

Determinación de la sobrevida en perras con neoplasias mamarias sometidas a mastectomía

Marina Caffaratti^{1*}, Griselda González¹, Guillermo Bagnis², Corina Guendulain¹, Pablo González¹, Anibal Bessone¹

1- Departamento de Clínica Animal, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

2- Departamento de Patología Animal, Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto, Córdoba, Argentina.

Palabras clave

tumor
mamas
canino
pronóstico

Resumen. Las neoplasias mamarias caninas son un motivo de consulta muy frecuente en la clínica veterinaria de pequeños animales y su tratamiento de elección es la mastectomía. Establecer el pronóstico de esta patología es uno de los aspectos fundamentales de la práctica médica y resulta de mucho interés para los propietarios. El objetivo del presente trabajo fue determinar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida general (SG) de las perras sometidas a mastectomía como único tratamiento de esta neoplasia y su relación con las características histopatológicas. Fueron incluidas 22 perras que presentaron masas compatibles con neoplasias mamarias sometidas a mastectomía. Luego se realizó el diagnóstico histopatológico de las lesiones y el seguimiento de las perras durante 24 meses, con controles trimestrales en búsqueda de recidiva local o metástasis. Se analizaron los resultados y se determinó que el 50% de los tumores fueron benignos y 50% malignos. El período de SLE promedio fue de 318 días y de 436 días para la SG. Se encontró asociación entre el tipo histológico y el pronóstico de la enfermedad: los carcinomas simples y mixtos tuvieron un comportamiento menos agresivo que otros carcinomas. También, se observó relación entre la SLE y la SG con el grado histológico de malignidad, a menor grado, mayor SG; siendo en este caso estadísticamente significativa.

Citar como: Caffaratti, M., González, G., Bagnis, G., Guendulain, C., González, P., Bessone, A. (2020). Determinación de la sobrevida en perras con neoplasias mamarias sometidas a mastectomía. *Revista Científica FAV-UNRC Ab Intus* 5(3) 19-29

Recibido: 19/12/2019 Aceptado: 15/5/2020

***Autora para correspondencia:** Marina Caffaratti, E.mail: mcaffaratti@ayv.unrc.edu.ar, Ruta Nacional 36, Km. 601, 5800 Río Cuarto, Córdoba, Argentina. Tel: 0358-156542017

Financiamiento: este estudio recibió financiamiento de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la UNRC.

Survival determination of bitches with mammary neoplasias subjected to mastectomy

Key words

tumor
mamma
canine
prognostic

Abstract. Canine mammary neoplasm is a very frequent reason for clinical consultation and its treatment of choice is mastectomy. In medical practice, one of the fundamental aspects is determine the prognostic of this pathology and this is an issue of interest to the owners. The aim of this work was to determine the disease free survival (DFS) and the overall survival (OS) of the bitches subjected to mastectomy as the only treatment of this neoplasm and its relationship, with histopathological characteristics. Twenty-two bitches that presented masses compatible with mammary neoplasms subjected to mastectomy were included in this research. Then, the histopathological diagnosed of the lesions and the clinical follow-up during 24 months was carried out. The bitches were controlled quarterly after surgery in search of local recurrence or distant metastases. The results were analyzed and it was determined that 50% were benign tumors and 50% were malignant tumors. The average DFS period was 318 days and the mean OS was 436 days. An association between the histological type and the prognosis of the disease was found: simple and mixed carcinomas had a less aggressive behavior than other carcinomas. Furthermore, there was a relationship between DFS and OS with the tumor malignancy grade, at a lower grade, greater OS; in this last case it was significantly statistically.

INTRODUCCIÓN

En la práctica de la clínica veterinaria, las neoplasias mamarias caninas (NMC) son un motivo de consulta muy frecuente. Estudios europeos muestran que la tasa de incidencia de esta enfermedad es elevada (Dobson *et al.*, 2002; Merlo *et al.*, 2008; Vascellari *et al.*, 2009), sin embargo es mayor en aquellos países como Argentina, donde la ovariectomía temprana, que tiene un efecto protector para esta enfermedad, no es una práctica común.

El tratamiento de elección de las NMC es la mastectomía, excepto en el caso de carcinoma inflamatorio o con metástasis distante. La indicación de este procedimiento quirúrgico genera mucho temor y ansiedad en los propietarios, quienes suelen indagar a cerca del resultado del mismo y del pronóstico postquirúrgico del paciente. Establecer el pronóstico es uno de los aspectos fundamentales de la práctica médica (Farreras Valenti, 1967). Tal

es así, que el valor pronóstico de las características clínico-patológicas, tanto en los tumores mamarios caninos como felinos, ha sido motivo de debate por los últimos 30 años entre los oncólogos veterinarios (Withrow, 2007).

Si bien existe un gran número de factores clínicos predictivos del comportamiento biológico de las NMC (Pérez Alenza *et al.*, 1997), el “estándar de oro” continúa siendo el diagnóstico histopatológico postquirúrgico (Rosciari *et al.*, 2015) ya que permite determinar la variedad histológica y la graduación de malignidad para su clasificación y pronóstico (Peña *et al.*, 2012).

La bibliografía señala una sobrevida en las neoplasias malignas de entre 4 a 17 meses (Misdorp *et al.*, 1999). Sin embargo, estos datos son recopilados por autores extranjeros de pacientes que habitan en un ambiente diferente al nuestro, lo que podría provocar un comportamiento distinto de las NMC.

