

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/04/2025.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**Avaliação da expressão de pancitoqueratina para diagnóstico
de micrometástase em linfonodo sentinela de cadelas com
carcinoma mamário**

ALESSANDRA COSTA ARAUJO PALEARI

Botucatu – SP

Abril 2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

**Avaliação da expressão de pancitoqueratina para diagnóstico
de micrometástase em linfonodo sentinela de cadelas com
carcinoma mamário**

ALESSANDRA COSTA ARAUJO PALEARI

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Biotecnologia Animal
da Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia da Universidade Estadual
Paulista como pré-requisito para obtenção
do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo
Fonseca Alves

Botucatu – SP

Abril 2023

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

Paleari, Alessandra Costa Araujo.

Avaliação da expressão de pancitoqueratina para diagnóstico de micrometástase em linfonodo sentinela de cadelas com carcinoma mamário / Alessandra Costa Araujo Paleari. - Botucatu, 2023

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

Orientador: Carlos Eduardo Fonseca Alves

Capes: 50501070

1. Cães - Doenças. 2. Mamas - Câncer. 3. Drenagem linfática. 4. Micrometástase de neoplasia. 5. Linfonodo sentinela.

Palavras-chave: AE1/AE3; Drenagem linfática; Micrometástase; Neoplasia mamária.

Nome do autor (a): Alessandra Costa Araujo Paleari

Título: Avaliação da expressão de pancitoqueratina para diagnóstico de micrometástase em linfonodo sentinela de cadelas com carcinoma mamário

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Eduardo Fonseca Alves

Presidente e Orientador

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ - UNESP -
Botucatu /SP

Profa. Dra. Maricy Apparicio Ferreira

Membro

Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal FMVZ - UNESP -
Botucatu /SP

Profa. Dra. Sabryna Gouveia Calazans

Membro

Médica veterinária autônoma

Data da Defesa: 26 de abril de 2023.

*Dedico a todos os meus pacientes
que lutam bravamente e em silêncio
contra o câncer.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ivana e Domingos, por me ensinarem a ter coragem e buscar os meus objetivos, independentemente do tempo e idade.

Agradeço ao meu marido Douglas, que sempre me incentivou, me fez sentir capaz de trilhar esse caminho acadêmico, sabendo que era um sonho adormecido, e que é fonte de inspiração de trabalho e persistência.

Agradeço a minha irmã Amanda, que desde muito nova foi fonte de inspiração na área acadêmica, e que me incentivou a seguir esses passos, mesmo sabendo de todas as dificuldades. Não poderia deixar de agradecer a minha sobrinha, e afilhada Sophia, que sempre será o motivo para batalharmos e sermos melhores, e fonte de orgulho. Também à minha sobrinha Jeniffer, por ser forte e amorosa diante da vida.

Agradeço ao meu orientador Carlos Eduardo Fonseca Alves, que é um profissional exemplar em quem me espelho para seguir brilhantemente a área acadêmica e a rotina na oncologia veterinária, além de ser uma pessoa incrível, auxiliando a todos com muito carinho.

Aos integrantes do nosso grupo de pesquisa do Setor de Patologia Animal do Hospital Veterinário da UNESP Botucatu - SP, que foram fundamentais ao meu aprendizado, em especial ao Luíz Guilherme Dercore Benevenuto e Zara Alves Lacerda que me incentivaram e me auxiliaram em meu projeto, sempre com muito carinho e atenção.

Além disso, agradeço a todos os meus pacientes e tutores que entenderam a minha ausência durante a execução do meu experimento e, mesmo assim, confiaram e confiam no meu trabalho.

Por fim, agradeço aos alunos que já passaram por mim, e que me fizeram ser melhor como pessoa e profissional. E que me fizeram estudar para que pudesse responder todas as questões que poderiam surgir.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

“Educação não transforma o mundo. Educação muda as pessoas, e as pessoas mudam o mundo.”

