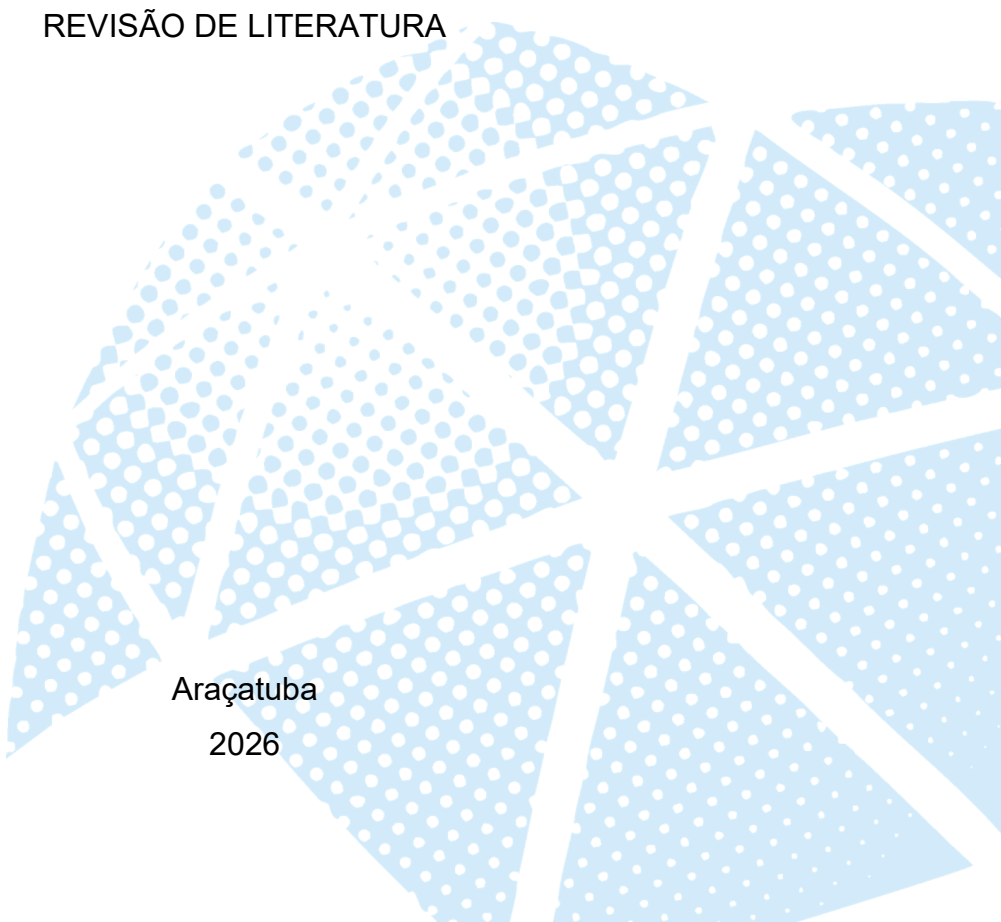


UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba

GABRIELA SOUSA VECHI

**O TUMOR MAMÁRIO CANINO COMO MODELO EXPERIMENTAL ESPONTÂNEO
PARA A ACELERAÇÃO DA CURA DO CÂNCER DE MAMA HUMANO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Araçatuba
2026



GABRIELA SOUSA VECHI

**O TUMOR MAMÁRIO CANINO COMO MODELO EXPERIMENTAL ESPONTÂNEO
PARA A ACELERAÇÃO DA CURA DO CÂNCER DE MAMA HUMANO:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de residência apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, para obtenção do título de residente em medicina veterinária junto ao Programa de Residência Integrada em Medicina Veterinária.

Área de Concentração: Reprodução Animal

Orientador: Prof. Dr. Carlos Antônio de Miranda Bomfim

Araçatuba

2026

V411t Vechi, Gabriela Sousa.
O tumor mamário canino como modelo experimental espontâneo para a
aceleração da cura do câncer de mama humano: revisão de literatura / Gabriela
Sousa Vechi. - Araçatuba, 2026
31 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência em Medicina Veterinária) -
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária,
Araçatuba

Orientador: Carlos Antônio de Miranda Bomfim

1. Neoplasias da mama. 2. Cães. 3. Modelos animais. 4. Saúde Única.
I. Título.

Elaborada pela Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba.

Dados fornecidos pelo autor(a).
Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

CERTIFICO, para os fins devidos, que **Gabriela Sousa Vechi**, portadora da Cédula de Identidade R.G. 38.333.356-8/SSP-SP, cumpriu todas as atividades do Programa de Residência em Área Profissional da Saúde da UNESP, denominado Residência Integrada em Medicina Veterinária, desta Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, no período de 01/03/2024 a 28/02/2026, na subárea de Reprodução Animal.

Certifico, também, que a interessada apresentou, em 10/02/2026, o Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) intitulado "O Tumor Mamário Canino como Modelo Experimental Espontâneo para a Aceleração da Cura do Câncer de Mama Humano", tendo sido APROVADA diante de Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. Carlos Antonio de Miranda Bomfim, Prof. Dr. Edjalma Rodrigues da Silva Junior, Dra. Cíntia Rodrigues da Silva.

Araçatuba, 28 de fevereiro de 2026.

DANIELA BERNADETE ROZZA
Coordenadora do Programa

Ato de Autorização de Funcionamento do Programa: Despacho nº: 210/2013-CCPG/SG

Ato de Reconhecimento do Programa: Parecer nº 1055/2018/CGRS/DEES/SESU/MEC de acordo com a Resolução CNRMS nº 07/2014

LMK/lmk.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus por ter me permitido viver essa experiência que um dia já foi um sonho.

Agradeço aos meus pais, Cleide e Umberto e a minha irmã, Manuela, por sempre me apoiarem e me garantirem um ambiente estável para seguir atrás dos meus sonhos e objetivos.

Agradeço ao meu namorado, Luis Felipe, por ser sempre amoroso, me ouvir e tornar essa experiência mais leve, além de sempre me lembrar que tenho um lugar melhor para voltar.

Agradeço às minhas amigas, Luísa, Vitória e Isadora por toda a parceria e carinho que tivemos nesse período, nos tornando uma família para enfrentar os dias difíceis.

Agradeço as minhas R2, Thainá e Larissa, que foram alicerces neste período, além de agregarem muito para meu desenvolvimento profissional.

Agradeço ao meu amigo, Almir, por todas as conversas e fofocas, que me fazem rir diariamente e encontro apoio, quando necessário.

Agradeço ao meu orientador, Prof Carlos Bomfim, por me orientar nessa jornada, sempre desenvolvendo meu lado profissional, mas mais ainda, meu lado interpessoal, me ensinando a ser uma pessoa mais resiliente.

Agradeço a Prof Suely, por ser sempre carinhosa, aberta a me ouvir, me aconselhar e me recebendo em sua casa, me fazendo sentir carinho de mãe mesmo estando longe de casa.

Agradeço ao Prof Edjalma, por ser um excelente professor, me orientado a buscar cada vez mais a Medicina Veterinária de excelência através do estudo e o tratamento individualizado de cada paciente.

Por fim, agradeço a todos os meus colegas de residência pela companhia e companheirismo durante esse período louco que é a residência.

