómetras, hidrómetras y tumores ováricos) (22,23).

En el presente estudio se evidenció que el 65.28% de las hembras caninas con neoplasia mamaria eran nulíparas. En caninos se ha observado una mayor incidencia de neoplasias mamarias en hembras nulíparas o con pocas camadas, en comparación con las hembras que han tenido camadas numerosas (24), o que han sido empleadas de forma intensiva para la cría desde una temprana edad (25). Así mismo, otros estudios demuestran que el número de camadas disminuye cuando las hembras caninas tienen más de 7 años, por ello la edad podría estar influenciando también el desarrollo de tumores mamarios (19,26). En este estudio, las hembras caninas nulíparas presentan una SPG mayor, que contradice lo reportado por Sirven (17), quien encontró que el desarrollo o no de gestaciones y el número de éstas, no favorece el establecimiento de un pronóstico.

Varios estudios reportan una mayor mortalidad en hembras caninas con diagnóstico de neoplasia mamaria maligna (15). No obstante, en este estudio la SPG al final del seguimiento fue mayor en las hembras caninas con neoplasias malignas (36.36%, n=12) versus las hembras caninas afectadas por neoplasias benignas (9.09% n=1), probablemente debido al profundo interés que suscitan las hembras afectadas por neoplasias malignas para el tratamiento de seguimiento y al escaso número de perras con neoplasias benignas evaluadas en el seguimiento, resultados discordantes con los reportados por Pedraza-Ordoñez et al (27), Cruz Amaya et al (15) y Salas-Araujo et al (19), pero concuerdan con lo descrito por Waters et al (3), quienes en un estudio prospectivo de cohorte no encontraron evidencia de que el cáncer de mama presentara un impacto adverso a la longevidad de las hembras caninas. Así mismo, otros estudios han identificado que el grado histológico del tumor mamario, es un predictor independiente de los tiempos de supervivencia de caninos con neoplasias mamarias malignas, porque los criterios histológicos podrían ser demasiado estrictos y podrían llevar a una sobreestimación de la malignidad (28). De manera adicional, se presentan diferencias en las características patológicas y el comportamiento biológico entre los carcinomas, así como las diferencias intraobservador en los estudios, que pueden afectar los resultados (29).

También se han identificado algunos parámetros que, en conjunto, pueden ofrecer indicadores significativos de supervivencia, como es el caso del impacto en el pronóstico y supervivencia libre de enfermedad en hembras afectadas por neoplasias mamarias cuando se caracteriza por la clasificación histopatológica, la estadificación tumoral, el grado histológico, y las características clínicas de la neoplasia y de las hembras caninas (6). En esta investigación, las pacientes con carcinoma mamario de tipo complejo, tubular y papilar sobrevivieron más tiempo en comparación con las hembras con carcinomas de tipo sólido y mixto, resultados discordantes con los presentados por Salas-Araujo et al (19), Sirven (17) y Gamazo (30). Esta discrepancia puede ser debido a la heterogeneidad del número de casos evaluados, la ubicación geográfica de los estudios y las diferencias biológicas de los tipos para predecir el pronóstico del paciente (31). No obstante, otros autores sugieren, que para garantizar un pronóstico más acertado, los médicos veterinarios requieren, además de

la clasificación tumoral, otros detalles como el inmunofenotipo y la expresión de receptores hormonales. Sin embargo, como desventajas se citan sus limitaciones de aplicabilidad en la práctica clínica diaria (6).

Al realizar el análisis de la asociación entre la SPG y el tamaño del tumor en este estudio, se evidenció que las pacientes con neoplasias de longitud entre 2.1-4 cm presentaron una SPG mayor al finalizar el seguimiento (21.83 meses). Salas-Araujo et al (19) señalan en su estudio que las pacientes con tumores menores a 2 cm tuvieron una supervivencia más larga que aquéllas que tuvieron tumores mayores a 6 cm, lo que permite considerar al tamaño del tumor como un factor pronóstico importante ($p=0.009$). Estos mismos resultados se han obtenido en estudios de cáncer de mama en mujeres, donde la mortalidad aumentó con el aumento del tamaño del tumor y por ende disminuyó la supervivencia de las pacientes (32).

