



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS

CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA EM MULHERES E
CADELAS: ANÁLISE COMPARATIVA E PERSPECTIVAS
TERAPÊUTICAS

RAFAELA CABRAL DE SOUZA

Médica Veterinária

Salvador - BA

2025

RAFAELA CABRAL DE SOUZA

**CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA EM MULHERES E CADELAS:
ANÁLISE COMPARATIVA E PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS**

Defesa apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos.

Área de Concentração: Saúde Animal

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Estrela-Lima

Coorientadora: Dra. Joyce Dultra

Salvador - BA

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
 Universidade Federal da Bahia (UFBA)
 Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI)
 Biblioteca Universitária Reitor Macedo Costa (BURMC)

- S729c Souza, Rafaela Cabral de.
 Carcinoma inflamatório de mama em mulheres e cadelas: [recurso eletrônico]
 análise comparativa e perspectivas terapêuticas. / Rafaela Cabral de Souza. –
 dados eletrônicos. 2025.
 112 f. : il. Color.
- Orientação: Profa. Dra. Alessandra Estrela-Lima.
 Coorientação: Prof. Dr. Joyce Dultra
 Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos
 Trópicos. Universidade Federal da Bahia. Escola de Veterinária, Salvador, 2025.
 Disponível em formato digital, modo de acesso: <https://repositório.ufba.br>
1. Câncer de mama - Mulheres. 2. Câncer de mama - Cadelas. 3. Oncologia.
 I. Estrela-Lima., Alessandra. II. Dultra, Joyce, III. Universidade Federal da Bahia,
 Escola de Veterinária. IV. Título.

CDU: 616-006:636.7-055.2

Responsável pela Elaboração – Bibliotecário Daniel Cerqueira (CRB-5/1447)
 (Os dados para catalogação foram enviados pelo usuário via correio eletrônico)


Carcinoma Inflamatório de Mama em Mulheres e Cadelas: Uma Revisão Sistemática com Ênfase nas Similaridades Patológicas e Perspectivas Terapêuticas

RAFAELA CABRAL DE SOUZA

Dissertação defendida e aprovada para obtenção do grau de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos

Salvador, 30 de junho de 2025

Comissão examinadora:

Documento assinado digitalmente
 **ALESSANDRA ESTRELA DA SILVA LIMA**
Data: 30/06/2025 17:56:08-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


Dra. Alessandra Estrela Lima
Orientadora
UFBA

Documento assinado digitalmente
 **VASCO ARISTON DE CARVALHO AZEVEDO**
Data: 10/10/2025 10:24:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Vasco Ariston de Carvalho Azevedo
UFBA

Documento assinado digitalmente
 **GEOVANNI DANTAS CASSALI**
Data: 07/07/2025 12:20:33-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Geovanni Dantas Cassali
UFMG

Documento assinado digitalmente
 **MARCOS DA COSTA SILVA**
Data: 07/07/2025 15:04:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr. Marcos da Costa Silva
UNEB

RESUMO

SOUSA, R.C., **Carcinoma inflamatório de mama em mulheres e cadelas: análise comparativa e perspectivas terapêuticas**. 2025. 80 p. Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos – Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, 2025).

O carcinoma inflamatório mamário (CIM) é uma apresentação clínico-patológica do câncer de mama, caracterizada por rápida progressão, agressividade e prognóstico desfavorável, afetando tanto mulheres quanto cadelas. Apesar dos significativos avanços na compreensão da patogênese e manejo do CIM em humanos, e do reconhecimento da cadela como modelo para estudos comparativos e translacionais em oncologia mamária, os estudos em medicina veterinária ainda são limitados. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática abrangente sobre CIM em mulheres e cadelas, empregando uma metodologia rigorosa baseada no protocolo PRISMA, com o objetivo de comparar características clínico-patológicas, marcadores prognósticos e abordagens terapêuticas, além de identificar lacunas críticas no conhecimento atual. Foram utilizadas as bases *Scopus*, *Web of Science*, *Embase* e *PubMed* e identificados 1.299 registros, dos quais 59 estudos atenderam aos critérios de inclusão. As análises incluíram mapas de palavras-chave, conceitos e citações, utilizando o software VOSviewer para visualização das inter-relações entre os termos pesquisados. Os resultados mostraram que a maior parte dos estudos sobre CIM em cadelas foi retrospectivo e observacional, com poucas evidências experimentais devido, provavelmente, à natureza muito agressiva da doença. Comparando os estudos humanos e veterinários, observou-se uma predominância de termos relacionados ao CIM humano, como "*inflammatory breast cancer*" e "*survival*". Em contrapartida, termos específicos da oncologia canina, como "*canine mammary tumors*", apareceram isolados, evidenciando a falta de interligação entre os dois campos de estudo. As manifestações clínicas mais comuns em mulheres e cadelas incluíram edema e eritema. No entanto, estudos na medicina veterinária indicaram uma diversidade maior de tipos histológicos associados ao CIM, sugerindo uma complexidade adicional na patogênese da doença em cadelas. Foram identificadas diferenças nos marcadores moleculares, com HER-2, ER e PR sendo amplamente utilizados em humanos, e ainda pouco explorados em cadelas. A revisão destacou a escassez de estudos comparativos do CIM em humanos e cães. Este estudo também analisou as opções de tratamento para o CIM em mulheres e cadelas. Em humanos, a terapia multimodal foi utilizada na maioria dos estudos. Para cadelas, as opções terapêuticas avaliadas foram extremamente limitadas, geralmente envolvendo cuidados paliativos e, em algumas situações, quimioterapia e cirurgia. A pesquisa sobre novas terapias para cadelas ainda é escassa. A relevância dos modelos caninos para a pesquisa translacional de câncer tem crescido, mas ainda há uma lacuna significativa a ser preenchida, especialmente na validação de biomarcadores e terapias específicas. Avanços em pesquisa na oncologia veterinária, especialmente em estudos prospectivos e ensaios clínicos controlados, são necessários para elucidar mecanismos moleculares compartilhados e identificar alvos terapêuticos. Esta abordagem comparativa tem o potencial de revolucionar o manejo do CIM em ambas as

espécies, melhorando significativamente o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Palavras-chave: câncer de mama, oncologia comparada, modelo canino, biomarcadores, sobrevida.

ABSTRACT

SOUSA, R.C., **Inflammatory breast carcinoma in women and female dogs: A comparative analysis and therapeutic perspectives**. 2024. 68 p. Pré-dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos – Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, 2024).

