
TUMORES DE GLÁNDULA MAMARIA EN CANINOS

MAMMARY GLAND TUMORS IN DOGS

*SÁNCHEZ CUERVO, Fabián Rodrigo¹
GUARÍN PATARROYO, Camilo Ernesto²*

RESUMEN

La glándula mamaria, con excepción de la piel, es el sitio más común para la presentación de neoplasias en hembras; constituye entre el 25 y el 50 % de la presentación en general de estas y el 82 % de las del tracto reproductivo. Es el tumor maligno más común y de estos, aproximadamente un 50 % son benignos y el otro 50 % son malignos. Se presentan más en hembras (97 – 100 %) que en machos (0 – 3 %) y son más susceptibles hembras no ovariectomizadas (OVH) en edad avanzada, con una mayor presentación en las glándulas caudales, porque presenta mayor número de células sensibles a la transformación tumoral.

La OVH temprana tiene un efecto protector para el desarrollo de la tumorigénesis; si se realiza después de los dos años y medio de vida este efecto protector es casi nulo. El método diagnóstico de elección es el estudio histopatológico, ya que muchas personas (propietario, estudiantes y médicos veterinarios) al observar la masa mamaria, la diagnostican inmediatamente como un tumor mamario, sin estudios previos (en especial histopatológicos). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, excepto para los carcinomas inflamatorios, dicho procedimiento resulta curativo en un 50 % de los pacientes con tumores de mama malignos. Por último, el pronóstico depende de la estadificación tumoral según la clasificación

¹Médico Veterinario, Esp. M.Sc. (c)
Facultad de Ciencias Agrarias
Fundación Universitaria Juan de
Castellanos
Correspondencia:
fsanchez@jdc.edu.co

²Médico Veterinario, Esp. M.Sc.
Facultad de Ciencias Agrarias
Fundación Universitaria Juan de
Castellanos

Recibido: 22/10/2013
Aceptado: 22/07/2014

por la Organización Mundial para la Salud (OMS). El objetivo de este, es realizar una revisión bibliográfica referente a etiología, examen clínico, diagnóstico, clasificación y tratamientos utilizados tradicionalmente en neoplasias de la glándula mamaria.

Palabras claves: *etiología, histopatología, neoplasia, tumorogénesis*

ABSTRACT

The mammary gland, except for the skin, is the most common site for presentation of neoplasms in females; It is between 25 and 50 % of the overall presentation of these cases and 82 % of the reproductive tract. It is the most common malignant tumor and of these, about 50 % are benign and 50% are malignant. This is more common in females (97-100 %) than in males (0-3 %) and no hysterectomized elder females are more susceptible with increased caudal glands presentation, because it has more number of cells sensitive to tumor transformation.

Early hysterectomy has a protective effect for the development of tumorigenesis; if performed after two and a half years of life this protective effect is almost null. The diagnostic method of choice is the histopathological study, as many people (owner, students and veterinarians) at observing the breast mass, immediately diagnose as a breast tumor, without previous studies (especially pathological). The treatment of choice is surgical resection, except for inflammatory carcinomas, this procedure is curative in 50 % of patients with malignant breast tumors. Finally, the prognosis depends on the tumor stage as classified by the World Health Organization (WHO). The aim of this is to perform a literature review concerning etiology, clinical examination, diagnosis, classification and treatment traditionally used in the mammary gland neoplasms.

Key words: *etiology, histopathology, neoplasia, tumorigenesis*

INTRODUCCIÓN

Una neoplasia es un crecimiento descontrolado de las células cuando falla uno de los mecanismos de control del ciclo celular, está caracterizado porque, las células neoplásicas escapan de los límites normales de la división celular, llegan a ser independientes de estimuladores externos de crecimiento y factores inhibitorios, y pierden su susceptibilidad a señales apoptósicas, esto resulta en un desbalance entre la división celular y la muerte celular y un aumento neto en el tamaño del tumor (Zachary & McGavin, 2012).

Las neoplasias en general, incluyendo las variedades benignas y malignas difieren de otros tipos de crecimiento tisulares en al menos cuatro aspectos: no tienen un fin determinado, lo cual significa que no tienen una utilidad determinada para el huésped; tienden a ser atípicos, es decir, que sus patrones microscópicos y sus células individuales son estructuralmente y funcionalmente anormales, en diferentes grados; tienden a ser autónomos, esto es, pretenden escapar de los controles que regulan el crecimiento; y tienden a ser agresivos (Leonart *et al.*, 2000).

Si bien todos los cánceres presentan un crecimiento rápido e indefinido, existen distintas formas de crecimiento que conllevan diferente agresividad. Algunos tumores tienen un crecimiento excrecente sobre la superficie cutánea o hacia la luz de diversas cavidades o conductos corporales.

Según Sánchez (2005), Hermo *et al.*, (2005) y Bergman (2007), las masas mamarias son una de las principales causas de consulta en la clínica de pequeños animales, siendo la primera del sistema reproductivo; sin embargo, se presenta constantemente la confusión de dicho diagnóstico, ya que muchos médicos veterinarios, los diagnostican con prontitud sin realizar exámenes previos (en especial histopatología) y sin tener en cuenta los diagnósticos diferenciales. El canino es una de las especies que presenta con mayor frecuencia este tipo de neoplasia y comparativamente, con tumores de otro origen son el segundo tipo después de aquellas que afectan la piel (Benjamín *et al.*, 1999); constituye entre el 25 y el 50 % de estas en general y representan el 82% de las del tracto reproductivo (Gobello & Corrada, 2001) como el tumor maligno más común en esta especie (Page, 2001).

En cuanto a la edad de presentación, se debe tener en cuenta que los tumores de mama son raros antes de los dos años, manifestando un leve incremento a partir de los cuatro años y una formación acelerada entre los seis y diez años (Ferguson 1985; Nelson & Couto, 2010). Adicionalmente el 90 % de casos son en hembras no castradas, lo que demuestra una gran influencia el factor hormonal en la carcinogénesis (Trigo, 1998). Por otro lado se consideran, de igual manera, como factores etiológicos otros factores como: crecimiento, nutricionales y genéticos.

Diferentes estudios demuestran cierta

predisposición racial para la presentación de tumores de mama, los que incluye razas puras y mestizos, indicando la presentación de un mayor riesgo en estos, para el desarrollo de dicha patología. Por otra parte las glándulas mamarias caudales son más susceptibles que las craneales, para la manifestación del cáncer mamario, esto por la mayor cantidad de tejido mamario susceptible a dichos cambios patológicos. En cuanto a la clasificación de los tumores de mama, son diversos los criterios de clasificación que reporta la literatura, no obstante, Torres & Eslava (2007), reportan que los más aceptados se basan sobre la clasificación histológica y una clasificación clínica. Es necesario tener en cuenta, que el 50% de los tumores son benignos, siendo el más común el fibroadenoma (o tumor mixto benigno) y el otro 50 % son malignos (Meuten, 2002; Novosad, 2003; Bergman, 2007); resultado similares han obtenido otros autores, es el caso de Im *et al* (2013) encontrando un 51.7 % de tumores malignos de un total de 648 tumores mamarios en Corea entre los años 2008 y 2011.

