

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 19/11/2016.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E
MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO CÂNCER
DE MAMA DE GATAS**

MARIANA FERNANDES JORGE

**BOTUCATU – SP
2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E
MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO CÂNCER
DE MAMA DE GATAS**

MARIANA FERNANDES JORGE

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Campus de Botucatu - SP, para obtenção do título de mestre em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Clínica Médica

Orientador: Júlio Lopes Sequeira

Co-orientador: Alessandre Hataka

BOTUCATU – SP

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Jorge, Mariana Fernandes.

Caracterização histopatológica e marcadores
imuno-histoquímicos no câncer de mama de gatas / Mariana
Fernandes Jorge. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia

Orientador: Júlio Lopes Sequeira

Coorientador: Alessandre Hataka

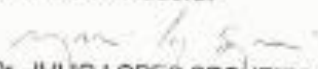
Capes: 50501062

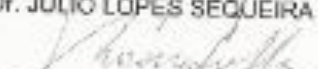
1. Mamas - Câncer. 2. Felídeo - Doenças. 3. Caderinas.
4. Imunohistoquímica. 5. Histopatologia veterinária. 6.
Índice Mitótico.

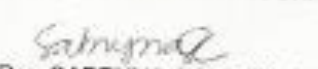
Palavras-chave: CK14; Caderinas; índice apoptótico; índice
mitótico; índice proliferativo.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARIANA FERNANDES JORGE, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA.

Aos 19 dias do mês de maio do ano de 2016, às 14:00 horas, no(a) ANFITEATRO DA PÓS GRADUAÇÃO, reuniu-se a Comissão Examinadora da Defesa Pública, composta pelos seguintes membros: Prof. Dr. JULIO LOPES SEQUEIRA - Orientador(a) do(a) Departamento de Clínica Veterinária / Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia UNESP/ Botucatu, Profa. Dra. NOEME SOUSA ROCHA do(a) Departamento de Clínica Veterinária / Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia - UNESP Botucatu, Profa. Dra. SABRYNA GOUVEIA CALAZANS do(a) Universidade de Franca / UNIFRAN - Franca/SP, sob a presidência do primeiro, a fim de proceder a arguição pública da DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIANA FERNANDES JORGE, intitulada **CARACTERIZAÇÃO HISTOPATOLÓGICA E MARCADORES IMUNO-HISTOQUÍMICOS NO CÂNCER DE MAMA DE GATAS**. Após a exposição, a discente foi arguida oralmente pelos membros da Comissão Examinadora, tendo recebido o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelos membros da Comissão Examinadora.


Prof. Dr. JULIO LOPES SEQUEIRA


Profa. Dra. NOEME SOUSA ROCHA


Profa. Dra. SABRYNA GOUVEIA CALAZANS

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Assistentes Doutores, Júlio Lopes Sequeira – orientador, e à Alessandre Hataka - co-orientador, por toda dedicação, paciência e amizade durante todo o período de produção e execução deste trabalho.

À professora Assistente Doutora Noeme Sousa Rocha, pela disponibilidade quanto a docente e também pelo auxílio com materiais. Obrigada pelas palavras de incentivo técnico e também pessoais.

À professora Assistente Doutora Renée Laufer Amorim, a qual foi solicitada em ajudar com seu conhecimento, abrindo portas para discussões com profissionais extremamente gabaritados sobre o assunto.

Ao Professor Doutor Rafael Torres que trabalhou conjuntamente comigo para padronizar e me ensinar técnicas laboratoriais.

Ao Professor Doutor Felipe Sueiro que abriu as portas de seu laboratório me permitindo acesso aos seus dados e materiais.

Aos pós-graduandos e residentes do Serviço de Patologia Veterinária, por me acolheram com carinho oferecendo auxílio sempre que necessário.

À médica veterinária Adriana Cristina Januário e toda equipe da clínica veterinária Reino Animal, pelo incentivo a minha pesquisa. Sem o auxílio e carinho de vocês não seria possível realizar esta dissertação concomitante a nossa rotina de trabalho.

E finalmente aos animais que respeitosamente permitiram este trabalho. Que as conclusões obtidas aqui possam ajudar a outros no futuro.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Graduação histopatológica segundo Elston & Ellis (1998)	17
TABELA 2 - Graduação das neoplasias malignas de mama segundo Elston & Ellis 1998	17
TABELA 3 - Painel de anticorpos utilizados nas amostras de neoplasias malignas de mama de gatas	19
TABELA 4 - Diluições, tempo de incubação e sistema de amplificação e detecção utilizados.....	19
TABELA 5 - Número e percentual de cada tipo histológico dos carcinomas mamários selecionadas para o estudo.....	22
TABELA 6 - Frequência de casos por tipo e grau histológico dos carcinomas de mama em gatas	25
TABELA 7 - Frequência de invasão vascular e tipo histológico das neoplasias mamárias malignas de gatas	25
TABELA 8 - Tipos histológico e seus respectivos índices mitóticos (IM) nos 31 casos de carcinoma mamário nas gatas.....	27
TABELA 9 - Número médio de mitoses apresentados em cada tipo histopatológico de carcinoma mamário das gatas	28
TABELA 10 - IP médio de cada grau histológico apresentado pelas gatas com carcinoma mamário.....	28
TABELA 11 - Valor Médio do IP apresentado pelas gatas com neoplasia maligna mamária segundo tipo histopatológico	29
TABELA 12 - Índice proliferativo médio observado em cada escore do índice mitótico dos carcinomas mamários das gatas.....	31
TABELA 13 - Índice apoptótico médio apresentado por cada grau histológico nas 31 amostras de carcinoma mamário de gatas.....	32
TABELA 14 - Tipos histológicos e seus respectivos índices de apoptose nas 31 amostras de carcinoma mamário em gatas	32
TABELA 15 - Tipo e grau histológico das 31 amostras de carcinoma mamário em gatas com marcação positiva para CK14.....	34

