

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, MORFOLÓGICAS E IMUNOFENOTÍPICAS DE CARCINOMA EM TUMOR MISTO EM CÃO MACHO

*(Clinical, morphological and immunophenotypic characteristics
of carcinoma in a mixed tumor in a male dog)*

Thais Helena Moreira de SOUSA^{1*}; Raquel Sales LÔBO¹; Thamara Barrozo
SAMPAIO¹ Belarmino Eugênio Lopes NETO²; Lize Amanda
Basaglia BORGES³; Geovanni Dantas CASSALI³

¹Centro Universitário Fametro (UNIFAMETRO). Rua Carneiro da Cunha, 180. Fortaleza/CE.
CEP: 60.010-470; ²University of Saskatchewan (USASK); ³Laboratório de Patologia
Comparada (ICB/UFGM). *E-mail: sousathm@gmail.com

RESUMO

Neoplasias mamárias em cães machos são consideradas raras por sua baixa incidência. Foi atendido em Fortaleza um cão macho, Rottweiler não castrado de 9 anos apresentando aumento bem delimitado e firme à palpação em glândula mamária torácica direita. Após realização de hemogramas (anemia verdadeira microcítica, hipocrômica e trombocitose), citologia (PAF) sugestiva de mastite e raspado de pele profundo sugestivo de infecção fúngica moderada, foi realizado tratamento oral e tópico que não obteve melhoras levando à retirada cirúrgica do nódulo (T1:<3cm), a histopatologia revelou se tratar de um carcinoma em tumor misto (CTM) bem delimitado e de margens livres, na imuno-histoquímica (IHQ) obteve os seguintes resultados: Ki-67 20%; RP >75%; RE 51-75%; COX-2 de escore 3 (<10% marcação de intensidade forte); HER-2 escore 2 (>10% marcação membrana moderada e incompleta), configurando um tumor de classificação molecular Luminal B HER-2 negativo. As características tumorais (T1/ CTM/ RP+/ RE+/ COX-2 baixo) indicam comportamento biológico menos agressivo. Embora sejam raras, as neoplasias mamárias devem ser sempre um diagnóstico diferencial em cães machos que apresentem aumento em região de glândula mamária, realizando uma investigação clínico-patológica completa abrangendo sempre que possível a IHQ, para aumentar nossa compreensão do comportamento biológico desses tumores.

Palavras-chave: Neoplasia mamária, histologia, imuno-histoquímica.

ABSTRACT

Mammary neoplasms in male dogs are considered rare due to their low incidence. A 9-year-old uncastrated Rottweiler, presenting a well-defined and firm enlargement on palpation in the right thoracic mammary gland, was treated in Fortaleza. After carrying out blood counts (true microcytic, hypochromic anemia and thrombocytosis), cytology (PAF) suggestive of mastitis and deep skin scrapings suggestive of moderate fungal infection, oral and topical treatment was performed, which did not provide any improvement, leading to surgical removal of the nodule (T1: <3cm), histopathology revealed that it was a well-defined mixed tumor carcinoma (MTC) with free margins. Immunohistochemistry (IHC) yielded the following results: Ki-67 20%; RP >75%; RE 51-75%; COX-2 score 3 (<10% strong intensity marking); HER-2 score 2 (>10% moderate and incomplete membrane staining), configuring a Luminal B HER-2 negative molecular classification tumor. The tumor characteristics (T1/ MTC/ RP+/ RE+/ COX-2 low) indicate less aggressive biological behavior. Although mammary neoplasms are rare, they should always be the differential diagnoses in male dogs that present enlargement in the mammary gland, carrying out a complete clinicopathological investigation covering IHC whenever possible, to increase our understanding of the biological behavior of these tumors.

Keywords: Breast neoplasia, histology, immunohistochemistry.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias são as proliferações celulares mais comuns em cadelas (PENA *et al.*, 2014; VISAN *et al.*, 2016). Em contraste com este dado, os cães machos apresentam 1% de chance de desenvolverem tumores mamários (REZENDE e GAMA, 2018). Assim os tumores em machos ocorrem geralmente nas glândulas mamárias abdominais caudais

Recebido: jul./2024.

Publicado: set./2025.

e inguinais, em adultos à idosos podendo ser únicos ou múltiplos (SORENMO *et al.*, 2013). O aparecimento dessas massas pode também estar atrelado a tumores testiculares que causam aumento nos níveis de estrógeno e progesterona predispondo o animal às neoplasias mamárias (ESTRALIOTO e DE CONTI, 2019).

