

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS

Departamento de Medicina Veterinária

Curso de Medicina Veterinária

Tainara Soares Pontes Benevides

**INFLUÊNCIA DO TAMANHO TUMORAL NA SOBREVIDA GLOBAL DE
CADELAS COM CARCINOMA EM TUMOR MISTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA**

Belo Horizonte

2023

Profa. Luciana Wanderley Myrrha

Discente Tainara Soares P. Benevides

**INFLUÊNCIA DO TAMANHO TUMORAL NA SOBREVIDA GLOBAL DE
CADELAS COM CARCINOMA EM TUMOR MISTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa
Bolsa à Iniciação Científica e Tecnológica
Institucional da FAPEMIG (PIBIC-FAPEMIG).

Belo Horizonte

2023

SUMÁRIO

RESUMO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 5 |
| 1.1 Problemas..... | 6 |
| 1.2 Hipóteses..... | 6 |
| 1.3 Objetivos e metas..... | 6 |
| 1.3.1 Objetivo Geral..... | 6 |
| 1.3.2 Objetivos específicos..... | 7 |
| 1.3.3 Metas..... | 7 |
| 1.4 Justificativa..... | 7 |
| 2. REFERENCIAL TEÓRICO..... | 8 |
| 2.1 Relação entre tumores mamários caninos e humano | 8 |
| 2.2 Análise do tamanho tumoral..... | 9 |
| 2.3 Estadiamento | 10 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS..... | 11 |
| 3.1 Submissão à Comissão de Ética no uso de animais - CEUA..... | 11 |
| 3.2 Animais e a coleta de dados..... | 11 |
| 3.3 Avaliação dos dados epidemiológicos..... | 11 |
| 3.4 Avaliação da sobrevida e do tempo livre de doença..... | 11 |
| 3.5 Avaliação estatística..... | 12 |
| 4. ORÇAMENTO..... | 12 |
| 5. CRONOGRAMA DE ATIVIDADES E ORGANIZAÇÃO DA EQUIPE... | 12 |
| 6. ATIVIDADES DESENVOLVIDAS PELOS INTEGRANTES..... | 13 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 14 |

RESUMO

Os tumores mamários caninos são as neoplasias mais frequentes em cadelas não esterilizadas. A maior parte dos casos diagnosticados são de neoplasias malignas sendo as metástases à distância a principal causa de morte nos animais. Os tumores mamários em cadelas apresentam particularidades de caráter epidemiológico, clínico, biológico e genético semelhantes a tumores da espécie humana, servindo de modelo para estudo do câncer de mama em mulheres. Dentre as características de similaridade entre as espécies, estão a evolução clínica, a faixa etária de aparecimento, a presença de receptores de hormônios, hereditariedade, morfologia e órgãos alvos de metástases. Nas mulheres é bem estabelecido que o tamanho tumoral nas neoplasias malignas possui relação com prognóstico negativo. Sendo assim, o objetivo do trabalho é avaliar o impacto do tamanho tumoral na sobrevida global e o tempo livre de doença de cadelas com diagnóstico de carcinoma em tumor misto para estabelecer a melhor conduta terapêutica e prognóstico da doença. A metodologia utilizada se baseia no estudo retrospectivo com a avaliação das fichas clínicas de cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária atendidas nos Centros Veterinários da PUC Minas Betim e Praça da Liberdade no período de 2018 a 2023.

1. INTRODUÇÃO

Neoplasias mamárias são tumores frequentes em fêmeas da espécie canina. De acordo com Allen *et al.* (1986), tumores de mama são frequentes em cadelas adultas compreendendo 52% de todas as neoplasias diagnosticadas. Moulton *et al.* (1970) considera que aproximadamente 50% dos tumores mamários que acometem a cadela são tumores mistos. Segundo Cassali *et al.* (2012), os tumores mistos são as neoplasias da glândula mamária mais comuns.