Paulo Freire

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sinalização dos linfossomos presente em caninos.	4
Figura 2. Técnica do linfonodo sentinela para identificação do linfonodo que drena o tumor	5
Figura 3. Técnica de linfonodo sentinela utilizando azul patente em uma cadela com neoplasia mamária. A: identificação da rede linfática, identificando o linfonodo inguinal superficial como linfonodo sentinela. B: Linfonodo sentinela corado em azul, durante sua remoção cirúrgica.....	7
Figura 4. Presença de micrometástase	10
Figura 5. Esquema da imuno-histoquímica utilizando magenta como cromógeno.	11
Figura 6. Representação da divisão em quadrantes para aplicação do azul patente em 1 quadrante peritumoral (seta).	24
Figura 7. Aglomerado de células positivas para pan-citoqueratina AE1/AE3 (seta).	32
Figura 8. Aglomerado de células positivas para pan-citoqueratina AE1/AE3 (seta).	32

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características clínicas dos pacientes.....	26
Quadro 2. Amostras submetidas a hematoxilina e eosina (H&E) e a imuno- histoquímica com pancitoqueratina AE1 e AE3, sendo negativo (N) e positivo (P)	28

Sumário

CAPÍTULO 1	14
1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1 Neoplasia mamária	2
2.2 Sistema linfático	3
2.3 Linfonodo sentinela	4
2.4 Remoção do linfonodo sentinela	8
2.5 Diagnóstico.....	9
2.6 Pan-citoqueratina.....	11
3. REFERÊNCIAS	13
CAPÍTULO 2	20
1. INTRODUÇÃO	22
2. MATERIAIS E MÉTODOS	22
2.1 Amostras e grupos.....	23
2.2 Critérios clínicos e cirúrgicos considerados	23
2.3 Avaliação morfológica.....	24
2.4 Imuno-histoquímica.....	25
2.5 Análise estatística.....	26
3. RESULTADOS	26
4. DISCUSSÃO.....	33
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	36
6. REFERÊNCIAS	38

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia mais comum em cadelas, e apresenta alto índice de metástase, sendo a principal causa de morte em pacientes acometidas por neoplasias mamárias. A pesquisa de metástase tem um papel importante para a sobrevida e prognóstico das pacientes. Com isso, a técnica de linfonodo sentinela auxilia na identificação do linfonodo que drena o tumor e avalia possibilidade de metástase. Comumente os linfonodos são avaliados pela técnica de hematoxilina e eosina, e as metástases são identificadas por análise morfológica. Pacientes com neoplasias mamárias podem ter micrometástase em linfonodos, que não podem ser identificadas por técnicas de rotina. Neste contexto, a expressão de pan-citoqueratina (AE1/AE3) por meio da imuno-histoquímica no linfonodo sentinela auxilia na pesquisa de micrometástase. No entanto, o impacto da presença de micrometástases em linfonodos sentinelas de cadelas acometidas por neoplasias mamárias é desconhecido. O objetivo desse estudo foi avaliar a presença de micrometástase em linfonodos sentinelas de cadelas submetidas à mastectomia radical e avaliar seu impacto no prognóstico das pacientes. Foram incluídas nesse estudo, 65 cadelas submetidas à mastectomia radical unilateral, com remoção do linfonodo sentinela. O subtipo histológico mais encontrado foi o tumor misto grau I (19/65), seguido por carcinoma complexo grau I (13/65) e carcinoma tubulopapilar grau II (5/65) e também carcinoma tubular grau I (5/65). Dessas cadelas, 20% (13/65) apresentaram micrometástases em linfonodos sentinelas, detectadas apenas por meio da técnica de imuno-histoquímica. Um achado interessante, foi que a maioria das cadelas com micrometástases, apresentaram tumores de grau I (8/13), seguido por tumores de grau II (3/13). Assim, não houve associação da graduação histológica e a presença de micrometástases. A presente pesquisa identificou uma importante frequência de micrometástases em linfonodos de cadelas acometidas por neoplasia mamária, e cadelas com tumores de grau I foram as mais acometidas.

Palavras-chave: neoplasia mamária, drenagem linfática, AE1/AE3,
micrometástase.