O tratamento mais seguro em casos de neoplasias mamárias é o cirúrgico, em exceção para o carcinoma inflamatório (ESTRELA-LIMA *et al.*, 2023). A sua avaliação prognóstica necessita de estadiamento clínico e a solicitação de exames: hemograma, radiografia torácica em três planos e ultrassonografia abdominal. Assim é possível detectar síndromes paraneoplásicas, metástases à distância, avaliação do linfonodo regional e do tamanho tumoral, indicando em qual estadiamento clínico o paciente se encontra (CASSALI *et al.*, 2020).

Os tumores mamários são classificados em benignos e malignos, de acordo com suas características histológicas (SILVA, 2007). Concernente à malignidade desses tumores há uma divergência na literatura, porém segundo Nunes *et al.* (2018) a maioria dos casos em machos foram de neoplasmas malignos. No entanto, o carcinoma em tumor misto é o tipo histológico mais relatado em tumores mamários (RICHARDS *et al.*, 2001; SAAD *et al.*, 2017), sendo estes tumores heterogêneos com áreas epiteliais malignas, podendo conter matriz mixóide por ação das células mioepiteliais estreladas benignas e presença de matriz condroide madura, osteóide e até adiposas resultante de células mesenquimais benignas, com áreas de invasão carcinomatosa penetrando o estroma (FILHO *et al.*, 2010; CASSALI *et al.*, 2023).

A imuno-histoquímica (IHQ) é uma técnica valiosa na avaliação de receptores e proteínas em amostras de tecido, desempenhando um papel crucial como ferramenta preditiva e prognóstica no contexto do câncer de mama em cães e gatos. A análise desses marcadores, realizada por meio de estudos semiquantitativos ou quantitativos, oferece informações relevantes para o manejo clínico da doença (CASSALI *et al.*, 2023).

Segundo Cassali *et al.* (2020) o painel IHQ para neoplasias mamárias é composto por marcador de proliferação celular (Ki-67) que identifica células em fases ativas do ciclo de replicação celular (G1, S, G2 e M) e sua expressão é um prognóstico em diversas neoplasias (DUTRA *et al.*, 2008). Para o receptor de estrógeno (RE) localizado na membrana nuclear e o de progesterona (RP), a avaliação é importante para carcinomas mamários (HAMMOND *et al.*, 2010). Para a ciclo-oxigenase-2 (COX-2), anticorpo expresso em condições fisiológicas em alguns tecidos e regulado positivamente em condições patológicas (neoplasias e inflamação), sua avaliação é útil como alvo terapêutico anti-inflamatórios não esteroideais (AINEs), além disso a COX-2 tem relação com o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) no câncer de mama canino, elevando a importância de sua avaliação na IHQ (LAVALLE *et al.*, 2009).

O receptor de fator de crescimento epidérmico-2 (HER-2) é codificado pelo gene *erbB* considerado proto-oncogene, pois tem sua ativação na tirosina quinase membrana que aciona a produção de fatores de transcrição induzindo a duplicação do DNA e posterior divisão celular (CASSALI *et al.*, 2023), sua avaliação é útil para identificar superexpressão da oncoproteína *c-erbB-2* em muitas neoplasias epiteliais (WOLFF *et al.*, 2013). Porém este não foi adicionado ao painel de IHQ estabelecido pelo consenso e pela falta de estudos mais robustos em tumores mamários de cães (CASSALI *et al.*, 2020). Há uma correlação positiva da expressão de HER-2 com tumores mamários caninos de comportamento mais agressivo (CASSALI *et al.*, 2023).

O objetivo deste trabalho foi relatar um caso de carcinoma em tumor misto em glândula mamária em um cão macho da raça Rottweiler, com suas abordagens clínica e histopatológica, e seu imunofenótipo obtido através de resultados por imuno-histoquímica.

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Um cão macho fértil de 9 anos da raça Rottweiler, foi atendido em clínica veterinária particular em Fortaleza/Ceará, com um aumento bem delimitado e firme à palpação em glândula mamária torácica direita acompanhado por prurido intenso, sendo solicitado hemograma. O eritrograma apresentou uma anemia microcítica e hipocrômica acompanhada de trombocitose, valores mais detalhados na Tab. 01.

Tabela 01: Hemogramas completos realizados em momentos distintos para comparação.