Es necesario tener en cuenta que el examen clínico es la base de dicha pirámide, el cual debe realizarse de una manera sistémica y detallada del paciente en general y no emitir diagnósticos a la ligera sin realizar pruebas de histopatología. Es así como se asume que, al observar una paciente con una masa mamaria, no se debe diagnosticar clínicamente como tumor de mama, ya que se deben tener en cuenta los diagnósticos diferenciales y los resultados de patología (Sánchez, 2005).

El objetivo de este estudio es realizar una revisión bibliográfica referente a etiología, examen clínico, diagnóstico, clasificación y tratamiento, de las neoplasias de la glándula mamaria en caninos

CARACTERÍSTICAS GENERALES

El cáncer, es una neoplasia caracterizada por el crecimiento incontrolado de células anaplásicas (cambio de la estructura celular), los que tienden a invadir el tejido circunscrito y en el caso de los tumores malignos, hace metástasis (diseminación de células cancerosas), a puntos distantes del organismo, igualmente se puede definir como el comportamiento anormal de un grupo de células que crecen descontroladamente y se multiplican rápidamente en cualquier tejido del organismo (Nicol *et al.*, 2002).

Del total de los tumores de glándula mamaria, aproximadamente el 50 % son tumores benignos y el otro 50 % representan tumores malignos y de estos el 50 % tiende a sufrir metástasis (Ferguson, 1985; Ehrhart, 2001). Por otro lado, para Gobello & Corrada (2001) del 50 al 60 % de los tumores en glándula mamaria son benignos y el restante 40 o 50 % representan tumores malignos. La incidencia de las neoplasias mamarias en hembras representan entre el 97 % y el 100 % y en los machos de un 0 a un 3 %, del total de los tumores mamarios (Ferguson, 1985). Asimismo, se tiene que de cada 100.000 pacientes, 162 a 198 exhiben alto riesgo para la presentación de este tipo de tumores (Page, 2001); por su cuenta, Morgan (1999) reporta que de cada 1000 pacientes 2 presentan cáncer mamario.

Se ha identificado que el mayor riesgo en la presentación de tumores mamarios está en caninos de 7 a 13 años de edad, pero se pueden presentar en casos excepcionales en individuos tan jóvenes como de dos años (Bostock, 1985; Graham & Myers, 2000), los cuales son raros, manifestando un leve incremento a partir de los cuatro años y una

formación acelerada entre los seis y diez años (Ferguson, 1985; Nelson & Couto, 2010).

En un estudio realizado por Ežerskytė *et al.*, (2011) encontraron que un 56 % del total de tumores estudiados estaban entre las edades de 5 a 10 años, un 40 % en pacientes mayores de 11 años y un 4 % en paciente entre 1 a 5 años, y en el 90 % de casos son en hembras no castradas, lo que demuestra una gran influencia el factor hormonal en la carcinogénesis (Trigo, 1998).

Así, el riesgo de presentar neoplasias mamarias en pacientes con OVH antes del primer estro es del 0.5 %, con variaciones del 1 al 0.05 %, dependiendo del autor (Bergman, 2007); del 8 % después del primer estro y del 26 % en estros posteriores (Welch, 1997; Ehrhart, 2001; Sorenmo, 2003, Bergman, 2007; Ettinger & Feldman, 2007). Después de este periodo disminuye la protección dada por la OVH temprana al suprimir la producción de hormonas hipofisarias y, por ende, de las hormonas ováricas (Sorenmo, 2003).

Los tumores de glándula mamaria se presentan con mayor frecuencia en hembras (99 %) comparadas con los machos (1 %), en estos últimos, por lo general, son de características malignas (Rostami *et al.*, 1994). Para el caso de las hembras, el crecimiento tumoral es más común en las enteras (no ovario-histerectomizadas) comparadas con las no sometidas a tal práctica quirúrgica y la frecuencia se incrementa a medida que transcurren los celos o estros sin concepción, ya que el tejido mamario se ve expuesto a la

influencia hormonal propia de cada ciclo estral (Hellmen *et al.*, 1993). Waldron (2001), afirma que la incidencia de tumores de mama en caninos se incrementa 0.5 %, 8 % y 26 % dependiendo de si la ovariectomía esterilización se practica antes del primer, segundo o tercer estro, respectivamente.

Existe una gran controversia para demostrar si son más frecuentes los tumores mamarios en razas puras o en mestizos lo que está influenciado, de forma directa por parámetros como la localización geográfica de los animales estudiados y la preferencia de los propietarios por unas razas comparadas con otras. A pesar de lo anterior, existe cierta concordancia con respecto a la posible predisposición de razas como Springer Spaniels, Labrador, Cocker Spaniel, Pointer, Pastor Alemán, French Poodle, Maltes, Yorkshire y Dachshunds (Pérez Alenza *et al.*, 2000; Waldron, 2001; Sorenmo, 2003).

En una revisión de 2057 pacientes diagnosticadas con neoplasias mamarias, 9 razas (Mastín de los Pirineos, Pointer, Samoyedo, Terrier de Aireadle, Setter Inglés, Springer Spaniel, Cobrador de Labrador, Caniche miniatura/enano y Keshoond) presentaron un riesgo

mucho más elevado para el desarrollo de tumores de mama (Sorenmo, 2003). Otros autores reportan fuera de las anteriores, las siguientes razas de alto riesgo, entre las cuales se incluyen: Poodle, English Spaniel, Setter Inglés, Pointer, Fox Terrier, Boston Terrier, Cocker Spaniel (Gobello & Corrada, 2001) y un riesgo reducido para la presentación de neoplasias mamarias en el Boxer y Chihuahua (Page, 2001), junto con los Galgos y los Beagles (Morgan, 1999). Por otro lado, Rutteman (1990) (citado por Tavasoly *et al.*, 2013) reporta una mayor incidencia de carcinomas mamarios en perros de raza Dachshunds, Cocker Spaniel, Caniches de miniatura, Pastores Alemanes y perros de razas mixtas.

De acuerdo con la ubicación anatómica, las glándulas mamarias caudales son más susceptibles que las craneales (Bergman, 2007; Ežerskytė *et al.*, 2011), con un 60 % de presentación para las inguinales y un 27 % para las abdominales (Shafiee *et al.*, 2013), evidenciando gran presentación de tumores malignos en estas glándulas (Bostock & Owen, 1975) y se considera que esto se presenta por la mayor cantidad de tejido mamario susceptible a dichos cambios histológicos (Bostock & Owen, 1975; Trigo, 1998).

