

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIA RURAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Vanessa Cirinéa Tapia Barraza

**TUMORES CUTÂNEOS/SUBCUTÂNEOS LOCALIZADOS EM  
REGIÃO DE MAMA E CLINICAMENTE DIAGNOSTICADOS COMO  
NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CÃES**

Santa Maria, RS

2021

**Vanessa Cirinéa Tapia Barraza**

**TUMORES CUTÂNEOS/SUBCUTÂNEOS LOCALIZADOS EM REGIÃO DE MAMA  
E CLINICAMENTE DIAGNOSTICADOS COMO NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM  
CÃES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS), como requisito para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Mariana Martins Flores

Santa Maria, RS  
2021

**Vanessa Cirinéa Tapia Barraza**

**TUMORES CUTÂNEOS/SUBCUTÂNEOS LOCALIZADOS EM REGIÃO DE MAMA  
E CLINICAMENTE DIAGNOSTICADOS COMO NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM  
CÃES**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina Veterinária na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS), como requisito para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

**Aprovada em 26 de fevereiro de 2021:**

*Mariana Flores*

---

**Mariana Martins Flores, Dra, UFSM**  
(Presidente/Orientadora)

*Anne Santos do Amaral*

---

**Anne Santos do Amaral, Dra. (UFSM)**

*Samay Z.R. Costa*

---

**Samay Zillmann Rocha Costa, Dra. (IFFar – Campus Frederico Westphalen)**

Santa Maria, RS

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me permitir existir, me proporcionar amor, saúde e força para continuar sempre lutando pelos meus objetivos e pelas pessoas que amo. Obrigada Deus por me guiar em todos os momentos da vida e me permitir chegar até aqui.

Agradeço infinitamente a minha mãe, Betty Clara Barraza De La Cruz, por me dar a vida, por me amar, me guiar e me apoiar incondicionalmente em todas as etapas. Obrigada mãe, por lutar dia após dia para me criar e nunca desistir de mim, você é e sempre será minha fortaleza, minha inspiração pessoal e profissional. Te amo incondicionalmente e sempre estarei ao seu lado.

A toda minha família, especialmente meu avô Andres (em memória), minha avó Dina, minhas priminhas irmãs Maria Clara, Maria Júlia e Maria Cristina, meus tios Andrés e Ivonice, meus padrinhos Yris e Fernando, meus tios Eusy e Whashington, Tia Migna (em memória), Tio Samuel (em memória) e a todos meus primos, por todo o apoio, carinho e amor, mesmo nem sempre podendo estar presente o amor que sinto por vocês sempre continua o mesmo.

Ao meu namorado e companheiro de vida, Fabio Yuji Shibuya, por todo apoio, felicidade e amor que sempre me proporciona. Sou grata todos os dias por ter te conhecido, por ter o privilégio de te amar e ser amada por você. Obrigada por me permitir dividir esta caminhada chamada vida ao seu lado. Te amo muito!

A toda a família do Fabio, especialmente Alice, Marcelo, Tia Nê e Tia Yu, obrigada por sempre terem me acolhido e permitido com que mesmo longe da minha família me sentisse em casa.

Ao Rufus, Lady e Puck meus filhos caninos que viraram anjinhos no céu, obrigada por todos os momentos felizes e por aparecerem nas nossas vidas, graças a vocês me tornei uma pessoa melhor, sinto muita falta de vocês. Ao Jack nosso filhote canino que recentemente entrou em nossas vidas! Obrigada por nos encontrar!

A todos os amigos que fiz ao longo da vida, especialmente aos amigos que fiz durante esta jornada. Alex, Eryca, Harlan, Marcella, Stella e Taiara, agradeço a vocês por me acolherem, por me ensinarem tanto sobre patologia e sobre amizade, obrigada pelos momentos lindos que passamos juntos, fizeram minha vida mais feliz! Agradeço também a todos os colegas de trabalho e estagiários que já passaram pela Patologia ou que estão entrando.

Um agradecimento especial a todos os professores da Patologia Veterinária e de outros departamentos, aprendi muito com todos e sou extremamente grata pelos valiosos ensinamentos. A todos os funcionários da Universidade Federal de Santa Maria, especialmente a Maria (responsável pela secretaria), por possibilitarem o funcionamento da universidade, e consequentemente permitirem o nosso aprendizado e desenvolvimento de pesquisas.

A minha orientadora, Mariana Martins Flores, por ter acreditado em mim, por me ensinar tanto sobre Patologia, sobre pesquisa, disciplina, foco, ética e humanidade, nestes dois anos de mestrado. Você é uma professora e um ser humano admirável. Obrigada por me acolher e me inspirar tanto! Tive muita sorte de ter você como orientadora. A professora Glaucia Denise Kommers, minha coorientadora, agradeço muito também por me acolher e dividir comigo seus valiosos conhecimentos sobre Patologia e sobre a vida. Me sinto honrada em ter a oportunidade de aprender com vocês! Minha admiração é gigante!

Agradeço também as maravilhosas orientadoras que tive durante minha iniciação científica na faculdade, Maria Lúcia Zaidan Dagli e durante minha época de Trainee em Patologia, Krishna Duro de Oliveira. Obrigada por acreditarem em mim e me iniciarem na vida Patológica. Tenho uma grande admiração por vocês como profissionais e seres humanos. Muito obrigada por tudo.

A todos os professores e funcionários da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, minha faculdade de formação, obrigada a cada um que contribuiu para minha formação.

Ao programa de Pós-graduação e a CAPES pelo apoio estrutural e financeiro.

A todos meu MUITO OBRIGADA!!

*“A persistência é o caminho do êxito”.*

Charles Chaplin

## RESUMO

### TUMORES CUTÂNEOS/SUBCUTÂNEOS LOCALIZADOS EM REGIÃO DE MAMA E CLINICAMENTE DIAGNOSTICADOS COMO NEOPLASIAS MAMÁRIAS EM CÃES

AUTOR: Vanessa Cirinéa Tapia Barraza  
ORIENTADORA: Mariana Martins Flores

Tumores cutâneos/subcutâneos afetando a região mamária de cães são relativamente comuns na rotina clínica. Devido à sua localização, estes tumores podem ser erroneamente diagnosticados como neoplasmas de glândula mamária, levando a abordagens cirúrgicas/terapêuticas inadequadas. O objetivo deste estudo foi investigar a prevalência de tumores cutâneos/subcutâneos caninos clinicamente diagnosticados como tumores de glândula mamária e submetidos a um serviço de patologia veterinária. Os arquivos de biópsia do Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) foram revisados (2010-2018) e tumores de pele de cães localizados na região mamária foram selecionados. De acordo com as informações coletadas dos históricos clínicos, esses tumores foram divididos em três categorias de acordo com a suspeita clínica no momento da cirurgia: (1) neoplasmas mamários; (2) tumores cutâneos/subcutâneos, e (3) indeterminado. Informações adicionais (epidemiológicas e clínicas) foram coletadas de laudos de biópsia e fichas clínicas dos pacientes oriundos do Hospital Veterinário da UFSM. Foi realizada a revisão histológica dos casos suspeitos de neoplasmas mamários onde havia blocos de parafina disponíveis. De 1.826 tumores de pele com localização conhecida, 128 (7%) afetavam a região mamária. A análise citológica pré-cirúrgica foi reportada em vinte e nove casos (29/128). Em seis casos a citologia ajudou o clínico a descartar a possibilidade de neoplasia mamária; em nove, o exame sustentou a suspeita de neoplasia mamária; e em 14 casos, a citologia não influenciou ou modificou a suspeita inicial. Entre estes 128 tumores, 69 (54%) tiveram suspeita de neoplasia mamária pelo clínico, com ou sem auxílio da citologia. O diagnóstico histopatológico dos tumores suspeitos de neoplasmas mamários variou de lesões inflamatórias e hiperplásicas a neoplásicas. Lipomas (14/69), tumores vasculares (10/69), cistos foliculares (9/69), mastocitomas (9/69) e carcinoma de células escamosas (8/69) foram os tumores mais encontrados. Cinquenta e quatro casos foram reavaliados histologicamente, no entanto, a localização do tumor na pele foi possível apenas em 30 casos, dos quais 21/30 tinham apenas acometimento da derme superficial e/ou profunda. Em cinco casos (três mastocitomas, um lipoma e um carcinoma de células escamosas), o tumor não apenas acometia o tecido subcutâneo mas também infiltrava secundariamente o tecido mamário. Os 69 tumores cutâneos foram divididos em duas categorias: (1) aqueles em que o tumor de pele era único e não havia outras tumorações na mama (47/69); e (2) aqueles nos quais tumores mamários acompanhavam os tumores cutâneos (22/69). O procedimento cirúrgico foi analisado apenas nos tumores solitários, visto que a presença de outras neoplasias em região mamária poderia afetar a escolha da abordagem cirúrgica pelo veterinário. Os 47 cães com apenas um tumor de pele na cadeia mamária foram submetidos a 30 nodulectomias e 17 mastectomias. Cinco mastectomias foram parciais, oito foram unilaterais totais e quatro foram bilaterais radicais. Em pelo menos 12/47 (25,5%) dos casos foi realizada uma mastectomia aparentemente desnecessária. Este estudo enfatiza a semelhança entre tumores de mama e tumores de pele em região mamária e mostra a importância da diferenciação clínica entre ambos. Espera-se que essa investigação possa contribuir para a conscientização de clínicos e cirurgiões acerca do assunto, reduzindo a taxa de erros futuros, e consequentemente contribuindo para uma melhora no manejo clínico-cirúrgico e no prognóstico desses pacientes.

**Palavras-chave:** Citologia aspirativa por agulha fina. Diagnóstico clínico. Cães. Cirurgia oncológica. Mastectomia. Neoplasia.

## ABSTRACT

### CANINE CUTANEOUS/SUBCUTANEOUS TUMORS AFFECTING THE MAMMARY REGION AND CLINICALLY MISDIAGNOSED AS MAMMARY NEOPLASMS

AUTHOR: Vanessa Cirinéa Tapia Barraza  
ADVISOR: Mariana Martins Flores

Canine skin tumors are relatively common in the mammary region. Due to their location, these tumors can occasionally be misdiagnosed as mammary neoplasms, which can lead to inadequate surgical approaches. The aim of this study was to investigate the prevalence of skin tumors with an erroneous suspicion of mammary neoplasms and submitted to a Veterinary Pathology Service. The biopsy archives from Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) of the Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) were searched (2010-2018) and canine skin tumors affecting the mammary region were selected. According to clinical information from hospital records and biopsy reports, these tumors were divided in three categories according to clinical suspicion at the time of surgery: (1) mammary neoplasm; (2) skin tumor; (3) undetermined. Additional epidemiologic and clinic information were collected from biopsy reports and hospital records from the patients attending to the Hospital Veterinário of UFSM. Cases suspected of mammary neoplasms and with available paraffin blocks were histologically reevaluated. Of 1,826 skin tumors with known location, 128 (7%) affected the mammary region. A pre-surgical cytologic analysis was performed in 29 cases (29/128). In six of these, cytology helped ruling out a mammary neoplasm; in nine, the exam supported the initial suspicion of mammary neoplasm; and in 14, cytology did not change the initial suspicion. Among these 128 tumors, 69 (54%) had a mistaken suspicion of mammary neoplasm at the time of surgery, with or without the aid of cytology. The histopathologic diagnosis of these tumors varied from inflammatory and hyperplastic lesions to neoplastic changes. Lipomas (14/69), vascular tumors (10/69), follicular cysts (9/69), mast cell tumors (9/69) and squamous cell carcinomas (8/69) were the most frequent diagnoses. Fifty-four cases were histologically evaluated, however, tumor location within the skin was determined in only 30 cases, of which 21 were restricted to superficial and/or deep dermis. In five cases (three mast cell tumors, one lipoma and one squamous cell carcinoma) the tumor not only affected the subcutis but also infiltrated the mammary gland. The 69 tumors were divided in two categories: (1) those that were solitary, with no other tumors affecting the mammary area (47/69); (2) and those that accompanied one or more mammary neoplasms (22/69). The surgical approach was only analyzed in cases with solitary tumors, as the presence of other neoplasms could affect surgeon decisions. The 47 dogs with a solitary skin tumor in the mammary area were submitted to nodulectomy (30) or mastectomy (17). Five mastectomies were partial, eight were unilateral and four were bilateral. At least 12/47 (25.5%) of the cases, mastectomy was considered unnecessary. This study highlights the resemblance between mammary neoplasms and skin tumors affecting the mammary area in dogs, and reinforces how important is the clinical differentiation of this tumors. We believe this study will guide clinicians and surgeons, reducing the error rates in the future, and consequently contributing to improve the clinical and surgical management of these patients, which will ultimately improve their prognosis.