Esses tumores apresentam padrão histológico que compreendem elementos do epitélio e o mesênquima e têm a capacidade de sofrer transformação maligna, podendo originar principalmente carcinomas e carcinossarcomas (Cassali *et al.*, 2012; Misdorp *et al.*, 1999). Segundo Cassali *et al.* (2011) o carcinoma em tumor misto evoluindo em tumor misto benigno é o tumor maligno de mama mais frequente em cadelas. O carcinoma em tumor misto é resultado de uma transformação maligna do epitélio do tumor misto benigno e seu crescimento pode ser *in situ* ou infiltrativo (Cassali *et al.*, 2011).

Diferentes fatores podem contribuir para o prognóstico do tumor mamário como a idade, o tipo e grau histológico do tumor, o tamanho do tumor, a metastização para linfonodos ou para órgãos distantes e marcadores moleculares (Sorenmo, 2003; Cassali *et al.*, 2014).

Os métodos existentes para classificar os tumores mamários caninos variam consideravelmente, o que dificulta a comparação de estudos baseados nas características biológicas das neoplasias malignas. Considerando que os tumores mistos podem apresentar características morfológicas e evolução clínica bastante heterogêneas além de respostas variadas a diferentes tratamentos, faz-se necessário padronizar critérios de caracterização morfológica desses tumores para permitir a diferenciação dos tipos histológicos de tumores mistos. Esta padronização permite prever o prognóstico e a evolução clínica, com tumores mistos benignos e carcinomas em tumores mistos resultando em melhor prognóstico e maior sobrevivência (Cassali *et al.*, 2014).

Uma outra característica comumente relacionada ao prognóstico clínico é o tamanho tumoral (Bostock, 1986; Misdorp & Hart, 1976). Para esses autores o tamanho do tumor é um fator prognóstico independente e bem estabelecido em neoplasias mamárias caninas.

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência do tamanho tumoral na sobrevida global e no tempo livre de doença de cadelas com diagnóstico de carcinoma em tumor misto da glândula mamária. Embora esses tumores apresentem comportamentos menos agressivos em comparação a outras neoplasias malignas, estudos apontam que o tamanho tumoral pode impactar negativamente o prognóstico mesmo na ausência de metástase. A partir deste entendimento, é possível definir a necessidade de complementação terapêutica com quimioterapia em casos classificados como estágio III (T3) com tumores maiores de 5 cm.

O estudo foi realizado por meio de análise retrospectiva de prontuários clínicos de cadelas atendidas entre 2018 e 2022 nos centros veterinários da PUC Minas. Foram considerados dados clínicos e histopatológicos de cada cadela diagnosticada com carcinoma em tumor misto, dados epidemiológicos como idade, raça, status reprodutivo e uso de progestágenos, dados de classificação dos casos segundo o estadiamento clínico (Sistema TMN) com ênfase na avaliação do tamanho tumoral, análise do tempo de sobrevida e tempo livre de doença, através de contato com os tutores e tratamento estatístico dos dados para identificar as relações entre tamanho tumoral e prognóstico dos pacientes, fornecendo, então, subsídios para a tomada de decisão clínica na abordagem dos pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Relação entre tumores mamários caninos e humanos

A importância dos tumores de mama em cadelas tem crescido devido à frequência com que novos casos surgem diariamente na clínica de pequenos animais além das diversas similaridades com o câncer de mama humano. Muitos trabalhos têm mostrado o estudo dessas lesões tumorais na espécie canina, como modelo comparativo para espécie humana (Schneider,