CLASIFICACIÓN

Son diversos los criterios de clasificación que reporta la literatura; sin embargo, Torres & Eslava (2007), reportan que los más aceptados son en base a una clasificación histológica y a una clasificación clínica. Es necesario tener en cuenta, que el 50 % de los tumores son benignos, siendo el más común el fibroadenoma (o tumor mixto benigno) y

el otro 50 % son malignos (Meuten, 2002; Novosad, 2003; Bergman, 2007). Resultado similares han obtenido autores como Im *et al.* (2013) en la Universidad de Konkuk, República de Corea, encontrando un 51.7 % de tumores malignos de un total de 648 tumores mamarios en Corea entre los años 2008 y 2011.

Por otro lado, en el estudio realizado por Tavasoly *et al.*, (2013) en la Universidad de Tehran - Iran, demostraron que el método de Elston y Ellis (método para clasificación en humanos), el grado histológico de tumor mamario canino es un factor pronóstico fiable que se correlaciona con la clasificación histopatológica. Así mismo,

Shafiee *et al.*, (2013) afirman lo siguiente: “Debido a la similitud de los hallazgos citohistopatológicos en los tumores de glándula mamaria humana y canina, es posible utilizar los mismos criterios citopatológicos aplicados en la patología humana para el diagnóstico de tumores de las glándulas mamarias caninas”.

TABLA 1: Tumores primarios de la glándula mamaria en caninos (Tomado de: Sánchez, 2005).

TUMORES PRIMARIOS DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN CANINOS				
BENIGNOS		MALIGNOS		
Fibroadenoma (Adenofibroma o tumor mixto benigno)	Carcinomas	Adenocarcinomas	Tubular	
Adenoma			Papilar	
Fibroma			Quístico Paliar	
Papiloma Ductal		Carcinoma mucoide		
Condroma		Carcinoma Medular o Encefaloide		
Osteoma		Carcinoma Inflamatorio		
Lipoma		Carcinoma Difuso		
Angioma		Carcinoma Papilar		
Mioepitelioma Benigno		Carcinoma Ductal		
Mixomas		Carcinoma Comedón		
Fibroadenoma Gigante (<i>Cistosarcoma Phyllodes</i>)		Carcinoma de Células Escamosas		
Tumores de las Glándulas Apócrinas		Carcinoma Micropapilar (Salgado <i>et al.</i> ,2013)		
Tumores de origen Muscular y Nervioso		Sarcomas	Fibrosarcoma	
Quiste Sebáceo			Adenosarcoma	
	Osteosarcoma			
	Carcinosarcoma (tumor mixto maligno)			
	Mioepitelioma	Mioepitelioma Maligno		

Sin embargo, y como la descripción de cada tumor es bastante compleja y prolongada y este artículo no trata de este tema (la descripción detallada de cada tumor),

es necesario que el lector se remita a las fuentes primarias que se citan al final de este artículo. Por otro lado, también es importante tener en cuenta la clasificación

realizada por varios autores como Hampe y Misdorp (1974), Meuten (2002), Ziller (2004), Lorenzová *et al.*, (2010) y Goldschmidt *et al.*, (2011).

Según Salgado *et al.* (2013), es necesario incluir dentro de la clasificación de los carcinomas, el carcinoma micropapilar invasor mamario (incluido en la Tabla 1), que fue reconocido recientemente en perros. No obstante, existe poca literatura al respecto. Adicionalmente reportaron en su artículo las características clínicas, citológicas e histológicas, donde reportaron una paciente de 13 años de edad, que presentó dolor extremo localmente (con respecto al área del tumor), grave edema y eritema, y ulceración epidérmica multifocal, que es típico de un carcinoma de mama inflamatorio. Citológicamente encontraron que era altamente celular y presentaba células individuales y grupos de células papilares con características de células epiteliales malignas. En el examen histológico se reveló células neoplásicas dispuestas en pequeñas papilas sin núcleos fibrovasculares, a veces dentro de los espacios linfáticos claros, indicando invasión linfovascular. Al evaluar los nódulos linfáticos regionales se evidenciaron células metastásicas. Debido al deterioro de la situación clínica de la paciente fue sometida a la eutanasia 5 meses después de la mastectomía. En la necropsia, se encontró células metastásicas en ganglios linfáticos poplíteos y del mediastino, el hígado, el corazón, los pulmones y la vejiga urinaria.

Por otro lado, la clasificación clínica se basa de la realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Owen (1980), citada por diferentes autores. Esta se fundamenta en tres aspectos clínicos: tamaño del tumor,

metástasis a nódulos linfáticos y metástasis a distancia, y se le denominó y clasificó como TNM, donde sus siglas significan:

Para la T (tamaño del tumor):

T1: Tumor < a 3 cm de diámetro*.

T2: Tumor de 3-5 cm de diámetro*.

T3: Tumor > a 5 cm de diámetro*.

T4: Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared del tórax o la piel.

*: a) Libre b) Fijos a la piel c) Fijos al músculo.

Para la N (nódulo linfático):

N0: Sin compromiso evidente del nódulo linfático.

N1: Compromiso ipsilateral evidente.

N2: Compromiso regional contralateral o bilateral evidente.

Para la M:

M0: sin metástasis a distancia.

M1: con metástasis a distancia.

Con esta clasificación se puede llegar a catalogar o caracterizar a los tumores de mama en estadios, así:

Estadio I: T1 N0 M0.

Estadio II: T2 N0 M0.

Estadio III: T3 N0 M0.

Estadio IV: Cualquier T N1 M0.

Estadio V: Cualquier T Cualquier N M1.

Uno de los objetivos principales de esta clasificación es poder emitir un pronóstico del paciente (Sorenmo, 2011). Fuera de eso, el estudio realizado por Tanaka *et al.*, (2013)

donde evaluaron la relación entre la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I (complejo que interviene en el desarrollo de las respuestas inmunes específicas, tanto humorales como celulares)

como pronóstico en los tumores mamaros en perras, demostraron que la pérdida de la expresión de dicho complejo está asociada con mal pronóstico en los carcinomas mamaros en caninos.

ETIOLOGÍA

La tumorigénesis es multifactorial, ya que influyen factores como los hormonales, entre las que se han estudiado a mayor profundidad para el desarrollo de la enfermedad son: estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento y prolactina (Torres, 2007). Otros factores que influyen dentro del desarrollo neoplásico son: factores del crecimiento, nutricionales y genéticos, entre los más reportados en la literatura consultada, los cuales se describirán a continuación:

Factores Hormonales

- **Estrógenos y Progesterona:** Estudios realizados por Gobello y Corrada, 2001 en España, identificaron receptores de estrógenos y progesterona en los tumores de mama (en un 50 % para los malignos y en un 70 % para los benignos), así, se cree que existe una relación hormono-dependiente en el desarrollo de la tumorigénesis de dichas patologías (Welch, 1997, Sorenmo, 2003). Por otro lado, el efecto protector de la OVH temprana, son indicativos de lo anterior (Gobello & Corrada, 2001).

