

UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia



“Caracterización de las neoplasias caninas diagnosticadas por histopatología en el Laboratorio de Histología y Patología Veterinaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia: Periodo 2003-2015”

Tesis para optar el Título Profesional de:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Renato Aco Alburqueque

Bachiller en Medicina Veterinaria y Zootecnia

LIMA - PERÚ

2016

Dedico este trabajo a mis padres en primer lugar por darme las energías y el amor incondicional. En segundo lugar a mis mejores amigas quienes me dieron alegría y apoyo en todo momento

Agradezco a mi asesor, Ricardo Grandez y al Dr. Javier Mamani por darme el incentivo de realizar este proyecto y por su valioso tiempo para resolver dudas

ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the frequency of canine neoplasia between 2003 and 2015 diagnosed histopathologically at Laboratorio de Histología y Patología from Facultad de Veterinaria y Zootecnia at Universidad Peruana Cayetano Heredia. After creation of a database from 2620 reports, the 46.3% qualified to be worked on. The morphologic diagnosis of neoplasias were reclassified by the proposed to "International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals" (WHO-AFIP) except mammary tumors, which were classified according to Goldschmidt et al.(2011). Sex, age, breed, anatomical location of sample, morphological or clinical characteristics and grade of malignancy were analyzed. The results went through statistical analysis establishing that the Squamous cell carcinoma was the most frequent neoplasia observed in dogs, being female and geriatric patients the most affected (60.7 and 54.4% respectively). Boxers were the most frequent breed (10.1%), with predilection to present more cases of cutaneous mast cell tumor. The presence of a tumor was the most common clinical presentation (93.7%), mainly located in the integumentary system (51.2%) and mammary gland (23.6%). The 72.1% of neoplasms exhibited malignancy features. An association was found with the presence of an inflammatory process in the tissue by chi square test, being an indicator of malignancy in the neoplasia. Adenomas were the most common group of benign neoplasms (20.0%). 52.9% of cutaneous neoplasms had mesenchymal origin.

Key words: neoplasia, canine, frequency, histopathology

RESUMEN

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de neoplasias caninas diagnosticadas histopatológicamente en el Laboratorio de Histología y Patología (LPH) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, durante el periodo 2003 al 2015. Se creó una base de datos a partir de 2620 informes de los cuales solo el 46.3% calificaron para su análisis. Se reclasificó el diagnóstico morfológico a la nomenclatura propuesta en el “International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals” (OMS-AFIP) a excepción de las neoplasias de origen mamario, que fueron clasificadas según Goldschmidt et al. (2011). Se consideraron las variables sexo, edad, raza, ubicación anatómica de la neoplasia, característica clínica o morfológica de la muestra y grado de malignidad. Los resultados se obtuvieron a partir del análisis estadístico. El Carcinoma de células escamosas fue la neoplasias más frecuente (7.7%), siendo las hembras y los pacientes geriátricos los más afectados (60.7 y 54.4 % respectivamente). El bóxer fue la raza pura con más casos de neoplasia (10.1%), siendo más prevalentes a Mastocitomas cutáneos. La presencia de un tumor fue la presentación clínica más común (93.7%), ubicándose principalmente en el sistema tegumentario (51.2%) y la glándula mamaria (23.6%). Las neoplasias malignas representaron el 72.1%, la cual se encontró una asociación con la presencia de un proceso inflamatorio en el tejido mediante la prueba chi cuadrado, siendo este último un indicador de malignidad en la neoplasia. Los Adenomas fueron el grupo de neoplasias benignas más frecuentes (20.0%). El 52.9% de las neoplasias cutáneas fueron de origen mesenquimal.

Palabras clave: neoplasia, caninos, frecuencia, histopatología

INTRODUCCIÓN

Una neoplasia puede ser definido como el crecimiento descontrolado y anormal de un grupo de células en un tejido y/o órgano determinado, careciendo de una regulación en el ciclo de división celular desarrollando así un grado de autonomía frente a las señales de división celular, resultando en su crecimiento proliferativo e invasivo (Weinberg, 2013). Si esta proliferación continua y se extiende a otros tejidos, puede ser fatal, conllevando así al proceso de metástasis (Klein, 2008). Casi el 90% de las muertes relacionadas al cáncer tanto en humanos como en animales son debido a la diseminación de un tumor primario, la cual genera diversas complicaciones multi orgánicas en el paciente (Weinberg, 2013).

Los primeros estudios en animales para comprender la biología de los diferentes procesos involucrados en el desarrollo del cáncer fueron hechos en roedores, sin embargo, no representaban adecuadamente las características que definen a un cáncer en humano (Dorn *et al.*, 1968). El considerable incremento del interés de la ocurrencia del cáncer espontáneo en caninos durante las últimas décadas llamo a la atención a diversos investigadores en oncología humana ya que han observado que comparten muchos factores predisponentes, sobre todo medioambientales con las personas (Breen, 2009; Bravo *et al.*, 2010). Una de las características en común es el reconocimiento de genes asociados al cáncer incluyendo MET, mTOR, BRCA, MDM2, Rb, p16 y p53, asimismo comparten diversas características histológicas como el tipo de crecimiento tumoral y los procesos de metástasis (Mendoza *et al.*, 1998).

La investigación en oncología comparativa no solo nos ayuda a obtener conocimientos sobre la biología del tumor, también nos brinda ventajas adicionales (Thamm y Dow, 2009). Facilitan a comprender los factores de riesgo asociados a su presentación, la predisposición genética

observado en algunas razas de caninos y la determinación de la prevalencia de los tipos de neoplasias (Ranieri *et al.*, 2013); asimismo pueden ser incluidos en ensayos terapéuticos que podrían actuar como un puente para las aplicaciones clínicas, desarrollo de nuevos fármacos contra el cáncer y terapias dirigidas, siendo en el futuro, beneficioso no sólo a los seres humanos, sino también a los animales de compañía (Ambrosini *et al.*, 2009).

Se han desarrollado registros de la ocurrencia de cáncer en animales de compañía, proporcionando datos del estado epidemiológico actual (Grüntzig *et al.*, 2015). Los primeros registros fueron documentados por Dorn *et al.* (1968) a comienzos de la década de 1960 en la región de Alameda y Contra costa, California, EEUU. Otros investigadores han tratado de recrear diversos registros a partir de casos de neoplasias en caninos en una determinada región o localidad a partir de datos brindados tanto por hospitales veterinarios y laboratorios de diagnósticos, obteniendo resultados sobre la prevalencia, incidencia y factores asociados a su presentación (Dobson *et al.*, 2002; Grüntzig *et al.*, 2015).

Sin embargo, aún existen muchas barreras para recrear valores factibles, debido a carencia de registros en base al total de la población canina en un determinado tiempo y espacio, deficiencias en la detección temprana, la influencia de factores geográficos que intervienen en determinadas regiones (Grüntzig *et al.*, 2015).

