

CARCINOMA INFLAMATÓRIO MAMÁRIO CANINO – REVISÃO DE LITERATURA

[*Canine inflammatory mammary carcinoma - Review*]

Simone Scarpin de Sá¹, Cláudia Sampaio Fonseca Repetti²

¹ Médica Veterinária, Residente R1 da Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais da Universidade de Marília – UNIMAR. Av. Higyno Muzzi Filho, 1001. Campus Universitário. CEP: 17525-902. Marília, São Paulo.

² Médica Veterinária, Docente do curso de Medicina Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias da UNIMAR. Av. Higyno Muzzi Filho, 1001. Campus Universitário. CEP: 17525-902. Marília – São Paulo.

RESUMO - O carcinoma inflamatório mamário (CIM) é um tumor altamente agressivo que acomete mulheres e cadelas, caracterizado por doença progressiva e com alta taxa de mortalidade. Os cães acometidos por CIM apresentam as glândulas mamárias difusamente edemaciadas com pouca demarcação entre os tecidos tornando a região firme, sob forma de placas, quente e dolorosa à palpação com possível espessamento de pele e secreção sero-sanguinolenta. Sua etiologia ainda é desconhecida embora a literatura mencione que fatores genéticos, nutricionais e ambientais podem estar correlacionados ao desenvolvimento dos tumores de mama. Devido à existência de poucos relatos sobre CIM na medicina veterinária e pelo aumento na casuística de cadelas portadoras de tal enfermidade objetiva-se, com este trabalho, fazer uma revisão sobre o CIM em cadelas, enfocando principalmente os aspectos relacionados às opções de conduta terapêutica numa tentativa de melhorar a qualidade de vida do paciente, assim como o prognóstico da doença.

Palavras-Chave: Oncologia, neoplasia mamária, cadela.

ABSTRACT - The inflammatory mammary carcinoma (IMC) is a highly aggressive tumor in women and bitches, being characterized by progressive disease with a high mortality rate. Dogs with IMC present diffuse mammary gland edema with bland marking between the tissues resulting in firm plaque, warm and painful to palpation with possible skin thickening and serum-hemorrhagic secretion. Its causes are still unknown even though literature mentions that genetic, nutritional and environmental factors can be correlated to the development of mammary tumors. Due to existence of few reports about IMC in veterinary medicine and to increasing number of cases of female carriers of such disease, the objective of this paper is to review IMC in bitches focusing especially on the aspects relating to therapeutic conduct options in an attempt to improve patients' life quality as well as prognosis of the disease.

Keywords: Oncology, mammary neoplasm, bitches.

INTRODUÇÃO

Os estudos dos tumores de mama de fêmeas caninas e felinas têm aumentado consideravelmente devido às semelhanças em alguns aspectos com os tumores da mama que acometem a mulher, sendo importantes aliados na compreensão dos mesmos, e também pela alta frequência com que surgem na clínica de animais de companhia (Silva, 2006).

Os tumores de mama representam aproximadamente 70% de todas as neoplasias na fêmea canina, sendo que 50% destas são malignas

(De Nardi, 2002; Merlo, 2008; Green, 2009). O carcinoma inflamatório mamário (CIM) é um tumor altamente agressivo que acomete mulheres e cadelas, caracterizado por doença progressiva e com alta taxa de mortalidade (Marconato et al., 2009). Clinicamente, animais acometidos apresentam sinais sistêmicos característicos de um processo inflamatório e, frequentemente, o tumor não é evidente (Pérez-Alenza et al., 2004). Sua evolução é rápida, com alto poder metastático e pouca responsividade ao tratamento (De M Souza et al., 2009).

Devido à existência de poucos relatos sobre CIM na medicina veterinária e pelo aumento na casuística de cadelas portadoras de tal enfermidade objetivase, com este trabalho, fazer uma revisão sobre o CIM em cadelas, enfocando principalmente os aspectos relacionados às opções de conduta terapêutica numa tentativa de melhorar a qualidade de vida do paciente, assim como o prognóstico da doença.