Inflammatory mammary carcinoma (IMC) is a clinic-pathological presentation of breast cancer characterized by rapid progression, aggressiveness, and poor prognosis, affecting both women and female dogs. Despite significant advances in understanding the pathogenesis and management of IMC in humans, and the recognition of female dogs as a model for comparative and translational studies in mammary oncology, research in veterinary medicine remains limited. The objective of this study was to conduct a comprehensive systematic review of IMC in women and female dogs, employing a rigorous methodology based on the PRISMA protocol, aiming to compare clinicopathological characteristics, prognostic factors, and therapeutic approaches, as well as identify critical gaps in current knowledge. The Scopus, Web of Science, Embase, and PubMed databases were used, identifying 1,299 records, of which 53 studies met the inclusion criteria. Analyses included keyword maps, concepts, and citations, using VOSviewer software to visualize the interrelationships between the searched terms. Results showed that most studies on IMC in female dogs were retrospective and observational, with little experimental evidence, likely due to the aggressive nature of the disease. Comparing human and veterinary studies, a predominance of terms related to human IMC was observed, such as "inflammatory breast cancer" and "survival". In contrast, specific terms from canine oncology, such as "canine mammary tumors", appeared isolated, highlighting the lack of interconnection between the two areas. The most common clinical manifestations in women and female dogs included edema, erythema, and the "peau d'orange" appearance. However, studies in veterinary medicine indicated a greater diversity of histological types associated with IMC, suggesting additional complexity in the pathogenesis of the disease in female dogs. Differences in molecular markers were identified, with HER-2, ER, and PR being widely used in humans but still little explored in female dogs. The review highlighted the scarcity of comparative studies of IMC in humans and dogs. This study also examined treatment options for IMC in women and dogs. In humans, multimodal therapy has been used in most studies in women. In dogs, the therapeutic options evaluated were limited, usually involving palliative care and, in some situations, chemotherapy. The relevance of canine models for translational cancer research has grown, but there is still a significant gap to be filled, especially in the

validation of biomarkers and specific therapies. Advances in veterinary oncology research, especially in prospective studies and controlled clinical trials, are necessary to elucidate shared molecular mechanisms and identify therapeutic targets. This comparative approach has the potential to revolutionize the management of IMC in both species, significantly improving the prognosis and quality of life of affected patients.

Keywords: breast cancer, comparative oncology, canine model, biomarkers, survival.

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos incluídos.....	36
Figura 2. Rede de Conexões de Palavras-Chave dos artigos incluídos na revisão.....	37
Figura 3. Rede de Conceitos dos artigos incluídos na revisão.....	39
Figura 4. Rede de Citações dos trabalhos incluídos na revisão.....	40
Figura 5. Modelos dos estudos envolvidos na revisão.....	41
Figura 6. Avaliação do risco de viés em estudos não randomizados sobre intervenções, utilizando o protocolo ROBINS-I. A tabela apresenta os diferentes níveis de risco de viés (baixo, incerto e alto) para cada estudo, conforme as categorias D01 a D07.....	45
Figura 7. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports – Avaliação dos critérios de qualidade metodológica para relatos de caso incluídos na revisão. Cada critério foi classificado com as opções "SIM" (atende ao critério), "NÃO" (não atende ao critério), e "MODERADO" (atende parcialmente)	47
Figura 8. Correlação entre ano de publicação e espécie avaliada.....	48
Figura 9. Distribuição geográfica das publicações incluídas na revisão.....	50
Figura 10. Principais alterações clínicas observadas em estudos humanos e veterinários.	53

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1. Estadiamento clínico para tumores mamários caninos de acordo com o sistema TMN.....	22
Tabela 2. Prompt de busca utilizado em diferentes bases de dados e seus respectivos formatos para exportação.....	31
Tabela 3. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na revisão.....	32
Tabela 4. Quantidade de estudos	43
Tabela 5. Principais objetivos dos estudos	51
Tabela 6. Avaliação geral das características clínico-patológicas dos estudos veterinários.....	54
Tabela 7. Marcadores Prognósticos utilizados em seus respectivos estudos.....	59
Tabela 8. Estudos em mulheres incluídos no estudo e seus respectivos tratamentos realizados.....	62
Tabela 9. Estudos veterinários que avaliaram tratamento e sobrevida.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE – Anti-inflamatório não esteroideal

CD4 - Marcador de superfície celular da subpopulação de linfócitos T auxiliares

CDF - ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil

CEF - ciclofosfamida, epirrubicina e 5-fluorouracil

COX-2 - Cicloxigenase 2

CID - Coagulação intravascular disseminada

CIM - Carcinoma inflamatório de mama

CK19 - Citoqueratina 19

CT - Tomografia computadorizada

ER – (do inglês Estrogen receptor)

GH – (do inglês Growth hormone)

HER-2 - Proteína codificada pelo gene HER-2/neu

IFN- γ -Interferon gama

IL-12 - Interleucina-12

Ki67 - Índice de proliferação

LLD - Látero-lateral direita

LLE - Látero-lateral esquerda

Macrófagos M1 - Macrófagos clássicos

Macrófagos M2 - Macrófagos não clássicos

P27 - Proteína 27

P43 - Proteína 43

P53 - Proteína 53

PCNA - Antígeno nuclear de células proliferativas

PET - Tomografia por emissão de pósitrons

PR - (do inglês Progesterone receptor)

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RhoC - Proteína RhoC

Treg - linfócitos T reguladores

VD - Ventro-dorsal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 CARCINOMA INFLAMATÓRIO MAMÁRIO	16
2.1.1 Definição e Importância	16
2.1.2 Aspectos Epidemiológicos	17
2.1.3 Etiopatogenia.....	18
2.1.3.1 Fatores Hormonais	18
2.1.3.2 Fatores genéticos e ambientais	19
2.1.3.3 Microambiente inflamatório	20
2.1.4 Diagnóstico	21
2.1.4.1 Aspectos clínicos	21
2.1.4.2 Caracterização histopatológica	23
2.1.4.3 Exames complementares em cadelas	24
2.1.4.4 Exames complementares em mulheres	24
2.1.5 Tratamento	25
2.1.5.1 Abordagens terapêuticas em mulheres.....	25
2.1.5.2 Abordagens terapêuticas em cadelas	27
2.1.6 Fatores prognósticos e terapêuticos.....	28
2.1.7 Translação dos achados entre cadelas e mulheres.....	29
3 OBJETIVOS	29
3.1 OBJETIVO GERAL	29
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4 MATERIAL E MÉTODOS	30
4.1 Identificação dos registros nas bases de dados.....	30
4.2 Unificação dos arquivos e remoção dos registros duplicados	32
4.3 Seleção dos artigos e critérios para inclusão de estudos na revisão	32
4.4 Extração dos dados dos estudos incluídos.....	33
4.5 Análise de dados, pareamento bibliográfico e mapa de palavras	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	35
5.2 Análise DA REDE de palavras	37
5.3 Análise DA REDE de Conceitos.....	38
5.4 Análise DA REDE de citações.....	39
5.5 Modelos de Estudo	40

