

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

Marco Aurélio Avendano Motta

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO
COLANGIOCARCINOMA EM CÃES DA
REGIÃO CENTRAL DO RS**

**Santa Maria, RS
2018**

Marco Aurélio Avendano Motta

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO
COLANGIOCARCINOMA EM CÃES DA
REGIÃO CENTRAL DO RS**

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

Orientador: Prof. Dr. Rafael Almeida Fighera

**Santa Maria, RS
2018**

Marco Aurélio Avendano Motta

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO
COLANGIOCARCINOMA EM CÃES DA
REGIÃO CENTRAL DO RS**

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

Aprovado em 6 de agosto de 2018:

Rafael Almeida Fighera, Dr. (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Alexandre Krause, Dr. (UFSM)

Marcia Cristina da Silva, Dr. (Qualem Lab. Vet.)

**Santa Maria, RS
2018**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me permitido ter saúde, energia e entusiasmo para que essa etapa fosse vencida.

À minha esposa Ana Lúcia Farias de Paula pela paciência e compreensão, entendendo a minha ausência, tendo o discernimento que essa etapa seria de grande importância para minha vida profissional, às minhas filhas Mariana de Paula Avendano Motta e Manoela de Paula Avendano Motta pela torcida e apoio e serem as filhas que são.

À minha mãe Josina Avendano Motta, pela energia positiva que sempre me desejou e o estimo para que essa etapa fosse concluída.

Ao professor Dr. Rafael Almeida Figuera, só tenho a agradecer pelas orientações a mim repassadas, demonstrando além de um grande profissionalismo uma amizade verdadeira

Ao Professor Dr. Alceu Gaspar Raiser pela amizade e disponibilidade de sempre que solicitado, atender meu chamado, sempre com sua humildade e imensa camaradagem, o que me manteve firme em alcançar meus objetivos, esse reconhecimento terei por toda minha vida.

Agradeço também aos médicos veterinários Dra. Marcia Cristina da Silva pelos conselhos e dicas na patologia veterinária, sem ela muitos questionamentos ainda persistiriam a Dra. Tatiana Mello de Souza pela demonstração amizade e coleguismo tendo me acolhido por diversas vezes em sua casa e ao médico veterinário Vinicius Machado Ferreira que sem ele não teria conseguido me ausentar das minhas atividades profissionais como médico veterinário autônomo, a todos também desejo uma vida repleta e saúde paz e prosperidade.

“Não há problema que não possa ser solucionado pela paciência.”

(Chico Xavier)

RESUMO

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS DO COLANGIOCARCINOMA EM CÃES DA REGIÃO CENTRAL DO RS

AUTOR: Marco Aurélio Avendano Motta
ORIENTADOR: Rafael Almeida Fighera

O colangiocarcinoma é considerado um neoplasma hepático primário raro em cães na maior parte do mundo. Entretanto, no Rio Grande do Sul, essa é uma forma muito comum de câncer de fígado. Baseado nessa alta prevalência e, conseqüentemente, na importância que ela traz para a medicina canina local, o objetivo desse artigo é estabelecer os aspectos epidemiológico e clínicos do colangiocarcinoma em cães. Para isso, foram avaliados 66 casos de colangiocarcinomas em cães, diagnosticados entre 2000 e 2018. Machos e fêmeas perfizeram 45,5% e 54,5% dos casos, respectivamente. Cães de raça e cães sem raça definida corresponderam a 63,6% e 36,4% dos casos, respectivamente. Os cães afetados morreram entre 4 e 18 anos de idade. A média de idade de morte foi de 10,9 anos. Cães adultos e idosos perfizeram 31,7% e 68,3% dos casos, respectivamente. A prevalência dos principais sinais clínicos foi a seguinte: inapetência ou anorexia (83,3%), perda de peso progressiva ou caquexia (78,8%), distensão abdominal (34,8%), devido ao “efeito massa” (31,8%), à ascite (12,1%) e/ou hemoperitônio (16,7%), palidez de mucosas (33,3%), vômito (30,3%), dispneia (28,8%), febre (21,2%), icterícia (19,7%) e diarreia (15,2%). Duas síndromes paraneoplásicas são descritas pela primeira vez para cães com colangiocarcinoma: hipoglicemia paraneoplásica (7,6%) e síndrome glucagonoma (3%). Os resultados expressos neste artigo permitem concluir que colangiocarcinoma ocorre frequentemente em cães da Região Central do RS, independentemente de sexo, da raça ou da idade, mas é pouco mais frequente em fêmeas e muito mais comum em idosos, ou seja, em cães acima de 10 anos de idade. Os principais sinais clínicos de colangiocarcinoma estão muito mais associados à distensão abdominal pelo “efeito massa” ou às síndromes paraneoplásicas do que à insuficiência hepática propriamente dita.

Palavras-chave: câncer hepático, tumores de fígado, oncologia, doenças de cães.

ABSTRACT

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF COLANGIOCARCINOMA IN DOGS FROM THE CENTRAL REGION OF RS

AUTHOR: Marco Aurélio Avendano Motta
ADVISOR: Rafael Almeida Figuera

Cholangiocarcinoma is considered a rare primary hepatic neoplasm in dogs in most of the world. However, in Rio Grande do Sul, Brazil, this is a very common form of liver cancer. Based on the high prevalence and, consequently, on the importance it brings to local canine medicine, the objective of this paper is to establish the epidemiological and clinical aspects of cholangiocarcinoma in dogs. For this, 66 cases of cholangiocarcinomas in dogs, diagnosed between 2000 and 2018, were evaluated. Males and females accounted for 45.5% and 54.5% of cases, respectively. Breed dogs and non-breed dogs accounted for 63.6% and 36.4% of cases, respectively. The affected dogs died between 4 and 18 years of age. The mean age of death was 10.9 years. Adult and elderly dogs accounted for 31.7% and 68.3% of the cases, respectively. The prevalence of major clinical signs was as follows: inappetence or anorexia (83.3%), progressive weight loss or cachexia (78.8%), abdominal distension (34.8%) due to the "mass effect" (31.8%), ascites (12.1%) and/or hemoperitoneum (16.7%), mucous pallor (33.3%), vomiting (30.3%), dyspnea (28.8%), fever (21.2%), jaundice (19.7%), and diarrhea (15.2%). Two paraneoplastic syndromes are described for the first time for dogs with cholangiocarcinoma: paraneoplastic hypoglycemia (7.6%) and glucagonoma syndrome (3%). The results expressed in this article allow us to conclude that cholangiocarcinoma occurs frequently in dogs in the Central Region of RS, regardless of gender, breed or age, but it is less frequent in females and much more common in the elderly, that is, in dogs above 10 years old. The main clinical signs of cholangiocarcinoma are much more associated with abdominal distension by "mass effect" or paraneoplastic syndromes than with hepatic impairment itself.

Keywords: hepatic cancer, liver tumors, oncology, diseases of dogs.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	
1.1 INTRODUÇÃO.....	
1.2 REVISÃO DE LITERATURA.....	
2 ARTIGO – Aspectos epidemiológicos e clínicos do colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS	
3 CONCLUSÕES	
4 REFERÊNCIAS	

1 APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

Colangiocarcinomas, também chamados carcinomas colangiocelulares ou carcinomas biliares, são tumores considerados raros em cães na maior parte do mundo (Cullen & Brown 2012, Cullen & Stalker 2016, Cullen 2017), perfazendo apenas 0,2% (Trigo et al. 1982), 0,32% (Rooney 1959) e 0,36% (Strafuss 1976) dos neoplasmas encontrados em necropsias dessa espécie. A prevalência em um grande estudo realizado na Califórnia, Estados Unidos da América foi 1.6/100.000 cães por ano. Para a maioria dos autores (Ponomarkov & Mackey 1976, Trigo et al. 1982, Patnaik et al. 1980, Head et al. 2003, Cullen & Brown 2012, Cullen 2017, Cullen & Stalker 2016), esses neoplasmas são bem menos frequentes, por exemplo, que os carcinomas hepatocelulares, em uma relação de 71% para 29% (Patnaik et al. 1980). Entretanto, no Rio Grande do Sul, colangiocarcinomas são os tumores hepáticos mais comuns (Fighera et al. 2008), à semelhança com o que foi descrito no passado em alguns países da Europa (Alemanha [Messow 1952], Suécia [Rooney 1959]) e África (África do Sul [Bastianello 1983]). Na Região Central do RS, esse tumor perfaz 8,5% dos casos de câncer em cães, e sua proporção para carcinomas hepatocelulares é de 80% para 20%, ou seja, quatro vezes maior (Flores et al., 2013). Dessa forma, devido ao colangiocarcinoma ser um neoplasma hepático muito prevalente em cães na Região Central do RS e não haver nenhum estudo na literatura acerca das características epidemiológicas e clínicas de cães com esse tipo de câncer, o objetivo deste artigo é descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos do colangiocarcinoma em cães.

1.2 REVISÃO DE LITERATURA

Para a grande maioria dos autores (LARSON & OGILVIE, 2005; THAMM, 2009; LIPTAK, 2013), tumores hepáticos malignos, ou seja, cânceres de fígado, são incomuns em cães, e, quando ocorrem, têm muito maior probabilidade de serem decorrentes de metástases. Essa relação pode ser de 1:2,5 até 1:6, de acordo com os critérios de cada estudo, passando pela clássica relação de 1:4 estabelecida por Trigo et al. (1982).

Os tumores hepáticos malignos primários (THMP) subdividem-se em quatro categorias: tumores hepatocelulares (carcinomas hepatocelulares), tumores de ductos biliares (colangiocarcinomas), tumores neuroendócrinos (carcinoídes hepáticos) e tumores mesenquimais (sarcomas hepáticos) (STROMBECK, 1978; PATNAIK et al., 1980; PATNAIK, 1981a; TRIGO et al., 1982; RAMOS-VARA et al., 2001).