REVISÃO DE LITERATURA

O Carcinoma Inflamatório Mamário (CIM) é um subtipo raro de tumor das glândulas mamárias, altamente agressivo que ocorre espontaneamente em mulheres e cadelas (Peña et al., 2003). A doença em cadelas foi descrita pela primeira vez em 1983 (Susaneck et al., 1983), no entanto, já existem relatos de gatas com a mesma sintomatologia de CIM (Pérez-Alenza et al., 2004).

Dentre as neoplasias mamárias malignas, a frequência de aparecimento do CIM na mulher é de 1% a 4% (Brun et al., 1988). Em relação às cadelas, não existem dados relativos à sua frequência, embora se acredite que o percentual de acometimento não ultrapasse os 4% (Castellano & Idiart, 1994). Pérez-Alenza et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo entre 1995 a 1999 e constataram que a incidência de CIM foi de 7,6% dentre as cadelas diagnosticadas com displasias ou tumores mamários.

ETIOLOGIA

Sua etiologia ainda é desconhecida embora a literatura mencione que fatores genéticos, nutricionais e ambientais podem estar correlacionados ao desenvolvimento dos tumores de mama (Bentubo et al., 2006; Bergman, 2007).

Os hormônios esteróides sexuais femininos, principalmente o estrógeno, desempenham papel fundamental na carcinogênese mamária em mamíferos, incluindo as cadelas (Fonseca & Daleck, 2000; Silva et al., 2004). O estrógeno e a progesterona atravessam a membrana celular por processo passivo e ligam-se a receptores específicos no citoplasma da célula alvo do tumor. O complexo esteróide-receptor formado move-se em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, RNA ribossômico e síntese protéica, alterando a função normal da célula (Johnston, 1998; Fonseca &

Daleck, 2000). Peña et al. (2003) sugerem que estes mecanismos endócrinos também podem estar envolvidos no desenvolvimento do CIM canino devido a altas concentrações encontradas de hormônios esteróides no parênquima mamário neoplásico e da expressão imunohistoquímica de P450scc (enzima mitocondrial que catalisa a conversão do colesterol em pregnenolona, iniciando a cascata esteroidogênica) em comparação com o perfil determinado para tecidos mamários normais, benignos, malignos não inflamatórios e displasias. A responsividade endócrina das células do CIM é identificada pela presença de receptores de estrógeno (ER) e progesterona (PR).

A cicloxigenase-2 (COX-2) é uma enzima conversora do ácido araquidônico em prostaglandina, um mediador lipídico que está envolvido em vários processos fisiológicos e patológicos inclusive a carcinogênese (Doré et al., 2003; Heller et al., 2005; Brunelle et al., 2006). A COX-2 é considerada uma enzima indutora, pois precisa ser estimulada por diferentes agonistas para ser detectável nos tecidos. Seu principal metabólito é a PGE₂, que promove mitose nas células epiteliais mamárias, estando em nível elevado em alguns tumores mamários caninos. Os efeitos da PGE₂ na proliferação celular, apoptose e angiogênese contribuem para a tumorigênese (Brunelle et al., 2006).

Condições celulares, tais como hipóxia, citocinas (Interleucina 6), oncogenes e fator de crescimento vascular endotelial levam ao aumento da expressão de COX-2 (Heller et al., 2005). A COX-2 tem sido associada com a inibição da apoptose em diferentes tipos celulares, mecanismo pelo qual também poderia contribuir para a proliferação celular (Brunelle et al., 2006). Kirkpatrick et al. (2001) encontraram significativa correlação entre COX-2 e o fator de crescimento vascular em amostras teciduais de câncer de mama invasivo. Esses efeitos da COX-2 e dos derivados da prostaglandina como proliferação celular, inibição da apoptose e crescimento vascular contribuem para a carcinogênese (Heller et al., 2005). Em estudo com camundongos transgênicos, os autores demonstraram que a superexpressão da COX-2 nas células mamárias por si foi suficiente para causar a formação do tumor de mama (Liu et al., 2001). Doré et al. (2003) demonstraram que a COX-2 também é expressa em proporção significativa em tumores mamários caninos. Quanto mais indiferenciado for o tumor, maior será a intensidade e frequência da expressão de COX-2 quando comparadas aos tumores bem diferenciados (Heller