5.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS	41
5.6.1 ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions).....	42
5.6.2 JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports.....	45
5.7 Espécies Avaliadas X Distribuição Temporal das Publicações	49
5.8 Distribuição geográfica	50
5.9 Objetivos dos Estudos	51
5.10 Características Clínico-patológicas	52
5.11 Marcadores Prognósticos	57
5.12 Subtipos Moleculares	61
5.12 Outros Critérios diagnósticos	61
5.13 Resposta Terapêutica e Sobrevida.....	62
6. CONCLUSÕES.....	68
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma inflamatório mamário (CIM) é uma forma rara e agressiva de câncer que afeta tanto humanos quanto animais, especificamente cadelas (DROULIAS et al., 1976; SUSANECK et al., 1983). Caracterizado por sua progressão rápida e um prognóstico desfavorável, o CIM apresenta desafios significativos no diagnóstico e tratamento (CLEMENTE et al., 2009). Em humanos, especialmente em mulheres, o CIM representa cerca de 1-5% dos casos de câncer de mama, sendo frequentemente diagnosticado em estágios avançados (ANDERSON et al., 2005; GOLDNER et al., 2014). Nos cães, a neoplasia mamária é igualmente preocupante, com um número crescente de casos, especialmente em cadelas idosas (PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; QUEIROGA et al., 2005b). Apesar das similaridades entre as duas espécies, há lacunas importantes no entendimento das características epidemiológicas e biológicas deste carcinoma, o que justifica uma análise comparativa entre humanos e animais.

Estudos têm apontado para uma forte correlação entre os mecanismos patogênicos do CIM em cadelas e em mulheres, com destaque para os fatores hormonais, genéticos e ambientais envolvidos (PINHO et al., 2012). A prolactina e os hormônios esteroides desempenham um importante papel na proliferação tumoral em ambas as espécies, e a capacidade angiogênica do tumor é um fator determinante para a sua alta taxa de metástase (RAPOSO et al., 2017; VAZQUEZ et al., 2023). O diagnóstico do CIM em mulheres e cadelas é fundamentado na avaliação clínica e confirmado por achados histopatológicos. No entanto, a similaridade entre seus sinais clínicos e os de condições inflamatórias, como a mastite, pode dificultar a diferenciação entre essas enfermidades (RAPOSO et al., 2017; GIULIANO & EDGE, 2018). Essa dificuldade diagnóstica reforça a necessidade de estudos que aprofundem o conhecimento sobre os marcadores prognósticos e as abordagens terapêuticas mais eficazes.

Nos últimos anos, tratamentos oncológicos para neoplasias mamárias em geral, como quimioterapia e imunoterapia, têm sido utilizados tanto na medicina humana quanto veterinária, com resultados variados. Em se tratando do CIM em mulheres, a quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia radical tem se mostrado eficaz em muitos casos, embora continue associado a uma taxa de sobrevivência reduzida (CURCIO et al., 1999; BALDINI et al., 2004; ABROUS-ANANE et al., 2011; RUETH et al., 2014). Para cadelas, o tratamento ainda se concentra em cuidados paliativos, com alguns relatos do uso da quimioterapia (NOVOSAD, 2003; MARCONATO et al., 2009; CASSALI et al., 2020). A imunoterapia tem se mostrado

uma área promissora, mas ainda são escassas as pesquisas sobre sua aplicação em cadelas com CIM (ALONSO-MIGUEL et al., 2022).

Este estudo tem como objetivo responder à seguinte questão de pesquisa: Quais são as semelhanças e diferenças nos parâmetros diagnósticos, marcadores prognósticos, padrões de sobrevida e respostas terapêuticas entre cadelas e mulheres diagnosticadas com carcinoma inflamatório mamário, e quais lacunas ainda existem na pesquisa veterinária? Para isso, propõe-se identificar e comparar esses aspectos com base na literatura disponível, utilizando uma revisão sistemática dos estudos sobre o tema. O trabalho visa fornecer uma compreensão mais clara e consistente da patogênese do carcinoma inflamatório mamário em ambas as espécies, contribuindo também para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, especialmente na medicina veterinária, onde há uma necessidade de maior investigação científica.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARCINOMA INFLAMATÓRIO MAMÁRIO

2.1.1 Definição e Importância

O carcinoma inflamatório mamário (CIM) é uma forma agressiva de câncer de mama, estudado na medicina humana e na veterinária. Foi descrito pela primeira vez na literatura científica, em mulheres, na década de 1920, e diferenciado dos demais pelas características clínicas distintas, como o rápido crescimento, alta agressividade e o aspecto inflamado da mama. Apesar de representarem um pequeno percentual dos casos de câncer de mama a taxa de mortalidade é alta devido à sua natureza agressiva e dificuldade de diagnóstico precoce (DAWOOD et al., 2014).

Na medicina veterinária, o primeiro relato de CIM em cadelas ocorreu em 1982, quando começou a ser estudado sistematicamente (SUSANECK et al., 1983). Estudos comparativos têm demonstrado que, assim como em mulheres, o CIM em cadelas apresenta um comportamento altamente agressivo e prognóstico reservado (CASSALI et al., 2020; RAPOSO et al., 2017).

O CIM é caracterizado como uma forma incomum e altamente agressiva de câncer que pode afetar cães e humanos, cujo desenvolvimento clínico é agudo (DROULIAS et al., 1976; SUSANECK et al., 1983). Os principais sinais clínicos envolvidos no acometimento de cadelas são crescimento neoplásico em forma de placa hiperêmica, enrijecida, com úlceras e secreção sero-sanguinolenta, edema devido ao acometimento linfático, sendo o prognóstico considerado desfavorável (CLEMENTE et al., 2009; MARCONATO et al., 2009; PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001). Em mulheres, as manifestações clínicas são semelhantes, iniciando sempre com dor, eritema, edema, “peau d’orange”, retração do mamilo e espessamento da pele (ZHOU et al., 2020).