El objetivo del presente trabajo fue determinar la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida general (SG) de las perras sometidas a mastectomía como único tratamiento de las NMC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

Fueron incluidas en este estudio 22 perras (*Canis lupus familiaris*) de propietarios particulares que acudieron al Hospital Escuela de Clínica de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la UNRC durante el período marzo 2015 – junio 2016, que durante la consulta clínica presentaron masas firmes y nodulares compatibles con neoplasias mamarias en estadio I, II, III y IV. Las perras en estadio más avanzado (V) no fueron incorporadas en este estudio ya que la cirugía está contraindicada en casos con metástasis distante.

Examen clínico y pruebas complementarias

Durante la consulta clínica, se completó una ficha donde se registró el momento de aparición de la lesión tumoral, tamaño, localización y compromiso ganglionar, entre otras variables. A todas estas perras se les realizó un examen físico completo, en particular de las glándulas mamarias y nódulos linfáticos regionales. También se les tomaron tres radiografías de tórax, ventrodorsal, laterolateral izquierda y derecha con el objetivo de determinar metástasis y clasificarlas según el criterio de la OMS (Lana *et al.*, 2007). Aquellas perras que presentaron lesión compatible con neoplasia mamaria y ausencia de metástasis evidente, fueron sometidas a mastectomía parcial o radical según criterio del médico cirujano.

Obtención de muestras

A cada perra se le extrajo sangre para realizar los análisis de rutina prequirúrgicos. Luego de la extirpación quirúrgica de las masas tumorales, se tomaron muestras de las mismas de 1 cm x 1 cm, incluyendo los márgenes quirúrgicos. En aquellas neoplasias mayores a 5 cm se tomaron varias muestras. Los ganglios extraídos durante la cirugía también fueron recuperados para su análisis. Todos estos tejidos fueron fijados en formaldehído al 4% tamponado pH 7,2 durante al menos 48hs.

Histopatología

Las muestras se deshidrataron con baterías de alcoholes de graduación creciente para luego ser incluidas en parafina y, mediante un micrótopo Leica® modelo Jung® 2065 Supercut se obtuvieron especímenes de aproximadamente 4 µm de espesor, que se tiñeron con hematoxilina-eosina para el estudio estructural del tejido.

Los preparados se observaron con microscopía óptica a diferentes aumentos con un microscopio Zeiss Axiostar Plus. Los cortes fueron evaluados con la supervisión de un patólogo calificado del Departamento de Patología Animal (Facultad de Agronomía y Veterinaria, UNRC), y se diagnosticó el tipo histológico de acuerdo a la nueva clasificación de neoplasias mamarias caninas (Goldschmidt *et al.*, 2011). Además, se determinó el grado de malignidad expresado en 1, 2 y 3 de acuerdo al método de Peña (Clemente *et al.*, 2010).

Se obtuvieron fotografías representativas de cada tipo tumoral con una cámara Powershot G5, 5 megapixels (Canon INC, Japón) adosada al microscopio.

Seguimiento de los animales

Las perras fueron controladas 3 meses posteriores a la cirugía y cada 3 meses mediante examen clínico general y en particular de la zona de la mastectomía, de las glándulas mamarias restantes y ganglios regionales. Además, se realizó ecografía abdominal (ecógrafo SonoEscape A6 con transductor microconvex) y radiografía de tórax laterolateral derecha, izquierda y ventrodorsal (equipo de rayos X Vetter-Rem 150Kv y 300 mA) en búsqueda de recidiva local o metástasis distantes hasta 24 meses posteriores a la cirugía. De este modo, se determinó el intervalo de sobrevida libre de enfermedad (SLE), que es el tiempo desde la cirugía hasta la primera recurrencia de la enfermedad en un sitio local, regional o distante y se valoró la sobrevida general (SG) que se definió como el tiempo desde la cirugía hasta la muerte del animal, sea cualquiera la causa (Herms, 2009).

Análisis estadístico

El análisis estadístico de todos los datos obtenidos se realizó con el programa InfoStat® aplicando estadística descriptiva para las variables clínicas e histopatológicas. Además, se realizaron pruebas de Chi-Cuadrado de independencia para estudiar si existía relación entre las variables categóricas diagnóstico histopatológico, tipo histológico, estadio clínico y grado de malignidad con la presencia o no de recidiva y la condición del animal al finalizar el estudio (sobrevida). Para el análisis de factores asociados a la SLE y la SG en cada caso se utilizaron las curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