Los métodos más comunes y usados para detectar la presencia de células neoplásicas en un individuo son la citología e histopatología (Lorincz, 2016). La citología es una de las herramientas diagnosticas más ampliamente usadas en la patología veterinaria debido a la fácil toma de muestra, mínimamente invasiva, diagnóstico rápido y fácil disponibilidad (Ranieri *et al.*, 2013). La histopatología representa una examinación de las características morfológicas, estructurales y celulares del tejido, permitiendo así, conocer la conducta biológica de los diferentes tipos de tumores, su grado histológico, invasión neoplásica, proporcionando una valiosa información sobre el grado de invasión de las células neoplásicas, estadio de la

proliferación neoplásica, grado de malignidad y una clasificación morfológica aproximada para tener un mejor pronóstico y el tratamiento más adecuado (Withrow y Vail, 2007).

Con los nuevos avances en la tecnología molecular, el entendimiento de los mecanismos genéticos y bioquímicos por los cuales las células neoplásicas se desarrollan, ha ayudado a una nueva clasificación basada en receptores específicos y marcadores moleculares para determinadas células (Shi *et al.*, 2007).

La frecuencia de cada tipo de neoplasias en caninos está determinada por diversos factores entre ellos la ubicación geográfica, factores ambientales, edad, sexo y raza (De Nardi *et al.*, 2002). La ubicación geográfica tiene un rol importante para la presentación de determinadas neoplasias, esto es debido a múltiples factores que van desde factores ambientales hasta culturales (González-Chávez, 2015). En países tropicales la prevalencia de tumores de localización genital como el tumor venéreo transmisible (TVT) se encuentra ampliamente distribuido, donde los perros callejeros tienen una importante participación en la diseminación, debido a que tienen mayor tiempo de exposición al contagio por el escaso control sexual (Merlo *et al.*, 2008).

Los pacientes que se encuentran en un promedio de 5 a 10 años tienen un 40% de probabilidad de presentar alguna neoplasia en el transcurso de su vida (Elgue *et al.*, 2012). Otros autores han encontrado que la mayor prevalencia de neoplasias está en caninos mayores de 8 años, comprendiendo la gran mayoría de pacientes geriátricos (Dobson *et al.*, 2002; Merlo *et al.*, 2008)

El sexo es un factor asociado a cierto grupo de tumores, siendo las hembras más propensas a desarrollar tumores mamarios y cutáneos, mientras que se ha reportado que los machos tienen una predilección por los adenocarcinomas de glándulas perianales. (Egenvall *et al.*, 2000).

Bonnett y Egenvall. (2010) encontraron que existe una predilección por los pacientes de raza pura a presentar mayor cantidad de tumores malignos, esto es debido a la presión genética sometida durante años para crear características específicas en cada raza, creando consanguinidad y mutaciones que desencadenan en la proliferación de células aberrantes.

Bastianello. (1983) y Vascellari *et al.* (2009) reportaron una mayor prevalencia de neoplasia en pacientes de raza Boxer, Cocker Spaniel, Golden retriever, Labrador, Poodle, Setter Inglés y Bulldog inglés.

Los tumores ubicados anatómicamente en la piel y la glándula mamaria fueron las que mayor reportes han tenido en diversos estudios, siendo las neoplasias cutáneas las más prevalentes frente a las neoplasias mamarias (Egenvall *et al.*, 2000; Bravo *et al.*, 2010). Otros autores han reportado una mayor distribución de tumores mamarios, presentando mayor grado de malignidad, invasión y metástasis (De Nardi *et al.*, 2002; Santos *et al.*, 2013). Otras ubicaciones frecuentes en animales son el sistema óseo, hematopoyético, digestivo, urogenital (Merlo *et al.*, 2008).

Los sarcomas del tejido blando representan el grupo de neoplasias relativamente comunes en caninos, comprendiendo ente el 15% y 20% de todos los tumores cutáneos y subcutáneos (Aparicio y Forero, 2008). Pakhrin *et al.*, (2007) describió en un estudio retrospectivo de tumores cutáneos que las neoplasias con mayor frecuencia en el tejido cutáneo son las de origen epitelial y melanocítico (56.95%), origen mesenquimal (38.9%) y las de origen hematopoyético (4.14%). Asimismo los lipomas, mastocitomas, histiocitomas, tumores de células basales, carcinomas de células escamosas, fibromas y hemangiosarcomas son los tipos de neoplasia más frecuentes en el diagnóstico de tumores cutáneos (Pakhrin *et al.*, 2007).

Diversas organizaciones lideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Instituto de patología de las fuerzas armadas (AFIP) y la Unión internacional contra el cáncer (UICC-TNM) han trabajado conjuntamente para llegar a un acuerdo internacional para la clasificación histológica en neoplasias de animales domésticos (Meuten, 2008). Se han publicado 2 ediciones desde la convención de Geneve en 1980; la más reciente (2 Edición) empezó en 1994 con la publicación de “Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals” (Slayter *et al.*, 1994) y finalizado con “Histological Classification of Endocrine Tumors of Domestic Animals” (Kiupel *et al.*, 2008), siendo un instrumento de gran utilidad entre los

centros de diagnóstico y entre los mismos patólogos para facilitar el intercambio del diagnóstico morfológico y estructural de las neoplasias en animales domésticos (Meuten, 2008).

Se han propuesto nuevas clasificaciones alternativas a lo publicado por la OMS, en donde en base a marcadores hormonales y moleculares, utilizando métodos inmunohistoquímicos, han encontrado una clasificación más detallada para cada tipo de neoplasia (Goldschmidt *et al.*, 2011). Este esfuerzo no solo ayuda a mejorar las investigaciones en oncología comparada en medicina humana sino que ayuda a plantear un mejor pronóstico y terapéuticas más exactas en los pacientes caninos que presentan determinadas neoplasias (Meuten, 2008). Aún queda un largo camino por encontrar métodos de diagnóstico más accesibles y rápidos en medicina veterinaria para tener un mejor resultado, este proceso conlleva a mejorar el sistema de registros de censo canino, defunción, un sistema integrado entre hospitales y laboratorios para la detección temprana de cáncer, para así tener un valor más exacto de la incidencia real y mejorar en los sistemas de abordaje clínico (Dobson *et al.*, 2002).

El presente estudio tuvo como objetivo principal caracterizar la presentación de las neoplasias diagnosticadas morfológicamente por medio de la histopatología en pacientes caninos entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología (LHP) de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia (FAVEZ), de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio, de carácter retrospectivo-descriptivo, se realizó en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia; ubicada en el Distrito de San Martín de Porres, departamento de Lima.

