

DANIELLA MATOS DA SILVA

**ASPECTOS CLÍNICOS E HEMATOLÓGICOS DE CADELAS COM
NEOPLASIA MAMÁRIA**

CURITIBA

2012

DANIELLA MATOS DA SILVA



**ASPECTOS CLÍNICOS E HEMATOLÓGICOS DE CADELAS COM
NEOPLASIA MAMÁRIA**

**Monografia apresentada para conclusão do
Curso de Especialização Treinamento em
Serviço em Medicina Veterinária, área de
Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, do
Hospital Veterinário da Universidade
Federal do Paraná**

**Orientadora: Profa. Dra. Simone Domit
Guérios**

CURITIBA

2012

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	iii
LISTA DE ABREVIações E SIGLAS	iv
RESUMO	v
1. INTRODUÇÃO	06
1.1 OBJETIVO.....	06
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	06
3. METODOLOGIA	07
4. RESULTADOS	08
5. DISCUSSÃO	10
6. CONCLUSÕES.....	13
7. REFERÊNCIAS	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação do estadiamento clínico das neoplasias mamárias das cadelas estudadas

Tabela 2 - Classificação histológica das neoplasias mamárias de cadelas de acordo com o grau de malignidade correspondente e respectivo número de animais acometidos estudados

Tabela 3 - número de animais com neoplasia mamária benigna e maligna, de acordo com estadiamento da neoplasia

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CHGM: Concentração de hemoglobina globular média

Ht: Hematócrito

HV-UFPR: Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná

OMS: Organização Mundial da Saúde

TNM: Tumor, Linfonodo e Metástase

VGM: Volume globular médio

RESUMO

Os tumores mamários constituem uma das neoplasias mais prevalentes em cadelas, sendo geralmente malignos e mais frequentes em animais adultos a idosos, não castradas ou castradas após váriosaios, sem predisposição racial. As alterações laboratoriais relacionadas direta ou indiretamente ao processo neoplásico são pouco relatadas e não bem descritas em cadelas com neoplasia mamária. O objetivo deste estudo foi analisar as alterações hematológicas de 161 cadelas portadoras de neoplasias mamárias e sua correlação com o estadiamento e alterações clínicas da neoplasia. As principais alterações hematológicas encontradas foram anemia normocítica e normocrômica, e leucocitose neutrofílica, sendo ambas mais frequentes em cadelas com estadio avançado (III, IV ou V) da doença. Conclui-se que as alterações laboratoriais de anemia e leucocitose verificadas em cadelas com neoplasia mamária estão correlacionadas positivamente com o estadio avançado da neoplasia.

1. INTRODUÇÃO

As afecções oncológicas são cada vez mais freqüentes em cães, em conseqüência, entre outras razões, do aumento da longevidade dos animais desta espécie. As neoplasias mamárias são comuns em cadelas, constituindo grande parte da rotina de atendimentos clínicos e de cirurgias oncológicas em hospitais veterinários. O histórico do paciente, o exame físico, exames complementares e o diagnóstico histopatológico fundamentam a terapia a ser instituída. Muitas neoplasias afetam com mais freqüência animais de determinada idade, raça e sexo, sendo que estas informações auxiliam no diagnóstico. As alterações hematológicas destes pacientes são também ferramentas importantes para auxílio ao médico veterinário no tratamento dos animais, no entanto não há consenso sobre a relevância clínica e de prognóstico destas alterações em cães com neoplasia de mama. Neste contexto, o presente estudo objetiva avaliar dados de raça, idade, castração, estadiamento da neoplasia e alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária e se é possível estabelecer uma correlação entre as alterações hematológicas presentes e o estadiamento da neoplasia.

1.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste trabalho foi verificar a presença de alterações no hemograma de cadelas com neoplasia mamária, correlacionando-as com o estadiamento da doença.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

As neoplasias em cães e gatos têm aumentado substancialmente nos últimos anos assumindo grande importância clínica e epidemiológica. A maior longevidade desses animais proporcionada por fatores como melhora na nutrição e cuidados na prevenção e tratamento de doenças justificam o aumento da evidencia de neoplasias em animais de companhia (DE NARDI et al., 2002). Dentre os tumores espontâneos mais comuns em cães está a neoplasia mamária (SORENMO, 2003).