TABELA 16 - Marcação de CK14 e alfa-SMA quanto aos tipos e graduação histológicos das 31 amostras de carcinoma mamário em gatas.....	36
TABELA 17 - E-cad em escore e em percentual segundo a graduação da neoplasia das 31 amostras de carcinoma mamário de gatas	38
TABELA 18 - E-cad em escore e em percentual segundo tipo histológico das 31 amostras de carcinoma mamário de gatas	39
TABELA 19 - Relação da marcação positiva e negativa de E-cad e P-cad nas 31 amostras de carcinoma mamário de gatas.	41

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Fotomicrografia de carcinoma mamário túbulo-papilífero em gata. Caracterizado pelas formações de túbulos e/ou projeções papilares. Coloração de HE em objetiva de 20x	23
FIGURA 2 - Fotomicrografia de carcinoma mamário sólido em gata. Caracterizado pelo arranjo das células tumorais em lençóis, cordões ou ninhos sólidos. Coloração de HE em objetiva de 20x.....	23
FIGURA 3 -Fotomicrografia de carcinoma mamário cribriforme em gata. O tipo de arranjo sólido, com pequenas aberturas, semelhante a uma “peneira”. Este tipo é comum a espécie felina. Coloração de HE em objetiva de 20x.....	24
FIGURA 4 - Fotomicrografia de carcinoma mamário túbulo-papilífero em gata. Notar os êmbolos de células neoplásicas no interior dos vasos linfáticos (setas). HE, objetiva de 20x	26
FIGURA 5 - Fotomicrografia de carcinoma mamário sólido em gata. Notar o acentuado número de mitoses (setas) nas regiões periféricas dos acinos. HE objetiva de 40x	26
FIGURA 6 - Escore mitótico em relação ao grau das neoplasias mamárias das gatas	27
FIGURA 7 - Fotomicrografia do carcinoma túbulo-papilífero em gata, marcação para Ki-67 com baixo índice proliferativo, Novolink, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x	29
FIGURA 8 - Fotomicrografia do carcinoma sólido em gata, marcação para Ki-67 com alto índice proliferativo, Novolink, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x	30
FIGURA 9 - Fotomicrografia do carcinoma cribriforme em gata, marcação para Ki-67 com alto índice proliferativo, Novolink, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.	30
FIGURA 10 - Relação do índice proliferativo (IP) de acordo com os escores mitóticos apresentados pelas amostras ($p = 0,0123$).....	31
FIGURA 11 - Fotomicrografia de carcinoma túbulo-papilífero em gata, marcação de Caspase 3 com baixo índice apoptótico, Histofine, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.	33

FIGURA 12 - Fotomicrografia de carcinoma cribriforme em gata, marcação de Caspase 3, com baixo índice apoptótico, Histofine, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.	33
FIGURA 13 - Fotomicrografia de Carcinoma túbulo-papilífero em gata. Notar a marcação citoplasmática fortemente positiva para o anticorpo CK 14, Novolink, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.....	35
FIGURA 14 - Fotomicrografia de carcinoma sólido em gata. Notar a marcação citoplasmática fortemente positiva para o anticorpo CK 14 Novolink, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.	35
FIGURA 15 - Fotomicrografia de carcinoma túbulo-papilífero em gata. Ausência de marcação nas células neoplásicas para o anticorpo alfa-SMA, Histofine, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x.....	37
FIGURA 16 - Fotomicrografia de carcinoma sólido em gata. Notar a ausência de marcação nas células neoplásicas e a positividade das células endoteliais para o anticorpo alfa-SMA, Histofine, DAB, contracorado com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva 40x	37
FIGURA 17 - Score de E-cad apresentado em cada grau neoplásico	38
FIGURA 18 - Avaliação percentual de E-cad segundo agrupamento em três tipos histopatológicos.....	39
FIGURA 19 - Fotomicrografia de carcinoma túbulo-papilífero em gata. Notar a marcação nas células neoplásicas para o anticorpo E-cad, Novolink, DAB, contracorada com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva de 40x.	42
FIGURA 20 - Fotomicrografia de carcinoma sólido em gata. Notar a marcação nas células neoplásicas para o anticorpo P-cad, EasyPath, DAB, contracorada com Hematoxilina de Harris BAR, objetiva de 40x.	42

SUMÁRIO

	Página
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1 Neoplasias Mamárias na Fêmea Felina	3
2.1.1 Dados Epidemiológicos e Biologia Tumoral	3
2.1.2 Fatores Hormonais.....	4
2.1.3 Tratamento.....	6
2.2 Diagnóstico das Neoplasias Mamárias de Gatas	7
2.2.1 Estadiamento Clínico.....	7
2.2.2 Histopatologia	8
2.2.3 Graduação Histopatológica.....	8
2.2.4 Imuno-histoquímica	9
2.2.4.1 KI-67 nas neoplasias de mama	10
2.2.4.2 Caspase 3	11
2.2.4.3 Citoqueratinas e o câncer de mama.....	11
2.2.4.4 Marcador mioepitelial	12
2.2.4.5 E-caderina e P-caderina.....	13
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo Geral.....	15
3.2 Objetivos Específicos.....	15
4 MATERIAL E MÉTODOS	16
4.1 Amostras utilizadas	16
4.2 Diagnóstico Histopatológico.....	16
4.3 Graduações Histopatológicas.....	16
4.4 Índice mitótico.....	17
4.5 Procedimentos de Imuno-histoquímica	17
4.6 Análise das reações.....	19
4.7 Forma de análise dos resultados	20
5 RESULTADOS	22