Aunque estas dos hormonas están comprometidas en el desarrollo del tejido mamario muchos tumores benignos y malignos expresan receptores para estas hormonas, por lo tanto, este tipo de receptores representan un blanco

terapéutico racional en el tratamiento de los tumores mamaros en caninos y humanos (Bostock, 1992; Hellmen *et al.*, 1993; Sorenmo, 2003). Según Misdorp (1991), cuando los tumores presentan estos receptores, el tiempo de esperanza de vida es más largo. Por otro lado, la presencia de receptores esteroidales es infrecuente en las metástasis, lo cual puede indicar un modelo de crecimiento autónomo (Gobello & Corrada, 2001).

El mecanismo de inducción tumoral por parte de la progesterona, en especial en tumores benignos (Bergman, 2007), está dado por la secreción de hormona del crecimiento (GH), la cual ejerce un efecto directo sobre el desarrollo del tejido mamario, pero también por efectos indirectos del factor insulínico de crecimiento local (IGF-1) (Sartin, 1992; Hahn, 1992; Pérez-Alenza, 1998; Sorenmo, 2003; Novasad, 2003). Este factor juega un papel crucial entre la proliferación normal de la célula y la transformación maligna, estando así, involucrado en la tumorigénesis y no solo de la glándula mamaria (Sorenmo, 2003). Por otra parte, se ha demostrado que el IGF-1 está presente en muchos tipos de tumores incluyendo el de la glándula mamaria en humanos, las mujeres que poseen bajos niveles séricos de este factor tienen escasa probabilidad de desarrollar cáncer de seno (Queiroga *et al.*, 2005).

El tratamiento con progestágenos para evitar la aparición del estro y, por lo tanto una posible concepción, incrementan el desarrollo de tumores, lo que no se ha podido establecer con claridad es si estimula con mayor frecuencia el crecimiento maligno o benigno (Torres & Eslava, 2007)

- **Prolactina:** En caninos se ha encontrado una asociación positiva entre los altos niveles de la hormona prolactina y el crecimiento neoplásico de glándula mamaria ya que esta presenta una participación activa dentro del proceso de tumorigénesis con el incremento de lesiones pre – neoplásicas (Morgan, 1999). Igualmente se ha comprobado que el mismo tejido mamario es capaz de producir localmente esta hormona, tras realizar hipofisectomía (Queiroga *et al.*, 2005; Gutzman *et al.*, 2004; Nicol *et al.*, 2002;).

Los episodios de pseudopreñez han sido sugeridos como otro factor que puede incrementar la posibilidad de la presentación de lesiones paraneoplásicas, por el incremento de las hormonas como la progesterona y consecuentemente, prolactina (Gobello & Corrada, 2001).

- **Factores del crecimiento:** Los factores de crecimiento juegan un papel importante en el desarrollo normal del tejido mamario y neoplásico. El IGF-1 es el más representativo en dicho proceso, sin embargo, existen otros factores que intervienen en la tumorigénesis en el cáncer de mama, entre estos están: factor de crecimiento epidermal (EGF o FCE), factor de crecimiento de transformación o transformacional (TGF o FCT) y las proteínas relacionadas con la hormona paratiroides (Gobello & Corrada, 2001).

En un estudio realizado por Nicol *et al.*, (2002) encontraron que el EGF y el TGF están asociados con la presencia de receptores hormonales para estrógenos y progesterona en tumores de la glándula mamaria, así concluyen en su estudio que existe una fuerte relación entre dichos factores de crecimiento y la presencia de receptores hormonales en el tejido mamario tumoral.

- **Factores nutricionales:** Las dietas ricas en grasa y los pacientes con sobre peso (en especial en edades tempranas) son más susceptibles a padecer de cáncer mamario (Bergman, 2007), ya que en estos pacientes incrementan los niveles de estrógenos en sangre y fomentan, así, la tumorigénesis (Novosad, 2003).

- **Factores genéticos:** Algunos autores han postulado afinidad en el desarrollo de esta patología por algunas razas, debido a una predisposición genética en la tumorigénesis, sin embargo, no se ha logrado determinar una mutación genética común (Torres & Eslava, 2007); lo que se ha podido demostrar es la expresión reducida del gen supresor de proliferación celular p53 y la sobreexpresión de protooncogenes como el c-erB2 y c-myc que estimulan la producción incontrolada de las células en algunos pacientes (Meuten, 2002; Sorenmo, 2003).

Por su parte, Klopffleisch *et al.*, (2010) encontraron que dentro de los diferentes tipos de tumores existe gran coincidencia en la expresión de genes tanto en tumores humanos como en hembras caninas. En estudios de citogenética se consiguió definir que la principal anomalía

cromosómica es la aneuploidía con un 62% de presentación en tumores de glándula mamaria en perras (Van Leeuwen *et al.*, 1996).

- **Dieta:** el consumo de alimentos ricos en grasa y la obesidad a temprana edad son otros factores que se relacionan con la presentación de tumores mamarios,

ya que modifican la disponibilidad y concentración de hormonas sexuales cuando se comparan con individuos que consumen dietas bajas en grasa y tienen un peso adecuado (Rutteman, 1990; Hellmen & Svensson, 1995; Perez- Alenza, 1998; Sorenmo, 2003; Novosad, 2003).

EXAMEN CLÍNICO

Para realizar un correcto diagnóstico y, posteriormente, un efectivo tratamiento, es necesario efectuar primero un buen examen clínico, llevado a cabo de una manera metódica y sistémica según:

Anamnesis: Según el criterio de los autores, es el primer paso a realizar y se debe indagar al propietario realizando preguntas como: ¿cuándo apareció la masa? (por que debe ser considerada así hasta que no se tengan resultados de histopatología interpretados por un patólogo certificado), ¿cuándo presentó en último celo?, ¿cuál es el ritmo de crecimiento?, ¿está ovariectomizada; en qué momento?, ¿si se han realizado terapias hormonales? (en especial productos hormonales para evitar el celo), e indagar sobre el estado reproductivo, como regularidad del celo, número de partos, cachorros por parto, manifestaciones de pseudogestación, último celo, es decir, toda aquella información que se crea indispensable para poder hacer una anamnesis lo más profunda y exacta posible.

Sintomatología: En muchas ocasiones los pacientes son llevados a consulta cuando la masa ya es evidente o cuando ya se ha producido signos clínicos compatibles con metástasis. Los tumores mamarios pueden

ser solitarios o múltiples nodulaciones, ubicarse en una sola glándula o en varias y puede afectar una o ambas cadenas ganglionares, siendo las más afectadas los dos pares de glándulas caudales (Gobello & Corrada, 2001).