Trata-se de um tumor de rápida proliferação, onde as formações costumam se distribuir ao longo da cadeia mamária uni ou bilateral e nos tecidos adjacentes (pele, subcutâneo e músculos) (CASSALI et al., 2011; HEDLUND, 2005; PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001). Metástases podem ocorrer, com mais frequência, em linfonodos inguinais, axilares e ilíacos, mas podem evoluir para órgãos como rins, fígado e pulmões, devido à alta capacidade de angiogênese e linfangiogênese (CASSALI et al., 2020; VAN DER AUWERA et al., 2005).

Dentre os tumores mamários em cães, tem-se observado aumento na incidência dos inflamatórios, principalmente em cadelas mais idosas, que provavelmente, está associado ao aumento da longevidade dos cães, aumentando a chance de desenvolvimento de doenças relacionadas ao tempo de vida, bem como a melhora no diagnóstico no decorrer dos anos (PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; QUEIROGA et al., 2005b; VERMEULEN; VAN GOLEN; DIRIX, 2010).

2.1.2 Aspectos Epidemiológicos

Os tumores mamários caninos têm uma alta prevalência (50 e 70%) entre as neoplasias em cadelas (MOE, 2001; VASCELLARI et al., 2016). Desses, metade são considerados malignos (MOE, 2001; SALAS et al., 2015; SORENMO et al., 2011, CASSALI et al., 2020). Em geral, os tumores mamários são mais frequentes em cadelas mais idosas, principalmente os malignos, e a incidência em machos, assim como em homens não ultrapassa 1% (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001). Embora aparentemente não haja predisposição racial, os estudos indicam que a maior frequência da doença é observada em cães sem raça definida (SRD), além de também ocorrer em algumas

raças específicas, como Poodle, Dachshund e Yorkshire Terrier. (CLEMENTE; PÉREZ-ALENZA; PEÑA, 2010; DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; MARCONATO et al., 2009; PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001). No entanto, a distribuição dessas raças pode variar conforme a região geográfica, influenciada pela popularidade de determinadas linhagens em diferentes países.

A forma mais agressiva dentre as neoplasias mamárias em cadelas é o CIM, assim como em humanos, caracterizado pela rápida progressão e alta mortalidade (PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; RIBEIRO; ESTRELA-LIMA; CASSALI, 2017; SINGLETARY; CRISTOFANILLI, 2008). Em mulheres, o CIM representa cerca de 1-5% dos casos de câncer de mama e está associado a um prognóstico desfavorável devido à sua alta capacidade metastática e resposta limitada ao tratamento convencional (ANDERSON et al., 2005; GOLDNER et al., 2014). Nas mulheres, a incidência do CIM é notavelmente maior em determinadas populações, incluindo mulheres jovens, obesas e de etnia afro-americana (SIDDIQUI et al., 2023).

Assim como observado em humanos, a incidência de CIM em cães tem aumentado (QUEIROGA et al., 2005b; VERMEULEN; VAN GOLEN; DIRIX, 2010), correspondendo a 7,6% entre as neoplasias, e seu aumento pode ser relacionado a alterações no microambiente tumoral, associado à presença de células inflamatórias, ou a um diagnóstico mais preciso (MANTOVANI et al., 2008; PÉREZ ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; DAMASCENO, et al., 2022). Em um estudo retrospectivo realizado na Itália com 43 cadelas com CIM, foi observado que 60% tinham o tipo inflamatório primário e 40% o tipo secundário (MARCONATO et al., 2009). A maioria dos casos é diagnosticada em cadelas não castradas com média de idade de 10 anos, sem predisposição racial evidente (CAVALCANTI & CASSALI, 2006; RIBEIRO, et al., 2015; DAMASCENO, et al., 2022). Apesar disso, ainda é uma neoplasia pouco descrita (SIDDIQUI et al., 2023).

2.1.3 Etiopatogenia

2.1.3.1 Fatores Hormonais

A etiologia multifatorial do CIM em cadelas tem sido descrita como a combinação de influências hormonais, mutações genéticas e fatores do microambiente inflamatório tumoral

(RAPOSO et al., 2017). Os hormônios esteróides são reconhecidos na proliferação de células epiteliais anormais, como nos casos de CIM (ILLERA et al., 2006; PEÑA et al., 2003; SÁNCHEZ-ARCHIDONA et al., 2007). Um estudo demonstrou aumento na expressão de receptores de androgênio em tumores inflamatórios mamários em relação a glândula normal (ILLERA et al., 2006). A prolactina e os hormônios esteroides produzidos na glândula mamária atuam como fatores de crescimento local, facilitando a evolução dos tumores mamários malignos, como o CIM (QUEIROGA et al., 2005a). Os tumores malignos produzem maiores quantidades de prolactina em comparação aos tumores benignos e às glândulas mamárias normais. Além disso, a produção excessiva de hormônio do crescimento (GH), induzida por progestágenos endógenos ou exógenos, pode estimular a proliferação celular. Esse aumento da proliferação celular é mais evidente em tumores malignos, onde as concentrações desses hormônios são significativamente elevadas (QUEIROGA et al., 2008; VAN GARDEREN et al., 1997).

A ocorrência do CIM em cães está frequentemente associada à fase lútea do ciclo estral e ao uso prévio de progestágenos, ambos ligados a desfechos clínicos desfavoráveis (PÉREZ-ALENZA; TABANERA e PEÑA, 2001). Estudos revelaram níveis elevados de hormônios como progesterona, estradiol, dehidroepiandrosterona, sulfato de estrona e androstenediona no parênquima mamário afetado por CIM, sugerindo que esses hormônios contribuem para a patogênese do tumor a partir da sua absorção plasmática, acúmulo no parênquima mamário ou mecanismos autócrinos das células tumorais (PEÑA et al., 2003; SANCHEZ-ARCHIDONA et al., 2007). Comparativamente, a incidência e os fatores de risco do CIM em mulheres e cadelas apresentam semelhanças significativas. Ambos os grupos mostram uma associação com altos níveis de hormônios sexuais, como estrógeno e progesterona, que são frequentemente elevados nos parênquimas mamários afetados por CIM (PEÑA et al., 2003).

