



Análisis retrospectivo de 124 casos de neoplasia mamaria en caninos de la ciudad de Manizales¹

Francisco Javier Pedraza-Ordóñez², Gloria Ferreira-De-La-Cuesta³,
Sandra Milena Murillo-Menjura⁴

² Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas Manizales, Colombia.

³ Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

⁴ Grupo de Patología Veterinaria, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

fpedraza@ucaldas.edu.co

(Recibido: 20 junio, 2008; aprobado: 29 agosto, 2008)

RESUMEN: Se analizaron 124 pacientes caninos con neoplasia mamaria que fueron atendidos durante un año en diferentes clínicas veterinarias de la ciudad de Manizales, incluyendo el Hospital Veterinario de la Universidad de Caldas. El 33,1% de los casos no tenían reporte del laboratorio de patología, mientras que el 66,9% fueron diagnosticados de manera definitiva mediante estudio histológico. Los resultados indican alta frecuencia de presentación del Tumor Mixto Maligno (25,3%), seguido por Carcinoma con 24,1%, Tumor Mixto Benigno el 20,5% de los casos, Adenomas 19,3% y otros diagnósticos 9 casos correspondientes al 10,8%. La mayor presentación de casos ocurrió en animales mayores de 7 años. Respecto a la raza, 53 pacientes eran French Poodle, 15 Mestizos, 9 Bóxer, 6 Pinscher, 5 Cocker, 5 Labrador, y en menor número, otras razas. Sin embargo, de manera proporcional se estableció que los perros de las razas French Poodle, Cocker, Bóxer y Pinscher fueron más afectados, mientras que los Mestizos y el Labrador mostraron una menor prevalencia de la enfermedad. Por las diferencias con otros reportes mundiales, se concluye sobre la importancia de adelantar investigaciones sobre factores de riesgo, biología de crecimiento tumoral y epidemiología de estas neoplasias en Manizales.

Palabras clave: cancer, canis familiaris, epidemiología, carcinoma

Clinical and Pathological Description of 124 cases of canine mammary gland neoplasm in Manizales, Colombia

ABSTRACT: This research analyzed 124 patients with canine mammary gland neoplasm which were attended during a one-year period in several veterinary clinics in Manizales, Colombia, including the Veterinary Hospital of the Caldas University. Forty-one cases (33.1%) did not have a report from the pathology laboratory, while 83 cases (66.9%) were diagnosed by a defining histological study. The results indicate a high appearance frequency of the Mixed Malignant Tumor in 21 cases (25.3%), followed by Carcinoma with 20 cases (24.1%), Benign Mixed Tumor 17 cases (20.5%), Adenomas 16 cases (19.3%) and other diagnosis 9 cases (10.8%). The largest filing of cases occurred in animals older than 7 years; and with regards to breeds, 53 patients were French Poodles, 15 mixed breeds, 9 Boxers, 6 Pinschers, 5 Cockers, 5 Labradors, and in less number, other breeds. However, it was proportionally established that the most affected dog breeds were French Poodle, Cocker, Boxer and Pinscher, while mixed breeds and Labradors showed a lower prevalence of the disease. Due to differences with other global reports, it can be concluded that it is important to continue with researches regarding risk factors, biology of tumor growth and epidemiology of these neoplasm in Manizales.

Key words: cancer, *Canis familiaris*, epidemiology, carcinoma

¹ Proyecto financiado por la Vicerrectoría de Investigaciones y Postgrados de la Universidad de Caldas.