Selección de Muestras

Se creó una base de datos actualizada del Laboratorio de Histología y Patología veterinaria a partir de los informes de histopatología de muestras provenientes de la Clínica Veterinaria Cayetano Heredia y otros centros veterinarios externos en el periodo comprendido del 2003 al 2015.

Se revisaron 2620 informes de las cuales 1214 informes correspondientes a muestras procedentes de pacientes caninos diagnosticadas morfológicamente como una neoplasia por el método de histopatología, formando parte de la población de estudio.

Manejo de variables y recopilación de datos

Se realizó 2 tabulaciones de los datos provenientes de los informes de histopatología, la cual se clasificó la información en una planilla de cálculo.

La tabulación 1 tomó los datos de las siguientes variables: sexo, raza, edad, características clínicas y/o patológicas de la muestra, sistema afectado y órgano afectado.

En la categoría Edad se distribuyeron los datos en tres grupos: Jóvenes (< 2 años), Adultos (≥ 2 , < 9 años) y Gerontes (≥ 9 años) según la metodología expuesta por Henry y Higginbotham (2010); en la categoría Raza se distribuyeron entre animales de raza pura y cruzados.

La tabulación 2 teniendo en cuenta el diagnóstico morfológico de la neoplasia se tomó las siguientes variables: diagnóstico histopatológico, origen embrionario del tejido neoplásico, tipo de tumor, naturaleza de la neoplasia y asociación a inflamación.

Las láminas histopatológicas de las neoplasias seleccionadas fueron evaluadas en un microscopio Leica DM LS2 y reclasificadas a la nomenclatura propuesta en la 2da edición de la “International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals” (OMS-AFIP) a excepción de las neoplasias de origen mamario, las cuales fueron clasificadas según la nomenclatura propuesta por Goldschmidt *et al.* (2011).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron documentados en una hoja de cálculo en Excel, en donde se reagrupó la información según cada categoría a analizar.

Luego, los resultados fueron transferidos al programa estadístico SPSS 20.0 para determinar los siguientes parámetros:

1. Se obtuvo la media de la edad para la presentación de neoplasia
2. Se determinó la frecuencia relativa de la presentación de neoplasia teniendo en cuenta los criterios de: raza, sexo, grupo etario, localización anatómica (según su sistema y órgano afectado) y características clínico-patológicas de la neoplasia.
3. Para el caso de las neoplasias se determinó su frecuencia relativa teniendo en cuenta los criterios: diagnóstico morfológico, origen embrionario del tejido neoplásico, tipo de tumor, naturaleza de la neoplasia y asociación a inflamación
4. Según el criterio de la localización anatómica (Neoplasias cutáneas y mamarias) se determinó la frecuencia de los tipos de tumores según raza, sexo, grupo etario y naturaleza de la neoplasia.
5. Finalmente se aplicó la Prueba χ^2 de Pearson para hallar alguna relación entre la variable malignidad con la asociación a un proceso inflamatorio de la neoplasia con un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

Entre el periodo comprendido del 2003 al 2015, un total de 2620 informes fueron analizados, las cuales 1841 (70.27%) informes fueron diagnosticados morfológicamente como una neoplasias, siendo solo 1214 (48.05%) informes correspondientes a especie canina y diagnosticados por medio de la histopatología.

En relación al sexo, 660 (54.37%) casos correspondieron a hembras, mientras que 554 (45.63%) casos fueron machos.

Se incluyeron 50 diferentes razas de perros; los perros de raza cruzada correspondieron a un total de 433 (35.67%) casos, sin embargo, el gran número de casos fueron caninos de raza pura con 781 (64.33%) casos. Dentro de los caninos de raza pura las más frecuentes fueron: Boxer (10.13%) y Labrador (4.7%) ver Cuadro 1.

En relación al grupo etario, los pacientes geriátricos fueron los más recuentes correspondiendo a el 60.71%, seguido de los pacientes adultos con 32.21% y finalizando con los pacientes jóvenes con 86 (7.08%) casos. Se obtuvo como la desviación estándar para los 3 grupos etarios obteniendo una mayor dispersión de las edades en los pacientes geriátricos con 1.824, y una menor dispersión para los pacientes jóvenes con 0.5 respectivamente, ver Cuadro 2.

La presentación más observada en las muestras remitidas al laboratorio fue de un tumor localizado en algún tejido y/o órgano del paciente, representando el 93.74% de los casos, ver Cuadro 3.

El sistema tegumentario fue la localización más frecuente con 622 (51.2%) muestras procesadas, seguido de las neoplasias ubicadas en la glándula mamaria (23.6%), ver Fig. 1.

Cuadro 1.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según raza en 1214 pacientes caninos diagnosticados morfológicamente por medio de la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Raza	Numero	Porcentaje [%]
Raza Cruzada	433	35.67%
Boxer	123	10.13%
Labrador	57	4.70%
Pekines	57	4.70%
Cocker Spaniel	52	4.28%
Husky Siberiano	51	4.20%
Rottweiler	49	4.04%
Pit bull	34	2.80%
Samoyedo	32	2.64%
Schnauzer	30	2.47%
Shih Tzu	27	2.22%
Pastor Aleman	24	1.98%
Perro sin pelo del Peru	24	1.98%
Dogo Argentino	23	1.89%
Poodle	22	1.81%
Dalmata	17	1.40%
Golden Retriever	16	1.32%
Fox Terrier	15	1.24%
Doberman	10	0.82%
Otras Razas	118	9.72%
Total de todas las razas	1214	100.00%