ABSTRACT

Mammary gland tumors (MGT) are the most common neoplasm in intact female dogs and has a high metastasis rate, being the main cause of death in patients with mammary neoplasms. The metastasis research plays an important role in patient survival and prognosis. And, the sentinel lymph node technique increases the identification of the lymph nodes that drains the tumor and evaluates the possibility of metastasis. Commonly, the lymph is evaluated using hematoxylin and eosin techniques, and metastases are identified by morphological analysis. Patients with MGT may have micrometastases in lymph nodes, which cannot be identified by routine techniques. In this context, the expression of pan-cytokeratin through immunohistochemistry in the sentinel lymph node assists in the search for micrometastasis. However, the impact of the presence of micrometastases in sentinel lymph node of female dogs affected by MGT is unknown. The objective of this study was to evaluate the presence of micrometastases in sentinel lymph node of female dogs submitted to radical mastectomy and evaluate their impact on the patients prognosis. In this study, it was included 65 female dogs submitted to radical mastectomy, and sentinel lymph node removal. The most common histological subtype was grade I mixed tumor (19/65), followed by grade I complex carcinoma (13/65) and grade II tubulopapillary carcinoma (5/65) and also grade I tubular carcinoma (5/65). Of these female dogs, 20% (13/65) presented micrometastases in sentinel lymph nodes, detected only through the immunohistochemical technique. An interesting finding was that the majority of bitches with micrometastases had tumors of grade I (8/13), followed by tumors of grade II (3/13) and tumors of grade III (2/13). Thus, there was no association between histological grade and the presence of micrometastases. The present study identified an important frequency of micrometastases in the lymph nodes of bitches affected by MGT, and bitches with grade I tumors were the most affected.

.

Keywords: mammary neoplasm, lymphatic drainage, AE1/AE3, metastasis.

CAPÍTULO 1

3. REFERÊNCIAS

ANGELIM, J.L., COELHO, M.C.O.C. Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão. **Medicina Veterinária: Recife**, v.6, n.1, p.24-32, 2012.

ARENALES, A., BASSO, K.M., CALDERÓN, C. Tumor de mama em cães: marcadores prognósticos e imunohistoquímica (COX-2, E-caderina, Receptores hormonais e Ki-67) – revisão de literatura. **PUBVET**, Londrina, v. 8, n. 22, 2014.

BALASUBRAMANIAN, S.P., HARRISON, B.J. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. **British Journal of Surgery**, v.98, p.334-344, 2011.

BEER, P., POZZI, A., BLEY, C.R., BACON, N., PFAMMATTER, N.S., VENZIN, C. The role of sentinel lymph node mapping in small animal veterinary medicine: A comparison with current approaches in human medicine. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.16, p.178-187, 2017.

BENJAMIN, S.A., LEE, A.C., SAUNDERS, W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. **Vet Pathol**. v.36, n.5, p.423– 436, 1999.

BESERRA, H. E. O., GRANDI, F., DUFLOTH, R. M., PINHEIROS, L. G. P., MIOT, H.A., VEXENAT, S.C.O.R., ROCHA, N.S. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: Evaluation of the sentinel lymph node technique. **Advanced Breast Cancer Research**, v. 5, p. 58-65. 2016.

BIANCHI, S.P., GOMES, PAVARINI, C.S.P., MOMBACH, V.S., SANTOS, F.R., VIEIRA, L.C., OLIVEIRA, L.O., CONTESINI, E.A. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.38, n.4, p.692-695, 2018.

BOUGHEY, J.C.; SUMAN, V.J.; MITTENDORF, E.A.; AHRENDT, G.M.; WILKE, L.G.; TABACK, B.; LEITCH, M.; KUERER, H.M.; BOWLING, M.; FLIPPOMORTON, T.S.; BYRD, D.R.; OLLILA, D.W.; JULIAN, T.B.; McLAUGHLIN, S.A.; McCALL, L.; SYMMANS, F.; LE-PETROSS, H.T.; HAFFTY,

B.G.; BUCHHOLZ, T.A.; NELSON, H.; HUNT, K.K. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer. **The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. JAMA**, v. 310, n. 14, p. 1455-1461, 2013.

CANAVESE, G., GIPPONI, M., CATTURICH, A., VECCHIO, C., TOMEI, D., NICOLÓ, G., CARLI, F., SPINA, B., BONELLI, L., VILLA, G., BUFFONI, F., BIANCHI, P., AGNESE, A., MARIANI, G. Technical issues and pathologic implications of sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer patients. **Journal of surgical oncology**, v.77, p.81-87, 2001.

CASSALI, G.D., JARK, P.C., GAMBA, C., DAMASCENO, K.A., LIMA, A.E., 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**, v.13, n.3, p.555 – 574, 2020.

COLETO, A.F. **Metástases de carcinomas mamários em linfonodos de cadelas: variáveis clinicopatológicas e estudo imunohistoquímico.** (Tese mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais, p.65, 2017.

DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B. **Linfonodo sentinela.** Oncologia em cães e gatos. 2ª ed. Editora Roca Rio de Janeiro, p. 129 -132, 2016.