Introducción

Las neoplasias mamarias son muy comunes en caninos y varían grandemente en su apariencia morfológica y su comportamiento biológico. Se estima que abarcan el 52% de los todos tumores (Misdorp et al., 1999). En Colombia se ha reportado que ocupan un segundo lugar (21,5%), después de las neoplasias de piel, y que se presentan con mayor frecuencia las malignas (Ferreira, 2003). Sin embargo, en otras latitudes se reporta que los crecimientos benignos son más frecuentes (Foster, 2007). La etiología ha causado controversia y se conoce que hay factores medioambientales y genéticos que contribuyen al desarrollo de este tipo de tumores; sin embargo, el componente hormonal ha sido el más estudiado (Jones et al., 1983). Las neoplasias mamarias se manifiestan como nódulos únicos o múltiples en una o más glándulas, principalmente los pares posteriores, pudiendo ser del mismo o diferente tipo morfológico (Liotta et al., 1991). El pronóstico de los tumores mamarios depende del tamaño, tipo de células involucradas, grado histológico de malignidad, grado de invasión y condición general de salud del paciente (Philibert et al., 2003). El estudio de las neoplasias mamarias, tanto desde el punto de vista de pronóstico y tratamiento como desde un punto de vista patogenético, es en la actualidad uno de los tópicos más importantes como herramienta en oncología comparativa (Foster, 2007).

La clasificación clínica de los tumores mamarios se basa en el tamaño, afección de nodos linfoides regionales y presencia de metástasis; el mejor pronóstico es para los que miden menos de tres centímetros de diámetro, no presentan afección a nodos linfoides ni metástasis distante (Chang et al., 2005). La invasión tumoral del tejido adyacente es una característica de comportamiento maligno. En caninos, el 80% de animales con tumores invasivos sobreviven menos de dos años y generalmente en la necropsia se encuentra metástasis al pulmón y nodos linfoides. De la misma forma, el 80% de los perros con tumores no invasivos pueden estar vivos dos años después del diagnóstico. La presencia de embolia tumoral

en venas y vasos linfáticos es evidencia absoluta para invasión local y potencial de metástasis. En su ausencia, se debe tener cuidado al asegurar la invasión, verificando que sea realmente en el tejido normal que la rodea y no en el abundante estroma que por sí mismo acompaña al tumor (Ginn et al., 2007).

El tratamiento para las neoplasias benignas es quirúrgico e incluye mastectomía parcial o total y dependiendo del caso, adenoectomía (regional o completa); algunas veces sirve para neoplasias malignas que no hayan hecho metástasis en el momento de cirugía (Birchard, 1997). En un estudio realizado en la Universidad de Caldas utilizando micro-dosis de doxorubicina como coadyuvante en tratamiento de neoplasias mamarias caninas, se observó inhibición del crecimiento tumoral sin disminución del tamaño de las neoformaciones (Ocampo et al., 2004). Para las neoplasias mamarias malignas sin metástasis, una mastectomía general radical puede ser suficiente tratamiento; sin embargo, la detección clínica de pequeñas metástasis en pulmón (un gramo ó 10^9 células) es un reto para el veterinario (Kusewitt & Rush, 2007). En la Universidad de Caldas, el protocolo de atención de estos pacientes inicia con el interrogatorio al propietario sobre las características del inicio de la lesión, tiempo evolutivo de la enfermedad e historia reproductiva del animal, incluyendo el antecedente de aplicación de contraceptivos hormonales (estrógenos) utilizados para evitar o interrumpir la gestación. Weiss (1997) reporta que el uso de contraceptivos estrogénicos puede ocasionar en corto tiempo una anemia aplásica que puede llevar a la muerte del paciente (ocurre en una pequeña proporción) o al desarrollo de neoplasia mamaria varios meses después y en una grande proporción de las perras (ver figura 1).

Luego del examen clínico se realiza un registro gráfico (dermograma) sobre la ubicación, características morfológicas de la lesión y un registro fotográfico con medidas que permitan evaluar el cambio de tamaño a través del tiempo. El diagnóstico histopatológico se realiza mediante una biopsia excisional. Los aspirados con aguja