Colangiocarcinomas são neoplasmas que emergem do epitélio biliar; essa denominação independe de os tumores serem intra ou extra-hepáticos. Assim, colangiocarcinomas podem ser denominados de hepáticos, quando emergem de dútulos/ductos intra-hepáticos, e extra-hepáticos, quando emergem dos ductos comuns, cístico e colédoco ou da vesícula biliar. Sinônimos incluem: carcinomas ductais biliares (carcinomas de ductos biliares), adenocarcinomas biliares (adenocarcinomas de ductos biliares) e carcinomas colangiocelulares (PONOMARKOV & MACKEY, 1976; HEAD et al., 2003).

Não há nenhuma comprovação científica sobre a etiologia dos colangiocarcinomas de cães e nenhum fator de risco é convincentemente associado a essa forma de câncer (PATNAIK et al., 1981a; PATNAIK et al., 1981b; TRIGO et al., 1982; HAYES et al., 1983). Entretanto, artigos antigos citam que colangiocarcinomas podem estar relacionados à infecção por parasitos hepáticos (BOTTI, 1954), basicamente *Clonorchis sinensis*, e pela exposição a determinados agentes químicos (NELSON & WOODWARD, 1953; HIRAO et al., 1974).

Experimentalmente, colangiocarcinomas podem ser induzidos em cães: 1) por meio da alimentação com orto-aminoazotolueno (NAKAZAWA et al., 1978), 2) pela administração oral de aramite, 3) pela introdução intraluminal de

pastilhas de metilcolantreno na vesícula biliar e, 4) pela infusão intraluminal diária de N-etil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina na vesícula biliar (HAHN et al., 1996).

Apesar de não haver nenhum fator de risco confirmado para o desenvolvimento do colangiocarcinoma em cães, alguns estudos mais antigos citam casos ocasionais de cirrose hepática canina em associação com THMP (MULLIGAN, 1949; PONOMARKOV & MACKEY, 1976; PATNAIK et al., 1980; TRIGO et al., 1982). Entretanto, o fato de cirrose hepática ser um achado incomum em cães com THMP sugere que talvez a etiologia e/ou a patogênese dos neoplasmas hepáticos nessa espécie sejam completamente diferentes daquela reconhecida classicamente em humanos (PATNAIK et al., 1981b).

A ocorrência concomitante de infecção por ancilóstomos (*Ancylostoma* spp.) e tricurídeos (*Trichuris vulpis*) tem sido descrita como fator de risco para o colangiocarcinoma. Com base no fato de que esses parasitos não são a causa desse neoplasma, eles servem como um marcador para a exposição a agentes desconhecidos (CULLEN & POPP, 2002).

Resultados de estudos recentes (COGLIATI et al., 2010) demonstram que cães diagnosticados com carcinoma hepatocelular e colangiocarcinoma apresentaram marcada reação ductular periportal, indicando um processo ativo em resposta à lesão hepática.

No cão, o THMP mais comum é o carcinoma hepatocelular (PONOMARKOV & MACKEY, 1976; CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003; STALKER & HAYES, 2007; ARGYLE & SABA, 2008). Essa afirmação está baseada em um grande número de estudos (STROMBECK, 1978; PATNAIK et al., 1980; PATNAIK, 1981a; PATNAIK et al., 1981b; TRIGO et al., 1982; RAMOS-VARA et al., 2001). De acordo com a metodologia empregada, as prevalências variam, mas a relação entre os THMP se mantêm ao redor de 48% (BRAY, 2011; WYPI et al., 2006) a 52% (PATNAIK et al. 1981) para os carcinomas hepatocelulares. Colangiocarcinomas são menos frequentes, e representam entre 22% e 41% (WYPI et al., 2006) dos casos. Patnaik et al. (1980) obtiveram uma relação de cerca de 71% *versus* 29% para carcinomas hepatocelulares e colangiocarcinomas, respectivamente. Apesar disso, alguns autores (TRIGO et al., 1982) demonstram uma diferença menor na relação entre esses dois tumores (58% *versus* 42%). A prevalência do colangiocarcinoma em um grande estudo realizado nos Estados Unidos foi 1.6/100.000 cães por ano. Noutro estudo,

colangiocarcinomas perfizeram cerca de 0,36% de todos os neoplasmas descritos nesta espécie.

Na Região Central do Rio Grande do Sul, a prevalência dos THMP de cães é nitidamente maior do que relatado na literatura. Nessa região, o câncer hepático é o terceiro tumor primário mais comum em cães e representa 8,5% do total de tumores e 0,66% das causas de morte e razões para eutanásia nessa espécie (FIGHERA et al., 2008). Além da alta prevalência de câncer hepático primário em cães, o estudo de Fighera et al. (2008) também aponta o colangiocarcinoma como o THMP mais prevalente, cerca de três vezes superior ao carcinoma hepatocelular, à semelhança do que foi descrito no passado na Alemanha (87% dos THMP) (MESSOW, 1952), na Suécia (69% dos THMP) (ROONEY, 1959) e na África do Sul (57% dos THMP) (BASTIANELLO, 1983).

Dados quanto à predisposição por gênero, idade e padrão racial em cães com colangiocarcinoma são escassos. A idade média dos cães com carcinoma hepatocelular é de 11 anos, sendo que 65% dos cães têm mais de 10 anos (WYPI et al., 2006). Quanto ao gênero, fêmeas são sete vezes mais predispostas em desenvolver carcinomas hepatocelulares. Fêmeas castradas são afetadas cerca de 1,5x mais do que fêmeas intactas. Quanto ao padrão racial, aparentemente parece haver certa predisposição em Schnauzer (WYPI et al., 2006) e em Labrador Retriever (HAYES et al., 1983)

Os sinais clínicos para cães com colangiocarcinomas podem estar relacionados à insuficiência hepática crônica, à presença de uma massa abdominal volumosa ou à ruptura do tumor (WEBSTER, 2004). Sinais mais descritos incluem: apatia, inapetência, perda de peso, massa abdominal palpável, vômito, diarreia, icterícia (10-40% dos casos), ascite devido à hipertensão portal, febre, palidez de mucosas, poliúria e polidipsia. Hemoperitônio e sinais de choque são observados nos casos em que houver ruptura do tumor (CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003).

A maioria dos cães com colangiocarcinoma apresentam aumento das transaminases (alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase) e da fosfatase alcalina. O aumento da concentração sérica de alfa-fetoproteína (>250 ng/ml) pode ser um indicador dos carcinomas hepáticos de cães (JOHNSON & SHERDING, 1998; WEBSTER, 2004).

Colangiocarcinomas caninos emergem mais frequentemente dos ductos intra-hepáticos do que dos ductos extra-hepáticos, incluindo vesícula biliar. Para alguns autores, essa relação é de pelo menos 3:1 (WYPI et al., 2006), pois em um estudo, 76% dos colangiocarcinomas de cães foram intra-hepáticos e apenas 24% foram extra-hepáticos, sendo 20% ductais e 4% vesicais (HAYES et al., 1983).

A apresentação anatomopatológica mais clássica dos colangiocarcinomas é chamada multinodular e caracteriza-se pela ocorrência de múltiplos nódulos ou massas, brancos ou branco-amarelados, ocasionalmente com áreas centrais amarelo-esverdeadas, umbilicados ou císticos, firmes, distribuídos de forma aleatória, frequentemente afetando todos os lobos hepáticos (ROONEY, 1959; REHMTULLA, 1974; PATNAIK et al., 1980; TRIGO et al., 1982). Menos frequentemente, uma massa solitária, quase sempre afetando um único lobo, mas ocasionalmente também ocorre múltipla; essa apresentação é denominada massiva (CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003; STALKER & HAYES, 2007).

A aparência histológica dos colangiocarcinomas varia de acordo com o grau de diferenciação das células neoplásicas (ROONEY, 1959; PATNAIK et al., 1981a; PATNAIK et al., 1981b; TRIGO et al., 1982). Classicamente ocorrem em uma forma tubular em meio a estroma conjuntivo abundante (PONOMARKOV & MACKEY, 1976; CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003). As células que constituem esses túbulos são cuboides a colunares, possuem citoplasma moderadamente abundante e núcleos basais, redondos a ovais e formados por cromatina frouxa a vesicular com nucléolo evidente (PONOMARKOV & MACKEY, 1976; HEAD et al., 2003).

A diferenciação dos colangiocarcinomas varia de alta (tumores predominantemente tubulares) a baixa (tumores predominantemente sólidos), passando por graus intermediários entre esses dois padrões (CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003). Embora essa seja a apresentação clássica, alguns colangiocarcinomas podem ter um padrão celular mais sólido; tais tumores são descritos por alguns autores (CULLEN & POPP, 2002) como “colangiocarcinomas atípicos”. Embora os tumores tubulares possam ser mais comuns (PATNAIK et al., 1981a), ocasionalmente prevalecem tumores com padrão predominantemente sólido (ROONEY, 1959, TRIGO et al., 1982).

Outros colangiocarcinomas demonstram áreas com aparência cística caracterizadas por acentuada dilatação tubular (PATNAIK et al., 1981a). Nesses casos, o tumor é referido como “cistadenocarcinoma” (CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003). Assim, pode-se assumir que histologicamente os colangiocarcinomas podem ser divididos histologicamente em: tubulares (“colangiocarcinomas típicos”), sólidos (“colangiocarcinomas atípicos”) e colangiocarcinomas císticos (“cistadenocarcinomas”) (CULLEN & POPP, 2002; HEAD et al., 2003).