5.1 Dados epidemiológicos da pacientes felinas portadoras de câncer de mama	22
5.2 Classificação histopatológica.....	22
5.3 Graduação histopatológica	24
5.4 Índice mitótico	25
5.5 Índice de proliferação – KI-67	28
5.6 Correlação de índice mitótico com índice proliferativo	31
5.7 Expressão de Caspase 3 Clivada e Índice Apoptótico (IA)	32
5.8 Relação do índice proliferativo com o índice apoptótico	32
5.9 Análise das células basais CK 14.....	34
5.10 Expressão de alfa actina de músculo liso na neoplasia mamária felina.....	36
5.11 Expressão das moléculas de adesão E-caderina e P-caderina	38
6 DISCUSSÃO	43
6.1 Dados epidemiológicos	43
6.2 Tipo e graduação histológica.....	44
6.3 Índice mitótico e proliferativo	45
6.4 Índice apoptótico	47
6.5 Componentes envolvidos na neoplasia mamária	48
6.6 Moléculas de adesão	50
7 CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXOS	65
APÊNDICES	67

JORGE, M.F. **Caracterização histopatológica e marcadores imuno-histoquímicos no câncer de mama de gatas**. Botucatu, 2016. 113p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

As neoplasias mamárias das gatas frequentemente são malignas e agressivas, sendo os tipos mais comuns classificados como carcinomas tubulopapilíferos, sólidos e cribriformes. O grau histológico tem relação com o comportamento biológico desses tumores. No entanto poucos estudos tem abordado a cinética celular, a expressão de marcadores epiteliais e mioepiteliais, ou mesmo de moléculas de adesão e suas relações com a agressividade tumoral. Assim, o objetivo deste trabalho foi relacionar o tipo histológico dos carcinomas mamários das gatas e seus graus histológicos com os índices proliferativos e apoptóticos, e a expressão imuno-histoquímica de CK14, alfa-SMA, E-caderina e P-caderina. Foram utilizadas 31 amostras de carcinomas mamários de gatas. Submetidas a técnica imuno-histoquímica indireta com os anticorpos Ki-67, caspase-3-clivada, CK14, alfa-SMA, E-caderina e P-caderina. Predominaram as gatas SRD, com média de idade de 12 anos. Em frequência, o percentual dos tipos histológicos foi: 42%, 45,50% e 12,50% para os carcinomas tubulopapilíferos, sólidos e cribriforme; e foi de 9,65%, 41,95% e 48,80%, para os graus I, II e III, respectivamente. Os carcinomas tubulopapilíferos mostraram índice mitótico inferior aos carcinomas sólidos, assim como os carcinomas de grau I em relação aos de grau II e III. A característica basal (CK14 +) foi frequente nesses carcinomas. O subtipo complexo (alfa-SMA + ou alfa-SMA/CK14 +/-) é raro. Houve perda da expressão de E-caderina a medida que se torna mais agressivo. A P-caderina teve alta expressada independente do tipo histológico ou grau da neoplasia.

Palavras-chave: CK14; Caderinas; Índice Apoptótico; Índice Mitótico; Índice Proliferativo.

JORGE, M.F. **Histopathological characterization and immunohistochemical markers in cats of breast cancer.** Botucatu, 2016. 113p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Mammary tumors of the cats are often malignant and aggressive, the most common types classified as tubulopapillary, solid and cribriform carcinomas. The histological grade is related to the biological behavior of these tumors. However few studies have addressed the cell kinetics, the expression of epithelial and myoepithelial markers, or adhesion molecules and their relationship with tumor aggressiveness. The objective of this study was to correlate the histologic type of breast carcinomas of the cats and their histological grades with proliferative and apoptotic indices, and immunohistochemical expression of CK14, alpha-SMA, E-cadherin and P-cadherin. 31 samples of breast carcinomas cats were used. Subjected to indirect immunohistochemical technique with antibodies Ki-67, caspase-3, cleaved CK14, alpha-SMA, E-cadherin and P-cadherin. Predominated SRD cats, with a mean age of 12 years. In frequency, the percentage of histological types was 42%, 45.50% and 12.50% for tubulopapillary, solid and cribriform carcinomas; and it was 9.65%, 41.95% and 48.80% for grades I, II and III, respectively. The tubulopapillary carcinomas showed mitotic index lower than the solid carcinomas, as well as grade I carcinomas compared to levels II and III. The basal feature (CK14 +) was common in these carcinomas. The complex subtype (alpha-SMA + or alpha-SMA / CK14 +/-) is rare. There was a loss of E-cadherin expression as it becomes more aggressive. The P-cadherin was expressed high regardless of histological type or grade of cancer.

Key words: CK14; Cadherins; Apoptotic index; Mitotic index; Proliferative Index.

1 INTRODUÇÃO

A oncologia na Medicina Veterinária vem se tornando uma área em constante evolução. Com o avanço das técnicas diagnósticas e da terapêutica, a sobrevida dos animais é cada vez maior, a semelhança do que ocorre na Medicina Humana (BURRAI *et al*, 2010).

Na prática veterinária as neoplasias mamárias merecem destaque entre os animais de companhia (BOSTOCK, 1986) e, especificamente na espécie felina, são o terceiro tipo de neoplasia mais frequente, sendo superada somente pelos tumores de pele e do tecido hematopoiético (OVERLEY *et al*, 2005).

Historicamente, não há consenso entre os patologistas veterinários sobre os critérios diagnósticos e prognósticos das neoplasias mamárias em gatas. Como exemplo pode-se citar não mais que duas classificações oficiais ao longo de quatro décadas, com o detalhe de haver quase três décadas de diferença entre a primeira e a segunda (CASTAGNARO *et al.*, 1998).

A classificação e graduação histopatológica, associada ao estadiamento clínico, são os pilares do diagnóstico, empregados na rotina (MATOS, *et al.*, 2012).

No Brasil, especialistas em patologia veterinária e oncologistas clínicos já se reuniram por duas oportunidades com o objetivo de estabelecer um consenso no que diz respeito ao diagnóstico e ao tratamento das neoplasias mamárias caninas (CASSALI *et al.*, 2011; CASSALI *et al.*, 2012). No entanto, com relação aos tumores de mama das gatas não existem iniciativas semelhantes.