et al., 2005). Queiroga et al. (2005) e Selmi et al. (2007) relataram altos níveis de COX-2 em CIM possibilitando novos estudos de terapêutica para este tipo especial de tumor mamário em mulheres e cadelas.

SINTOMATOLOGIA

Os cães acometidos por CIM apresentam as glândulas mamárias difusamente edemaciadas com pouca demarcação entre os tecidos (Withrow & Macewen, 1989; Silva, 2006) tornando a região firme, sob forma de placas, quente e dolorosa à palpação (Pérez-Alenza et al., 2004) com possível espessamento de pele e secreção sero-sanguinolenta (Gomes et al., 2006). Pode envolver toda ou parte da cadeia mamária, podendo ser unilateral ou bilateral (Withrow & Macewen, 1989). Alguns desses sinais clínicos podem ser confundidos com outras afecções, devendo ser feito diagnóstico diferencial de mastite (que é mais localizado e usualmente ocorre após o estro, desmame ou pseudociese), abscesso mamário ou dermatite (Withrow & Macewen, 1989; Gomes et al., 2006; Silva, 2006). Outros sintomas incluem anorexia, fraqueza generalizada, perda de peso, edema de membros e claudicação (Pérez-Alenza et al., 2001).

Os carcinomas inflamatórios possuem alto poder metastático disseminando primeiramente para os linfonodos inguinais e íliacos internos (De Nardi et al., 2008). O enfartamento dos linfonodos regionais é facilmente identificado por inspeção e palpação dos mesmos e, devido à invasão tumoral sobre os vasos linfáticos aferentes, os animais acometidos apresentam edema em um ou mais membros levando à hipofunção dos mesmos (Bentubo et al., 2006). Outros locais de metástases incluem os pulmões, o fígado, os rins e, com menor frequência, os ossos (De Nardi et al., 2008).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é obtido pelo histórico de rápido e difuso crescimento tumoral e pelos sinais clínicos como acometimento das mamas, eritema local, dor, hematoma de pele e edema dos membros secundário à oclusão dos vasos linfáticos (Bergman, 2007; De Nardi et al., 2008). Radiografias torácicas devem ser tiradas para exclusão de metástase em pulmões e em linfonodos esternais (Withrow & Macewen, 1989).

O coagulograma está indicado em cães com CIM devido a ocorrência simultânea da coagulação intravascular disseminada (Withrow & Macewen, 1989; De Nardi et al., 2008) atribuído a fatores desencadeantes como produção de fator tecidual (tromboplastina) sem estímulo prévio necessário como ocorre nas células normais, produção de substâncias pró-coagulantes, produção de fatores teciduais e depósito de fibrina e plaquetas pelas células neoplásicas (Bentubo et al., 2006; Mangieri, 2008). A maioria dos pacientes oncológicos apresenta CID crônica assintomática apresentando achados laboratoriais compatíveis como trombocitopenia, prolongamento de tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio diminuído, presença de esquistócitos e anemia, mesmo não manifestando quadro hemorrágico espontâneo (Mangieri, 2008).

O exame citológico é sempre recomendado em casos de neoplasias mamárias, pois permite a diferenciação dos processos inflamatórios e de outras neoplasias que podem ocorrer próximas à mama (De Nardi et al., 2008). As amostras obtidas por citologia aspirativa por agulha fina (CAAF), em animais com CIM, revelam intenso processo inflamatório composto de neutrófilos e linfócitos e presença de grandes células epiteliais isoladas ou agrupadas com características citológicas de malignidade (Zuccari et al., 2001; Pérez-Alenza et al., 2004). Entretanto, o diagnóstico só poderá ser definitivo por meio de biopsia incisional e exame histopatológico (Withrow & Macewen, 1989; De Nardi et al., 2008).