1969; Peleteiro,1994; Daleck *et al.*, 1998). Tais estudos são importantes tanto para compreensão da biologia do câncer de mama em humanos quanto para o desenvolvimento de novas terapias e abordagens para o tratamento da doença em ambas as espécies. Pesquisas realizados com humanos têm discutido o uso de anticorpos como marcadores imunoistoquímicos potenciais de diferenciação e progressão neoplásica em carcinomas mamários. Na espécie canina as citoqueratinas AE1/AE3 podem ser consideradas marcadores do componente epitelial das neoplasias mamárias em cadelas independente do seu diagnóstico ou grau de malignidade (Zuccari,2002). Estas pesquisas proporcionam condições para melhor avaliar a histogênese e o comportamento biológico dos tumores mamários em cadelas, estudo diretamente ligado à mesma patologia em mulheres e de grande importância na medicina atual. A utilização de um número cada vez maior de marcadores imunoistoquímicos pode contribuir para melhor entendimento das neoplasias mamárias. Atualmente existe uma quantidade significativa de pesquisas em andamento nesta área, o que sugere que o estudo do câncer de mama em cadelas pode ser um caminho importante para o avanço no entendimento e no tratamento da doença em humanos.

2.2 Análise do tamanho tumoral

O tamanho tumoral no câncer de mama está relacionado a sobrevida, sendo um dos fatores prognósticos mais importantes a se considerar (Nunes *et al.*, 2018). Quanto maior o tamanho do tumor, maior é o risco de metástase e de comprometimento dos linfonodos, o que pode reduzir as chances de cura da doença (Narod, 2012). Com relação a sobrevida, que é a expectativa de vida que um paciente tem após o diagnóstico do tumor, normalmente pacientes com tumores menores tem maiores taxas de sobrevida do que pacientes com tumores maiores (Nunes *et al.*, 2018). Sendo assim, o tamanho tumoral é um dos principais fatores a ser considerado no estadiamento do câncer de mama, servindo de guia para avaliar a extensão da doença e para melhor conduzir o tratamento.

Existem diversos estudos que relacionam o tamanho do tumor de mama com a sobrevida em cadelas e mulheres. Nas mulheres o tamanho tumoral e a presença de metástase no linfonodo

são determinantes para a sobrevida global (Narod, 2012) e um dos fatores determinantes para a escolha do tratamento é o tamanho do tumor.

Segundo o estudo realizado por Nunes *et al* (2018), em cadelas acometidas por neoplasias mamárias que incluiu 1539 casos sendo 85% malignos e 13% benignos, o tamanho tumoral foi um importante fator prognóstico, sendo associado com a sobrevida global das pacientes ($P < 0,0001$).

Assim, esses estudos sugerem que o tamanho do tumor de mama está relacionado com a sobrevida tanto em cadelas quanto em mulheres e mostram que a detecção precoce, o correto estadiamento e o tratamento adequado melhoraram as chances de sobrevivência em ambos os casos.

2.3 Estadiamento

O estadiamento tumoral é um mecanismo utilizado para avaliar a extensão do tumor em um paciente. Ele é geralmente realizado para determinar a gravidade da doença, e também para ajudar na decisão do tratamento mais adequado (Cassali *et al.*, 2009).

O estadiamento para a neoplasia mamária canina é baseado no sistema TNM onde T está relacionado ao tamanho do tumor primário (T1: até 3 cm; T2: 3 a 5 cm e T3: > 5 cm), N presença (N1) ou ausência (N0) de metástase no linfonodo e M está relacionado a presença (M1) ou ausência (M0) de metástases à distância (Misdorp, 2002).

Para a neoplasia mamária em cadelas são descritos cinco estágios baseado no sistema TNM (quadro 1).

Quadro 1 – Estadiamento segundo o sistema TNM para as neoplasias mamárias em cadelas.

| Estágio | Tamanho tumoral | Status linfonodal | Metástase à distância |
|---------|-----------------|-------------------|-----------------------|
| I | T1: < 3 cm | N0 | M0 |
| II | T2: 3-5 cm | N0 | M0 |

| | | | |
|-----|------------------|---------------|----------------|
| III | T3: > 5 cm | N0 | M0 |
| IV | Qualquer tamanho | N1 (positivo) | M0 |
| V | Qualquer tamanho | Qualquer | M1 (metástase) |

FONTE: Cassali *et al.*, 2011.