1º Hemograma (109 dias antes da intervenção cirúrgica)						
		Referência				Refer.
Hemácias	5 milhões/ μ L*	6-8 milhões/ μ L	Leucócitos totais	10,3 mil μ L		8-16 mil μ L
Hemoglobina	10,1 g/dL*	14-19 g/Dl		(%)	Val. Abs.	
Hematócrito	31,80%*	40-56%	Metamielócitos	0%	0	
VCM	63,6 fL*	65-78 Fl	Bastonetes	0%	0	
HCM	20,2 μ g*	21-26 μ g	Segmentados	81%	8.343	4.400 - 12.800
CHCM	31,70%	31-35%	Eosinófilos	2%	206	
Proteínas totais	8g/dL		Basófilos	0	0	
Plaquetas	717.000mm ³ *	200 000 - 500 000 mm ³	Linfócitos	17%	1.751	1.040 - 6.400
			Monócitos	0%	0	
Observações	Discreta hipocromia, moderada anisocariose, leucocitose e plaquetas morfológicamente normais, plasma lipêmico ++/ plasma hemolisado +					
2º Hemograma prévio à intervenção cirúrgica						
		Referência				Refer.
Hemácias	6 milhões/ μ L	6-8 milhões/ μ L	Leucócitos totais	14,9 mil μ L		8-16 mil μ L
Hemoglobina	12 g/dL*	14-19 g/Dl		(%)	Val. Abs.	
Hematócrito	35,70%*	40-56%	Metamielócitos	0%	0	
VCM	59,2 fL*	65-78 Fl	Bastonetes	0%	0	
HCM	19,9 μ g*	21-26 μ g	Segmentados	77%	11.473	4.400 - 12.800
CHCM	33,60%	31-35%	Eosinófilos	7%	1.043	
Proteínas totais	9g/dL		Basófilos	0%	0	
Plaquetas	532.000 mm ³ *	200.000 a 500.000mm ³	Linfócitos	15%	2.235	1.040- 6.400
			Monócitos	1%	149	
Observações	Plasma normal					

*Valores alterados

No primeiro momento suspeitou-se de quadro alérgico dermatológico em função do prurido intenso, levando à realização de raspado de pele profundo que resultou em um diagnóstico sugestivo de infecção fúngica moderada. Diante disto foi prescrito anti-inflamatório esteroide à base de prednisolona oral 1mg/kg a cada 24h por 7 dias e pomada à base de dexametasona para aplicar na região afetada 3 vezes por dia durante 15 dias. Também foi realizado citologia por meio de punção por agulha fina, resultando em quadro inflamatório sugestivo de mastite.

Não houve melhora clínica após o tratamento instituído encaminhado para a cirurgia de exérese, após novo hemograma pré-cirúrgico que apontou uma persistência da anemia microcítica e hipocrômica acompanhada de discreta trombocitose como pode ser observado na Tab. 01.

Após a intervenção cirúrgica conduzida uma amostra de fragmento de pele de 3,0x2,8x2,3cm de consistência macia, compacta e branco ao corte apresentando nódulo central foi enviada para a realização de análise histopatológica com coloração de Hematoxilina-Eosina (HE) em laboratório particular da cidade de Fortaleza, Ceará. A microscopia revelou uma proliferação neoplásica encapsulada, não invasiva e bem delimitada de células epiteliais formando arranjo papilar em meio a denso estroma fibroso. As células apresentavam citoplasma eosinofílico e núcleo redondo a oval de cromatina fina. Havia moderada anisocitose e anisocariose, áreas focais de micro-invasão carcinomatosa e presença de matriz cartilaginosa madura adjacente à proliferação, as margens laterais e profunda estavam livres.

O tumor não apresentava 10 áreas de invasão o que impossibilitou a condução da graduação histológica. Não foi enviado linfonodo para análise histopatológica. As lâminas em HE foram revisadas também no laboratório de patologia comparada (LPC) especializado em neoplasias mamárias situado na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) em Belo Horizonte, concluindo assim se tratar de um carcinoma em tumor misto (Fig. 01).