O termo carcinoma inflamatório tem sido usado para descrever carcinomas indiferenciados com obstrução linfática. Histologicamente estes tumores possuem extensa infiltração de células inflamatórias, compostos por grandes células pleomórficas com núcleos bizarros ricos em cromatina e células epiteliais anaplásicas nos linfonodos regionais (Gomes et al., 2006). Semelhante ao que ocorre nas mulheres, o CIM nas cadelas pode estar associado a vários outros tipos de carcinomas que também acometem as mamas sendo o adenocarcinoma o mais observado nesses casos (Bentubo et al., 2006).

A presença de êmbolos neoplásicos em vasos linfáticos da derme é um critério histopatológico para confirmar o CIM. Porém, quando esses êmbolos são identificados e o paciente não possui sinais clínicos da doença, o tumor é classificado como carcinoma inflamatório oculto que

frequentemente precede o CIM. Foram descritos dois tipos de CIM: primário onde há ausência prévia do tumor mamário; e secundário que surge após a excisão cirúrgica do tumor mamário maligno (Pérez-Alenza et al., 2004).

A ocorrência de CIM é geralmente na fase lútea do ciclo estral e terapia prévia com progestágenos está normalmente associada com pior curso clínico do tumor e maior evidência de malignidade observada ao exame histopatológico (Peña et al., 2003). Os mesmos autores demonstraram, através da técnica de radioimunoensaio, níveis elevados de hormônios esteróides (progesterona, 17β -estradiol) em alíquotas obtidas de sobrenadante de tecido mamário homogeneizado de CIM quando comparadas com glândulas mamárias normais, tumores benignos e malignos não inflamatórios além de evidências histopatológicas que indicam secreção lipídica, possivelmente, esteróides.

TRATAMENTO

O tratamento de escolha para neoplasias mamárias é a excisão cirúrgica exceto quando há CIM (Withrow & Macewen, 1989; De Nardi, 2002; Silva, 2006), pois se trata de um tumor extremamente invasivo promovendo rápida disseminação. Quando realizada a exérese tumoral, as recidivas tendem a aparecer em poucas semanas ou meses. Além do mais, esses animais podem desenvolver síndromes paraneoplásicas, sendo a mais comum a coagulação intravascular disseminada (CID) manifestada por hemorragia excessiva durante a cirurgia (Withrow & Macewen, 1989).

A excisão cirúrgica para cadelas com CIM geralmente não é indicada (Lana et al., 2007), devido ao intenso envolvimento cutâneo e coagulopatia associada (Susaneck et al., 1983).

Marconato et al. (2009) observaram que cadelas com CIM submetidas à mastectomia seguido de tratamento médico (administração de piroxicam e/ou quimioterápicos) tiveram maior sobrevida comparado àquelas que foram submetidas somente ao tratamento médico. Sugeriram que cães com envolvimento cutâneo limitado, ausência de metástase pulmonar e parâmetros normais de coagulação são candidatos para essa modalidade de tratamento. Pela dificuldade em realizar a cirurgia obtendo-se margens de segurança adequadas, os autores recomendam protocolo adjuvante de quimioterapia para controle da doença local e metástases.

Animais com CIM submetidos à mastectomia podem apresentar complicações pós-cirúrgicas como eritema, ulceração de pele, intensa reação inflamatória, deiscência de pontos e incompleta cicatrização após a cirurgia (Pérez-Alenza et al., 2004). De acordo com Pérez-Alenza et al. (2004) esses sinais são mais evidentes em gatas em comparação às cadelas.