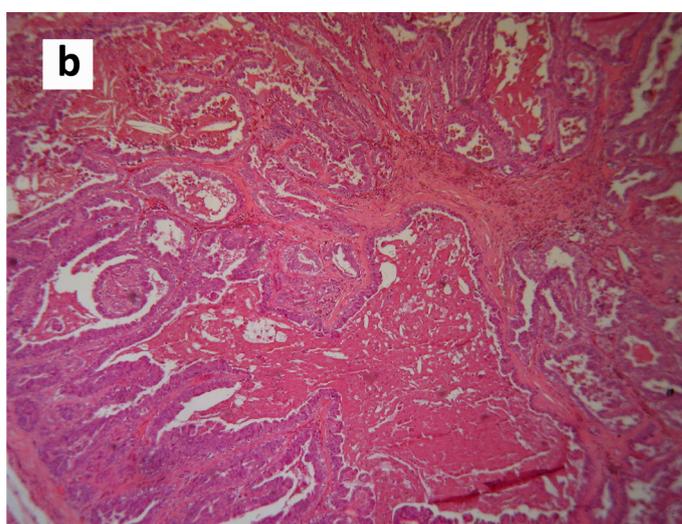
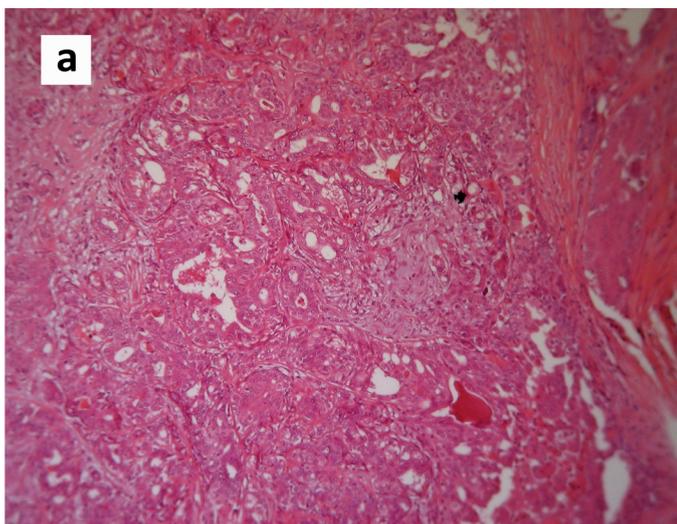
Se incluyeron en este estudio 22 perras, 20 enteras y 2 castradas, a las que se les diagnosticaron clínicamente neoplasias mamarias, durante la consulta en el Hospital Escuela de la FAV entre marzo 2015 - junio 2016. Los animales eran 17 de razas puras (Dogo Argentino, Doberman, Ovejero Alemán, Boxer y Labrador Retriever) y 5 indefinidas, cuya edad oscilaba entre 5 y 11 años. La edad promedio para la presentación de estas neoplasias fue de 8 años para los 11 casos benignos y 9 para los 11 casos malignos.

En relación a las neoplasias, en el 50% de los casos se presentaron de forma única y en 50% múltiples; los tamaños oscilaban entre 1 y 20 cm., consideran-

do siempre la masa de mayor tamaño, su promedio fue de 3,9 cm en los tumores benignos y de 9,45 en los malignos. Ninguna de ellas cursó con ulceraciones.

Se presentó linfadenopatía regional en 1 de las masas benignas y en 4 de las malignas, pero no se detectaron signos de metástasis en el estudio histopatológico de dichos ganglios. Por lo que, de acuerdo a estos datos y al tamaño de las neoplasias, se determinó que 1 (9%) los casos malignos se encontraba en estadio I, 2 (18%) en estadio II y 8 (73%) en estadio III.

El análisis histopatológico determinó que el 50% (11) de los tumores fueron benignos y 50% (11) malignos. En el caso de las masas benignas, se diagnosticaron las siguientes: 36,4% (4) adenoma simple, 36,4% (4) adenoma mixto, 18,2% (2) adenoma papilar intraductal y 9% (1) adenoma papilar. Las neoplasias malignas se calificaron histológicamente como: 45,3% (5) carcinomas simple (que incluyen 27,3% (3) carcinoma tubulopapilares, 9% (1) carcinoma cistopapilar y 9% (1) carcinoma tubular); 18,2% (2) carcinomas mixtos, 18,2% (2) carcinomas sólidos y 18,2% (2) comedocarcinomas. (Figura 1). La distribución de estas neoplasias en relación al grado histológico de malignidad fue: 9% (1) grado 1, 45,5% (5) grado 2 y 45,5% (5) grado 3.



