

PROGRAMA DE APRIMORAMENTO PROFISSIONAL

SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO – FUNDAP

LUCIANA MARIA CURTIO SOARES

**RECLASSIFICAÇÃO E CORRELAÇÃO ENTRE O TIPO TUMORAL E O GRAU
HISTOLÓGICO DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS DIAGNOSTICADAS
NO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL DA FCAV-UNESP, JABOTICABAL,
NO PERIODO DE 2006 A 2010.**

Trabalho de conclusão de residência apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no **Hospital Veterinário da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – UNESP - Jaboticabal.**

JABOTICABAL - SP
2012

S676r Soares, Luciana Maria Curtio
Reclassificação e correlação entre o tipo tumoral e o grau histológico de neoplasias mamárias em cadelas diagnosticadas no Departamento de Patologia Animal da FCAV-UNESP, Jaboticabal, no período de 2006 a 2010. — Jaboticabal, 2012
iv, 34 f. il. ; 29 cm

Trabalho de Conclusão (Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP), Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal, 2012.

Orientador: Gervásio Henrique Bechara
Banca examinadora: Rosemeri de Oliveira Vasconcelos, Geórgia Modé Magalhães
Bibliografia

1. Cadela. 2. Classificação histológica. 3. Graduação. 4. Neoplasia mamária. I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616-006:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

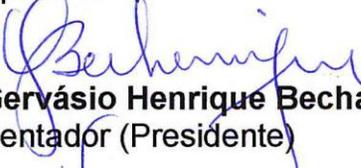
CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

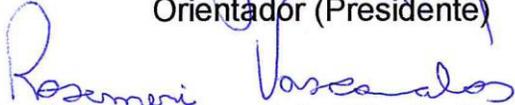
TÍTULO: RECLASSIFICAÇÃO E INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS DIAGNOSTICADAS NO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL DA FCAV-UNESP, JABOTICABAL, NO PERÍODO DE 2006 A 2010

AUTOR: Luciana Maria Curtio Soares

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gervásio Henrique Bechara

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Certificado de Conclusão do **Programa de Aprimoramento Profissional em Medicina Veterinária e Saúde Pública**, pela Banca Examinadora:


Prof. Dr. **Gervásio Henrique Bechara**
Orientador (Presidente)


Prof.^a Dr.^a **Rosemeri de Oliveira Vasconcelos**
Docente do Departamento de Patologia Veterinária
FCAV/Unesp


Geórgia Modé Magalhães
Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária
FCAV/Unesp

Data da realização: 10/02/2012


Presidente da Banca Examinadora
Prof. Dr. Gervásio Henrique Bechara

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que colaboraram com elaboração desse trabalho de conclusão de residência, em especial as pós-graduandas Mayara Rosolem, Geórgia Magalhães e Érika Terra e aos professores do departamento de Patologia da FCAV, Unesp – Jaboticabal, que tanto ajudaram em meu aprendizado “patológico” e a crescer profissionalmente.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	vii
Palavras-chave.....	viii
SUMMARY.....	ix
Keywords.....	ix
I. INTRODUÇÃO.....	9
II. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
III. OBJETIVOS.....	18
IV. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
V. RESULTADOS.....	21
VI. DISCUSSÃO	27
VII. CONCLUSÕES.....	30
VIII REFERÊNCIAS.....	31

LISTA DE TABELA

	Página
TABELA 1. Comparação entre as classificações histológicas das neoplasias mamárias caninas, de acordo com Misdorp et al. (1999) e Cassali et al. (2011).....	15
TABELA 2. Resumo dos graus histológicos do câncer de mama de acordo com Elston & Ellis (1998) – CASSALI et al., 2011.....	20
TABELA 3. Grau histológico do tumor de acordo com a soma dos escores.....	20
TABELA 4. Relação entre tipo histológico e grau tumoral.....	25

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Porcentagem dos tipos histológicos de tumores mamários em cadelas, reclassificados de acordo com Cassali et al. (2011).....	21
FIGURA 2. Hiperplasia ductal atípica. Papiloma ductal. H&E.....	22
FIGURA 3. Carcinomas simples. H&E.....	23
FIGURA 4. Tipos especiais de carcinoma	24
FIGURA 5. Porcentagem de animais de acordo com a raça acometida.....	26
FIGURA 6. Porcentagem do número de animais com relação a idade afetada.....	26

**RECLASSIFICAÇÃO E INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CADELAS
DIAGNOSTICADAS NO DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA VETERINÁRIA DA
FCAV-UNESP, JABOTICABAL, NO PERÍODO DE 2006 A 2010.**

RESUMO: A espécie canina é a mais susceptível para neoplasias espontâneas, sendo as neoplasias mamárias de ocorrência mais comum. O objetivo desse estudo foi reclassificar os tumores mamários em cadelas, recebidos em cinco anos (2006-2010) pelo Departamento de Patologia Veterinária, FCAV - UNESP, Jaboticabal, de acordo com CASSALI et al. (2011) e graduá-los para estabelecer sua correlação com o prognóstico. Foram analisados 330 casos referentes a tumores mamários em cadelas. Destes, apenas 8,2% apresentaram mais de um tipo tumoral simultaneamente. Dos 366 diagnósticos, apenas 195 (53,3%) mantiveram o diagnóstico original, sendo os demais adaptados à classificação atual ou com discretas mudanças quanto ao grau de malignidade. O carcinoma em tumor misto grau I (32,1%) foi o mais prevalente e em relação aos carcinomas *in situ*, 4,9% foi de baixo grau e 1,1% foi de grau intermediário. Neoplasias em cadelas sem raça definida (25,8%) foram as mais afetadas e a maior incidência ocorreu dos 7 aos 12 anos de idade. A análise histopatológica e a gradação das neoplasias são importantes para fornecer informações prognósticas ao clínico, já que tumores com maior grau tem um pior prognóstico e os sarcomas são mais agressivos que os carcinomas simples e estes são mais agressivos que os carcinomas complexos. Portanto, é de grande importância determinar o grau histológico da neoplasia para esta auxiliar na conduta clínica do paciente, já que animais com tumores pobremente diferenciados e alto grau histológico apresentam um menor tempo de sobrevida.

Palavras-chave: cadela, classificação histológica, gradação, neoplasia mamária

**RECLASSIFICATION AND OCCURRENCE OF BREAST CANCER IN FEMALE DOGS
DIAGNOSED AT THE DEPARTMENT OF VETERINARY PATHOLOGY, FCAV-
UNESP, JABOTICABAL, FROM 2006 TO 2010.**

Summary: The canine species is the most susceptible to spontaneous neoplasms and the breast cancer is the most common one. The aim of this study was to reclassify according to Cassali et al. (2011) the breast tumors in female dogs diagnosed during five years (2006-2010) in the Department of Veterinary Pathology, FCAV - UNESP, and to grade them to establish their correlation with prognosis. It was analyzed 330 cases related to mammary tumors in female dogs. From these, only 8.2% had more than one tumor type simultaneously. From 366 diagnosed tumors, only 195 (53.3%) maintained the original diagnosis, being the 171 remnants (46.7%) adapted to the current classification or with slight changes in its malignancy grade. Carcinoma in mixed tumor grade I (32.1%) was the most prevalent and relative to carcinomas in situ, 4.9% were of low-grade and 1.1% of intermediate grade. Neoplasms in mongrel female dogs were the most frequent (25.8%) and the highest incidence occurred in animals 7 to 12 years old. Histopathology analysis of tumors and gradation are important to provide prognostic information to the clinician as tumors with higher degree have a worse prognosis; sarcomas are more aggressive than simple carcinoma and these are more aggressive than carcinomas' complex. Therefore, it is of great importance to determine the histological grade of the tumor to assist in the clinical management of the affected animals, since those ones with poorly differentiated tumors and high histological grade have a shorter survival.