Em estudo realizado por Brun et al. (1988) em mulheres com carcinoma inflamatório mamário, todas as pacientes que foram submetidas a mastectomia após radiação local obtiveram controle local imediato, porém quatro de 13 pacientes tratadas somente com radioterapia local, apresentaram uma massa de tumor residual após o término do tratamento.

A quimioterapia é uma modalidade terapêutica acessível e tem apresentado bons resultados em cães com adenocarcinoma mamário, através de aplicação de protocolos que combinam doxorubicina e ciclofosfamida ou que empregam cisplatina como agente único (Bentubo et al, 2006).

Clemente et al. (2009) realizaram estudo comparativo em relação ao tempo de sobrevida de cadelas portadoras de CIM submetidas a protocolo quimioterápico associado a terapia de suporte ou medicamentos somente com tratamento paliativo. O protocolo quimioterápico consistia na administração de mitoxantrone ($5,5\text{mg}/\text{m}^2$, IV, dia 01), vincristina ($0,75\text{mg}/\text{m}^2$, IV, dia 07) e ciclofosfamida ($200\text{mg}/\text{m}^2$, IV, dia 15) repetidos a cada 21 dias, ou somente mitoxantrone ($5,5\text{mg}/\text{m}^2$, IV, repetido a cada 21 dias). Os animais receberam tratamento paliativo com antibiótico amoxicilina e ácido clavulânico a cada 12 horas (20 a $22\text{mg}/\text{kg}$) associado a antiinflamatório não esteroidal piroxicam ($0,3\text{mg}/\text{kg}$ a cada 24 horas) ou esteroidal prednisona ($0,5\text{mg}/\text{kg}$ a cada 24 horas). Os autores observaram que os animais que receberam quimioterapia com mitoxantrone associados ou não aos demais quimioterápicos tiveram maior tempo de sobrevida (57 dias) quando comparado aos animais que receberam tratamento paliativo (35 dias), porém nenhum protocolo resultou em completa remissão tumoral.

Souza et al. (2009) avaliaram três cadelas portadoras de CIM submetidas a protocolo quimioterápico com doxorubicina ($30\text{mg}/\text{m}^2$, IV, dia 01), ciclofosfamida ($200\text{mg}/\text{m}^2$, VO, dia 04), 5-fluoracil ($150\text{mg}/\text{m}^2$, IV, dia 11) e prednisona ($20\text{mg}/\text{m}^2$, VO, diariamente). O tempo médio de sobrevida destes animais foi de sete dias, e nenhum

destes animais apresentou melhora clínica durante o tratamento. Por outro lado, os mesmos autores trataram sete animais com diagnóstico de CIM utilizando somente o antiinflamatório não esteróide piroxicam (0,3mg/kg, VO, SID) e observaram resposta clínica positiva incluindo diminuição eritema, edema e da dor, e conseqüente melhora da qualidade de vida. O tempo de sobrevida para este último grupo foi de 174 dias.

Entretanto, Marconato et al. (2009) obtiveram resultados satisfatórios ao tratar cadelas com CIM associando piroxicam (0,3mg/kg, VO, SID) a carboplatina (300mg/m², IV, a cada 21 dias) ou doxorubicina (30mg/m², IV, a cada 21 dias), com tempo médio de sobrevida de 80 dias, comparado a 24 dias de sobrevida para os animais que não receberam qualquer tipo de tratamento.

Alguns animais que são tratados com quimioterapia podem apresentar efeitos adversos como sinais de toxicidade gastroentérica (vômito, anorexia e diarreia), fraqueza, febre, leucopenia e cistite hemorrágica (Clemente et al., 2009).

Queiroga et al. (2005) sugerem a adição de fármacos inibidores de COX-2 ao protocolo de tratamento em cadelas com CIM, após reportarem maior concentração desta enzima em animais com neoplasias mamárias malignas e CIM.