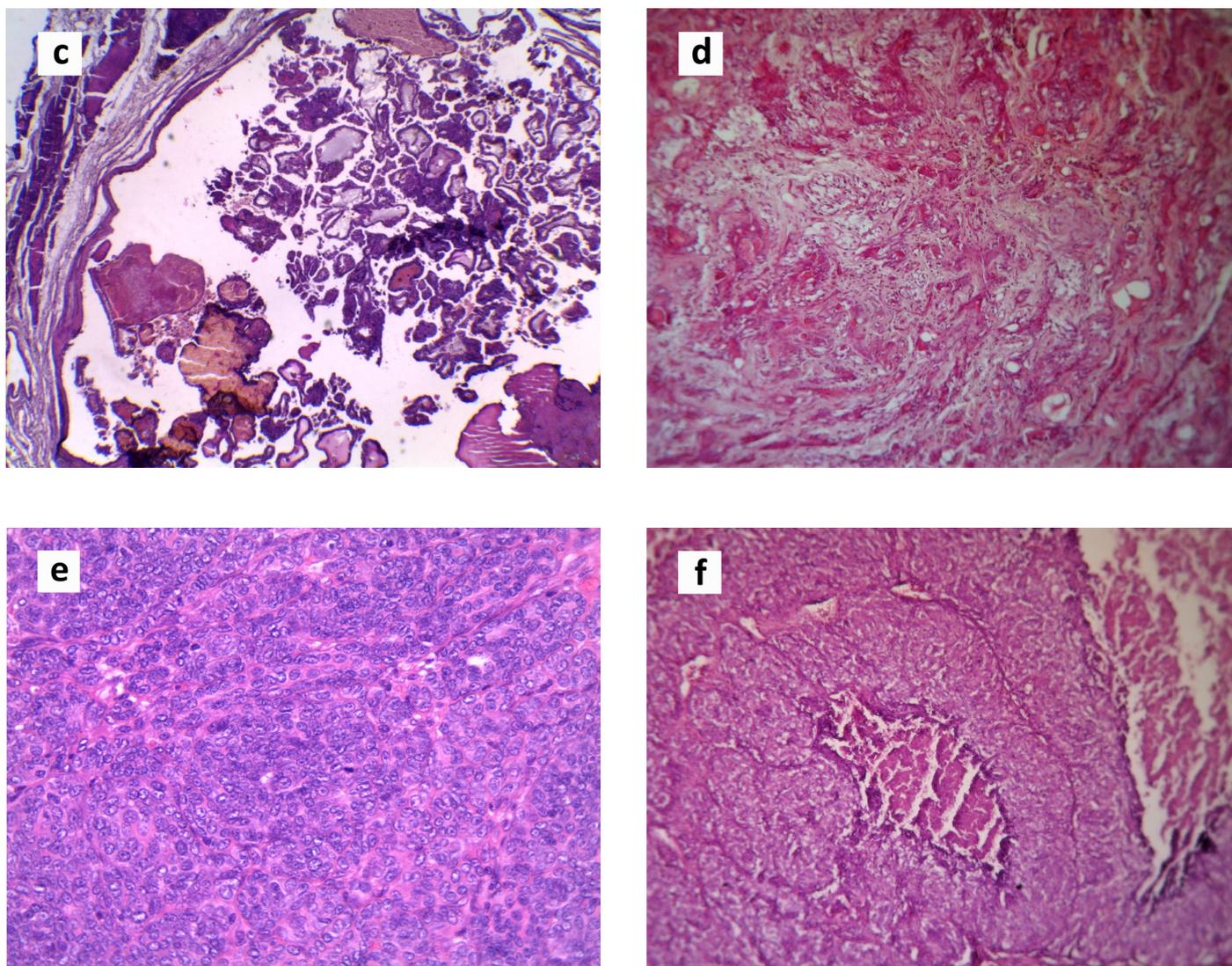


Figura 1. a, Carcinoma simple tubular grado 2 (100x); b, Carcinoma simple tubulopapilar grado 3 (100x); c, Carcinoma simple cistopapilar grado 2 (40x); d, Carcinoma tipo mixto grado 1 (100x); e, Carcinoma sólido grado 3 (400x); f, Comedocarcinoma grado 3 (100x).

El seguimiento clínico llevado a cabo durante 2 años posteriores a la resección del tumor reveló que 5 de los 11 casos recurrieron localmente y 6 murieron antes de finalizar el estudio (por causas relacionadas al cáncer u otros motivos), pero en ninguno se observó metástasis pulmonar ni en ganglios sublumbar o ilíacos.

El período de SLE promedio fue de 318 días y de 436 días para la SG. Los datos de cada caso están expuestos en la tabla 1.

El promedio de SLE y la SG para cada tipo histológico fue de 634 y 471 días en los carcinomas mixtos, 346 y 471 días en los carcinomas simples, 155 y 397 días en los carcinomas sólidos y 95 y 95 días en los comedocarcinomas, respectivamente.

Al relacionar la SLE con el grado de malignidad, el promedio de supervivencia fue de 730 días para los grado 1; 426 días para los grado 2 y 128 días para los grado 3. De igual manera, al analizarla SG con el grado de malignidad, el promedio de supervivencia de los tumores grado 1 fue de 730 días, en los de grado 2 fue de 451 días y en los de grado 3 presentaron una SG promedio de 396 días.

Tabla 1. Tamaño tumoral en cm, estadio clínico TNM, diagnóstico histopatológico, grado histológico de malignidad, cantidad de días de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia general (SG) de cada caso de NMC malignas.

TAMAÑO	TNM	HISTOPATOLOGÍA	Gº	SLE	SG
7	III	Carcinoma mixto	2	539	730
1	I	Carcinoma mixto	1	730	730
5	II	Carcinoma tubular	2	173	173
7	III	Carcinoma tubulopapilar	3	140	140
5	II	Carcinoma tubulopapilar	2	416	730
20	III	Carcinoma tubulopapilar	2	421	730
10	III	Carcinoma cistopapilar	2	582	582
20	III	Comedocarcinoma	3	63	63
7	III	Comedocarcinoma	3	128	128
10	III	Carcinoma sólido	3	65	65
12	III	Carcinoma sólido	3	246	730

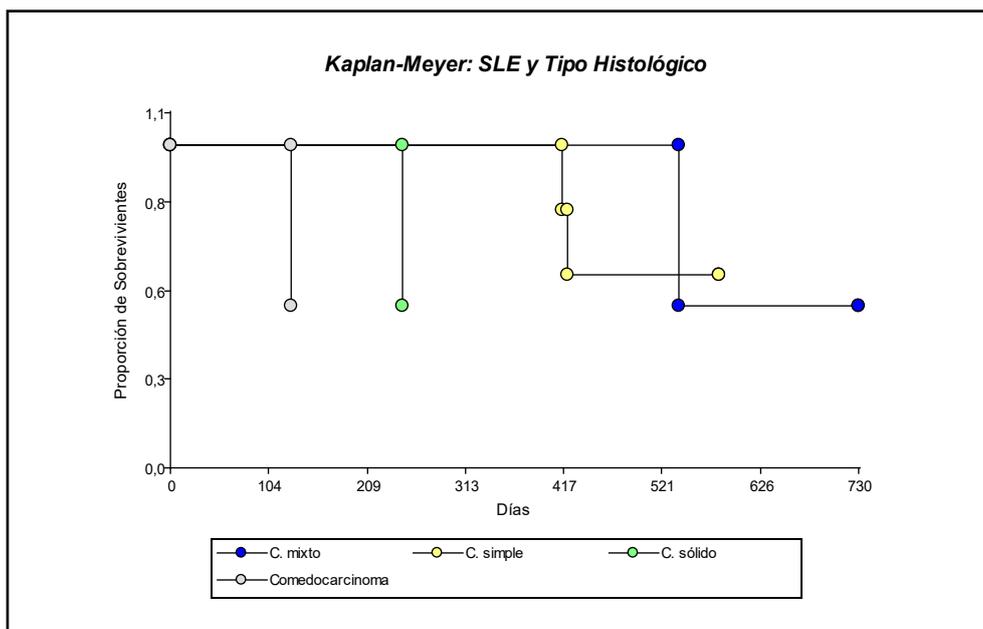


Figura 2. Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier de las 11 perras con NMC malignas luego de 2 años de seguimiento. SLE de acuerdo al tipo histológico ($p=0,95$).