Segundo Cassali *et al.* (2009) o estágio clínico é um fator prognóstico importante, e as cadelas com tumores em estágio avançado apresentaram piores prognósticos na análise de sobrevida global. Para Sorenmo (2003) a presença de metástase em linfonodos regionais diminui significativamente a expectativa de sobrevida em relação aos indivíduos com pesquisa negativa para metástases em linfonodos.

Além do estadiamento o tipo histológico tem relação com a agressividade e sobrevida das cadelas acometidas pela neoplasia mamária (Cassali, 2012). De acordo com Benjamin *et al.* (1999) carcinossarcomas, que são tipos histológicos mais agressivos, apresentam pior prognóstico e, geralmente, resultam em metástases no primeiro ano após a cirurgia. As cadelas portadoras de carcinomas em tumores mistos podem evoluir para carcinossarcomas e devem ser avaliados periodicamente, por no mínimo 2 anos após a cirurgia, pois o taxas de recidiva e/ou metástases em carcinossarcomas foram maiores do que aqueles para carcinomas em tumores mistos (Sorenmo, 2003; Von Euler, 2011).

3. MATERIAS E MÉTODOS

3.1 Submissão à Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA

Este projeto foi submetido à Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA PUC Minas, sendo registrado para análise e parecer sob número 2023/29736. Será solicitado para os tutores dos animais incluídos nesse estudo a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Animais e coleta de dados

Esse estudo será retrospectivo com a avaliação das fichas clínicas de cadelas diagnosticadas com neoplasia mamária atendidas nos Centros Veterinários da PUC Minas Betim e Praça da Liberdade no período de 2018 a 2023. Como critério de inclusão no estudo, o paciente deve ter sido submetido a exame ultrassonográfico e radiografia de tórax para pesquisa de metástase à distância. Todos os pacientes foram inicialmente submetidos a mastectomia e à pesquisa de metástase em linfonodo com diagnóstico histopatológico realizado pelo laboratório Celulavet.

3.3 Avaliação dos dados epidemiológicos

Serão avaliados dados como raça, idade, status reprodutivo e uso de progestágenos.

3.4 Avaliação da sobrevida e do tempo livre de doença

Serão analisados os prontuários das cadelas que preencheram os requisitos descritos acima quanto ao tempo livre de doença e se vieram à óbito em decorrência à neoplasia. Caso o acompanhamento ao animal tenha sido interrompido por qualquer motivo, será realizado contato telefônico para acesso as informações.

3.5 Análise estatística

Para os dados epidemiológicos como raça, idade, status reprodutivo e uso de progestágenos será realizada uma análise estatística descritiva simples. Os testes a serem realizados na etapa da inferência estatística serão definidos após verificação das suposições relativas a cada um, podendo ser utilizados testes paramétricos ou não paramétricos, conforme característica de cada variável. As análises estatísticas serão realizadas utilizando o software GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad Software, San Diego California, USA). O nível de significância da pesquisa será $\alpha = 5\%$.

O tempo de sobrevida e o tempo livre de doença será estimado pela curva de Kaplan-Meier usando GraphPad Prism v.5.0 (GraphPad Software, San Diego California, USA). O tempo de sobrevida será definido a partir do dia do surgimento do tumor até a morte relacionada ao tumor e o tempo

livre de doença será definido partir do dia do surgimento do tumor até a recidiva tumoral identificada em exame citológico, histopatológico ou exame de imagem.

4. DISCUSSÃO E RESULTADOS:

O estudo propôs uma análise descritiva simples para os dados epidemiológicos, incluindo idade, raça, uso de progestágenos e status reprodutivo. Para a variável idade, foram realizados testes de normalidade utilizando o programa GraphPad Prism. A variável idade apresentou distribuição não normal conforme apontado pelos testes de Anderson-Darling, Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov, sendo tratada como um dado não paramétrico nas análises estatísticas. A média de idade dos animais no momento do diagnóstico foi de 8,6 anos, valor compatível com o descrito na literatura. (Fig.1.)