O papel dos hormônios sexuais no desenvolvimento destas neoplasias foi extensamente estudado e estabelecido. Esta hipótese é suportada pelo fato da incidência desses tumores aumentarem de forma pronunciada em cadelas não castradas ou quando a ovariectomia é efetuada após o 2º ciclo estral (QUEIROGA & LOPES, 2002; LANA et al., 2007; DE NARDI et al., 2009). Clinicamente observa-se um ou mais tumores palpáveis nas mamas, geralmente sem histórico de alterações sistêmicas como apatia, inapetência, febre e êmese (SORENMO et al., 2011).

Alterações hematológicas como anemia e trombocitopenia são relatadas em pacientes com câncer e, embora estas alterações sejam descritas na literatura veterinária, a incidência, prevalência e seu significado clínico nos animais com neoplasia são pobremente elucidados (CHILDRESS, 2012). Anemia e coagulopatias são causas de morbidade e mortalidade em seres humanos com câncer, com impacto sobre a progressão da doença e resposta à terapia antineoplásica. Dentre os pacientes humanos portadores de neoplasias em grau avançado, 50 a 70% apresentaram anemia (DIETL et al., 2007).

Quanto as alterações encontradas no leucograma de pacientes com câncer, acredita-se que estas tenham relação com a complexa associação do desenvolvimento neoplásico com o processo inflamatório, através da ativação de células do sistema imunológico e de células acessórias, como mastócitos e eosinófilos, tendo importante interação de mediadores inflamatórios e citocinas (THUN et al., 2004). No entanto, a literatura referente às alterações hematológicas em cães com neoplasia mamária é escassa e não há estudos que relacionam estas alterações com a apresentação clínica e avanço da doença.

3. METODOLOGIA

Foram incluídas no estudo 161 cadelas, de diferentes raças e idades, atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná (HV-UFPR) entre os anos de 2009 e 2012 por apresentarem neoplasia mamária. Foram excluídas do estudo cadelas que apresentaram doença concomitante à neoplasia, pacientes

submetidas a tratamento medicamentoso em prazo inferior a 30 dias ou animais vacinados em prazo inferior a quatro meses da data da consulta.

Durante a primeira consulta clínica das pacientes foi colhido sangue para realização de hemograma através de venopunção da jugular externa. Os valores utilizados como referência para caracterizar a anemia foram os descritos por FELDMAN et al. (2000). O grau de anemia foi classificado pelo valor do hematócrito (Ht), onde percentuais entre 30 e 37% indicaram anemia leve, entre 20 e 29% anemia moderada, entre 13 e 19% anemia severa e abaixo de 13% anemia muito severa. A presença de policromasia nas lâminas de esfregaço sanguíneo foi utilizada para classificar a anemia como regenerativa ou não regenerativa, considerando-se anemia não regenerativa quando o grau de policromasia foi 0 (nenhum), ou raro +1 (HODGES et al., 2011). Os índices hematimétricos de volume globular médio (VGM) e concentração de hemoglobina globular média (CHGM) foram utilizados para classificar a anemia em normocítica e normocrômica. Para pesquisa de metástase e avaliação de doenças concomitantes à neoplasia mamária, as pacientes foram submetidas à radiografia torácica, em três exposições, radiografia de membros em casos de edema ou alterações osteoarticulares e ultrassonografia abdominal exploratória. Em todas as pacientes o tecido mamário e os linfonodos regionais foram removidos cirurgicamente e submetidos à avaliação histopatológica segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) (MEUTEN, 2002). Na presença de nódulos múltiplos foi considerado o de maior malignidade. O estadiamento das pacientes seguiu a classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase), proposto pela OMS (tabela 1).

As alterações hematológicas foram correlacionadas com o estadiamento da neoplasia através da aplicação do Teste Exato de Fisher, com significância de $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

A idade média das cadelas incluídas no estudo foi de 10,1 anos (5 a 17). Os animais de pequeno porte (até 10kg) representaram 41% das pacientes (66/161), sendo a raça poodle a mais prevalente (35/66). Os de médio porte (10-25kg)

representaram 26% (42/161) e os de grande porte (mais de 25kg) 33% (53/161). Dentre as pacientes do estudo 90,1% (145/161) eram sexualmente intactas e 9,9% (16/161) foram submetidas a castração tardia (após o segundo estro).

As neoplasias mamárias malignas foram mais prevalentes que as benignas, correspondendo a 87% (140/161) dos casos. A tabela 2 apresenta a classificação histopatológica das cadelas com neoplasia mamária, com os respectivos números de animais acometidos.