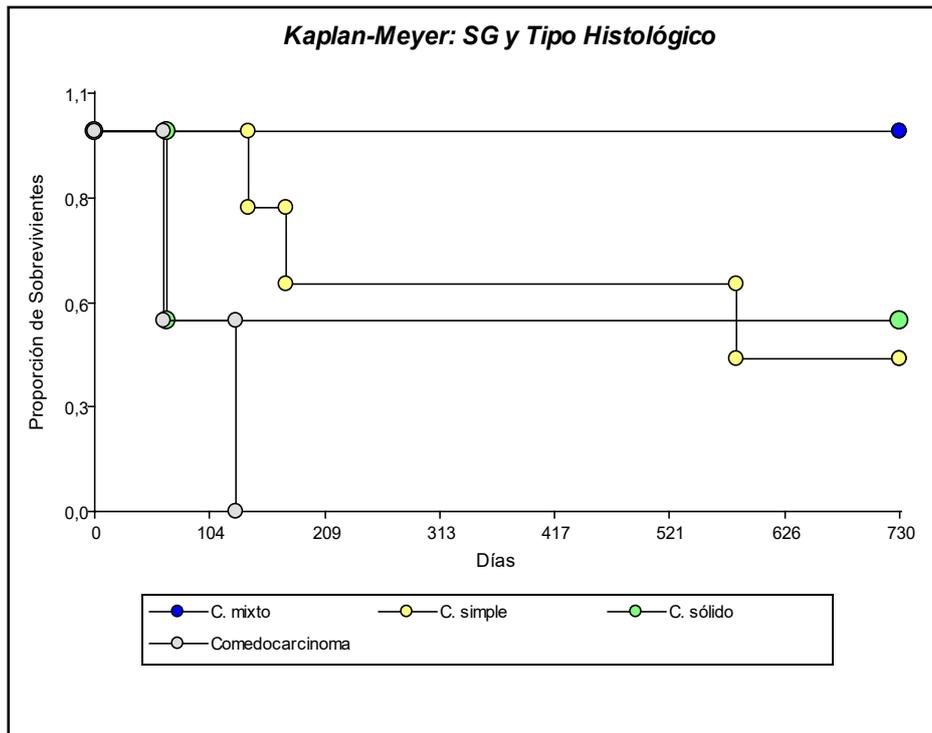


Figura 3. Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier de las 11 perras con NMC malignas luego de 2 años de seguimiento. SG de acuerdo al tipo histológico ($p=0,04$).

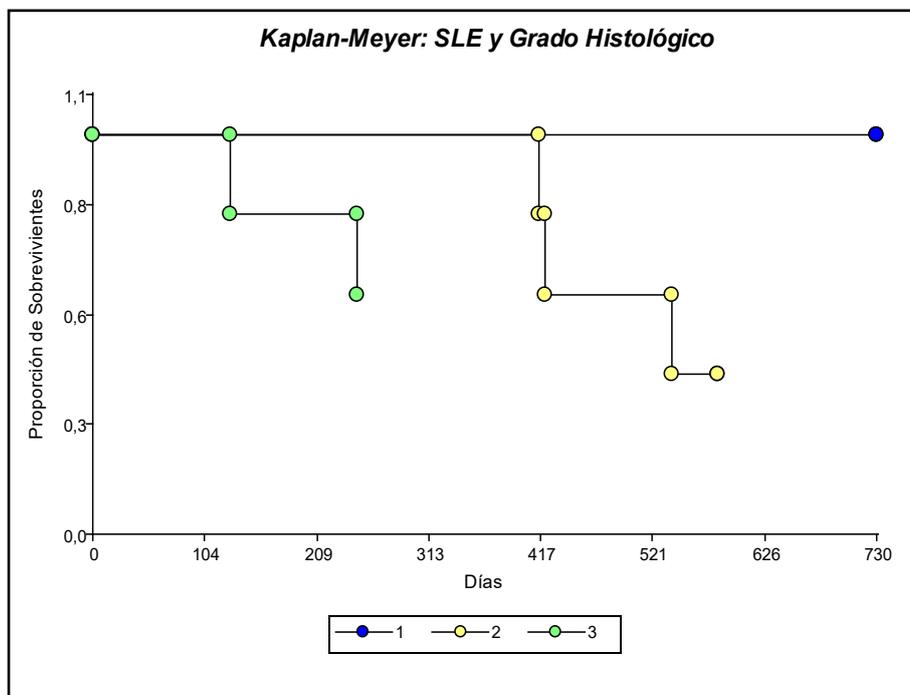


Figura 4. Curva de sobrevivida de Kaplan-Meier de las 11 perras con NMC malignas luego de 2 años de seguimiento. SLE de acuerdo al grado histológico de malignidad ($p=0,75$).