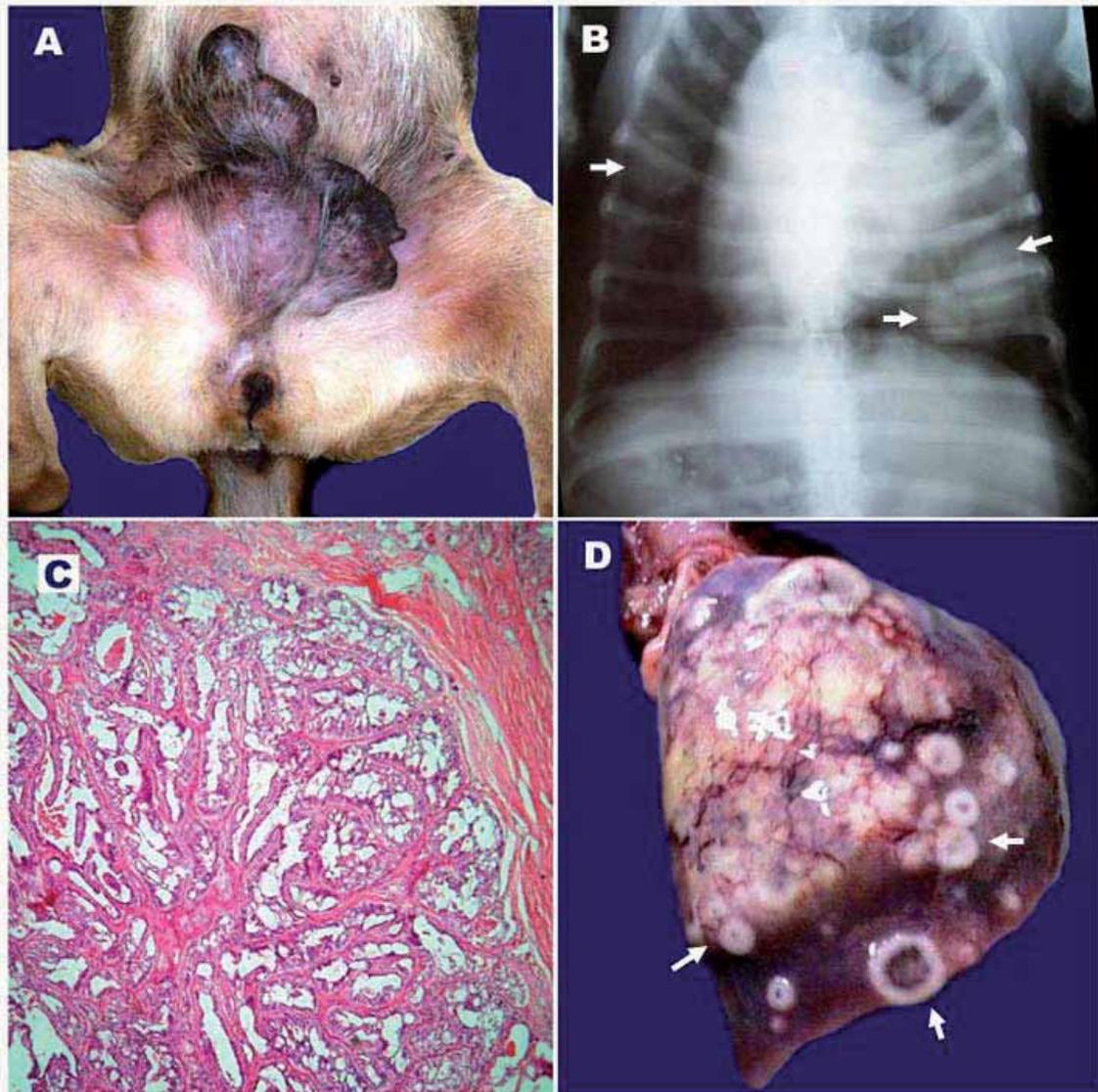


Figura 1. Cuadro A. Paciente mestiza que presenta múltiples masas neoplásicas en la glándula mamaria. Cuadro B. Radiografía de tórax mostrando varios nódulos en pulmón de la misma paciente. Cuadro C. Aspecto microscópico de un adenocarcinoma papilar mamario canino 40X. Cuadro D. Pulmón con hemorragia tipo hepatización y múltiples metástasis de neoplasia mamaria.

fina, como lo indica Foster (2007), son útiles para identificar estados de inflamación y neoplasias estromales malignas, pero pueden dar una falsa impresión de malignidad. Por radiología se descarta la metástasis del pulmón y se decide sobre el tratamiento quirúrgico (existe controversia por la resección de nodos linfoides mamarios tras la mastectomía), con la intención de eliminar la totalidad de las células neoplásicas. Si se le sospecha metástasis al pulmón, la única opción considerable en estos pacientes es la eutanasia, ya que se relata que la multiplicación exponencial de las células tumorales que colonizan el pulmón,

se debe a señales intracelulares que de alguna forma se activan luego de la remoción parcial o total de la masa original de la glándula mamaria (Ferreira, 2003).