Keywords: female dog, histological classification, gradation, breast cancer

I. INTRODUÇÃO

O câncer é a doença letal mais frequente, tanto em humanos como nos animais domésticos, especialmente os de companhia, apesar dos progressos significativos realizados em seu diagnóstico e tratamento nos últimos anos. Além disso, é considerado a segunda causa de morte mais frequente em humanos e a primeira em caninos e felinos (JEMAL et al., 2008). Acredita-se que a prevalência do câncer está aumentando também entre os animais domésticos, graças em parte, à maior longevidade alcançada em razão de um controle mais efetivo das doenças em geral (PANG & ARGYLE, 2009).

O câncer pode ser causado por agentes de diversas naturezas, como carcinógenos químicos, injúrias constantes (injúrias físicas e calor, por exemplo), radiação, hormônios, agentes infecciosos, anormalidades genéticas, dentre outros (KUMAR & PAWAIA, 2010).

Entre os animais domésticos, a espécie canina é a mais susceptível para neoplasias espontâneas (DAGLI, 2008). Desde que muitos caninos compartilham alguns aspectos do estilo de vida dos humanos, estes se prestam como modelos apropriados e válidos ao estudo do comportamento desta enfermidade (MOTTOLESE et al., 1994; SCHAFER et al., 1998).

Segundo relatório recente da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC) / Organização Mundial da Saúde (OMS), o impacto global do câncer mais que dobrou em 30 anos. Estimou-se que, no ano de 2008, ocorreriam cerca de 12 milhões de casos novos, com 7 milhões de óbitos, sendo destes, 1,29 milhões de novos casos somente de tumores mamários. No Brasil, estima-se que cerca de 53.000 mulheres serão diagnosticadas com câncer de mama em 2012 (WHO, 2008; INCA, 2011). Na Medicina Veterinária, estima-se que 198 em cada 100.000 cadelas desenvolvam neoplasias mamárias a cada ano, tornando-a também a mais comum entre as fêmeas

desta espécie e, dentre estas neoplasias, cerca de 41 a 53% são de caráter maligno (BRODEY et al., 1983; DALECK et al., 1998; RODASKI & PIEKARZ, 2008). Diante da alta incidência dessa doença a estimativa de um prognóstico é de extrema importância para determinar a tipo de tratamento que será realizado.

II. REVISÃO DE LITERATURA

A apresentação, o comportamento clínico, a morfologia e as características biológicas da neoplasia mamária nas espécies humana e canina são extremamente variadas, sendo um dos maiores desafios enfrentados pelos clínicos que tratam pacientes com câncer de mama estimar o prognóstico e predizer o curso clínico da doença para que o melhor regime de tratamento seja instituído (HICKS & KULKARNI, 2008; RAKHA & ELLIS, 2009).

O tumor de mama, tanto para cães quanto para os humanos, é hormônio e idade dependente. Ademais, assim como para o homem, que vive em estreita relação com os animais, o estilo de vida, a dieta e os fatores ambientais podem contribuir para o desenvolvimento de alguns tipos de neoplasias (DAGLI, 2008). Essas similaridades sugerem que cães possam ser um importante modelo para estudos do câncer de mama em humanos (SCHAFER et al., 1998; DORÉ et al., 2003).

Em cães, os tumores mamários apresentam notáveis variações na estrutura e comportamento biológico (MISDORP et al., 1999). Os tumores malignos exibem crescimento invasivo e são, na maioria das vezes, de evolução rápida, associado a envolvimento dos linfonodos drenantes regionais e pulmões.

As metástases podem ocorrer tanto pela drenagem linfática como pela via hematogênica, e seus sítios mais comuns são, a princípio, os linfonodos regionais, seguidos de pulmões, fígado e ossos (OWEN, 1980; LANA et al., 2007; DE NARDI et al., 2008).

A nomenclatura internacional para os tumores mamários da cadela é conflitante, pois existem várias propostas de classificação. Estas se baseiam principalmente no padrão morfológico devido à escassez de informações baseadas em outros parâmetros (DESTEXHE et al., 1993). A ausência de uma nomenclatura baseada em histogênese padronizada tem dificultado comparar os resultados de estudos do comportamento

biológico de neoplasias malignas, particularmente daquelas de origem epitelial (BENJAMIN et al., 1999).

O diagnóstico inicial de uma neoplasia mamária em cadelas é baseado na idade, histórico reprodutivo e sinais clínicos, incluindo a presença de edemas mamários e aumento de linfonodos regionais (CASSALI et al., 2006). A análise citológica tem sido útil para a exclusão de diagnósticos diferenciais com mastites, lipomas e mastocitomas, dentre outros (CASSALI et al, 2011).

No entanto, há muito tempo utiliza-se como método padrão de diagnóstico a histopatologia baseada na avaliação morfológica (KUMAR & PAWAIA, 2010), sendo este exame o método de diagnóstico mais confiável, pois permite a avaliação da infiltração na pele, tecidos moles e vasos adjacentes ao tumor, detalhes da histomorfologia tumoral e margens cirúrgicas (MISDORP et al., 1999). Presença de núcleo hipercromático, aumento na relação núcleo/citoplasma e desorganização na disposição das células são algumas mudanças celulares observadas nas células neoplásicas (KUMAR & PAWAIA, 2010).

Os critérios mais significativos para um diagnóstico de neoplasia mamária maligna são: tipo tumoral, marcado pleomorfismo nuclear/celular, índice mitótico elevado, presença de áreas aleatórias de necrose dentro da neoplasia, invasão linfática e peritumoral, e metástases em linfonodos regionais (GOLDSCHIMIDT et al., 2011). Lesões de crescimento lento e bem delimitadas podem caracterizar neoplasias benignas, hiperplasias ou displasias. Alguns tipos de displasia e hiperplasias são achados acidentais durante a análise microscópica de tumores removidos cirurgicamente (MISDORP et al., 1999).

A avaliação da característica de invasão em uma análise histopatológica pode, algumas vezes, ser incerta, principalmente porque a detecção de êmbolo neoplásico na secção histológica nem sempre é possível quando esses êmbolos são muito raros (SARLI et al, 2002). A avaliação do linfonodo possui um importante valor prognóstico, contudo, ele não fornece uma informação significativa em relação à sobrevida de todos os cães. Uma das razões para isso pode ser o fato de que sarcomas usualmente se disseminam via hematogena, ao invés de se espalhar para os linfonodos regionais (HELLMEN et al., 1993).

Há muita discordância entre os diagnósticos de neoplasias mamárias, com muitas classificações morfológicas sendo propostas (BENJAMIN et al., 1999). Provavelmente, as mais usadas são as de MOULTON (1990) e da OMS (HAMPE & MISDORP, 1974; MISDORP et al., 1999), que ainda assim apresentam algumas divergências entre si. Uma das diferenças está na classificação do carcinoma complexo; que pela OMS (HAMPE & MISDORP, 1974) refere-se ao carcinoma com proliferação de células mioepiteliais, com rara invasão de vasos linfáticos. Ainda de acordo com a OMS, quando não há proliferação de células mioepiteliais o carcinoma é considerado simples (HAMPE & MISDORP, 1974). Já MOULTON (1990), inclui os tumores com proliferação de células mioepiteliais em tumores mistos e em mioepiteliomas e não concorda com a divisão da OMS em complexo e simples.

Uma classificação mais recente da OMS (MISDORP et al., 1999) traz tipos especiais de carcinomas, como o rico em lipídeos, escamoso, mucinoso e fusiforme. De acordo com LOS MONTEROS et al. (2003), os tumores ricos em lipídeos são agressivos, pobremente diferenciados, perdem receptores de estrógeno e progesterona, causam recorrências e metástases em linfonodos proximais e locais distantes. Em relação aos carcinomas escamosos, os poucos relatados normalmente sofrem metástases e recidivam (MOULTON, 1990). Todavia, deve-se ressaltar que este tipo de tumor pode ser facilmente confundido com os carcinomas escamosos de origem epidérmica, ou ainda constituir-se em uma metaplasia escamosa nos tumores mamários (SASSI et al., 2008).