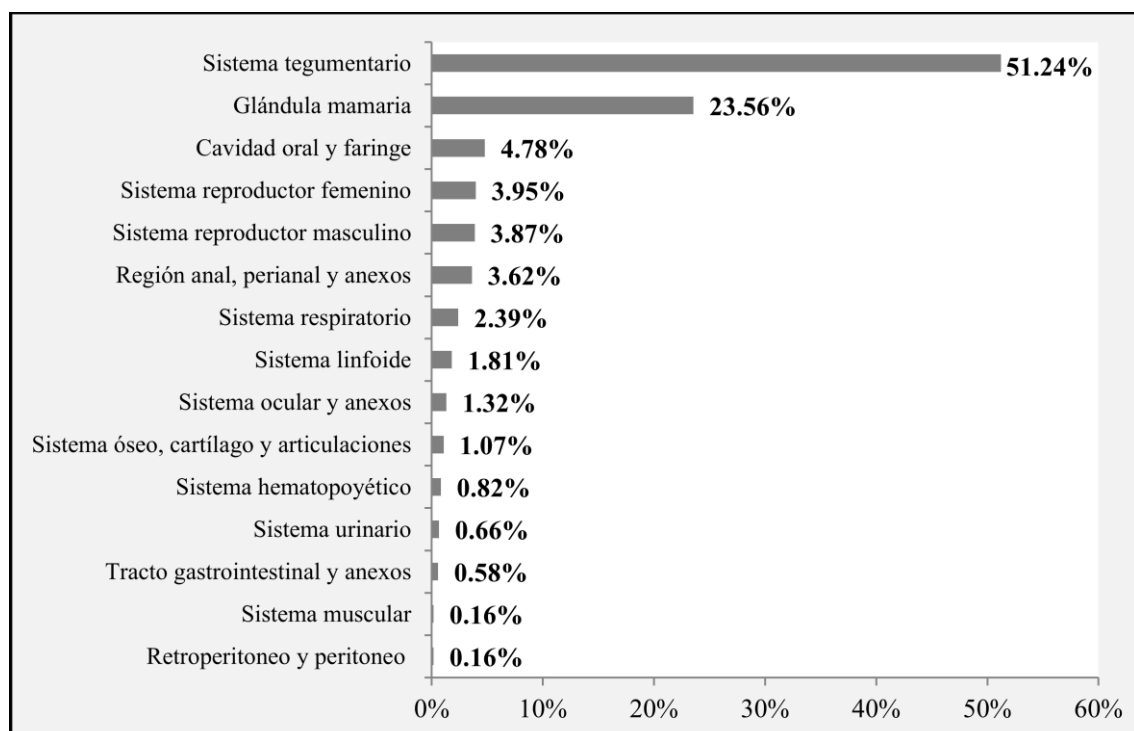
Cuadro 2.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según raza en 1214 pacientes caninos diagnosticados morfológicamente por medio de la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Grupo Etario [Años]	Machos		Hembras		Total de pacientes
	No.	%	No.	%	
Jóvenes [0-< 2]	44	7.94%	42	6.36%	86
Adultos [≥ 2-< 9]	199	35.92%	192	29.09%	391
Gerontes [≥ 9]	311	56.14%	426	64.55%	737
Total	554	100%	660	100%	1214

Cuadro 3.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según la característica clínica y/o morfológica de 1214 muestra procesada procedentes de pacientes caninos diagnosticados morfológicamente por medio de la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

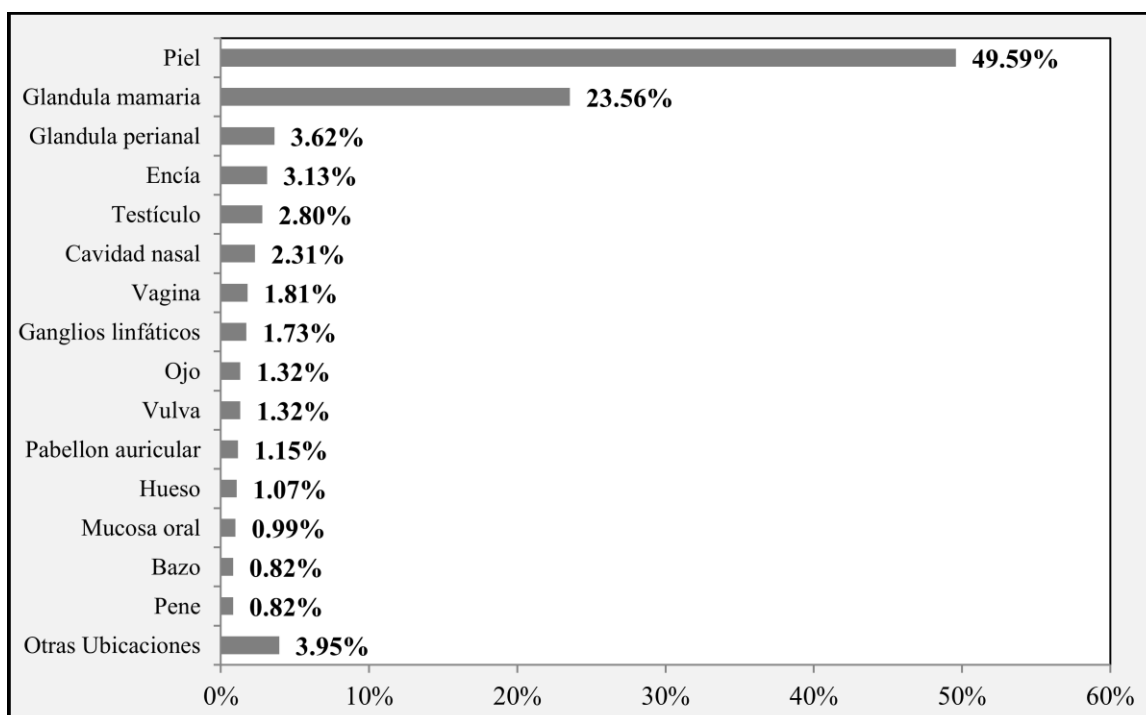
Características Clínicas y/o Morfológicas	Número de casos	Porcentaje [%]
Tumor	1138	93.74%
Lesión Cutánea	27	2.22%
Aumento de tamaño	27	2.22%
Sangrado	14	1.15%
Proceso Inflamatorio	2	0.16%
Secreción Purulenta	1	0.08%
Otras lesiones	5	0.41%
Total	1214	100%

Figura 1.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según la localización anatómica por su sistema afectado en 1214 muestras provenientes de pacientes caninos diagnosticados morfológicamente por medio de la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



Con respecto a la ubicación del órgano afectado, el 49.6% estuvieron ubicadas en la piel, seguido de la glándula mamaria (23.6%); la cual tiene la misma distribución que su sistema o región anatómica afectada, ver Fig. 2.

Figura 2.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según la localización anatómica por su órgano afectado en 1214 muestras provenientes de pacientes caninos diagnosticados morfológicamente por medio de la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



El diagnóstico histopatológico se analizó en 2 cuadros para determinar la frecuencia; el primer cuadro se tomó solo en cuenta el diagnóstico morfológico de las neoplasias, mientras que el segundo cuadro se agruparon de acuerdo al tipo de neoplasia y su órgano de origen.

Se obtuvo un total de 124 neoplasias diagnosticadas morfológicamente, siendo el Carcinoma de células escamosas la neoplasia canina más frecuente (7.7%), seguido del Melanoma maligno (5.2%), Tumor venéreo transmisible (4.4%), Adenocarcinoma complejo mamario (4.0%), ver Cuadro 4.