Se concluye que para garantizar la SPG de las hembras caninas sospechosas de presentar neoplasia mamaria, es vital que el médico veterinario realice un examen físico minucioso y un diagnóstico precoz; la extracción quirúrgica en el caso que sea necesario y el respaldo de los propietarios para que realicen una consulta oportuna. No existe un consenso entre los autores sobre el orden de progresión de la malignidad al implementar los histotipos, lo cual representa una limitación para los estudios de pronóstico. No obstante, la evaluación histológica sigue siendo la mejor opción para el diagnóstico de tumores mamarios caninos y variables predictivas de supervivencia que incluyen la edad de los animales, el estado reproductivo de las hembras y el tamaño del tumor.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Rodríguez B, Ortiz L, Garzón Alzate A, Gómez L, Vásquez Y. Valoración de la citología para el diagnóstico de tumores en caninos. *Rev Colomb Ciencias Pecu.* 2009; 22(1):42-53 <https://revistas.udea.edu.co/index.php/rccp/article/view/324349>
- Chau V. G, Chavera C. A, Perales R, Gavidia C. C. Frecuencia de neoplasias en glándula mamaria de caninos: Estudio retrospectivo en el Periodo 1992-2006 en la ciudad de Lima, Perú. *Rev Investig Vet Del Perú.* 2013; 24:72-77. <https://doi.org/10.15381/rivep.v24i1.1663>.
- Waters DJ, Kengeri SS, Maras AH, Suckow CL, Chiang EC. 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. *Vet J.* 2017; 224:25-37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.05.006>.
- Brønden LB, Nielsen SS, Toft N, Kristensen AT. Data from the Danish Veterinary Cancer Registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet Rec.* 2010; 166:586-590. <https://doi.org/10.1136/vr.b4808>.
- Caicedo J, Iregui C, Cabarcas M, Acosta B. Estudio comparativo de la frecuencia de tumores mamarios según sexo, edad y tipo histológico en caninos y humanos en los Laboratorios de Patología Anatómica de la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá. *Rev Colomb Cienc Anim.* 2012; 5:37-46. <http://revistas.ut.edu.co/index.php/ciencianimal/article/view/124>
- Pecile A, Groppetti D, Ferrari R, Grieco V, Giudice C, Spediacci C, et al. Solitary and multiple simultaneous malignant epithelial mammary tumours in dogs: An explorative retrospective study. *Res Vet Sci.* 2021; 135:153-161. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.01.014>.

7. Ariyaratna H, Thomson N, Aberdein D, Munday JS. Chemokine gene expression influences metastasis and survival time of female dogs with mammary carcinoma. *Vet Immunol Immunopathol.* 2020; 227:110075. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2020.110075>.
8. Torres Vidales G, Eslava Mocha P. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia.* 2007; 11:99–110. <https://orinoquia.unillanos.edu.co/index.php/orinoquia/article/view/175>
9. Urra Palos M. Tumores de mama en perras como modelo de cáncer. Estudio de su casuística en el hospital veterinario de Zaragoza durante el curso 2011-2012. Universidad de Zaragoza: España; 2012. <https://zaguan.unizar.es/record/8944/files/TAZ-TFM-2012-761.pdf>
10. Andrew Novosad C. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clin Tech Small Anim Pract.* 2003; 18:107–109. <https://doi.org/10.1053/svms.2003.36625>.
11. Monteiro LN, dos Reis DC, Salgado BS, Cassali GD. Clinical significance and prognostic role of tumor-associated macrophages infiltration according to histologic location in canine mammary carcinomas. *Res Vet Sci.* 2021; 135:329–334. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.10.010>.
12. Tvarijonaviciute A, Martínez-Subiela S, Cerón Madrigal J. Métodos para medir el grado de la obesidad en perros: Entre la física y la bioquímica. *An Vet Murcia.* 2008; 24:17–30. <https://revistas.um.es/analesvet/article/view/69001>
13. Elgue V, Piaggio J, Amaral C, Pessina P. Factores asociados a la presentación del tipo de cáncer en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de Uruguay. *Veterinaria.* 2012; 48(187):25–30. <https://www.revistasmvu.com.uy/index.php/smvu/article/view/202/132>
14. Nuñez -Ochoa L, Montes de Oca-Acosta A. Frecuencia de neoplasias de glándula mamaria en perras con diagnóstico citológico. *Rev Científica FCV-LUZ.* 2012; 22:426–31. <https://fmvz.unam.mx/fmvz/secretarias/general/articulos/52.pdf>
15. Cruz Amaya J, Eraso Acosta M, Pedraza Ordoñez F. Clinical prognosis and biological factors associated with survival in canines affected by breast neoplasms. *Rev CES Med Vet y Zootec.* 2015; 10:170–8. <https://revistas.ces.edu.co/index.php/mvz/article/view/3650>
16. Perez Alenza MD, Peña L, del Castillo N, Nieto AI. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. *J Small Anim Pract.* 2000; 41:287–291. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2000.tb03203.x>.
17. Pastor Sirvent N, Sirvent N. Correlación de factores pronóstico clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos en tesis doctoral lesiones neoplásicas mamarias malignas en la especie canina. Universidad de Extremadura: España; 2015. <http://hdl.handle.net/10662/3835>
18. Egenvall A, Bonnett BN, Öhagen P, Olson P, Hedhammar Å, Euler H von. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev Vet Med* 2005; 69:109–127. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2005.01.014>
19. Salas-Araujo YJ, Aburto E, Alonso R, Márquez-Alvarado AA, Corona-Monjaras H, Romero-Romero L. Association of histological features with potential risk factors and survival in canine mammary tumors. *Vet México OA.* 2016; 3(1):359. <https://doi.org/10.21753/vmoa.3.1.359>.
20. Ochoa Amaya J, LN PC, KA CA. Carcinoma complejo de glándula mamaria, acantoma queratinizante infundibular y mastocitoma tipo 3 en un canino. *Rev MVZ Córdoba.* 2009; 14(3):1844–1855. <https://doi.org/10.21897/rmvz.345>
21. Itoh T, Uchida K, Ishikawa K, Kushima K, Kushima E, Tamada H, et al. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. *J Vet Med Sci.* 2005; 67:345–347. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.345>.