RESUMO

O Câncer de Mama Humano (CMH) configura-se como um desafio global de saúde pública, cuja pesquisa terapêutica enfrenta limitações significativas devido à baixa preditividade dos modelos pré-clínicos murinos tradicionais. Paralelamente, o Tumor Mamário Canino (TMC) apresenta alta incidência na rotina veterinária e compartilha profundas semelhanças biológicas com a neoplasia humana. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura para analisar e validar o câncer de mama em cadelas como um modelo translacional de excelência sob a perspectiva de “Uma Só Saúde” (One Health). As evidências científicas compiladas demonstram que, diferentemente dos modelos induzidos em roedores imunossuprimidos, o TMC ocorre espontaneamente em animais imunocompetentes que compartilham o mesmo ambiente antropogênico e fatores de risco que os humanos. Observou-se uma alta homologia nos perfis histopatológicos e moleculares, com destaque para a sobreposição dos subtipos Luminal, HER2 e Triplo-Negativo (basaloide), além de respostas análogas a quimioterápicos e terapias-alvo. Conclui-se que a Oncologia Comparada oferece uma plataforma robusta para superar a lacuna translacional, permitindo a otimização de ensaios clínicos e o desenvolvimento de novas terapias que beneficiam simultaneamente a saúde humana e animal, consolidando o papel estratégico do Médico Veterinário na equipe multidisciplinar de saúde.

Palavras-chave: neoplasias da mama; cães; modelos animais; Saúde Única.

ABSTRACT

Human Breast Cancer (HBC) constitutes a global public health challenge, whose therapeutic research faces significant limitations due to the low predictivity of traditional murine preclinical models. In parallel, Canine Mammary Tumor (CMT) presents a high incidence in veterinary practice and shares profound biological similarities with the human neoplasm. This study aimed to conduct a literature review to analyze and validate mammary cancer in female dogs as an excellent translational model from a One Health perspective. The compiled scientific evidence demonstrates that, unlike induced models in immunosuppressed rodents, CMT occurs spontaneously in immunocompetent animals that share the same anthropogenic environment and risk factors as humans. High homology was observed in histopathological and molecular profiles, highlighting the overlap of Luminal, HER2, and Triple-Negative (basal-like) subtypes, as well as analogous responses to chemotherapeutics and targeted therapies. It is concluded that Comparative Oncology offers a robust platform to bridge the translational gap, allowing for the optimization of clinical trials and the development of new therapies that simultaneously benefit human and animal health, consolidating the strategic role of the veterinarian in the multidisciplinary health team.

Keywords: breast neoplasms; dogs; animal models; One Health.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP	Alfa-Fetoproteína
CCM	Cirurgia Conservadora da Mama
CDI	Carcinoma Ductal Invasivo
CDIS	Carcinoma Ductal <i>In Situ</i>
CIM	Carcinoma Inflamatório Mamário
CLI	Carcinoma Lobular Invasivo
CLIS	Carcinoma Lobular <i>In Situ</i>
CMH	Câncer de Mama Humano
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano tipo 2
IHQ	Imuno-histoquímica
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OH	Ovariohisterectomia
OS	<i>Overall Survival</i> (Sobrevida Geral)
PARP	Poli (ADP-ribose) polimerase
PPTT	<i>Plasmonic Photothermal Therapy</i> (Terapia Fototérmica Plasmônica)
RE	Receptores de Estrogênio
RP	Receptores de Progesterona
RT	Radioterapia
SERM	Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio
TMC	Tumor Mamário Canino
TNM	Classificação de Tumores Malignos (Tumor, Linfonodo, Metástase)
TNBC	Triple-Negative Breast Cancer (Câncer de Mama Triplo-Negativo)
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	CÂNCER DE MAMA HUMANO (CMH)	12
2.1	CMH: Definição e Epidemiologia	12
2.1.1	<i>Fatores Genéticos e Risco Hereditário</i>	13
2.2	Classificação Morfológica, Histológica e Molecular	14
2.3	Tratamento	16
3	TUMOR DE MAMA EM CADELAS	18
3.1	CMH: Definição e Epidemiologia	18
3.2	TMC: Classificação Histológica, Graduação e Subtipos Moleculares	20
3.2.1	<i>Classificações Histológicas e Morfológicas</i>	20
3.2.2	<i>Graduação Histológica e Fatores Prognósticos</i>	21
3.2.3	<i>Classificação Molecular</i>	22
3.3	Tratamento	22
4	LIMITAÇÕES DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA E A NECESSIDADE DE HOMOLOGIA	24
5	INTEGRAÇÃO TRANSLACIONAL: O CÂNCER DE MAMA NA PERSPECTIVA DE UMA SÓ SAÚDE.	25
5.1	Oportunidades e futuras direcionais na pesquisa translacional	26
6	CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES PARA A MEDICINA VETERINÁRIA	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama humano (CMH) configura-se como um dos mais urgentes desafios da saúde global, sendo a neoplasia maligna mais incidente e a principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres (WHO, 2024). A complexidade de sua etiologia e a heterogeneidade molecular dos subtipos tumorais exigem o desenvolvimento contínuo de modelos de estudo mais preditivos e representativos. Paralelamente, na Medicina Veterinária, o tumor mamário em cadelas, mais comumente conhecido como tumor mamário canino (TMC) detém a maior prevalência de neoplasia em cadelas, apresentando curso clínico e biologia tumoral que impõem desafios significativos à clínica oncológica veterinária (Cassali *et al.*, 2020).

Tradicionalmente, o avanço terapêutico e diagnóstico para o Câncer de Mama Humano (CMH) tem se pautado em modelos murinos induzidos. Contudo, as diferenças significativas na progressão da doença, no microambiente tumoral e na complexidade genética entre as espécies limitam a acurácia translacional desses modelos (Paoloni; Khanna, 2008). Em contrapartida, o TMC de ocorrência espontânea em cadelas emerge como um modelo translacional biologicamente superior e robusto. As evidências consolidadas da oncologia comparada demonstram que TMC e CMH compartilham profundas similaridades, que incluem a dependência hormonal, a histopatologia, as vias de sinalização ativadas e, crucialmente, o desenvolvimento da doença em um ambiente compartilhado sob a influência de fatores de risco ambientais e genéticos comuns (Vazquez *et al.*, 2023; Withrow; Vail; Page, 2013).

A exploração desta homologia materializa o conceito de “Uma Só Saúde” (*One Health*) aplicado à oncologia. Ao validar o TMC como modelo para a pesquisa em CMH, a Medicina Veterinária assume um papel estratégico na Saúde Pública, oferecendo uma plataforma para a otimização de ensaios pré-clínicos, o teste de novas terapias-alvo e a identificação de biomarcadores com maior potencial preditivo para ambas as espécies (Paoloni; Khanna, 2008). A integração desses conhecimentos é, portanto, imperativa para o avanço mútuo da oncologia veterinária e humana. Desta forma, o presente trabalho, tem como objetivo realizar uma análise crítica e sintetizar as evidências científicas mais recentes que sustentam as similaridades patológicas, moleculares e clínicas entre o tumor mamário canino e o câncer de mama em mulheres, buscando validar a relevância do modelo canino para

a pesquisa translacional e suas implicações na perspectiva da Saúde Única.