Segundo MOULTON (1990), a presença ou ausência de infiltração nos carcinomas é mais importante do que o tipo de classificação histológica. Além disso, a média de sobrevivência de cadelas após o diagnóstico de carcinoma papilífero infiltrativo foi de 5,6 meses, do carcinoma lobular infiltrativo de 7,3 meses e do carcinoma esquisroso de 9,7 meses. Já os carcinomas que cresceram do alvéolo intralobular ou do epitélio ductuolar e foram classificados como não infiltrativos tiveram uma sobrevivência de 36 meses.

Frente aos conflitos que envolvem a classificação histopatológica das neoplasias mamárias da cadela, com o objetivo de se estabelecer critérios que pudessem guiar o diagnóstico, o prognóstico e o tratamento das neoplasias mamárias da cadela,

CASSALI et al. (2011) elaboraram um documento propondo uma nova classificação para estes tumores. Tal documento resultou de um encontro de pesquisadores realizado em novembro de 2010 e promovido pelo Laboratório de Patologia Comparada da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com o apoio da Associação Brasileira de Patologia Veterinária (ABPV) e da Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET). Com relação à classificação das lesões tumorais, houve algumas modificações da classificação proposta por MISDORP et al. (1999).

Dentre as lesões não neoplásicas, CASSALI et al. (2011) acrescentaram as lesões em células colunares, classificadas em três tipos, sendo a mudança de células colunares caracterizada por dilatação dos ácinos e projeções citoplasmáticas atípicas; a hiperplasia, caracterizada por uma sobreposição das camadas de células epiteliais colunares em uma unidade lobular; e lesão atípica, em que as células apresentam uma maior relação núcleo/citoplasma e não estão orientadas perpendicularmente à membrana basal.

Com relação aos tumores malignos, as mudanças foram mais evidentes, pois foram acrescentadas seis lesões tumorais aos tipos especiais de carcinoma, incluindo o carcinoma anaplásico, o qual era classificado por MISDORP et al. (1999) como um tipo de carcinoma simples. São eles: i. carcinoma micropapilar, que exhibe espaços císticos distribuídos por todo tecido mamário, preenchidos por grupos de células epiteliais que exibem um padrão micropapilar “semelhante a mórula” (CASSALI et al., 2002); ii. carcinoma lobular invasivo, composto por células pequenas em arranjo linear, com invasão difusa no tecido e grande quantidade de estroma fibroso; iii. carcinoma lobular pleomórfico, uma variante do lobular invasivo; iv. carcinoma secretório, uma neoplasia infiltrativa em que as células apresentam vacúolos intracitoplasmáticos que deslocam o núcleo para a periferia, com célula semelhante a anel de sinete; v. neoplasia mamária com diferenciação sebácea, de ocorrência extremamente rara, em que as células apresentam um abundante citoplasma espumoso, semelhante a sebócitos, localizados dentro dos ninhos celulares neoplásicos; e vi. o carcinoma anaplásico acima citado.

A seguir, estão listadas as classificações histológicas propostas pelos dois autores (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação entre as classificações histológicas das neoplasias mamárias caninas, de acordo com Misdorp et al. (1999) e Cassali et al. (2011)

Misdorp et al. (1999)	Cassali et al. (2011)
Displasias/Hiperplasias mamárias	Lesão epitelial não neoplásica
Hiperplasia ductal	Hiperplasia epitelial
Hiperplasia lobular	Hiperplasia ductal
Hiperplasia epitelial	Hiperplasia lobular
Adenose	Adenose
Cistos	Lesões de células colunares
Ectasia ductal	Alteração de célula colunar
Fibrose focal (fibrosclerose)	Hiperplasia de célula colunar
Ginecomastia	Lesões de células colunares atípicas
Tumores benignos	
Adenoma	Adenoma
Simplex	Adenoma complexo ou adenomioepitelioma
Complexo	Adenoma basalóide
Basalóide	Fibroadenoma
Fibroadenoma	Tumor misto benigno
Baixa celularidade	Papiloma ductal
Alta celularidade	
Tumor misto benigno	
Papiloma ductal	
Tumores malignos	
Carcinoma <i>in situ</i> não infiltrativo	Carcinomas
Carcinoma complexo	Carcinoma <i>in situ</i>
Carcinoma simples	Ductal
Túbulo-papilar	Lobular
Sólido	Carcinoma em tumor misto
Anaplásico	Carcinoma complexo ou adenomioepitelioma maligno
Tipos especiais de carcinoma	Carcinoma papilar
Carcinoma de células fusiformes	Carcinoma tubular
Carcinoma de células escamosas	Carcinoma sólido
Carcinoma mucinoso	Tipos especiais de carcinoma
Carcinoma rico em lipídeos	Carcinoma micropapilar
Sarcoma	Carcinoma lobular invasivo
Fibrossarcoma	Carcinoma lobular pleomórfico
Osteossarcoma	Carcinoma secretório
Outros sarcomas	Carcinoma mucinoso
Carcinossarcoma	Carcinoma rico em lipídeos
Carcinoma ou sarcoma em tumor benigno	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma de células fusiformes
	Carcinoma anaplásico
	Neoplasia mamária com diferenciação sebácea
	Sarcomas
	Fibrossarcoma
	Osteossarcoma
	Carcinossarcoma
	Sarcoma em tumor misto
	Outros Sarcomas
	Condrossarcoma puro
	Lipossarcoma
	Hemangiossarcoma

Um sistema de graduação histológica que quantifica anaplasia, formação tubular, atividade mitótica e pleomorfismo nuclear tem sido utilizado para carcinomas mamários caninos e felinos (MEUTEN, 2002). Segundo GOLDSCHMIDT et al. (2011), desde que MISDORP et al. (1999) publicaram uma revisão do significado prognóstico das características do tumor houveram diversas publicações que correlacionam o tipo tumoral (classificação histológica) com o grau e prognóstico. Enquanto a classificação histológica visa avaliar a arquitetura da neoplasia e variação morfológica, o grau histológico apresenta uma correlação significativa com a agressividade tumoral.

Atualmente, na medicina humana, o sistema de graduação mais utilizado é o Nottingham modificado por ELSTON & ELLIS (1998). De acordo com este sistema, são atribuídas pontuações, as quais variam de 1 a 3, baseadas na avaliação de algumas características (Tabela 2), tais como, índice de formação tubular (1 ponto quando mais de 75% do tumor é composto por túbulos, 2 pontos quando essa formação varia de 10% a 75% e 3 pontos quando menos de 10% do tumor possuir formação tubular), pleomorfismo nuclear (1 ponto para as células com discreto variação nuclear, 2 pontos para uma variação moderada no tamanho e formato no núcleos, e 3 pontos para pleomorfismo acentuado) e índice mitótico, o qual é somado em 10 campos aleatório de grande aumento, correspondendo a objetiva 40x (1 ponto de 0 a 8 mitoses, 2 pontos de 9 a 16 mitoses e 3 pontos acima de 17 mitoses). A soma desses pontos corresponde ao grau histológico do tumor (Tabela 3), sendo a soma de 3 a 5 como grau I, 6 ou 7 como grau II e 8 ou 9 como grau III (CASSALI et al., 2011). No entanto, os graus individuais de cada categoria não são válidos para predizer o prognóstico (MEUTEN, 2002). A graduação da neoplasia representa uma tentativa de quantificar uma característica e o grau de um tumor é uma informação importante para o clínico que trata desta lesão (REZAIE et al, 2009).