Cuadro 4.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según su diagnóstico morfológico en 1214 muestras provenientes de pacientes caninos usando la histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Diagnostico morfológico de la neoplasia	Numero	Porcentaje [%]
Carcinoma de células escamosas	94	7.74%
Melanoma maligno	63	5.19%
Tumor venéreo transmisible	54	4.45%
Adenocarcinoma complejo mamario	48	3.95%
Hemangiosarcoma	47	3.87%
Histiocitoma cutáneo	42	3.46%
Adenocarcinoma túbulo-papilar mamario	39	3.21%
Fibrosarcoma	33	2.72%
Plasmocitoma extramedular cutáneo	31	2.55%
Lipoma	29	2.39%
Carcinoma de células basales	27	2.22%
Hemangioma	26	2.14%
Adenoma de las glándulas perianales	25	2.06%
Mastocitoma cutáneo (grado III)	25	2.06%
Mastocitoma cutáneo (grado II)	24	1.98%
Fibroma	21	1.73%
Adenocarcinoma de las glándulas sebáceas	20	1.65%
Adenocarcinoma tubular mamario	19	1.57%
Linfoma epiteliotrópico cutáneo	19	1.57%
Osteosarcoma osteoblástico	19	1.57%
Seminoma	19	1.57%
Adenocarcinoma papilar-quístico mamario	18	1.48%
Papiloma escamoso	18	1.48%
Tricoepitelioma	18	1.48%
Adenocarcinoma túbulo-papilar quístico mamario	16	1.32%
Linfoma	16	1.32%
Rhabdomiosarcoma	16	1.32%
Otras neoplasias	388	31.95%
Total	1214	100%

Los Adenocarcinomas mamarios fueron el grupo de neoplasias más frecuente (18.7%), seguido de los Carcinomas de células escamosas (7.8%), Melanomas (6.1%), Mastocitomas (5.0%), Tumor venéreo transmisible (4.4%), ver Cuadro 5.

El 56% del total de las neoplasias diagnosticadas fueron de origen epitelial, seguido de las de origen mesénquimal (41.1%), ver Fig. 3.

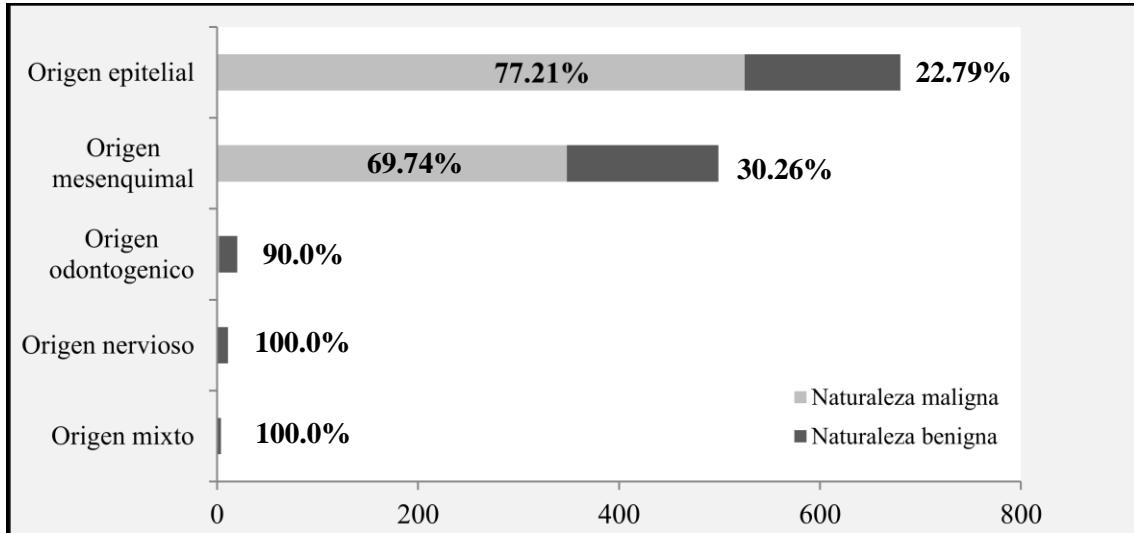
Cuadro 5.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según su grupo en 1214 muestras provenientes de pacientes caninos entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Grupo de Neoplasia	Numero	Porcentaje [%]
Adenocarcinomas mamarios	227	18.70%
Carcinomas de células escamosas	95	7.83%
Melanomas	74	6.10%
Mastocitomas	61	5.02%
Tumor venéreo transmisible	54	4.45%
Adenocarcinomas de glándulas anexas	52	4.28%
Adenomas de glándulas anexas	52	4.28%
Hemangiosarcomas	47	3.87%
Plasmocitomas	47	3.87%
Histiocitomas	42	3.46%
Fibrosarcomas	33	2.72%
Lipomas	29	2.39%
Carcinomas de células basales	27	2.22%
Hemangiomas	26	2.14%
Osteosarcomas	22	1.81%
Fibromas	21	1.73%
Papilomas	21	1.73%
Seminomas	19	1.57%
Linfomas	18	1.48%
Tricoepiteliomas	18	1.48%
Otras Neoplasias	229	18.9%
Total	1214	100%

Las neoplasias de naturaleza maligna represento el 72.1% del total de los casos, seguido de las neoplasias de naturaleza benigna (27.9%), siendo el Histiocitoma cutáneo la neoplasia benigna más frecuente (12.4%), seguido del Lipoma (8.6%) y Hemangiona (7.7%), ver Cuadro 6.

Se determinó el grado de asociación entre la variables naturaleza de la neoplasia (maligna o benigna) y la presencia de un proceso inflamatorio usando la prueba de bondad de ajuste chi cuadrado (95% de confianza) donde se observó que existen diferencias muy significativas entre ambas variables (p -valor $< .00001$), siendo evidente que las neoplasias de naturaleza maligna tienen mayor propensión a desarrollar procesos inflamatorios dentro del tejido.

Figura 3.- Distribución de la frecuencia de neoplasia según su origen y grado de malignidad en 1214 muestras provenientes de pacientes caninos diagnosticadas morfológicamente por histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.



Cuadro 6.- Distribución de la frecuencia de neoplasia benignas en 339 pacientes caninos diagnosticadas morfológicamente por histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Tipo de Neoplasia	Numero	Porcentaje [%]
Adenoma	68	20.06%
Mamario	16	4.72%
Glándulas perianales	25	7.37%
Glándulas sebáceas	12	3.54%
Glándulas de meibomio	7	2.06%
Glándulas apocrinas	5	1.47%
Glándulas ceruminosas	2	0.59%
Glándulas salivales	1	0.29%
Histiocitoma	42	12.39%
Lipoma	29	8.55%
Hemangioma	26	7.67%
Fibroma	21	6.19%
Papiloma	21	6.19%
Tricoepitelioma	18	5.31%
Otras Neoplasias	114	33.63%
Total	339	100%

Dentro de las neoplasias cutáneas el 52% fueron neoplasias de origen mesénquimal, con respecto al sexo, los machos obtuvieron el 56.9% de la población, mientras que las hembras un 43.1%. Las neoplasias de naturaleza maligna representaron el 63.2% del total. Dentro de las neoplasias mamarias las más frecuentes fueron los Adenocarcinomas mamarios (74.9%), Adenoma mamario (5.6%), Carcinoma mamario (3.5%), Carcinoma de células escamosas (3.1%) y el Osteosarcoma (1.4%). El 94.8% fueron neoplasias de origen epitelial, con respecto al sexo, las hembras obtuvieron el 97.9% de la población. Las neoplasias de naturaleza maligna representaron el 93% del total, ver Cuadro 7.