2.1.3.2 Fatores genéticos e ambientais

As mutações genéticas também influenciam no desenvolvimento e crescimento dos tumores mamários em cães. A influência de fatores promotores de crescimento no início da lesão influencia até os estágios de invasão e metástase e dentre os principais genes que participam da carcinogênese mamária são o p53 e p27 (GAMA; ALVES; SCHMITT, 2008; KLOPFLEISCH; SCHÜTZE; GRUBER, 2010; LEE; KWEON, 2002). O gene p53 é um supressor tumoral, que induz a apoptose de células com DNA danificado, como na situação de

células neoplásicas, também em situação de hipóxia e privação de nutrientes, tendo um papel importante na preservação do genoma (MARVALIM; DATTA; LEE, 2023). Estudos demonstram mutações nesse gene em 30-35% dos tumores mamários de cadelas (CHU et al., 1998; LEE; KWEON, 2002; VELDHOFEN et al., 1999). Em mulheres com câncer de mama, essa mutação ocorre em mais de 30% dos casos, sendo ainda mais frequente em tumores do tipo inflamatório, com uma incidência de até 50% (MARVALIM; DATTA; LEE, 2023). Já o gene p27 é um inibidor das cinases dependentes de ciclinas, cujo papel é impedir a replicação no ciclo celular. Carcinomas e metástases podem ter a expressão reduzida desse gene, influenciando na carcinogênese (KLOPFLEISCH; SCHÜTZE; GRUBER, 2010).

Um grupo de pesquisa identificou alterações no gene Ras homólogo gene family, member C (RhoC), que podem levar à transformação neoplásica maligna de células mamárias e a um fenótipo altamente invasivo (VAN GOLEN et al., 2002). O RhoC desempenha um papel crucial na regulação do citoesqueleto de actina durante a motilidade celular (ETIENNE-MANNEVILLE, 2002) e está associado a características invasivas semelhantes às observadas no CIM. A expressão da RhoC GTPase é modulada pelo gene supressor de tumor WISP3, e a interação entre esses genes pode contribuir para o desenvolvimento do CIM (KLEER et al., 2004). Em mulheres, alterações no gene RhoC estão relacionadas à transformação neoplásica maligna das células mamárias, semelhante ao observado no CIM em cadelas (VAN GOLEN et al., 2000).

2.1.3.3 *Microambiente inflamatório*

O microambiente inflamatório atua na progressão do tumor em relação à causa, mecanismo, consequência e intensidade (GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010; MANTOVANI et al., 2008). A angiogênese é responsável pela formação de uma rede vascular que fornece nutrição e permite o crescimento do tumor, além de auxiliar na disseminação de células neoplásicas com o recrutamento de células inflamatórias (HASAN; BYERS; JAYSON, 2002; SHARMA; SHARMA; SARKAR, 2005).

Os infiltrados inflamatórios de células no microambiente tumoral geralmente consistem em linfócitos T e B, células *natural killer*, histiócitos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos e mastócitos (MARICHAL; MESNIL; BUREAU, 2017). Os tipos de células inflamatórias mais recrutados são linfócitos T e B, macrófagos e neutrófilos (BALKWILL; CAPASSO; HAGEMANN, 2012).

Foi identificada maior concentração de citocinas e mediadores inflamatórios em neoplasias malignas quando comparado com as benignas (DE ANDRÉS et al., 2013). Em mulheres, linfócitos T citotóxicos, caracterizados pela presença do marcador CD8 tem sido associado a um melhor prognóstico (MAHMOUD et al., 2011; MIYASHITA et al., 2015; PRESTON et al., 2013). Já os linfócitos Th2, caracterizados pelo marcador CD4, estão relacionados, frequentemente, a piores prognósticos (FRIDMAN et al., 2012; MACCHETTI et al., 2006). Assim como os linfócitos T reguladores (Treg), caracterizados pelo imunofenótipo $CD4^+ CD25^+ FOXP3^+$, que se associam a piores prognósticos e menores tempo de sobrevida (HSIEH; LEE; LIO, 2012). Estudos prévios em cadelas discutem a relação entre a quantidade de linfócitos no infiltrado inflamatório e o grau de agressividade dos tumores mamários caninos (principalmente pelos marcadores inflamatórios estudados), e corroboram que os infiltrados inflamatórios se relacionam com as metástases e pior prognóstico (DE SOUZA et al., 2018; ESTRELA-LIMA et al., 2010; KIM et al., 2013b; SAEKI et al., 2012). Nos casos de CIM, observa-se uma atividade elevada de células CD8, tanto no sangue periférico quanto nos infiltrados teciduais. A interação entre as células CD8, CD4 e macrófagos teciduais, favorece a manutenção do microambiente inflamatório, resultando em uma sobrevida inferior em comparação a outros carcinomas mamários (DAMASCENO et al., 2022).

Alguns estudos demonstram que o número elevado de mastócitos no microambiente tumoral está associado a maior liberação de fatores angiogênicos em CIM humanos e caninos (CIMPEAN et al., 2017; LAVALLE et al., 2010). Entretanto evidências apontam que em CIM em mulheres, o número elevado de células mastocitárias se relacionou a tumores menos receptivos a estrogênio, em pacientes sem envolvimento de linfonodos e com melhor prognóstico (AMINI et al., 2007; DABIRI et al., 2004; RAJPUT et al., 2008).

2.1.4 Diagnóstico

2.1.4.1 Aspectos clínicos

Clinicamente, o CIM em mulheres é caracterizado por rápida expansão da mama, alterações na pele, com eritema precoce e aparência de “casca de laranja” devido ao edema dérmico, com ou sem massas palpáveis, que o diferencia clinicamente dos demais tipos de câncer mamários (DAWOOD et al., 2011). O CIM canino é igualmente agressivo e é diagnosticado com base em sinais clínicos, que se manifesta com inflamação extensa da pele

sobre as glândulas mamárias, crescimento súbito em forma de placa difusa, edema, dor, sinais de fraqueza generalizada, anorexia e edema de membros pélvicos (PÉREZ-ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; MARCONATO et al., 2009; KIM et al., 2011). Pode ser erroneamente diagnosticado como mastite ou dermatite devido à inflamação extensa e muitas vezes levam ao diagnóstico equivocado de processos inflamatórios ou infecciosos (ROBERTSON et al., 2011).

Para ambas as espécies, o CIM é classificado em dois tipos: primário e secundário (PÉREZ-ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001; ROBERTSON et al., 2010). O CIM primário ocorre sem histórico precedente de nódulos mamários, enquanto o secundário desenvolve-se após o surgimento de um tumor (SALTZSTEIN, 1974; PÉREZ-ALENZA; TABANERA; PEÑA, 2001). Para as cadelas, o secundário é subdividido em dois subtipos: não pós-cirúrgico e pós-cirúrgico. O pós-cirúrgico ocorre quando a doença se manifesta após a excisão cirúrgica de um tumor mamário anterior (PEÑA et al., 2003; CLEMENTE et al., 2009; DAMASCENO et al., 2022).