O efeito antineoplásico do piroxicam sobre as células neoplásicas pode estar relacionado à inibição da COX-2 (por diminuir a proliferação celular e diminuir angiogênese) ou ao aumento da resposta imune local (Knottenbelt et al., 2006).

Souza et al. (2009) concluíram, em seu experimento, que o piroxicam utilizado como agente terapêutico único em cadelas com CIM proporciona aumento da qualidade de vida e do tempo de sobrevida quando comparado aos animais tratados com protocolos quimioterápicos tradicionais.

Peña et al. (2003) constataram a presença de hormônios esteroideais em altas concentrações em tecidos mamários caninos com CIM sugerindo estudos para novas terapias direcionadas para o bloqueio de determinadas enzimas esteroideogênicas. Outra modalidade terapêutica sugerida é a radioterapia com base nos resultados obtidos em mulheres com a enfermidade (Slatter, 1998) e tem indicação para os CIM com o objetivo de diminuir a dor e proporcionar qualidade de vida ao paciente (Cavalcanti & Cassali, 2006; Bergman, 2007). Este

procedimento não é muito utilizado na rotina veterinária no Brasil (Cavalcanti & Cassali, 2006) devido seu alto custo com equipamentos especializados, anestesia, programas de tratamento e a falta de técnicos experientes nessa área tornando a terapia inviável. As principais complicações relacionadas a este tipo de tratamento referem-se ao retardo da cicatrização de feridas cirúrgicas, queimadura, perda de pêlos, distúrbios gastrintestinais, lesão de retina e sinais neurológicos (Ferreira & Amorim, 2003).

Para pacientes com doença inflamatória já instalada, o uso de antiinflamatórios não esteroidais, como piroxicam na dose 0,3 mg/kg, PO, SID, e antibióticos de amplo espectro como amoxicilina com clavulanato de potássio na dose 20 a 22 mg/kg, PO, BID, podem ser empregados como caráter paliativo (Pérez-Alenza et al., 2004; Bentubo et al., 2006; Clemente et al., 2009). Estudos epidemiológicos em pacientes humanos que recebem ao longo prazo terapia com antiinflamatórios não-esteroidais indicaram risco significativamente diminuído para o desenvolvimento do carcinoma (Heller et al., 2005).

PROGNÓSTICO

O CIM é extremamente maligno e possui grave prognóstico devido ao seu rápido crescimento, alta ocorrência de metástases num período curto após apresentação do tumor e tempo de sobrevida extremamente baixo (Gomes et al., 2006; Silva, 2006; Bergman, 2007). É o único tumor maligno de origem epitelial que possui prognóstico pior que os sarcomas (Cavalcanti & Cassali, 2006). Animais com CIM primário possuem pior prognóstico em comparação ao CIM secundário, pois é mais agressivo, apresenta rápido crescimento e está associado com condição clínica desfavorável (Pérez-Alenza et al., 2001).

De acordo com Marconato et al. (2009), animais que receberam tratamento terapêutico específico para CIM tiveram sobrevida maior do que aqueles que não receberam nenhum tipo de tratamento. Em um estudo com 30 cães que apresentavam CIM, o tempo médio de sobrevida de sete animais que receberam quimioterapia e tratamento paliativo foi de 57 dias comparado com 35 dias de sobrevida para os outros 23 animais que receberam somente tratamento paliativo (Clemente et al., 2009).

Cães com receptores positivos para estrogênio (ER) e progesterona (PR) nas células do parênquima

mamário neoplásico têm mostrado melhor prognósticos se comparados àqueles com receptores negativos. A presença desses receptores está relacionada a tumores bem diferenciados (Withrow & Macewen, 1989). Em CIM caninos, há uma proporção relativamente elevada de PR-positiva (71,4%) em relação a ER-positivos (Peña et al., 2003).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma inflamatório mamário é caracterizado por ser uma neoplasia altamente agressiva e de rápida evolução. Dessa maneira, o diagnóstico precoce é fundamental para se conseguir melhor resposta ao tratamento. Apesar de até o momento não existir um tratamento efetivo, existem várias modalidades terapêuticas disponíveis, associadas ou não ao tratamento cirúrgico, que visam melhorar a qualidade de vida e sobrevida dos animais. Por ser uma neoplasia rara e existir poucos trabalhos disponíveis na literatura, há uma contradição entre os protocolos utilizados e sua eficácia, necessitando de estudos com maior número de indivíduos para obter a melhor opção de tratamento.