Embora haja iniciativas no sentido de atualizar e modernizar as classificações, ainda hoje a heterogeneidade de resultados observados dificulta o estabelecimento de uma nomenclatura homogênea. Essa situação causa transtornos no que diz respeito à comparação dos resultados das pesquisas e a comunicação entre os profissionais da área.

Nos últimos anos tem havido um grande interesse na utilização de técnicas imuno-histoquímicas na oncologia veterinária com o objetivo de identificar possíveis marcadores prognósticos, estabelecer parâmetros que

balizem o comportamento tumoral e orientem as medidas terapêuticas (HUGHES & DOBSON, 2012; MATOS *et al.*, 2012).

Quanto ao diagnóstico morfológico e às características imunofenóticas, fica claro que as neoplasias mamárias felinas ainda possuem diversos pontos a serem investigados. Um fator prognóstico já bem estabelecido no câncer de mama em mulheres é o índice proliferativo, obtido pela marcação bem diferenciada do antígeno Ki-67, expressa em qualquer fase do ciclo celular, com exceção da fase repouso (G0) (SOARES *et al.*, 2015).

A morte celular programada (apoptose) acontece toda vez que se é identificado dano no DNA. Através da expressão do anticorpo caspase-3-clivada se chega ao índice apoptótico, o qual pode ter relação com a agressividade e a progressão do tumor (KUMARAGURUPARAN *et al.*, 2006).

As citoqueratinas, como a CK14, são moléculas expressadas pelas células neoplásicas do tecido mamário que permitem melhor diferenciar a origem tumoral, se epitelial ou mioepitelial (PENÃ *et al.*, 2014). Em cadelas, o subtipo complexo é relacionado a melhor prognóstico, enquanto nas gatas a diferenciação morfológica pode não ser fidedigna. Assim o uso do marcador de musculatura lisa alfa-SMA corresponde a uma ferramenta auxiliar (SEIXAS *et al.*, 2008).

A perda da expressão de moléculas de adesão da família das caderinas tem relação ao potencial metastático (ZAPPULLI *et al.*, 2012).

O objetivo desse trabalho é avaliar nos carcinomas mamários das gatas a proliferação celular, a apoptose, as características mioepiteliais, e a expressão de moléculas de adesão. Em seguida relacionar: o índice mitótico com o proliferativo; o índice proliferativo com o apoptótico; a expressão de CK-14 e alfa-SMA; e a expressão de E-caderina e P-caderina. - tipo histopatológico e graduação.

A intenção de melhor elucidar o comportamento biológico dos carcinomas mamários das gatas a fim de estabelecer ligação entre tipo e graus histológicos com critérios de malignidade e agressividade.

7 CONCLUSÃO

Os carcinomas tubulopapilíferos mostraram índice mitótico inferior ao carcinomas sólidos, assim como os carcinomas de grau I em relação aos carcinomas de grau II e III.

O índice proliferativo é uma ferramenta diagnóstica que deve ser mais estudada para gerar uma padronização. O índice mitótico auxilia, porém a proliferação não pode ser analisada só pela contagem de figuras mitóticas.

O imunofenótipo basal - células CK14 positivas - é frequente nos carcinomas mamários das gatas.

O componente mioepitelial – células alfa-SMA positivas ou alfa-SMA/CK14 positivas – não é frequente nos carcinomas mamários das gatas.

Nossos resultados sugerem que a perda da expressão da molécula de adesão E-caderina acontece a medida que a neoplasia se torna mais indiferenciada. Já a P-caderina é expressada em todos os tipos e graus histológicos dos carcinomas mamário da gata.

REFERÊNCIAS*

AMORIM, F. V.; SOUZA, H.; FERREIRA, A.; FONSECA, A. Clinical, cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from Rio de Janeiro, Brazil. *J. Feline Med. Surg.*, v. 8, p. 379-388, 2006.

BARBIERI, F.; WURTH, R.; RATTO, A.; CAMPANELLA, C.; VITO, G.; THELLUNG, S.; DAGA, A.; CILLI, M.; FERRARI, A.; FLORIO, T. Isolation of stem-like cells from spontaneous feline mammary carcinomas: Phenotypic characterization and tumorigenic potencial. *Exp. Cell Res.*, v. 318, p. 847-860, 2012.

BEHA, G.; MUSCATELLO, L. V.; BRUNETTI, B.; ASPRONI, P.; MILLANTA, F.; POLI, A.; BENAZZI, C.; SARLI, G. Molecular phenotype of primary mammary tumours and distant metastases in female dogs and cats. *J. Comp. Pathol.*, v. 150, n. 2-3, p. 194-197, 2014.

BETZ, D.; SCHOENROCK, D.; MISCHKE, R.; BAUMGÄRTNER, W.; NOLTE, I. Postoperative treatment outcome in canine mammary tumors. Multivariate analysis of the prognostic value of pre- and postoperatively available information. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere*, v. 40, n. 4, p. 235-242, 2012.

BHARGAVA, R.; BERIWAL, S.; MCMANUS, K.; DABBS, D. J. CK5 is more sensitive than CK5/6 in identifying the "Basal-like" phenotype of breast carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol.*, v. 130, p. 724-730, 2008.

BOSTOCK, D. E. Canine and feline mammary neoplasms. *J. Vet. Bras.*, v. 142, n. 6, p. 506-515, 1986.

BRUNETTI, B.; ASPRONI, P.; BEHA, G.; MUSCATELLO, L. V.; MILLANTA, F.; POLI, A.; BENAZZI, C.; SARLI, G. Molecular phenotype in mammary tumors of queens: correlation between primary tumour and lymph node metastasis. *J. Comp. Pathol.*, v. 148, p. 206-2013, 2013.

* ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação - Referências - Elaboração. Rio de Janeiro, 2002. 24p.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **List of journals indexed in Index Medicus**. Washington, 2008. 337p.

BRUNETTI, B.; SARLI, G.; PREZIOSI, R.; MONARI, I.; BENAZZI, C. E-cadherin and b-catenin reduction influence invasion but not proliferation and survival in canine malignant mammary tumors. *Vet. Pathol.*, v. 42, p. 781-787, 2005.

BURKITT, H. G.; YOUNG, B.; HEATH, J. W. *Wheater histologia funcional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 362-655.

BURRAI, G.P.; MOHAMMED, S.; MILLER, M.A.; MARRAS, V.; PIRINO, S.; ADDI, M. F.; UZZAU, S.; ANTUOFERMO, E. Spontaneous feline mammary intraepithelial lesions as a model for human estrogen receptor- and progesterone receptor-negative breast lesions. *Rev. BMC Cancer*, v.10, n. 156, p. 1-11, 2010.

CALIARI, D.; ZAPPULLI, V.; RASOTTO, R.; CARDAZZO, B.; FRASSINETI, F.; GOLDSCHMIDT, M. H.; CASTAGNARO, M. Triple-negative vimentin-positive heterogeneous feline mammary carcinomas as a potential comparative model for breast cancer. *BMC Vet. Res.*, v. 10, p. 185, 2014.

CAMPOS, C. B.; DAMASCENO, K. A.; GAMBA, C. O.; RIBEIRO, A. M., MACHADO, A. J.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *J. Feline Med. Surg.*, p. 1-10, 2015.

CAMPOS, C. B.; HORTA, R. S.; COBUCCI, G. C.; BOTELHO, F. P. S.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Abordagem cirúrgica das neoplasias mamárias em pequenos animais: perfil do paciente, comportamento e epidemiologia tumoral. *Vet. Zootec.*, v. 18, n. 2, supl. 2, p. 7-12, 2011.

CAMPOS, C.B., NUNES, F.C., LAVALLE, G.E., CASSALI, G.D., Use of surgery and carboplatin in feline malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging. *In Vivo*, v. 28, n. 5, p. 863-866, 2014.

CASSALI, G. D.; BERTAGNOLLI, A. C.; FERREIRA, E.; DAMASCENO, K. A.; GAMBA, C. O.; CAMPOS, C. B. Canine mammary mixed tumours: a review. *Vet. Med. Int.*, p. 1 - 7, 2012. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/274608>.

CASSALI, G. D.; LAVALLE, G. E.; DE NARDI, A. B.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A. C.; DALECK, C. R.; SALGADO, B. S.; FERNANDES, C. G.; SOBRAL, R. A.; AMORIM, R. L.. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - Review Article. *Braz. J. Vet. Pathol.*, v. 4, n. 2, p.153-180, 2011.

CASTAGNARO, M. Immunohistochemical expression of E-cadherin and B catenin in feline mammary tumours. *J. Comp. Pathol.*, v. 147, p. 161-170, 2012.

CASTAGNARO, M.; De MARIA, R.; BOZZETTA, E.; RU, G.; CASALONE, C.; BIOLATTI, B.; CARAMELLI, M. Ki-67 index as indicator of the post-surgical prognosis in feline mammary carcinomas. *Res. Vet. Sci.*, v. 63, n. 3, p. 223-226, 1998.

DE LAS MULAS, J. M.; VAN NIEL, M. ; MILLÁN, Y.; ORDÁS, J.; BLANKENSTEIN, M. A.; VAN MIL, F.; MISDORP, W. Progesterone receptors in normal, dysplastic and tumourous feline mammary glands. Comparison with oestrogen receptors status. *Res. Vet. Sci.*, v. 72, n. 2, p. 153-161, 2002.

De NARDI, A. B.; RODASKY, S.; ROCHA, N. S.; FERNANDES, S. C. Neoplasias Mamárias. In: DALECK, C. R.; De NARDI, A. B.; RODASKY, S. *Oncologia em cães e gatos*. São Paulo: Roca, 2009. p. 372-383.

DIAS PEREIRA, P.; CARVALHEIRA, J.; GARTNER, F. Cell proliferation in feline normal, hyperplastic and neoplastic mammary tissue – an immunohistochemical study. *J. Vet.*, v. 168, n. 2, p. 180-185, 2004.

DOWSETT, M.; NIELSEN, T.O.; A'HERN, R.; BARTLETT, J.; COOMBES, R.C.; CUZICK, J.; ELLIS, M.; HENRY, N.L.; HUGH J.C; LIVELY, T.; MCSHARE, L.; PAIK, S.; PRUDKIN, L.; REGAN, M.; International Ki-67 in breast cancer working group. Assessment of ki67 in breast cancer: recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group. *J. Natl Cancer Inst.*, v. 103, p. 1656 – 1664, 2011.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of histological grade. *The Breast*, v. 13, p. 356-384, 1998.

FIGUEIRA, A. C.; GOMES, C.; OLIVEIRA, J. T.; VILHENA, H.; CARVALHEIRA, J.; DE MATOS, A.; DIAS-PEREIRA, P.; GARTNER, F. Aberrant P-cadherin expression is associated to aggressive feline mammary carcinomas. *BMC Vet. Res.*, v. 10, p. 270, 2014.

FIGUEIRA, A. C.; GOMES, C.; VILHENA, H.; MIRANDA, S.; CARVALHEIRA, J.; DE MATOS, A.; DIAS-PEREIRA, P.; GARTNER, F. Characterization of α -, β - and p120-Catenin Expression in feline mammary tissues and their relation with E- and P-Cadherin. *Anticancer Res.*, v. 35, p. 3361-3370, 2015.