Cuadro 7.- Distribución de la frecuencia de neoplasia del sistema tegumentario y de la glándula mamaria según su grupo etario, sexo, origen de la neoplasia y grado de malignidad en 908 pacientes caninos diagnosticadas morfológicamente por histopatología entre los años 2003 al 2015 en el Laboratorio de Histología y Patología de la Facultad de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Clasificación	Neoplasias del sistema Tegumentario		Neoplasias de la glándula mamaria	
	Numero	Porcentaje[%]	Numero	Porcentaje[%]
Jóvenes	62	9.97%	2	0.70%
Adultos	219	35.21%	63	22.03%
Geriátricos	341	54.82%	221	77.27%
Total	622	100%	286	100%
Hembra	268	43.09%	280	97.90%
Macho	354	56.91%	6	2.10%
Total	622	100%	286	100%
Origen epitelial	284	45.66%	271	94.76%
Origen mesenquimal	329	52.89%	13	4.55%
Origen odontogénico	-	0.00%	-	0.00%
Origen nervioso	6	0.96%	-	0.00%
Origen mixto	3	0.48%	2	0.70%
Total	622	100%	286	100%
Maligno	399	64.15%	266	93.01%
Benigno	223	35.85%	20	6.99%
Total	622	100%	286	100%

DISCUSIÓN

Durante el periodo 2003-2015 se analizaron 1214 informes histopatológicos provenientes de pacientes caninos con un diagnóstico de neoplasia, representado así el 46.34% de la totalidad de informes en el Laboratorio de Histología y Patología Veterinaria de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

El género afectó la frecuencia del diagnóstico de neoplasia, siendo las hembras, el sexo con mayor número de casos que los machos, lo cual coincide con estudios de morbilidad y mortalidad canina a causa de neoplasias (Egenvall *et al.*, 2000). González-Chávez *et al.* (2015) afirman que estos resultados se deben a la mayor susceptibilidad de las hembras a desarrollar tumores mamarios debido a factores hormonales envueltos dentro de su carcinogénesis, la cual se ha demostrado la presencia de receptores tanto de progesterona como de estrógenos en el tejido neoplásico mamario que responden a estos estímulos hormonales generando exacerbación en su proliferación (González-Chávez *et al.*, 2015)

En lo que respecta a la variable raza, los más afectados fueron de raza pura, siendo el Bóxer la que obtuvo mayor proporción de diagnóstico de cáncer dentro del grupo, otras razas más frecuentes fueron el Pekinés, Cocker spaniel, Husky siberiano, Rottweiler y Labrador. Lo observado coincide con lo reportado por Bonnett *et al.* (2005), donde el Bóxer es considerado una raza de alto riesgo a presentar varios tipos de neoplasias siendo su tasa casi cuatro veces mayor que otras razas. Resultados similares son observados por Bravo *et al.* (2010) donde los sarcomas se presentaron en mayor proporción en Golden retriever, Labrador, Cocker spaniel y Rottweiler, asimismo Fajardo *et al.* (2013) observó una predisposición genética de la raza Bóxer frente a los Mastocitomas cutáneos y linfomas; Esto se debe al factor genético producto

de la elevada consanguinidad ya que existe una presión genética entre razas (Grüntzig *et al.*, 2015).

El efecto de la edad resultó un factor importante en el diagnóstico de la mayoría de neoplasias. Los pacientes geriátricos resultaron más afectados seguido de los adultos y finalizando con los jóvenes, siendo el promedio de 10 años para su presentación. Los presentes resultados son similares con lo reportado por diversos autores quienes afirman que la mayoría de neoplasias ocurren en caninos dentro del rango de 7 a 12 años de edad y es una de las causas de muerte más común en perros geriátricos (Withrow y MacEwen, 2007; Elgue *et al.*, 2012; Benavides-melo *et al.*, 2014). Hay evidencia que se debe en parte al envejecimiento celular y fallas en el ciclo de división celular que son procesos de la carcinogénesis (De Nardi *et al.*, 2002)

La presentación clínica del 93.7% de las neoplasias diagnosticadas fue la aparición de un tumor en un órgano o tejido del cuerpo. Esta presentación es la más prevalente dentro de las características clínicas y/o morfológicas de un crecimiento neoplásico que son remitidas para su diagnóstico según Pakhrin *et al.* (2007). Dentro de la patogenia de la carcinogénesis esta la división celular descontrolada debido a fallas en el sistema de mitosis, por lo que clínicamente se evidencia una masa, asimismo esta presentación es fácilmente detectable y visible en su examinación (Pakhrin *et al.*, 2007).

Según la ubicación anatómica, las neoplasias cutáneas fueron las más frecuentes (51.2%) representando la mitad del total de casos diagnosticados, seguido de las ubicadas en la glándula mamaria (23.6%). Los resultados observados coinciden con estudios donde reportan una mayor prevalencia de neoplasias de origen cutáneo, seguidas de las neoplasias mamarias (Dobson *et al.*, 2002; Vascellari *et al.*, 2009; Benavides-melo *et al.*, 2014). Sin embargo otros autores observaron que las neoplasias ubicadas en la glándula mamaria fueron más frecuentes que las neoplasias cutáneas (De Nardi *et al.*, 2002; Merlo *et al.*, 2008; Elgue *et al.*, 2012).

Los resultados obtenidos en el presente estudio están relacionados diversos factores, en primer lugar la piel está expuesta a una gran variedad de factores físicos, químicos y medio

ambientales, la cual la hacen más propensa a desarrollar crecimientos tumorales (Silva-Hidalgo *et al.*, 2015). En segundo lugar el factor hormonal también cumple un importante rol en el desarrollo de neoplasias mamarias y cutáneas; en un reciente estudio Kristiansen *et al.* (2016) resaltaron la importancia del efecto hormonal sobre la presentación de neoplasias en la glándula mamaria, la cual diversos autores han reportado a través del tiempo, encontrando la sobreexpresión de receptores hormonales sensibles a progesterona y estrógenos en neoplásicas epiteliales (De Nardi *et al.*, 2002).

El carcinoma de células escamosas represento el 7.74% de las neoplasias, muy similar a la frecuencia reportada por Silva-Hidalgo *et al.* (2015) y Bravo *et al.* (2010) en la que determinaron un aproximado de 5% de todas las neoplasias en caninos. Esto puede explicarse a la elevada exposición a los rayos UV, cancerígeno común que puede transformar y suprimir el gen p53, causando así mutaciones en el ADN y generando proliferación de células aberrantes que terminan transformándose en células neoplásicas (Silva-Hidalgo *et al.*, 2015).