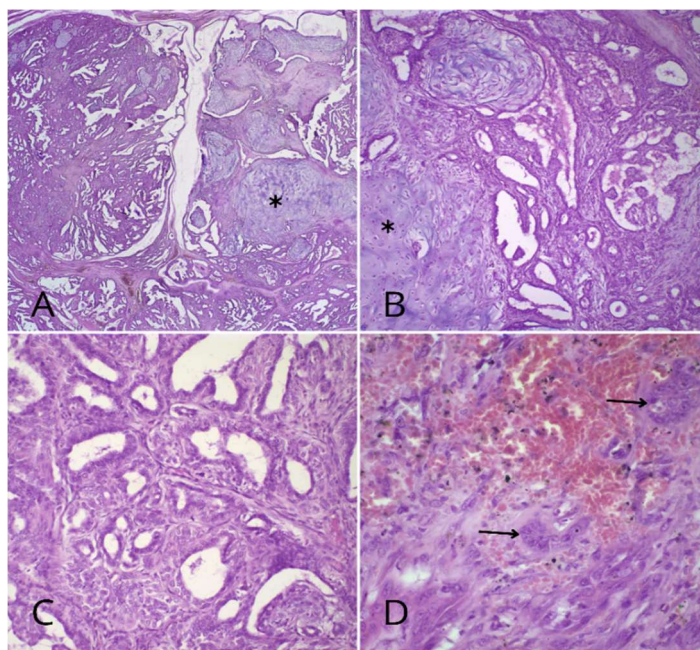


Figura 01: Fotomicrografias histopatológicas de carcinoma em tumor misto na glândula mamária de cão macho.

Obs.: A = Proliferação epitelial em arranjo papilar adjacente a formação de matriz condróide madura (* – HE, 2x (0,237mm/2x)); B = Matriz condróide (*) e projeções papilares (HE, 10x); C = Área carcinomatosa em papilas com delicado eixo conjuntivo (HE, 40x); D = Microinvasão carcinomatosa em estroma (setas – HE, 40x).

Para a realização da imuno-histoquímica foi utilizado anticorpos padronizados pelo LPC. Foi preparado cortes de 3µm de espessura do tumor primário e montado em lâminas de gelatina próprias para análise de IHQ. O antígeno foi imuno detectado usando o sistema de anti-camundongo / anti-coelho (Novolink Polymer Detection System, Leica Biosystems, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido) segundo as instruções do fabricante. A atividade de peroxidase endógena foi bloqueada com solução de peróxido de hidrogênio (H₂O₂) a 10% em álcool metílico.

Os reagentes foram aplicados manualmente e a imunorreatividade foi visualizada pela incubação das lâminas com o cromogênio diaminobenzidina (DAB Substrate System, Daki, Carpinteria, CA, EUA) por 3 minutos. Demais detalhes dos anticorpos, diluições, procedimento de recuperação de antígeno e tempos de incubação utilizados no processo de imunocoloração são mostrados na Tab. 02. Os controles negativos foram realizados utilizando fosfato de solução salina (PBS), omitindo assim o anticorpo primário, e o tecido normal da glândula mamária foi usado como controle positivo interno em todos os marcadores.

Tabela 02: Anticorpos, diluições, procedimentos de recuperação de antígenos e tempos de incubação.

ANTÍGENO ALVO	CLONE	DIL. (*)	MÉTODO DE RECUPERAÇÃO DE ANTÍGENO	TEMPO DE INCUBAÇÃO (h)/Temp.
Ki-67	Rato Monoclonal Anti-humano (Mib-1)	Pronto para uso	Calor pressurizado (125°C/2min) com tampão citrato pH 6,0	14-16h / 4 °C
Receptor de testosterona (RP)	Rato Monoclonal Anti-humano (hPRa2)	1:50	Calor pressurizado (125°C/2min) com tampão EDTA pH 9,0	14-16h / 4 °C
Receptor de estrógeno (RE)	Rato Monoclonal Anti-humano (1D5)	Pronto para uso	Calor pressurizado (125°C/2min) com tampão citrato pH 6,0	14-16h / 4 °C
COX-2	Rato Monoclonal Anti-humano (SP21)	1:50	Calor pressurizado (125°C/2min) com tampão citrato pH 6,0	14-16h / 4 °C
HER-2	Coelho Policlonal Anti-humano	1:200	Calor pressurizado (125°C/2min) com tampão citrato pH 6,0	14-16h / 4 °C

Obs.: (*) = Diluição.

Após a realização do painel IHQ para tumor mamário obteve-se o resultado de neoplasia mamária positiva para RP (++++), RE (+++) com índice proliferativo de 20%, negativo para COX-2 com escore 3 e negativo para HER-2 com escore 2 (Fig. 02). Configurando assim um carcinoma em tumor misto do tipo Luminal B HER-2 negativo.