GAMA, A.; PAREDES, L.; GÄRTNER, F.; ALVES, A.; SCHMITT, F. Expression of E-cadherin, P-cadherin and β -catenin in canine malignant mammary tumours in relation to clinic pathological parameters, proliferation and survival. *Vet. J.*, v. 177, n. 1, p. 45-53, 2008.

GIMENEZ, F.; HECHTS, S.; CARIG, L. E.; LEGENDRE, A. M. Early detection aggressive therapy. Optimizing the management of feline mammary masses. *J. Feline Med. Surg.*, v. 12, p. 214-224, 2010.

GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Vet. Pathol.*, v. 48, n. 1, p. 117-131, 2011.

GRIFFEY, S. M.; KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. proliferation indices in spontaneous canine lung cancer: proliferating cell nuclear antigen (PCNA), Ki-67 (MIB1) and mitotic counts. *J. Comp. Pathol.*, v. 120, n. 4, p. 321-332, 1999.

HAMPE, J. F.; MISDORP, W. Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull World Health Organ.*, v. 50, n. 1-2, p. 111-133, 1974.

HAYES, A. A.; MOONEY, S. Feline mammary tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, v. 15, n. 3, p. 513-520, 1985.

HAYES JUNIOR, H. M.; MILNE, K. L.; MANDELL, C. P. Epidemiological features of feline mammary carcinoma. *Vet. Rec.*, v. 108, n. 22, p. 476-479, 1981.

HUGHES, K.; DOBSON, J. M. Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *Vet. J.*, v. 194, n. 1, p. 19-26, 2012.

ITO, T.; KADOSAWA, T.; MOCHIZUKI, M.; MATSUNAGA, S.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 58, n. 8, p. 723-726, 1996.

JACOBS, T. M.; HOPPE, B. R.; POEHLMANN, C. E.; FERRACONE, J. D.; SORENMO, K. U. Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006). *J. Feline Med. Surg.*, v. 12, n. 2, p. 169-174, 2010.

JOHNSTON, S. D.; HAYDEN, D. W.; KIANG, D. T.; HANDSCHIN, B.; JOHNSON, K. H. Progesterone receptors in feline mammary adenocarcinomas. *Am. J. Vet. Res.*, v. 45, n. 2, p. 379-382, 1984.

KUMARAGURUPARAN, R.; KARUNAGARAN, D.; BALACHANDRAN, C.; MANOHAR, B. M.; NAGINI, S. Of humans and canines: A comparative evaluation of heat shock and apoptosis-associated proteins in mammary tumors. *Clin. Chim. Acta*, v. 365, p. 168-176, 2006.

KUSTRITZ, M. V. R. Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats. *JAVMA*, v. 231, n. 11, p.1665-1675, 2007.

LANA, S. E.; RUTTEMAN, G. R.; WITHOROW, S. J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2007. p. 619-636.

LEONARDI, E.; GIRLANDO, S.; SERIO, G.; PERRONE, G.; SCAMPINI, S.; DALLAPALMA, P.; BARBARESCHI, M. PCNA and Ki-67 expression in breast carcinoma: correlations with clinical and biological variables. *J. Clin. Pathol.*, v.45, p.416–419, 1992.

MacEWEN, E. G.; WITHROW, J. S. Tumors of the mammary gland. In: _____. *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2013. p. 356-372.

MATOS, A. J. F.; BAPTISTA, C. S.; GÄRTNER, M. F.; RUTTERMAN, G. R. prognostic studies of canine and feline mammary tumors: The need for standardized procedures. *Vet. J.*, v. 193, p. 24-31, 2012.

MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; VANNOZZI, I.; POLI, A. Steroid hormone receptors in normal, dysplastic and neoplastic feline mammary tissues and their prognostic significance. *Vet. Rec.*, v. 158, p. 821-824, 2006.

MILLS, S. W.; MUSIL, K. M.; DAVIES, J. L.; HENDRICK, S.; DUNCAN, C.; JACKSON, M. L.; KIDNEY, B.; PHILIBERT, H.; WOBESER, B. K.; SIMKO, E. Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Vet. Pathol.*, v. 52, p. 238-249, 2015.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. *Tumors in domestic animals*. 4. ed. Ames: Iowa State Press, 2008. p. 575–606.

MISDORP, W.; ELSE, R. W.; HELLMÉN, E.; LIPSCOMB, T. P. *Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat*. 2. ed. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999. 59 p.

MISDORP, W.; ROMIJN A.; HART, A. A. Feline mammary tumors: a case-control Study of hormonal factors. *Anticancer Res.*, v.11, n. 5, p.1793-1797, 1991.

MISDORP, W.; ROMIJN, A.; HART, A. A. The significance of ovariectomy and Progestogens in the development of mammary carcinoma in cats. *Tijdschr. Diergeneeskd.*, v. 117, n. 1, p. 2-4, 1992.

MOMMERS, E.C.; VAN DIEST, P.J.; LEONHART, A.M.; MEIJER, C.J.; BAAK, J.P. Balance of cell proliferation and apoptosis in breast carcinogenesis. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, v.58, p. 163-169, 1999.

MORRIS, J. Mammary tumours in the cat size matters, so early intervention saves lives. *J. Feline Med. Surg.*, v.15, p. 391-400, 2013.

MORRIS, J. S.; NIXON, C.; BRUCK, A.; NASIR, L.; MORGAN, I. M.; PHILBEY, A. W. Immunohistochemical expression of top BP1 in feline mammary neoplasia in relation to histological grade, Ki67, ER α and p53. *Vet. J.*, v. 175, p. 218-226, 2008.

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: _____. *Tumors in domestic animals*. 3. ed. Los Angeles: University of California Press, 1990. cap. 12, p. 518-552.