Reagrupando las neoplasias según sus respectivos tipos, se obtuvo que los Adenocarcinomas mamarios fueron el grupo de neoplasia más frecuente frente al carcinoma de células escamosas, esto se explica ya que existieron 28 variantes morfológicas del Adenocarcinoma mamario, obteniendo así mayor número de casos, sin embargo los tipos de neoplasias siguientes fueron de origen cutáneo.

Vivero *et al.* (2013) Reportó resultados similares a los observados en el presente estudio en la cual realizo un estudio similar en la ciudad de Lima obtuvo una prevalencia mayor de los Adenocarcinomas mamarios seguido del carcinoma de células escamosas, lo sugiere una distribución homogénea de neoplasias en la población canina de la ciudad de Lima.

El Mastocitoma cutáneo, Melanoma maligno y el tumor venereo transmisible (TVT) fueron otras neoplasias frecuentes. La presente investigación coincidió con otros estudios realizados en masas cutáneas, los cuales determinaron que el Mastocitoma fue la neoplasia más frecuente (Pakhrin *et al.*, 2007; Santos *et al.*, 2013). Mukaratirwa *et al.* (2005) afirmaron que la alta

prevalencia en Mastocitomas es debido a factores medio ambientales y genéticos, donde existió una población de riesgo comprendida entre de caninos de raza Bóxer, Labrador y Golden Retriever. El TVT es una de las neoplasias más observadas y reportadas en países ubicadas entre los trópicos, ya que el clima es propicio para su diseminación (Mendoza *et al.*, 2010; Zerpa y Rojas., 2014). Mendoza *et al.* (2010) determinó una prevalencia de 8.4%, difiriendo con lo observado en el presente estudio que obtuvo una prevalencia de 4.5%, esto es debido a la distribución de la población que fue analizada y al método de diagnóstico usado, la cual incluyo citologías e histopatologías, incrementando así el número de casos.

Las neoplasias de origen mesenquimal fueron relativamente comunes en caninos comprendiendo el 40 % de todas las neoplasias, coincidiendo con lo reportado por Heller *et al.* (2005) donde se evidenció una mayor prevalencia de Fibrosarcoma y Hemangiosarcoma en sarcomas del tejido blando, mismo resultado observado en neoplasias cutáneas y subcutáneas.

El 72.1% del total de casos fueron neoplasias de naturaleza maligna, siendo la mayor parte de origen epitelial, concordando con resultados realizados en pacientes caninos y en humanos (Dobson *et al.*, 2002; Mendoza *et al.*, 2010). Esto se debe al comportamiento, las neoplasias malignas son muy invasivas y diagnóstico rápido y preciso es vital para su pronóstico y tratamiento, en cambio la naturaleza benigna es de lenta progresión no representando un peligro para el paciente y su procesamiento suele pasar desapercibido (Mendoza *et al.*, 2010)

Las neoplasias benignas más frecuentes fueron el Histiocitoma cutáneo y el Adenoma de glándulas perianales. Mukaratirwa *et al.* (2005) evidenció resultados similares en la que las neoplasias benignas más prevalentes fueron las de origen cutáneo, explicando la mayor proporción de casos procedentes de tumores cutáneos que fueron remitidos para su examinación histológica.

Raposo *et al.* (2005) evidenciaron que el proceso inflamatorio juega un rol en la iniciación y propagación de las células cancerosas, siendo participes las citoquinas y quimiocina. Asimismo, afirma que el entorno inflamatorio dentro de las neoplasias debe de ser incluido como uno de

los rasgos principales distintivos para determinar la malignidad. Lo cual, se observó en el presente estudio donde existió una asociación entre el grado de malignidad y la existencia de un proceso inflamatorio dentro del tejido neoplásico.

En lo que respecta al sistema tegumentario las neoplasias de origen mesenquimal representaron la mayor parte de casos (52.9%), seguido de las neoplasias de origen epitelial (45.7%), esto se debe a que de los 37 tipos de neoplasias cutáneas, 11 fueron epiteliales y 26 mesenquimales. Mukaratirwa *et al.* (2005) reportó los mismos resultados, teniendo mayor proporción de neoplasias del tejido subcutáneo.

Las limitaciones del presente estudio fueron, en primer lugar, la población de estudio la cual estuvo compuesta a partir de muestras procedentes de pacientes caninos atendidos en la Clínica Veterinaria Cayetano Heredia y en clínicas externas dentro de la misma localidad, no en base a una población definida, donde los datos del censo de la población total y mortalidad nos ayudan a determinar una prevalencia comparable y los riesgos asociados a su presentación. Por otra parte, solo se consideró las neoplasias diagnosticadas por el método de histopatología, eludiendo los diagnósticos citológicos, la cual pueden tener un impacto en la distribución de ciertos tipos de neoplasias. Por último, se observó variantes en el diagnóstico morfológico debido al distinto criterio utilizado por distintos patólogos en el periodo de tiempo analizado, limitando la reclasificación y la reagrupación en sus respectivos tipos.

Es difícil de realizar una comparación directa con otros estudios epidemiológicos debido a la diferencia entre la población de riesgo, los métodos de clasificación, factores medioambientales, así como las variables sexo, raza, edad, localización geográfica utilizadas. Sin embargo la frecuencia de neoplasias encontradas en el presente estudio fue similar a las reportadas por otros autores, variando solamente en el orden de presentación en cada estudio y país. Se requiere mayor información sobre la población canina para determinar datos más reales sobre la prevalencia y estudiar los factores de riesgo asociados a la presentación de neoplasias en la ciudad de Lima.

CONCLUSIONES

El Carcinoma de células escamosas representó la neoplasia más frecuente diagnosticada morfológicamente por el método de histopatología en pacientes caninos.

El grupo de neoplasia que abarco más casos dentro de las neoplasias fue los Adenocarcinomas mamarios.

El mayor número de muestras remitidas estuvieron ubicadas anatómicamente en la piel, seguido de la glándula mamaria.

Se halló una asociación entre el grado de malignidad y la presencia de un proceso inflamatorio en el tejido neoplásico.