Atipia celular marcada, incluindo presença de células gigantes multinucleadas e cariomegalia não são comuns (ROONEY, 1959; TRIGO et al., 1982). Alto grau mitótico é uma característica frequente (PATNAIK et al., 1981a, TRIGO et al., 1982). A invasão de vasos linfáticos pelas células neoplásicas é raramente descrita de forma específica em estudos de colangiocarcinomas (ROONEY, 1959), embora o típico padrão de crescimento “invasivo” seja mencionado por muitos autores (CULLEN & POPP, 2002, HEAD et al., 2003; STALKER & HAYES, 2007).

Outros achados histológicos incluem: acúmulos de mucina (REHMTULLA, 1974; PONOMARKOV & MACKEY, 1976; TRIGO et al., 1982), acúmulos de bile (CULLEN & POPP, 2002), áreas de necrose e infiltrado inflamatório (HEAD et al., 2003), áreas bem diferenciadas (aparentemente benignas) na periferia ou em meio ao tumor (PATNAIK et al., 1981a; TRIGO et al., 1982).

Os diagnósticos diferenciais do ponto de vista anatomopatológico incluem principalmente os carcinomas hepatocelulares, os carcinoides hepáticos e os carcinomas metastáticos (PATNAIK et al., 1981), principalmente pancreáticos e mamários. Embora a diferenciação para com casos mais clássicos seja relativamente fácil e possível com base apenas no histórico, nos achados de necropsia e no fenótipo, para aqueles casos menos típicos pode ser necessária realização de imuno-histoquímica. Os imunomarcadores mais utilizados para confirmar a origem colangiocelular incluem as citoqueratinas (CK) (DE LAS MULAS et al., 1995), dentre elas a CK-7 (MONTEROS et al., 1999; RAMOS-VARA et al., 2001).

Em relação à CK-7, estudos demonstraram uma sensibilidade que variou de 67% (MONTEROS et al., 1999) a 77,7% (RAMOS-VARA et al., 2001) para colangiocarcinomas, e uma especificidade que chegou a 100% (RAMOS-VARA

et al., 2001), embora MONTEROS et al. (1999) tenham demonstrado que esse anticorpo possa ocasionalmente marcar outros carcinomas, incluindo metástases.

O prognóstico para cães com colangiocarcinomas é desfavorável (PONOMARKOV & MACKEY, 1976; HEAD et al., 2003). Pensando em uma apresentação clássica, ou seja, em um colangiocarcinoma multinodular, esse prognóstico é decorrente tanto da apresentação disseminada dos nódulos pelo parênquima de todos ou quase todos os lobos hepáticos, que torna esse tumor inoperável, como devido à alta taxa de metástases no momento do diagnóstico. Na necropsia, metástases são detectadas em 60% a 87,5% dos casos, principalmente para linfonodos, pulmão e peritônio, mas virtualmente para qualquer órgão, incluindo para o próprio fígado.

Em humanos, câncer hepático primário é o sexto neoplasma mais comum e a terceira maior causa de morte associada a câncer no mundo (JEMAL et al., 2011). Isso se deve basicamente à alta prevalência dos carcinomas hepatocelulares, já que, à semelhança do que ocorre em cães, colangiocarcinomas são incomuns em humanos. Em gatos, THMP são cerca de duas vezes mais comuns do que em cães e, diferentemente de humanos e cães, os colangiocarcinomas são mais prevalentes que os carcinomas hepatocelulares. Outras espécies em que colangiocarcinomas são descritos incluem: equinos (MUELLER et al., 1992), bovinos (ANDERSON et al., 1967), ovinos e caprinos (RODRIGUEZ et al., 1996).

Em humanos, fatores de risco no desenvolvimento de colangiocarcinomas incluem colangite esclerosante primária, doenças fibropolicísticas da árvore biliar, colelitíase e infecções crônicas por trematódeos das vias biliares (*Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*) (CRAWFORD, 1999; JEMAL et al., 2011). Químicos ambientais também têm sido implicados no desenvolvimento de colangiocarcinoma. Esses tumores são descritos como uma doença ocupacional em trabalhadores de aeronaves, da indústria da borracha e que lidam com acabamento de madeira (HAYES et al., 1983). Finalmente, colangiocarcinomas de humanos, diferentemente de carcinomas hepatocelulares, não estão associados à infecção pelo vírus da hepatite B (HBV), nem à cirrose alcoólica ou à cirrose por outros agentes, como o vírus da hepatite C (HCV) (CRAWFORD, 1999; JEMAL et al., 2011).

Em gatos, à semelhança do que ocorre em humanos, colangiocarcinomas também têm sido relacionados à infecção pelos trematódeos biliares, que incluem: *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis felineus* (SANTOS et al., 1981) e *Platynosomum fastosum* (LEDUR et al., 2014).

2 ARTIGO

Artigo a ser submetido para a revista Pesquisa Veterinária Brasileira

Aspectos epidemiológicos e clínicos do colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS¹

Marco A. A. Motta² e Rafael A. Fighera^{3*}

ABSTRACT.- Motta M.A.A. & Fighera R.A. 2018. [Epidemiological and clinical aspects of the cholangiocarcinoma in dogs.] Aspectos epidemiológicos e clínicos do colangiocarcinoma em cães. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 00 (0): 000-000. Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima 1000, Santa Maria, RS 97105-900, Brazil. E-mail: anemiaveterinaria@yahoo.com.br

Cholangiocarcinoma is considered a rare primary hepatic neoplasm in dogs in most of the world. However, in Rio Grande do Sul, Brazil, this is a very common form of liver cancer. Based on the high prevalence and, consequently, on the importance it brings to local canine medicine, the objective of this paper is to establish the epidemiological and clinical aspects of cholangiocarcinoma in dogs. For this, 66 cases of cholangiocarcinomas in dogs, diagnosed between 2000 and 2018, were evaluated. Males and females accounted for 45.5% and 54.5% of cases, respectively. Breed dogs and non-breed dogs accounted for 63.6% and 36.4% of cases, respectively. The affected dogs died between 4 and 18 years of age. The mean age of death was 10.9 years of age. Adult and elderly dogs accounted for 31.7% and 68.3% of the cases, respectively. The prevalence of major clinical signs was as follows: inappetence or anorexia (83.3%), progressive weight loss or cachexia (78.8%), abdominal distension (34.8%) due to the "mass effect" (31.8 %), ascites (12.1%) and/or hemoperitoneum (16.7%), mucous pallor (33.3%), vomiting (30.3%), dyspnea (28.8%), fever (21.2%), jaundice (19.7%), and diarrhea (15.2%). Two paraneoplastic syndromes are described for the first time for dogs with cholangiocarcinoma: paraneoplastic hypoglycemia (7.6%) and glucagonoma syndrome (3%). The results expressed in this article allow us to conclude that cholangiocarcinoma occurs frequently in dogs in the Central Region of RS, regardless of gender, breed or age, but it is less frequent in females and much more common in the elderly, that is, in dogs above 10 years old. The main clinical signs of cholangiocarcinoma are much more associated with abdominal distension by "mass effect" or paraneoplastic syndromes than with hepatic impairment itself.

INDEX TERMS: hepatic cancer, liver tumors, oncology, diseases of dogs.

¹ Recebido em

Aceito para publicação em

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Clínica e Cirurgia Veterinária, Centro de Ciências Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Avenida Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brasil. *Autor para correspondência: anemiaveterinaria@yahoo.com.br

³ Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde (CCS), UFSM, Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900.

RESUMO.- O colangiocarcinoma é considerado um neoplasma hepático primário raro em cães na maior parte do mundo. Entretanto, no Rio Grande do Sul, essa é uma forma muito comum de câncer de fígado. Baseado nessa alta prevalência e, conseqüentemente, na importância que ela traz para a medicina canina local, o objetivo desse artigo é estabelecer os aspectos epidemiológico e clínicos do colangiocarcinoma em cães. Para isso, 66 casos de colangiocarcinomas em cães, diagnosticados entre 2000 e 2018, foram avaliados. Machos e fêmeas perfizeram 45,5% e 54,5% dos casos, respectivamente. Cães de raça e cães sem raça definida corresponderam 63,6% e 36,4% dos casos, respectivamente. Os cães afetados morreram entre 4 e 18 anos de idade. A média de idade de morte foi de 10,9 anos de idade. Cães adultos e idosos perfizeram 31,7% e 68,3% dos casos, respectivamente. A prevalência dos principais sinais clínicos foi a seguinte: inapetência ou anorexia (83,3%), perda de peso progressiva ou caquexia (78,8%), distensão abdominal (34,8%), devido ao “efeito massa” (31,8%), à ascite (12,1%) e/ou hemoperitônio (16,7%), palidez de mucosas (33,3%), vômito (30,3%), dispneia (28,8%), febre (21,2%), icterícia (19,7%) e diarreia (15,2%). Duas síndromes paraneoplásicas são descritas pela primeira vez para cães com colangiocarcinoma: hipoglicemia paraneoplásica (7,6%) e síndrome glucagonoma (3%). Os resultados expressos neste artigo permitem concluir que colangiocarcinoma ocorrem frequentemente em cães da Região Central do RS, independentemente de sexo, da raça ou da idade, mas é pouco mais frequente em fêmeas e muito mais comum em idosos, ou seja, em cães acima de 10 anos de idade. Os principais sinais clínicos de colangiocarcinoma estão muito mais associados à distensão abdominal pelo “efeito massa” ou às síndromes paraneoplásicas do que à insuficiência hepática propriamente dita.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: câncer hepático, tumores de fígado, oncologia, doenças de cães.