Los principales motivos de consulta, exceptuando la presencia de masas, son: secreción mamaria de apariencia desconocida; claudicación, en especial de los miembros posteriores, la cual puede ser por metástasis en los nódulos linfáticos o alguna linfadenopatía, o por metástasis a hueso; fatiga, tos, disnea, estertores pulmonares, entre otros signos respiratorios, se manifiestan cuando el pulmón está afectado, principalmente por metástasis pulmonar. Otros motivos de consulta compatibles con tumores de mama son la pérdida de peso, anorexia, diátesis hemorrágica o problemas en la coagulación (Castellanos & Diessler, 2001).

Examen físico: Se debe realizar una valoración completa de la cadena glandular, por medio de la palpación de cada una de las glándulas, con el fin de detectar algún cambio de tamaño, consistencia, dolor, coloración, secreciones, etc. Igualmente es necesario evidenciar la textura, la

localización, si hay adherencia a tejidos adyacentes, el tamaño, presencia de ulceraciones, temperatura, movilidad, color, entre otras características propias de los tumores. Se debe revisar las mucosas,

ya que pueden estar pálidas por un estado anémico y valorar la presencia de petequias y equimosis lo que indica que el paciente presenta trombocitopenia.

DIAGNÓSTICO

Es necesario contar con diferentes ayudas paraclínicas con el fin de llevar a cabo el diagnóstico correcto, que permita determinar las características clínicas e histológicas del crecimiento neoplásico, conociendo el compromiso sistémico del paciente, integrando el examen físico con las características morfológicas del tumor

Radiología y Ultrasonografía: A pesar de no ser una ayuda diagnóstica propiamente dicha, son ayudas imagenológicas para evaluar el estado de algunas estructuras anatómicas que pueden ser afectadas por los tumores de mama. Así pues, tenemos que los estudios radiográficos están indicados para la valoración del parénquima pulmonar, los nódulos linfáticos, las estructuras óseas (como vértebras lumbares, fémur, húmero y costillas, principalmente), estructura hepática, ya que estos son los órganos más susceptibles de metástasis (Ettinger & Feldman, 2007; Thrall, 2009; Glasspool & Evans, 2000). Por su lado, la ultrasonografía, de muy poca utilidad, sirve para valorar linfadenopatías compatibles con metástasis a los ganglios linfáticos iliacos medios (Ehrhart, 2001; Thrall, 2009).

Laboratorio clínico: Las pruebas de laboratorio, como las imágenes diagnósticas, no son efectivas para realizar el diagnóstico definitivo, pero sí para valorar y evidenciar afecciones en otros órganos, evaluando especialmente su funcionalidad y

determinar el estado general de nuestro paciente. Cada médico tendrá su protocolo según su praxis y sus conocimientos, sin embargo, las pruebas que se deben solicitar son las de rutina (como mínimo), entre las cuales tenemos: cuadro hemático, perfil bioquímico (incluir creatinina, BUN, fosfatasa alcalina, proteínas plasmáticas, bilirrubina conjugada y no conjugada, entre otras), parcial de orina (Ettinger & Feldman, 2007) y coprología. En un estudio realizado por Bloom (1954) encontró que la fosfatasa alcalina incremento en un 63% de los casos estudiados. Por otro lado, se ha establecido que los niveles de proteína C-reactiva es útil como marcador temprano de algunos tumores en animales (Crossley *et al.*, 2010).

Citología: Es uno de los métodos más utilizados en la práctica veterinaria, ya que son económicos, y poco invasivos, esta identifica la morfología celular en las neoplasias mamarias (células inflamatorias y neoplásicas), no siempre permiten resultados positivos debido a que no permiten la diferenciación exacta de los tumores benignos o malignos de origen epitelial (Ettinger & Feldman, 2007); sin embargo, pueden ser de utilidad para diagnosticar carcinomas inflamatorios de la mama (Castellanos & Diessler, 2001). Su eficacia es mayor en el diagnóstico de nódulos linfáticos metastásicos, Fuera de lo anterior también se puede realizar estudios citológicos de la secreciones mamarias de

las glándulas mamarias para diferenciar de mastitis séptica (Morris & Dobson, 2001; Ettinger & Feldman, 2007).

Histopatología: Esta es la técnica más valiosa y más certera para el diagnóstico de tumores de mama, no obstante, existen algunas limitaciones para su uso, como son el costo de la técnica, los laboratorios calificados en nuestro contexto regional, los profesionales idóneos para su análisis e interpretación, entre otros. Esta herramienta nos facilita información de si es un tumor o no, qué tipo de tumor es, si es maligno o benigno, el grado de infiltración y puede ser usado para identificar su posible recurrencia y la potencial metástasis hacia pulmón

(Gobello & Corrada, 2001). Las muestras deben ser por biopsia o extirpación de la masa, ya que pueden coexistir varios tipos de tumores en el interior de una sola masa (Hermo *et al.*, 2005). Es recomendable la toma de biopsia típica o la excisional como aproximación diagnóstica ya que provee tejido para la evaluación histológica completa y puede ser terapéutica para los tumores benignos. (Torres & Eslava, 2007).

También se recomienda la exploración clínica de los ganglios linfáticos regionales y la toma de muestras para evaluación citológica e histológica para confirmar o descartar un crecimiento metastásico (Langenbach, 2001).

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Es necesario saber con qué otras enfermedades se pueden confundir los tumores de mama, ya que es muy habitual que las personas y varios médicos veterinarios llamen a toda masa mamaria como tumor mamario, lo cual no se puede concluir hasta no tener resultados confiables de los estudios histopatológicos, como quiera que sea, los diagnósticos

diferenciales que debemos tener en cuenta son: mastitis, tumores tegumentarios, hiperplasia mamaria, tanto lobular como fibroepitelia, especialmente en gatas (Ettinger & Feldman, 2007), galactostasis, granulomas, cuerpos extraños, enfermedad mamaria fibroquística que pueden coexistir con tumores mamarios (Castellanos & Diessler, 2001).

TRATAMIENTO

Los tratamientos pueden ser clasificados en dos, uno quirúrgico y otro médico o una combinación de estos.

Tratamiento quirúrgico: Es de gran utilidad para tumores benignos y malignos que no tienen crecimiento metastásico. Basta con extraer adecuadamente la masa y si la hembra no es ovariectomizada se recomienda practicar este procedimiento quirúrgico (Birchad, 1995). En contraste,

para Tavasoly *et al.*, (2013) la cirugía es el tratamiento básico para diferentes tipos de tumores, con excepción de los carcinomas inflamatorios (Welch, 1997) y cuando existe metástasis a distancia plenamente diagnosticada (Tavasoly *et al.*, 2013), no obstante, para Sorenmo (2011) es el tratamiento más importante y reduce en un 50 % la aparición de nuevos tumores, pues la supervivencia no se afecta significativamente (Kristiansen *et al.*,

2013), lo que resulta curativo en casi un 50 % de los pacientes con tumores mamarios malignos (Castellanos & Diessler, 2001).