DATASHEET HRP MAGENTA CHROMOGEN FOR DAKO OMNIS, Simply revolutionary 'red', Agilent Dako, 2018.

DIETERICH, L.C., DETMAR, M. Tumor lymphangiogenesis and new drug development. **Adv Drug Deliv Rev**, v.99, p.148-160, 2016.

EL KHATIB, E.M., PIRES, P.F.T.A., LIMA, A.F.K.T., REPETTI, C.S.F., FRANCO, R.P., HATAKA, A. Uso do azul de metileno na identificação do linfonodo sentinela em cadelas com neoplasias mamárias. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v.18, n.1. p.60-65, 2011.

GARDNER, H.L., FENGER, J.M., LONDON, C.A. Dogs as a model for cancer. **Annu Rev Anim Biosci.**, v.4, p.199-222, 2016.

HALEY, P. The lymphoid system: a review of species differences. **Journal of Toxicologic Pathology**, v.30, p.111-123, 2017.

HANSEN, N. M., GRUBE, B., YE, X., TURNER, R.R., BRENNER, R.J., SIM, M.S., GIULIANO, A.E. Impact of micrometastasis in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 28, p. 4679–4684, 2009.

JOYCE, J.A., POLLARD, J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. **Nature Reviews Cancer**, v.9, 2009.

KASZAK, I., RUSZCZAK, A., KANAFKA, S., KACPRZAK, K., KRÓL, M., JURKA, P. Current biomarkers of canine mammary tumours. **Acta Vet Scand**, p. 60-66, 2018.

LIPTAK, J.M., BOSTON, S.E. Nonselective lymph node dissection and sentinel lymph node mapping and biopsy. **Vet Clin Small Anim**, v.49, p.793-807, 2019.

MAGALHÃES, G.M., Silveira, A.C.T., MUNARI, D.P., ALESSI, A.C. Behavior of CD44 receptors in mammary tumors of dogs. **Open Journal of Veterinary Medicine**, v.2, p.8-51, 2012.

MAUÉS, T., ISRAEL, C.B., FERREIRA, M.L.G., FERREIRA, A.M.R. Uso do corante azul de metileno a 2% na localização do linfonodo axilar em cadelas (*Canis familiaris* – Linnaeus, 1758). **Brazilian Journal of Veterinary Research Animal Science**, São Paulo, v. 53, n. 1, p. 32-38, 2016.

MEI, C., XIN, L., LIU, Y., LIN, J., XIAN, H., ZHANG, X., HU, W., XIA, Z., WANG, H., LYU, Y. Establishment of a new cell line of canine mammary tumor CMT-1026. **Frontiers in Veterinary Science**, v.8, October, 2021.

MIYAKE, Y., YAMAMOTO, H., FUJIWARA, Y., OHUE, M., SUGITA, Y., TOMITA, N., SEKIMOTO, M., MATSUURA, N., SHIOZAKI, H., MONDEN, M. Extensive micrometastases to lymph nodes as a marker for rapid recurrence of colorectal

cancer: a study of lymphatic mapping. **Clinical Cancer Research**, v.7, p.1350-1357, 2001.

NICOLSON, G.; FIDLER, I. **Concepts y mecanismos relacionados com las metástasis del cáncer de mama**. In: BLAND, K. I.; COPERLAND, E. La Mama. Buenos Aires: Panamericana, 1993.

NOWIKIEWICZ, T.; ŚRUTEK, E.; ZEGARSKI, W. Application of immunohistochemistry for detection of metastases in sentinel lymph nodes of non-advanced breast cancer patients. **Polish Journal of Pathology**. v. 66, n. 1, p. 22-29 2015.

PAULINELLI, R.R., FREITAS-JUNIOR, R., RAHAL, R.M.S., OLIVEIRA, L.F.P., VILELA, M.H.T. MOREIRA, M.A.R., ALVES, K. L., PELEJA, M.B., RESENDE, T.C.C. A prospective randomized trial comparing patent blue and methylene blue for the detection of the sentinel lymph node in breast cancer patients. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.63, n.2, p. 118-123, 2017.

PAZ, W.A., PAIM, S.P., MELLO, G.L., RANGEL, K.K., CHRISTO, R.C., GONÇALVES, R., SILVA, M.E., BARROSO, A.A., SOUZA, A.F. Biopsia de linfonodo sentinela- Experiência clínica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.43, n.3, p.303-308, 2001.