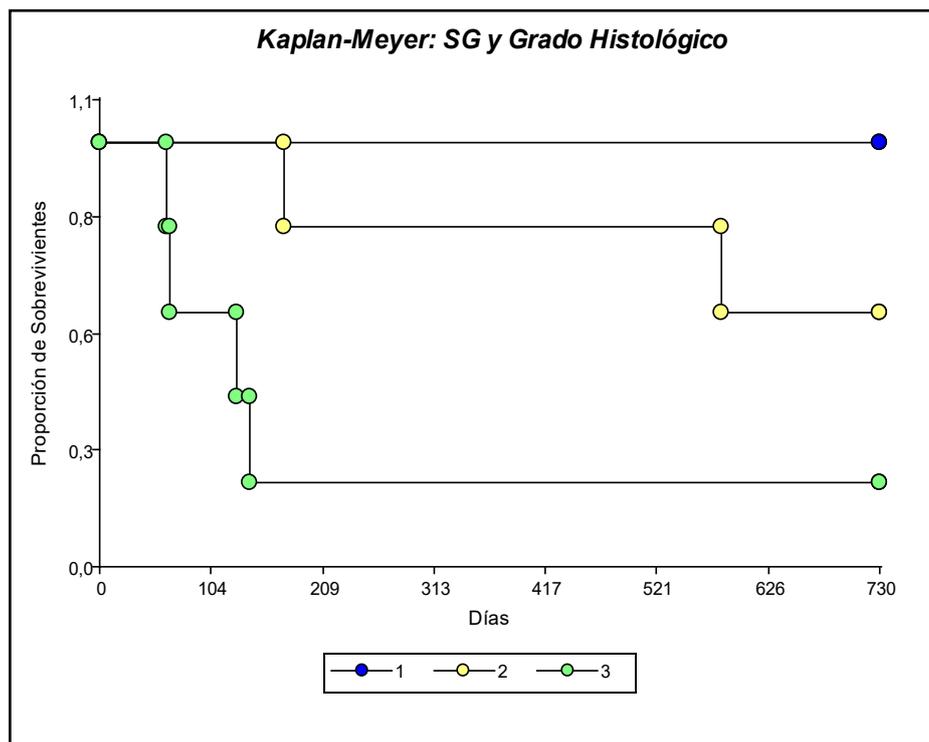


Figura 5. Curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier de las 11 perras con NMC malignas luego de 2 años de seguimiento. SG según el grado histológico de malignidad ($p=0,11$).

Las curvas de Kaplan-Meier para SLE y SG muestran que cuanto más agresivo es el tipo histológico y mayor el grado de malignidad, estos períodos son más breves (Figura 2, 3, 4 y 5).

Se realizaron múltiples pruebas de Chi-Cuadrado en las cuales se pudo probar la existencia de dependencia entre la SG y el grado histológico de malignidad ($p < 0,05$). Para poder realizar este análisis de transformación la variable SG en categórica de la siguiente manera: <6 meses, sobrevivencia corta; entre 7 y 17 meses, sobrevivencia media; y >18 meses, sobrevivencia larga, tal como lo describe Pérez Alenza *et al.*, (1997).

DISCUSIÓN

La edad promedio de presentación de las neoplasias mamarias fue de 8 años para los casos benignos y 9 para los malignos, esto está en línea con lo reportado por Sorenmo *et al.*, (2009) quienes encontraron que la edad promedio fue de 8,5 para los tumores benignos y una media de 9,5 años para los tumores malignos.

Las razas puras afectadas fueron Dogo Argentino, Doberman, Ovejero Alemán, Boxer y Labrador Retriever, y 5 indefinidas; la predisposición racial no coincide totalmente con lo reportado en Argentina por Benavente *et al.*, (2013), quienes mencionan

al Cocker Spaniel Inglés, Pekinés y Ovejero Alemán como las más frecuentemente diagnosticadas con esta enfermedad; esta diferencia estaría dada posiblemente por cuestiones de moda o tipo de razas de acuerdo a la ubicación geográfica.

De acuerdo a estudios previos, alrededor del 70% de los casos se presentan como masas únicas y cerca del 30% como múltiples (Philibert *et al.*, 2003; Sorenmo *et al.*, 2009); sin embargo, en este estudio se encontró que en el 50% de las perras se diagnosticaron más de una masa tumoral. De todas maneras, este hecho no estaría relacionado al pronóstico de la enfermedad (Philibert *et al.*, 2003).

En relación al tamaño tumoral, el promedio fue de 3,9 cm en los tumores benignos y de 9,45 en los malignos. Estos hallazgos son coincidentes con la bibliografía, que menciona que los tumores mayores a 5 cm en su mayoría son malignos (Ferreira *et al.*, 2009). Este parámetro merece una mención especial, ya que si bien está ampliamente demostrado que tiene correlación con el grado de malignidad, menor sobrevivencia y peor pronóstico (Chang *et al.*, 2005; de las Mulas *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2013; Dias *et al.*, 2016) en este estudio no pudo ser demostrado. Esto probablemente se

deba a que la mayoría de los animales, ya sea por falta de controles de rutina, por el tipo de pelaje o por no tener un contacto estrecho con su propietario, llegaron a la consulta cuando las deformaciones ya tenían un tamaño considerable.

La proporción de casos de acuerdo al estadio clínico fue similar a la descrita por Ferreira *et al.*, (2009) quienes encontraron 18,4% como T1, 20,1% como T2 y 60,5% como T3; observándose a su vez, mayor SG a menor estadio clínico, tal como lo describen Yamagami *et al.*, (1996).