El propósito de este trabajo se centró en la recolección de datos sobre neoplasias mamarias en caninos de Manizales, con el fin de tener datos locales de frecuencia de presentación que permitan discutir sobre el tratamiento o control de la enfermedad y entregar al veterinario clínico herramientas que permitan un adecuado manejo de la misma.

Materiales y Métodos

La presente revisión correspondió a un estudio descriptivo retrospectivo en el que se utilizaron 124 registros de cáncer mamario reportados en el Hospital Veterinario “Diego Villegas Toro” de la Universidad de Caldas y tres Clínicas Veterinarias de la ciudad de Manizales (en la ciudad existen dieciocho clínicas; de ellas, dos no llevan registros de pacientes, en cinco no fue posible obtener información y ocho no tenían casos de neoplasias mamarias en el período de tiempo analizado). Se buscaron los datos registrados durante un año (desde febrero de 2005 hasta marzo de 2006) consultando aquellas historias que tenían un reporte oficial del laboratorio de histopatología; sin embargo, fueron incluidos algunos casos que no contaron con este medio diagnóstico. De cada historia se obtuvo, además del reporte neoplásico, los datos sobre raza, edad, procedencia, sexo y características clínicas del proceso de la enfermedad. Los diagnósticos se compararon con la nomenclatura más actualizada del *Centro de Colaboración para la Referencia Mundial en Oncología Comparativa* de la Organización Mundial de la Salud y del *Departamento de Patología Veterinaria* del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos. Entre agosto y noviembre de 2006 se obtuvo información sobre el estado de salud de las pacientes con el fin de establecer datos de mortalidad.

Los datos se recolectaron en una hoja electrónica y el análisis estadístico se hizo como se tiene previsto para los estudios descriptivos mediante la obtención de razones y proporciones.

Resultados y Discusión

De los 124 casos estudiados, se contabilizaron 83 (66,9%) con un reporte del laboratorio de patología relatando las características tisulares de la neoplasia y su clasificación histológica; los restantes 41 casos (33,1%) sólo tenían el reporte clínico que indicaba este tipo de afección y del que únicamente se conocía (en algunos casos) las características macroscópicas de la misma. Respecto de los diagnósticos microscópicos, de 83

casos se encontró que 42 (50,6%) correspondían a neoplasias malignas (adenocarcinoma, tumor mixto maligno y carcinoma) y 41 (49,4%) a neoplasias benignas (adenoma, tumor mixto benigno y otras). Analizando la frecuencia de presentación, el primer lugar lo ocupó el Tumor Mixto Maligno con 21 casos, seguido por 20 casos de Carcinoma, 17 de Tumor Mixto Benigno, 16 de Adenoma, 1 caso de Sarcoma y 8 de otras neoplasias (ver tabla 1).

Tabla 1. Neoplasias mamarias en caninos de Manizales.

Neoplasia	No.	%
Tumor Mixto Maligno ^a	21	17
Carcinomas ^a	20	16
Sarcomas ^a	1	0,8
Adenomas ^b	16	13
Tumor Mixto Benigno ^b	17	14
Otros tumores ^{a,b}	8	6,2
Sin diagnóstico microscópico	41	33
	124	100

^aNeoplasias malignas

^bNeoplasias benignas

Se resalta un caso de neoplasia mamaria ocurrido en un canino macho, la cual no fue diagnosticada por laboratorio pero correspondió a un animal de 13 años de la raza Pequinés, que recibió mastectomía parcial (4^a glándula mamaria derecha). Según la literatura, los machos son poco predispuestos a padecer tumores mamarios, aunque algunos estudios realizados demuestran que el 1% de éstos llegan a presentar afecciones que generalmente son de carácter maligno, realizando metástasis al pulmón y limitando la probabilidad de supervivencia del animal (Moulton, 1990; Saba et al., 2007).