2 CÂNCER DE MAMA HUMANO (CMH)

O Câncer de Mama Humano (CMH) é uma neoplasia maligna de origem epitelial que se desenvolve a partir dos ductos ou lóbulos mamários (Perou *et al.*, 2000). Globalmente, o CMH é o mais incidente e a principal causa de mortalidade por câncer entre as mulheres, o que ressalta sua gravidade na saúde pública mundial (INCA, 2023; WHO, 2024). A alta relevância epidemiológica, com incidências ajustadas elevadas, torna a otimização de modelos de estudo uma prioridade de pesquisa (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria - FEBRASGO, 2023). A complexidade do CMH exige uma abordagem classificatória que transcende a morfologia primária.

2.1 Câncer de Mama Humano: Definição e Epidemiologia

A complexidade biológica do Câncer de Mama Humano (CMH) reside fundamentalmente na sua heterogeneidade molecular, o que exige que o tratamento seja individualizado e que a pesquisa utilize modelos capazes de replicar esse espectro de variações (Perou *et al.*, 2000). Sua gravidade e a alta relevância epidemiológica, com incidências elevadas, tornam a otimização de modelos de estudo uma prioridade científica (FEBRASGO, 2023).

A história da compreensão e tratamento do CMH evoluiu significativamente, refletindo o longo percurso da pesquisa biomédica, que transicionou das práticas descritas em papíros egípcios à complexa medicina de precisão do século XXI (Ades; Tryfonidis; Zardavas, 2017). Durante o século XIX, a mastectomia radical proposta por Halsted dominou a prática cirúrgica, mas os avanços na biologia molecular e a busca por terapias individualizadas levaram ao desenvolvimento de abordagens conservadoras, focadas na preservação tecidual e na terapia adjuvante direcionada (Ades; Tryfonidis; Zardavas, 2017).

A relevância epidemiológica do CMH é alta, com taxas de incidência que exigem atenção prioritária em saúde pública e a constante otimização de modelos de estudo (FEBRASGO, 2023). No contexto brasileiro, o CMH também se destaca, com estimativas que apontam ser o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma (INCA, 2023). A incidência estimada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) demonstra que as taxas são mais

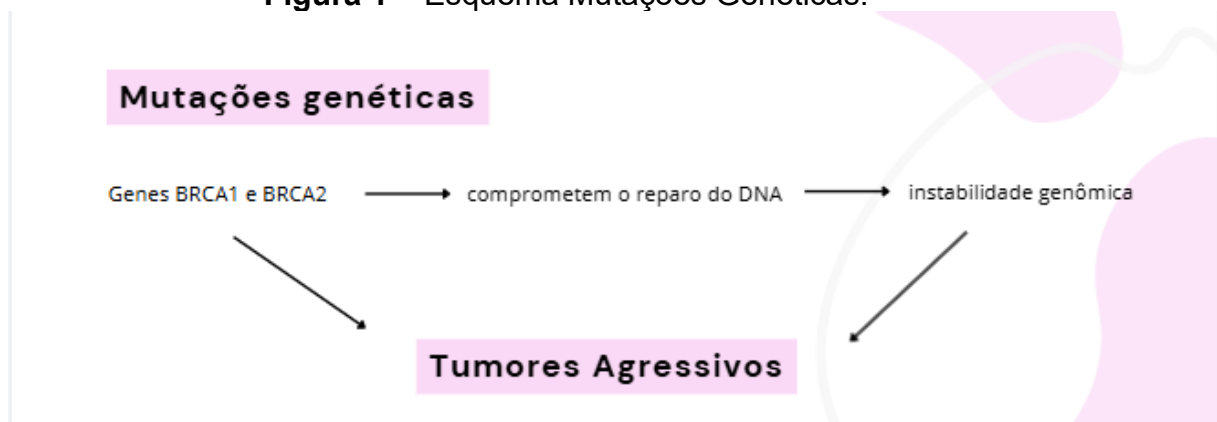
elevadas nas regiões Sul e Sudeste do país, refletindo diferenças na idade, densidade populacional, fatores de risco ambientais e de estilo de vida (INCA, 2023).

2.1.1 Fatores Genéticos e Risco Hereditário

A etiologia do CMH é classificada como multifatorial, e a identificação desses fatores de risco é essencial para a prevenção e o manejo populacional (Choi; Goje, 2024). Os fatores não modificáveis incluem a idade avançada- com a maioria dos diagnósticos concentrados após os 45 anos e os antecedentes genéticos, sendo a idade, o fator de risco primordial (Brasil, 2019; Choi; Goje, 2024).

O CMH é majoritariamente espontâneo, mas uma parcela significativa dos casos é atribuída a mutações genéticas herdadas. O componente hereditário é de suma importância, sendo as mutações germinativas nos genes BRCA1 e BRCA2 responsáveis por uma porcentagem significativa dos casos de alto risco (Fu *et al.*, 2022; Mason *et al.*, 2024). Estes genes codificam proteínas que são críticas no processo de reparação do DNA- especificamente a recombinação homóloga, e sua inativação predispõe fortemente ao desenvolvimento de câncer de mama (Fu *et al.*, 2022) (Figura 1). A identificação dessas mutações define subgrupos de pacientes que podem se beneficiar de abordagens terapêuticas específicas, como os inibidores de PARP (poli(ADP-ribose) polimerase), e estabelece foco central para a pesquisa genética translacional (Mason *et al.*, 2024).

Figura 1 – Esquema Mutações Genéticas.



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

Legenda: Esquema com fundo branco e elementos em tons de lilás e roxo. Centralizado no topo, o título "Mutações genéticas" em destaque. Abaixo, o texto "Genes BRCA1 e BRCA2" com setas que apontam para o centro, indicando que "comprometem o reparo do DNA", levando à "instabilidade genômica". Na base, um retângulo lilás com o texto "Tumores Agressivos".

Os fatores de risco modificáveis, como obesidade pós-climatério, sedentarismo e exposição a terapias hormonais prolongadas, sublinham a complexidade da interação entre genética e ambiente (Brasil, 2015). A natureza complexa e multifatorial do CMH justifica a urgência na pesquisa de modelos animais que possam isolar e estudar as variáveis patogênicas em um ambiente biologicamente relevante, levando à proposição do Tumor Mamário Canino (TMC) como modelo translacional de excelência para a Oncologia Comparada (Paoloni; Khanna, 2008).

A necessidade de modelos translacionais mais preditivos reside na limitação de eficácia dos modelos pré-clínicos murinos convencionais (Paoloni; Khanna, 2008). A pesquisa de precisão em CMH, notadamente para o subtipo Triplo Negativo (TNBC), requer sistemas que mimetizem a heterogeneidade tumoral, o microambiente imunológico e o curso clínico prolongado, características que não são replicadas em roedores (Dent *et al.*, 2007). A Oncologia Comparada visa, assim, preencher essa lacuna, utilizando a similaridade da doença canina como ponte biológica para novas terapêuticas humanas (Vazquez *et al.*, 2023).

2.2 Classificação Morfológica, Histológica e Molecular

A compreensão do CMH exige o domínio de sistemas classificatórios que evoluíram da observação morfológica para a biologia molecular, fornecendo o mapa prognóstico e terapêutico atual (Perou *et al.*, 2000). A classificação do CMH é essencialmente tridimensional, englobando a morfologia (*in situ* ou invasiva), a histologia (tipo de carcinoma) e o perfil molecular (expressão de receptores) (Barros; Leite, 2015).