Recentemente, tem aumentado o número de pesquisadores veterinários que adotaram o critério para graduação histológica proposto por Nottingham para avaliação dos carcinomas mamários em cães. Diversos estudos têm sido desenvolvidos para determinar a aplicação do método de graduação humana (CASSALI et al., 2011). KARAYANNOPOULOU et al. (2005) avaliaram a validade prognóstica do método de ELTON & ELLIS (1998) para o grau histológico. Neste estudo, foram examinados 85

casos de carcinomas mamários caninos, os quais apresentavam crescimento infiltrativo, porém sem a evidência de metástase à distância. Esses animais foram acompanhados ao longo de um período de 2 anos, já que este foi considerado um intervalo em que o animal apresentava-se livre da doença. A correlação entre o tipo histológico e o grau foi evidente, sendo os tumores pobremente diferenciados e até mesmo os moderadamente diferenciados, os que tiveram menor sobrevida. A frequência de óbitos foi diferente de acordo com o grau histológico e, também, com o tipo tumoral. Então, a graduação histológica dos tumores determinada pelo sistema Nottingham e modificada por ELSTON & ELLIS (1998), representa uma ferramenta sensível que pode ser incorporada na medicina veterinária como é o caso com a oncologia humana (CASSALI et al, 2011).

III. OBJETIVOS

Diante do exposto, este trabalho teve como objetivos:

1. Reclassificar os tumores mamários caninos recebidos no período de 2006 a 2010, de acordo com Cassali et al. (2011);
2. Realizar sua graduação com a finalidade de estabelecer a correlação entre o tipo tumoral e o grau histológico com o prognóstico já existente na literatura.

IV. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um levantamento de todos os tumores mamários caninos, do arquivo do Departamento de Patologia Veterinária, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Campus de Jaboticabal, no período de 2006 a 2010. Neste sentido, foram analisados 330 casos referentes a tumores mamários em cadelas. Não houve seleção ou predileção por raça, idade e tipo de tratamento prévio empregado. Os fragmentos de todos os casos selecionados haviam sido fixados em formol 10% tamponado com fosfatos (pH 7,2), seguidos por um processo rotineiro de inclusão em parafina para obtenção de cortes histológicos corados por Hematoxilina e Eosina.

As amostras dos tecidos foram analisadas por dois observadores com no mínimo dois anos de experiência em exames histopatológicos. Na existência de dúvidas, o caso era discutido em um microscópio com multioculares até que se chegasse em um consenso. Em alguns casos, realizaram-se colorações especiais, como PAS associado a enzima diastase para identificar conteúdo intracitoplasmático para confirmação de carcinoma secretório.

A reclassificação do diagnóstico histopatológico foi baseada na proposta de CASSALI et al. (2011), na qual a classificação das lesões tumorais é uma modificação da proposta de MISDORP et al. (1999). A graduação histológica foi realizada de acordo com ELSTON & ELLIS (1998), levando-se em consideração a formação tubular, variação no pleomorfismo e índice mitótico (tabela 2), sendo o grau tumoral a soma dos escores de cada característica (tabela 3). Durante a contagem das figuras de mitose não foram consideradas as células que apresentavam núcleo hipercromático ou picnótico, pois essas poderiam ser confundidas com morte celular.

Tabela 2. Resumo dos graus histológicos do câncer de mama de acordo com Elston & Ellis (1998) – CASSALI et al., 2011.

Característica	Escore
Formação tubular	
> 75% do tumor	1
10 a 75% do tumor	2
< 10% do tumor	3
Pleomorfismo nuclear	
Tamanho do núcleo semelhante a célula normal	1
Aumento moderado no tamanho e variação	2
Variação acentuada	3
Índice mitótico	
0 a 8 figuras de mitose	1
9 a 16 figuras de mitose	2
Acima de 17 figuras de mitose	3

Tabela 3. Grau histológico do tumor de acordo com a soma dos escores, segundo Elton & Ellis (1998) – CASSALI et al., 2011.

Total do escore	Grau de malignidade
3-5	I
6-7	II
8-9	III

V. RESULTADOS

Os 330 casos de exames histopatológicos de tumores mamários de cadelas, que foram reclassificados, totalizaram 366 diagnósticos de lesões não-neoplásicas (hiperplasias e lesões em células colunares) e neoplásicas (tumores benignos e malignos). Do total de casos, apenas 27 (8,2%) de cadelas apresentaram mais de um tipo tumoral, tendo uma cadela (3,7%) apresentado apenas lesão benigna. Por outro lado, 21 casos (77,8%) apresentaram mais de uma lesão tumoral maligna e cinco (18,5%) com lesões histológicas benignas e malignas. Os tipos histológicos estão ilustrados na Figura 1, sendo mais comum o carcinoma em tumor misto (36,1%) e as fotomicrografias de algumas dessas lesões estão ilustradas nas Figuras 2, 3 e 4.

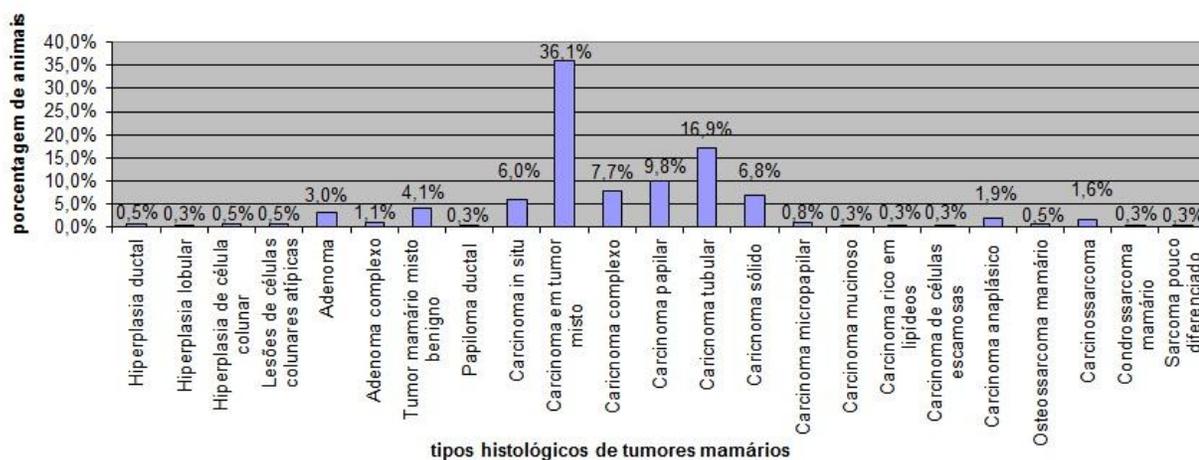


Figura 1. Porcentagem dos tipos histológicos de tumores mamários em cadelas, reclassificados de acordo com Cassali et al. (2011). Jaboticabal/SP, Brasil, 2012.