Para estadiamento dos tumores de glândulas mamárias em cães, verifica-se informações sobre o tamanho do tumor, a situação dos linfonodos e a presença de metástase. Os linfonodos devem ser identificados e, se estiverem aumentados à palpação, passarão por avaliação citológica (CASSALI et al., 2011, 2020; DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Para cadelas, todas as pacientes que apresentam CIM, independentemente do tamanho ou acometimento metastático, se enquadram no estágio V (Tabela 1), o que representa o pior prognóstico (CASSALI et al., 2020).

Tabela 1. Estadiamento clínico para tumores mamários caninos de acordo com o sistema TMN.

T – Tamanho	
T ₁	<3 cm de diâmetro
T ₂	3-5 cm de diâmetro
T ₃	>5 cm de diâmetro
N - Linfonodo inguinal	
N ₀	Sem metástase (histologia ou citologia)
N ₁	Presença de metástase (histologia ou citologia)
M - Metástase a distância	
M ₀	Sem metástases a distâncias detectadas
M ₁	Metástase a distância detectadas
Estadiamento	
I	T ₁ N ₀ M ₀
II	T ₂ N ₀ M ₀
III	T ₃ N ₀ M ₀

IV	Qualquer T N ₁ M ₀
V	Qualquer T qualquer N M ₁
Fonte: adaptado de Owen (1980), adaptado por Cassali et.al, 2020.	

2.1.4.2 Caracterização histopatológica

É importante ressaltar que o diagnóstico do CIM em mulheres e cadelas é amplamente clínico (RAPOSO et al., 2017; GIULIANO & EDGE, 2018). Contudo, continua sendo um desafio significativo devido à variabilidade clínica e à falta de marcadores clínicos que discriminem esse tipo de apresentação neoplásica. (LEE & TANNENBAUM, 1924; ANDERSON et al., 2003). O diagnóstico definitivo em cadelas é baseado na caracterização clínico-patológica e as informações quanto a determinação do tipo histopatológico, pleomorfismo nuclear, taxa de proliferação e grau de malignidade são obtidas através da análise histológica da cadeia mamária coletada na necropsia (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; KUBOTA et al., 2016).

O exame histopatológico confirma a presença de células tumorais, geralmente anaplásicas, a infiltração linfoplasmocítica, em intensidade variável, ao redor dos espaços perivasculars e a presença de múltiplos êmbolos tumorais nos vasos linfáticos dérmicos, características histológicas marcantes do CIM (BONNIER et al., 1995; LE et al., 2005). Contudo, a marcada embolização dérmica pode não ser observada em biópsias únicas, necessitando de cortes seriados para evidênciação (RESETKOVA, 2008).

Em cadelas, os CIM são classificados como neoplasias epiteliais malignas (GOLDSCHMIDT et al., 2011). Os tipos histopatológicos mais comumente descritos em CIM são: carcinoma sólido, papilar, anaplásico rico em lipídeos, comedocarcinoma (ZAPPULLI et al., 2019), lobular pleomórfico e carcinoma micropapilar (RIBEIRO; ESTRELA-LIMA; CASSALI, 2017; DAMASCENO et al 2022). A determinação do grau dos carcinomas em cadelas segue critérios similares aos propostos para mulheres (ELSTON; ELLIS, 1998). É baseado na arquitetura do tecido (formação tubular), pleomorfismo celular e contagem de mitoses, sempre considerando áreas invasivas para avaliação, auxiliando ainda no prognóstico do paciente (CASSALI et al., 2020). Na medicina humana, para a patologia, o CIM também não é constituído por um tipo histológico distinto, mas o envolvimento linfático dérmico é característico (BONITO; CANTILE; BOTTI, 2019).

2.1.4.3 Exames complementares em cadelas

Exames complementares são fundamentais tais como hematológico e bioquímico sérico, que auxiliam na compreensão do estado de saúde geral e detecção de síndromes paraneoplásicas (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Também se recomenda a realização de coagulograma devido à frequente associação com coagulação intravascular disseminada (CID) (CASSALI et al., 2020; DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016). Este fenômeno é atribuído à produção desregulada de fator tecidual (tromboplastina), substâncias pró-coagulantes e fatores teciduais, além do depósito de fibrina e plaquetas pelas células neoplásicas (BENTUBO et al., 2006; MANGIERI, 2008).

A radiografia torácica, nos posicionamentos ventrodorsal (VD) e laterolateral direito (LLD) e esquerdo (LLE), é o método diagnóstico mais utilizado para avaliar a presença de metástase na medicina veterinária (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; SORENMO, 2003; SORENMO et al., 2011), considerando que os pulmões são comumente onde ocorrem metástases à distância (FIDLER; BRODEY, 1967; I J FIDLER, 1967). Para órgãos de cavidade abdominal, como fígado, baço e rins, principalmente, é realizado a ultrassonografia de abdômen total. Outras opções diagnósticas incluem tomografia computadorizada para lesões pequenas (< 6 mm), tanto torácica quanto abdominal (CASSALI et al., 2011; DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

2.1.4.4 Exames complementares em mulheres

Na medicina humana, além dos exames citados anteriormente, técnicas de imagem avançadas como mamografia, ressonância magnética e computadorizada são usadas para avaliar a extensão da doença e a presença de metástases, melhorando a precisão no diagnóstico e estadiamento do CIM (YANG et al., 2008).

Para obtenção de imagens regionais, a mamografia e ultrassonografia são as técnicas mais utilizadas (MENTA et al., 2018; YAMAUCHI et al., 2012). A mamografia, técnica mais conhecida no diagnóstico em mulheres, pode demonstrar a presença do tumor, áreas de microcalcificações, distorção arquitetônica, espessamento do parênquima e espessamento da pele sobre a mama (SMOOT et al., 2006; VAN UDEN et al., 2015). Por outro lado, a ressonância magnética tem melhor sensibilidade na identificação de lesões parenquimatosas ou invasivas, como no caso dos CIM e quando ocorre espessamento e realce da pele, que não são

observáveis na mamografia ou ultrassom (MENTA et al., 2018; UENO et al., 1997; VAN UDEN et al., 2015).