El estudio histopatológico de las muestras reveló que el 50% de los tumores eran benignos y el 50% malignos, resultados algo diferentes a los que mencionan algunos autores en los que predominan las neoplasias malignas (Vascellari *et al.*, 2016; Rasotto *et al.*, 2017); aunque muy similar a lo descrito por Salas *et al.*, (2015), quienes analizaron más de 1900 muestras de glándula mamaria, encontrando 47,8% de neoplasias benignas, 47,5% de neoplasias malignas y 4,7% de lesiones no neoplásicas.

En relación a las neoplasias benignas, las más frecuentemente halladas en este estudio fueron los adenomas simples (36,4%) y los adenomas mixtos (36,4%), similar a lo publicado por Rasotto *et al.*, (2017), quienes describen 33% de cada una de ellas, y el 33% restante correspondieron a adenomas complejos. Este último tipo tumoral no fue diagnosticado en el presente trabajo. En otro estudio (Dias *et al.*, 2016), los adenomas mixtos también fueron los más frecuentemente diagnosticados, seguido por los adenomas y fibroadenomas.

En cuanto a las neoplasias malignas, se evidenció un mayor porcentaje de carcinomas simples (45,3%), que incluyen carcinoma tubulopapilar, carcinoma cistopapilar y carcinoma tubular; esto fue similar a lo descrito por otros autores (Caicedo *et al.*, 2012; Rasotto *et al.*, 2017), pero muy diferente a lo informado en un estudio realizado en Argentina, en el que los tipos predominantes fueron los carcinomas de tipo complejo y mixto (Roscioni *et al.*, 2015). Respecto a los carcinomas mixtos, sólidos y comedocarcinomas, no se encontraron en esta investigación en las mismas proporciones que describen las publicaciones mencionadas anteriormente.

De acuerdo al grado histológico de malignidad, predominaron las de altos índices, esto podría estar relacionado con el estadio clínico, ya que aquellos casos en estadio I, fueron grado 1; los en estadio II, fueron grado 2; y los en estadio III, fueron grado 2 o 3. Esta situación difiere a lo que menciona la bibliografía (Peña *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2016; Rasotto *et al.*, 2017), probablemente debido a que en dichas investigaciones, ya sea porque son originarias de países donde las mascotas tienen controles médicos con frecuencia o porque la relación entre el propietario y su perro es más estrecha, lo que permite un diagnóstico precoz, predominan las masas menores a 3 cm. Como ya se mencionó anteriormente, el tamaño es un parámetro ampliamente vinculado al pronóstico y al grado de malignidad (Chang *et al.*, 2005; de las Mulas *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2009; Santos *et al.*, 2013; Dias *et al.*, 2016). Si bien debido al número de muestras, no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa, se observó que los carcinomas simples y mixtos fueron grado 1 o 2, mientras que los carcinomas sólidos y comedocarcinomas fueron todos grado 3, tal como lo describe la bibliografía (Peña *et al.*, 2012; Roscioni *et al.*, 2015; Dias *et al.*, 2016); lo que indica que los carcinomas simples y mixtos tienen un comportamiento más benigno que otros carcinomas.

Al finalizar el seguimiento clínico, el único caso que sobrevivió y no presentó recurrencia de la enfermedad fue el de menor tamaño (T1), correspondiente a un carcinoma tipo mixto, que es descrito de buen pronóstico; mientras que los carcinomas sólidos y comedocarcinomas presentaron períodos de SLE o SG más breves, tal como lo señala la bibliografía (Peña *et al.*, 2012; Roscioni *et al.*, 2015; Dias *et al.*, 2016). Este hecho quedó evidenciado de manera gráfica en las curvas de Kaplan-Meier; aunque no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa, debido al tamaño de la muestra (Figura 2 y 3), al analizar las curvas de SG, se pudo observar que el 60% de las perras con carcinomas mixtos y simples sobrevivieron más allá de los 18 meses postquirúrgicos, hallazgo similar a lo publicado por Roscioni *et al.*, (2015). Todo esto indicaría la existencia de una asociación entre el tipo histológico y el pronóstico de la enfermedad, tal como ya ha sido demostrado por otros autores (Peña *et al.*, 2012; Dias *et al.*, 2016).

De manera similar, se pudo observar gráficamente (Figura 4 y 5), aunque no es estadísticamente significativa, que existe relación entre la SLE y la SG con el grado de malignidad histológico, ya que a mayor grado se reducen dichos intervalos. Esta información se encuentra en línea con lo descrito por la bibliografía (Peña *et al.*, 2012; Rasotto *et al.*, 2017), aunque fueron algo menores a las referidas por Santos *et al.*, (2013), quienes registraron una SLE media de 23 meses para perras con tumores grado 1; 21 meses en perras con tumores grado 2; y 14 meses para aquellas con tumores grado 3, comparado con el presente estudio, en el cual fueron de 24, 14 y 4 meses respectivamente. La SG media de dicho autor fue de 24 meses para el grado 1; 21 meses para el grado 2 y 17 meses para el grado 3; mientras que las de esta investigación fueron de 24, 15 y 13 meses respectivamente.

Se comprobó estadísticamente que hay dependencia entre la SG y el grado de malignidad ($p < 0,05$) al transformar la variable en tres períodos (sobrevivida corta, media y larga) tal como aplica Pérez Alenza *et al.*, (1997), encontrando coincidencias con los autores.

CONCLUSIONES

Los resultados hallados demuestran la importancia como valor pronóstico, de evaluar el tamaño de masas compatibles con NMC. Además, la medición, junto al examen físico, permite realizar una correcta estadificación de la enfermedad (TNM). Esta maniobra simple, de bajo costo y elevada reproducibilidad, es sin embargo pocas veces utilizada de manera rutinaria por los veterinarios.