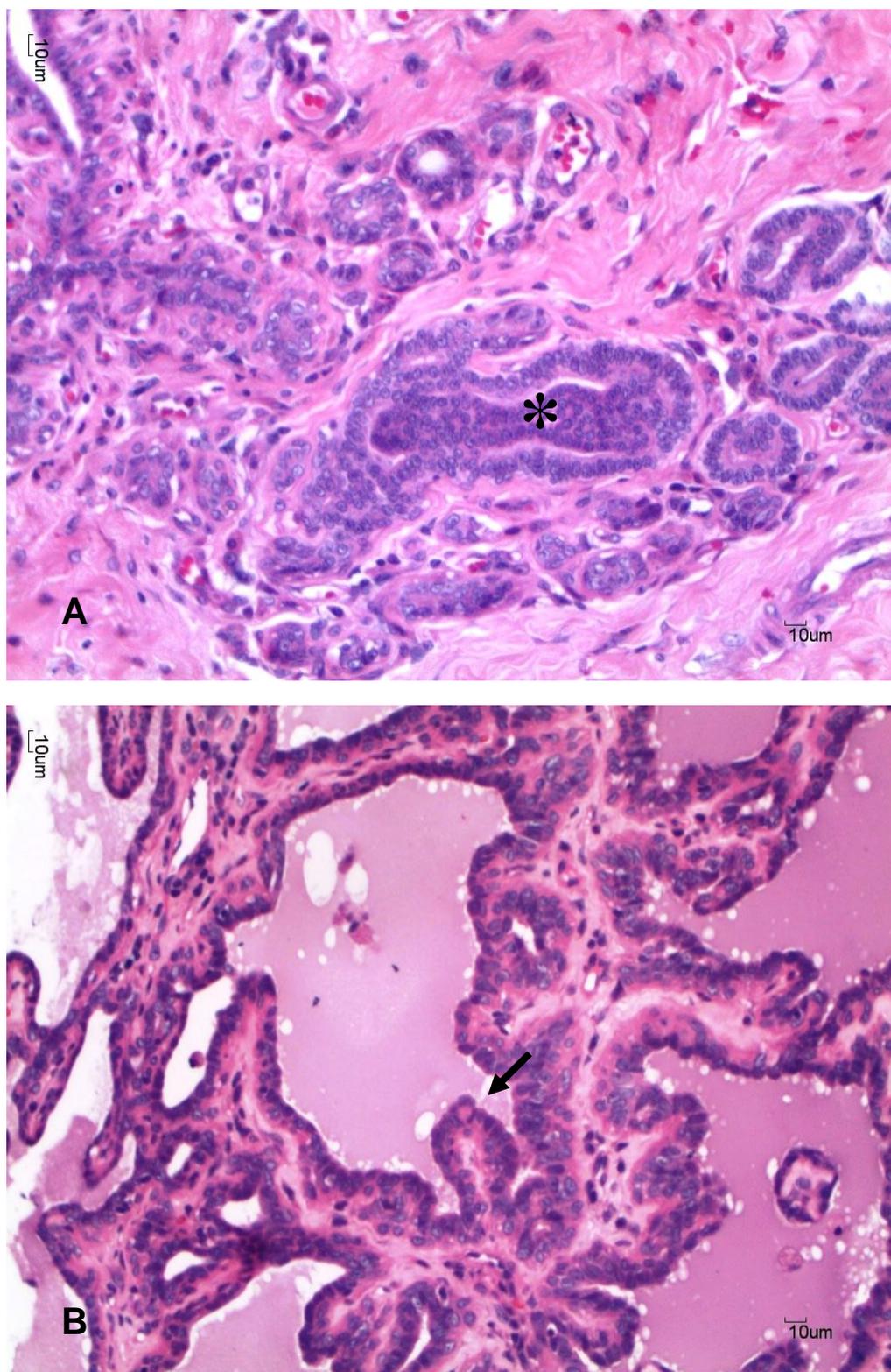


Figura 2. Fotomicrografia de tipos histológicos de tumores de mama em cadelas. A) Hiperplasia ductal atípica (*). B) Papiloma ductal (seta). Hematoxilina e Eosina. Obj. 20x.

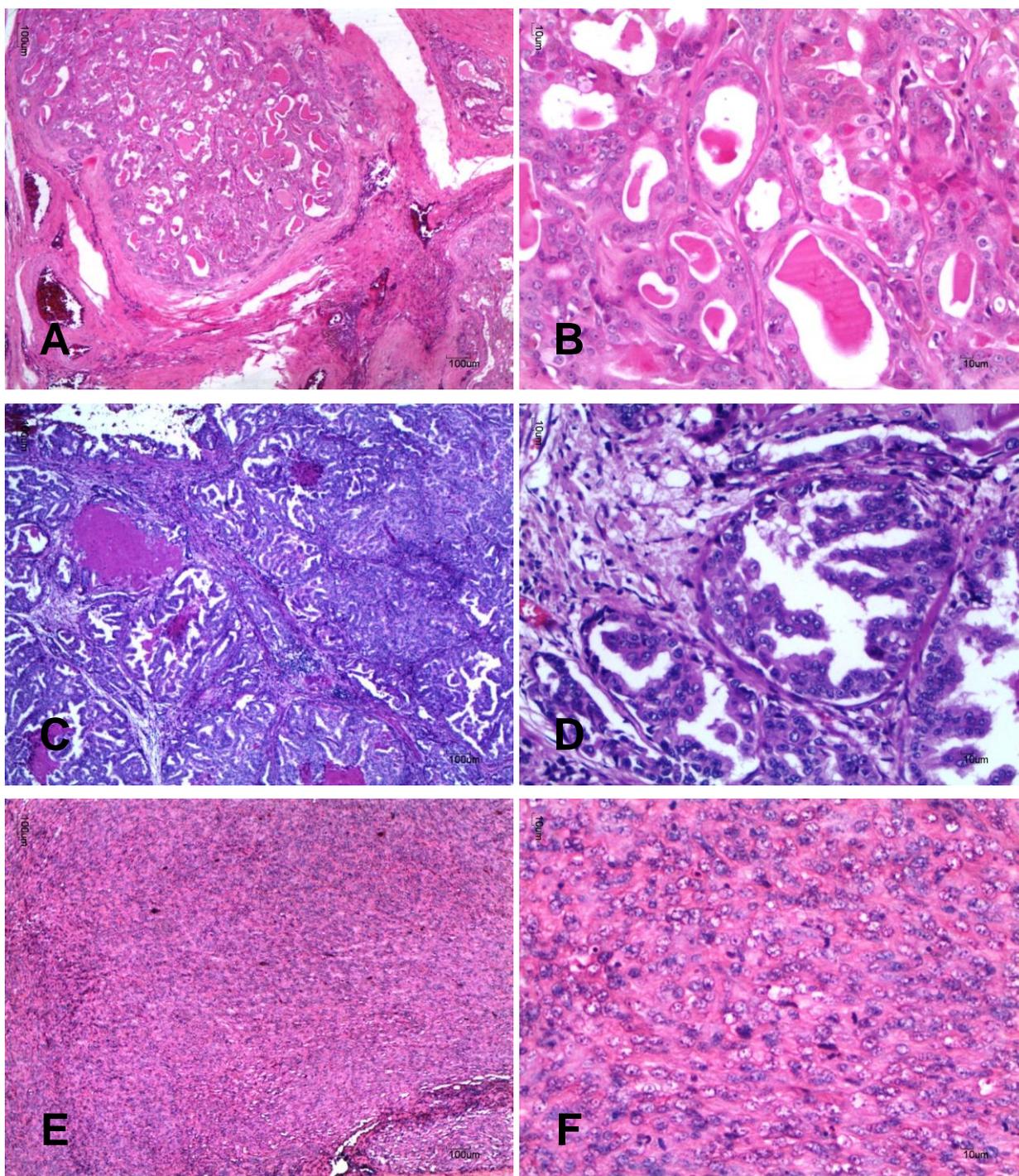


Figura 3. Fotomicrografia de tipos histológicos de tumores de mama em cadelas. Carcinomas simples. A) Carcinoma tubular. Obj. 4x. B) Carcinoma tubular. Obj. 20x. C) Carcinoma papilar. Obj. 4x. D) Carcinoma papilar. Obj. 20x. E) Carcinoma sólido. Obj. 4x. F) Carcinoma sólido. Obj. 20x. Hematoxilina e Eosina.