REFERÊNCIAS

Bentubo H.D.L., Sobral R.A., Ubukata R., Honda S.T. & Xavier J.G. 2006. Carcinoma inflamatório de mama em cadela – relato de caso. *Clínica Veterinária*. 65:40-44.

Bergman P.J. 2007. Mammary gland tumors. Latin American Veterinary Conference. Capturado em 12 de abr. 2010. Online. Disponível na Internet <http://www.ivis.org>

Brun B., Otmezguine Y., Feuilhade F., Julien M., Lebourgeois J.P., Calitchi E., Roucayrol A.M., Ganem G., Huart J. & Pierquin B. 1988. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer*. 61:1096-1103.

Brunele M., Sartin E.A., Wolfe L.G., Sirois J. & Doré M. 2006. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. *Veterinary Pathology*. 43:656-666.

Castellano M.C. & Idiart J.R. 1994. Carcinoma mamario inflamatorio em la perra. *Revista de Medicina Veterinária*. 6(4):244-248.

Cavalcanti M.F. & Cassali, G.D. 2006. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. *Clínica Veterinária*. 61:56-64.

Clemente M., De Andrés P.J., Peña L. & Pérez-Alenza M.D. 2009. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy plus chemotherapy. *The Veterinary Record*. 165:78-81.

De Nardi A.B., Rodaski S., Rocha N.S. & Fernandes S.C. 2008. Neoplasias mamárias. p.371-383. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. *Oncologia em cães e gatos*. Editora Roca, São Paulo.

De Nardi A.B., Rodaski S., Sousa R.S., Costa T.A., Macedo T.R., Rodigheri S.M., Rios A. & Piekarz C.H. 2002. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Archives of Veterinary Science*. 7(2):15-26.

Doré M., Lanthier I. & Sirois J. 2003. Cyclooxygenase-2 expression in canine mammary tumors. *Veterinary Pathology*. 40:207-212.

Ferreira A.M.R. & Amorim F.V. 2003. Neoplasia mamária. p.327-337. In: Souza H.J.M. (ed.) *Coletâneas em medicina e cirurgia felina*. 1 ed. Editora: L.F. Livros, Rio de Janeiro.

Fonseca C.S. & Daleck C.R. 2000. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. *Ciência Rural*. 30(4):731-735.

Gomes C., Voll J., Ferreira K.C.R.S., Ferreira R.R., Oliveira L.O., Contesini E. & Oliveira R.T. 2006. Carcinoma inflamatório mamário canino. *Acta Scientiae Veterinariae*. 34(2):171-174.

Green K.T., Franciosi A., Santos M.B.F. & Guérios S.D. 2009. Incidência de neoplasia mamária em fêmeas caninas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná – Curitiba. VI Encontro Internacional de Produção Científica Cesumar. Capturado em 15 de abr. 2010. Online. Disponível na Internet http://www.cesumar.br/epcc2009/anaais/kerriel_thandile_green.pdf

Heller D.A., Clifford C.A., Goldschmidt M.H., Holt D.E., Shofer F.S., Smith A. & Sorenmo K.U. 2005. Cyclooxygenase-2 expression is associated with histologic tumor type in canine mammary carcinoma. *Veterinary Pathology*. 42:776-780.

Johnston S. D. 1998. Sistemas Reprodutivos. p.2575-2581. In: Slatter D. (ed.) *Manual de Cirurgia de Pequenos Animais*. Vol. 2. 2ª ed. Editora Manole, São Paulo.