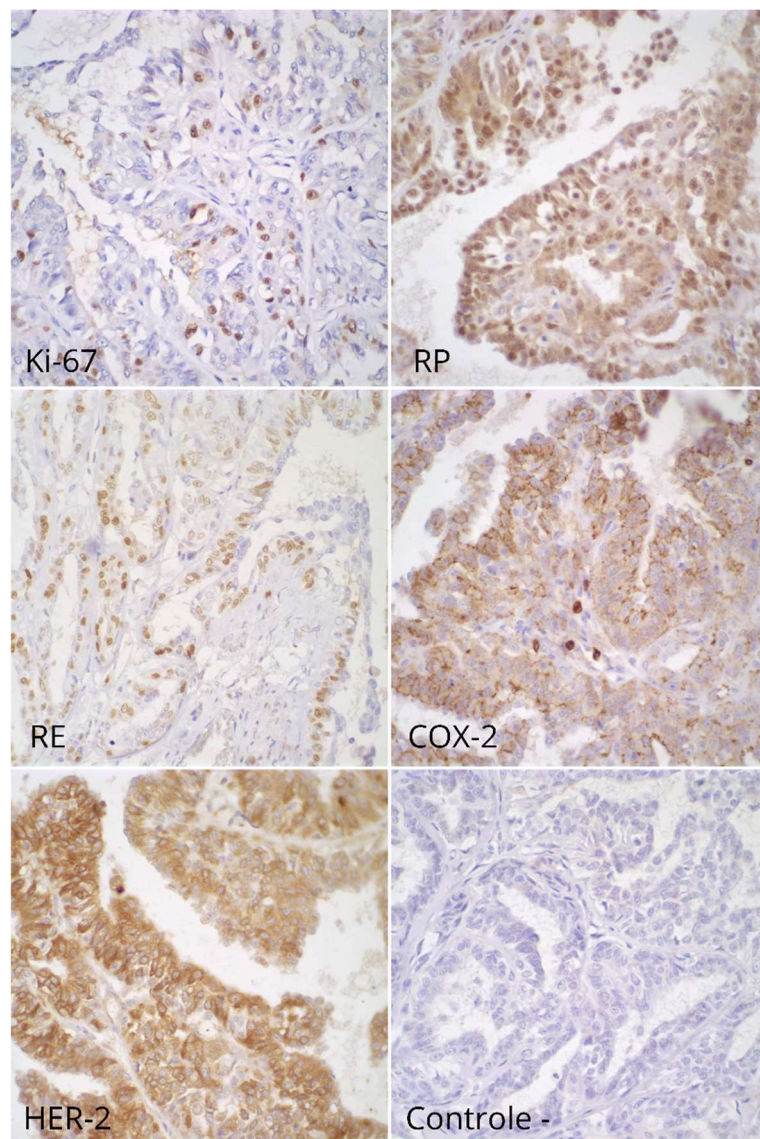


Figura 02: Fotomicrografias de painel imuno-histoquímico para tumor mamário e controle negativo em cão macho acometido por carcinoma em tumor misto.

Obs.: Células neoplásicas. Ki-67 = Marcação nuclear em 20% delas; RP = Imunomarcção difusa e positiva em >75% delas; RE = Imunomarcção nuclear positiva em 51-75% delas; COX-2 = Imunomarcção forte com distribuição em <10% delas; HER-2 = Marcação membranar incompleta moderada >10% delas; Controle (-) = Revela a especificidade dos anticorpos, onde não há nenhuma reação cruzada na técnica utilizada (40x).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

As neoplasias mamárias em cães machos têm incidência baixa. Estimativas realizadas apontam que esses animais têm risco de desenvolver tumores em glândula mamária 62 vezes menor que as cadelas e quando isso ocorre geralmente é em animais de meia-idade a idosos (BERTAGNOLLI *et al.*, 2023). O animal do estudo encaixa-se nesses critérios por sua idade de 9 anos. Em relação ao caráter de malignidade dos tumores em cães machos, existem divergências na literatura, porém um levantamento epidemiológico realizado pelo LPC na UFMG, revela que a maior porcentagem desses tumores refere-se a neoplasias malignas (75%) (NUNES *et al.*, 2018), corroborando com o nosso caso de carcinoma.

A raça segundo estudos de vários autores (BERTAGNOLLI *et al.*, 2023) não é um fator predisponente para o aparecimento de neoplasias mamárias em cadelas, acredita-se que este mesmo raciocínio se estenda aos cães machos. A variação de raças encontradas em levantamentos epidemiológicos modifica-se de acordo com a população da região estudada (BERTAGNOLLI *et al.*, 2023).

Com relação à suspeita clínica, por mais que no primeiro momento tenha-se suspeitado de uma patologia dermatológica alérgica, o tratamento prescrito não prejudicou o paciente oncológico, pois tratava-se de anti-inflamatórios que aliviaram o prurido e a ação inflamatória no tumor. A inflamação segundo alguns estudos, revelou ser um possível ponto de partida para o crescimento tumoral, atuando como modulador do sistema imunológico estimulando a proliferação celular e favorecendo até mesmo a ocorrência de metástase, sendo este um importante parâmetro a ser avaliado (HANAHAHAN e WEINBERG, 2000; LAVALLE *et al.*, 2009).