Alleman (2000) reportan que las técnicas quirúrgicas más utilizadas como tratamiento son:

- **Nodulectomía:** también llamada tumorectomía, mamectomía parcial o lumpectomía y consiste en la resección solo de la masa tumoral y tejido normal aledaño (Ehrhart, 2001). Está indicada para tumores menores de 0.5 cm y es más utilizada para el diagnóstico, que para el tratamiento definitivo. Está contraindicado cuando existen masas múltiples o en masas mayores de 1 cm o con crecimiento infiltrativo (Castellanos & Diessler, 2001).

- **Mastectomía simple:** es la escisión de la glándula mamaria afectada y evita la pérdida de líquido lácteo y linfático por la herida (Alleman, 2000). Puede ser más complicada que la resección de toda la cadena ganglionar, pues las mamas están íntimamente ligadas entre sí (Ehrhart, 2001; Gobello & Corrada, 2001). Puede ser aconsejable la remoción ipsilateral de las demás glándulas mamarias por la posibilidad de que se presenten tumores en otras mamas (Sorenmo, 2011). se practica cuando los tumores son grandes, la incisión debe ampliarse a la glándula o glándulas contiguas para obtener márgenes adecuados (Torres & Eslava, 2007).

- **Resección en bloque o mastectomía regional:** consiste en la resección completa de las glándulas mamarias afectadas y es conveniente cuando

existen varias masas tumorales en una misma cadena ganglionar o cuando hay un tumor entre dos mamas (Welch, 1997; Gobello & Corrada, 2001). El nódulo linfático axilar puede ser extirpado de estar aumentado de tamaño o presentar metástasis (Castellanos & Diessler, 2001).

- **Mastectomía unilateral o bilateral:** también conocida como mastectomía radical y se selecciona cuando existen múltiples masas mamarias en una (unilateral) o en ambas (bilateral) cadenas ganglionares (Alleman, 2000; Ehrhart, 2001). Así mismo, se ha encontrado que no existe diferencias entre la remisión y la supervivencia en perros tratados con mastectomía radical frente a mastectomía sencilla (Sorenmo, 2011).

- **Tumorectomía:** consiste en extraer el tumor y un centímetro de tejido normal, dejando la glándula adyacente intacta. Este procedimiento está indicado para tumores pequeños, circunscritos y no invasivos (Torres & Eslava 2007).

En los tumores malignos con metástasis se utiliza la extracción quirúrgica de la masa en la glándula mamaria junto con la extirpación del ganglio linfático regional involucrado y quimioterapia adicional (Torres & Eslava 2007).

Por otro lado, un estudio realizado por Sorenmo et al., (2000) encontraron que la realización de la ovariectomía conjunta con la extirpación del tumor disminuye el riesgo de recidiva y aumenta la expectativa de vida de los pacientes. Lo que fue afirmado por Kristiansen *et al* (2013).

Tratamiento médico: Este puede ser tomado como coadyuvante al tratamiento quirúrgico. Entre los más utilizados se pueden encontrar: la quimioterapia, la radioterapia, la hormonoterapia y la inmunoterapia.

- **Quimioterapia:** este consiste en la utilización de medicamentos antineoplásicos como la doxorubicina (30 mg/m², I.V. en el día 1 y repetir cada 21 días), mitoxantrona (5,5 mg/m², I.V. cada 21 días), cisplatino (50-70 mg/m², I.V. cada 21 días), fluorouracilo (150 mg/m², I.V. los días 8 y 15), ciclofosfamida (100-200 mg/m², I.V., o 50 mg/m² por día los días 3, 4, 5 y 6 de la semana uno. Repetir si hay respuesta positiva), entre otros (Castellanos & Diessler, 2001), vigilando la función renal por el potencial efecto toxico. Drogas antiestrogénicas como tamoxifeno citrato se han usado con frecuencia en humanos y en algunos casos en caninos (Karayannopoulou *et al.*, 2001).

- **Radioterapia:** Es la utilización de fuentes radiantes con la consecuente ionización celular lo que impide el crecimiento y fomenta la muerte de estas. Es de uso poco frecuente para el tratamiento del cáncer mamario en animales, es de utilidad para controlar a nivel local si el tumor no es operable, también ayuda a reducir las tasas de recurrencia para los de tipo infiltrativo (Torres & Eslava 2007).

- **Hormonoterapia:** La terapia hormonal debe reservarse para los pacientes que no hayan tenido una evolución favorable con los tratamientos a mencionados, siendo

el medicamento más utilizado el tamoxifen, el cual bloquea competitivamente los receptores de estrógenos, sin embargo, no se conoce exactamente su mecanismo de acción (Ettinger & Feldman, 2007), la dosis presenta un rango de 0,4 a 0,8 mg/kg/día P.O por 4 u 8 semanas (Gobello & Corrada, 2001). Por otro lado, es posible la utilización de medicamentos antiprolactínicos, principalmente en eventos de pseudopreñez cuando hay secreciones mamarias para poder evaluar adecuadamente la(s) masa(s) tumoral(es), en esta caso se utiliza cabergolina (5µg/kg/día P.O por una semana antes de la cirugía), pero se utiliza solo en casos donde hay secreción por las mamas (Gobello & Corrada, 2001). Algunos estudios han reportado efectividad con medicamentos agonistas de la hormona luteinizante (LH) en pacientes con carcinoma mamario en mujeres (Sorenmo, 2003).

- **Inmunoterapia:** Se ha reportado que las células tumorales difieren considerablemente en su configuración estructural a las células de defensa del cuerpo, que las atacan por no reconocerlas como propias del organismo, en especial las células naturalmente asesinas (NK), los linfocitos citotóxicos y los macrófagos activos (Tizard, 1996). Algunas de las técnicas de inmunoterapia son las siguientes:

- Estimulación inmunitaria inespecífica (se realiza con productos microbianos como la cepa atenuada de *Mycobacterium boris* que se denomina bacilo Calmette

– Guérin (BCG) (Tizard, 1996), P. *acnes*, glucanos de levadura, levamisol, *Corynebacterium parvum* (Morgan, 1999), entre otros; carbohidratos complejos como acemanano; células activadas por citocinas como células NK, células T y TIL (linfocitos de infiltración tumoral) citocinas como interferones, FNT, IL-2 e IL-4 (Tizard, 1996).

- Inmunización pasiva (utilización de anticuerpos monoclonales, solos o complejos con toxina) (Tizard, 1996).

- Inmunización activa (células tumorales modificadas por medios químicos, vacunación contra virus oncogénicos como leucemia felina y enfermedad de Marek) (Tizard, 1996).