INTRODUÇÃO

Colangiocarcinomas, também chamados carcinomas colangiocelulares ou carcinomas biliares, são considerados tumores raros em cães na maior parte do mundo (Cullen & Brown 2012, Cullen & Stalker 2016, Cullen 2017), perfazendo apenas 0,2% (Trigo et al. 1982), 0,32% (Rooney 1959) e 0,36% (Strafuss 1976) dos neoplasmas encontrados em necropsias dessa espécie. A prevalência em um grande estudo realizado na Califórnia, Estados Unidos da América foi 1.6/100.000 cães por ano. Para a maioria dos autores (Ponomarkov & Mackey 1976, Trigo et al. 1982, Patnaik et al. 1980, Head et al. 2003, Cullen & Brown 2012, Cullen 2017, Cullen & Stalker 2016), esses neoplasmas são bem menos frequentes, por exemplo, que os carcinomas hepatocelulares, uma relação de 71% para 29% (Patnaik et al. 1980). Entretanto, pelo menos no Rio Grande do Sul, colangiocarcinomas são os tumores hepáticos mais comuns (Figuera et al. 2008), à semelhança com o que foi descrito no passado em alguns países da Europa (Alemanha [Messow 1952] e Suécia [Rooney 1959]) e África (África do Sul [Bastianello 1983]). Na Região Central do RS, esse tumor perfaz 8,5% dos casos de câncer em cães, e sua proporção para carcinomas hepatocelulares é

de 80% para 20%, ou seja, quatro vezes maior (Flores et al. 2013). Dessa forma, devido ao colangiocarcinoma ser um neoplasma hepático muito prevalente em cães na Região Central do RS e não haver nenhum estudo na literatura acerca das características epidemiológicas e clínicas de cães com esse tipo de câncer, o objetivo deste artigo é descrever os aspectos epidemiológicos e clínicos do colangiocarcinoma em cães diagnosticados nesta região.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram considerados apenas cães diagnosticados por critérios anatomopatológicos e imunofenotípicos, que foram submetidos à necropsia no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), entre janeiro de 2000 e abril de 2018. Para isso, os laudos de necropsias de cães, realizadas no referido período, foram revisados em busca de casos de colangiocarcinoma.

Incluíram-se apenas os casos em que os tecidos que haviam sido colhidos e processados rotineiramente para histopatologia estavam disponíveis na forma de blocos de parafina no Arquivo de Blocos do LPV-UFSM. Posteriormente, todos esses casos foram validados pela associação entre: 1) macroscopia, com base nas imagens de necropsia provenientes do Arquivo de Imagens do LPV-UFSM, 2) histopatologia, a partir de novos cortes reavaliados sob a ótica de dois observadores, e 3) imuno-histoquímica, utilizando marcadores celulares previamente validados para colangiocarcinomas em cães.

Os critérios anatomopatológicos utilizados foram aqueles estabelecidos previamente pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para tumores do fígado e do sistema biliar (Ponomarkov & Machev 1976) e pelo *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) para tumores do sistema alimentar (Head et al. 2003) e aplicados durante esse período a partir de consultas a diferentes edições do principal livro-texto de patologia de tumores em animais domésticos (Cullen & Brown 2012, Cullen & Stalker 2016, Cullen 2017).

A técnica de imuno-histoquímica (IHQ) empregada para validação imunofenotípica foi a imunomarcagem para células do epitélio biliar (citoqueratina 7 [CK7]) e a ausência de imunomarcagem para hepatócitos em tecidos embebidos em parafina (*Hepatocyte Paraffin 1* [Hep Par 1]), conforme Espinosa de los Monteros (1999) e Ramos-Vara et al. (2001). Foram considerados como colangiocarcinomas todos os casos que preencheram critérios anatomopatológicos reconhecidos internacionalmente e que tiveram ou não suas células neoplásicas imunomarcadas para CK7, mas não para Hep Par 1, conforme previamente descrito em Flores et al. (2013).

As informações obtidas quanto aos aspectos epidemiológicos incluíam: procedência, sexo, idade, porte e raça. Os cães foram classificados apenas como macho e fêmea, independentemente de serem castrados ou não. Foram divididos quanto à idade em três categorias, conforme publicado anteriormente (Figuera et al. 2008): filhotes (até 1 ano de idade), adultos (de 1 a 9 anos de idade) e idosos (10 anos de idade ou mais). Quanto às raças, os cães foram classificados em sem raça definida (SRD) ou de raça pura (RP). Cães mestiços, do cruzamento de duas RP, foram considerados como SRD. Todos os casos incluídos ocorreram no Município de Santa Maria, localizado na Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense, popularmente conhecida como Região Central do RS. Para fins de comparação, foram utilizados os mesmos dados

epidemiológicos (idade, sexo e raça) de toda a população de cães necropsiada no LPV-UFSM nesse mesmo período (Flores et al. 2018).

As informações obtidas quanto aos aspectos clínicos eram aquelas presentes nos históricos clínicos dos laudos de necropsia. Essas observações foram conseguidas quando da requisições das necropsias pelos clínicos responsáveis por cada caso. Baseado no fato que frequentemente tais requisições são incompletas, as fichas clínicas dos pacientes, disponíveis no Serviço de Arquivos Veterinário (SAVE) do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da UFSM, foram avaliadas e o histórico médico completado para cada caso.

RESULTADOS

Entre janeiro de 2000 e abril de 2018 foram diagnosticados 66 casos de colangiocarcinoma em cães na rotina de necropsias do LPV-UFSM. Desses, 30 eram machos (45,5%) e 36 eram fêmeas (54,5%), uma relação fêmea:macho de 1,2. Cães de raça corresponderam a 42 (63,6%) e cães sem raça definida foram 24 (36,4%), perfazendo um relação cães de raça:cães sem raça definida de 1,75. As raças incluíram: Poodle (5/66 [7,6%]), Dachshund (5/66 [7,6%]), Rottweiler (4/66 [6,1%]), Cocker Spaniel Inglês (4/66 [6,1%]), Collie (4/66 [6,1%]), Boxer (3/66 [4,5%]), Fila Brasileiro (2/66 [3%]), Chow-Chow (2/66 [3%]), Yorkshire Terrier (2/66 [3%]), Lhasa Apso (1/66 [1,5%]), Shih-Tzu (1/66 [1,5%]), Maltês (1/66 [1,5%]), Terrier Brasileiro (1/66 [1,5%]), Bulldog Inglês (1/66 [1,5%]), Dálmata (1/66 [1,5%]), Cimarron (1/66 [1,5%]), Sheepdog (1/66 [1,5%]), São Bernardo (1/66 [1,5%]), Pastor Alemão (1/66 [1,5%]) e Husky-Siberiano (1/66 [1,5 %]). As idades estavam presentes em 63 fichas clínicas (n=63) e variaram de 4 a 18 anos com uma “média de idade de morte” de 10,9 anos. Cães adultos, com 4 a 9 anos de idade, perfizeram 20 casos (31,7%). Cães idosos, com 10 a 18 anos de idade, corresponderam a 43 casos (68,3%). Os dados epidemiológicos individualizados podem ser contemplados no Quadro 1.

Quanto aos sinais clínicos, os mais frequentemente descritos nas fichas clínicas e laudos de necropsia foram inapetência ou anorexia (83,3%) e perda de peso progressiva ou caquexia (78,8%) (Figura 1), seguidos por distensão abdominal (34,8%), palidez de mucosas (33,3%) (Figura 2), vômito (30,3%), dispneia (28,8%), febre (21,2%), icterícia (19,7%) (Figura 3) e diarreia (15,2%). Distensão abdominal estava associada principalmente ao efeito massa (31,8%) (Figura 4) e/ou de hemoperitônio (16,7%) (Figura 5) e, menos comumente, ascite (12,1%) (Figura 6). Nesses casos de ascite, o líquido acumulado variou de amarelo-citrino e límpido (Figura 7) a vermelho-escuro a turvo (Figura 8). Nos casos de hemoperitônio, na laparotomia exploratória ou na necropsia havia ruptura do neoplasma primário ou de alguma metástase abdominal. Sinais menos comumente descritos incluíram melena (8,2%), crise convulsiva (7,6%), poliúria (4,5%), anúria (4,5%), edema subcutâneo (3%) (Figura 9), flebectasia abdominal ventral (3%) (Figura 10) e lesões de pele (3%). Essas lesões de pele caracterizaram-se por: 1) múltiplas pústulas e colaretas epidérmicas distribuídos de modo aleatório e multifocal pela pele de todo o corpo, mas mais facilmente observáveis nas áreas menos hirsutas, como nas faces medias das coxas, virilhas, axilas e abdômen ventral (Figura 11) e, 2) erosões e úlceras coalescentes nos coxins palmares e plantares, principalmente na transição para com a pele hirsuta, associadas à hiperqueratose (Figura 12). Esse segundo

padrão foi, também, observado nas pinas. Os dados clínicos individualizados podem ser contemplados no Quadro 2.

DISCUSSÃO

Segundo a maioria dos estudos acerca de cânceres hepáticos caninos realizados no mundo, colangiocarcinoma não tem predileção sexual ou racial para essa espécie (Rooney 1959, Patnaik et al. 1981a, 1981b, Trigo et al. 1982), entretanto, pelo menos para alguns autores (Strafuss 1976, Patnaik et al. 1980), fêmeas podem ser 1,5x mais afetadas (Hayes et al. 1983). Os resultados aqui descritos, quando avaliados isoladamente, indicam uma relação 1,2 vezes maior para cadelas. Entretanto, esses resultados sofrem influência da população de cães que chega para necropsia. Assim, para fins de avaliação, foi necessário comparar a relação existente na população necropsiada pelo LPV-UFSM. Dessa forma, com base em dados pré-estabelecidos para esse fim (Flores et al. 2018), quando isso foi feito, notou-se que existe 52,6% de machos e 47,4% de fêmeas, ou seja, 1,1 vez mais machos que fêmeas. Portanto, se a população geral necropsiada é predominantemente masculina e a população afetada predominantemente feminina, o que oferece sustentação plausível para afirmar que colangiocarcinomas realmente ocorrem mais em fêmeas, também nesta região geográfica.