**Keywords:** Fine needle aspirative cytology. Clinical diagnosis. Dogs. Oncologic surgery. Mastectomy. Neoplasia.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>10</b>
2.1 TUMORES DE PELE EM CÃES.....	10
<b>2.1.1 Histologia e comportamento biológico dos tumores cutâneos/subcutâneos diagnosticados neste estudo.</b> .....	<b>10</b>
2.1.1.1 <i>Acantoma infundibular queratinizante</i> .....	10
2.1.1.2 <i>Carcinoma de células escamosas</i> .....	11
2.1.1.3 <i>Carcinoma de células tronco do folículo piloso</i> .....	11
2.1.1.4 <i>Cisto folicular</i> .....	11
2.1.1.5 <i>Dermatite piogranulomatosa</i> .....	12
2.1.1.6 <i>Epitelioma sebáceo</i> .....	12
2.1.1.7 <i>Fibrossarcoma</i> .....	12
2.1.1.8 <i>Hemangioma e hemangiossarcoma</i> .....	13
2.1.1.9 <i>Hemangiopericitoma</i> .....	13
2.1.1.10 <i>Histiocitoma cutâneo</i> .....	14
2.1.1.11 <i>Lipoma</i> .....	14
2.1.1.12 <i>Mastocitoma</i> .....	14
2.1.1.13 <i>Melanoma maligno e melanocitoma</i> .....	15
2.1.1.14 <i>Nevo colagenoso</i> .....	16
2.1.1.15 <i>Tricoepitelioma</i> .....	16
2.1.1.16 <i>Tumor de bainha de nervo periférico</i> .....	16
<b>2.1.2 Localização dos tumores de pele</b> .....	<b>17</b>
2.2 TUMORES MAMÁRIOS EM CÃES.....	18
2.3 ANAMNESE E EXAME FÍSICO DO PACIENTE .....	19
2.4 CITOLOGIA .....	20
2.5. HISTOPATOLOGIA .....	21
2.6 HISTOLOGIA POR CONGELAÇÃO NO TRANS-OPERATÓRIO .....	22
2.7 ABORDAGEM CIRÚRGICA E QUIMIOTERAPIA .....	22
<b>3 ARTIGO</b> .....	<b>27</b>
<b>4 CONCLUSÃO</b> .....	<b>47</b>
<b>5 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>48</b>



## 1 INTRODUÇÃO

Tumores cutâneos e neoplasmas mamários são entidades extremamente comuns em cães, sendo frequentemente diagnosticadas em serviços de rotina como laboratórios de patologia (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT et al., 2017). A diferenciação clínica entre neoplasmas mamários e tumores de pele afetando a região mamária é de extrema importância em cães, visto que a abordagem cirúrgica e o tratamento medicamentoso são bastante distintos entre estas duas entidades (FOSSUM,2014; HAUCK, 2013; SORENMO et al., 2013). Essa diferenciação pode ser facilitada por uma anamnese completa, um exame físico detalhado e exames complementares, como análise citológica realizada previamente a cirurgia e histologia por congelação trans-operatória. No entanto, tumores de pele em região mamária podem ocasionalmente ser diagnosticados na clínica como neoplasmas mamários. Isso pode se dar pela semelhança macroscópica entre essas duas entidades e pela não utilização de ferramentas auxiliares – como a citologia –, dentre outros fatores. Erros de diagnóstico desta natureza podem trazer consequências graves para o animal, levando a uma mastectomia desnecessária, o que envolve uma exposição mais longa a tempo de anestesia, incisão cirúrgica mais extensa, e conseqüentemente um longo tempo de recuperação, além de aumentar as chances de complicações pós-cirúrgicas (HORTA et al., 2015). Além disso, erros assim também podem levar a uma ausência de tratamento quimioterápico em tumores para os quais este seria necessário, principalmente quando a histopatologia do tumor não é realizada (HAUCK,2013; LONDON; THAMM,2013). Alguns relatos de casos ilustram a ocorrência de tumores cutâneos na região de mama em humanos (TOMASI et al., 2004; THOMPSON et al.,2005) e em cães (GRANDI et al., 2011; VARUGHESE et al.,2012). Porém, não há estudos que analisem a frequência com que cães afetados por tumores de pele em região mamária são levados ao bloco cirúrgico com suspeita de neoplasia mamária. Uma investigação dessa natureza é de extrema importância na conscientização de clínicos e cirurgiões veterinários acerca da importância do uso de ferramentas auxiliares no diagnóstico clínico de tumores de pele. Além disso, um estudo assim poderia investigar quais os tumores cutâneos de cães são mais frequentes na região mamária, o que poderia auxiliar o clínico no estabelecimento de uma suspeita clínica pré-cirúrgica, reduzindo as chances de erros.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesta revisão de literatura serão abordados os tumores de pele encontrados neste estudo, além de uma breve revisão sobre tumores mamários, a fim de ressaltar as principais diferenças entre estas duas neoplasias quanto à histologia/comportamento biológico, exame clínico, citologia, histologia por congelação no trans operatório e tratamento cirúrgico/ sistêmico.

### 2.1 TUMORES DE PELE EM CÃES

#### **2.1.1 Histologia e comportamento biológico dos tumores cutâneos/subcutâneos diagnosticados neste estudo.**

A palavra “tumor” define um aumento de volume em qualquer órgão, sendo que pode englobar lesões inflamatórias, hiperplásicas e neoplásicas, dentre outras alterações que provoquem aumento de volume (NEWKIRK et al., 2017). Os tumores cutâneos/subcutâneos estão entre os mais diagnosticados em Medicina Veterinária, pois são facilmente notados pelos proprietários e são geralmente de fácil remoção cirúrgica, além de serem frequentemente enviados para análise histopatológica (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017) (Figura 1, Figura 2). A seguir serão revisados alguns tumores cutâneos/subcutâneos comuns em animais.

##### *2.1.1.1 Acantoma infundibular queratinizante*

Neoplasia benigna comum na pele de cães onde as células se diferenciam para epitélio escamoso do istmo e infundíbulo folicular (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). Correspondeu a 1,4% dos tumores cutâneos diagnosticados em cães no LPV-UFSM (SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, são lesões cutâneas nodulares que variam de 0,3 a 5 cm e contêm um poro comunicando a cavitação interna da lesão com o meio externo. Histologicamente, é uma estrutura cística com comunicação com o meio externo. Há um poro delimitado por epitélio escamoso queratinizado, e abaixo deste, a parede é composta por queratinócitos grandes e pálidos que podem conter grânulos de querato-hialina, projetando-se da parede formando cordões de células epiteliais com duas camadas de espessura. A estrutura é preenchida por grande quantidade de ceratina. Esta neoplasia deve ser diferenciada de cistos foliculares e neoplasmas apócrinos. Por ser benigna, a excisão cirúrgica é curativa (GROSS et al. 2005, GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

### 2. 1.1.2 Carcinoma de células escamosas

Neoplasma maligno originário de queratinócitos da epiderme (Figure 2E) e considerado um dos neoplasmas mais comuns na pele de cães (SOUZA et al., 2006; GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). No LPV-UFSM, corresponderam a 7% dos tumores cutâneos de cães remetidos à rotina diagnóstica, perdendo apenas para os mastocitomas (SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, apresenta-se com frequência sob a forma de úlceras ou placas ulceradas. Histologicamente, caracteriza-se por uma proliferação de queratinócitos que se origina na epiderme e se estende para derme, por vezes invadindo tecido subcutâneo e outros tecidos adjacentes (Figura 2E). Pode ser classificado histologicamente em bem diferenciado, moderadamente diferenciado ou pobremente diferenciado, o que se acredita ter uma importância prognóstica. Em geral esse neoplasma é de crescimento lento, e metástases são infrequentes (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

### 2. 1.1.3 Carcinoma de células tronco do folículo piloso

Neoplasia recentemente descrita, possivelmente originária de células primitivas que conseguem se diferenciar para diferentes tipos celulares do folículo piloso e glândulas apócrinas. É considerada rara em cães. Se organiza em grandes lóbulos que se conectam com a epiderme, células neoplásicas formam ninhos e possuem citoplasma pálido. A imunohistoquímica é uma boa ferramenta na confirmação desse diagnóstico, sendo que há presença de células positivas tanto para citoceratina quanto para vimentina, e algumas células neoplásicas são positivas para Melan A. Pouco se sabe acerca do comportamento biológico desses neoplasmas, já que sua descrição é recente e são considerados raros (MIKAELIAN; WONG, 2003).

### 2. 1.1.4 Cisto folicular

Cistos foliculares (Figure 2F) são lesões tumorais não neoplásicas constituídas de uma parede de epitélio escamoso estratificado e preenchidas por ceratina. Se originam de folículos, e podem ser classificados em infundibular, ístmico ou matricial de acordo com as características do epitélio escamoso que constitui sua parede (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017) (Figura 2F). São lesões comuns em cães, tendo correspondido a 3,7% dos tumores cutâneos remetidos ao LPV-UFSM (SOUZA et al., 2006). São comumente localizados na derme, porém, cistos maiores podem se estender para o tecido subcutâneo. A excisão cirúrgica é curativa, já que se trata de uma lesão benigna não neoplásica (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

### 2. 1.1.5 *Dermatite piogranulomatosa*

Dermatites piogranulomatosas são lesões de pele inflamatórias, ou seja, não neoplásicas. Podem acometer derme e/ou tecido subcutâneo, e são caracterizadas por inflamação nodular, composta por neutrófilos e macrófagos (GROSS et al., 2009). Por serem nodulares, podem causar pápulas e nódulos na macroscopia, sendo ocasionalmente confundidos com neoplasmas cutâneos. A origem pode ser infecciosa bacteriana (*Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinomyces* spp., *Bartonella* spp.), fúngica (dermatofitose, cromomicose, esporotricose, dentre outros), parasitária (toxoplasmose, neoporose, dentre outros) ou estéril. Excisão e tratamento sistêmico direcionado a causa são curativos (MAULDIN; PETERS-KENNEDY, 2016).

### 2. 1.1.6 *Epitelioma sebáceo*

Neoplasia com baixo grau de malignidade, sendo comum em cães, principalmente da raça Cocker Spaniel. Macroscopicamente, são geralmente pequenas pápulas ou nódulos que podem ocasionalmente ser pigmentados devido à presença de melanócitos. Histologicamente representada por proliferação de células basaloides de reserva, com moderada atividade mitótica e ocasionais sebócitos e ductos. A recorrência da neoplasia é comum caso a excisão cirúrgica seja incompleta. Metástases para linfonodos regionais e pulmão são raras, porém, já foram relatadas (GOLDSCHMIDT, M; GOLDSCHMIDT, K., 2017).

### 2. 1.1.7 *Fibrossarcoma*

Neoplasia maligna relativamente comum na pele de cães, originada de fibroblastos. Correspondeu a 1,3% dos tumores cutâneos diagnosticados em cães na rotina do LPV-UFSM (SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, esses tumores variam de pequenos a extensos, e podem ser circunscritos ou infiltrativos, no entanto, geralmente não são encapsulados. Na histologia, observam-se fibroblastos neoplásicos dispostas em feixes multidirecionais. Em geral este tumor é infiltrativo e recorrente, e metástases são incomuns. O tratamento de escolha é a excisão cirúrgica e a radiação pode ser uma terapia adjuvante eficaz (HENDRICK, 2017).

### 2. 1.1.8 Hemangioma e hemangiossarcoma

Neoplasias originárias do endotélio vascular, podendo ser benignas (hemangioma) (Figuras 1A e B) ou malignas (hemangiossarcoma) (Figuras 1C e D). Afetam vários tecidos, incluindo a pele e tecido subcutâneo. São comuns na pele de cães da nossa e de outras regiões ao redor do mundo (SOUZA et al. 2006; HENDRICK, 2017), sendo que as duas corresponderam a 6,6% dos tumores cutâneos de cães remetidos à rotina diagnóstica do LPV-UFSM (SOUZA et al., 2006). Os hemangiomas e hemangiossarcomas dérmicos podem ser induzidos pela radiação solar, sendo que os últimos têm uma apresentação menos agressiva que hemangiossarcomas viscerais. Esses tumores vasculares, quando induzidos pelo sol, são frequentes no abdômen de cães de pele despigmentada, podendo ocorrer a região próxima às mamas (GROSS et al., 2005; HENDRICK, 2017). Macroscopicamente, hemangiomas se apresentam sob a forma de pápulas ou nódulos, enquanto hemangiossarcomas variam de pápulas e nódulos a placas e massas frequentemente ulcerados, particularmente quando se originam da derme. Histologicamente, são caracterizados por células neoplásicas fusiformes que formam canais vasculares. No caso dos hemangiomas, há baixo pleomorfismo celular/nuclear e mitoses escassas a ausentes. Já hemangiossarcomas têm alto pleomorfismo celular/nuclear e numerosas figuras de mitose. O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica, sendo que a mesma é geralmente curativa para ambos os tumores, quando realizada com margens amplas (HENDRICK, 2017).

### 2. 1.1.9 Hemangiopericitoma

Neoplasma mesenquimal de comportamento biológico variável. Considerado comum em cães e correspondendo a 1,8% dos tumores cutâneos diagnosticados em cães no LPV (GROSS et al., 2005; SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, é geralmente solitário, e é mais comumente observado próximo a articulações dos membros, sendo seguido de tronco. São raramente observados na cabeça. Variam de banco-acinzentados a vermelhos; macios a firmes; e podem inclusive ter uma aparência de “gordura” (HENDRICK, 2017). Constituídos histologicamente por redemoinhos perivasculares de células fusiformes, geralmente apresentam pouco pleomorfismo celular e escassas mitoses, porém pleomorfismo celular e mitoses aumentam a cada recidiva (HENDRICK, 2017). A remoção cirúrgica agressiva inicial é considerada o tratamento de eleição. Quando ocorre recidiva, a probabilidade de metástases é maior (STEFANELLO et al., 2011; HENDRICK, 2017).