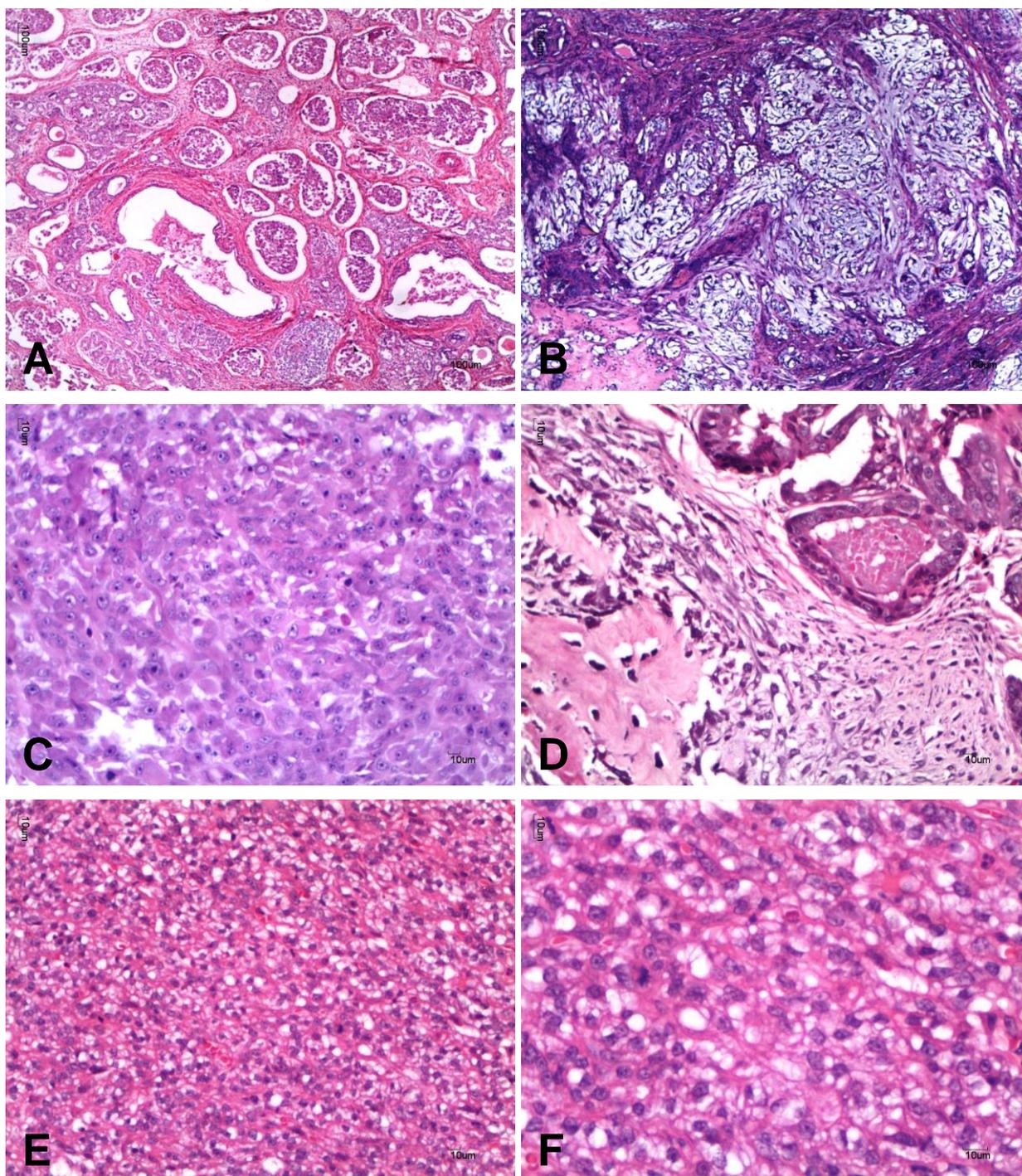


Figura 4. Fotomicrografia de tipos histológicos de tumores de mama em cadelas. Tipos especiais de carcinoma. A) Carcinoma micropapilar. Obj. 4x. B) Carcinoma mucinoso. Obj. 4x. C) Carcinoma anaplásico. Obj. 20x. D) Carcinosarcoma. Obj. 20x. E) Carcinoma rico em lipídeos. Obj. 20x. F) Carcinoma rico em lipídeos. Obj. 40x. Hematoxilina e Eosina.

Além disso, das 366 lesões histológicas reclassificadas, apenas 195 (53,3%) mantiveram o diagnóstico original. As demais foram adaptadas à classificação atual ou sofreram ligeiras mudanças de malignidade. A maior diferença foi com relação aos carcinomas túbulos-papilíferos (9,29%), classificação antes baseada em Misdorp et al. (1999), que foram separadas em carcinomas tubulares ou papilares, de acordo com Cassali et al. (2011). Outras adaptações se referem ao carcinoma mamário simples (sem sub-classificação), que ocorreram em 22 casos (6,0%), carcinoma esquirroso (3 casos ou 0,8%) e ao mioepitelioma (4 casos ou 1,1%).

A relação entre o tipo histológico e o grau tumoral está listada na Tabela 4, sendo o carcinoma em tumor misto grau I (32,1%) o mais prevalente. Em relação aos carcinomas *in situ*, 4,9% foi de baixo grau e 1,1% foi de grau intermediário, considerando-se o total de diagnósticos histopatológicos.

Tabela 4. Relação entre tipo histológico e grau tumoral em cadelas com tumores de mama. Jaboticabal/SP, Brasil, 2012.

Tipo histológico	n*	Grau I	Grau II	Grau III
Carcinoma em tumor misto	132	32,1%	11,1%	1,4%
Carcinoma complexo	28	7,4%	2,0%	0,0%
Carcinoma papilar	36	0,7%	10,5%	1,0%
Carcinoma tubular	62	14,5%	5,4%	1,0%
Carcinoma sólido	25	0,0%	5,1%	3,4%
Carcinoma micropapilar	3	0,0%	0,0%	1,0%
Carcinoma mucinoso	1	0,0%	0,3%	0,0%
Carcinoma rico em lipídeos	1	0,0%	0,3%	0,0%
Carcinoma de células escamosas	1	0,0%	0,3%	0,0%
Carcinoma anaplásico	7	0,0%	0,0%	2,4%
TOTAL	296	54,7%	35,1%	10,1%

*n = número de tipos histológicos

Neoplasias em cadelas sem raça definida (SRD) e da raça poodle foram as mais frequentes, 25,8% e 24,8% respectivamente (figura 5).

Quanto à idade, os animais apresentavam de 2 a 18 anos de idade no momento em que foram coletados as espécimes para a análise histopatológica e nenhum deles havia sido tratado previamente com quimioterápicos. A maior incidência ocorreu em cadelas com 7 a 12 anos de idade (Figura 6).

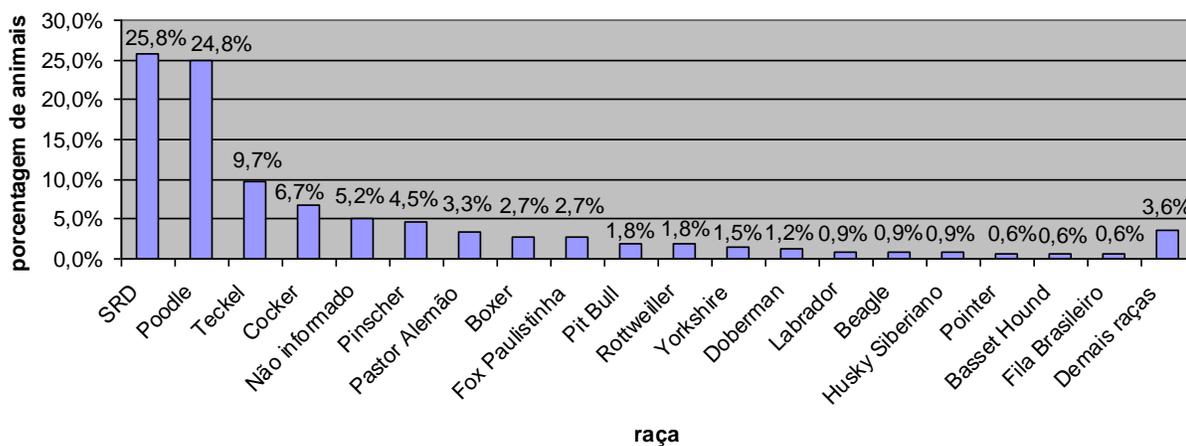


Figura 5. Porcentagem de cadelas com tumor de mama, de acordo com a raça acometida. Jaboticabal/SP, Brasil, 2012.