Devido à alta taxa de metástases, o estadiamento é fundamental para planejar e monitorar o tratamento. A PET/CT, exame de imagem com alto nível de detalhamento, cuja finalidade é aliar as técnicas de Tomografia Computadorizada (CT) e Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) a fim de obter as imagens da anatomia e da atividade metabólica celular, demonstrou ser eficaz para avaliar a doença regional e metástases distantes, quando comparada a tomografia computadorizada. Além disso, tem sido útil no monitoramento a resposta ao tratamento (WOODWARD; KOAY; TAKIAR, 2014; YANG et al., 2008).

2.1.5 Tratamento

2.1.5.1 Abordagens terapêuticas em mulheres

Para mulheres com CIM, considera-se o tratamento complexo envolvendo quimioterapia sistêmica, para reduzir o tamanho tumoral, seguido de mastectomia radical e radioterapia adjuvante para a parede torácica e drenagem linfática (RUETH et al., 2014). Um estudo de acompanhamento de 20 anos com mulheres diagnosticadas com carcinoma não metastático avaliou a eficácia da combinação de quimioterapia, terapia hormonal e radioterapia. Os resultados indicaram que essa abordagem foi capaz de manter taxas de sobrevivência semelhantes às obtidas com o tratamento padrão baseado exclusivamente em quimioterapia (BOURGIER et al., 2012).

A mastectomia com margem cirúrgica ampla proporciona um melhor controle local da doença na região da lesão, porém não apresenta impacto significativo na taxa de sobrevida (ABROUS-ANANE et al., 2011; CURCIO et al., 1999). Mesmo sendo observada a melhora clínica, células neoplásicas residuais podem permanecer na pele afetada ou pela insuficiência de margens (VAN UDEN et al., 2015). Em relação a reconstrução da mama afetada, os resultados estéticos têm efeitos positivos, principalmente na qualidade de vida (MOTWANI et al., 2006). No entanto, a reconstrução mamária em casos de CIM geralmente é contraindicada devido à positividade da margem, ao alto risco de recorrência, à baixa sobrevida a longo prazo e ao fato de que a presença da mama reconstruída dificulta a penetração da radiação durante o tratamento (DAWOOD et al., 2011; RAFNSDÓTTIR; AUDISIO, 2018; YAMAUCHI et al., 2012).

Os protocolos de quimioterapia adjuvante mais eficazes e utilizados atualmente se baseiam em antraciclina e taxano. Um estudo com 68 mulheres diagnosticadas com CIM que receberam tratamento com três ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil (chamado CDF), ou ciclofosfamida, epirrubicina e 5-fluorouracil (chamado CEF) seguidos por cirurgia, e por diversos ciclos adjuvantes de CDF ou CEF alternados com ciclofosfamida, metotrexano ou 5-fluorouracil. Com a aplicação deste protocolo, foi observada a taxa de sobrevida em 5 anos de 44%, demonstrando o benefício da combinação da quimioterapia em mulheres (BALDINI et al., 2004).

A radioterapia realizada na parede torácica, incluindo os linfonodos axilares e claviculares, não demonstrou um benefício claro na sobrevivência, mas parece melhorar o controle regional, sendo uma etapa importante no tratamento (DAWOOD et al., 2011). Doses aumentadas podem ser usadas em casos com alto risco de recorrência, como naqueles com resposta insuficiente à quimioterapia, com margens cirúrgicas comprometidas, com quatro ou mais linfonodos positivos após quimioterapia e pacientes com menos de 45 anos (BRISTOL et al., 2008).

A administração intratumoral de agentes imunoterapêuticos (vacinação *in situ*) tem sido utilizada para estimular a imunidade antitumoral e ainda reduzir a toxicidade sistêmica (ALONSO-MIGUEL; FIERING; ARIAS-PULIDO, 2022). Há uma variedade de classes de antígenos tumorais: antígenos associados a tumores, neoantígenos e antígenos virais, que estão dentro do próprio tumor, mas induzem uma resposta imunológica geralmente fraca devido a imunossupressão causada pelo próprio tumor, restringindo a resposta imunológica antitumoral eficaz. A estratégia da vacinação usa o próprio tumor como fonte do antígeno e introduz alguma forma de estimulação imunológica (adjuvante imunológico) no tumor, na tentativa de interromper a imunossupressão local e preparar uma nova resposta ou intensificar uma resposta preexistente (AZNAR et al., 2017; MARABELLE et al., 2017). Além da resposta local será desencadeado uma resposta imune sistêmica contra quaisquer antígenos tumorais compartilhados em focos metastáticos. Pode ser observado redução do tumor na lesão injetada, resposta imune sistêmica auxiliando na supressão de tumores não injetados, atraso ou bloqueio de eventos metastáticos (ALONSO-MIGUEL; FIERING; ARIAS-PULIDO, 2022).

2.1.5.2 Abordagens terapêuticas em cadelas

O tratamento paliativo e a quimioterapia representam as opções terapêuticas disponíveis para o CIM na medicina veterinária (MARCONATO et al., 2009). Em cães com tumor mamário não inflamatório, geralmente o tratamento inicial de eleição é a mastectomia (NOVOSAD, 2003). Entretanto, animais com CIM a cirurgia deve ser evitada pelo risco de disseminação das células tumorais e a potencial ocorrência de síndrome paraneoplásica, como coagulopatias (CASSALI et al., 2014; CLEMENTE; PÉREZ-ALENZA; PEÑA, 2010; SORENMO; DEANNA; GOLDSMIDT, 2013). O principal objetivo da cirurgia para as neoplasias mamárias não inflamatórias é remover todas as lesões tumorais com margens cirúrgicas completas e/ou prevenir que se formem novos tumores (LAVALLE et al., 2012; SORENMO et al., 2009). O sistema linfático é considerado a principal via de metástase do câncer de mama canino, sendo necessário remover também linfonodo e as glândulas associadas à drenagem linfática (VAZQUEZ et al., 2023).

Tratamento adicional é recomendado para retardar o aparecimento de metástase e melhorar a sobrevida do paciente (VAZQUEZ et al., 2023). Tratamentos adjuvantes, como radioterapia, anti-inflamatórios não esteroidais, quimioterapia, terapia hormonal ou terapia antiangiogênica podem ser benéficas para o paciente (CASSALI et al., 2020; SLEECKX et al., 2011; SORENMO; DEANNA; GOLDSMIDT, 2013).