A primeira distinção crucial é entre as lesões não invasivas (*in situ*) e os carcinomas invasivos, que possuem potencial metastático e definem o risco à vida da paciente (WHO, 2019). Os Carcinomas *In Situ* são considerados lesões precursoras, sendo o Carcinoma Ductal *In Situ* (CDIS) o mais comum, originário das células epiteliais que revestem os ductos (Federação Brasileira de Instituições Filantrópicas de Apoio à Saúde da Mama - FEMAMA, 2019). O Carcinoma Lobular *In Situ* (CLIS), por sua vez, se origina nos lóbulos, sendo frequentemente multifocal e bilateral (De Brot, 2022). O diagnóstico e tratamento eficaz dessas lesões *in situ* são cruciais para a prevenção da progressão para a doença invasiva (Perou *et al.*, 2000).

Entre os carcinomas invasivos, o tipo mais prevalente é o Carcinoma Ductal Invasivo Sem Outra Especificação (CDI/NOS), que representa a maioria dos casos (75% a 90%) (De Brot, 2022). O segundo tipo mais comum é o Carcinoma Lobular Invasivo (CLI), que se distingue pela perda de coesão celular devido à mutação na E-caderina e um padrão de crescimento infiltrativo em fila indiana. Outros tipos especiais, embora mais raros, como o carcinoma mucinoso, tubular e medular, possuem características histológicas distintas e prognósticos que podem variar (FEMAMA, 2019; Fu *et al.*, 2022). A avaliação histológica inclui a graduação nuclear e histológica, baseado no Sistema de Nottingham/Elston-Ellis, que pontua a formação tubular, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico para determinar o grau (Grau I a III) de agressividade do tumor (Withrow; Vail; Page, 2013).

A classificação molecular é o principal determinante prognóstico e terapêutico na Oncologia contemporânea, sendo baseada na avaliação da expressão dos receptores e fatores de crescimento (Barros; Leite, 2015). Essa caracterização molecular, realizada pela imuno-histoquímica (IHQ), define quatro subtipos principais com perfis biológicos e sensibilidades terapêuticas opostas (Cassali *et al.*, 2020):

1. Luminal A (RE+/RP+, HER2-, Ki-67 baixo): Possui o melhor prognóstico e a menor taxa de proliferação. É altamente diferenciado e o tratamento primário é a hormonioterapia (Harbeck *et al.*, 2019).
2. Luminal B (RE+/RP+/-, HER2+/-, Ki-67 alto): Possui prognóstico intermediário e frequentemente exige quimioterapia adjuvante, especialmente se for HER2 positivo, além da hormonioterapia (Barros; Leite, 2015).
3. HER2-positivo (RE-/RP-, HER2+): Tumores de crescimento rápido e agressivo. O prognóstico melhorou consideravelmente com a introdução das terapias anti-HER2 (trastuzumab), que bloqueiam o receptor, provando a eficácia da terapêutica-alvo (Vazquez *et al.*, 2023).
4. Triplo Negativo (TNBC) (RE-, RP-, HER2-): Corresponde ao perfil Basaloide, devido a expressão de genes e proteínas normalmente encontrados nas células basais ou mioepiteliais dos ductos mamários. É o subtipo de pior prognóstico, sendo altamente agressivo, com metástase rápida e alta taxa de recidiva (Mason *et al.*, 2024). A ausência de alvos moleculares exige quimioterapia citotóxica como tratamento primário, o que torna a busca por modelos translacionais para novos

fármacos uma prioridade absoluta na pesquisa (Paoloni; Khanna, 2008).

A diferença crucial entre estas classificações reside no fato de que a classificação molecular reflete a biologia tumoral subjacente, enquanto a classificação morfológica descreve a anatomia da lesão (Barros; Leite, 2015). Esta estrutura molecular detalhada é o que permite estabelecer a homologia precisa com o TMC, devido a semelhança entre os perfis moleculares Luminal, HER2 e TNBC, que ocorrem de forma equivalente tanto em seres humanos quanto em cães.

2.3 Tratamento

O tratamento do câncer de mama humano é multimodal e estritamente individualizado, sendo guiado pelo estadiamento da doença e, de forma crítica, pelo subtipo molecular do tumor. O manejo é estruturado em terapias locais- cirurgia e radioterapia e sistêmicas- quimioterapia, hormonioterapia e terapias-alvo (Harbeck *et al.*, 2019).

A terapia local em humanos visa o controle da doença na mama e nos linfonodos regionais. A cirurgia é o pilar, que pode ser a mastectomia ou a cirurgia conservadora da mama (CCM), sendo esta frequentemente complementada por radioterapia (RT) adjuvante para reduzir a recidiva local e, também é crucial no manejo de metástases (Harbeck *et al.*, 2019).

A seleção da terapia sistêmica é determinada pelo perfil imuno-histoquímico do tumor. Para os subtipos luminais (RE+/PR+), utiliza-se a hormonioterapia, cujo mecanismo fundamental visa bloquear a via de sinalização do estrogênio, essencial para a proliferação celular (Harbeck *et al.*, 2019).

A escolha do agente hormonal depende da fase do climatério da paciente. Em mulheres na pré-menopausa, utiliza-se o Tamoxifeno. Este fármaco atua como um Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênio (SERM), inibindo a transcrição de genes promotores de crescimento (Harbeck *et al.*, 2019).

Já nas mulheres na pós-menopausa, são preferidos os Inibidores de Aromatase. Estes bloqueiam a enzima aromatase de forma sistêmica, impedindo a conversão de androgênios em estrogênio, principal fonte hormonal nesse período (Harbeck *et al.*, 2019).

Para o subtipo HER2-positivo, o tratamento foca em terapias-alvo, direcionadas à superexpressão do receptor HER2. O anticorpo monoclonal

Trastuzumabe liga-se ao domínio extracelular do HER2, bloqueando a dimerização do receptor e inibindo as vias de sinalização de crescimento, sendo as mais frequentes PI3K/Akt/mTOR e MAPK (Gray *et al.*, 2020).

Por fim, a quimioterapia é essencial para os tumores triplo-negativos (TNBC), que não possuem alvos hormonais ou HER2 (Gray *et al.*, 2020). Agentes citotóxicos, como as antraciclinas (Doxorrubicina) e taxanos (Docetaxel), são administrados em ciclos. Essa pode ser neoadjuvante, aplicada antes da cirurgia com o objetivo de reduzir o tumor, ou adjuvante, administrada após a cirurgia para erradicar células residuais e prevenir a recorrência. Os regimes típicos de quimioterapia envolvem geralmente quatro a oito ciclos, administrados em um período de três a seis meses (Gray *et al.*, 2020).

3 TUMOR DE MAMA EM CADELAS

O Tumor Mamário Canino (TMC) é uma neoplasia maligna de origem epitelial que se desenvolve a partir das unidades funcionais da glândula mamária em cadelas (Cassali *et al.*, 2020). Na rotina da Medicina Veterinária, o TMC é a neoplasia mais incidente e a principal causa de intervenção oncológica em cadelas, o que ressalta sua criticidade e a alta demanda por protocolos diagnósticos precisos (Goldschmidt *et al.*, 2011; Sorenmo; Worley; Goldschmidt, 2013). A alta relevância epidemiológica, com taxas de malignidade que frequentemente ultrapassam metade dos casos diagnosticados, torna o estudo desta doença uma prioridade tanto para a saúde animal quanto para a pesquisa translacional (Cassali *et al.*, 2024). A complexidade biológica do TMC exige abordagem classificatória que integre critérios histopatológicos, morfológicos e biomarcadores moleculares (Cassali *et al.*, 2020).