Si bien sería necesario ampliar este estudio con un mayor número de casos, debido a la amplia heterogeneidad de las NMC, pudo comprobarse que existe relación entre la SLE y la SG con el tipo y el grado histológico de los tumores mamarios. En esta investigación, el grado de malignidad histológico resultó más predictivo del comportamiento tumoral que el diagnóstico histopatológico.

La información del tamaño y el estadio clínico, de manera conjunta, con el diagnóstico histopatológico y el grado histológico de malignidad permitirá a los médicos clínicos veterinarios brindar información confiable a los propietarios acerca del pronóstico de su mascota, en relación a esta frecuente enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Benavente, MA., Bianchi, CP., Aba, MA. (2013) Aspectos clínicos observados en perras con tumores mamarios de la provincia de Buenos Aires. Octavas Jornadas Internacionales de Veterinaria Práctica. Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires.

Caicedo, JA., Iregui, CA., Cabarcas, M., Acosta, G. (2012). 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. *Revista Colombiana de Ciencia Animal* 5:37-46.

Chang, SC., Chang, CC., Chang, TJ., Wong, ML. (2005) Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). *Journal of American Veterinary Medicine Association*. 227:1625–1629.

Clemente, M., Pérez Alenza, MD., Illera, JC., Peña, L. (2010). Histological, immunohistological, and ultrastructural description of vasculogenic mimicry in canine mammary cancer. *Veterinary Pathology*. 47:(2) 265-274.

de las Mulas, J., Millán, Y., Dios, R. (2005). A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor α and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the Dog. *Veterinary Pathology*. 42:200–212.

Dias, MLM., Andrade, JML., Castro, MB., Galera, PD. (2016). Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 36(3):181-186. DOI: 10.1590/S0100-736X2016000300006

Di Rienzo, JA., Casanoves, F., Balzarini, MG., Gonzalez, L., Tablada, M., Robledo, CW. InfoStat versión 2018. Centro de Transferencia InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL <http://www.infostat.com.ar>

Dobson, JM., Samuel, S., Milstein, H., Rogers, K., Wood, JL. (2002). Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 43:240–246.

- Ferreira, E., Bertagnolli, AC., Cavalcanti, MF., Schmitt, FC., Cassali GD. (2009). The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. 7(4):230–235.
- Farreras Valenti, P. (1967) *Medicina interna*. T I. La Habana, Instituto del Libro. p. 91.
- Goldschmidt, M., Peña, L., Rasotto, R., Zappulli, V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*. 48:117–131.
- Hermo, G. (2009). Estudio de terapias adyuvantes con antiprogesterógenos y agentes antimetastásicos en neoplasias mamarias caninas. La Plata: Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP. Tesis de Doctorado.
- Lana, SE., Rutteman, GR., Withrow, SJ. (2007). Tumors of the Mammary Gland. En: Withrow, SJ y Vail, DM. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4° Ed. (pp. 619-636). St. Louis, MO, USA. Saunders Elsevier.
- Merlo, DF., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucetti, PL., Sestito, V., Tanara, G., Bocchini, V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22: 976–984.
- Misdorp, W., Else, R.; Hellman, E. (1999). Histologic classification of mammary tumors of the dog and cat. En: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*, Series 2, vol 7, no. 2. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology.
- Peña, L., De Andrés, PJ., Clemente, M., Cuesta, P., Pérez Alenza, MD. (2012). 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.
- Pérez Alenza, D., Peña, L., Nieto, A., Castaño, M. (1997). Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*, 33 (4): 581-585.
- Philibert, JC., Snyder, PW., Glickman, N., Glickman, LT., Knapp, DW., Waters, DJ. (2003). Influence of Host Factors on Survival in Dogs with Malignant Mammary Gland Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17:102–106.
- Rasotto, R., Berlato, D., Goldschmidt, MH., Zappulli, V. (2017) Prognostic Significance of Canine Mammary Tumor Histologic Subtypes: An Observational Cohort Study of 229 Cases. *Veterinary Pathology*. 54(4): 571-578.
- Rosciani, AS., Merlo, WA., Insfrán, RM., Rodríguez, YN. (2015). Tumores mamarios caninos. *Revista Veterinaria*. 26 (2): 99-102.
- Salas, Y., Márquez, A., Diaz, D., Romero, L. (2015) Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. *PLOS ONE*. 10(5): e0127381. doi:10.1371/journal.pone.0127381.
- Santos, AA., Lopes, CC., Ribeiro, JR., Martins, LR., Santos, JC., Amorim, IF., Gärtner, F., Matos, AJ. (2013). Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *Veterinary Research*. 9:1.
- Sorenmo, KU., Kristiansen, VM., Cofone, MA., Shofer, FS., Breen, AM., Langeland, M., Mongil, CM., Grondahl, AM., Teige, J., Goldschmidt, MH. (2009). Canine mammary gland tumors; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*. 7: 162–172.
- Vascellari, M., Baioni, E., Ru, G., Carminato, A., Mutinelli, F. (2009). Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Veterinary Research*. 5, 39.
- Vascellari, M., Capello, K., Carminato, A., Zanardello, C., Baioni, E., Mutinelli, F. (2016). Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. *Preventive Veterinary Medicine*. 126: 183–189.
- Withrow, S.J. (2007). Why worry about cancer in pets? En: Withrow, SJ y Vail, DM. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4° Ed. (p. xv). St. Louis, MO, USA. Saunders Elsevier.
- Yamagami, T., Kobayashi, T., Takahashi, K. (1996). Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *Journal of Veterinary Medicine Science*. 58: 1079–1083.