#### 2. 1.1.10 *Histiocitoma cutâneo*

Tumor benigno que em comum se origina como lesão solitária em cães jovens (FULMER; MAULDIN, 2007). Na macroscopia é eritematoso, projeta-se em forma de cúpula ou de placa (THELMA, 2005). Na microscopia este tumor está confinado a derme superficial e profunda, podendo atingir o subcutâneo; as células são redondas, com abundante citoplasma eosinofílico, núcleo redondo a oval, com contagem mitótica moderada (Figura 2 E e F). Quando ocorre a invasão da epiderme pelos histiócitos recomenda-se a diferenciação com o linfoma epiteliotrópico através de imuno-histoquímica com os anticorpos para CD3 e CD18. Quando em regressão a neoplasia apresenta poucos histiócitos e elevada quantidade de linfócitos. O prognóstico para este tumor é bom, e em geral apresenta regressão espontânea (MOORE, 2017).

#### 2.1.1.11 *Lipoma*

É uma neoplasia benigna originada no tecido subcutâneo e muito comum em cães. Correspondeu a 5,5% dos tumores cutâneos de cães remetidos à rotina diagnóstica do LPV, ficando em 4º lugar dentre os tumores mais prevalentes (SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, forma nódulos e massas subcutâneas macias e não aderidas em diferentes regiões do corpo. É caracterizado histologicamente por proliferação de adipócitos bem diferenciados, com grandes vacúolos e núcleo periférico. Em geral são de fácil remoção cirúrgica, com uma pequena porcentagem destes sendo lipomas infiltrativos, invadindo músculo e tecido conjuntivo adjacentes (HENDRICK, 2017).

#### 2. 1.1.12 *Mastocitoma*

É um neoplasma maligno de mastócitos que pode acometer vários tecidos de cães, dentre os quais a pele é o mais comum (KIUPEL, 2017). Mastocitomas (Figuras 2 A e B), foram os tumores cutâneos de cães mais comumente remetidos à rotina de biópsias do LPV-UFSM, correspondendo a 20,9% dos casos (SOUZA et al., 2006), o que vai ao encontro das informações contidas na literatura (GROSS et al., 2005; KIUPEL, 2017). Na pele, podem se originar na derme ou no tecido subcutâneo, sendo que aqueles que se originam no subcutâneo geralmente têm melhor prognóstico (THOMPSON et al., 2011). Têm uma diversidade de aparências macroscópicas, variando de nódulos, placas e massas a tumefações que imitam edema cutâneo. Com frequência, esses tumores são acompanhados de congestão, edema e hemorragia nos tecidos adjacentes (KIUPEL, 2017). Histologicamente, são constituídos de mastócitos neoplásicos arranjados em cordões ou mantos, com alta invasividade tecidual.

Mastocitomas dérmicos são histologicamente classificados em grau I, II e III segundo Patnaik et al. (1984), e em alto e baixo grau segundo Kiupel et al. (2011) na tentativa de atribuir um prognóstico aos pacientes afetados. Já os mastocitomas subcutâneos podem ser classificados segundo a graduação de Patnaik et al. (1984), mas são mais recentemente classificados em infiltrativos, bem circunscritos ou mistos (THOMPSON et al., 2011). Além da graduação histológica, ferramentas diagnósticas adicionais como Agnor, imuno-histoquímica para Ki67 e KIT e Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) são necessárias para identificar mastocitomas dérmicos biologicamente mais agressivos. Pacientes com esses neoplasmas são frequentemente submetidos a tratamento medicamentoso com inibidores da tirosinoquinase além da cirurgia com amplas margens (KIUPEL, 2017).

### 2. 1.1.13 *Melanoma maligno e melanocitoma*

Melanoma maligno (Figuras 2C e D) e melanocitoma (sua contrapartida benigna) são neoplasias originadas de melanócitos, relativamente comuns na pele de cães (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). No LPV, melanomas e melanocitomas corresponderam a 3,3% e 1,3% dos tumores cutâneos diagnosticados em cães, respectivamente (SOUZA et al., 2006). Os melanócitos neoplásicos se originam da epiderme, derme ou folículos, se estendendo ventralmente para derme e, por vezes, tecido subcutâneo. Macroscopicamente, melanocitomas se apresentam frequentemente como pápulas enegrecidas, enquanto melanomas variam de pápulas a nódulos ou massas, que podem conter úlceras. Histologicamente, o diagnóstico é geralmente fácil, já que esses neoplasmas contêm quantidades variáveis de melanina. A infiltração de grupos de células neoplásicas nas porções superiores da epiderme (infiltração Pagetoide) é uma chave diagnóstica para estes tumores (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). Melanocitomas têm um prognóstico favorável por serem tumores benignos. Já os melanomas malignos cutâneos são mais agressivos, embora tendam a ter um prognóstico mais favorável quando comparados ao melanoma de cavidade oral. Algumas características como mais de 3 mitoses em 10 campos de grande aumento, mais de 20% de atipia nuclear, baixo grau de pigmentação e nível de infiltração além da derme são fatores histológicos que demarcam pior prognóstico para melanomas malignos de pele (SMEDLEY et al., 2011). Enquanto a cirurgia é curativa para melanocitomas, melanomas cutâneos têm um potencial de recidivas locais e metástases, o que muitas vezes influencia o diagnóstico do paciente. A histopatologia do neoplasma e avaliação dos fatores prognósticos citados acima são fundamentais na avaliação do quadro do paciente (SMEDLEY et al., 2011; GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

#### *2. 1.1.14 Nevo colagenoso*

É uma lesão não neoplásica comum em cães, também chamada de hamartoma colagenoso (GROSS et al., 2005). No estudo retrospectivo de tumores cutâneos em cães remetidos ao LPV-UFSM, correspondeu a 1,2% dos tumores remetidos (SOUZA et al., 2006). É definida como um foco pobremente circunscrito de colágeno redundante, localizado na derme superficial. Macroscopicamente, aparece na forma de pápulas ou pequenas lesões pendulares. Histologicamente, é caracterizado por um aumento de volume pobremente celular causado por acúmulo de grande quantidade de colágeno. A excisão desta lesão é curativa (HENDRICK, 2017).

#### *2. 1.1.15 Tricoepitelioma*

Neoplasia benigna onde células neoplásicas se diferenciam em todos os segmentos do folículo piloso. Segundo a literatura, é comum em cães (GROSS et al., 2005). Correspondeu a 1,6% dos tumores cutâneos neoplásicos e não-neoplásicos diagnosticados em cães no LPV-UFSM (SOUZA et al., 2006). Se localiza na derme, mas pode se estender para o subcutâneo. A maioria varia de 0,5 a 5 cm. Macroscopicamente caracterizado por um nódulo ou massa que contém múltiplos focos brancos a acinzentados de 1-2mm de diâmetro entremeados com bandas de tecido conjuntivo branco na superfície de corte. Úlceras e alopecia na pele que recobre o tumor são comuns. Consiste externamente em células epiteliais com morfologia que depende da camada de células proliferada do folículo piloso. Em seu centro contém queratina e células fantasma decorrentes da diferenciação matricial. São neoplasmas com crescimento lento. A maioria dos tumores responde bem à excisão cirúrgica e a recorrência ocorre somente quando excisados incompletamente (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

#### *2. 1.1.16 Tumor de bainha de nervo periférico*

Neoplasma originado de nervos periféricos ou raízes nervosas, de comportamento biológico variável. É comum em cães (GROSS et al., 2005; SOUZA et al., 2006). Macroscopicamente, pode se localizar na derme ou no tecido subcutâneo. É branco a acinzentado, firme e não encapsulado, variando de bem circunscrito a infiltrativo. Histologicamente caracterizado por células fusiformes com distribuição em espirais ou “espinha de peixe” (HENDRICK, 2017). Pode ser graduado de acordo com sua aparência



histológica em grau I, II ou III (MEUTEN, 2017). Metástases são incomuns, mas há alta taxa de recidiva após excisão cirúrgica (HENDRICK, 2017).

### 2.1.2 Localização dos tumores de pele

Quando se fala em distribuição dos tumores de pele nas diferentes regiões anatômicas corporais, sabe-se que os mesmos podem potencialmente ocorrer em qualquer região da pele que recobre o corpo (GROSS et al., 2005). No entanto, observa-se uma predisposição de determinados tumores por determinadas regiões corporais. Conhecer a frequência com que um determinado tumor de pele pode acometer a região mamária pode auxiliar clínicos e cirurgiões a estabelecerem uma suspeita clínica adequada. Um estudo de mestrado realizado no LPV-UFSM investigou a prevalência e localização de 761 tumores de pele de cães – neoplásicos e não neoplásicos – submetidos à rotina de biópsias (SOUZA, 2005). Quando analisamos os tumores mais diagnosticados nesse estudo, observamos que alguns deles foram prevalentes em região abdominal (Quadro 1).

Quadro 1 – Tumores cutâneos que afetam a região abdominal de cães.

Diagnósticos mais frequentes (>20)	Casos afetando região abdominal
Hemangiossarcoma	36% (12/25)
CCE	28,3% (15/53)
Hemangioma	24% (6/25)
Lipoma	19% (8/42)
Melanoma	16% (4/25)
Mastocitoma	12,7% (20/158)
Cistos foliculares	7% (2/28)
Carcinoma perianal	6,3% (2/32)
Adenoma perianal	4,5% (2/44)
Papiloma	3,3% (1/30)
Tricoblastoma	2,9% (1/35)
Adenoma sebáceo	0% (0/24)
Histiocitoma	0% (0/20)

Fonte: SOUZA,2005

Embora “região abdominal” não seja sinônimo para “região mamária”, a primeira engloba tumores que ocorrem próximos às mamas. Ao passo em que tumores vasculares, CCE, lipoma, melanoma e mastocitoma acometeram a região abdominal com certa frequência, tumores como histiocitoma e adenoma sebáceo não tiveram nenhum caso afetando abdômen. É fácil entender por que tumores induzidos por radiação solar – CCE, hemangioma e hemangiossarcoma – são comuns em região abdominal, um local com cobertura pilosa esparsa e de fácil incidência dos raios solares. Outros autores também apontam esses tumores como ocorrendo de forma muito frequente em região abdominal ventral (GROSS et al., 2005; GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017), semelhante ao demonstrado no estudo de Souza (2005). O lipoma foi mais comum no tórax (15/42 [36%]), sendo seguido de região abdominal. A alta prevalência de lipomas na região abdominal, também é relatada por outros autores (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017), é menos elucidada, no entanto, possivelmente atribuída ao fato de essa região ser uma área de maior acúmulo de tecido adiposo. O motivo pelo qual melanomas e cistos foliculares ocorreram com certa frequência em região abdominal não é conhecido. No entanto, o melanoma foi muito mais frequente na cabeça (11/25 [44%]), sendo seguido pelo abdômen com uma prevalência bem mais baixa (16%). Cistos foliculares ocorreram com frequência parecida em várias regiões do corpo, dentre elas o abdômen, não havendo uma predisposição particular por essa região. Semelhantemente, mastocitomas também acometeram com frequência parecida sacro escrotal, tórax e membros, além de comumente ocorrerem de forma multicêntrica, ou seja, não parecem ser mais comuns em região abdominal (SOUZA, 2005).

## 2.2 TUMORES MAMÁRIOS EM CÃES

Tumores mamários são extremamente comuns em cães e gatos, sendo raros nos demais animais domésticos. Ocorrem mais comumente em fêmeas não castradas, e raramente afetam machos (GOLDSCHMIDT et al., 2017). Em países onde a castração de cães e gatos não é comum, como o Brasil, este tipo de tumor tende a ter uma prevalência muito alta, superando a prevalência de tumores de pele (FIGHERA et al., 2008; FLORES, 2016; OLIVEIRA FILHO, 2010; SOUZA, 2005). Um estudo realizado no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria demonstrou que o carcinoma mamário foi a neoplasia mais prevalente (24,5%) em cães que morreram ou foram submetidos à eutanásia em decorrência de câncer (FLORES, 2016). Tumores mamários malignos são associados a um pior prognóstico, principalmente pela capacidade que alguns desses neoplasmas têm de invadir

vasos, estabelecendo metástases para linfonodos regionais e, em alguns casos, para órgãos distantes (GOLDSCHMIDT et al., 2017). A metástase para órgãos distantes é a maior causa de morte dos pacientes após a mastectomia (GOLDSCHMIDT et al., 2017; RASOTTO et al., 2012). Apesar de a prevalência de tumores mamários malignos em relação aos tumores benignos variar de um estudo para outro, sabe-se que neoplasmas malignos são comuns, correspondendo a 30-50% dos tumores mamários (ALONSO-DIEZ et al., 2019). Tumores mamários se localizam no tecido subcutâneo da região abdominal ventral, sítio de localização das glândulas mamárias. Podem ser únicos ou múltiplos, e provocam nódulos, massas e placas que variam de menos de 1 a mais de 10 cm em extensão. À medida que crescem e invadem tecidos adjacentes, tumores malignos podem se estender para a derme profunda e derme superficial, provocando úlceras e se assemelhando macroscopicamente com tumores cutâneos. Além disso, invadem os tecidos mais profundos, incluindo músculo subjacente.