Kirkpatrick K., Ogunkolade W., Elkak A., Bustin S., Jenkins P., Ghilchik M. & Mokbel K. 2001. The mRNA expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in human breast cancer. *Current Medical Research and Opinion*. 18:237-241.

Knottenbelt C., Chambers G., Gault E. & Argyle D.J. 2006. The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. *The Journal of Small Animal Practice*. 47:14-20.

Lana S.E., Rutteman G.R. & Withrow S.J. 2007. Tumors of the mammary gland. p. 619-636. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (ed.) *Withrow & MacEwens's small animal clinical oncology*. 4 ed. WB Saunders Company, Philadelphia.

Liu C.H., Chang S.H., Narko K., Trifan O.C., Wu M.T., Smith E., Haudenschild C., Lane T.F. & Hla T. 2001. Overexpression of cyclooxygenase-2 is sufficient to induce tumorigenesis in transgenic mice. *The Journal of Biological Chemistry*. 276:18563-18569.

Mangieri J. 2008. Síndromes Paraneoplásicas. p.237-252. In: Daleck C.R., De Nardi A.B. & Rodaski S. (ed.) *Oncologia em cães e gatos*. 1 ed. Editora Roca, São Paulo.

Marconato L., Romanelli G., Stefanello D., Giacoboni C., Bonfanti U., Bettini G., Finotello R., Verganti S., Valenti P., Ciaramella L. & Zini E. 2009. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 235(8):967-972.

Merlo D.F. 2008. Cancer Incidence in Pet Dogs: Findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary*

Internal Medicine. 22(4):976-984.

Peña L., Silván G., Pérez-Alenza M.D., Nieto A. & Illera J.C. 2003. Steroid hormone profile of canine inflammatory mammary carcinoma: a preliminary study. *Journal of Steroid Biochemical Molecular Biology*. 84(2-3):211-216.

Pérez-Alenza M.D., Jiménez A., Nieto A.I. & Peña L. 2004. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Research*. 6(4):300-307.

Pérez-Alenza M.D., Tabanera E. & Peña L. 2001. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 219(8):1110-1114.

Queiroga F.L., Pérez-Alenza M.D., Silvan G., Peña L., Lopes C. & Illera J.C. 2005. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer Research*. 25(6b):4269-4275.

Selmi A.L., De Nardi A.B., Daleck C.R., Laufer Amorim R., Rodaski S., Hauer Piekarz C. & Werner J. 2007. Correlation between cyclooxygenase-2 and ki-67 in the mammary neoplasias of dogs. WSAVA Congress, Sydney, Australia. Capturado em 10 de abr. 2010. Online. Disponível na Internet <http://www.ivis.org>

Silva A.E., Serakides R. & Cassali G.D. 2004. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. *Ciência Rural*. 34(2):625-633.

Silva J.R.S. 2006. Mastectomia em cadelas: variações da técnica segundo a drenagem linfática da cadeia mamária - revisão de literatura. Monografia, Universidade Castelo Branco, Rio de Janeiro, p.45.

Slatter, D. 1998. Manual de cirurgia de pequenos animais. 2a ed. Editora Manole, São Paulo. 2830p.

Souza C.H.M., Toledo-Piza E., Amorin R., Barboza A. & Tobias K.M. 2009. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *The Canadian Veterinary Journal*. 50(5):506-510.

Susaneck S., Allen T.A., Hoopes J., Withrow S.J. & Macy D.W. 1983. Inflammatory mammary carcinoma in the dog. *Journal of American Animal Hospital Association*. 19(6):971-976.

Withrow S.J. & Macewen E.G. 1989. Small animal clinical oncology. 2a ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 589p.

Zuccari D.A.P.C., Santana A.E. & Rocha N.S. 2001. Correlação entre citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. *Brazilian Journal of Veterinary Research in Animal Science*. 38(1):38-41.