LITERATURA CITADA

1. Ambrosini V, Quarta C, Nanni, *et al.* (2009). Small animal PET in oncology: the road from bench to bedside. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 24, 277–85.
2. Aparicio CE y Forero JH. (2008). Estudio retrospectivo de masas cutáneas neoplásicas en caninos diagnosticadas histopatológicamente en la Universidad de La Salle (1999-2003). *Revista de Medicina Veterinaria*, 16, 23-29.
3. Bastianello SS. (1983). A survey on neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. VI. Tumours occurring in dogs. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 50, 199-220.
4. Benavides-Melo CJ, Chaves-Velasquez CA, Vallejo-Timaran VA, Freire-del Hierro J, Perengüez-Narvaez JG. (2014). Casuística oncológica en caninos del Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad de Nariño. *Revista Investigación Pecuaria investig.pecu*, 3, 19-26.
5. Bonnett BN, Egenvall A. (2010). Age patterns of disease and death in insured Swedish dogs, cats and horses. *Journal of Comparative Pathology*, 142, 33-38.
6. Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar A, Olson P. (2005). Mortality in over 350,000 insured Swedish dogs from 1995- 2000: I. Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Vet Scand*, 46, 105-20.
7. Bravo DT, Cruz-Casallas P, Ochoa JA. (2010). Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007. *Rev MVZ Córdoba*, 15, 1925-1937.
8. Breen M. (2009). Update on Genomics in Veterinary Oncology. *Top Companion Anim Med*, 24, 113-121.

9. De Nardi AB, Rodaski S, Sousa RS, *et al.* (2002). Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch Vet Sci*, 7, 15-26.
10. Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JLN. (2002). Canine neoplasia in the UK: Estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 43, 240–246.
11. Dorn CR, Taylor DN, Frye FL, Hibbard HH. (1968). Survey of Animal Neoplasms in Alamenda and Contra Costa Counties, California. I. Methodology and Description of Cases. *J Natl Cancer Inst*, 40, 295-305.
12. Egenvall A, Bonnett BN, Olson P. (2000). Gender, age, breed and distribution of morbidity and mortality in insured dogs in Sweden during 1995 and 1996. *VetRec*, 37, 519-525.
13. Elgue V, Piaggio J, Amaral C, Pessina P. (2012). Factores asociados a la presentación del tipo de cáncer en caninos atendidos en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de Uruguay. *Veterinaria (Montevideo)*, 48, 25-30.
14. Fajardo R, Alpízar A, Pérez LS, Martínez JS, Córdova E. (2013). Prevalence of tumors in dogs from the municipality of Toluca, México, from 2002 to 2008. *Arch Med Vet*, 45, 305-309.
15. Goldschmidt M, Peña L, Rasotto R, Zappulli V. (2011). Classification and grading of canine mammary tumors. *Vet Pathol*, 48, 117-31.
16. González-Chávez MT, González BP, Rodríguez YF, *et al.* (2015). Frecuencia de presentación de neoplasias en caninos del municipio San Miguel del Padrón, La Habana, Cuba. *Rev Salud Anim*, 1, 39-46.
17. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, Welle M, Meier D, Lott G, Erni D, Schenker NS, *et al.* (2015) The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J Comp Pathol*, 152, 161-71.
18. Heller DA, Stebbins ME, Reynolds TL, *et Al.* (2005). A retrospective study of 87 cases of canine soft tissue sarcomas: 1986–2001. *Int J Appl Res Vet Med*, 3, 81–87.

19. Henry C y Higginbotham ML. (2010). *Cancer Management in Small Animal Practice*. Canada: Saunders.
20. Kiupel M, Capen CC, Miller M, *et al.* (2008). *Histological Classification of Endocrine Tumors of Domestic Animals*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
21. Klein C. (2008). Cancer: The metastasis cascade. *Science*, 321, 1785-87.
22. Kristiansen VM, Peña, L, Córdova DL, Illera JC, Skjerve , Breen AM, *et al.* (2016). Effect of Ovariohysterectomy at the Time of Tumor Removal in Dogs with Mammary Carcinomas: A Randomized Controlled Trial. *J Vet Intern Med*, 30, 230–241.
23. Lorincz A. (2016). *Nucleic Acid Testing for Human Disease*. USA: CRC press.
24. Mendoza S, Konishi T, Dernell WS, *et al.* (1998). Status of the p53, Rb and MDM2 genes in canine osteosarcoma. *Anticancer Research*, 18, 4449–53.
25. Mendoza N, Chavera A, Falcón N, Perales R. (2010). Frecuencia del tumor venéreo transmisible en caninos: casuística del Laboratorio de Patología Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (periodo 1998 – 2004). *Rev Inv Vet Perú*, 21, 42-47.
26. Merlo DF, Rossi L, Pellegrino C, *et al.* (2008). Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *J Vet Intern Med*, 22, 976 – 984.
27. Meuten DJ. (2008). *Tumors in Domestic Animals*. Ames: Iowa State Press.
28. Mukaratirwaa S, Chipunzaa J, Chitungaa S, Chimonyoa M, Bhebhea E. (2005). Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. *Jl S Afr vet Ass*, 76, 59–62.
29. Pakhrin B, Kang MS, Bae IL, Park MS, Jee H, You MH, *et al.* (2007). Retrospective study of canine cutaneous tumors in Korea. *J Vet Sci*, 8, 229–236.
30. Ranieri G, Gadaleta CD, Patruno R, Zizzo N, Daidone MG, *et al.* (2013). A model of study for human cancer: spontaneously occurring tumors in dogs. Biological features and translation for new anticancer therapies. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*, 88, 187-197.

31. Raposo TP, Beirão LYP, Queiroga FL, Argyle DJ. (2015). Inflammation and cancer: Till death tears them apart. *The Veterinary Journal*, 205, 161-174.
32. Santos IFC, Cardoso JMM, Oliveira KC, Laisse CJM, Bessa SAT. (2013). Prevalência de neoplasias diagnosticadas em cães no Hospital Veterinário da Universidade Eduardo Mondlane, Moçambique. *Arq Bras Med Vet Zootec*, 65, 773-782.
33. Shi H, Wang MX, Caldwell CW. (2007). CpG islands: their potential as biomarkers for cancer. *Expert Rev Mol Diagn*, 7, 519–31.
34. Silva-Hidalgo G, Juárez-Barranco F, López-Valenzuela M, Dávila-Paredes M. (2015). Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: estudio retrospectivo (2006-2014). *Revista Científica, FCV-LUZ*, 25, 4-10.
35. Slayter MV, Boosinger TR, Pool RR. (1994). *Histological Classification of Bone and Joint Tumors of Domestic Animals*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology.
36. Thamm D y Dow S. (2009). How companion animals contribute to the fight against cancer in humans. *Veterinaria Italiana*, 45, 111-120.
37. 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 Vet Res*, 13, 5-39.
38. Vivero LE, Chavera A, Perales R, Fernández V. (2013). Frecuencia de neoplasias caninas en lima: estudio retrospectivo en el periodo 1995-2006. *Rev Inv Vet Perú*, 24, 182-188.
39. Weinberg RA. (2013). *The Biology of Cancer*. New York: Garland Science
40. Withrow SJ y Vail D. (2007). *Small animal clinical oncology*. St. Louis: ED Saunders Elsevier.
41. Zerpa R y Rojas R. (2014). Frecuencia del tumor venéreo transmisible en perros de la Urbanización Mariscal Cáceres, San Juan de Lurigancho. Lima-Perú. *Salud tecnol vet*, 2, 93-98