3.1 Tumor de Mama Canino: Definição e Epidemiologia

No cenário epidemiológico brasileiro, a prevalência do TMC é alta e reflete as características regionais de manejo reprodutivo. Estudos conduzidos em diversas regiões do Brasil indicam que as neoplasias mamárias representam até 50% de todos os tumores diagnosticados em cadelas, um índice superior ao observado em muitos países onde a castração eletiva precoce é uma prática frequentemente mais realizada (Cassali *et al.*, 2020). A predisposição racial é um fator genético crucial: raças como Poodle toy e micro, Cocker Spaniel, Dachshund, Pastor Alemão, Maltês e Yorkshire apresentam incidência significativamente maior de TMC, o que sugere um componente hereditário e a presença de alelos de susceptibilidade compartilhados que são valiosos para o estudo genômico comparativo (Goldschmidt *et al.*, 2011; Sorenmo; Worley; Goldschmidt, 2013). A incidência é particularmente elevada em cadelas idosas, com um pico de diagnóstico entre os 9 e 11 anos de idade, embora a ocorrência em animais jovens venha sendo documentada com frequência crescente na literatura (Cassali *et al.*, 2020; Sorenmo; Worley; Goldschmidt, 2013).

A dependência hormonal é o fator etiológico mais consolidado para o desenvolvimento do TMC. Embora seja consenso desde a década de 1960 que a ovariectomia (OH) reduz drasticamente o risco de neoplasias mamárias quando realizada antes do primeiro ciclo estral, a definição da idade ideal para o procedimento

é alvo de debates técnicos de longa data. No cenário nacional, desde as décadas de 1980 e 1990, pesquisadores já observaram que a castração precoce, embora profilática para o TMC, poderia estar associada a outras alterações sistêmicas. Essa discussão histórica é corroborada por estudos consolidados que demonstram que a ausência precoce de hormônios gonadais influencia o fechamento das epífises ósseas e a homeostase tecidual, elevando o risco de distúrbios musculoesqueléticos, como a ruptura do ligamento cruzado e a displasia coxofemoral. Além disso, a literatura oncológica clássica e revisões contemporâneas apontam que a castração precoce em raças específicas pode aumentar a incidência de outras neoplasias não hormônio-dependentes, como o osteossarcoma, hemangiossarcoma e linfoma, desafiando a recomendação da castração sistemática antes do primeiro cio (Cassali *et al.*, 2020; Sorenmo; Worley; Goldschmid, 2013).

A relevância do TMC ultrapassa a clínica veterinária devido à sua natureza de doença que ocorre espontaneamente, o que o posiciona como modelo ideal para a medicina comparada (Paoloni; Khanna, 2008). Diferente de modelos murinos induzidos em laboratório, o cão compartilha o mesmo ambiente antropogênico, exposição a poluentes ambientais que os seres humanos e alguns alimentos que compõem a dieta (Paoloni; Khanna, 2008). Esta exposição compartilhada, juntamente com a presença de um sistema imunológico funcional, confere ao TMC uma heterogeneidade genética e interação com o organismo do cão que mimetizam fielmente a progressão do Câncer de Mama Humano (CMH). Além disso, o TMC compartilha com o CMH semelhanças em termos de etiologia, classificação histológica e ativação de vias de sinalização (Gray *et al.*, 2020).

A incidência anual do TMC, cerca de 198 casos por 100.000 cadelas, é superior à taxa observada em mulheres, que é de 85 casos por 100.000 mulheres (Gray *et al.*, 2020). Embora as expectativas de vida das duas espécies difiram, o pico de maior incidência para o desenvolvimento de tumores mamários é comparável, ocorrendo entre 8-11 anos em cães e 50-58 anos em mulheres (Gray *et al.*, 2020). Essa similaridade no curso natural da doença é amplamente reforçada pelas conclusões de sequenciamento genômico que demonstram maior homologia entre os genomas canino e humano em comparação com o genoma murino, tornando os cães um modelo altamente preditivo para o desenvolvimento de fármacos (Gray *et al.*, 2020).

O prognóstico e o desfecho clínico no TMC são diretamente influenciados

pelo diagnóstico precoce e pelo estadiamento clínico rigoroso, que geralmente inclui radiografias torácicas, exames citológicos, tomografias computadorizadas e ultrassonografias para avaliar metástases regionais e distantes (Cassali *et al.*, 2024). De acordo com a literatura, o tamanho do tumor no momento do diagnóstico é um dos preditores de sobrevivência mais confiáveis, sendo que tumores com mais de 3 cm estão associados a um risco significativamente maior de metástases em linfonodos regionais e pulmões (Cassali *et al.*, 2024). A similaridade nos padrões de disseminação linfática e hematogênica reforça o papel do cão como sentinela epidemiológica para o estudo de fatores de risco comuns entre as espécies no contexto da Saúde Única (Paoloni; Khanna, 2008).

3.2 Tumor de Mama Canino: Classificação Histológica, Graduação e Subtipos Moleculares

A classificação do Tumor Mamário Canino (TMC) é fundamentalmente mais complexa que a do CMH devido à sua composição mista e variabilidade histológica, exigindo a integração da patologia clássica e da biologia molecular. O sistema classificatório utilizado pela Oncologia Veterinária é baseado no consenso histológico internacional (Cassali *et al.*, 2020), que evoluiu das diretrizes iniciais para incorporar informações prognósticas e moleculares.

3.2.1 Classificações Histológicas e Morfológicas

De acordo com o consenso, o TMC se classifica em benignos e malignos, destacando a alta incidência de tumores que combinam tecidos epiteliais e mesenquimais.

- **Tumores Benignos:** Incluem adenomas (simples, complexos, basalóides) e fibroadenomas. O ponto de distinção são os Tumores Mistos Benignos, caracterizados pela presença de células epiteliais e mesenquimais que produzem tecidos como osso ou cartilagem.
- **Tumores Malignos:** Representam aproximadamente 50% de todos os TMC. O grupo é majoritariamente composto por carcinomas, além de sarcomas (osteossarcoma, fibrossarcoma) e tumores mistos malignos (carcinossarcoma), nos quais tanto o componente epitelial quanto o

mesenquimal são malignos.

- **Carcinomas Simples:** Apresentam único tipo celular e são classificados em tubulopapilares, sólidos e anaplásicos, com malignidade crescente nessa ordem.
- **Carcinoma Inflamatório Mamário (CIM):** Forma rara e altamente agressiva, com incidência similar ao seu análogo humano, aproximadamente 7% em cadelas e 5% em mulheres. É diagnosticado histologicamente pela invasão de vasos linfáticos dérmicos por êmbolos neoplásicos e possui prognóstico extremamente reservado, sem tratamento eficaz.

3.2.2 Graduação Histológica e Fatores Prognósticos

Para carcinomas invasivos, a graduação histológica, adaptada do método de Elston e Ellis, é utilizada para determinar o grau de malignidade (Grau I a III), sendo o grau III, o indicador de pior prognóstico e risco metastático. O escore é baseado na avaliação da formação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico.

O prognóstico no TMC é multifatorial, com a maioria dos fatores apresentando homologia direta com os indicadores de mau prognóstico no CMH.