### 2.3 ANAMNESE E EXAME FÍSICO DO PACIENTE

Por serem externos, tumores cutâneos e mamários podem ser detectados pelo tutor e serem o motivo pelo qual o cão foi trazido à consulta clínica. Por outro lado, muitos desses tumores – particularmente os pequenos – são apenas notados na consulta clínica por outros motivos, durante o exame físico do paciente (HAUCK, 2013). Por serem tumores muito comuns em cães, os tumores de pele e mama devem ser sempre procurados durante um exame físico, através da visualização e palpação cuidadosa das duas cadeias mamárias e da pele em geral (SORENMO et al., 2013). Isso se torna ainda mais importante se o cão apresenta fatores de risco para tumores de pele e/ou mama, como por exemplo, idade avançada, ou, no último caso, o fato de ser fêmea e ter histórico de uso de progestágenos (GOLDSCHMIDT, M.H; GOLDSCHMIDT, K.H, 2017; GOLDSCHMIDT, M.H. et al., 2017). Nesta linha de pensamento, uma anamnese detalhada anterior ao exame físico, incluindo perguntas relacionadas ao status reprodutivo, uso de progestágenos, diagnósticos anteriores de tumores de pele ou mama, dentre outras questões, torna-se fundamental (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Quando um tumor de pele ou mama é detectado durante o exame físico do paciente, alguns detalhes devem ser investigados. É necessário observar se este se localiza na pele, no tecido subcutâneo ou em ambos, e se localizado na pele, analisar o grau de aderência do tumor ao tecido subcutâneo. Esse exame poderá auxiliar na consolidação de uma suspeita clínica, visto que tumores de mama se originam no subcutâneo e a maioria dos tumores cutâneos se localiza entre a epiderme e a derme profunda (GOLDSCHMIDT, M.H; GOLDSCHMIDT, K.H, 2017;

GOLDSCHMIDT, M.H. et al., 2017). Além disso, é necessária uma inspeção visual da pele acometida pelo tumor, observando-se, por exemplo, se a pele é despigmentada, e se é um local com pelagem esparsa e de fácil incidência de radiação solar. Em caso afirmativo, esses fatores favorecem uma suspeita de neoplasias induzidas pela radiação solar (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017; SORENMO et al., 2013).

## 2.4 CITOLOGIA

Depois de estabelecida uma suspeita clínica baseada na anamnese e no exame físico detalhado, o clínico deverá lançar mão de ferramentas diagnósticas, das quais a primeira deverá ser a citologia (SOENMO et al., 2013; HAUCK, 2013). A citologia é um exame pouco custoso, pouco invasivo e de grande valor informativo para o oncologista (HAUCK,2013).

Este exame é frequentemente utilizado para diagnóstico de tumores cutâneos na clínica veterinária, sendo ferramenta de diagnóstico definitivo para algumas neoplasias como por exemplo mastocitoma, linfoma, lipoma e adenoma sebáceo (RASKIN, 2016; HAUCK,2013). Em alguns casos, a citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) de tumores cutâneos não possibilita a confirmação do diagnóstico, mas permite fortalecer uma suspeita clínica – por exemplo, em tumores onde a CAAF é sugestiva de neoplasia epitelial maligna. E, finalmente, há casos em que a CAAF é inconclusiva, necessitando-se partir para a cirurgia sem diagnóstico citológico. Apesar dessas situações, não há dúvidas de que a citologia é uma ferramenta fundamental na investigação de tumores cutâneos. No entanto, a análise citológica de tumores mamários em medicina veterinária é ainda controversa e a sua utilização é recente e pouco consolidada quando comparada ao seu uso em tumores mamários de mulheres (CASSALI et al., 2006). Uma parte dos oncologistas veterinários apoia a análise citológica prévia à mastectomia, argumentando que a citologia é importante para definir o tipo de neoplasia mamária, se esta é maligna ou benigna, ou até para excluir tumores não mamários, como os de pele (SOENMO et al., 2013). Já outra parte dos oncologistas clínicos argumenta que a realização da citologia para tumores mamários não agrega muitas informações, visto que um mesmo tumor pode conter vários subtipos histológicos e citológicos, não sendo possível um diagnóstico citológico acurado analisando-se apenas uma região do tumor (POLTON, 2009). Além disso, um tumor maligno pode ser mascarado por um tumor benigno, quando se coleta a citologia de uma região benigna do tumor (RASKIN, 2016). Portanto, se preconiza que a citologia em tumores mamários deve ser realizada em pelo menos quatro regiões da neoplasia,

sendo o diagnóstico baseado na amostra que contém aparência citológica mais maligna (POLTON, 2009).

A maioria dos autores concorda, entretanto, que o exame citológico apresenta uma acurácia alta para tumores mamários e para tumores cutâneos em cães (CASSALI et al., 2006; SIMEONOV, 2012; SIMON et al., 2009), sempre levando-se em consideração a experiência do patologista clínico. Um estudo realizado por Simeonov (2012) mostrou que a concordância entre a citologia e histopatologia para tumores de pele é alta, sendo de 88,7%. O mesmo estudo aponta que a citologia para estes tumores possui sensibilidade de 90,47% e especificidade de 97,22%. Outro estudo realizado por Cassali et al. (2006) demonstrou uma correlação positiva entre o exame citológico e histopatológico para tumores mamários caninos de 67,5%. Já Simon et al. (2009) encontraram uma correlação positiva de 93% para tumores mamários benignos e 81% para tumores mamários malignos de cães.

Diante do exposto acima, é possível constatar que a utilização da citologia para tumores localizados na região de mama é fundamental, pois pode ajudar a confirmar um tumor de pele – como um mastocitoma localizado em região mamária – ou mesmo ratificar a suspeita de que o tumor é realmente mamário. Essas situações dão um maior suporte ao oncologista para a escolha de uma abordagem cirúrgica adequada a cada caso.

## 2.5. HISTOPATOLOGIA

Após o diagnóstico citológico, é necessária a biópsia e análise histopatológica do tumor. A histopatologia é uma análise custosa e mais demorada, e para ser realizada, envolve um procedimento cirúrgico no paciente. No entanto, ela traz consigo algumas vantagens, sendo complementar à análise citológica. Uma das vantagens da histopatologia é a possibilidade de avaliação de margens cirúrgicas. Além disso, em tumores que são diagnósticos na citologia – linfomas, mastocitomas e alguns tumores melanocíticos –, a histopatologia auxilia na avaliação do comportamento biológico do tumor, por meio de critérios pré-estabelecidos e, em alguns tumores, métodos de gradação histológica (KIUPEL et al., 2011, SMEDLEY et al., 2011; GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). Em adição, alguns tumores mesenquimais – como os tumores de bainha de nervo – muitas vezes necessitam da histopatologia para o estabelecimento de um diagnóstico final. No caso específico de tumores mamários, a histopatologia é considerada a técnica mais completa para diagnóstico e classificação do tumor, além de possibilitar a avaliação do grau de invasividade e permitir a gradação histológica e

avaliação do linfonodo regional, tendo um importante valor prognóstico (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017).

## 2.6 HISTOLOGIA POR CONGELAÇÃO NO TRANS-OPERATÓRIO

É uma técnica que se utiliza de cortes por congelação para fornecer um resultado rápido, permitindo que seja obtido um diagnóstico no próprio centro cirúrgico, enquanto o paciente ainda está sob anestesia, na mesa de operação (DALLACQUA; SOUZA, 2013). Tal técnica possibilita um planejamento cirúrgico mais adequado, visto que o cirurgião será informado pelo patologista se a lesão é neoplásica ou não, qual o tipo do tumor, se é benigno ou maligno, se as margens estão livres e se há infiltração por células neoplásicas nos linfonodos sentinelas (WINTHER; GRAEM, 2011). Sucintamente, os cortes de congelação são preparados rotineiramente por um micrótomo de congelação portátil, acoplado a um cilindro de CO<sub>2</sub> ou N<sub>2</sub> (DEY,2018).

Na medicina humana esta técnica é largamente utilizada, e sua acurácia geral é elevada, chegando a 95,1% (WINTHER; GRAEM, 2011). Os mesmos pesquisadores também observaram a concordância entre a histologia por congelação e o exame histopatológico comum, chegando a 99,2% de concordância para lesões de pele e 75% para lesões em mama. Na medicina veterinária a utilização desta técnica ainda é ocasional, sendo que no Brasil, alguns centros diagnósticos em grandes cidades já oferecem este serviço. A ampla utilização desta técnica nas clínicas veterinárias e hospitais escola pode mitigar diagnósticos equivocados de tumores em região de mama, resultando em um melhor prognóstico para o paciente.

## 2.7 ABORDAGEM CIRÚRGICA E QUIMIOTERAPIA

O tratamento de eleição para a maioria dos tumores mamários caninos é a excisão cirúrgica, com exceção dos carcinomas inflamatórios. A técnica cirúrgica escolhida e a quantidade de tecido mamário retirado dependem do tamanho e localização do tumor e estado geral de saúde do paciente (FOSSUM,2014; SORENMO et al.,2013).

As técnicas cirúrgicas mais comumente utilizadas para neoplasias mamárias de cães, segundo Fossum (2015) são:

a) Lumpectomia ou mamectomia parcial

Consiste na excisão da massa e de uma margem de tecido mamário de aproximadamente 1 cm. É utilizada para tumores pequenos (menores que 5 mm), encapsulados e não invasivos;

b) Mastectomia simples

Consiste na excisão completa da glândula mamária que contém o tumor. É utilizada quando o tumor ocupa a maior parte da glândula mamária.

c) Mastectomia regional

Consiste na retirada da glândula mamária afetada e de glândulas mamárias adjacentes ao tumor. Utilizada quando há mais de um tumor ou quando há um tumor entre duas glândulas mamárias.

d) Mastectomia unilateral

Quando toda a cadeia mamária é retirada. Utilizada geralmente quando há múltiplos tumores ao longo da cadeia mamária.

e) Mastectomia bilateral

Ocorre quando há múltiplos tumores nas duas cadeias mamárias. É o tipo mais traumático e de longa recuperação pós-operatória, sendo a técnica menos indicada.

No entanto, a abordagem cirúrgica ideal ainda é debatida, visto que se questiona se a melhor abordagem é a retirada cirúrgica somente do tumor, com margem cirúrgica considerável ou se haveria maior eficácia em retirar as demais glândulas mamárias preventivamente com o intuito de evitar recidivas ou desenvolvimento de novos tumores mamários (SORENMO et al., 2013).

Um estudo realizado por Stratmann et al. (2008) mostrou que 58% dos cães submetidos à mastectomia simples no lugar da mastectomia unilateral total acabaram desenvolvendo tumores mamários posteriormente à cirurgia, o que favorece a escolha da mastectomia unilateral, mesmo para tumores localizados. Por outro lado, é preciso considerar que a mastectomia unilateral apresenta maior estímulo nociceptivo, estresse cirúrgico e complicações pós-operatórias (HORTA et al., 2015). Todas essas considerações precisam ser levadas em consideração na decisão do tipo de abordagem cirúrgica para cada caso.

Há poucos estudos que comprovam a relação de tratamentos sistêmicos – quimioterapia – no aumento da sobrevivência de cadelas com neoplasias mamárias. Esse fato embasa o fato de esses tratamentos serem pouco utilizados para este tipo de tumor. No entanto, em algumas situações, principalmente naqueles tumores com metástases para linfonodos regionais, um tratamento quimioterápico adjuvante à mastectomia pode ser associado ao tratamento cirúrgico (SORENMO et al., 2013). Antiestrogênicos, antiprogestina ou substâncias antiprolactina são raramente indicados, principalmente porque não há comprovação de sua eficácia (FOSSUM, 2014).

Para grande parte dos tumores cutâneos de cães, a excisão cirúrgica é o tratamento de eleição, sendo em muitos casos até curativa. Porém, para alguns destes tumores (mastocitomas, linfomas cutâneos e tumor venéreo transmissível), a quimioterapia é amplamente utilizada, por vezes sendo considerada o tratamento de eleição (HAUCK,2013; LONDON; THAMM,2013). A abordagem cirúrgica varia de acordo com o diagnóstico do tumor. Por exemplo, para processos inflamatórios e tumores benignos, a excisão cirúrgica é curativa, mesmo sem bordas amplas (GOLDSCHMIDT; GOLDSCHMIDT, 2017). Já para tumores malignos, como por exemplo o mastocitoma, uma abordagem cirúrgica especializada deve ser realizada. Para mastocitomas, sugere-se pelo menos 3,0 cm de margens laterais e pelo menos um plano facial da margem profunda, com o objetivo de reduzir o risco de recidivas (KIUPEL,2017).