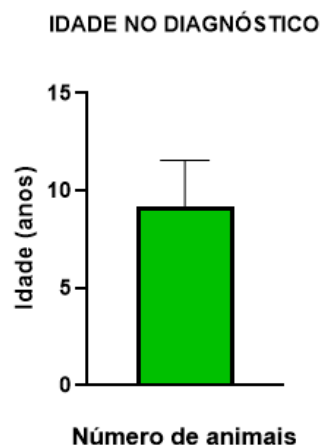
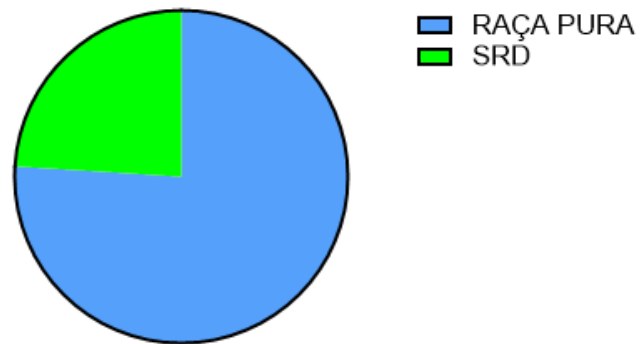


Figura 1. Gráfico de idade das cadelas acometidas por carcinoma em tumor misto no Centro Veterinário da PUC Minas no período de 2018 á 2023.

Para a variável raça, observou-se uma predominância de cadelas de raça pura acometidas com carcinoma em tumor misto, sugerindo predisposição genética e maior atenção veterinária dada a cadelas de raça, subnotificando cadelas sem raça definida (Fig.2.)

RAÇAS ACOMETIDAS COM CTM



Total=100

Figura 2. Raças acometidas com carcinoma em tumor misto considerando animais puros e mestiços.

Em relação ao status reprodutivo, a maior proporção de fêmeas não castradas está entre os animais de raça pura. Além disso, o uso de progestágenos é mais comum neste grupo comparado ao grupo de cadelas sem raça definida. (Fig.3.)

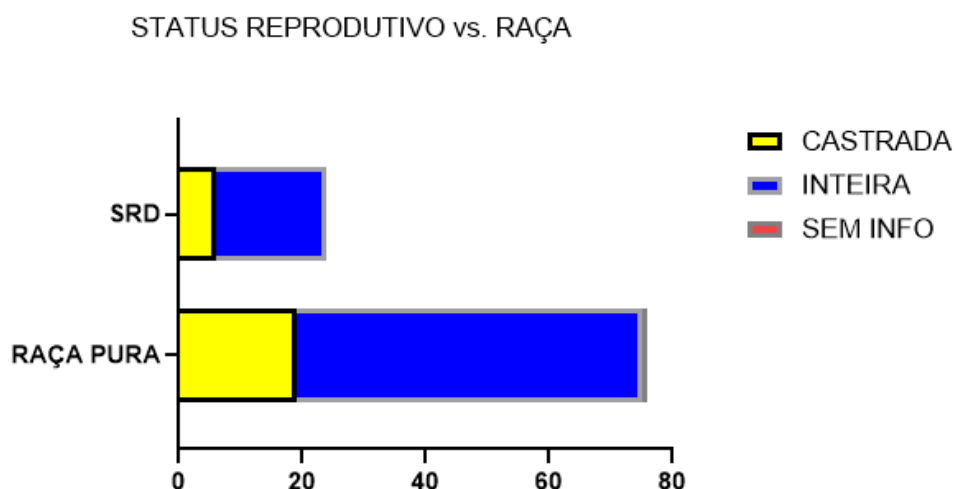


Figura 3. Raças acometidas com carcinoma em tumor misto e status reprodutivo correspondente