Fatores Prognósticos Clássicos: O tamanho do tumor e a presença de metástase em linfonodos regionais são os preditores mais críticos de sobrevida geral (OS) e sobrevida livre de doença (SLD). Tumores maiores que 3 cm e a presença de envolvimento linfonodal reduzem drasticamente a OS.

Fatores de Estágio: O estadiamento clínico (TNM) é o principal determinante. A ulceração cutânea e o tipo histológico, sendo o carcinoma anaplásico tendo o pior OS, são fatores que também indicam doença mais agressiva e pior desfecho, o que é análogo ao CMH.

Fatores Moleculares (Subtipagem): A negatividade para receptores de estrogênio (RE) e progesterona (RP) indica pior prognóstico, refletindo a importância do status hormonal no CMH. O alto índice de Ki-67 (proliferação celular) é um preditor de menor SLD e OS, assim como no CMH.

3.2.3 Classificação Molecular

O Tumor Mamário Canino (TMC) possui alta homologia molecular com o CMH, o que permite a classificação dos carcinomas caninos em subtipos moleculares análogos que são cruciais para o prognóstico e a decisão terapêutica (Cassali *et al.*, 2020; Gray *et al.*, 2020).

A classificação mais aceita divide os tumores de acordo com a expressão de receptores hormonais e de fatores de crescimento. Os principais subtipos incluem o Luminal (que expressa RE e/ou RP), o HER2-positivo (que super-expressa o receptor HER2/ErbB2), e o subtipo mais agressivo análogo Triplo-Negativo ou Basal-like (Cassali *et al.*, 2020).

O subtipo Basal-like é caracterizado pela ausência de expressão dos receptores de estrogênio (RE), progesterona (RP) e do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) (Gray *et al.*, 2020). Essa falta de alvos terapêuticos direcionáveis o torna o subtipo de pior prognóstico e o mais dependente da quimioterapia, espelhando o comportamento do Câncer de Mama Triplo-Negativo (TNBC) em humanos (Gray *et al.*, 2020).

3.3 Tratamento

O tratamento do Tumor Mamário Canino (TMC) é guiado pelo estadiamento clínico e pela histopatologia, com a cirurgia sendo a modalidade terapêutica de escolha, mas com o uso crescente de terapias sistêmicas adjuvantes para tumores de alto risco (Cassali *et al.*, 2020).

A abordagem primária é a cirurgia de mastectomia, que permanece o pilar do tratamento para o TMC (Cassali *et al.*, 2020). A extensão da excisão cirúrgica é determinada pelo tamanho e localização do tumor, e a técnica é essencial para o controle local da doença. As opções variam desde a mastectomia simples: remoção de uma glândula até a mastectomia unilateral radical: remoção de toda a cadeia mamária de um lado ou mesmo a mastectomia bilateral em dois tempos, sendo que a mastectomia radical unilateral é a técnica mais comumente empregada para garantir margens adequadas e reduzir o risco de recidiva. A realização de ovariectomia (OH) concomitante à remoção do tumor pode conferir benefício de sobrevida em cadelas com hormônio-positivos (RE+) e não castradas (Cassali *et al.*, 2020).

No que tange às terapias adjuvantes sistêmicas, o seu uso é limitado, mas é fortemente recomendado para tumores de alto grau, como os de Grau III, com metástase ou para o subtipo análogo Triplo-Negativo (Basal-like) (Gray *et al.*, 2020). Este subtipo, que carece de expressão de RE, RP e HER2, é o mais agressivo e, portanto, o mais dependente da quimioterapia (Gray *et al.*, 2020). A quimioterapia, que pode ser neoadjuvante ou adjuvante, embora a adjuvante seja mais comum, frequentemente utiliza agentes como a Doxorrubicina (antraciclina) e a Ciclofosfamida (agente alquilante) (Cassali *et al.*, 2020).

A quimioterapia adjuvante demonstrou potencial para melhorar a sobrevida livre de doença (SLD) e a sobrevida geral (SG) em cadelas com carcinomas malignos (Cassali *et al.*, 2020). Contudo, o uso de Hormonioterapia com antiestrogênios, como o Tamoxifeno, não é amplamente recomendado devido aos resultados conflitantes em estudos caninos e ao potencial para efeitos adversos graves, como a indução de piometra (Cassali *et al.*, 2020). O modelo canino é essencial para o desenvolvimento de novos tratamentos, pois a alta homologia sugere um potencial de uso de terapias-alvo humanas, e o cão permite a realização de ensaios clínicos mais rápidos para testar a toxicidade e eficácia de novos fármacos (Gray *et al.*, 2020).

4 LIMITAÇÕES DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA E A NECESSIDADE DE HOMOLOGIA

O processo tradicional de pesquisa oncológica, que avança da fase pré-clínica para os ensaios clínicos humanos, apresenta falhas significativas, resultando em uma alta taxa de insucesso na tradução de terapias (Paoloni; Khanna, 2008). Estima-se que mais de 90% das terapias cujos dados pré-clínicos são utilizados para demonstrar eficácia não obtém aprovação na fase clínica humana, gerando custos elevados e atrasos no desenvolvimento de fármacos (Gray *et al.*, 2020).

A principal limitação reside no modelo animal predominante: o modelo murino. Estes são, na maioria das vezes, modelos induzidos, como o xenograft, que consiste no transplante de células tumorais humanas em um hospedeiro animal, tipicamente o camundongo (Paoloni; Khanna, 2008). Para que estas células não sejam rejeitadas, o camundongo deve ser imunocomprometido; esta necessidade impede que o modelo mimetize a complexidade da tumorigênese humana e a resposta imune completa (Gray *et al.*, 2020).

Uma diferença crítica é a homogeneidade genética dos camundongos de laboratório, contrastando com a heterogeneidade genética e ambiental dos pacientes humanos e caninos, o que afeta a resposta imune e a farmacodinâmica dos medicamentos (Gray *et al.*, 2020).

Além disso, os tumores murinos tendem a ter um período de latência e progressão muito mais curtos do que os tumores espontâneos em animais ou humanos. Eles frequentemente carecem de um microambiente tumoral funcional e de um sistema imunológico totalmente competente que interaja com o tumor de maneira realista, o que é crucial para o sucesso das terapias imunológicas e combinadas (Paoloni; Khanna, 2008).

Essa lacuna entre a pesquisa básica e a aplicação clínica é conhecida como o "vale da morte translacional". A necessidade de um modelo intermediário, mais preditivo e mais próximo da biologia humana é fundamental para validar a segurança e a eficácia de novos agentes antes que eles entrem nas fases dispendiosas e demoradas dos ensaios clínicos em humanos (Gray *et al.*, 2020). Neste contexto, o tumor de mama canino, caracterizado por sua ocorrência espontânea e alta homologia molecular, emerge como um modelo translacional indispensável no paradigma da Saúde Única.

5 INTEGRAÇÃO TRANSLACIONAL: O CÂNCER DE MAMA NA PERSPECTIVA DE UMA SÓ SAÚDE

O desenvolvimento de novas terapias oncológicas é atualmente orientado pelo conceito de Uma Só Saúde (*One Health*), uma representação que reconhece a interconexão intrínseca entre a saúde humana, animal e ambiental (Paoloni; Khanna, 2008). Dentro deste escopo, a Oncologia Comparada surge como a disciplina que explora as semelhanças biológicas entre os cânceres espontâneos que ocorrem em diferentes espécies para acelerar o desenvolvimento de tratamentos (Gray *et al.*, 2020).