Com base no exposto acima, se entende por que um tumor cutâneo erroneamente diagnosticado como neoplasma mamário poderá gerar erros na abordagem terapêutica que, por sua vez, podem reduzir a sobrevivência do animal e aumentar as chances de recidivas e metástases. Por exemplo, um erro diagnóstico pode levar tumores cutâneos que necessitam de uma ampla margem cirúrgica (como por exemplo os mastocitomas) a serem retirados com uma margem menor. Ou poderá levar tumores que necessitam de tratamento sistêmico especializado (como por exemplo os tumores venéreos transmissíveis) a serem tratados como neoplasmas mamários, principalmente quando a histopatologia não for realizada. Além disso, outra consequência desses erros diagnósticos é a mastectomia unilateral ou bilateral desnecessária para pacientes que apresentem tumores cutâneos benignos ou lesões inflamatórias na pele da região mamária, causando uma recuperação pós-cirúrgica mais lenta e dolorosa e submetendo este paciente a maior tempo de anestesia, o que poderá aumentar o risco de morte trans-cirúrgica.



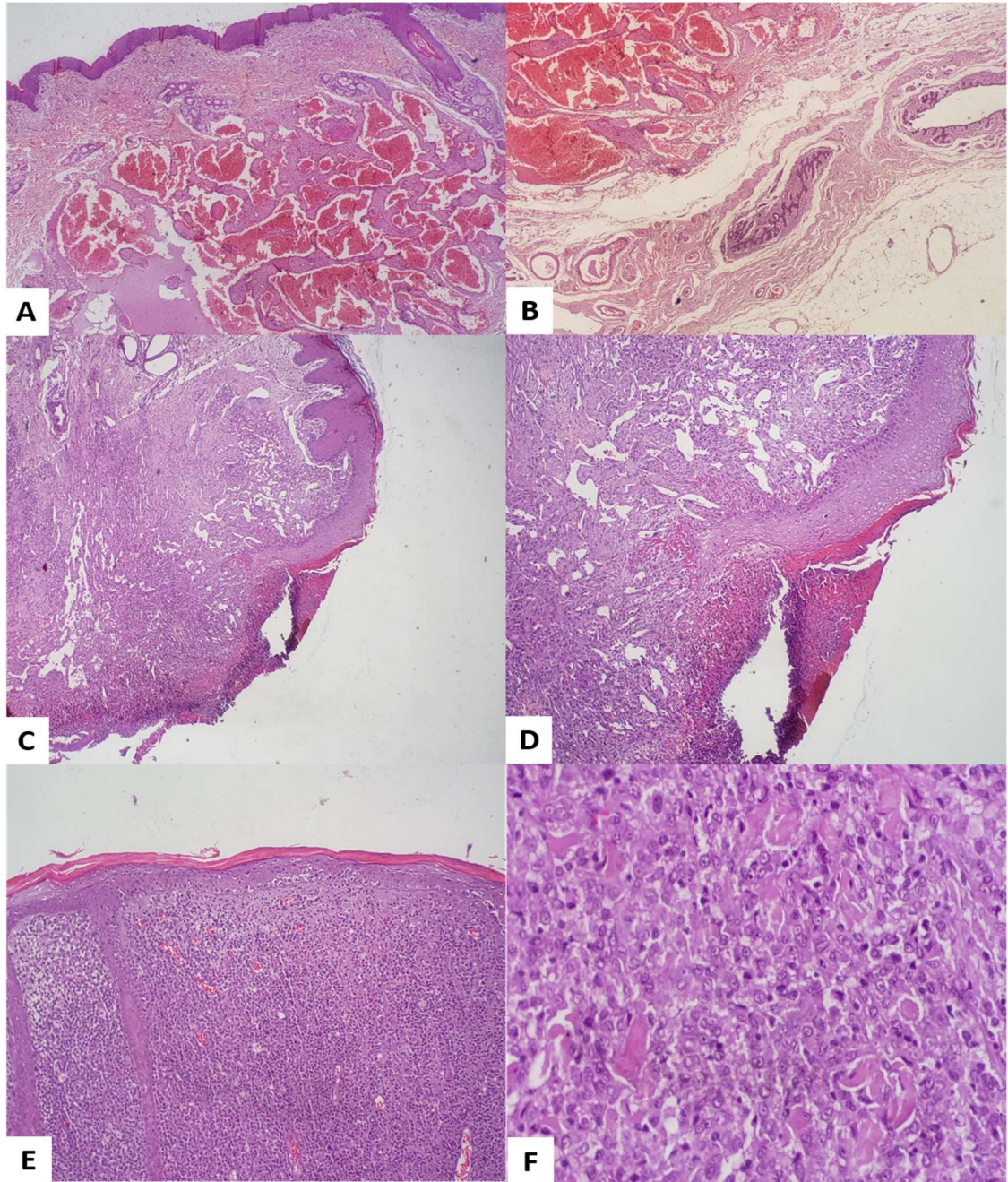


Figure 1. Pele (região mamária). (A) Hemangioma. Nódulo bem circunscrito constituído de grandes espaços vasculares preenchidos com sangue. Hematoxilina e eosina (HE), 4X.. (B) Hemangioma. O tumor está subjacente à glândula mamária, mas não a afeta. HE, 4X. (C), (D) Hemangiossarcoma. Proliferação neoplásica na derme constituída de células organizadas em fendas e canais vasculares. A epiderme está ulcerada. HE, 4X, 10X. (E) Histiocitoma cutâneo. Neoplasma de topo pesado afetando a derme superficial e profunda. HE, 4X. (F) Histiocitoma cutâneo. O neoplasma é constituído de células redondas consistentes com histiócitos. HE, 40X.



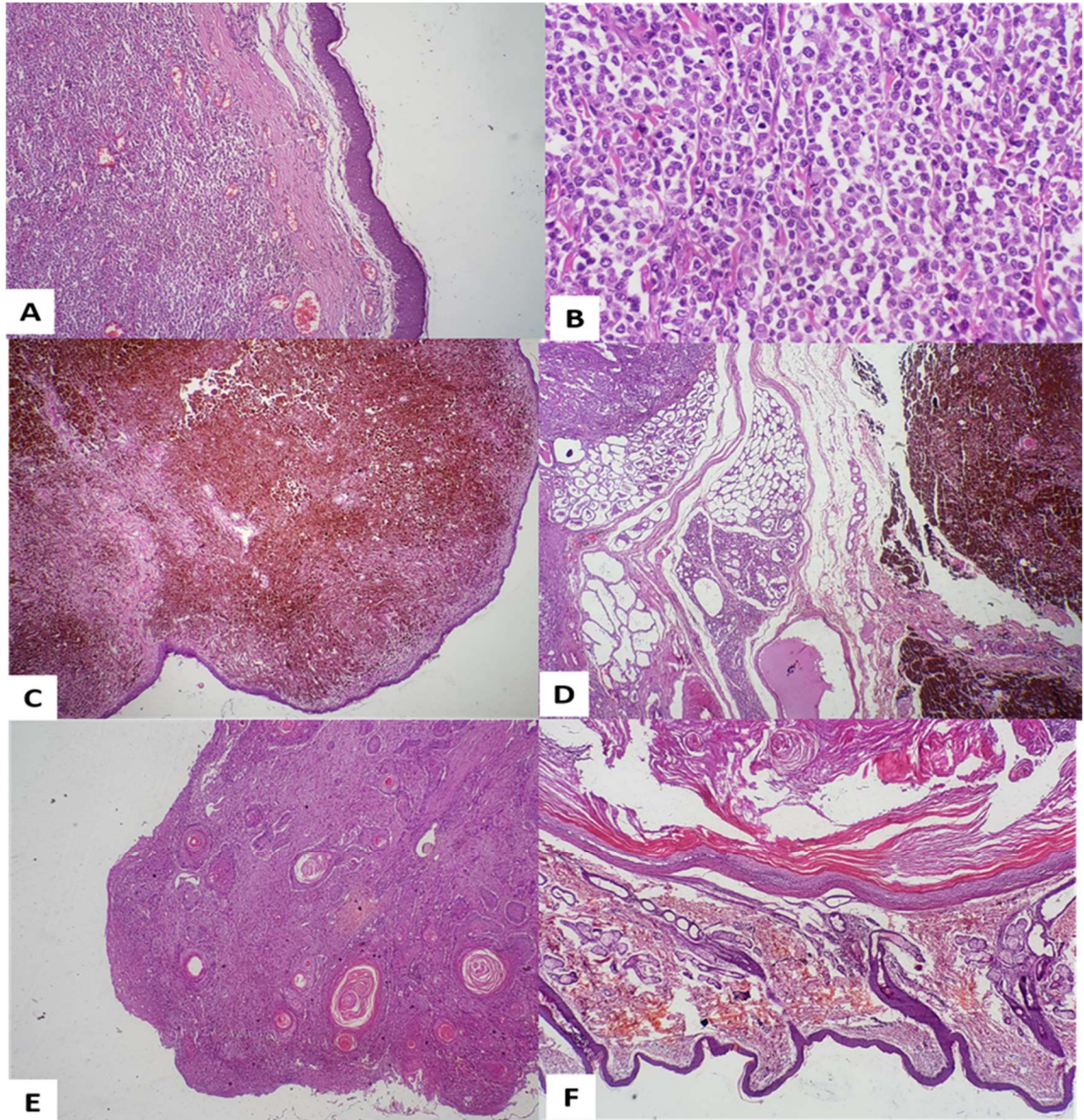


Figure 2. Pele (região mamária). (A) Mastocitoma cutâneo. Uma proliferação densamente celular afeta a derme superficial e profunda. HE, 4X. (B) Mastocitoma cutâneo. As células neoplásicas se arranjam em cordões e variam de redondas a poliédricas. HE, 10X. (C) Melanoma maligno. Proliferação neoplásica densamente celular e pigmentada infiltra a derme superficial e profunda. HE, 4X. (D) Melanoma maligno. O tumor está subjacente à glândula mamária, mas não a infiltra. HE, 4X. (E) Carcinoma de células escamosas. Uma proliferação neoplásica densamente celular acomete a derme superficial e profunda. É constituída de queratinócitos neoplásicos, formando pérolas de queratina. HE, 4X. (F) Cisto folicular. Um cisto solitário é observado na derme, constituído de uma parede delgada de epitélio escamoso e preenchido por queratina lamelar. HE, 10X.

1 **3 ARTIGO - CANINE SKIN TUMORS AFFECTING THE MAMMARY REGION AND**  
2 **MISTAKENLY SUSPECTED OF MAMMARY NEOPLASMS: 69 CASES**

3 Artigo submetido para o periódico Veterinary and Comparative Oncology em 04/02/2021.

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22 **Original article**

23 **Canine skin tumors affecting the mammary region and mistakenly suspected of**  
24 **mammary neoplasms: 69 cases**

25  
26 **Short title: Canine skin tumors suspected of mammary neoplasms**

27  
28 **Vanessa Cirinéa Tapia Barraza<sup>1</sup>, Valentina Berté Marcus<sup>1</sup>, Luiz Francisco Irigoyen<sup>1</sup>,**  
29 **Glauca Denise Kommers, Mariana Martins Flores<sup>1\*</sup>**

30 <sup>1</sup>Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da  
31 Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, 1000 Roraima Av., 97105-900, Brazil. \*

32 Corresponding author: marianamflores@yahoo.com.br

33  
34  
35 **Acknowledgements:** This work was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de  
36 Pessoal de Nível Superior (CAPES): V.C.T.Barraza has a CAPES scholarship (process  
37 88887.483249/2020-00).

38  
39 Word count (text and tables): 3,950; Number of tables: 3;

40 Conflict of Interest Statement: No conflict of interest has been declared.

41  
42 **Abstract**

43 This study aimed to investigate canine skin tumours that were surgically resected with an  
44 erroneous presumptive diagnosis of mammary neoplasms. We performed a retrospective  
45 investigation of 1,826 cutaneous and subcutaneous tumours submitted to and archived at a  
46 veterinary pathology service (2010-2018). These tumours were subdivided in three categories  
47 according to their clinical suspicion at the time of surgery: (1) mammary neoplasm; (2) non-

48 mammary skin tumour; and (3) undetermined. A total of 128 tumours affected the mammary  
49 region, of which 29 were submitted to pre-surgical cytologic examination of fine-needle  
50 aspirates. In six (20.7%) cases, cytology helped ruling out an initial suspicion of mammary  
51 neoplasm; in nine (31%), the cytologic analysis supported the initial suspicion of mammary  
52 neoplasm. Sixty-nine (54%) tumours were resected with a clinical suspicion of mammary  
53 neoplasm. The most common histopathologic diagnoses were lipoma (14/69), vascular  
54 neoplasms (10/69), mast cell tumour (9/69), follicular cyst (9/69), and squamous cell carcinoma  
55 (8/69). Most (21/30) histologically re-evaluated tumours were restricted to the dermis, sparing  
56 the subcutis. At least 12 (17.4%) patients were submitted to an unnecessary chain mastectomy  
57 based on an erroneous presumptive diagnosis of mammary neoplasm. In eight of these patients,  
58 chain mastectomy was performed due to a benign cutaneous tumour. This study sheds light on  
59 the clinical similarities between mammary neoplasms and skin tumours occurring in the  
60 mammary region of dogs, guiding veterinary clinicians and surgeons towards decreasing  
61 diagnostic errors and allowing the surgeon to make better decisions, which will possibly  
62 improve the prognosis of most patients.

63 **Keywords:** Fine-Needle Aspiration, Clinical diagnosis, Dogs, Surgical Oncology,  
64 Mastectomy, Neoplasia.