O presente estudo observou 47% (76/161) dos casos diagnosticados nos estádios I (n=53) e II (n=23) e 53% (85/161) diagnosticadas em estádios mais avançados (III n=51, IV n=26 e V n=8). Todas as pacientes com neoplasia benigna se encontravam nos estádios iniciais (I=18/21 e II =3/21). Sessenta por cento (85/140) das pacientes com neoplasia mamária maligna foram diagnosticadas em estádios mais avançados da doença (III n=51, IV n=26 e V n=8). O número de casos de animais com neoplasia mamária benigna e maligna de acordo com o estadiamento da doença encontra-se na tabela 3.

Ao exame físico constatou-se em 95% (153/161) dos casos a presença de dois ou mais nódulos em mamas, sendo que os nódulos únicos foram observados em oito pacientes com estadio I (5 casos benignos e 3 malignos). Todas as pacientes do estadio IV apresentavam metástase em linfonodos regionais e as do estadio V foram diagnosticadas com metástase pulmonar.

Alterações no hemograma foram observadas em 24,2% (39/161), das pacientes sendo 18 animais com alterações no eritrograma, 30 no leucograma e nove em ambos. A análise do eritrograma revelou 18 (11,2%) pacientes com anemia normocítica e normocrômica, não regenerativa. A anemia foi mais prevalente e classificada como moderada (média Ht = 29%) nos animais em estádios mais avançados, III, IV e V, (14/18) quando comparado aos de estádios I e II (4/18), que tiveram a anemia classificada como leve (média Ht=34%). O presente estudo revelou correlação positiva entre anemia e o avanço da doença (estadio III, IV e V; Teste Exato de Fischer P=0,02).

A análise do leucograma revelou leucocitose neutrofílica em 18,6% (30/161) das pacientes. No estadio I e II oito pacientes (n=76) apresentaram leucocitose e 22 nos estadios III, IV e V (n=85). Foi observada correlação positiva entre leucocitose e a progressão da doença (Teste Exato de Fisher; $P=0,01$).

A presença de neutrofilia com desvio a esquerda ocorreu em 43% dos animais com leucocitose (13/30), sendo 10 em estadios avançados (III, IV e V) e três em estadio I e II. A neurofilia com desvio a esquerda não revelou correlação positiva com a progressão da doença ($P>0,05$, Teste Exato de Fisher). Considerando-se apenas os pacientes com leucocitose, 30% (9/30) apresentaram monocitose, sendo dois casos dentro do estadio I e II e sete dentro do estádio III, IV e V, não sendo observada diferença entre os grupos ($P>0,05$, Teste Exato de Fisher).

As plaquetas estavam alteradas em apenas dois animais sendo um caso de trombocitopenia e um de trombocitose.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou presença de anemia e inflamação, confirmada pelo leucograma, nos estadios mais avançados o que indica progressão da doença e pior prognóstico.

A anemia verificada em pacientes com neoplasia pode ter causas multifatoriais por efeito direto do crescimento tumoral ou por síndromes paraneoplásicas (KRUTH & CARTER, 1990; MANGIERI, 2009;). A diminuição da eritropoese pode ocorrer devido à inflamação, infiltração neoplásica ou fibrose na medula óssea, síntese de fatores mielotóxicos (estrogênios, por exemplo) e apoptose (BARIBEAULT & AUERBACH 2011; CALABRICH & KATZ 2011; PRABHASH et al., 2011). A anemia observada neste estudo foi leve a moderada, normocítica e normocrômica tipicamente caracterizada como anemia de doença crônica e observada em pacientes humanos com câncer (DUNST et al., 2008). O presente estudo não relacionou a anemia com inflamação devido a poucos animais apresentarem alterações concomitantes no

eritrograma e leucograma. Futuros estudos são necessários para verificar o papel da inflamação em cães anêmicos com neoplasia mamária.

A prevalência e relevância clínica da presença de anemia em cães com neoplasia mamária é desconhecida e pobremente reportada (MILLER et al., 2009; CHILDRESS, 2012;). Entretanto, em pacientes humanos com câncer de mama existe uma alta incidência de anemia (KIRSHNER et al., 2004; LEONARD et al., 2005). Cães com tumores sólidos como osteossarcoma e mastocitoma tem uma baixa incidência de anemia no momento do diagnóstico (TAKAHASHI et al., 2000; ENDICOOT et al., 2007), corroborando com a pequena porcentagem de cães anêmicos com neoplasia mamária do presente estudo.