Dieta: En lo relacionado con el manejo dietético se ha observado que al alimentar los pacientes con dietas bajas en grasa y altas en proteína se prolongan las expectativas de vida, ya que con esto se logra disminuir los niveles de estrógenos circulantes (Torres & Eslava 2007).

CONCLUSIONES

Debido a la existencia de más de 25 clases de tumores que afectan la glándula mamaria en caninos, el diagnóstico de los tumores de mama, debe ser responsable, metodológico y sistémico, este se debe hacer únicamente por medio de la integración de la histopatología, los hallazgos en el examen clínico, los resultados de las pruebas paraclínicas y de los estudios radiográficos para poder determinar el estado general y sistémico del paciente.

Los tumores de mama son patologías muy frecuentes en la consulta del médico veterinario especialista en pequeños

animales, siendo la neoplasia más común en hembras caninas, por tal razón, es necesario que esté en constante actualización de las principales patologías que sufren sus pacientes. Por otro lado, es deber del médico veterinario asesorar y proporcionar al propietario de un conocimiento básico de cómo se presentan los tumores de mama en sus mascotas con el fin de realizar el diagnóstico lo más pronto posible y así el tratamiento más eficaz para su mascota. Las clasificaciones de los tumores de mama son extensas y diversas, por tal razón, es importante tenerla presente para una correcta identificación del tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEMAN, A. 2000. Diagnosing neoplasia, the cytologic criteria for malignancy. *Vet. Med.* 3: 204 - 223.

BENJAMIN, S.A, LEE, A. C. & SAUNDERS, W. J. 1999. Clasification and behavior of canine mammary epithelial neoplasm based on lifespan observations. *Vet. Pathol.* 36: 423-436.

BERGMAN, P. 2007. Mammary gland tumors. In: *The Latin American Veterinary Conference*, Lima: LAVT. Disponible en <http://www.ivis.org/proceedings/lavc/2007/bergman2.pdf>. Accesado en 3/04/2014.

BIRCHAD, S. J. 1995. Definitive surgical

- treatment for cancer. Kirks current veterinary therapy XII Small Animal Practice: J. D Bonagura. Wb Saunders Philadelphia. 462-464.
- BLOOM, F. 1954. Pathology of the dog and cat. ED., American Veterinary Publication Inc. USA. 403pp.
- BOSTOCK, D. 1985. Canine and feline mammary neoplasms. Br. Vet. J. 15: 1031-1038.
- BOSTOK, F. & OWEN, L. 1975. The mammary glands, neoplastic in the cay, dog and horse. ED., Wolfe Medical Publications Ltd. England. 54pp.
- BOSTOCK, D. 1992. Correlation between histologic diagnoses mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. Vet. Pathol. 29 (5): 381-385.
- CASTELLANOS, M. & DIESSLER, M. 2001. Tumores mamarios en canino. Selecciones Veterinarias 9 (3): 302 – 309.
- CROSSLEY, R., COLOMA, A., RÍOS, C. & GONZÁLEZ, C. 2010. Determinación de proteína C - reactiva en hembras caninas con tumores mamarios benignos y malignos. Archivos de Medicina Veterinaria 42 (1):101-105. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2010000100014&script=sci_arttext. Accesado en 08/04/2014.
- EHRHART, N. 2001. Treatment of mammary tumors and other tumors of the reproductive system. The North America Veterinary Conference 9: 345-346.
- ETTINGER, S. & FELDMAN, E. 2007. Tratado de medicina interna veterinaria: enfermedades en el perro y el gato. ED., Inter – Médica. Argentina. 788pp.
- EŽERSKYTĖ, A., ZAMOKAS, G. & GRIGONIS, A. 2011. The retrospective analysis of mammary tumors in dogs. Vet Med. Zoot. 53 (75): 3-8.
- FERGUSON, R. 1985. Canine mammary gland tumors. The veterinary clinics of North America: Small animal practice 15 (3): 501.
- GLASSPOOL, R.M. & EVANS, T.R. 2000. Clinical imaging of cancer metastasis. Eur J. Cancer 36 (13): 248-249.
- GOBELLO, C. & CORRADA, Y. 2001. Canine mammary tumors: An endocrine clinical approach. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian 23 (8): 705.
- GOLDSCHMIDT, M., PENA, L., RASOTTO, R. & ZAPPULLI, V. 2011. Classification and grading of canine mammary tumors. Veterinary Pathology 48: 117-131.
- GRAHAM, J. C. & MYERS, R. K. 2000. The prognosis significance of angiogenesis in canine mammary tumors. J. Vet. Med. 14 (3): 248-249.
- GUTZMAN, J., MILLER, K. & SCHULER, L. 2004. Endogenous human prolactin and not exogenous human prolactin induces estrogen receptor alfa and prolactin receptor expression and increases estrogen responsiveness in breast cancer cells. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1: 69-77.
- HAHN, K. A. 1992. Canine malignant mammary neoplasia. Biologic behavior, diagnosis and treatment alternatives. JAAHA 28: 251-256.
- HAMPE, J. & MISDORP, W. 1974. Tumours and dysplasias of the mammary gland. Bull WHO 50:111-133. Disponible en

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2481221/pdf/bullwho00164-0116.pdf>.
Accesado en 10/04/2014.
- HELLMÉN, E., BERGSTRÖM, R., HOLMBERG, L., SPÅNGBERG, I.-B., HANSSON, K., & LINDGREN, A. 1993. Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology* 30 (8): 20-27.
- HELLMEN, E. & SVENSSON, S. 1995. Progression of canine mammary tumors as reflected by dna ploidy in primary tumours and their metastases. *J. Com Pathol* 113 (4): 327-342.
- HERMO, G., GARCÍA, M., TORRES, P. & GOBELLO, C. 2005. Tumores de mama en la perra. *Ciencias Veterinarias* 4 (1): 1.
- IM, K., KIM, N., LIM, H., KIM, H., SHIM, J. & SUR, J. 2014. Analysis of a New Histological and Molecular-Based Classification of Canine Mammary Neoplasia. *Veterinary Pathology* 51(3): 549-559.
- KARAYANNOPOULOU, M., KALDRYMIDOU, E., CONSTANTINIDIS, T. C. & DESSIRIS, A. 2001. Adjuvant postoperative chemotherapy in bitches with mammary cancer. *J. Vet. Med. A Physiol Pathol Clin Med.* 48(2): 85-96.
- KLOPFLEISCH, R., LENZE, D., HUMMEL, M. & GRUBER, A. 2010. Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles. *BioMedCentral Cancer* 10 (618): 11pp. Disponible en <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-10-618.pdf>, Accesado en 11/04/2014.
- KRISTIANSEN, V., NODTVEDT, A., BREEN, A., LANGELAND, M., TEIGE, J., GOLDSCHMIDT, M., JONASDOTTIR, T., GROTMOL, T. & SORENMO, K. 2013. Effect of ovariohysterectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: a randomized controlled clinical trial. *J. Vet Intern Med* 27 (4): 935-42.
- LANGENBAHC, A. 2001. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional methods for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218(9): 1424-1428.
- LORENZOVÁ, J., CRHA, M., KECOVA, H., URBANOVÁ, L., STAVINHOVÁ, R. & NEČAS, A. 2010. Patient survival periods and death causes following surgical treatment of mammary gland tumors depending on histological type of tumor: retrospective study of 221 cases. *ACTA VET* 79: 289-297.
- LLEONART, M.E, MARTÍN-DUQUE, P., SÁNCHEZ-PRieto, R., MORENO, A., RAMÓN, Y. & CAJAL S. 2000. Tumor heterogeneity: morphological, molecular and clinical implications. *Histol histopathol* 15: 881-898
- MEUTEN, J. 2002. Tumors in domestic animals. ED., Iowa State Press. USA. 575pp.
- MISDORP, W. 1991. Progestagens and mammary tumours in dog and cat. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125(1): 27-31.
- MORGAN, R. 1999. Clínica de pequeños animales. ED., Harcourt Brace. España. 618pp.
- MORRIS, J. & DOBSON, J. 2001. Small animal oncology. ED., Blackwell science Ltd. University of Cambridge. Inglaterra. 165pp.