Ao correlacionar a idade com o tamanho do tumor, considerando as classificações estabelecidas no sistema TMN, a análise dos dados mostrou que a média de idade dos animais varia ligeiramente entre os diferentes tamanhos de tumor (T1, T2, T3). No entanto, as diferenças observadas não foram estatisticamente significativas (valor de $p = 0,238$). O desvio padrão foi semelhante entre os grupos, indicando variação consistente na idade dos animais independentemente do tamanho do tumor. Esses resultados sugerem que a idade dos animais com carcinoma em tumor misto é relativamente uniforme, independentemente do tamanho do tumor.

A maioria dos animais com carcinoma em tumor misto não utilizou progestágeno, sendo utilizado por apenas dois animais no estudo. Para avaliar se a utilização de progestágeno influenciou o tamanho do tumor, foi realizado um teste de Qui-quadrado. Os resultados indicaram que não houve diferenças significativas no tamanho do tumor entre animais que utilizaram e não utilizaram progestágeno (valor de $p = 0,379$). Esses achados sugerem que a utilização de progestágeno não tem impacto significativo no tamanho do tumor.

A análise dos dados revelou ainda que a maioria dos animais com neoplasia são inteiros, enquanto um menor número de animais é castrado. Na comparação da situação reprodutiva dos animais e o tamanho do tumor, foi realizado o teste de Qui-quadrado, que mostrou não haver diferenças estatisticamente significativas no tamanho do tumor entre animais inteiros e castrados (valor de $p = 0,746$). Desta forma, pode-se sugerir que a situação reprodutiva dos animais não tem impacto significativo no tamanho do tumor.

Outro dado importante avaliou a situação atual dos animais. A análise dos dados revelou que a maioria dos animais com neoplasia estão vivos, enquanto um menor número de animais faleceu. Por meio do teste de Qui-quadrado, avaliou-se se o tamanho do tumor influencia a situação de vida dos animais. Os resultados indicaram que não há diferenças significativas no tamanho do tumor entre animais vivos e falecidos (valor de $p = 0,166$), sugerindo que o tamanho do tumor não tem impacto direto na situação de vida dos animais.

A análise de sobrevida foi realizada utilizando o método de Kaplan-Meier, (Fig.5.) com o objetivo de estimar a probabilidade de sobrevida dos animais diagnosticados com carcinoma em tumor misto ao longo do tempo. O tempo de sobrevida foi definido a partir do dia de surgimento do tumor (confirmado no exame histopatológico) até a morte relacionada à doença, e o tempo livre de doença a partir do dia do surgimento do tumor até a recidiva tumoral identificada por exame citológico, histopatológico ou de imagem. Foram considerados como eventos os óbitos relacionados à progressão da neoplasia. Os animais que permaneceram vivos até o fim do acompanhamento, que faleceram por outras causas ou que não retornaram ao atendimento após o diagnóstico foram classificados como censurados. Nos casos em que não houve seguimento do tratamento após o diagnóstico, foi adotado um tempo mínimo simbólico de 1 dia, conforme prática metodológica descrita na literatura, a fim de possibilitar a inclusão desses casos na curva de Kaplan-Meier e evitar erros estatísticos relacionados à entrada de valores nulos ou negativos para tempo.

Os dados foram inseridos no programa GraphPad Prism v. 5.0 (GraphPad Software, San Diego, California, USA), com registro do tempo de sobrevida (em dias) e do status do evento (1 = morte por tumor, 0 = censurado). A curva gerada foi analisada visualmente quanto à progressão do risco ao longo do tempo, e a mediana de sobrevida foi determinada automaticamente pelo

software. A curva de Kaplan-Meier mostrou discreta queda ao longo do tempo, com elevada censura e baixa taxa de eventos registrados, sugerindo padrão de sobrevida prolongado para parte dos animais diagnosticados com a neoplasia. Os animais que não retornaram ao acompanhamento ou cujos desfechos não puderam ser confirmados podem ter limitado a visualização da real taxa de mortalidade associada ao carcinoma em tumor misto. Este achado pode refletir uma falha no seguimento clínico oncológico, devido a adesão dos tutores ao tratamento e ao monitoramento ser variável. Estes resultados indicam que a sobrevida, embora longa para alguns indivíduos, pode não ser completamente estimada sem dados mais robustos. Estudos prospectivos com maior controle de variáveis clínicas são necessários para uma avaliação prognóstica mais precisa.