Estudios previos realizados por Ferreira et al. (1997) sobre la frecuencia de presentación de neoplasias mamarias diagnosticadas en el Laboratorio de Patología de la Universidad de Antioquia entre 1968 y 1994, revelaron que de 194 casos los Carcinomas con 55,7% fueron más frecuentes frente al Tumor Mixto Benigno

(26,8%), al Tumor Mixto Maligno (9,3%) y otros diagnósticos (8,2%). Smith y Jones (1972) mencionan el adenocarcinoma como el tumor más frecuente de una serie de 934 casos (55,7%), mientras que Jubb et al. (1993) y Moulton (1990) indican una mayor frecuencia de las neoplasias benignas. En Colombia se ha reportado que las neoplasias malignas son más frecuentes que las benignas, coincidiendo con lo reportado en Chile, Brasil y Venezuela (Guajardo, 1988; Liparisi et al. 2003; Corro, 2004). Estas diferencias podrían deberse tal vez a un comportamiento biológico particular de las neoplasias en esta región del mundo; sin embargo, el procedimiento de diagnóstico médico también difiere con respecto a otros países. En Colombia y Brasil los datos corresponden al registro de cáncer de los centros de diagnóstico donde no llega la totalidad de los casos, mientras que en los Estados Unidos y Europa, en teoría se utiliza un mejor sistema de información de éstas y otras enfermedades.

Respecto a la raza, de los 124 pacientes, 53 eran French Poodle, 15 Mestizo, 9 Bóxer, 6 Pinscher, 5 Cocker, 5 Labrador y, en menor número, los restantes 30 corresponden a otras razas. Debido a la diferente proporción de razas que llegan para consulta fue necesario hacer un análisis de las razas que fueron frecuentemente más atendidas para compararlas con las más frecuentemente afectadas por neoplasias mamarias. De un total de 1.000 pacientes que llegaron a consulta al Hospital Veterinario para recibir vacunas o por diferentes causas de enfermedad, 277 no tenían raza definida (mestizos), 220 eran French Poodle, 137 Labradores, 45 Bóxer, 39 Pinscher, 21 Cocker y el resto otras razas. Resulta obvio que a mayor cantidad de pacientes de una raza determinada, mayor es la probabilidad de encontrar esta raza involucrada en diferentes procesos de enfermedad. Por esta razón, haciendo una aproximación de morbilidad proporcional por raza, se encontró que los perros de las razas French Poodle (53/220), Cocker (5/21), Bóxer (9/45) y Pinscher (6/39) fueron más afectados por neoplasias mamarias, mientras que los Mestizos (15/277) y Labrador (5/137) mostraron una menor prevaencia (ver tabla 2).

Tabla 2. Morbilidad proporcional por raza, de cáncer mamario en caninos de Manizales.

Raza	Casos*	Total**	Razón ⁺
Poodle	53	220	24,1
Cocker	5	21	23,8
Bóxer	9	45	20,0
Pinscher	6	39	15,4
Otras	31	261	11,9
Mestizo	15	277	5,4
Labrador	5	137	3,6
	124	1000	

* Pacientes afectados por neoplasias mamarias.

** Pacientes que llegaron sanos (vacunas) y enfermos al hospital veterinario en un período de seis meses.

⁺ Tasa de Morbilidad Proporcional

Estos datos coinciden con Moulton (1990), quien indica que las razas puras se afectan más que el mestizo, siendo el Cocker y el Bóxer más predispuestos a padecer de la enfermedad. Estos datos coinciden también con Harvey y Gilvertson (1977), que expresan que las razas Bóxer y Pastor Alemán son muy susceptibles de presentar esta afección. También se ha reportado que algunas razas de perros cazadores tienen un alto riesgo para desarrollar neoplasias mamarias, como los Setter Inglés e Irlandés, Pointer Alemán de pelo corto, Springer Spaniel Inglés y Labrador Retriever. En razas no deportistas se ha reportado un alto riesgo en Samoyedos, Pirineos, Airedale Terrier, Poodle y Toy miniatura, mientras que los caninos que mostraron un bajo riesgo para neoplasias mamarias incluyeron las razas Collie y Mestizo (Theilen & Madewell, 1987).