PEREIRA, R.J., OLIVEIRA FILHO, R.S., ZULIANI, C.R., VIDEIRA, R.V.S, SIMÕES, M.M, ENOKIHARA, S., PINHEIRO, L.G.P. Solução de carvão ativado e corante vital para a biópsia de linfonodo sentinela em ratos. **Einstein**, v.6, n.4, p. 463-466, 2008.

PIATO, J.R.M., PINCERATO, K.M., GOMES, V.C.S., CARVALHO, F.M., PINHEIRO, W.S., BARACAT, E.C. Metástase oculta em linfonodo sentinela no câncer de mama em estádios iniciais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.9, p.432-436, 2008.

PINHEIRO, L.G.P., MORAES, M.O., SOARES, A.H., LOPES, A.J.T. NAGUÉRE, M.A.S.P., GONDIM, F.A.L., BRANDÃO, C.B., NASCIMENTO, D.C.H.N., SOARES, J.P.H. MENESES E SILVA, J.M. Estudo experimental de linfonodo

sentinela na mama da cadela com azul patente e Tecnécio Tc99m1. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.18, n.6, 2003.

PINHO, M. DE S. L. Imunohistoquímica: O Estudo da Biologia Molecular ao Alcance de Todos. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 25, n. 2, 2005.

QIU, S.Q., ZHANG, G.J., JANSEN, L., VRIES, J., SHRODER, C.P., VRIES, E.G.E., DAM, G.M.V. Evolution in sentinel lymph node biopsy in breast câncer. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 123, p.83-94, 2018.

QUADROS, L.G.A.; GEBRIM, L.H. A pesquisa do linfonodo sentinela para o câncer de mama na prática clínica do ginecologista brasileiro. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 3, p. 158-164, 2007.

QUEIROGA, F. L., LOPES, C. Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS. **Oeiras**, p. 183-190, 2002.

QUEIROGA, F. L., RAPOSO, T., CARVALHO, M.I., PRADA, J., PIRES, I. Canine mammary tumours as a model to study human breast cancer: most recent finding. **In vivo**, v.25, p. 455-466, 2011.

SCHIFFMAN, J.D., BREEN, M. Comparative oncology: whats dogs and other species can teach us about humans with cancer. **The Royal Society Publishing**, Jun, 2015.

SLEECKX, N., ROOSTER, H., KROEZE, E.V., GINNEKEN, C.V., BRANTEGEM, L.V. Canine Mammary tumours, an overview. **Reproduction in Domestic Animals**, v.46, p. 1112-1131, 2011.

SORENMO, K.U., KRISTIANSEN, V.M., COFONE, M.A., SHOFER, F.S., BREEN, A.M., LANGELAND, M., MONGIL, C.M., GRONDAHL, A.M., TEIGE, J., GOLDSCHMIDT, M.H., Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, p. 162-172, 2009.

SORENMO, K.U., WORLEY, D.R., GOLDSCHMIDT, M.H. **Tumors of the mammary gland.** In: WITHROW S J, VAIL D M & PAGE R L. Small Animal Clinical Oncology. 5ª ed. Editora Elsevier, p. 538-556, 2013

SUAMI, H., YAMASHITA S., SOTO-MIRANDA, M.A., CHANG, D.W. **Lymphatic Territories (Lymphosomes) in a Canine: An Animal Model for Investigation of Postoperative Lymphatic Alterations.** Plos One, v.8, 2013.

TURNER, R.R., OLLILA, D.W., KRASNE, D.L., GIULIANO, A.E. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis of breast carcinoma. **Annals of surgery**, v.226, n.3, p.271-278, 1997.

TUOHY, J.L., MILGRAM, J., WORLEY, D.R., DERNELL, W.S. A review of sentinel lymph node evaluation and the need for its incorporation into veterinary oncology. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, n.2, p. 81-91, 2009.

VALADARES, F.D., **Pesquisa do linfonodo sentinela em cadelas portadoras de tumor de mama.** (Tese mestrado)- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, p.43, 2015.

VALADARES, F.D., **O processo diagnóstico na abordagem das cadelas com tumor de mama atendidas no hospital veterinário da ufv: palpação linfonodal x pesquisa do linfonodo sentinela.** (Tese doutorado)- Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, p.53, 2017.