MUSCATELLO, L. V.; SARLI, G.; BEHA, G.; ASPRONI, P.; MILLANTA, F.; POLI, A.; DE TOLLA, L. J.; BENAZZI, C.; BRUNETTI, B. Validation of tissue microarray for molecular profiling of canine and feline mammary tumors. *J. Comp. Pathol.*, p.1-8, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.12.014>. Acesso em: 10 out. 2015.

NGUYEN, F.; IBISCH, C.; LOUSSOUARN, D.; BERTRAND, L.; POHU, M.; ALBARIC, O.; CAMPONE, M.; ABADIE, J. Immunophenotypic Classification of feline Mammary Carcinomas. *J. Comp. Pathol.*, v. 146, p. 79-79, 2012.

NOVOSAD, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, v.18, n. 2, p. 107-109, 2003.

NOWAK, M.; MADEJ, J. A.; PODHORSKA-OKOLOW, M.; DZIEGIEL, P. Expression of extracellular matrix metalloproteinase (MMP-9), E-cadherin and proliferation-Associated antigen Ki-67 and their reciprocal correlation in canine mammary adenocarcinomas. *In vivo*, v. 22, p. 463-470, 2008.

O'DONOVAN, N.; CROWN, J.; STUNELL, H.; HILL, A.D.; MCDERMOTT, E.; O'HIGGINS, N.; DUFFY, M. J. Caspase 3 in breast cancer. *Clin. Cancer. Res.*, v. 9, p. 738 – 742, 2003.

OVERLEY, B.; SHOFER, F. S.; GOLDSCHMIDT, M. H.; SHERER, D.; SORENMO, K. U. Association between ovarihysterectomy and feline mammary carcinoma. *J. Vet. Intern. Med.*, v. 19, n. 4. p. 560-563, 2005.

PAREDES, J.; CORREIA, A. L.; RIBEIRO, A. S.; MILANEZI, F.; CAMESELLE-TEIJEIRO, J.; SCHMITT, F. C. Breast carcinomas that co-express E- and P-cadherin are associated with p120-catenin cytoplasmic localization and poor patient survival. *J. Clin. Pathol.*, v. 61, n. 7, p. 856-862, 2008.

PEÑA, L.; GAMA, A.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ABADIE, J.; BENAZZI, C.; CASTAGNARO, M. Canine mammary tumors: a review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. *Vet. Pathol.*, v. 51, n. 1, p. 127-145, 2014.

PEÑAFIEL-VERDU, C.; BUENDIA, A. J.; NAVARRO, J. A.; RAMIREZ, G. A.; VILAFRANCA, M.; ALTIMIRA, J.; SANCHEZ, J. Reduced Expression of E-cadherin and β -catenin and High Expression of Basal Cytokeratins in Feline Mammary Carcinomas With Regional Metastasis. *Vet. Pathol.*, v. 49, n. 6, p. 979-987, 2012.

PRAT, A.; PARKER, J. S.; KARGINOVA, O.; FAN, C.; LIVASY, C.; HERSCHKOWITZ, J. I.; HE, X.; PEROU, C. M. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.*, v. 12, n. 5, p. 68, 2010.

PREZIOSI, R.; SARLI, G.; BENAZZI, C. Multiparametric survival analysis of histological satge and proliferative activity in feline mammary carcinomas. *Res. Vet. Sci.*, v. 73, p. 53-60, 2002.

RAMOS-VARA, J. A. Technical aspects of immunohistochemistry. *Vet. Pathol.*, v. 42, n. 4, p. 405-426, 2005.

RAMOS-VARA, J. A.; KIUPEL, M.; BASZLER, T.; BLIVEN, L.; BRODERSEN, B.; CHELACK, B.; CZUB, S.; DEL PIERO, F.; DIAL, S.; EHRHART, E. J.; GRAHAM, T.; MANNING, L.; PAULSEN, D.; VALLI, V. E.; WEST, K. Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 20, n. 4, p. 393-413, 2008.

RASOTTO, R.; CALIARI, D.; CASTAGNARO, M.; ZANETTI, R.; ZAPPULLI, V. An immunohistochemical study of HER-2 expression in feline mammary tumours. *J. Comp. Pathol.*, v. 144, n. 2-3, p. 170-179, 2011.

RASOTTO, R.; GOLDSCHIMIDT, M. H.; CASTAGNARO, M.; CARNIER, P.; CALIARI, D.; ZAPPULI, V. The dog as a natural animal model for study of the mammary myoepithelial basal cell lineage and its role in mammary carcinogenesis. *J. Comp. Pathol.*, v.151, p. 166-180, 2014.

RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; CASTAGNARO, M. A retrospective study of those histopathologic parameters predictive of invasion of the lymphatic system by canine mammary carcinomas. *Vet. Pathol.*, v. 49, p. 330-340, 2012.

RIBEIRO, A. S.; ALBERGARIA, A.; SOUSA, B.; CORREIA, A. L.; BRACKE, M.; SERUCA, R. Extracellular cleavage and shedding of P-cadherin: a mechanism underlying the invasive behaviour of breast cancer cells. *Oncogene*, v. 29, n. 3, p. 392-402, 2010.

ROMAGNOLI, S. Progestins to control feline reproduction Historical abuse of high doses and potentially safe use of low doses. *J. Feline Med. Surg.*, v. 17, p. 743-752, 2015.

SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BENAZZI, C. Rate of apoptosis in feline mammary tumors is not predictive of postsurgical survival. *J. Vet. Diagn. Invest.*, v. 15, p. 115-122, 2003.

RUTTEMAN G.R.; WITHROW S.J.; MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW S.J.; MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*. 5. ed. New York: WB Saunders, 2013. p. 547-556.

SÁ, F. N. *Citologia e histopatologia: canídeos e felídeos*. 2008. 73 f. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2008.