Otro factor importante en la frecuencia de presentación de tumores mamarios es la edad, debido a que los procesos neoplásicos en caninos se incrementan con el tiempo. En esta investigación las neoplasias se presentaron con mayor frecuencia en animales mayores de siete años, encontrando 99 casos (81,2%) en este rango, lo cual coincide con autores que indican que los animales más afectados se encuentran entre los cinco y los trece años de edad, siendo raro encontrar neoplasias mamarias en animales menores de dos años. La incidencia

de neoplasias en caninos se incrementa de acuerdo con la edad debido a que las células de los perros 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 (Moulton, 1990; Owen, 1979a; Pérez et al., 2000).

Al revisar la procedencia de los pacientes de acuerdo con las diferentes comunas en las que se encuentra dividida la ciudad de Manizales, se encontró en algunos casos coincidencias con los registros de cáncer mamario en mujeres (López-Guarnizo et al., 2005). Sin embargo, por las diferentes condiciones en que fueron obtenidos los datos, no pudo establecerse alguna correlación; pero puede concluirse sobre la necesidad de orientar investigaciones epidemiológicas interdisciplinarias tendientes al conocimiento de posibles factores de riesgo para sufrir cáncer mamario en humanos y animales. Existen publicaciones sobre la utilidad de los caninos como especie “centinela” para estudio de cáncer en humanos, lo cual es posible debido al corto ciclo de vida de los animales que la mayoría de las veces comparten con sus propietarios factores de riesgo para sufrir neoplasias. Este acelerado proceso de enfermedad permite alertar de manera temprana sobre el riesgo de sufrir cáncer en un ser humano cuando su mascota ha tenido sintomatología clínica e incluso algunas veces un desenlace fatal (Misdorp, 1996). La distribución de datos de cáncer mamario en caninos en las diferentes comunas de la ciudad de Manizales se observa en la tabla 3. El conocimiento sobre el origen de los tumores y el estudio de su biología nos ayuda a establecer un criterio de similitud entre caninos y humanos (Kumaraguruparan et al., 2006).

De 101 reportes del estado de supervivencia de los animales (entre seis y veinte meses después del diagnóstico) se encontró que 70 pacientes continuaron vivas, de las cuales 61 habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico y 9 habían recibido tratamiento médico (quimioterapia) con micro-dosis de doxorubicina, sustancia que en algún momento fue evaluada como medida de control de la enfermedad (Ocampo et al., 2004).

De los 31 animales que murieron, 22 habían sido sometidas a mastectomía sin datos sobre el tipo de cirugía ni tampoco sobre el tiempo de supervivencia, 5 pacientes fueron sometidas a eutanasia por tener un pronóstico desfavorable luego del examen clínico, patológico y radiológico, y finalmente otras 4 pertenecieron al protocolo de quimioterapia con doxorubicina, muriendo tres por causa directa de la neoplasia (tumor maligno) y una por causa diferente al proceso de enfermedad.

Tabla 3. Relación de comunas de Manizales donde se encontraron los casos de neoplasias mamarias de caninos.

Barrio	Comuna*	Casos	%
San José	Dos	16	13,9
Ciudadela norte	Cinco	16	13,9
La Macarena	Once	16	13,9
La Estación	Cuatro	12	10,4
Atardeceres	Uno	11	9,6
Universitaria	Nueve	11	9,6
Cumanday	Tres	9	7,8
La Fuente	Diez	9	7,8
Palogrande	Ocho	8	7,0
Cerro de Oro	Seis	5	4,3
Tesorito	Siete	2	1,7
		115	100

*No hay datos del total de caninos que existen en cada una de las comunas.