Para a maioria dos autores (Patnaik et al. 1981a, Hayes et al. 1983), colangiocarcinoma afeta mais frequentemente cães acima de 10 anos de idade (65% dos casos para Hayes et al. [1983]), ou seja, pacientes idosos. Esse resultado é muito semelhante ao encontrado neste artigo, em que 68,3% dos cães acometidos tinham 10 anos de idade ou mais. Alguns estudos conduzidos no passado (Strafuss 1976), estabeleceram a média de idade de cães com colangiocarcinomas como sendo de 11,4 anos de idade, novamente um resultado muito semelhante ao aqui descrito, em que a “média de idade de morte” foi de 10,9 anos.

Apesar de nenhum estudo sobre colangiocarcinoma conduzido até o momento tenha encontrado alguma predileção racial, uma comparação entre as raças foi apresentada nos resultados. Nela observa-se que cães com raça foram 1,75 vezes mais afetados que cães SRD e que, dentre as raças, Poodle, Dachshund Rottweiler, Cocker Spaniel Inglês, Collie e Boxer foram cerca de duas vezes mais afetados que Fila Brasileiro, Chow-Chow e Yorkshire Terrier. Novamente, ressalta-se esse dado observado isoladamente não tem nenhuma valia científica, pois depende principalmente do tamanho da população local de cada raça. Assim, para fins de avaliação, foi necessário comparar a relação existente com a população necropsiada pelo LPV-UFSM. Dessa forma, quando isso foi realizado, notou-se que 59,8% dos cães necropsiados eram de RP e 40,2% eram SRD, ou seja, cerca de 1,5 vezes mais cães de raça (Flores et al. 2018). Além disso, observa-se que existe muito mais cães necropsiados das raças Poodle (8,9%), Boxer (6,9%), Dachshund (6,3%), Rottweiler (5,3%), Cocker Spaniel Inglês (4,5%), Collie Pelo Longo (3,7%) do que Fila Brasileiro (4,6%), Yorkshire Terrier (3,3%) e Chow-Chow ($\leq 1\%$) (Flores et al. 2018), portanto, em uma simples observação, parece óbvio que não há qualquer predisposição racial para colangiocarcinoma em cães descritos nesta região.

Os sinais clínicos mais frequentemente descritos em cães com colangiocarcinoma incluem apatia, anorexia, vômito e perda de peso (Cullen 2017), achados muito semelhantes ao descritos neste artigo. Ressalta-se

apenas que distensão abdominal também foi muito prevalente, ocorrendo em cerca de um terço dos cães afetados. Essa distensão se deve muito mais ao “efeito massa”, um sinal tido também como comum por Cullen (2017), mas, menos frequentemente, à ascite (12,1%), à semelhança do que foi descrito previamente por Rooney (1959), Patnaik et al. (1981a) e Patnaik et al. (1981b). Ascite em pacientes com cânceres hepáticos é muito mais associada ao aumento da pressão hidrostática intravascular (PHI) do que à insuficiência hepática crônica (Cullen & Stalker 2016), o que pôde ser também confirmado aqui.

Icterícia, um achado que fez neste estudo menos de 20% dos casos, tem sido descrito como comum em cães com cânceres de fígado (Rooney 1959, Rehmtulla 1974, Patnaik et al. 1981a, Trigo et al. 1982) e a maioria dos autores (Rehmtulla 1974, Patnaik et al. 1981a, Trigo et al. 1982) ressalta que é mais frequente em casos de colangiocarcinoma do que de carcinoma hepatocelular.

Nos casos de hemoperitônio, outro achado clínico descrito ocasionalmente para colangiocarcinoma em cães (Rooney 1959), geralmente a ruptura é do neoplasma primário e com menos frequência de alguma das metástases abdominais. Quando isso ocorre é geralmente devido à necrose e ruptura das massas tumorais (Rooney 1959). Todos os cães com hemoperitônio apresentados neste artigo tinham ruptura do neoplasma primário.

Sinais relacionados às metástases incluíram principalmente dispneia (28,8%) devido à infiltração pulmonar. Apesar de até esse momento não haver prevalência estabelecida para dispneia em cães com colangiocarcinoma, autores como Rooney (1959) citam esse sinal clínico como frequente. Todos os cães com dispneia apresentados neste artigo tinham metástases pulmonares.

Crise convulsiva por hipoglicemia foi aqui descrita em alguns cães (7,6%), esse sinal clínico está reconhecidamente associado ao carcinoma hepatocelular em cães, e é considerado como uma síndrome paraneoplásica, denominada como “hipoglicemia paraneoplásica” (Strombeck et al. 1976), vista em cerca de 20% dos cães com esse tipo de câncer (Zini 2007). Com menor frequência, a hipoglicemia paraneoplásica é vista em casos de leiomioma e leiomiossarcoma do trato digestivo, hemangiossarcoma esplênico, leucemia linfóide, melanoma oral, adenocarcinoma de glândulas salivares e mieloma (Leifer et al. 1985). Não foi encontrado na revisão bibliográfica efetuada, alguma descrição dessa síndrome paraneoplásica em casos de colangiocarcinoma em cães.

Lesões de pele foram aqui descritas em alguns cães (3%), essas lesões ocorreram de duas formas: 1) como uma dermatite pustular, predominantemente em áreas com menos pelo, e 2) como uma dermatite erodoulerativa e hiperqueratótica, principalmente em coxins e orelhas. Em ambos os casos, a histopatologia permitiu caracterizar tais lesões como fazendo parte da chamada “síndrome hepatocutânea”, também referida como eritema migratório necrolítico e dermatite necrolítica superficial. Em cães, apesar dessa dermatopatia ocorrer principalmente associada à cirrose, também é vista como uma síndrome paraneoplásica, que ocorre quase que exclusivamente em casos de carcinomas pancreáticos endócrinos secretores de glucagon (glucagonoma) (Gross et al. 1993) e por isso também denominado como “síndrome glucagonoma” (Gross et al. 1990), à semelhança do que é descrito para humanos (Wermers et al. 1996, Kindmark et al. 2007). Casos de carcinoides hepáticos secretores de glucagon foram descritos na literatura para humanos (Obi et al. 2009) e gatos (Asakawa

et al. 2013). Não se tem conhecimento de alguma descrição dessa síndrome paraneoplásica em casos de colangiocarcinoma em cães.

CONCLUSÕES

Os resultados expressos neste artigo permitem concluir que colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS ocorre independentemente de sexo, da raça ou da idade, mas é pouco mais frequente em fêmeas e muito mais comum em idosos, ou seja, em cães acima de 10 anos de idade.

Os principais sinais clínicos de colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS estão muito mais associados à distensão abdominal pelo “efeito massa” ou às síndromes paraneoplásicas do que à insuficiência hepática propriamente dita.

Apesar de pouco prevalentes, as síndromes paraneoplásicas com hipoglicemia, como causa de convulsão, e síndrome glucagonoma devem ter incluído o colangiocarcinoma em sua lista de diagnósticos diferenciais.

Os achados aqui descritos devem ser utilizados para nortear os clínicos de pequenos animais quanto à suspeita clínica do colangiocarcinoma, principalmente quando em frente a um cão idoso, oriundo da Região Central do RS, e portador de massa abdominal associada com alguma síndrome paraneoplásica, como emagrecimento, febre e palidez de mucosas devido à anemia.

REFERÊNCIAS

- Asakawa M.G., Cullen J.M. & Linder K.E. 2013. Necrolytic migratory erythema associated with a glucagon-producing primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a cat. *Vet. Dermatol.* 24:466-469.
- Bastianello S.S. 1983. A survey on neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. VI. Tumours occurring in dogs. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 50(3):199-220.
- Cullen J.M. 2017. Tumors of the liver and gallbladder, p.602-631. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Wiley Blackwell, Ames.
- Cullen J.M. & Brown D.L. 2012. Hepatobiliary system and exocrine pancreas, p.405-457. In: Zachary J.F. & McGavin M.D. (Eds), *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5th ed. Elsevier, St Louis.
- Cullen J.M. & Stalker M.J. 2016. Liver and Biliary System, p.258-352. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol.2*, 6th ed. Elsevier, St. Louis.
- Espinosa de los Monteros A., Fernández A., Millán M.Y., Rodríguez F., Herráez P. & De las Mulas J.M. 1999. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet. Pathol.* 36(3):179-190.
- Figuera R.A., Souza T.M., Silva M.C., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do centro ocidental rio-grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.* 28(4):223-230.
- Flores M.M., Martins M.T., Mazaro R.D., Lopes E.M.B., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Figuera R.A. 2018. Caracterização de uma população de 7.780 cães da Região Central do Rio Grande do Sul submetidos à necropsia ao longo de cinco décadas (1964-2013). *Pesqu. Vet. Brasil. In Press.*

- Gross T.L., Song M.D. Havel P.J. & Ihrke P.J. 1993. Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema) in dogs. *Vet. Pathol.* 30:75-81.
- Gross T.L., O'Brian T.D., Davies A.P. & Long R.E. 1990. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197: 1619-1622.
- Hayes H., Morin M.M. & Rubenstein D.A. 1983. Canine biliary carcinoma: Epidemiological comparisons with man. *J. Comp. Path.* 93(1):99-107.
- Head K.W., Cullen J.M., Dubielzig R.R., Else R.W., Misdrop W., Patnaik A.K., Tateyama S. & van der Gaag I. 2003. *Histological Classification of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals.* Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, p.119-130.
- Leifer C.E., Peterson M.E., Matus R.E. & Patnaik A.K. 1985. Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 186:53-55.
- Messow C. 1952. Die Lebertumoren unserer Haussäugetiere. *Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin* 2:121-152.
- Patnaik A.K., Hurvitz A.I. & Lieberman P.H. 1980. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. *Vet. Pathol.* 17(5):553-564.
- Patnaik A.K., Hurvitz A.I., Lieberman P.H. & Johnson G.F. 1981a. Canine bile duct carcinoma. *Vet. Pathol.* 18(4):439-444.
- Patnaik A.K., Hurvitz A.I., Lieberman P.H. & Johnson G.F. 1981b. Canine hepatocellular carcinoma. *Vet. Pathol.* 18(4):427-438.
- Ponomarev V. & Mackey L.J. 1976. Tumours of the liver and biliary system. *Bull. World Health Organ.* 53(2):187-194.
- Ramos-Vara J.A., Miller M.A. & Johnson G.C. 2001. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to cytokeratin 7. *Vet. Pathol.* 38(6):636-643.
- Rehmtulla A.J. 1974. Bile duct carcinoma in a dog. *Can. Vet. J.* 15(11):331-334.
- Rooney J.R. 1959. Liver carcinoma in the dog. *Acta Pathol.* 45(4):321-330.
- Strombeck D.R., Krum S., Meyer D. & Kappesser R.M. 1976. Hypoglycemia and hypoinsulinemia with hepatoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169: 811-812.
- Strombeck D.R. 1978. Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 173(3):267-269.
- Trigo F.J., Thompson H., Breeze R.G. & Nash A.S. 1982. The pathology of liver tumours in the dog. *J Comp. Pathol.* 92(1):21-39.
- Zini E. Glaus T.M., Minuto F., Arvigo M., Hauser B. & Reusch C.E. 2007. Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type-II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *J. Vet. Inter. Med.* 21:193-195.