65

## 66 **1. Introduction**

67 Skin tumours are highly prevalent in dogs and are among the most common canine  
68 biopsies submitted to histopathologic diagnostic services.<sup>1-4</sup> They may affect any body location,  
69 including the ventral aspect of the trunk, which often coincides with the mammary region.  
70 Mammary neoplasms are particularly common in geographic areas where early canine  
71 ovariectomy is unusual. They represent up to 70% of all canine neoplasms in these areas, being  
72 a major part of the clinical diagnostic routine, together with skin tumours.<sup>1,2,5</sup> Clinical

73 differentiation of mammary neoplasms and skin tumours in the mammary region is of major  
74 importance since surgical approach may differ in these two entities.<sup>6,8,9</sup> This distinction may be  
75 facilitated by a complete anamnesis, a thorough and detailed physical exam and complementary  
76 exams, such as pre-surgical cytology and, in some cases, intraoperative frozen-section  
77 histopathology.<sup>10-15</sup>

78 For several reasons including macroscopic similarities, skin tumours may be mistakenly  
79 suspected of mammary neoplasms during clinical exam. In some of these cases, this erroneous  
80 suspicion may persist until the time of surgery. This is critical problem, since it may lead to an  
81 unnecessary mastectomy, which involves a longer exposure time to anaesthesia, a more  
82 extensive surgical incision, and consequently, a more prolonged and complicated post-surgical  
83 recovery.<sup>6,7,16</sup> Some reports illustrate canine cutaneous tumours arising in the mammary  
84 region.<sup>17,18</sup> However, to the authors' knowledge, systematic studies investigating the occurrence  
85 of this kind of misdiagnosis in a clinical routine are missing. A study of this nature could guide  
86 veterinary clinicians and surgeons towards further decreasing this kind of diagnostic error,  
87 which would help improving the prognosis of future patients. Therefore, this study aimed to  
88 characterize cases of canine skin tumours that were surgically resected with an erroneous  
89 presumptive diagnosis of mammary neoplasms. The frequency of occurrence and details  
90 associated with clinical history, pre-operative cytology, histopathologic diagnoses and surgical  
91 approach were investigated.

92

## 93 **2. Materials and methods**

94 A retrospective investigation of 1,826 cutaneous/subcutaneous tumours in 1,543 dogs  
95 (2010-2018) submitted to and archived at a veterinary pathology service linked to a veterinary  
96 teaching hospital was performed. The biopsy files and hospital records were reviewed, and only  
97 non-mammary cutaneous and subcutaneous tumours located at the mammary region were

98 included. For this purpose, all tumoral lesions – including nodular dermatitis and proliferative  
99 lesions (hyperplastic and neoplastic) – primarily affecting the epidermal, dermal or  
100 subcutaneous tissue (excluding mammary gland) were considered cutaneous/subcutaneous  
101 tumours. Neoplasms of doubtful origin (as sarcomas and squamous cell carcinomas in which it  
102 was not possible to define whether the origin was skin or mammary gland) were excluded.  
103 Cases in which the words “mammary”, “nipple”, “teat” or “inguinal” were used to describe the  
104 tumour location were considered as affecting the mammary region. Tumours described as  
105 affecting the “abdominal region” without further location specifications were excluded. Biopsy  
106 reports and hospital clinical files – including cytology reports – were analysed to determine if  
107 the dog had been submitted to surgery with a clinical suspicion of mammary neoplasm. All  
108 cases were subdivided in three categories based on clinical suspicion at the time of surgery:  
109 group 1 – mammary neoplasm; group 2 – non-mammary cutaneous/subcutaneous tumour; and  
110 group 3 – undetermined. Cases in which the clinical history made it clear that the veterinarian  
111 suspected of a mammary neoplasm (as those mentioning “mammary tumour” or “tumour at/in  
112 the mammary gland/chain/tissue” in the clinical history) were included in group 1. Cases with  
113 a clear suspicion of cutaneous/subcutaneous tumour (as those mentioning  
114 “dermal/skin/cutaneous tumour” or “tumour affecting the skin”) were included in group 2.  
115 Cases in which the veterinarian’s suspicion was not clear, either due to absence of a clinical  
116 history, or due to ambiguous or vague clinical descriptions – such as “nodule affecting the  
117 mammary region” – , were included in group 3. Information regarding breed, age and gender,  
118 clinical history, pre-surgical cytologic examination of fine-needle aspirates, intraoperative  
119 cytology or frozen section histopathology, surgical technique, final histopathologic diagnosis  
120 and tumour histologic grade were also collected. Tumours suspected of mammary neoplasms  
121 and with available paraffin blocks were histologically reviewed to confirm tumour location  
122 (superficial and deep dermis, subcutaneous) and mammary gland involvement.

### 123 3. Results

124 A total of 128 cutaneous/subcutaneous tumours affected the mammary region, among  
125 which 69 had a clinical suspicion of mammary tumour at the time of surgery; 30 had a clinical  
126 suspicion of cutaneous/subcutaneous tumour; and in 29, it was not possible to define the clinical  
127 suspicion. Pre-surgical cytology of 29 of the 128 tumours was reported in the clinical records  
128 (Table 1). In 6/29 (20.7%) cases, the cytologic exam was important to rule out an initial  
129 suspicion of mammary neoplasia. All six of these dogs were submitted to nodulectomy. In 9/29  
130 (31%) cases, the cytologic exam sustained an initial clinical suspicion of mammary neoplasia.  
131 Eight of these dogs were submitted to unilateral chain mastectomy, and one was submitted to  
132 partial mastectomy. Finally, in the 14/29 (48.3%) remaining cases, the cytologic exam did not  
133 change the clinical suspicion until the moment of surgery, either because the initial suspicion  
134 was already a skin tumour (7), because surgery was performed before the cytological report  
135 was released (5), or because the cytologic report was inconclusive (2). Intraoperative cytology  
136 or frozen section histopathology were not mentioned in any of the clinical records. In one dog  
137 with a clinical suspicion of mammary neoplasm, the surgeon described the tumour as having  
138 “an aspect of fatty tissue”. This tumour ended up diagnosed as a lipoma and included group 1.  
139 The 69 dogs with skin tumours mistakenly suspected of mammary neoplasms had a mean age  
140 of  $9.22 \pm 3.14$  years (minimum=3; maximum=19). Fifteen breeds were represented, among  
141 which dachshund (6/69) and miniature poodle (6/69) were most common. Most dogs were  
142 females (66/69), with only three males. Tumour sizes ranged from 0.3 cm (represented by  
143 follicular cyst) to 13 cm (represented by lipoma). The most common location of these tumours  
144 was “inguinal” (14/69). The histopathologic diagnoses varied, with lipoma (14/69), vascular  
145 neoplasms (10/69), mast cell tumour (9/69), follicular cyst (9/69), and squamous cell carcinoma  
146 (8/69) being the most common ones (Table 2). Fifty-four tumours were histologically re-  
147 evaluated. In 17/54 cases, the mammary tissue was present within the histologic slide, while in



148 37/54, it was absent. It was possible to confirm the specific histologic location of 30 tumours  
149 (Table 3). Most of these (21/30) were confined to superficial and/or deep dermis, sparing the  
150 subcutis. Five tumours did not only infiltrate the subcutis but also invaded the normal mammary  
151 gland structures.

152 Three of the 69 dogs with suspected mammary neoplasms had a history of a previously  
153 resected “mammary tumour” that had not been sent for histopathologic exam. According to the  
154 clinical histories, these patients had a recurrence of those tumours, and after this second surgery,  
155 the clinician opted to send the tumour for histopathologic analysis. They were diagnosed as a  
156 trichoepithelioma, a grade II mast cell tumour, and a well differentiated squamous cell  
157 carcinoma.

158 The 69 skin tumours with clinical suspicion of mammary neoplasms were divided in  
159 two categories: (1) the ones that were lonely tumours, not being accompanied by any other  
160 mammary neoplasm (47/69); and (2) the ones that occurred concomitantly with one or more  
161 mammary tumours (22/69). Since the presence of cutaneous/subcutaneous tumours would not  
162 change the surgical approach of dogs included in category 2 (they had concomitant mammary  
163 neoplasms, which, regardless, would make unilateral mastectomy a possible choice), we will  
164 henceforth only deal with neoplasms included in category 1 when discussing surgical  
165 approaches. The surgical approaches provided for the 47 patients included 30 nodulectomies  
166 and 17 mastectomies (five partial mastectomies, eight unilateral chain mastectomies, and four  
167 bilateral chain mastectomies). Partial mastectomies were performed in patients diagnosed with  
168 lipoma (1), pyogranulomatous dermatitis (1), hemangiosarcoma (1) and squamous cell  
169 carcinoma (1). The patients submitted to unilateral chain mastectomy had the following skin  
170 tumours: lipoma (2), haemangioma (2), follicular cyst (1), mast cell tumour (1), melanoma (1),  
171 squamous cell carcinoma (1), and trichoepithelioma (1). The patients submitted to bilateral  
172 mastectomy were diagnosed with lipoma (2), follicular cyst (1), and mast cell tumour (1). At

173 least two patients (one with a mast cell tumour and one with a melanoma) were submitted to  
174 chemotherapy after the histopathologic diagnosis.

175 Information regarding the clinical outcome of these 69 patients were scarce and included  
176 three dogs with clinical suspicion of pulmonary metastasis from other neoplasms (two of these  
177 dogs had mast cell tumours and one had a collagenous nevus), two dogs with confirmed  
178 pulmonary metastasis of the skin tumours, confirmed by necropsy (one with  
179 hemangiopericytoma and with hemangiosarcoma) and one dog dying of cardiac arrest six  
180 months after surgery, due to unknow cause (this dog had a diagnosis of cutaneous  
181 haemangioma).

182

### 183 **Discussion**

184 Skin tumours are relatively common in the mammary region of dogs and may be  
185 macroscopically similar to mammary neoplasms.<sup>3,5,19,20</sup> As demonstrated in this study, dogs  
186 with these tumours may occasionally be submitted to surgery with a mistaken suspicion of  
187 mammary neoplasm.

188 The most common skin tumours involved in these misdiagnoses included lipoma,  
189 vascular neoplasms, mast cell tumour, follicular cyst and squamous cell carcinoma. The  
190 predominance of vascular neoplasms and squamous cell carcinoma in the ventral abdomen of  
191 unpigmented dogs is well established<sup>3,15,20,21</sup>, and a high frequency of these tumours in the  
192 mammary region was expected in this investigation. These common tumours are induced by  
193 solar radiation, occurring more often in scarcely haired areas as the ventral abdomen.<sup>3,15,20</sup> If  
194 detected in their initial course, squamous cell carcinomas and vascular neoplasms are restricted  
195 to the dermis. However, they may invade the subcutis in more advanced cases<sup>3,20</sup>, which can  
196 hinder their clinical differentiation from advanced mammary neoplasms. Lipoma is a quite  
197 common benign neoplasm of adipocytes with unknown cause.<sup>4,15,20</sup> It frequently affects the

198 trunk<sup>15,20</sup>, which explains the high prevalence of these tumours in our study. Lipomas are  
199 originally located in the subcutis and may be occasionally confounded with mammary  
200 neoplasms. The cytologic exam is useful for diagnostic confirmation.<sup>15</sup> Mast cell tumours are  
201 the most common malignant tumours of the skin of dogs.<sup>4,9,15</sup> Mast cell tumours of  
202 subcutaneous origin, or those originating in the dermis with secondary subcutis infiltration may  
203 possibly mimic mammary neoplasms when occurring in the ventral abdomen. Approximately  
204 50% of canine cutaneous mast cell tumours occur in the trunk and perianal region<sup>22</sup>, which often  
205 coincides with the mammary area. Most cases are diagnosed by cytology.<sup>9</sup> Finally, follicular  
206 cysts are common non-neoplastic lesions of unknown cause. They affect the dermis but may  
207 extend to the subcutis. No predilection site is reported.<sup>3</sup>

208         A complete anamnesis focused on the reproductive status, age of castration, previous  
209 exposure of females to exogenous hormones (progestins and estrogens) and past diagnoses of  
210 mammary neoplasms may direct the clinician to or against a diagnosis of mammary  
211 neoplasm.<sup>5,7,15</sup> While mammary tumours are extremely unlikely in bitches spayed at an early  
212 age, they become highly incident in non-spayed middle-aged to aged females, with an even  
213 higher risk in exogen hormone-exposed animals.<sup>5,7</sup> A complete physical exam including a  
214 careful palpation is mandatory and may help determining if the tumour affects the subcutaneous  
215 tissue (where the mammary gland is located) or if it is rather limited to the dermis, without  
216 subcutaneous involvement.<sup>7</sup> Mammary tumours are rare in males<sup>23</sup> and tend to affect dogs with  
217 feminization syndrome associated with testicle neoplasia.<sup>5</sup> In these animals, endocrine skin  
218 changes (trunk alopecia, hyperpigmentation), gynecomastia and penile atrophy are generally  
219 noted during the clinical exam.<sup>5</sup> In addition, as mentioned earlier, dogs with unpigmented skin  
220 and local evidence of solar elastosis should draw attention for the possibility of solar-induced  
221 skin neoplasms. These are of epidermal or dermal origin, and are often ulcerated.<sup>3</sup> In fact, solar-

222 induced skin neoplasms – squamous cell carcinoma, haemangioma, hemangiosarcoma – are  
223 common in dogs<sup>1-4,7</sup> and were amongst the most common tumours seen in this study.