Os exames laboratoriais hematológicos realizados antes da intervenção cirúrgica, denotaram marcadamente uma anemia verdadeira microcítica e hipocrômica, indicando ser provocada por deficiência de ferro. A anemia é a alteração mais frequente nas síndromes paraneoplásicas, que são alterações sistêmicas ligadas diretamente ou indiretamente ao tumor mamário nesses animais (CHUN, 2010).

A literatura também enfatiza que no quadro de câncer há um excesso de interleucina-6 (IL-6) que estimula a liberação de hepcidina, isso faz com que a absorção sanguínea do ferro nos enterócitos seja impedida, desta maneira diminui os índices de ferro circulante. Além disto, IL-6 também estimula macrófagos e monócitos a produzirem menos hepcidina, causando um acúmulo de ferro nessas células que agem na hemocaterese, levando a uma deficiência funcional de ferro. Outro mecanismo é causado pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), onde é secretado pelos tumores mamários inibindo a eritropoetina e agindo nos progenitores hematopoiéticos (MANGIERI, 2009). Outro mecanismo é causado pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), onde é secretado pelos tumores mamários inibindo a eritropoetina e agindo nos progenitores hematopoiéticos (OGILVIE, 2004). Todos esses fatores levam ao entendimento da anemia ferropriva apresentada no animal deste estudo, porém não há como afirmar que estas são decorrentes do tumor primário, uma vez que não foi realizado um acompanhamento para descartar outras enfermidades de base.

A trombocitose também foi um resultado significativo, sabe-se que esta alteração tem sido relatada em pacientes caninos com neoplasias mamárias e outros tipos de tumores. O papel da ação plaquetária no câncer já é bem esclarecido na contribuição do crescimento e progressão tumoral, uma vez que elas secretam fatores pró-angiogênicos, estimulando na formação de novos vasos sanguíneos que por sua vez levam oxigênio e nutrientes para a massa tumoral. Desta maneira a trombocitose em cães com neoplasias mamárias foi associada a graus histológicos mais avançados, presença de metástases e consequentemente a diminuição de sobrevida desses animais, sendo um potencial fator prognóstico. Assim como na anemia, por ser alterações secundárias à diversas patologias, não há como afirmar que foram causadas pelo tumor do paciente (BERGMAN, 2007).

Concernente às características patológicas do tumor, o tamanho tumoral (0 a 3cm) e o tipo histológico (CTM) do presente estudo, mostraram ser fatores prognósticos favoráveis ao tempo de sobrevida do animal, pois de acordo com Cassali *et al.* (2023) animais com tumores

Recebido: jul./2024.

Publicado: set./2025.

até 3cm e do tipo histológico CTM tem estatisticamente maior sobrevida global quando comparado com tumores maiores e de tipos histológicos diferentes.

Já os marcadores imuno-histoquímicos revelaram uma neoplasia de classificação molecular do tipo Luminal B HER-2 negativo, pois apresentou imunomarcagem de HER-2 membranar incompleta e moderada em mais de 10% das células, sendo positivo para RP e RE além de um índice proliferativo de 20%, configurando um tumor de nível mais acelerado de proliferação celular se comparado com o Luminal A. O HER-2 é um importante marcador, pois está atrelado com a regulação do crescimento tumoral, a sobrevivência do mesmo e a diferenciação, estes receptores de fator de crescimento epidérmico têm sua ativação na atividade da tirosina quinase, atuando diretamente no controle do ciclo celular, por esta razão eles são tidos como proto-oncogenes capazes de amplificar o gene tumoral levando ao desenvolvimento de células neoplásicas (CASSALI *et al.*, 2023).

Os marcadores hormonais (RP e RE) quando avaliados em combinação, demonstram melhor o comportamento prognóstico do paciente, e no presente trabalho foi visto positividade em ambos, sendo o receptor de progesterona marcado difusamente (++++), e o receptor de estrógeno foi positivo em 51 a 75% dos núcleos das células neoplásicas (+++), revelando ser um carcinoma bem diferenciado e com bom prognóstico (CASSALI *et al.*, 2023). Estudos revelaram que em cadelas 50 a 80% dos carcinomas mamários expressam RE, e 40% marcam ambos os receptores (RP e RE) (CIRILLO, 2008; CANADAS *et al.*, 2019).