Quadro 1. Dados epidemiológicos dos casos de colangiocarcinoma em cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 2000 e 2018

Caso	Sexo	Idade	Raça
1	fêmea	8 anos	Cocker Spaniel
2	fêmea	6 anos	Sheepdog
3	fêmea	13 anos	SRD ¹
4	macho	9 anos	Boxer
5	macho	14 anos	SRD
6	fêmea	17 anos	SRD
7	macho	10 anos	Collie
8	fêmea	12 anos	Cocker Spaniel
9	macho	5 anos	Poodle
10	macho	14 anos	Poodle
11	macho	15 anos	SRD
12	fêmea	18 anos	SRD
13	macho	7 anos	Dachshund
14	fêmea	12 anos	SRD
15	macho	11 anos	São Bernardo
16	macho	8 anos	SRD
17	macho	10 anos	SRD
18	macho	10 anos	Fila Brasileiro
19	fêmea	9 anos	Pastor Alemão
20	macho	11 anos	SRD
21	macho	15 anos	Cocker Spaniel
22	fêmea	10 anos	Rottweiler
23	macho	11 anos	SRD
24	macho	12 anos	SRD
25	fêmea	NI ²	Poodle
26	fêmea	14 anos	Boxer
27	macho	10 anos	Fila Brasileiro
28	fêmea	14 anos	SRD
29	fêmea	13 anos	Collie
30	fêmea	13 anos	Collie
31	fêmea	6 anos	Boxer
32	fêmea	8 anos	SRD
33	macho	4 anos	Bulldog
34	fêmea	7 anos	SRD
35	macho	11 anos	Poodle
36	fêmea	14 anos	Yorkshire Terrier
37	fêmea	9 anos	SRD
38	fêmea	16 anos	Husky Siberiano
39	fêmea	9 anos	Rottweiler
40	fêmea	14 anos	SRD
41	macho	14 anos	SRD
42	fêmea	10 anos	Collie
43	fêmea	15 anos	SRD
44	macho	11 anos	Terrier Brasileiro
45	fêmea	4 anos	SRD
46	fêmea	10 anos	SRD
47	macho	8 anos	Maltês
48	fêmea	14 anos	SRD
49	macho	14 anos	SRD
50	macho	9 anos	Chow-Chow
51	fêmea	13 anos	Dálmata

52	fêmea	12 anos	SRD
53	fêmea	10 anos	Poodle
54	fêmea	9 anos	Yorkshire Terrier
55	fêmea	13 anos	Dachshund
56	fêmea	14 anos	Collie
57	fêmea	14 anos	SRD
58	fêmea	10 anos	Cimarron
59	macho	14 anos	Dachshund
60	macho	7 anos	Shih-Tzu
61	macho	10 anos	Chow-Chow
62	macho	16 anos	Cocker Spaniel
63	macho	4 anos	Lhasa Apso
64	macho	NI	Rottweiler
65	macho	6 anos	Rottweiler
66	fêmea	NI	Dachshund

¹SRD: sem raça definida. ²NI: não informado.

Quadro 2. Dados clínicos dos casos de colangiocarcinoma em cães diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 2000 e 2018

Caso	Inap. ¹ ou anorexia	PP ²	DA ³	EM ⁴	Vômito	Dispneia	Febre	Icterícia	Hemop. ⁵	PM ⁶	Diarreia	Ascite	Convul ⁷	Anúria	Poliúria	Edema	Flebec. ⁸	Lesão de pele
1	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
2	não	sim	sim	sim	não	não	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
3	não	não	sim	sim	não	não	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não
4	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
5	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
6	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não	não	não
7	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
8	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
9	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
10	sim	sim	não	não	sim	não	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
11	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
12	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
13	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não
14	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
15	sim	sim	sim	não	sim	sim	não	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não
16	sim	sim	não	não	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não
17	não	sim	sim	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
18	sim	sim	sim	não	não	sim	não	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não
19	não	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
20	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
21	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
22	sim	sim	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
23	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
24	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
25	não	não	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	não	não
26	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
27	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não
28	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não
29	sim	sim	não	não	sim	não	não	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
30	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
31	sim	sim	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
32	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	não	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não
33	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
34	sim	sim	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não
35	sim	não	sim	não	sim	sim	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
36	sim	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
37	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
38	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
39	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
40	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não
41	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
42	sim	sim	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
43	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não
44	não	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
45	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não
46	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
47	sim	não	não	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não
48	sim	não	não	sim	não	sim	sim	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não
49	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
50	sim	sim	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não
51	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
52	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
53	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
54	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim	não
55	sim	sim	não	sim	sim	não	sim	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não
56	sim	sim	não	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não
57	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim
58	sim	sim	não	não	sim	não	sim	não	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não
59	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
60	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	sim	sim	não	não	não	não	não	não	não
61	sim	sim	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
62	sim	sim	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
63	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não
64	sim	sim	sim	não	sim	sim	não	não	não	não	não	sim	não	não	não	sim	não	não
65	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não	não	não	sim
66	sim	sim	sim	sim	não	não	sim	não	não	sim	não	não	não	não	não	não	não	não
N=	55	52	23	21	20	19	14	13	11	22	10	8	5	3	3	2	2	2
%=	83,3	78,8	34,8	31,8	30,3	28,8	21,2	19,7	16,7	33,3	15,2	12,1	7,6	4,5	4,5	3,0	3,0	3,0

¹Inap.: inapetência; ²PP: perda de peso; ³DA: distensão abdominal; ⁴EF: efeito massa; ⁵Hemop.: hemoperitônio; ⁶PM: palidez de mucosa; ⁷Convul.: convulsão;

⁸Flebec.: flebectasia.



Fig 1.



Fig 2.



Fig 3.



Fig 4.



Fig 5.



Fig 6.



Fig 7.



Fig 8.



Fig 9.



Fig 10.



Fig 11.



Fig 12.

LEGENDAS DAS FIGURAS

Fig 1. Caquexia em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 2. Acentuada palidez da mucosa ocular (anemia) em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 3. Mucosa oral marcadamente amarela (icterícia) em um com colangiocarcinoma.

Fig 4. Distensão abdominal devido ao efeito massa em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 5. Sangue sendo drenado do abdômen de um cão com colangiocarcinoma que desenvolveu hemoperitônio em decorrência da ruptura da massa hepática.

Fig 6. Distensão abdominal devido à ascite em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 7. Líquido ascítico amarelo-escuro e límpido em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 8. Líquido ascítico vermelho-claro e turvo em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 9. Tumefação facial devido ao edema subcutâneo em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 10. Flebectasia abdominal em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 11. Pústulas íntegras e rompidas na face medial da coxa direita de um caso de síndrome hepatocutânea em um cão com colangiocarcinoma.

Fig 12. Hiperqueratose dos coxins palmares e úlcera focalmente extensa na transição da pele do coxim metacarpiano com a pele com pelos no caso de síndrome hepatocutânea em um cão com colangiocarcinoma.

3. CONCLUSÕES

Os resultados aqui expressos permitem concluir que colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS ocorre independentemente de sexo, da raça ou da idade, mas é pouco mais frequente em fêmeas e muito mais comum em idosos, ou seja, em cães acima de 10 anos de idade.

Os principais sinais clínicos de colangiocarcinoma em cães da Região Central do RS estão muito mais associados à distensão abdominal pelo “efeito massa” ou às síndromes paraneoplásicas do que à insuficiência hepática propriamente dita.

Apesar de pouco prevalentes, as síndromes paraneoplásicas com hipoglicemia, como causa de convulsão, e síndrome glucagonoma devem ter incluído o colangiocarcinoma em sua lista de diagnósticos diferenciais.

Os achados aqui descritos devem ser utilizados para nortear os clínicos de pequenos animais quanto à suspeita clínica do colangiocarcinoma, principalmente quando em frente a um cão idoso, oriundo da Região Central do RS, e portador de massa abdominal associada com alguma síndrome paraneoplásica, como emagrecimento, febre e palidez de mucosas devido à anemia.

4. REFERÊNCIAS

ASAKAWA M.G., CULLEN J.M. & LINDER K.E. 2013. Necrolytic migratory erythema associated with a glucagon-producing primary hepatic neuroendocrine carcinoma in a cat. *Vet. Dermatol.* 24:466-469.

BASTIANELLO S.S. 1983. A survey on neoplasia in domestic species over a 40-year period from 1935 to 1974 in the Republic of South Africa. VI. Tumours occurring in dogs. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 50(3):199-220.