Apesar de apenas 11,2% das pacientes deste estudo apresentarem anemia, o fato de ocorrer correlação positiva entre esta alteração hematológica e o avanço do estadio da neoplasia mamária sugere que a avaliação do hemograma pode ser usada como ferramenta de determinação do prognóstico da doença.

Na oncologia veterinária a anemia vem sendo associada com qualidade de vida, eficiência de tratamento e prognóstico de cães com hemangiossarcoma, leucemia, linfoma em estadio avançado e mieloma múltiplo (MILLER et al., 2009). No presente estudo, todos os animais foram levados para avaliação médico veterinária por apresentarem nódulos nas mamas, sem outras alterações clínicas notadas pelos seus proprietários, no entanto a relação com o maior estadio da doença sugere maiores estudos sobre o impacto da anemia na qualidade de vida destes animais (CHILDRESS, 2012). Os fatores que mais contribuem para eutanásia em cães são anorexia, perda de peso e intolerância ao exercício (OYAMA et al., 2008), condições clínicas que podem ser observadas em pacientes anêmicos reforçando a observação desta em cães com neoplasia.

A leucocitose por neutrofilia geralmente é atribuída à inflamação aguda ou crônica, comumente relacionada a tecidos tumorais com áreas de necrose, podendo ainda estar associada ao estresse. A leucocitose neutrofílica verificada no presente estudo provavelmente reflete uma condição inflamatória decorrente da neoplasia (CHILDRESS, 2012) e sua correlação com o avanço do estadio da doença, verificado

neste estudo, não está bem descrita na literatura, mas sugere que a cronicidade da neoplasia desenvolve uma resposta inflamatória sistêmica e acarreta em pior prognóstico. A monocitose é característica de processos inflamatórios crônicos e o aumento moderado no número de monócitos pode ser visto em neoplasia, sobretudo em pacientes com neofomações com áreas de necrose, podendo ou não estar associada a quadros de neutrofilia (CHILDRESS, 2012), assim como observamos no presente trabalho. Neste estudo, a monocitose associada à neutrofilia foi uma alteração hematológica presente, porém sem correlação com o estadiamento da neoplasia mamária.

A destruição plaquetária imunomediada é a causa mais freqüente de trombocitopenia secundária em pacientes com câncer. Aproximadamente 36% dos cães com tumores sólidos costumam apresentar trombocitopenia durante o diagnóstico (CHILDRESS, 2012). Neste estudo, a baixa prevalência de alterações plaquetárias mostrou não ser relevante em cadelas portadoras de neoplasias mamárias.

Estudos futuros deverão abordar a epidemiologia e impacto clínico das anormalidades hematológicas verificadas em cadelas com neoplasia mamária, a fim de determinar a importância de intervenção terapêutica para corrigi-las e sua influência no prognóstico da doença.

Neste estudo, os tumores encontrados apresentaram diagnóstico histológico maligno em proporção maior do que o relatado por trabalhos recentes brasileiros (OLIVEIRA FILHO et al. 2010; RIBAS et al. 2012;) embora o diagnóstico de metástase a distância foi inferior a 25%, relatado na literatura atual (DE NARDI et al., 2002; DE NARDI et al., 2009; RIBAS et al., 2012). Estes achados provavelmente se devem ao fato das neoplasias mamárias em cadelas com diagnóstico histológico de malignidade nem sempre se comportarem clinicamente de forma maligna. Neste trabalho foi observado que 24,3% (34/140) das pacientes com classificação histológica maligna apresentaram estadio III e IV, metástase em linfonodo regional e a distância respectivamente, e 75,7% (106/140) não apresentaram invasão tumoral e metástase o que é característica de tumores com comportamento benigno. Outro fator importante a ser considerado é que a classificação TNM utilizada no estadiamento de

pacientes na oncologia veterinária provem da medicina, onde não há uma variação tão expressiva entre os indivíduos. Acredita-se que um tumor mamário maligno pequeno num cão de pequeno porte possa ter comportamento clínico diferente que um mesmo tumor maligno pequeno num cão de grande porte, devido a menor proporção deste em relação à área de superfície corpórea do animal.

Tumores mamários pequenos geralmente são benignos histologicamente, quando comparados a tumores maiores (SORENMO et al., 2009). No entanto, a pequena porcentagem de pacientes com nódulos únicos em estadio I e a maioria de tumores mamários malignos verificados neste estudo reforça a ideia de que tumores menores que 3 cm podem apresentar comportamento agressivo (RIBAS et al., 2012), exigindo cautela diagnóstica.