O tumor de mama canino é o modelo espontâneo de tumor sólido mais relevante para o câncer de mama humano (Paoloni; Khanna, 2008). Esta relevância é sustentada pela alta homologia no estadiamento clínico, patogênese, características histológicas, vias de sinalização molecular e na resposta às terapias convencionais (Gray *et al.*, 2020) (Figura 2).

Figura 2 - Esquema comparativo entre Câncer de Mama Humano e Tumor de Mama Canino.

Parâmetro	Câncer de Mama Humano (CHM)	Tumor de Mama Canino (TMC)
Etiologia	Multifatorial (Hormonal, Genética, Ambiental)	Multifatorial (Hormonal, Genética, Ambiental)
Estadiamento	TNM (Corte T1: 2cm)	TNM (Corte T1: 3cm)
Padrão Metastático	Pulmão, fígado e ossos	Predileção pelo pulmão
Base Terapêutica	Cirurgia conservadora + RT	Mastectomia total
Quimioterapia	Doxorrubicina/Taxanos	Doxorrubicina/Alquilantes
Subtipos Moleculares	Luminal, HER2 e TNBC	Idêntico- Basaloide

Fonte: Elaborado pela autora, 2025.
Legenda: Tabela comparativa com cabeçalho em roxo e corpo em tons de azul claro e branco. A primeira coluna lista os "Parâmetros": Etiologia, Estadiamento, Padrão Metastático, Base Terapêutica, Quimioterapia e Subtipos Moleculares. A segunda coluna detalha as características para "Câncer de Mama Humano (CMH)" e a terceira para "Tumor de Mama Canino (TMC)", estabelecendo as semelhanças e diferenças clínicas entre as duas espécies.

A principal vantagem translacional do TMC reside no seu contexto ambiental. Os cães, assim como os humanos, desenvolvem o tumor espontaneamente ao longo de sua vida, compartilhando o mesmo ambiente antropogênico, o que não é possível replicar em modelos murinos de laboratório (Paoloni; Khanna, 2008).

Adicionalmente, os cães possuem um sistema imunológico intacto e funcional, essencial para o estudo de novas abordagens terapêuticas, como a imunoterapia e as terapias-alvo. Os tumores caninos, por serem geneticamente heterogêneos, refletem melhor a variabilidade genética e de resposta ao tratamento observada na população humana (Gray *et al.*, 2020).

A integração de ensaios clínicos veterinários, usando o TMC, permite a coleta de dados de toxicidade, farmacodinâmica e determinação de dose em um período mais curto, validando a segurança e eficácia de um fármaco antes de avançar para ensaios de Fase I e II em humanos (Gray *et al.*, 2020). Este ciclo de pesquisa beneficia diretamente a Medicina Veterinária com acesso a tratamentos de ponta e, simultaneamente, otimiza e desburocratiza o desenvolvimento de fármacos para a Oncologia Humana, cumprindo a promessa do paradigma Uma Só Saúde (Paoloni; Khanna, 2008).

5.1 Oportunidades e futuras direcionais na pesquisa translacional

O valor preditivo do modelo canino abre vastas oportunidades para a pesquisa futura, especialmente no desenvolvimento de abordagens que enfoquem as limitações do câncer de mama humano. A principal promessa reside na otimização de terapias de precisão, aproveitando a complexidade biológica do tumor mamário canino (Gray *et al.*, 2020).

Uma das áreas mais ativas é a investigação aprofundada da imunoterapia, um campo onde a integridade do sistema imunológico canino supera os modelos murinos. O modelo canino, de acordo com Gray *et al.* (2020), proporciona um modelo mais robusto e eticamente aceitável para o teste de novas imunoterapias – incluindo o desenvolvimento e a avaliação de inibidores de *checkpoints* imunológicos específicos para cães – cujos resultados têm potencial imediato para iniciar ensaios clínicos humanos.

Outra frente de pesquisa promissora envolve as terapias-alvo e

nanomedicina. A pesquisa de Leis-Filho *et al.* (2021) demonstrou que o Lapatinibe, um inibidor da tirosina quinase que atua sobre o HER2, foi capaz de inibir a proliferação em todas as culturas celulares de carcinoma mamário canino, indicando que o tratamento pode ser uma opção promissora para pacientes caninos com neoplasias HER2-positivas. No campo da entrega de medicamentos, a utilização de nanopartículas de ouro para terapia fototérmica plasmônica (PPTT) foi validada em tumores mamários caninos espontâneos por Ali *et al.* (2016), que relataram a viabilidade do método para induzir apoptose tumoral em 100% dos animais tratados, demonstrando que a PPTT com nanopartículas de ouro é uma alternativa superior no tratamento do câncer.

Em adição, estudos de alto impacto continuam a identificar biomarcadores e alvos moleculares. Neste contexto, os dados demonstrados por Senhorello *et al.* (2023, 2024) demonstrou que a Alfa-Fetoproteína (AFP) sérica é um marcador promissor para o diagnóstico e monitoramento do carcinoma mamário em cadelas. Além disso, aponta que a alta expressão de HDAC2 e HDAC6 sublinha a importância da modificação epigenética na progressão do tumor mamário canino, indicando que inibidores de HDAC (iHDACs) podem se tornar futuros alvos terapêuticos.

Em última análise, a colaboração entre a Oncologia Comparada e a Uma Só Saúde promete acelerar a aprovação de novas classes de medicamentos, transformando a pesquisa pré-clínica em uma fase mais robusta e eficiente do processo de desenvolvimento de fármacos.

6 CONCLUSÃO E IMPLICAÇÕES PARA A MEDICINA VETERINÁRIA

De acordo com a presente análise, evidenciou-se a relevância do TMC para a saúde global, estabelecendo o modelo como a principal ponte translacional para o CMH. O sucesso desta abordagem reforça o paradigma fundamental "Uma Só Saúde" (*One Health*), no qual o avanço em uma espécie beneficia diretamente a outra.

Para o Médico Veterinário, a Oncologia Comparada representa o caminho mais rápido para a medicina de precisão, garantindo o acesso e a validação de terapias moleculares de última geração para os pacientes caninos. Este processo, ao gerar dados clinicamente relevantes em um modelo espontâneo e robusto, consolida o papel essencial da Medicina Veterinária na aceleração do desenvolvimento de fármacos, elevando o padrão científico e ético da disciplina.

Conclui-se, portanto, que a investigação contínua do TMC não é apenas uma necessidade clínica para a saúde animal, mas sim uma responsabilidade crucial para o futuro da Oncologia Humana, Veterinária e a Saúde Pública.