Já a COX-2 resultou em escore 3, com intensidade de marcação forte e de distribuição menor que 10%. Segundo Lavallo *et al.* (2009) este é um escore baixo e sugestivo de bom tempo de sobrevida global, pois a menor expressão da mesma no câncer canino implica consequentemente, em menor expressão do VEGF, ou seja, o processo de angiogênese tumoral que é fundamental para disseminação metastática e desenvolvimento neoplásico será baixo. Em relação a utilização de inibidores da COX-2 combinada a protocolos quimioterápicos no tratamento oncológico, não é recomendada sua utilização no animal do presente estudo porque a imunomarcagem foi menor que o escore estabelecido para a utilização do mesmo (CASSALI *et al.*, 2019). Nesse caso o seguimento é o mais recomendado com realização de exames clínicos, laboratoriais e de imagem para acompanhar possíveis aparecimentos de metástases (CASSALI *et al.*, 2019).

Como não houve envio do linfonodo sentinela para análise histopatológica e IHQ, não se pode confirmar que o animal não tivesse focos metastáticos, porém, todos os marcadores do tumor primário indicaram um comportamento biológico menos agressivo. Mas vale ressaltar que a recomendação sempre será a retirada do linfonodo para melhor estadiamento clínico e maior acurácia nas informações que são imprescindíveis para o estabelecimento do futuro tratamento e acompanhamento do paciente oncológico (CASSALI *et al.*, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a frequência de tumores mamários seja baixa em cães machos o presente relato trouxe a importância da abordagem clínica para um diagnóstico diferencial mais assertivo com a inclusão, por exemplo, de análises histopatológicas.

A realização da análise de IHQ ora conduzida é sempre recomendada, mesmo tal técnica ainda não seja uma realidade na rotina, pois acarreta em informações preciosas para o

Recebido: jul./2024.

Publicado: set./2025.

tratamento oncológico, otimizando assim melhor compreensão do comportamento biológico tumoral.

REFERÊNCIAS

- BERGMAN, P.J. Paraneoplastic syndromes. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small animal clinical oncology**. 4. ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007. p.77-89.
- BERTAGNOLLI, A.C.; NUNES, F.C.; SUEIRO, F.A.R.; NAKAGAKI, K.Y.R.; CASSALI, G. D. Aspectos Epidemiológicos das Neoplasias Mamárias em Cadelas e Gatas. In: CASSALI, G.D.; NAKAGAKI, K.Y.R. **Patologia Mamária Canina e Felina do Diagnóstico ao Tratamento**. 2. ed., São Paulo: MedVet, 2023. p.43-61.
- CANADAS, A.; FRANÇA, M.; PEREIRA, C.; VILAÇA, R.; VILHENA, H.; TINOCO, F.; SANTOS, M. Canine Mammary Tumors: Comparison of Classification and Grading Methods. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.4, n.17, p.489-496, 2019.
- CASSALI, G.D.; JARK, P.C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K.A.; LIMA, A.E.; NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; HORTA, R.S.; FIRMO, B.F.; SUEIRO, F.A.R.; RODRIGUES, L.C.S.; NAKAGAKI, K.Y.R. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.13, n.3, p.555-574, 2020.
- CASSALI, G.D.; FERREIRA, E.; GARCIA, A.P.V.; NAKAGAKI, K.Y.R. Marcadores Prognósticos e Preditivos no Câncer de Mama. In: CASSALI, G.D.; NAKAGAKI, K.Y.R. **Patologia Mamária Canina e Felina do Diagnóstico ao Tratamento**. 2. ed., São Paulo: MedVet, 2023. p.301-315.
- CHUN, R. Paraneoplastic Syndromes. In: HENRY, C.J.; HIGGINBOTHAM, M.L. **Cancer management in small animal practice**. 1. ed., Maryland Heights: Elsevier, 2010. p.94-100.
- CIRILLO, J.V. **Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas**. Revista do Instituto de Ciências da Saúde. v.26, n.3, p.325-327, 2008.
- DUTRA, A. P.; AZEVEDO JÚNIOR, G. M.; SCHMITT, F. C.; CASSALI, G. D. Assessment of cell proliferation and prognostic factors in canine mammary gland tumors. **Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences**, v.60, n.6, p.1403-1412, 2008.
- ESTRALIOTO, B.L.C.T.; DE CONTI, J.B. Câncer de mama em cadelas – atualidades do diagnóstico e prognóstico ao tratamento cirúrgico. **Enciclopédia Biosfera**, v.16, n.29, p.444-463, 2019.
- ESTRELA-LIMA, A.; RIBEIRO, L.G.R.; CASSALI, G.D. Apresentações Clínico-patológicas de Carcinomas Mamários. In: CASSALI, G.D.; NAKAGAKI, K.Y.R. **Patologia Mamária Canina e Felina do Diagnóstico ao Tratamento**. 2. ed., São Paulo: MedVet, 2023. p.255-265.
- FILHO, J.C.O.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v.30, n.2, p.177-185, 2010.