224 Cytology is a unexpensive and valuable exam used in the diagnosis of some human  
225 cutaneous and breast tumours.<sup>24</sup> In veterinary medicine, the cytologic examination of fine-  
226 needle aspirates from mammary gland tumours is more recent and has been growing for the last  
227 decades.<sup>11,12</sup> Nonetheless, cytologic exams have been traditionally applied in the diagnosis of  
228 canine cutaneous tumours.<sup>10,13,15</sup> In our study, of 128 skin tumours in the mammary region, 29  
229 (22.7%) were submitted to cytologic analysis. It was not possible to determine the cause of this  
230 low frequency of use of cytology. As demonstrated by others, cytology has a relatively high  
231 accuracy when performed and interpreted by experienced professionals, being compatible with  
232 the histologic diagnosis in 81% (12) to 92.9% (11) of canine mammary tumours. For skin  
233 tumours, this agreement ranged between 88.7% (13) and 90.9% (10) in previous investigations.  
234 Of the 29 tumours submitted to cytologic examination of fine-needle aspirates in this study, in  
235 16 (55.2%), the cytologic diagnosis agreed with histopathology, which is considered a low rate  
236 when compared to the studies mentioned above.<sup>10,13</sup> Eleven cytologic diagnoses disagreed with  
237 the final histopathologic diagnosis, and nine of these supported the initial clinical suspicion of  
238 mammary neoplasia. It was not possible to determine the cause for this low agreement between  
239 cytologic and histopathologic diagnoses. However, it clearly contributed to sustain at least nine  
240 clinical misdiagnoses, of which eight dogs were submitted to unilateral chain mastectomy. As  
241 discussed above, the cytologic evaluation of fine-needle aspirates from mammary tumours is  
242 more recent in veterinary medicine. Therefore, it is possible that the low experience of clinical  
243 pathologists with this kind of analysis has influenced the results, considering that these tumours  
244 were clinically suspected of mammary neoplasms. In this line of thought, it is important to  
245 remember that the diagnoses included in this study were performed between 2010 and 2018,  
246 encompassing some years when mammary cytology was less consolidated in veterinary

247 medicine. Analysing the agreement between cytological and histopathological exams beyond  
248 the scope of this study, and a larger number of samples should be considered for this purpose.  
249 Nonetheless, the low agreement rate between cytology and histopathology in this study should  
250 never be an excuse for not using the cytologic exam. Several neoplasms – including mast cell  
251 tumours – that would probably be readily diagnosed by means of cytology were not submitted  
252 to this analysis, which led in some cases to an incorrect surgical approach. Surprisingly, five  
253 dogs from this investigation were submitted to surgery before the cytologic report was released.  
254 Due to the retrospective nature of this study, it was not possible to analyse these cases in more  
255 detail.

256 Trans surgical frozen section analysis is an important diagnostic tool commonly used in  
257 human medicine.<sup>25</sup> Its concordance with histopathology reaches 75% for breast cancers and  
258 99,2% for skin tumours in humans.<sup>26</sup> When cytology and frozen section analysis were  
259 associated, the accuracy reached 98%.<sup>24</sup> This procedure is recent in veterinary practice and has  
260 been poorly mentioned in the current literature.<sup>14</sup> Nevertheless, its use, as proven in humans,  
261 would help correct a clinical misdiagnosis in time to change the surgical approach.<sup>24,26</sup>  
262 Intraoperative macroscopic tumour analysis – considering tumour location, colour and  
263 consistency – may additionally help favouring or not a diagnosis of mammary neoplasm. For  
264 instance, the clinical history of a dog included in this study mentioned that the tumour had “an  
265 aspect of fatty tissue” during surgery, which led the surgeon to a possible suspicion of lipoma.  
266 Other important macroscopic aspect is the colour of the tumour, since hemangiomas and  
267 hemangiosarcomas – frequent diagnoses in our results – are mostly dark red.

268 Histopathology is the gold standard diagnostic exam for tumours, providing not only the  
269 tumour subtype, but also additional information such as tumour grade, assessment of vascular  
270 invasion and margin evaluation.<sup>14,27</sup> These items are highly relevant for decision making by the  
271 oncologist.<sup>14,28</sup> It is not unusual for owners and veterinarians to choose not to perform a

272 histopathological exam in a surgically resected tumour. This issue may be attributed, among  
273 other causes, to financial costs to the owner and, sometimes, possibly to a low level of expertise  
274 or commitment of the clinician. In this study, three dogs had a history of a previously resected  
275 “mammary tumour” that had not been sent to histopathologic exam. According to the clinical  
276 histories, these tumours recurred, and after the second surgery, the clinician opted to send the  
277 tumours for histopathology. These tumours ended up being diagnosed as a trichoepithelioma, a  
278 grade II mast cell tumour, and a well differentiated squamous cell carcinoma, all of skin origin.  
279 This fact highlights the importance of histopathologic exam for all resected mammary and skin  
280 tumours.<sup>27</sup> An early diagnosis in these cases could have changed the clinical course of these  
281 patients, allowing the clinician to make better and more specific therapeutic choices.

282         There is currently no standardized surgical recommendation for dogs with mammary  
283 neoplasia.<sup>6</sup> Surgical approaches for these tumours include simple lumpectomy, mastectomy,  
284 regional mastectomy, unilateral chain mastectomy and bilateral chain mastectomy. Patient  
285 staging, tumour extension and goals of the surgical procedure must be considered to choose the  
286 best approach for each case.<sup>6-8</sup> However, unilateral and bilateral chain mastectomies end up  
287 being common surgical choices, mainly because they prevent new tumours in the remaining  
288 glands.<sup>6-8</sup> For skin tumours, nodulectomy is generally recommended, however, the margin  
289 extension will depend largely on the type of tumour. For non-neoplastic lesions and benign  
290 neoplasms, narrow margins should not be a major problem<sup>3,15</sup>. However, for malignant  
291 neoplasms, a more aggressive approach may be necessary.<sup>9,15,21</sup> Mast cell tumours, for instance,  
292 demand extensive lateral (at least 3.0 cm) and deep margins (one facial plane).<sup>9</sup> It is important  
293 to highlight that some skin tumours that occur near to or infiltrate the mammary gland – as  
294 observed in our results – may require regional mastectomy, regardless of not having originated  
295 in the mammary gland. However, surgeries involving total mammary chain resection will  
296 hardly be necessary for these tumours. Skin tumours with a mistaken clinical suspicion of

297 mammary neoplasms – or the contrary – may lead to inappropriate surgical approaches, as  
298 demonstrated in this study. Of the 47 dogs with a solitary skin tumour affecting the mammary  
299 region, 12 (25.5%) underwent total uni or bilateral chain mastectomy, which was presumably  
300 done based on a suspicion of mammary neoplasm. What is even more critical is that eight of  
301 these dogs were submitted to total chain mastectomy due to a benign tumour (including here  
302 four lipomas, two haemangiomas and two follicular cysts).

303         Systemic treatment also differs between mammary and cutaneous neoplasms. For canine  
304 mammary neoplasms, chemotherapy is not a usual choice, due to a lack of evidence of its  
305 effectiveness.<sup>7,29,30</sup> However, the responsiveness of some skin neoplasms – such as mast cell  
306 tumours and lymphomas – to chemotherapy, including prednisolone/vinblastine and/or tyrosine  
307 kinase inhibitors, is well established.<sup>22,31</sup> Although it is generally recommended to wait for the  
308 biopsy report to start medicative treatment in veterinary and human medicine, in some cases,  
309 cytology-based treatment decisions allow the clinician to start chemotherapy earlier, ensuring  
310 a better prognosis.<sup>32</sup> In our study, none of the dogs diagnosed with malignant cutaneous tumours  
311 had received any systemic treatment previously to the histopathological diagnosis.

312         Although the occurrence of skin tumours is relatively common in the mammary region  
313 of dogs<sup>3</sup>, the fact that they are occasionally surgically resected with a mistaken suspicion of  
314 mammary neoplasm is rarely discussed in the literature. This misdiagnosis may be attributed,  
315 in most cases, to a poor anamnesis and physical exam and/or to a lack of cytologic evaluation  
316 and of intraoperative frozen section analysis. It is important to emphasize, however, that some  
317 advanced and anaplastic neoplasms may represent an exception to these situations, sometimes  
318 having their origin only confirmed by histopathology and, occasionally, immune-  
319 histochemistry.<sup>3,5,15,33</sup>

320         This study sheds light on canine skin tumours with an erroneous suspicion of mammary  
321 neoplasm at the time of surgery, which appears to be a relevant issue and may lead to

322 inappropriate surgical approaches. The use of cytology, histopathology, and intraoperative  
323 cytology and frozen section analysis, associated with a complete anamnesis and physical exam  
324 may help reducing the rate of clinical errors, allowing the surgeon to make better decisions and  
325 possibly improving the prognosis of most of these patients.

326

## 327 **References**

- 328 1. Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F. Animal tumour registry of two  
329 provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet Res*  
330 2009; 5(39):1-9.
- 331 2. Grüntzig K, Graf R, Hässig M et al. The Swiss canine cancer registry: a retrospective study  
332 on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J Comp Pathol* 2015;  
333 152:161-171.
- 334 3. Goldschmidt MH, Goldschmidt KH. Epithelial and Melanocytic Tumours of the Skin. In:  
335 Meuten DJ, ed. *Tumours of domestic animals*. 5th ed. Ames, IA: John Wiley and Sons; 2017:  
336 88-141.
- 337 4. Graf R, Pospischil A, Guscelli F, Meier D, Welle M, Dettwiler M. Cutaneous tumours in  
338 swiss dogs: retrospective data from the swiss canine cancer registry, 2008-2013. *Vet Pathol*  
339 2018; 55(6):809-820.
- 340 5. Goldschmidt MH, Peña L, Zappulli V. Tumours of the Mammary Gland. In: Meuten DJ, ed.  
341 *Tumours of domestic animals*. 5th ed. Ames, IA: John Wiley and Sons; 2017: 723-765.
- 342 6. Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 2003;  
343 33:573-596.
- 344 7. Sorenmo KU, Worley DR, Goldschmidt MH. Tumours of Mammary Gland. In: Withrow SJ,  
345 Vail DM, Page RL, ed. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th ed. St  
346 Louis, MO: Elsevier Saunders; 2013:538-556.



- 347 8. Papazoglou LG, Basdani SR, Patsikas MN, Karayiannopoulou M. Current Surgical options  
348 for mammary tumor removal in dogs. *J Vet Sci* 2014; 1(2):1-6.
- 349 9. Kiupel M. Mast Cell Tumours. In: Tumours of domestic animals, 5th edition., Meuten DJ,  
350 Eds., Ames, IA: John Wiley and Sons, 2017; 176-202.
- 351 10. Ghisleni G, Roccabianca P, Ceruti R, et al. Correlation between fine-needle aspiration  
352 cytology and histopathology in the evaluation of cutaneous and subcutaneous mass from dogs  
353 and cats. *Vet Clin Pathol* 2006; 35(1):24-30.
- 354 11. Cassali GD, Gobbi H, Malm C, Schmitt FC. Evaluation of accuracy of fine needle aspiration  
355 cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours.  
356 *Cytopathology*, 2007 18, 191-196.
- 357 12. Simon D, Schoenrock D, Nolte I, Baumgärtner W, Barron R, Mischke R. Cytologic  
358 examination of fine-needle aspirates from mammary gland tumors in the dog: diagnostic  
359 accuracy with comparison to histopathology and association with postoperative outcome. *Vet*  
360 *Clin Pathol* 2009; 38(4):521-528.
- 361 13. Simeonov RS. The accuracy of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of canine  
362 skin and subcutaneous masses. *Comp Clin Path* 2012; 21, 143-147.
- 363 14. Ehrhart NP, Withrow SJ. Biopsy Principles. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, ed.  
364 Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St Louis, MO: Elsevier  
365 Saunders; 2013:143-148.
- 366 15. Hauck ML. Tumours of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Withrow SJ, Vail DM, Page  
367 RL, ed. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St Louis, MO:  
368 Elsevier Saunders; 2013:305-320.
- 369 16. Horta RS, Figueiredo MS, Lavalle GE, Costa MP, Cunha RMC, Araújo RB. Surgical stress  
370 and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Vet*  
371 *Scand* 2015; 57:1-10.