SARRIO, D.; PALACIOS, J.; HERGUETA-REDONDO, M.; GOMEZ-LOPEZ, G.; CANO, A.; MORENO-BUENO, G. Functional characterization of E- and P-cadherin in invasive breast cancer cells. *BMC Cancer*, v. 9, n. 74, p. 1-12, 2009.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A.; BENTO, M. J.; LOPES, C. Grade is na independente prognostic fator for feline mammary carcinomas: A clinico pathological and survival analysis. *Vet. J.*, v. 187, p. 65-71, 2011.

SEIXAS, F.; PIRES, M. A.; LOPES, C. A. Complex carcinomas of the mammary gland in cat: Pathological and immunohistochemical features. *Vet. J.*, v. 176, p. 210-215, 2008.

SHAFIEE, R.; JAVANBAKHT, J.; ATYABI, N.; BAHRAMI, A.; KHERADMAND, D.; SAFAEI, R.; KHADIVAR, F.; HOSSEINI, E. Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diag. Pathol.*, v. 8, n. 136, p. 1-8, 2013.

SHALINI, S.; DORSTYN, L.; DAWAR, S.; DAWAR, S.; KUMAR, S. Old, new and emerging functions of caspases. *Cell Death Differ.*, v. 22, p. 526-539, 2015.

SILVA, M. N.; LEITE, J. S.; MELLO, M. F.V.; SILVA, K. V. G. C.; CORGOZINHO, K. B.; SOUZA, H. J. M.; CUNHA, S. C. S.; FERREIRA, A. M. R. Histologic evaluation of Ki-67 and cleaved caspase-3 expression in feline mammary carcinoma. *J. Feline Med. Surg.*, v.10, p. 1-6, 2016.

SOARES, M.; RIBEIRO, R.; CARVALHO, S.; PELETEIRO, M.; CORREIA, J.; FERREIRA, F. Ki-67 as a prognostic fator in feline mammary carcinoma: what is the optimal cutoff value?. *Vet. Pathol.*, v. 53, n. 1, p. 37-43, 2015.

SORENMO, K. U. Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. Small Anim.*, v. 33, p. 573-596, 2003.

SORENMO, K. U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M. H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Vet. Pathol.*, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumor of mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. *Withrow e MacEwen's small animal clinical oncology*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2013. p. 547-556.

SORLIE, T.; TIBSHIRANI, R.; PARKER, J.; HASTIE, T.; MARRON, J. S. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 100, p. 8418-8423, 2003.

TAKAUJI, S. R.; WATANABE, M.; UYAMA, R. Expression and subcellular localization of E-cadherin, alpha-catenin, and beta-catenin in 8 feline mammary tumor cell lines. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 69, p. 831-834, 2007.

TAMADA, H.; KAWATE, N.; INABA, T.; SAWADA, T. Long-term prevention of estrus in the bitch and queen using chlormadinone acetate. *Can. Vet. J.*, v. 44, p. 416-417, 2003.

TOGNI, M.; MASUDA, E. K.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Rev. Pesqui. Vet. Bras.*, v. 33, n. 3, p. 353-358, 2013.

TOMLINSON, M. J.; BARTEAUX, L.; FERNS, L. E.; ANGELOPOULOS, E. Feline mammary carcinoma: a retrospective evaluation of 17 cases. *Can. Vet. J.*, v. 25, n. 12, p. 435-439, 1984.

VIEIRA, A. F.; PAREDES, J. P-cadherin and the journey to cancer metastasis. *Mol. Cancer*, v. 14, n. 178, p. 1-12, 2015.

VINOTHINI, G.; BALACHANDRAN, C.; NAGINI, S. Evaluation of molecular markers in canine mammary tumors: correlation with histological grading. *Oncol. Res.*, v.18, n. 5-6, p. 193-201, 2009.

WALDRON, D. R. Diagnosis and surgical management of mammary neoplasia in dogs and cats. *Vet. Med.*, v. 96, n. 12, p. 943-948, 2001.

WEBSTER, J. D.; MILLER, M. A.; DUSOLD, D.; RAMOS-VARA, J. A. Effects of prolonged formalin fixation on diagnostic immunohistochemistry in domestic animals. *J. Histochem. Cytochem.*, v. 57, n. 8, p. 753-761, 2009.

WEIJER, K.; HART, A. A. Prognostic factors in feline mammary carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 70, p. 709-716, 1983.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K.; SUGIYAMA, M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vet. Med. Sci.*, v. 58, n. 11, p. 1079-1083, 1996.

YOSHIMURA, H.; MICHISHITA, M.; OHKUSU-TSUKADA, K.; TAKAHASHI, K. Appearance and distribution of stromal myofibroblasts and tenascin-C in feline mammary tumors. *Histol. Histopathol.*, v. 26, p. 297-305, 2011.

ZAPPULLI, V.; CALIARI, D.; RASOTTO, R.; FERRO, S.; CASTAGNARO, M.; GOLDSCHMIDT, M. Proposed classification of the feline "complex" mammary tumors as ductal and intraductal papillary mammary tumors. *Vet. Pathol.*, v. 50, n. 6, p. 1070-1077, 2013.

ZAPPULLI, V.; DE CECCO, S.; TREZ, D.; CALIARI, D.; ARESU, L.; ZUCCARI, D. A. P. C.; BERTON, C. R.; TERZIAN, A. C. B.; RUIZ, C. M. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias –importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. *Arq. Ciênc. Saúde*, v. 15, n. 4, p.189-198, 2008.

ZAPPULLI, V.; DE ZAN, G.; CARDAZZO, B.; BARGELLONI, L.; CASTAGNARO, M. Feline mammary tumours in comparative oncology. *J. Dairy Res.*, v. 72, n. esp., p. 98-106, 2005.

ZAPPULLI, V.; RASOTTO, R.; CALIARI, D.; MAINENTI, M.; PENÃ, L.; GOLDSCHMIDT, M. H. Prognostic evaluation of feline mammary carcinomas: a review of the literature. *Vet. Pathol.*, v. 52, n. 1, p. 46-60, 2014.