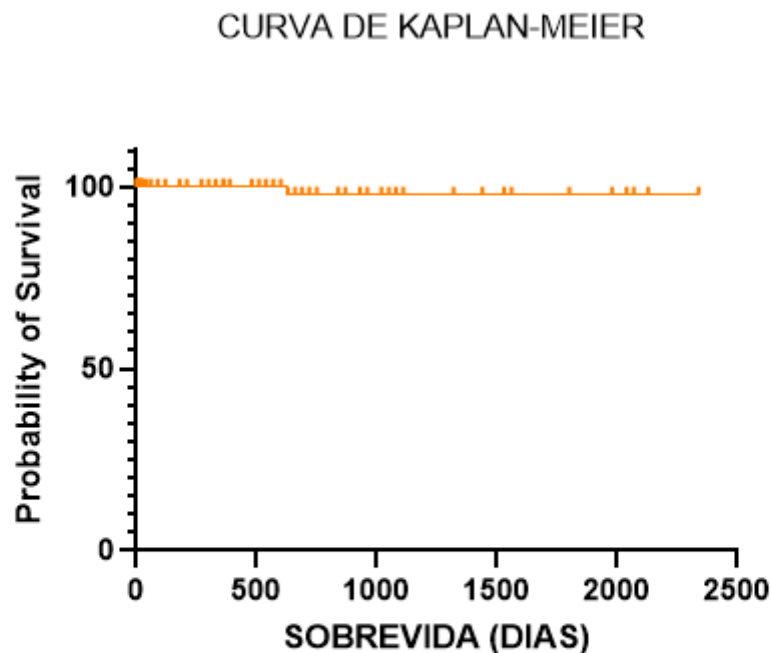


Figura 4. Análise da sobrevida estimada pela curva de Kaplan Meier

6. CONCLUSÃO:

Através de análise descritiva dos dados epidemiológicos de animais com carcinoma em tumor misto a análise dos dados revelou que a idade dos animais no momento do diagnóstico é compatível com a literatura, embora a distribuição não seja normal. Observou-se uma predominância de cadelas de raça pura acometidas por carcinoma em tumor misto.

A utilização de progestágenos foi mais prevalente em animais de raça pura, mas não teve impacto significativo no tamanho do tumor. Da mesma forma, a situação reprodutiva (inteiros vs. castrados) e a situação de vida (vivos vs. falecidos) dos animais não influenciaram significativamente o tamanho do tumor. Esses achados indicam que outros fatores podem ser mais determinantes na variação do tamanho do tumor.

A análise de sobrevida, realizada pelo método de Kaplan-Meier, sugeriu um padrão de sobrevida prolongado para parte dos animais diagnosticados com a neoplasia, embora a elevada censura e a baixa taxa de eventos registrados possam ter limitado a visualização da real taxa de mortalidade associada ao carcinoma em tumor misto.

Em resumo, este estudo contribui para a compreensão dos fatores epidemiológicos associados ao carcinoma em tumor misto em animais, destacando a necessidade de mais pesquisas para identificar os fatores determinantes na variação do tamanho do tumor e na sobrevida dos animais, a fim de instaurar um consenso para instituição de um protocolo terapêutico adequado a cadelas com carcinoma em tumor misto, avaliando a necessidade de complementação quimioterápica precoce.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLEN, S. W.; PRASSE, K. W.; MAHAFFEY, E. A. **Cytologic Differentiation of benign from malignant canine mammary tumors.** Veterinary Pathology, v.23, n.6, p.649-55, 1986.