HAMMOND, M.E.; HAYES, D.F.; DOWSETT, M.; ALLRED, D.C.; HAGERTY, K.L.; BADVE, S.; FITZGIBBONS, P.L.; FRANCIS, G.; GOLDSTEIN, N.S.; HAYES, M.; HICKS, D.G.; LESTER, S.; LOVE, R.; MANGU, P.B.; MCSHANE, L.; MILLER, K.; OSBORNE, C.K.; PAIK, S.; PERLMUTTER, J.; RHODES, A.; SASANO, H.; SCHWARTZ, J.N.; SWEEP, F.C.; TAUBE, S.; TORLAKOVIC, E.E.; VALENSTEIN, P.; VIALE, G.; VISSCHER, D.; WHEELER, T.; WILLIAMS, R.B.; WITTLIFF, J.L.; WOLFF, A.C. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer **Journal of Clinical Oncology**, v.28, n.16, p.2784-2795, 2010.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of câncer. **Cell**, v.100, n.1, p.57-70, 2000.

LAVALLE G.E.; BERTAGNOLLI, A.C.; TAVARES, W.L.; CASSALI, G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. **Veterinary Pathology**, v.46, n.6, p.1275-1280, 2009.

MANGIERI, J. Síndromes paraneoplásicas. In: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 1. ed., São Paulo: Roca, 2009. p.238-249.

NUNES, F.C.; CAMPOS, C.B.; TEIXEIRA, S.V.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.70, n.6, p.1714-1722, 2018.

OGILVIE, G.K. Síndromes paraneoplásicas. In: ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária**. 5. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. v.1, p.529-537.

PENA, L.; GAMA, A.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ABADIE, M.J.; BENAZZI, C.; CASTAGNARO, M.; DIEZ, L.; GARTNER, F.; HELLMEN, E.; KIUPEL, M.; MILLA, Y.; MILLER, N.M.A.; NGUYEN, F.; POLI, A.; SARLI, G.; ZAPPULLI, V.; LASMULAS, J.M. Canine Mammary Tumors: A Review and Consensus of Standard Guidelines on Epithelial and Myoepithelial Phenotype Markers, HER2, and Hormone Receptor Assessment Using Immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, v.51, n.1, p.127-145, 2014.

REZENDE, K.K.; GAMA, A.P.A. Diagnóstico de carcinoma mamário em cão macho: relato de caso. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v.9, n.2, 2018. p.130-133. Disponível em: <https://doi.org/10.18571/acbm.180>.

RICHARDS, H.G.; MCNEIL, P.E.; THOMPSON, H.; REID, S. W. J. An epidemiological analysis of a canine-biopsies database compiled by a diagnostic histopathology service. **Preventive Veterinary Medicine**, v.51, p.125-136, 2001.

SAAD, E.S.; MILLEY, K.M.; AL-KHAN, A.A.; NIMMO, J.S.; BACCI, B.; TAYEBIX, M.; DAY, M.J.; RICHARDSON, S.J.; DANKS, J.A. Canine Mixed Mammary Tumour as a Model for Human Breast Cancer with Osseous Metaplasia. **Journal of Comparative Pathology**, v.156, n.4, p.352-365, 2017.

SILVA, A.C.H.C.; **Neoplasias Das Glândulas Mamárias Em Cães**. 2007. 153p. (Monografia de Especialização em Medicina Veterinária). Universidade Tuiuti do Paraná, Curitiba, 2007.

Recebido: jul./2024.

Publicado: set./2025.

SORENMO, K.U.; DEANNA, R.W.; GOLDSMIDT, R.H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology. 5.ed., Philadelphia: Saunders Company, 2013. p.553-571.

VISAN, S.; BALACESCU, O.; BERINDAN-NEAGOE, I.; CATOI, C. In vitro comparative models for canine and human breast cancers. **Clujul Medical Journal**, v.89, n.1, p.38-49, 2016.

WOLFF, A.C.; HAMMOND, M.E.; HICKS, D.G.; DOWSETT, M.; MCSHANE, L.M.; ALLISON, K.H.; ALLRED, D.C.; BARTLETT, J.M.; BILOUS, M.; FITZGIBBONS, P.; HANNA, W.; JENKINS, R.B.; MANGU, P.B.; PAIK, S.; PEREZ, E.A.; PRESS, M.F.; SPEARS, P.A.; VANCE, G.H.; VIALE, G.; HAYES, D.F. American Society of Clinical Oncology; College of American Pathologists. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v1, n.31, p.3997-4013, 2013.