- NOVASAD, A. C. 2003. Principles of treatment for mammary gland tumors. Clin. Tech in Small Anim. Pract. 18(2): 107-109.
- NELSON, R. & COUTO, C. 2010. Medicina interna de pequeños animales. ED., ElSevier Mosby. España. 947pp.
- NICOL, M., WILLIS, C. & YIANGOU, C. 2002. Relationship between serum prolactin levels and histology of benign and malignant breast lesions a detailed study of 153 consecutive cases. Breast J. 8(5): 281-285.
- NOVASAD, A. 2003. Principles of treatment for mammary gland tumors. Clin Tech in Small Anim Pract 18(2): 107-109.
- OWEN, L. 1980. TNM. Classification of tumors in domestic animals. ED World Health Organization. Organisation mondiale de la Santé. Geneva. 53pp.
- PAGE, R. 2001. Correlation of prognosis with histologic assessment for canine and feline mammary cancer. The North America Veterinary Conference 15: 370-372.
- PÉREZ -ALENZA, M. D. 1998. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in case-control study. J Vet Intern Med 12: 132-139.
- PÉREZ ALENZA, M. D., PENA, L., DEL CASTILLO, N. & NIETO, A. I. 2000. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. J. Small Anim. Pract. 41: 287-291.
- QUEIROGA, F. L., PEREZ-ALENZA, M. D., SILVAN, G., PENA, L., LOPES, C. & ILLERA, J. C. 2005. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 94 (1-3):181-187.
- ROSTAMI, M., TATE, Y., UCHIDA, K., NAITOU, H., YAMAGUCHI, R. & OTSUKA, H. 1994. Tumors in domestic animals examined during a ten year period (1980-1989) at Miyazaki University. J. Vet. Med. 56: 403 - 405.
- SALGADO, B., MONTEIRO, L., CLODEL, M., FIGUEIROA, F., SOAREAS, L., NONOGAKI, D., ROCHA, R. & ROCHA, N. 2013. Clinical, cytologic, and histologic features of a mammary micropapillary carcinoma in a dog. Vet Clin Pathol. 42 (3): 382-385.
- SÁNCHEZ, F. 2005. Incidencia, clasificación y terapéutica de los tumores mamarios en caninos. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Tesis. Colombia, 22pp.
- SARTIN E. A. 1992. Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dog. Am. J. Vet. Res. 53(1): 2196-2200.
- SHAFIEE, R., JAVANBAKHT, J., ATYABI, N., KHERADMAND, P., KHERADMAND, D., BAHRAMI, A., DARAEI, H. & KHADIVAR, F. 2013. Diagnosis, classification and grading of canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: a Clinico-Cytohstopathological study with environmental factors influencing public health and medicine. Cancer Cell Int. 13(1): 79.
- SORENMO K. 2003. Canine mammary gland tumors. Vet. Clin. North Am. Small. Anim. Pract. 33(3): 573-596.
- SORENMO, K. 2011. Canine mammary tumors: treatment, prognostic factors and outcome. In: Proceedings of the 36th

- World Small Animal Veterinary Congress WSAVA. Korea. Disponible en <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2011/188.pdf>. Accesado en 13/04/2014.
- SORENMO, K., SHOFER, F. & GOLDSCHMIDT, M. 2000. Effect of spaying and timing of spaying on survival in dogs with malignant mammary epithelial tumors. *J. Vet. Int. Med.* 14: 266-270.
- TANAKA, T., SHIMADA, T., AKIYOSHI, H., SHIMIZU, J., ZHENG, C., YIYUN, L., MIE, K., HAYASHI, A., KUWAMURA, M., HOSHI, F. & OHASHI, F. 2013. Relationship between major histocompatibility complex class I expression and prognosis in canine mammary gland tumors. *J. Vet. Med. Sci.* 75(10): 1393-8.
- TAVASOLY, A., GOLSHAHIL, H., REZAIIE, A. & FARHABI, M. 2013. Classification and grading of canine malignant mammary tumors. *Veterinary Research Forum* 4(1): 25-30.
- THRALL, D. 2009. Tratado de diagnóstico radiológico veterinario. ED., Inter – Médica. Argentina. 864pp.
- TIZARD, I. 1996. Inmunología veterinaria. ED., McGraw Hill Interamericana. México. 355pp.
- TONITI, W., BURANASINSUP, S., KONGCHAROEN, A., CHAROONRUT, P., PUCHADAPIROM, P. & KASORNDORKBUA, C. 2009. Immunohistochemical determination of estrogen and progesterone receptors in canine mammary tumors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 10(5): 907-911.
- TORRES, G. & ESLAVA, P. R. 2007. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional. *Orinoquia* 11(1): 99-110. Disponible en <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=89611111>. Accesado en 15/04/2014.
- TRIGO, F. 1998. Patología sistemática veterinaria. ED., McGraw Hill Interamericana. México. 355pp.
- WALDRON, D.R. 2001. Diagnosis and surgical management of mammary neoplasia in dogs and cats. *Vet. Med.* 96: 943-948.
- WELCH, T. 1997. Small animal surgery. ED., Mosby–Year Book Inc. USA. 583pp.
- ZILLER, H. 2004. Clasificación histopatológica de tumores mamarios caninos extraídos en clínicas veterinarias de la ciudad de Santiago, Chile. Universidad Austral de Chile. Tesis. Chile. 65 pp. Disponible en <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2004/fvz.69c/doc/fvz.69c.pdf>. Accesado en 06/03/2014.
- ZACHARY F. & MCGAVIN D. 2012. Pathologic basis of Veterinary Disease., ED, Elsevier, USA. 196pp.