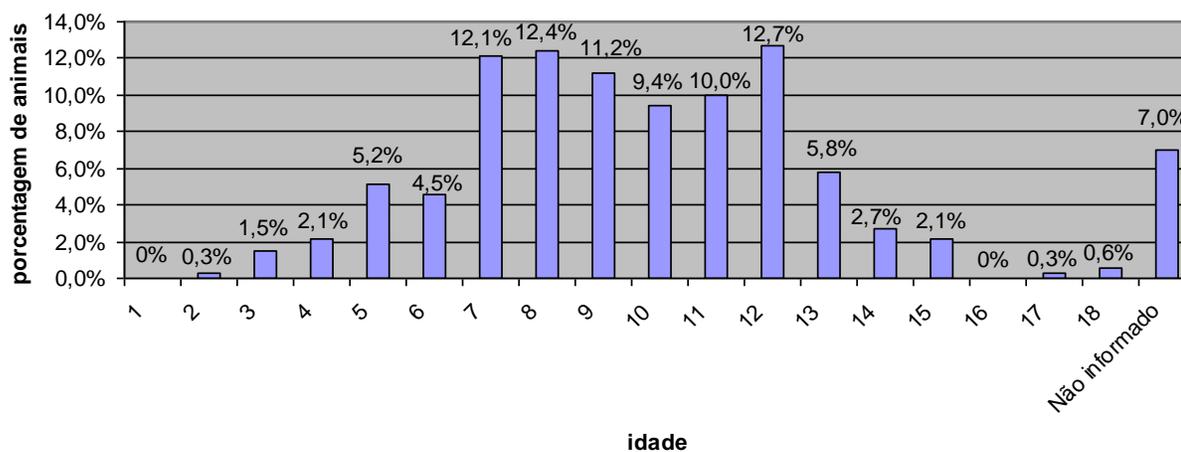


Figura 6. Porcentagem do número de cadelas com tumor de mama, no momento da mastectomia, com relação à idade afetada. Jaboticabal/SP, Brasil, 2012.

VI. DISCUSSÃO

No período de 2006 a 2010, o diagnóstico histopatológico de neoplasias mamárias de amostras recebidas no Departamento de Patologia Veterinária da FCAV-UNESP/Jaboticabal era realizado de acordo com a classificação histológica adotada pela OMS (Misdorp et al., 1999). Propôs-se neste estudo reclassificar os tumores mamários de cadelas durante esse período de cinco anos, com base na proposta de CASSALI et al. (2011) e graduá-los de acordo com ELSTON & ELLIS (1998).

Segundo MISDORP et al. (1999), muitos tumores do mesmo ou de diferentes tipos histológicos podem ocorrer em uma ou mais glândulas mamárias no cão. Isso pode ser explicado pelo fato de que todo tecido mamário possui a mesma exposição hormonal. Conseqüentemente, múltiplos tumores podem se desenvolver ao longo do tempo ou podem estar presentes em vários estágios de transformação, simultaneamente (SORENMO et al., 2009). Dos 330 casos aqui investigados, apenas 27 (8,2%) apresentaram mais de um tipo histológico, com lesões benignas e/ou malignas em uma ou mais glândulas mamárias. Essa porcentagem é relativamente baixa, talvez pelo fato de que muitos clínicos e cirurgiões ainda encaminham apenas um nódulo, dentre toda cadeia mamária, para a análise histopatológica, muitas vezes como amostra de vários nódulos. Em um estudo realizado por SORENMO et al. (2009), dois terços dos animais examinados apresentaram mais de um tipo histológico e a evidência de progressão histológica para a malignidade foi vista com o aumento do tamanho do tumor. Esses achados sugerem que os carcinomas mamários caninos podem evoluir de benigno para maligno e que a malignidade tumoral possa ser o estágio final.

Um grande problema na avaliação de tumores mamários caninos é a identificação das neoplasias que realmente são malignas. A presença de algumas células com grandes núcleos e nucléolos proeminentes muitas vezes leva a um

excesso de diagnóstico de carcinoma mamário (GOLDSCHIMIDT et al., 2011). Além disso, a estrutura desordenada de alguns tumores complexos e a pseudoinfiltração devido ao aprisionamento de linhagens de células epiteliais, ou no tecido fibroso reativo ou em cartilagem e osso, pode causar confusão. Focos de alta atividade mitótica, atipia nuclear ou células exibindo metaplasia escamosa também podem contribuir para o diagnóstico equivocado de malignidade. Neoplasias papilares císticas, apesar de sua aparência microscópica benigna, podem ao longo do tempo metastatizar para o linfonodo regional (MISDORP et al., 1999). Embora a diferenciação entre tumores benignos e malignos é baseada em várias características, não é possível distinguir, em todos os casos, ambos os tipos tumorais. Estima-se que erros de diagnósticos de tumores malignos como benignos possa ser um problema em aproximadamente 10% dos tumores mamários em cães (SLEECKX et al., 2011). Neste estudo retrospectivo houve ligeiras mudanças de malignidade com relação aos diagnósticos anteriores, pois alguns adenomas mamários foram reclassificados como carcinomas mamários de grau I ou carcinomas mamários *in situ* de baixo grau ou, então, carcinomas mamários bem diferenciados foram reclassificados como adenomas mamários.

Os tumores mamários caninos malignos de origem epitelial (carcinomas) são graduados histologicamente para fornecer importantes informações prognósticas para o clínico. Os tumores com maior grau têm um pior prognóstico (SLEECKX et al., 2011). Neste estudo, verificou-se que os tumores com maior grau (III) tiveram baixa incidência (10,1%), sendo o carcinoma em tumor misto grau I (32,1%) o mais prevalente, seguido pelo carcinoma tubular grau I (14,5%). Esses dados condizem com os encontrados na literatura em que carcinomas com um prognóstico relativamente favorável, como os carcinomas complexos ou mesmo os carcinomas provenientes de tumores benignos foram, frequentemente, os de grau I ou II. Contudo, contrastam com os carcinomas simples, o tipo maligno mais comum, os quais geralmente foram de grau II ou III (MISDORP et al., 1999; KARAYANNOPOULOU et al., 2005; REZAIE et al., 2009)

Os tumores mamários caninos de origem mesenquimal (sarcomas) são menos comuns que os carcinomas. Eles compreendem menos que 13% de todos os tumores mamários caninos malignos. Não está claro se eles chegam de um tecido mioepitelial que sofreu uma transformação neoplásica, a partir de um tecido conjuntivo intralobular,

ou de tumores mamários mistos benignos pré-existentes. Diferentes tipos podem ocorrer, sendo o fibrossarcoma e o osteossarcoma os mais comuns (SLEECKX et al., 2011). Neste levantamento, os sarcomas representaram 2,7% de todos os tumores, sendo o mais prevalente o carcinossarcoma (1,6%), seguido do osteossarcoma (0,5%). Embora os sarcomas tenham um pior prognóstico que os carcinomas simples e estes um pior prognóstico que os carcinomas complexos, o envolvimento do linfonodo é mais importante que o tipo histológico, confirmando a maior influência na sobrevida (SARLI et al., 2002)

Os tumores mamários caninos se desenvolvem principalmente em cadelas de meia idade ou cadelas velhas, sendo a média de idade na faixa de 8 a 10 anos (HELLMEN et al., 1993), como mostra este estudo em que a maior incidência de neoplasia mamária ocorreu entre os 7 e 12 anos de idade. No estudo realizado por KARAYANNOPOULOU et al. (2005), no qual foram examinados 85 casos de carcinoma mamários caninos, embora tenha havido uma diferença significativa na média de idade entre os sobreviventes e os cães mortos, tal diferença não existia quando as comparações foram feitas em relação ao grau histológico. Portanto, o valor preditivo do grau histológico pareceu não ser influenciado pela idade do cão no momento da mastectomia.

Segundo SLEECKX et al. (2011), cães de raça pura, em geral, são os mais acometidos dentre os casos de tumores mamários caninos. Em um estudo realizado no Brasil, no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, as cinco raças mais acometidas por neoplasias mamárias foram: Poodle, Cocker Spaniel, Teckel, Pastor Alemão e Pinscher (OLIVEIRA FILHO et al., 2010), condizendo com os achados deste levantamento, com exceção dos cães de raça mista (SRD), os quais aparecem em primeiro lugar em nosso estudo.