ZAHA, D.C., Significance of immunohistochemistry in breast cancer. **World J Clin Oncol**, v. 5, n.3, p.382-392, 2014.

6. REFERÊNCIAS

- BALASUBRAMANIAN, S.P., HARRISON, B.J. Systematic review and meta-analysis of sentinel node biopsy in thyroid cancer. **British Journal of Surgery**, v.98, p.334-344, 2011.
- BESERRA, H. E. O., GRANDI, F., DUFLOTH, R. M., PINHEIROS, L. G. P., MIOT, H.A., VEXENAT, S.C.O.R., ROCHA, N.S. Metastasis of mammary carcinoma in bitches: Evaluation of the sentinel lymph node technique. **Advanced in Breast Cancer Research**, v. 5, p. 58-65. 2016.
- BRANDI, A., LAINETTI, P.F., ELIAS, F., RODRIGUES, M.M.P., MORAES, L.F., LAUFER-AMORIM, R., CAMARGO, L.S., GOMES, C.O.M.S., FONSECA-ALVES, C.E. Firocoxib as a potential neoadjuvant treatment in canine patients with triple-negative mammary gland tumors. **Animals**, v.13, n.60, 2023.
- CHOCTEAU, F., ABADIE, J., LOUSSOUARN, D., NGUYEN, F., Proposal for a histological staging system of mammary carcinomas in dogs and cats. Part 1: canine mammary carcinomas. **Front. Vet. Sci.**, v.6, 2019.
- DOWLATSHAHI, K., FAN, M., ANDERSON, J.M., BLOOM, K.J. Occult metastases in sentinel nodes of 200 patientes with operable breast câncer. **Ann Surg Oncol**,v.8, n.8, p.675-681, 2001.
- GARTNER, F., GERALDES, M., CASSALI, G., REMA, A., SCHMITT, F. DNA measurement and immunohistochemical characterization of epithelial and mesenchymal cells in canine mixed mammary tumours: putative evidence for a common histogenesis. **The veterinary journal**, v.158, p.39-47, 1999.
- GARDNER, H.L., FENGER, J.M., LONDON, C.A. Dogs as a model for cancer. **Annu Rev Anim Biosci.**, v.4, p.199-222, 2016.
- GOLDSCHMIDT, M., PEÑA, L., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V. Classification and grading of canine mammary tumours. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p. 117-131, 2011.
- GONÇALVES, R.O., SANTOS, A.L.S.L., CHAGAS, J.D.R., CRESPIELHO, A.M., ROIER, E.C.R., LEITE, S.M.G., MORAES, R.F.F. Neoplasias mamárias em cadelas: um estudo estatístico para auxiliar no tratamento. **Pubvet**, v.14, n.5, p.1-7, 2020.

KASZAK, I., RUSZCZAK, A., KANAF, S., KACPRZAK, K., KRÓL, M., JURKA, P. Current biomarkers of canine mammary tumours. **Acta Vet Scand**, p. 60-66, 2018.

KOCH, C., KUSKE, A., JOOSE, S.U., YIGIT, G., SFLOMOS, G., THALER, S., SMIT, D.J., WERNER, S., BORGMANN, K., GÄRTNER, S., MOHAMMADI, P.M., BATTISTA, L., CAYREFOURCQ, L., ALTMÜLLER, J., RIESTER, G.S., RAITHATA, K., ZIBAT, A., GOY, Y., OTT, L., BARTKOWIAK, K., TAN, T.Z., ZHOU, Q., SPEICHER, M.R., MÜLLER, V., TOBIAS M.D., JÜCKER, M., THIERY, J.P., BRISKEN, C., RIETHDORF, S., PANABIÈRES, C.A., PANTEL, K., Characterization of circulating breast cancer cells with tumorigenic and metastatic capacity, **EMBO Mol Med**, v.12, n.9, 2020.

LIU, D., XIONG, H., ELLIS, A.E., NORTHRUP, N.C., JR RODRÍGUEZ, C.O., O'REGAN, R.M., DALTON, S., ZHAO, S., Molecular homology and difference between spontaneous canine mammary cancer and human breast cancer. **Cancer Res**, v.74, n.18, p.5045-5056, 2014.

MATOS, A.J.F., LOPES, C., CARVALHEIRA, J., SANTOS, M., RUTTEMAN, G.R., GÄRTNER, F., E-cadherin expression in canine malignant mammary tumours: relationship to other clinico-pathological variables, **J. Comp. Path.**, v.134, p.182-189, 2006.