A idade é considerada um dos mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de tumores mamários em animais de companhia. A idade média das pacientes deste estudo, animais adultos a idosos, e o fato da maioria dos animais não serem castrados corroboram com o relatado na literatura (MOTTA, 2008; OLIVEIRA FILHO et al., 2010; SORENMO, et al., 2011).

Embora não exista uma predisposição racial evidente para o desenvolvimento de neoplasias mamárias (QUEIROGA & LOPES, 2002), dentre os cães com raças definidas, alguns trabalhos demonstram maior número de casos em poodles (SONTAS et al., 2009; OLIVEIRA FILHO et al., 2010), como verificado no presente estudo. No entanto, a discussão da prevalência de raças mais acometidas fica limitada quando não se conhece a população total de cães da área de estudo (OLIVEIRA FILHO et al., 2010).

6. CONCLUSÕES

A anemia normocítica e normocrômica, não regenerativa e a leucocitose neutrofílica, são as alterações hematológicas mais frequentes apresentadas por cadelas com neoplasia mamária e estão correlacionadas positivamente com o avanço do estadio da neoplasia.

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADIAMENTO CLÍNICO DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS DAS CADELAS ESTUDADAS.

Estadiamento	Apresentação Tumoral	
I	T ₁ , N ₀ , M ₀	T ₁ : tumor < 3 cm ø
II	T ₂ , N ₀ , M ₀	T ₂ : tumor entre 3 e 5 cm ø
III	T ₃ , N ₀ , M ₀	T ₃ : tumor > 5 cm ø
IV	Qualquer T, N ₁ , M ₀	N ₁ : Linfonodo regional com envolvimento neoplásico
V	Qualquer T, Qualquer N, M ₁	M ₁ : presença de metástases à distância

¹T= tumor/ ² N= linfonodo regional / ³ M= metástase. FONTE: ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE

TABELA 2 – CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS DE CADELAS DE ACORDO COM O GRAU DE MALIGNIDADE CORRESPONDENTE E RESPECTIVO NÚMERO DE ANIMAIS ACOMETIDOS ESTUDADOS

Classificação Histopatológica	Número de casos
1.Tumores Malignos	140
Adenocarcinoma Papilífero Cístico	33
Adenocarcinoma Papilífero	22
Adenocarcinoma Complexo	22
Adenocarcinoma Simples	16
Adenocarcinoma Papilífero Cístico com Áreas de Tumor Misto	16
Adenocarcinoma Sólido	10
Adenocarcinoma Complexo com Áreas de Tumor misto	9
Adenocarcinoma Tubular	6
Carcinoma Anaplásico	2
Carcinoma Esquiroso	1
Carcinoma com diferenciação Escamosa	1
Tumor misto	1
Carcinossarcoma	1
2.Tumores Benignos	21
Tumor Misto Benigno	10
Adenoma Simples	4
Adenoma Complexo	3

Fibroadenoma	2
Adenoma Papilífero	1
Adenoma Cístico	1
Total	161

TABELA 3 – NÚMERO DE ANIMAIS COM NEOPLASIA MAMÁRIA BENIGNA E MALIGNA, DE ACORDO COM ESTADIAMENTO DA NEOPLASIA

Estadiamento	Tumores benignos	Tumores malignos	Total de casos por estadiamento
I	18	35	53
II	3	20	23
III	0	51	51
IV	0	26	26
V	0	8	8
Total	21	140	

7. REFERÊNCIAS

BARIBEAULT, D.; AUERBACH, M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v.68, n.10, p.S4-S14,2011.

CALABRICH, A.; KATZ, A. Management of anemia in cancer patients. **Future Oncology**, v.7, n.4, p.507-517, 2011.

CHILDRESS, M.O. Hematologic Abnormalities in the Small Animal Cancer Patient. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v.42, n.1, p.123-155, 2012.

DE NARDI, A. B.; RODASKI, S.; SOUZA, R. S.; COSTA, T. A.; MACEDO, T. R.; RODIGHERI, S. M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C. H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v. 7, n. 2, p.15-26, 2002.

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

DIETL, B.; MARIENHAGEN, J.; SCHÄFE, C.; KÖLBL, O. The Prognostic Value of Anaemia at Different Treatment Times in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated with Surgery and Postoperative Radiotherapy. **Clinical Oncology**, v. 19, n.4, p. 228-233, 2007.