CULLEN J.M. 2017. Tumors of the liver and gallbladder, p.602-631. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Wiley Blackwell, Ames.

CULLEN J.M. & BROWN D.L. 2012. Hepatobiliary system and exocrine pancreas, p.405-457. In: Zachary J.F. & McGavin M.D. (Eds), Pathologic Basis of Veterinary Disease. 5th ed. Elsevier, St Louis.

CULLEN J.M. & STALKER M.J. 2016. Liver and Biliary System, p.258-352. In: Maxie M.G. (Ed.), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol.2, 6th ed. Elsevier, St. Louis.

Espinosa de los Monteros A., Fernández A., Millán M.Y., Rodríguez F., Herráez P. & De las Mulas J.M. 1999. Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet. Pathol.* 36(3):179-190.

FIGHERA R.A., SOUZA T.M., SILVA M.C., BRUM J.S., GRAÇA D.L., KOMMERS G.D., IRIGOYEN L.F. & BARROS C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da mesorregião do centro ocidental rio-grandense (1965-2004). *Pesq. Vet. Bras.* 28(4):223-230.

FLORES M.M., MARTINS M.T., MAZARO R.D., LOPES E.M.B., KOMMERS G.D., IRIGOYEN L.F. & FIGHERA R.A. 2018. Caracterização de uma população de 7.780 cães da Região Central do Rio Grande do Sul submetidos à necropsia ao longo de cinco décadas (1964-2013). *Pesqu. Vet. Brasil. In Press.*

GROSS T.L., SONG M.D. HAVEL P.J. & IHRKE P.J. 1993. Superficial necrolytic dermatitis (necrolytic migratory erythema) in dogs. *Vet. Pathol.* 30:75-81.

GROSS T.L., O'BRIAN T.D., DAVIES A.P. & LONG R.E. 1990. Glucagon-producing pancreatic endocrine tumors in two dogs with superficial necrolytic dermatitis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 197: 1619-1622.

HAYES H., MORIN M.M. & RUBENSTEIN D.A. 1983. Canine biliary carcinoma: Epidemiological comparisons with man. *J. Comp. Path.* 93(1):99-107.

HEAD K.W., CULLEN J.M., DUBIELZIG R.R., ELSE R.W., MISDROP W., PATNAIK A.K., TATEYAMA S. & VAN DER GAAG I. 2003. Histological Classification of Tumors of the Alimentary System of Domestic Animals. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, p.119-130.

LEIFER C.E., PETERSON M.E., MATUS R.E. & PATNAIK A.K. 1985. Hypoglycemia associated with nonislet cell tumor in 13 dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc. 186:53-55.

MESSOW C. 1952. Die Lebertumoren unserer Haussäugetiere. Wissenschaftliche Zeitschrift der Humboldt-Universität zu Berlin 2:121-152.

PATNAIK A.K., HURVITZ A.I. & LIEBERMAN P.H. 1980. Canine hepatic neoplasms: a clinicopathologic study. Vet. Pathol. 17(5):553-564.

PATNAIK A.K., HURVITZ A.I., LIEBERMAN P.H. & JOHNSON G.F. 1981A. Canine bile duct carcinoma. Vet. Pathol. 18(4):439-444.

PATNAIK A.K., HURVITZ A.I., LIEBERMAN P.H. & JOHNSON G.F. 1981B. Canine hepatocellular carcinoma. Vet. Pathol. 18(4):427-438.

PONOMARKOV V. & MACKEY L.J. 1976. Tumours of the liver and biliary system. Bull. World Health Organ. 53(2):187-194.

RAMOS-VARA J.A., MILLER M.A. & JOHNSON G.C. 2001. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to cytokeratin 7. Vet. Pathol. 38(6):636-643.

REHMTULLA A.J. 1974. Bile duct carcinoma in a dog. Can. Vet. J. 15(11):331-334.

ROONEY J.R. 1959. Liver carcinoma in the dog. Acta Pathol. 45(4):321-330.

Strombeck D.R., Krum S., Meyer D. & Kappesser R.M. 1976. Hypoglycemia and hypoinsulinemia with hepatoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 169: 811-812.

STROMBECK D.R. 1978. Clinicopathologic features of primary and metastatic neoplastic disease of the liver in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 173(3):267-269.

TRIGO F.J., THOMPSON H., BREEZE R.G. & NASH A.S. 1982. The pathology of liver tumours in the dog. *J Comp. Pathol.* 92(1):21-39.

ZINI E. GLAUS T.M., MINUTO F., ARVIGO M., HAUSER B. & REUSCH C.E. 2007. Paraneoplastic hypoglycemia due to an insulin-like growth factor type-II secreting hepatocellular carcinoma in a dog. *J. Vet. Inter. Med.* 21:193-195.

LIPTAK, J.M. Cancer of the Gastrointestinal Tract - Hepatobiliary Tumors In: WITHROW, S.J.; VAIL, D.M.; PAGE, R.L. *Small Animal Clinical Oncology* 5.ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2013.p.380-431.

SCHERK, M.A.; CENTER, A.S. Toxic, Metabolic, Infectious, and Neoplastic Liver Diseases. In: ETTINGER, S.J.; FEDMAN, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7.ed. V. II St. Louis : Elsevier Saunders, 2010. p. 1254-1286.

AMSELLEM, P.M.; TWEDT, D.C. Pathophysiology of Hepatocellular Diseases. In: BOJRAB, M.J.; MONNET, E. *Mechanisms of Disease in Small Animal Surgery*. 3.ed. Jackson, WY, USA: Teton NewMedia , 2010. P. 163-169.

KING, M.D.; MARTIN, R.A. Extrahepatic Biliary Obstruction. In: BOJRAB, M.J.; MONNET, E. *Mechanisms of Disease in Small Animal Surgery*. 3.ed. Jackson, WY, USA: Teton NewMedia , 2010. p.170-174.

HAHN, K.A. Tumor Tidbits. In *Veterinary Oncology: The Practical Veterinarian Series*, 4 ed. Woburn, MA: Butterworth-Heinemann , 2002. p. 64-132.

BRAY, J. Tumours of the digestive tract Tumors of the liver. In: DOBSON, J.M.; LASCELLES, B.D.X. BSAVA Manual of Canine and Feline oncology, 3 Ed. John Wiley Professio, 2011 p.191-235.

VILAFRANCA, J.; ALTMIRA, J. Síndromes Paraneoplásicos Cutáneos y Neoplasias Cutáneas Secundarias : Marcadores de Cáncer In: COMPTE, M.V.; PALAU, J.A. Canis et Felis -Oncología Cutánea. Barcelona: n: 32 Abril LUZÁN 5 S.A, 1998.

ROSENFELD, A.J.; DIAL, S.M. Liver Physiology and Anatomy, Clinical Diagnostics, and Disease In: Clinical Pathology for the Veterinary Team. Iowa: Blackwell Publishing, 2010 p. 93-104.

WILLARD, M. D.; TWEDT, D. C. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Disorders Fluid Accumulation Disorders In: Michael D. Willard.; Harold Tvedten, In: Small Animal Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. 2012. St. Louis: Elsevier Inc. 5 ed. p.191-225.

CENTER, S. A. Fluid Accumulation Disorders In: Michael D. Willard.; Harold Tvedten, In: Small Animal Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. 2012. St. Louis: Elsevier Inc. 5 ed. p.226-259.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K., ASTER, J. C. Fígado, Vesícula Biliar e Trato Biliar. Tumores e Nódulos Hepáticos In: Robbins Patología Básica 2013. São Paulo: Elsevier Editora Ltda 9 ed. p. 603-644.

WEBSTER, C.R.L. Enfermedades del Sistema Hepatobiliar. In: MORGAN, R.V.; BRIGHT, R.M.; SWARTOUT, M.S. Clínica de Pequeños Animales 2004 . Madrid: Elsevier España S.A. 4 ed. p.389-407.

ARGYLE, D.J.; SABA. C. Gastrointestinal Tumors Hepatobiliary Tumors In: ARGYLE, D.J.; BREARLEY, M.J.; TUREK, M.M. Decision Making in Small Animal Oncology 2008. Iowa: Wiley-Blackwell, p. 217- 238.

JONES, T.C.; HUNT, R.D.; KING, N.W. Sistema Digestivo–Neoplasias do fígado. In: Patologia Veterinária. 6 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 2000.p. 1063-1130.

STONEHEWER, J. The Liver and Pancreas. In: CHANDLER,E.A.; GASKELL, C.J.; GASKELL, R.M. Feline Medicine and Therapeutics. 3 ed. Oxford: Blackwell Publishing. 2004. p. 435-453.

WEBSTER, C.R.L. Enfermedades del Sistema Hepatobiliar-Neoplasia Hepatobiliares. In: MORGAN, R.V.; BRIGHT, R. M.; SWARTOUT, M. S. Clínica de Pequeños Animales 4 ed. Madrid: Elsevier España S.A. 2004. p. 389-407.

LEIBMAN, N.N.; LARSON,V.S.; OGILVIE, G.K. Doenças Oncológicas do Sistema Digestório – Neoplasia Hepática e Pancreática In: TAMS, T.R. Gastroenterologia de Pequenos Animais. 2 ed. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2005. p. 365-409.

RICHETER, K.P. Doenças do fígado e do sistema hepatobiliar - Neoplasias Hepáticas In: TAMS, T.R. Gastroenterologia de Pequenos Animais. 2 ed. São Paulo: Editora Roca Ltda, 2005. p. 283-348.

KING, N. W.; DUNCAN, R.; JONES,T. C. Neoplasias do Fígado KING, N. W.; DUNCAN, R.; JONES,T. C. In: Patologia Veterinária 6 ed. Manole Biomedicina. 2000 p. 1063-1130.