MATOS, A.J.F., BAPTISTA, C.S., GÄRTNER, M.F., RUTTEMAN, G.R., Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: The need for standardized procedures, **The Veterinary Journal**, v.193, v.1, p.24-31, 2012.

MOBASHERI, A., CASSIDY, J. P., Biomarkers in veterinary medicine: Towards targeted, individualised therapies for companion animals. **The veterinary journal**, v.185, p.1-3, 2010.

PEÑA, L., GAMA, A., GOLDSCHMIDT, M.H., ABADIE, J., BENAZZI, C., CASTAGNARO, M., DÍEZ, L., GARTNER, F., HELLMÉN, E., KIUPEL, M., MILLÁN, Y., MILLER, M.A., NGUYEN, F., POLI, A., SARLI, G., ZAPPULLI, V., MULAS, J.M. Canine mammary tumors: A review and consensus of standard guidelines on epithelial and myoepithelial phenotype markers, HER2, and hormone receptor assessment using immunohistochemistry. **Veterinary Pathology**, v.51, n.1, p. 127-145, 2014.

PIATO, J.R.M., PINCERATO, K.M., GOMES, V.C.S., CARVALHO, F.M., PINHEIRO, W.S., BARACAT, E.C. Metástase oculta em linfonodo sentinela no

câncer de mama em estádios iniciais. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.30, n.9, p.432-436, 2008.

RANGEL, M.C., BERTOLETTE, D., CASTRO, N.P., KLAUZINSKA, M., CUTTITTA, F., SALOMON, D.S. Developmental signaling pathways regulating mammary stem cells and contributing to the etiology of triple-negative breast câncer. **Breast Cancer Res Treat.**, v.156, p.211-226, 2016.

SILVA, D.A.P. Estudo característico dos tumores mamários da cadela – Perspectivas e enquadramento clínico. (Tese mestrado)- Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Lisboa, p.119, 2016.

SORENMO, K.U., KRISTIANSEN, V.M., COFONE, M.A., SHOFRER, F.S., BREEN, A.M., LANGELAND, M., MONGIL, C.M., GRONDAHL, A.M., TEIGE, J., GOLDSCHMIDT, M.H., Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and Comparative Oncology*, v.7, p. 162-172, 2009.

SOULTANI, C., PATSIKAS, M.N., KARAYANNOPOULOU, M., JAKOVLJEVIC, S., CHRYSSOGONIDIS, I., PAPAZPGLOU, L., PAPAIOANNOU, N., PAPADOPOULOU, PAVLIDOU, K., ILIA, G.M., KAITZIS, D.G., ILIA, T.M., Assessment of sentinel lymph node metastasis in canine mammary gland tumours using computed tomographic indirect lymphography, **Vet. Radiol. Ultrasound**, v.0, n.0, p.1-10, 2016.

SPRANG, E.P.M.T., GRACANIN, A., MOL, J.A., Molecular signaling og progesterone, growth hormone, wnt, and HER in mammary glands of dogs, rodents, and humans: new treatment target identification. **Front Vet Sci.**, v.4. p. 53, 2017.

TURNER, R.R., OLLILA, D.W., KRASNE, D.L., GIULIANO, A.E. Histopathologic validation of the sentinel lymph node hypothesis of breast carcinoma. **Annals of surgery**, v.226, n.3, p.271-278, 1997.

VALDIVIA, G., ALONSO-DIEZ, Á., PÉREZ-ALENZA, D., PEÑA, L. From conventional to precision therapy in canine mammary cancer: A comprehensive review. **Frontiers in veterinary science**, v.8, 2021.

XU, X., ROBERTS, S.A., PASHA, T.L., ZHANG, P.J., Undesirable cytokeratin immunoreactivity of native nonepithelial cells in sentinel lymph nodes from

patients with breast carcinoma. **Arch Pathol Lab Med**, v. 124, p.1310-1313, 2000.

ZAHA, D.C., Significance of immunohistochemistry in breast cancer. **World J Clin Oncol**, v. 5, n.3, p.382-392, 2014.

ZENG, J., ALEXANDER, M.A., NIMEH, D., DARVISHIAN, F. A note of caution: Variable cytokeratin staining in sentinel node metástases. **Internacional Journal of Surgical Pathology**, v.23, n.7, p.549-552, 2015.