Finalmente, se pudo establecer que en Manizales, tal vez por razones económicas, un alto porcentaje de los casos de neoplasias mamarias sólo se diagnostican desde el punto de vista clínico realizando tratamientos quirúrgicos que en algunas ocasiones pueden llevar a la exacerbación de la neoplasia o a la formación de metástasis, como resultado de una mala decisión médica, que normalmente debe estar sustentada en un adecuado diagnóstico histopatológico. Debido a que en algunos casos se envían las muestras a laboratorios de patología de humanos, es necesario anotar que el diagnóstico debe ser realizado en un centro especializado para

animales, por la gran cantidad de diferencias existentes en el diagnóstico de daño tisular, como ocurre con el tumor mixto mamario que no presentan las mujeres (Genelhu, 2007) y en general por las diferencias que pueden presentarse entre las especies, y que eventualmente pueden conducir a diagnósticos confusos y a erróneas decisiones médicas o quirúrgicas respecto del tratamiento (Owen, 1979b).

Conclusiones

Es necesario mejorar el diagnóstico histopatológico de las neoplasias mamarias de los caninos en Manizales, lo cual puede lograrse con una mayor demanda de los servicios de laboratorio por parte de los veterinarios especializados en la atención de mascotas. Desde el punto de vista epidemiológico, todavía es difícil implementar un protocolo único de atención de los pacientes que facilite la supervivencia de los menos graves y faltan datos para investigar sobre un posible control o tratamiento de las neoplasias malignas. Estos resultados podrían ser útiles no solamente en el campo veterinario, sino también para quienes investigan sobre cáncer mamario en humanos. Finalmente, también es necesario crear equipos interdisciplinarios para estudiar los factores de riesgo existentes en la ciudad para sufrir cáncer de mama en animales y humanos, buscando las coincidencias en ambas especies y proponiendo investigaciones sobre las diferencias en la biología del crecimiento tumoral.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los colegas que facilitaron la información que permitió el análisis que aquí se presenta.

Referencias bibliográficas

- Birchard, S.J. Tratamiento quirúrgico definitivo del cáncer. In: Kirk Bonagura, **Terapéutica Veterinaria de Pequeños Animales XII**. Mexico DF: Mc Graw Hill-Interamericana editores, 1997. p.501-507.
- Chang, S.C.; Chang, C.C.; Chang, T.J. et al. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). **J Am Vet Med Assoc.** v.227, n.10, p.1625-9, 2005.
- Corro, A.C. **Incidencia de las neoplasias de glándula mamaria en caninos diagnosticadas por histopatología en el hospital veterinario "Dr. Humberto Ramírez Daza" desde 1983 hasta 2003**. Venezuela: Universidad Central de Venezuela, Facultad de Ciencias Veterinarias, 2004. 80p. Tesis (Postgrado de Reproducción Animal y Tecnología de la Inseminación Artificial).
- Ferreira, G. **Patología Veterinaria**. 1.ed. Medellín: Universidad de Antioquia, 2003. p.273-581.
- Ferreira, G.; Arango, M.; Pedraza, F. Neoplasias de glándula mamaria canina diagnosticadas en Medellín, Colombia, entre 1968 y 1994. **Vet Mex.** v.28, n.3, p.257-259, 1997.
- Foster, R.A. Female Reproductive System. In: McGavin, M.D.; Zachary, J.F. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 4.ed. St Louis, Missouri, USA: Mosby Elsevier, 2007. p.1263-1315.
- Genelhu, M.C.L.S.; Cardoso, S.V.; Gobbi, H. et al. A comparative study between mixed-type tumours from human salivary and canine mammary glands. **BMC Cancer.** v.7, n.218, p.1-9, 2007.
- Ginn, P.E.; Mansel, J.E.; Rakich, P.M. Neoplastic and reactive diseases of skin and mammary glands. In: Maxie M.G. (Ed.) **Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5.ed. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2007. p.746-748.
- Guajardo, G.U. Tumores Mamarios en caninos y felinos diagnosticados, durante 1986, en la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile. **Avances en Medicina Veterinaria**, v.3, n.1, 1988.
- Harvey, H.J.; Gilbertson, S.R. Canine mammary gland tumors. **Vet Clin North Am.** v.7, p.213-219, 1977.
- Jones, T.C.; Hunt, R.D. **Patología Veterinaria**. 5.ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983. p.18-25.
- Jubb, K.V.F.; Kennedy, P.C.; Palmer N. **Pathology of Domestic Animals**, 4.ed. San Diego, California, USA: Academic Press, 1993.
- Kumaraguruparan, R.; Prathiba, D.; Nagini, S. Of humans and canines: Immunohistochemical analysis of PCNA, Bcl-2, p53, cytokeratin and ER in mammary tumours. **Res Vet Sci.** v.81, n.2, p.218-24, 2006.
- Kusewitt, D.F.; Rush, L.J. Neoplasia and tumor biology. In: McGavin, M.D.; Zachary, J.F.