DUNST, J.; KUHN, T.; STRAUSS, H.G.; KRAUSE, U.; PELZ, T.; KOELBL, H.; HAENSGEN, G. Anemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v.56, n.3, p.778-787, 2003.

ENDICOTT, M.M.; CHARNEY, S.C.; MCKNIGHT, J.A.; LOAR, A.S.; BARGER, A.M.; BERGMAN, P.J. Clinicopathological findings and results of bone marrow aspiration in dogs with cutaneous mast cell tumours: 157 cases (1999-2002). **Veterinary Comparative Oncology**, v.5, n.1, p.31-37, 2007.

FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Veterinary Hematology**. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1344p, 2000.

HODGES, J.; CHRISTOPHER, M. M. Diagnostic accuracy of using erythrocyte indices and polychromasia to identify regenerative anemia in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.238, n.11, p.1452-1458, 2011.

KIRSHNER, J.; HATCH, M.; HENNESSY, D. D.; FRIDMAN, M.; TANNOUS, R.E. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. **Oncologist**, v.9, n.1, p.25-32, 2004.

KRUTH, S.A.; CARTER, R.F. Laboratory abnormalities in patients with cancer. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 20, n.4, p.897-917, 1990.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the Mammary Gland. IN: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. **Small Animal Clinical Oncology**. Saunders Elsevier, St. Louis, p.619-636, 2007.

LEONARD, R. C.; UNTCH, M.; VON KOCH, F. Management of anaemia in patients with breast cancer: role of epoetin. **Annals of Oncology**, v.16, n.5, p.817-824, 2005.

MANGIERI, J. Síndromes Paraneoplásicas. IN: DALECK, C.R.; DE NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos, Roca**. Roca, São Paulo, p.238-249, 2009.

MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. Wiley-Blackwell, Iowa, 788p, 2002.

MILLER, A. G.; MORLEY, P. S.; RAO, S.; AVERY, A.C.; LANA, S.E.; OLVER, C.S. Anemia is associated with decreased survival time in dogs with lymphoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.23, n.1 p.116-122, 2009.

MOTTA, F.R. **Imunorreatividade da prostaglantina E₂ relacionada à classificação histológica, estadiamento clínico e prognóstico de neoplasias mamárias em cadelas**. Dissertação (Mestrado em Cirurgia Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista. Jaboticabal/SP, 2008.

OLIVEIRA FILHO, J. C.; KOMMERS, G. D.; MASUDA, E. K.; MARQUES, B. M. F. P. P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S. L. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n.2, p.177-185, 2010.

OYAMA, M. A.; RUSH, J. E.; O'SULLIVAN, M. L.; WILLIAMS, R.M.; ROZANSKI, E.A.; PETRIE, J.; SLEEPER, M.M.; BROWN, D.C. Perceptions and priorities of owners of dogs with heart disease regarding quality versus quantity of life for their pets. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.233, n.1 p.104-108, 2008.

PRABHASH, K.; NAG, S.; PATIL, S.; PARIKH, P.M. Optimising management of cancer related anemia. **Indian Journal of Cancer**, v.48, n.1, p.1-10, 2011.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – Novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias [Proceedings of the Veterinary Sciences Congress], SPCV, Oeiras, p. 183-190, 2002.

RIBAS, C.R.; DORNBUSCH, P.T.; DE FARIA, M.R.; WOUK, A.F.P. de F.; CIRIO, S.M. Alterações clínicas relevantes em cadelas com neoplasias mamárias estadiadas. **Archives of Veterinary Science**, v.17, n.1, p.60-68, 2012.

SONTAS, B.H.; OZYOGURTCU, H.; GUREL, A.; EKICI, H. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. **Archivos de Medicina Veterinária**, v.41, n.1 p.53-59, 2009.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, 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. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.85-97, 2011.

SORENMO, M.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 Comparative Oncology**. v 7, n.3, p.162-172, 2009.

TAKAHASHI, T.; KADOSAWA, T.; NAGASE, M.; MATSUNAGA, S.; MOCHIZUKI, M.; NISHIMURA, R.; SASAKI, N. Visceral mast cell tumors in dogs: 10 cases (1982-1997). **J Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.216, n.2, p.222-226, 2000.

THUN, M. J.; HENLEY, S. J.; GANSLER, T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective. **Novartis Found Symp.**, v. 256, p. 6-21, 2004.