- 372 17. Grandi F, Monteiro LN, Fernandes TR, Salgado BS, Rocha NS. What is your diagnosis?  
373 Cutaneous mass in the mammary region of dog. *Vet Clin Pathol* 2011; 40:101-102.
- 374 18. Varughese EE, Singla VK, Ratnakaran U, Gandotra VK. Successful Management of  
375 Metastatic Transmissible Venereal Tumour to Skin of Mammary Region. *Reprod Domest Anim*  
376 2012; 47:366-369.
- 377 19. Kaldrymidou H, Leontides L, Koutinas AF, Saridomichelakis MN, Karayannapoulou M.  
378 Prevalence, Distribution and factors associated with the presence and the potential for  
379 malignancy of cutaneous neoplasms in 174 dogs admitted to a clinic in Northern Greece. *J Vet*  
380 *Med* 2002; 49:87-91.
- 381 20. Hendrick MJ. Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten DJ, ed. Tumours  
382 of domestic animals. 5th ed. Ames, IA: John Wiley and Sons; 2017: 142-175.
- 383 21. Szivek A, Burns RE, Gericota B, et al. Clinical outcome in 94 cases of derma  
384 haemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993-2007. *Vet Comp Oncol* 2011;  
385 10(1):65-73.
- 386 22. London CA, Thamm DH. Mast Cell Tumours. In: Withrow SJ, Vail DM, Page RL, ed.  
387 Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. St Louis, MO: Elsevier  
388 Saunders; 2013: 335- 355.
- 389 23. Saba CF, Rogers KS, Newman SJ, Mauldin GE, Vail DM. Mammary gland tumors in male  
390 dogs. *J Vet Intern Med* 2007; 21:1056-1059.
- 391 24. Butale P, Kove B. Comparison and analysis of results of FNAC and frozen section in  
392 diagnosis of breast. *Int J Med Biomed Stud* 2019; 3, 155-159.
- 393 25. Taxy JB, Husain AN, Montag AG. Biopsy Interpretation: The Frozen Section. 1<sup>st</sup> ed.  
394 Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
- 395 26. Winther C, Graem N. Accuracy of frozen section diagnosis: a retrospective analysis of 4785  
396 cases. *APMIS* 2011; 119, 259-262.

- 397 27. Shaw T, Kudnig ST, Firestone SM. Diagnostic accuracy of pre-treatment biopsy for grading  
398 cutaneous mast cell tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2018; 16:214-219.
- 399 28. Kamstock DA, Ehrhart EJ, Getzy DM, Bacon NJ, Rassnick KM *et al.* Recommended  
400 Guidelines for Submission, Trimming, Margin Evaluation, and Reporting of Tumour Biopsy  
401 Specimens in Veterinary Surgical Pathology. *Vet Pathol* 2011; 48:19-31.
- 402 29. Simon D, Schoenrock D, Baumgärtner W, Nolte I. Postoperative adjuvant treatment of  
403 invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. *J Vet*  
404 *Intern Med* 2008; 20(5):1184-1190.
- 405 30. Tran CM, Moore AS, Frimberger AE. Surgical treatment of mammary carcinomas in dogs  
406 with or without postoperative chemotherapy. *Vet Comp Oncol* 2014; 14(3):252-262.
- 407 31. London, C.A., Malpas, P.B., *et al.* Multi-center, placebo-controlled, doubleblind,  
408 randomized study of oral toceranib phosphate (SU11654), a receptor tyrosine kinase inhibitor,  
409 for the treatment of dogs with recurrent (either local or distant) mast cell tumor following  
410 surgical excision. *Clin Cancer Res* 2009; 15:3856–3865.
- 411 32. Sakr L, Roll P, Payan MJ, *et al.* Cytology-based treatment decision in primary lung cancer:  
412 Is it accurate enough? *Lung Cancer* 2012; 75:293-299.
- 413 33. Alonso-Diez A, Ramos A, Roccabianca P, *et al.* Canine spindle cell mammary tumour: a  
414 retrospective study of 67 cases. *Vet Pathol* 2019; 56(4):526-535.
- 415
- 416
- 417
- 418
- 419
- 420

421 **Table 1. Correlation between cytopathological and histological diagnosis of twenty-nine**  
 422 **canine non-mammary skin/subcutaneous tumours occurring at the mammary region and**  
 423 **submitted to fine needle aspiration cytology.**

<b>N</b>	<b>Cytologic diagnosis</b>	<b>Histological diagnosis</b>	<b>Agreement</b>
8	Mast cell tumour <sup>†</sup>	Mast cell tumour	Yes
2	Melanocytic neoplasia <sup>†</sup>	Melanoma	Yes
1	Infundibular cyst <sup>†</sup>	Follicular cyst	Yes
1	Lipoma	Lipoma	Yes
1	Mesenchymal neoplasia	Hemangiosarcoma	Yes
1	Sarcoma	Peripheral nerve sheath tumour	Yes
1	Squamous cell carcinoma <sup>†</sup>	Squamous cell carcinoma	Yes
1	Vascular neoplasm	Vascular neoplasm	Yes
2	Inconclusive	Haemangioma	N/A
1	Mixed mammary tumour	Follicular cyst	No
1	Mixed mammary tumour	Hemangiosarcoma	No
1	Mixed mammary tumour	Follicular stem cell carcinoma	No
1	Mixed mammary tumour	Trichoepithelioma	No
1	Mixed mammary tumour	Hemangiopericytoma	No
1	Mammary cyst	Collagenous nevus	No
1	Mammary cyst	Squamous cell carcinoma	No
1	Mammary sarcoma	Skin myxosarcoma	No
1	Mesenchymal mammary tumour	Squamous cell carcinoma	No
1	Inflammatory lesion	Fibroepithelial polyp	No
1	Malignant epithelial neoplasia	Mast cell tumour	No

424 <sup>†</sup>the cytology report was released after surgery in two cases of mast cell tumour and one case each of follicular  
 425 cyst, melanoma and squamous cell carcinoma.

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436 **Table 2. Histopathologic diagnoses of skin tumours affecting the mammary region and**  
 437 **clinically suspected of mammary neoplasms.**

Category	Histopathologic diagnosis	Total
<b>Malignant neoplasia</b>	Mast cell tumour <sup>†</sup>	9 (13%)
	Squamous cell carcinoma <sup>‡</sup>	8 (11.6%)
	Hemangiosarcoma	5 (7,2%)
	Fibrosarcoma	1 (1.5%)
	Melanoma	1 (1.5%)
	Hemangiopericytoma	1 (1.5%)
	Follicular Stem Cell Carcinoma	1 (1.5%)
	Sebaceous epithelioma	1 (1.5%)
	Peripheral nerve sheath tumour	1 (1.5%)
<b>Benign Neoplasia</b>	Lipoma	14 (20.2%)
	Haemangioma	5 (7,2%)
	Histiocytoma	1 (1.5%)
	IKA <sup>§</sup>	2 (2.9%)
	Trichoepithelioma	2 (2.9%)
<b>Tumour-like lesions</b>	Follicular cyst	9 (13%)
	Collagenous nevus	5 (7,2%)
<b>Inflammatory lesions</b>	Pyogranulomatous dermatitis	3 (4.3%)
<b>Total</b>		<b>69 (100%)</b>

438 <sup>†</sup>Classified in grades II (6/9; 66.6%) and III (2/9; 22.3%) (Patnaik et al. 1984). One dog with a grade II tumour had metastasis  
 439 in regional lymph node. <sup>‡</sup> Classified as well (3/8; 37.5%), moderate (1/8;12,5%) or poorly (1/8; 12,5%) differentiated  
 440 (Goldschmidt et al, 2017). <sup>§</sup>Infundibular keratinizing acanthoma

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458 **Table 3. Histological location of skin tumours affecting the mammary region and clinically**  
 459 **suspected of mammary neoplasms.**

<b>Histologic location</b>	<b>Histological diagnosis</b>	<b>Number</b>
Confined to superficial dermis	Collagenous nevus	3
	Hemangiosarcoma	2
	Melanoma	1
Confined to superficial and deep dermis	Histiocytoma	1
	Follicular cyst	6
	IKA <sup>†</sup>	2
	Mast cell tumour	1
	Squamous cell carcinoma	4
	Peripheral nerve sheath tumour	1
Affecting subcutaneous tissue, with no mammary gland involvement	Lipoma	3
	Pyogranulomatous dermatitis	1
Affecting subcutaneous tissue with mammary gland infiltration	Mast cell tumour	3
	Lipoma	1
	Squamous cell carcinoma	1

460 <sup>†</sup> Infundibular keratinizing acanthoma

#### **4 CONCLUSÃO**

Este estudo demonstra a ocorrência frequente de tumores cutâneos em região de mama clinicamente diagnosticados como neoplasmas mamários. O diagnóstico clínico errôneo desses tumores levou algumas cadelas a serem submetidas a abordagens cirúrgicas inadequadas, como a mastectomia unilateral. Ressalta-se que o uso de exames complementares como a citologia, exame histopatológico, e histologia por congelação pré-operatória, associada a uma anamnese e exame físico completos deve ser reforçado, e poderá reduzir estes diagnósticos errôneos, possivelmente levando a um melhor prognóstico para futuros pacientes oncológicos.

## 5 REFERÊNCIAS

- DALL'ACQUA, R; SOUZA, P. A eficácia do exame de congelação no trans-operatório de paciente com tumor. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v.4, v.4, p.43-45, 2013
- DEY, P. Frozen Section: Principle and Procedure. In: DEY, P. **Basic and Advanced Laboratory Techniques in Histopathology and Cytology**. Singapore; Springer Nature. 2018. cap 7, p. 51-55.
- FIGHERA, R.A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.28, n.4, p. 223-230, 2008.
- FOSSUM, T.W. **Cirurgia de pequenos animais**.4ed. Elsevier, 2015. 5008p.
- FLORES, M.M. **Aspectos Epidemiológicos do Câncer em Cães da Região Central do Rio Grande do Sul: 50 anos (1964-2013)**. 2016. 92p. Tese (Doutorado em Patologia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2016.
- FULMER, A.K; MAULDIN, G.E. Canine histiocytic neoplasia: An overview. **The Canadian Veterinary Journal**, v 48, n.10, p.1041-1050, 2007.
- GROSS, T.L. et al. **Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis**.2.ed. Blackwell Science, 2005. 937p.
- HUAN, Y. et al. Intraoperative macroscopic tumour consistency is associated with overall survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for appendiceal adenocarcinoma with peritoneal metastases: A retrospective observational study. **The American Journal of Surgery**, v.217, p.704-712, 2019.
- KIPEL, M. et al. Proposal of a 2-Tier Histologic Grading System for Canine Cutaneous Mast Cell Tumors to More Accurately Predict Biological Behavior. **Veterinary Pathology**, v. 48, n.1, p.147-155, 2011.
- MAULDIN, E.A; PETERS-KENNEDY, J. Integumentary System. In: MAXIE, M.G. **Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 6 ed ST. Louis: Elsevier,2016. V.1, cap. 6, p.511-736.
- MIKAELIAN, I; WONG, V. Follicular Stem Cell Carcinoma: Histologic, Immunohistochemical, Ultrastructural, and Clinical Characterization in 30 Dogs. **Veterinary Pathology**, v.40, n.4, p.433-444, 2003.
- NEWKIRK, KM; BRANNICK, EM; KUSEWITT DF. Chapter 6: Neoplasia and Tumor Biology. In.: ZACHARY, F. J. **Pathologic Basis of Veterinary Disease**. 6th Edition. St. Louis, Missouri, Elsevier, 2017.
- OLIVEIRA FILHO, J.C. **Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães**. 2010. 69p. Dissertação (Mestrado em Patologia Veterinária) – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, RS, 2010.



PATNAIK, A.K. et al. Canine Cutaneous Mast Cell Tumor: Morphologic Grading and Survival Time in 83 Dogs. **Veterinary Pathology**, v 21, p.469-474, 1984.

POLTON, G. Mammary Tumours in dogs. **Irish Veterinary Journal**, v.62, n.1, p.50-56, 2010.

RASKIN, R.E; MEYER, D.J. **Canine and Feline Cytology: a color atlas and interpretation guide**.3ed. St. Louis, Missouri, Elsevier, 2016. 537p.

RASOTTO, R; et al. A Retrospective Study of Those Histopathologic Parameters Predictive of Invasion of the Lymphatic System by Canine Mammary Carcinomas. **Veterinary Pathology**, v.49, n. 2, p. 330-340, 2012.

SMEDLEY, R.C. et al. Prognostic Markers for Canine Melanocytic Neoplasms: a comparative review of the literature and goals for future investigation. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p.54-72, 2011

SOUZA et al. **Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães**. 2005. 296p. Dissertação (Mestrado em Patologia Veterinária) – Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 2005.

SOUZA et al. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. **Ciência rural**, v36, n.2, p.555-560, 2006.

STEFANELLO, D. et al. Canine Cutaneous Perivascular Wall Tumors at First Presentation: Clinical Behavior and Prognostic Factors in 55 Cases. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25, p. 1398-1405, 2011.

STRATMANN, N. et al. Mammary Tumor Recurrence in Bitches After Regional Mastectomy. **Veterinary Surgery**, v.37, p.82-86, 2008.

THOMPSON, J.F. et al. Internal mammary node metastasis from primary cutaneous melanoma on the anterior chest. **ANZ Journal of Surgery**, v.75, p.723-725, 2005.

THOMPSON, J.J. et al. Canine Subcutaneous Mast Cell Tumors: Cellular Proliferation and KIT Expression as Prognostic Indices. **Veterinary Pathology**, v.48, n.1, p 169-181, 2011.

TOMASINI, C; GRASSI, M; PIPPIONE, M. Cutaneous Angiosarcoma Arising in an Irradiated Breast. **Dermatology**, v.209, p.208-214, 2004.