REFERÊNCIAS

- ALI, M. R. K.; IBRAHIM, I. M.; ALI, H. R.; SELIM, S. A.; EL-SAYED, M. A. Treatment of natural mammary gland tumors in canines and felines using gold nanorods-assisted plasmonic photothermal therapy to induce tumor apoptosis. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 11, p. 4849-4863, 2016. DOI: 10.2147/IJN.S109470.
- ADES, F.; TRYFONIDIS, K.; ZARDAVAS, D. The past and future of breast cancer treatment-from the papyrus to individualised treatment approaches. **Ecancermedicalscience**, Bristol, v. 8, n. 11, art. 746, p. 1-11, 2017. DOI: 10.3332/ecancer.2017.746.
- BARROS, A. C. S. D.; LEITE, K. R. M. Classificação molecular dos carcinomas de mama: uma visão contemporânea. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p. 146-155, 2015. DOI: 10.5327/Z201500040006RBM.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 166 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. 156 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Prevenção e controle do câncer de mama**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K. A.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; FERREIRA, E.; HORTA, R. S.; FIRMO, B. F.; SUEIRO, F. A. R.; RODRIGUES, L. C. S.; NAKAGAKI, K. Y. R. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors - 2019. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, Botucatu, v. 13, n. 3, p. 555-574, 2020. DOI: 10.24070/bjvp.1983-0246.v13i3p555-574.
- CASSALI, G. D.; NAKAGAKI, K. Y. R.; JARK, P. C.; HORTA, R. S.; CERVANTES ARIAS, A.; TELLADO, M. N.; ESTRELA-LIMA, A.; RUIZ SUEIRO, F. A.; REYS, M. P.; WRONSKI, J. G.; SIERRA, O. R.; KRISTANCIC, E. A.; DECUADRO, A.; ÁLVAREZ GÓMEZ, J. L. Consensus on the diagnosis, prognosis, and treatment of canine and feline mammary tumors: solid arrangement – 2023. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, Botucatu, v. 17, n. 3, p. 152-163, 2024. DOI: 10.24070/bjvp.1983-0246.v17i3p152-163.
- CHOI, I.; GOJE, O. **Câncer de mama: versão para profissionais de saúde**. Rahway: Manual MSD, 2024. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com>. Acesso em: 10 dez. 2025.
- DENT, R.; TRUDEAU, M.; PRITCHARD, K. I.; HANNA, W. M.; KAHN, H. K.; SAWKA, C. A.; LICKLEY, L. A.; RAWLINSON, E.; SUN, P.; NAROD, S. A. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. **Clinical Cancer**

Research, Denville, v. 13, n. 15, pt. 1, p. 4429-4434, 2007. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.

DE BROT, M. Patologia mamária. *In*: LEITE, K. R. M.; COSTA, F. D'A. (org.). **Patologia geral**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 2022. cap. 8, p. 203-243. Disponível em: <https://www.sbp.org.br/wp-content/uploads/2023/12/cap08.pdf>. Acesso em: 12 dez. 2025.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA - FEBRASGO. **Rastreamento do câncer de mama**. São Paulo: FEBRASGO, 2023. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br>. Acesso em: 10 dez. 2025.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE INSTITUIÇÕES FILANTRÓPICAS DE APOIO À SAÚDE DA MAMA - FEMAMA. **Tipos de câncer de mama**. Porto Alegre: Femama, 2019. Disponível em: <https://femama.org.br>. Acesso em: 15 dez. 2025.

FU, X.; TAN, W.; SONG, Q.; PEI, H.; LI, J. BRCA1 and breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic strategies. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, Lausanne, v. 10, art. 813457, p. 1-11, 2022. DOI: 10.3389/fcell.2022.813457.

GOLDSCHMIDT, M.; PEÑA, L.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, Thousand Oaks, v. 48, n. 1, p. 117-131, 2011. DOI: 10.1177/0300985810393258.

GRAY, M.; MEEHAN, J.; MARTÍNEZ-PÉREZ, C.; KAY, C.; TURNBULL, A. K.; MORRISON, L. R.; PANG, L. Y.; ARGYLE, D. Naturally-occurring canine mammary tumors as a translational model for human breast cancer. **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 10, art. 617, p. 1-17, 2020. DOI: 10.3389/fonc.2020.00617.

HARBECK, N.; PENAULT-LLORCA, F.; CORTES, J.; GNANT, M.; HOUSSAMI, N.; POORTMANS, P.; RUDDY, K.; TSANG, J.; CARDOSO, F. Breast cancer. **Nature Reviews Disease Primers**, London, v. 5, n. 1, art. 66, p. 1-31, 2019. DOI: 10.1038/s41572-019-0111-2.

LEIS-FILHO, A. F.; LAINETTI, P. F.; KOBAYASHI, P. E.; FONSECA-ALVES, C. E.; LAUFER-AMORIM, R. Effects of Lapatinib on HER2-positive and HER2-negative canine mammary carcinoma cells cultured in vitro. **Pharmaceutics**, Basel, v. 13, n. 6, art. 897, p. 1-14, 2021. DOI: 10.3390/pharmaceutics13060897.

MASON, S. R.; WILLSON, M. L.; EGGER, S. J.; EGGER, S. J.; BEITH, J.; DEAR, R. F.; GOODWIN, A. Platinum chemotherapy for early triple-negative breast cancer. **The Breast**, Amsterdam, v. 75, art. 103712, p. 1-13, 2024. DOI: 10.1016/j.breast.2024.103712.

PAOLONI, M.; KHANNA, C. Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 8, n. 2, p. 147-156, 2008. DOI: 10.1038/nrc2273.

PEROU, C. M.; SORLIE, T.; EISEN, M. B.; VAN DE RIJN, M.; JEFFREY, S. S.; REES, C. A.; POLLACK, J. R.; ROSS, D. T.; JOHNSEN, H.; AKSLEN, L. A.; FLUGE, O.; PERGAMENSHIKOV, A.; WILLIAMS, C.; ZHU, S. X.; LONNING, P. E.; BORRESEN-DALE, A. L.; BROWN, P. O.; BOTSTEIN, D. Molecular portraits of human breast tumours. **Nature**, London, v. 406, n. 6797, p. 747-752, 2000. DOI: 10.1038/35021093.

SENHORELLO, I. L. S.; MATIZ, O. R. S.; CANAVARI, I. C.; HERNANDEZ, G. V.; ANAI, L. A.; AMPUERO, R. A. N.; PAZZINI, J. M.; PRADO, C. M.; TINUCCI-COSTA, M. Expression of acetylated histones H3 and H4 and histone deacetylase enzymes HDAC1, HDAC2 and HDAC6 in simple mammary carcinomas of female dogs. **Frontiers in Genetics**, Lausanne, v. 14, art. 1257932, p. 1-13, 2023. DOI: 10.3389/fgene.2023.1257932.

SENHORELLO, I. L. S.; TERRA, E. M.; SUEIRO, F. A. R.; PEREIRA, R. S.; FIRMO, B. F.; MARTINELLI, C.; TINUCCI-COSTA, M. Clinical value of alpha-fetoprotein in the detection of mammary carcinoma in female dogs. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 76, n. 5, art. e13231, p. 1-10, 2024. DOI: 10.1590/1678-4162-13231.

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Canine mammary gland tumors. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. p. 538-556.

VAZQUEZ, E.; LIPOVKA, Y.; CERVANTES-ARIAS, A. GARIBAY-ESCOBAR, A.; HABY, M. M.; QUEIROGA, F. L.; VELAZQUEZ, C. Canine mammary cancer: state of the art and future perspectives. **Animals**, Basel, v. 13, n. 19, art. 3147, p. 1-25, 2023. DOI: 10.3390/ani13193147.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Breast cancer**. Geneva: WHO, 2019. <https://www.who.int>. Acesso em: 10 jan. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Breast cancer fact sheet**. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int>. Acesso em: 10 jan. 2026.

WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. **Small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2013. 749 p