THAMM, D.H. Neoplasias Hepáticas In: DALECK , C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S.Oncologia em Cães e Gatos São Paulo: Editora ROCA Ltda. 2009 p. 329-333.7

JOHNSON, S.E.; SHERDING, R.G. Hepatopatias e Doenças do Trato Biliar- Neoplasia Hepatobiliar In: BICHARD, S.J.; SHERDING, R.G Clínica de Pequenos Animais São Paulo: Editora ROCA Ltda. 1998 p. 812-856.

ROTHUIZEN, J. Hepatopatias e Doenças do Trato Biliar In: DUNN, J.K. Tratado de Medicina de Pequenos Animais. São Paulo: Editora ROCA Ltda, 2001. P.444-493.

FOSSUM, T,W . Cirurgia do fígado In: FOSSUM, T,W. Small Animal Surgery. St. Louis: ELSEVIER MOSBY, 2013 p. 564-617.

SHIGA, A.; SHIROTA, K.; ENOMOTO, M. Combined hepatocellular and cholangiocellular carcinoma in a dog . Journal of Veterinary Medical Science, v.63, p.483 -486, 2001.

HAYES, H. M.; MORIN,M.M, Canine biliary carcinoma: Epidemiological comparisons with man. Journal of comparative pathology, v.93, p.99 -107,1983.

COGLIATI, B.; ALOIA, T. P. A.; BOSCH, R. V.; ALVES, V. A. F.;HERNANDEZ-BLAZQUEZ, F. J.; DAGLI, M. L. Z. Identification of hepatic stem/progenitor cells in canine hepatocellular and cholangiocellular carcinoma. Veterinary and comparative oncology, v.8, p. 121,2010.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAAN, P . H.; JOHNSON, G. F. Canine Hepatocellular Carcinoma. *Veterinary Pathology*, v. 18, p.427-438, 1981.

PATNAIK, A. K.; HURVITZ, A. I.; LIEBERMAAN, P . H.; JOHNSON, G. F. Canine bile duct carcinoma. *Veterinary pathology*, v.18, p.439-444,1981.

K CULMSEE, K.; GRUBER, A.D.; VON SAMSON-HIMMELSTJERNA, G.; NOLTE,I. Quantification of MDR-1 gene expression in canine tissues by real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction *Veterinary Science* , v.77, p.223 -229 2004

YAMADA, T.; FUJITA, M.; KITAO, S.; ASHIDA, Y.; NISHIZONO.; K.; TSUCHIYA, R.; SHIDA, T.; KOBAYASH, K. Serum alpha-fetoprotein Values in Dogs with

Various Hepatic Diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, v. 61, p.657-659, 1999.

PATNIK, A.K. A morphological and immunocytochemical study of hepatic neoplasms in cats . *Veterinary pathology*, v.29, p.405 -415, 1992.

LARSON, M. Ultrasound Imaging of the Hepatobiliary System and Pancreas. *The veterinary clinics of north america. Small animal practice*, v.46, p.453 -480, 2016.

MULAS, M.; GOMEZ-VILLAMANDOS.; MOZOS, P.E.; ESTRADA, M.; MENDEZ, A. Immunohistochemical evaluation of canine primary liver carcinomas: distribution of alpha-fetoprotein, carcinoembryonic antigen, keratins and vimentin *Veterinary Science*. V. 59, p.124-127, 1995.

TRIGO, F.J.; THOMPSON,H.; BREEZE,R.G.; NASH, A.S. The pathology of liver tumours in the dog. *Journal of comparative pathology*, v.92, p.21-39, 1982.

JAKAB, C.; KISS, A, SCHAFF, Z.; SZABÓ,Z.; RUSVAI, M.; SZABÁRA, A, STERCZER, A.; KULKA, J. Claudin-7 protein differentiates canine cholangiocarcinoma from hepatocellular carcinoma. *Histology and Histopathology*, v. 25:p.857-864. 2010.

WYPIJ, J.; FAN, T.M.; LORIMIER, LP. Primary hepatic and biliary tract tumors in dogs and cats:Na overview *Veterinary Medicine*, v.101, p.384-394, 2006.

HAYES, H.M.; MORIN, M.M.; RUBENSTEIN, D.A. Canine biliary carcinoma: Epidemiological comparisons with man. *Journal of comparative pathology*, v.93, p.99 -107, 1983.

ICHIKAWA, M. Experimental carcinoma of the canine biliary tract induced by N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *The Japanese Journal of gastro-enterology*, 75, p.178 -1790,1978.

FIGHERA, R. A.; SOUZA, T.M.; SILVA, M.C.; BRUM, J.S.; GRAÇA, D.L.; KOMMERS.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Causas de morte e razões de eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-grandense (1965-2004). *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.28, p. 223-230,2008.

MAMPRIM, M.J.; SARTOR, R.; SOUZA, L.P.; MULLER, T.R. Aspectos ultrassonográficos das neoplasias hepáticas em felinos - relato de caso. *Veterinária e Zootecnia*, v.19, p.64-67, 2012.

LEDUR, G. R.; MATESCO, V.C.; COSTA, F.V.A.; BIANCHI, S.P.; SCHERER, S.; GERARDI, D.G.; JUFF, G.; DRIEMEIER, D. Carcinoma colangiocelular em gato. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.42, p.1-4, 2014.

VAN SPRUNDEL, R.G.H.M.; VAN DEN INGH, T.S.G.A.; GUSCETTI, F.; KERSHAW, O.; KANEMOTO, H.; VAN GILS, H.M.; ROTHUIZEN.J.; ROSSKAMS, T.; SPEE, B. Classification of primary hepatic tumours in the dog. *The Veterinary Journal*, v.197, p.596-606, 2013.

GUSMÃO, M.A.; KELLER, D.; FILHO, A.A.S.; TORRES, M.B.A.M. Colangiocarcinoma em cão com metástase em omento, Linfonodos regionais e pâncreas – Relato de Caso. *Ciênc. Vet. Zool.*, v. 18, p. 129-132, 2015.

SANTOS, J.A.; LOPES, M.A.F.; SCHOTT, A.C.; SANTOS, A.E.; PORFÍRIOS, L.C.; PASSOS, L. Colangiocarcinomas em gatos com parasitismo de dutos biliares por *Platynosomum fastosum*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. v.1, p.:31-36,1981.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G. C. Immunohistochemical Characterization of Canine Hyperplastic Hepatic Lesions and Hepatocellular and Biliary Neoplasms with Monoclonal Antibody Hepatocyte Paraffin 1 and a Monoclonal Antibody to Cytokeratin 7. *Veterinary Pathology*. V.38, p.636-643, 2001.

PONOMARKOV, V.; MACKEY, L. J. Tumours of the liver and biliary system. Bulletin of the World Health Organization, v.50: p.187-194, 1974.

BOOMKENS, S.Y.; SPEE, B.; IJZER, J.; KISIES, R.; EGBERINK, H.; DEN INGH, T.S.V.; ROTHUIZEN, J.; PENNING.L.C. The establishment and characterization of the first canine hepatocellular carcinoma cell line, which resembles human oncogenic expression patterns. Comparative Hepatology BioMed Central Ltd. p.1-10, 2004.

ANDRADE, RL.F.S.; OLIVEIRA, D.M.; DANTAS, A. F. M.; SOUZA, A.P.; NETO, P.;I.N.; RIET-CORREA, F. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. Pesquisa Veterinária Brasileira, v.32, p.1037-1040, 2012.

FLORES,M.M.; BIANCHI, R.M.; KOMMERS, G.D.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L.; FIGHERA.R.A. Prevalência e achados epidemiológicos, anatomopatológicos e imuno-histoquímicos dos tumores hepáticos malignos primários de cães da Região Central do Rio Grande do Sul (1965-2012). Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 33(4)p. 497-511, 2013

CULMSEE, K.; GRUBER, A.D.; SAMSON-HIMMELSTJERNA, G. VON.; NOLTE, I. Quantification of MDR-1 gene expression in canine tissues by real-time reverse transcription quantitative polymerase chain reaction. Veterinary Science, v. 77 p.223–229, 2004.

FRANTZ, F. j. ; ZLOTOWSKI, P .; WALD, V. ; LORETTI, A. P. ; DRIEMEIER, D. ; OLIVEIRA, R. T . Prevalência de tumores hepáticos primários malignos em cães: um estudo retrospectivo. XXIX Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária (CONBRAVET), Gramado. Anais do XXIX Conbravet. p. CCP-616. 2002.

FRANTZ, F. j. ; ZLOTOWSKI, P .; WALD, V. ; LORETTI, A. P. ; DRIEMEIER, D. ; OLIVEIRA, R. T . Estudo retrospectivo sobre a prevalência de tumores hepáticos em cães diagnosticados no setor de patologia veterinaria da UFRGS.

XIV Salão de Iniciação Científica, Porto Alegre. Anais do XIV Salão de Iniciação Científica. Editora da UFRGS: Porto Alegre, 2001. p. 48-48. 7

SONS, H. U.; BORCHARD, F. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts: A postmortem study of 65 cases and review of the literature. *Journal of Surgical Oncology*, v.34 p.6-12 , 1987.

HAHN, F.F.; MUGGENBURG, B.A.; BOECKER, B.B. Hepatic neoplasma from internally deposited (CeCl₃)-Ce-144. *Toxicology Pathology*, v.24 p.281-289, 1996.

PONOMARKOV, V.;MACKEY, L. J. Tumours of the liver and biliary system. *Bull World Health Organ*, V.53 p. 187-194, 1976.

MISCHKE, R. ; HOINGHAUS , R. ; LUTKEFELS , E. ; BUHL , K. ;GERHARDT , A. ; HEWICKER-TRAUTWEIN , M. Immunocytological confirmation of bone marrow metastases in a dog with cholangiocarcinoma. *Journal of small animal practice*, 2003, v.44, p.411-414.