VII. CONCLUSÕES

Enquanto a classificação histológica avalia a arquitetura e variação morfológica da neoplasia, o grau histológico apresenta uma correlação com a agressividade tumoral e muitos estudos confirmam a relação de pobres prognósticos com o tipo histológico. Portanto, é de grande importância determinar o grau histológico da neoplasia, pois essa informação é extremamente importante para a conduta clínica do paciente, já que animais com tumores pobremente diferenciados e alto grau histológico apresentam um menor tempo de sobrevida. Além disso, determinar a origem neoplásica de uma lesão (epitelial ou mesenquimal) influencia no prognóstico, já que os sarcomas (origem mesenquimal) tem um comportamento biológico específico, onde a metástase ocorre preferencialmente por via hematogena e o animal apresenta um tempo de sobrevida menor. No entanto, o prognóstico não deve basear-se apenas nessas informações, pois outra ferramenta extremamente útil é a análise do linfonodo drenante para a detecção de possíveis metástases, contribuindo, assim, para um prognóstico favorável ou não.

VII. REFERÊNCIAS

- BENJAMIN S. A.; LEE A. C.; SAUDERS W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in Beagles. **Veterinary Pathology**, v. 36, p. 423-436, 1999.
- BRODEY, R. S.; GOLDSCHIMIDT, M. H.; ROSZEL, J. R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.19, p. 61-69, 1983.
- CASSALI, G. D.; SERAKIDES, R.; GARTNER, F.; SCHMITT, F. C. Invasive micropapillary carcinoma of the dog mammary gland. A case report. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v.54, p. 366-369.
- CASSALI, G. D.; GOBBI, H.; MALM, C.; SCHMITT, F. C. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. **Cytopathology**, v. 18, p. 191-196, 2006.
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C. et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, p. 153-180, 2011.
- DAGLI, M. L. Z. The search for suitable prognostic marker for canine mammary tumors: A promising Outlook. **Veterinary Journal**, v.177, p. 3-5, 2008.
- DALECK, C. R., FRANCESCHINI, P. H., ALESSI, A. C., SANTANA, A. E. & MARTINS, M. I. M., Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, v. 28, p. 95-100, 1998.
- DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. Neoplasias Mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. (Eds.) **Oncologia em Cães e Gatos**, 1ª Edição. São Paulo: Roca, 2008, cap. 25, p. 372-383.

- DESTEXHE, E.; LESPAGNARD, L.; DEGEYTER, M.; HEYMANN, R.; COIGNOUL, F. Immunohistochemical identification of myoepithelial, epithelial and connective tissue cell in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v.30, n.2, p. 146-154, 1993.
- DORÉ M.; LANTHIER I.; SIROIS J. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 40, p.207-212, 2003.
- GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, p. 117-131, 2011.
- HAMPE, J. F.; MISDORP, H. Tumors and dysplasias of the mammary gland. **Bulletin World Health Organization**, v. 50, p. 111-113, 1974.
- HELLMEN, E.; BERGSTROM, R.; HOLMBERG, L.; SPANGBERG, I. B.; HANSSON, K.; LINDGREN, A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. **Veterinary Pathology**, v. 30, p. 20-27, 1993.
- HICKS, D. G.; KULKARNI, S. HER-2 + Breast Cancer: Review of biologic relevance and optimal use of diagnostic tools. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 129, p. 263-73, 2008.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/index.asp?ID=5>. Acesso em: 27 de dezembro de 2011.
- JEMAL, A.; SIEGEL R.; WARD, E.; HAO, Y.; XU, J. MURRAY T., THUN MJ. Cancer statistic 2008. CA. **Cancer Journal Clinic**, v. 58, p. 71-96. 2008
- KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C.; DESSIRIS, A. Histological grading and prognosis in dog with mammary carcinomas: application of a human grading method. **Journal Comparative Pathology**, v. 133, p. 246-252, 2005.
- KUMAR, P.; PAWAIYA, R.V.S. Advances in cancer diagnostics. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 3, p. 142-153, 2010.
- LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J. Tumors of the Mammary Gland. In: **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 4a. Edição. St. Louis: Saunders, Elsevier, p. 619-636, 2007.
- LOS MONTEROS, A. E, HELLMÉN, E.; RAMÍREZ, G. A.; HERRÁEZ, P.; RODRÍGUEZ, F.; ORDÁS, J.; MÍLLAN, Y.; LARA, A.; DE LAS MULAS, J. M. Lipid-rich carcinomas of

- the mammary gland in seven dog: clinicopathologic and immunohistochemical Features. **Veterinary Pathology**, v. 40, p. 718-723, 2003.
- MISDORP, H.; ELSE, R.; HELLMAN, E., et al. Histologic classification of mammary tumors of the dog and cat. In: **World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**, Series 2, v. 7, nº 2, Armed Forces Institute of Pathology Washington DC, 1999.
- MEUNTEN, D.J. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in Domestic Animals**. 4ª ed., p. 575-606, Iowa: Iowa State Press, 2002.
- MOTTOLESE, M.; MORELLI, L.; AGRIMI, U.; BENEVOLO, M.; SCIARRETTA, F.; ANTONUCCI, G.; NATALI, P.G. Spontaneous canine mammary tumors: A model for monoclonal antibody diagnosis and treatment of human breast cancer. **Laboratory Investigation; a journal of technical methods and pathology**, v.71, p.182-87, 1994.
- MOULTON, J.E. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in Domestic Animals**. 3ª ed., p.518-552., Berkeley: University of California Press, 1990.
- OLIVERIA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K.; MARQUER, 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**, v. 30, p. 177-185, 2010.
- OWEN, L. N. Classification of Tumors in Domestic Animals. **World Health Organization**, Genebra, 1980.
- PANG, L. Y.; ARGYLE, D. J. Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1792, p. 380-391, 2009.
- RHAKA, E. A.; ELLIS, I. O. Triple-negative/basal-like breast cancer: review. **Pathology**, v. 41, n. 1, p. 40-47, 2009.
- REZAIE, A.; TAVASOLI, A.; BAHONAR, A.; MEHRAZMA, M. Grading in canine mammary gland carcinoma. **Journal of Biological Sciences**, v. 9, p. 333-338, 2009.
- RODASKI, S.; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e Etiologia do Câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. (Eds.). **Oncologia em Cães e Gatos**. 1ª Edição, São Paulo: Roca, 2008, cap. 1. p. 1-22.

- SARLI G.; PREZIOSI R.; BENAZZI C.; CASTELLANI G.; MARCATO P. S. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 14, p. 25-34, 2002.
- SASSI, F.; SARLI, G.; BRUNETTI, B.; MORANDI, F.; BENAZZI, C. Immunohistochemical characterization of mammary squamous cell carcinoma of the dog. **Journal Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 20, p. 766-773, 2008.
- SCHAFER, K. A.; KELLY, G.; SCHRADER, R.; GRIFFITH, W. C.; MUGGENBURG, B. A.; TIERNEY, L. A.; LECHINER, J. F.; JANOVITZ, E. B.; HAHN, F. F. A canine model of familial mammary gland neoplasia. **Veterinary Pathology**, v.35, p.168-77, 1998.
- SLEECKX, N.; ROOSTER, H.; VELDHUIS KROEZE, E.J.B.; VAN GINNEKEN, C.; VAN BRANTEGEM, L. Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, p. 1-20, 2011.
- SORENMO, K. Canine mammary gland tumours. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 33, p. 573-596, 2003.
- SORENMO, KU.U.; KRISTIANSES, V.M.; COFONE, M.A.; SHOFER, F.S.; BREEN, A.M.; LANGELAND, M; MONGIL, C.M.; GRONDAHL, A.M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary Comparative Oncology**, v.7, p. 162–172, 2009.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Cancer Report, 2008. International Agency for Research on Cancer.