ANDRADE, M. B. *et al.* **Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas.** Acta Scientiae Veterinariae, v.45, p. 1-8, 2017.

BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; SAUNDERS, 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.

BOSTOCK, D.E. **Canine and feline mammary neoplasms.** British Veterinary Journal, v. 142, p.506-515, 1986

CASSALI, G.D. *et al.* **Mammary gland diagnosis of the Laboratory of Comparative Pathology.** Clínica Veterinária (Supplement). São Paulo: Editora Guará, v.14. p.173-173, 2009.

CASSALI, G.D. *et al.* **Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumours.** Brazilian Journal Veterinary Pathology, v.4, p.153- 180, 2011.

CASSALI, G. D. *et al.* **Canine mammary mixed tumours : A review.** Veterinary Medicine International, p. 1–7, 2012.

CASSALI, G. D. *et al.* **Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors.** Brazilian Journal of Veterinary Pathology. v.4, p.153–180. 2014

CASSALI, G. D. *et al.* **Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors: benign mixed tumors, carcinomas in mixed tumors and carcinosarcomas.** Brazilian Journal of Veterinary Pathology, v. 10, n. 3, p. 87-99, 2017.

DALECK, C. R. *et al.* **Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino: clinical and surgical evolution.** Ciência Rural, v. 28, p. 95-100, 1998.

DE NARDI, A. B.; DALEK, C. R. **Neoplasias Mamárias.** IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**, São Paulo. Primeira edição, p.372-383, 2009.

HEDLUND, C.S. **Cirurgia dos Sistemas Reprodutivo e Genital.** In: FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais.** São Paulo. p.571-637, 2002.

MISDORP, W.; HART, A.A.M. **Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death.** Journal of Small Animal Practice, v.20, n.7, p.395-404, 1979.

MISDORP, W. **Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat.** In S. Series (Ed.). **WHO international histological classification tumors of domestic animals.** Washington, 1999.

MOULTON, J. E. *et al.* **Canine mammary tumors.** Pathologia Veterinaria, v.7, p. 289–320, 1970.

NAROD, S.A. **Tumour Size Predicts Long-Term Survival among Women with Lymph Node-Positive Breast Cancer.** *Curr. Oncol.* n.19, p.249-253, 2012.

NUNES, F.C. *et al.* **Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms.** Arq. Bras. Med. Vet. Zootec., v.70, n.6, p.1714-1722, 2018

OWEN, L.N. **TNM Classification of tumors in Domestic Animals.** World Health Organization, Geneva, p.26-32, 1980.

PASCOLI, A. L. *et al.* **Campanha de orientação, prevenção e diagnóstico precoce de tumores mamários em cadelas e prevalência desses tumores diagnosticados durante a campanha realizada no município de Blumenau-SC.** Archives of Veterinary Science, Santa Catarina, v. 22, n. 2, p. 66-73, 2017.

PELETEIRO, M.C. **Tumores mamários na cadela e na gata.** Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias, v.89, p.10-29, 1994.

PHILIBERT, J. C. *et al.* **Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors.** Journal of Veterinary Internal Medicine. v.17. p.102-106, 2003.

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O. **Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival.** J. Natl. Inst., v.43, p.1249-1261, 1969.

SORENMO, K. **Canine mammary gland tumors.** Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, v. 33, p. 573–596, 2003.

VON EULER, H. **Tumors of the mammary gland.** In: DOBSON, J.M.; LASCELLES, B. **BSAVA manual of canine and feline oncology.** 3.ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, p.237-247, 2011.

ZUCCARI, D.A.P.C. *et. al.* **Expressão dos filamentos intermediários no diagnóstico dos tumores mamários de cadelas.** Brazilian Journal of Veterinary and Animal Sciences. São José do Rio Preto, 25 mar. 2023.