22. Morris JS, Dobson JM, Bostock DE, O'Farrell E. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. *Vet Rec.* 1998; 142:656–658. <https://doi.org/10.1136/vr.142.24.656>
23. Kristiansen VM, Peña L, Díez Córdova L, Illera JC, Skjerve E, Breen AM, et al. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with mammary carcinomas: A randomized controlled trial. *J Vet Intern Med.* 2016; 30:230–241. <https://doi.org/10.1111/jvim.13812>
24. Borge KS, Børresen-Dale AL, Lingaas F. Identification of genetic variation in 11 candidate genes of canine mammary tumour. *Vet Comp Oncol.* 2011; 9:241–250. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00250.x>.
25. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, Welle M, Meier D, Lott G, et al. The Swiss canine cancer registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J Comp Pathol.* 2015; 152:161–171. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.02.005>
26. Gavrilovic BB, Andersson K, Linde Forsberg C. Reproductive patterns in the domestic dog - A retrospective study of the Drever breed. *Theriogenology.* 2008; 70:783–794. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2008.04.051>.
27. Pedraza-Ordoñez F, Ferreira-De-La-Cuesta G, Murillo-Menjura S. Análisis retrospectivo de 124 casos de neoplasia mamaria en caninos de la ciudad de Manizales. *Vet y Zootec.* 2008; 2(2):21–28. <http://vip.ucaldas.edu.co/vetzootec/downloads/v2n2a02.pdf>
28. Rasotto R, Berlato D, Goldschmidt MH, Zappulli V. Prognostic significance of canine mammary tumor histologic subtypes: An observational cohort study of 229 cases. *Vet Pathol.* 2017; 54:571–578. <https://doi.org/10.1177/0300985817698208>
29. Yoshimura H, Nakahira R, Kishimoto TE, Michishita M, Ohkusu-Tsukada K, Takahashi K. Differences in indicators of malignancy between luminal epithelial cell type and myoepithelial cell type of simple solid carcinoma in the canine mammary gland. *Vet Pathol.* 2014; 51:1090–1095. <https://doi.org/10.1177/0300985813516637>
30. Gamazo A. Aspectos comparativos entre el cáncer mamario humano y canino con especial referencia al cáncer mamario inflamatorio: grado histológico de malignidad, mecanismos endocrinos e interleucinas. Universidad Complutense de Madrid: España; 2016. <https://eprints.ucm.es/id/eprint/38382/1/T37499.pdf>
31. Varallo G, Gelaleti G, MaschioSignorini L, Moschetta M, Lopes J, De Nardi A, et al. Prognostic phenotypic classification for canine mammary tumors. *Oncol Lett.* 2019. 18(6):6545-6553. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11052>
32. Yu K-D, Jiang Y-Z, Chen S, Cao Z-G, Wu J, Shen Z-Z, et al. Effect of large tumor size on cancer-specific mortality in node-negative breast cancer. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87:1171–1180. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.07.023>.