- Pathologic Basis of Veterinary Disease.** 4.ed. St Louis, Missouri, USA: Mosby Elsevier, 2007. p.1263-1315.
- Liotta, L.A.; Steeg, P.S.; Stetler-Stevenson, W.G. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. **Cell.** v.64, p.327-36, 1991.
- Liparisi, F.; Pueyo, P.; De-Araujo, S. Estudio histopatológico retrospectivo das neoplasias mamarias em cadelas diagnosticadas no laboratório de anatomia patológica do centro universitario Plínio Leite. In: XI Encontro Nacional de Patología Veterinária, 2003, Botucatu, Sao Paulo, Brasil. **Resumos ENAPAVE** Universidade Estadual Paulista, 2003.
- López-Guarnizo, G.; Arango, G.; Marín, A. et al. **Registro poblacional para la vigilancia epidemiológica del cáncer en Manizales Caldas. Año 2003.** Manizales: Dirección Territorial de Salud de Caldas, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad de Caldas, Editorial Blanecolor LTDA, 2005.
- Misdorp, W. Veterinary Cancer Epidemiology. **The Veterinary Quarterly.** v.18, n.1, 1996.
- Misdorp, W. et al. Histological Classification of Mammary Tumor of the Dog and the Cat. **Armed Forces Institute of Pathology.** v.7, p.9-27, 1999.
- Moulton, J.E. **Tumors in Domestic Animals.** 3.ed. University of California Pres. 1990. p.518-548.
- Ocampo; Pedraza, F.J.; Linares, S.E. Evaluación de la Doxorubicina homeopatizada como tratamiento del cáncer mamario en caninos. In: **Memorias... I Seminario Nacional de Actualización en Medicina Canina,** 2004, Manizales. Universidad de Caldas; 2004.
- Owen, L.N. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Invest Cell Pathol.** v.2, n.4, p.257-75, 1979a.
- Owen, L.N. A comparative study of canine and human breast cancer. **Invest Cell Pathol.** v.2, n.4, p.257-75, 1979b.
- Pérez-Alenza, M.D.; Peña, L.; Del-Castillo, N. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **J Small Anim Pract.** v.41, n.7, p.287-91, 2000.
- Philibert, J.C.; Snyder, P.W.; Glickman, N. et al. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **J Vet Intern Med.** v.17, n.1, p.102-6, 2003.
- Saba, C.F.; Rogers, K.S.; Newman, S.J. et al. Vail DM Mammary gland tumors in male dogs. **J Vet Intern Med.** v.21, n.5, p.1056-9, 2007.
- Smith, H.; Jones, T.; Hunt, R. **Veterinary Pathology.** 4.ed. Philadelphia, USA: Lea & Febiger, 1972.
- Teruo, I.; Kazuyuki, U.; Kenichi, I. et al. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: Differences between small breed dogs and others. **J. Vet. Med. Sci.** v.67, n.3, p.345-347, 2005.
- Theilen, G.; Madewell, B. Tumors of the mammary gland. In: Theilen, G.; Madewell, B. **Veterinary Cancer Medicine.** 2.ed. Philadelphia, USA. 1987. p.327.
- Weiss, D.J. Anemia Aplasica. In: Bonagura, K. **Terapeutica Veterinaria de Pequeños Animales.** 11.ed. Mexico DF: Mc Graw Hill – Interamericana editores, 1997. p.529-535.