O tratamento com firocoxib, em estudos prévios, reduziu a incidência de metástase, pois é capaz de reduzir a expressão elevada de COX-2, geralmente aumentada em tumores malignos com alta angiogênese tumoral, além de aumentar a sobrevida dos pacientes (ARENAS et al., 2016). No tratamento do câncer de mama em mulheres são utilizados hormônios sistêmicos, como o citrato de tamoxifeno, que é um inibidor seletivo dos receptores de estrogênio e exerce um potente efeito antiestrogênico na glândula mamária. Estudos avaliaram o uso do tamoxifeno em cadelas híginas, tanto intactas quanto castradas, assim como em cadelas com tumores mamários malignos. Os resultados mostraram que mais da metade dos animais desenvolveram complicações, como piometra, inflamação vulvar e sinais de pseudociese (MORRIS; DOBSON; BOSTOCK, 1993; TAVARES et al., 2010). Diante desses efeitos adversos, recomenda-se a realização da ovariectomia antes do uso do tamoxifeno (TAVARES et al., 2010).

As informações sobre imunoterapia em cães com CIM são limitadas. Algumas moléculas alvo na imunoterapia já foram expressas e têm uma função imunossupressora,

inibindo a função dos linfócitos T citotóxicos (MAEKAWA et al., 2016). A proteína Sindecan-1 ou CD138 que modula a proliferação celular, adesão e migração é considerada um fator prognóstico ruim, frequentemente expressa em CIM. Anticorpos monoclonais de roedores em ensaios laboratoriais contra CD138 canino já foram gerados e ensaios pré-clínicos como imuno-PET/CT e para radio-imunoterapia (VAZQUEZ et al., 2023). Estudo com vacinação *in situ* como imunoterapia, em CIM, usando nanopartículas virais vazias para estimular as respostas antitumorais demonstrou eficácia e aumento na sobrevida (ALONSO-MIGUEL et al., 2022). Entretanto, nenhuma das tecnologias descritas está disponível na rotina oncológica mundial ou no Brasil.

2.1.6 Fatores prognósticos e terapêuticos

Células imunológicas no infiltrado tumoral influenciam na progressão e metástase do tumor e, consequentemente, afetam o prognóstico, tendo sido discutida amplamente em mulheres (BEDNARCZYK et al., 2018; DENARDO et al., 2009; HALDAR et al., 2018; ZINS et al., 2018). O número elevado de células $CD4^+$ demonstrou estar relacionado com a disseminação de metástase pulmonar em carcinomas mamários (DENARDO et al., 2009). A presença de linfócitos infiltrantes expressando as proteínas CD20 e PDL1 parece resultar em melhor prognóstico em mulheres com CIM (ARIAS-PULIDO et al., 2018). Já o alto percentual de linfócitos $CD8^+$ nos infiltrados inflamatórios aparentemente tem efeito antitumoral e cursam com o aumento da sobrevida de mulheres (MAHMOUD et al., 2011). O papel dos linfócitos infiltrantes na progressão tumoral precisa ser melhor esclarecido em neoplasias mamárias em mulheres. Em tumores na espécie canina, a associação do infiltrado inflamatório e diferentes fatores prognósticos foi previamente demonstrada em tipos histológicos distintos, limitando sua interpretação. Esclarecidos resultados da maioria dos estudos demonstram que assim como em humanos, os linfócitos $CD4^+$ infiltrantes se associam a metástase, e os linfócitos $CD8^+$ aumentam principalmente em cães sem doença metastática em comparação com cães com doença metastática (CARVALHO et al., 2016; ESTRELA-LIMA et al., 2010; KIM et al., 2013a; SAEKI et al., 2012). Estudos recentes demonstraram a associação entre infiltrado inflamatório e tempo de sobrevivência de cães com carcinoma mamário, onde foi observado que cães com mais células inflamatórias apresentam menor tempo de sobrevivência (FLECHER et al., 2024; FRANZONI et al., 2019). Os autores refletem ainda que o número de células inflamatórias está associado com outros parâmetros clínicos, como ulceração tumoral e tamanho do tumor, demonstrando a importância de analisar o resultado com cautela, visto que

estes já são fatores prognósticos bem estabelecidos (CASSALI et al., 2014). Células CD3⁺ também foi estudada quanto a sobrevivência de cães com CIM, onde mais células CD3⁺ em tecidos tumorais estava associada a menor tempo de sobrevivência (CARVALHO et al., 2011; FRANZONI et al., 2019).

2.1.7 Translação dos achados entre cadelas e mulheres

A semelhança entre as manifestações clínicas e patológicas do CIM em mulheres e cadelas tem incentivado estudos comparativos e translacionais (PINHO et al., 2012). Existem características angiogênicas, invasivas e metastáticas comuns para tumores em cadelas e mulheres, nos quais evidências histopatológicas de gotículas lipídicas são atribuídas aos esteroides secretados pelas células tumorais inflamatórias (RAPOSO et al., 2017; VAZQUEZ et al., 2023).

Assim, é possível considerar que o uso de tumores caninos como modelo pode ser uma ferramenta útil na identificação de genes desconhecidos associados a doença, fatores de risco ambientais, marcadores moleculares destinados tanto ao diagnóstico precoce quanto ao desenvolvimento de terapias direcionadas (PINHO et al., 2012; RAPOSO et al., 2017). A evolução do conhecimento sobre o CIM em ambas as espécies reflete um esforço contínuo para melhorar os desfechos clínicos por meio de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas que potencialmente contribuirão com dados da área oncológica, tanto na medicina veterinária quanto na medicina humana.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar e comparar através de uma revisão sistemática, as diferenças e semelhanças nos parâmetros diagnósticos, marcadores prognósticos, resposta terapêutica e sobrevida em cadelas e mulheres diagnosticadas com carcinoma inflamatório mamário.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os parâmetros utilizados para o diagnóstico de carcinoma inflamatório mamário em cadelas e mulheres, ressaltando as semelhanças e diferenças;

- Identificar os fatores prognósticos descritos na literatura para o carcinoma inflamatório mamário em ambas as espécies;
- Relatar as taxas de sobrevida relatadas para carcinoma inflamatório mamário em cadelas e mulheres, identificando fatores associados a melhores ou piores desfechos.
- Comparar as respostas terapêuticas a diferentes abordagens de tratamento (cirúrgico, quimioterápico, radioterápico, imunoterápico) entre cadelas e mulheres diagnosticadas com carcinoma inflamatório mamário.
- Identificar lacunas na literatura veterinária em relação ao diagnóstico, prognóstico, tratamento e sobrevida do carcinoma inflamatório mamário em cadelas, sugerindo áreas para futuras pesquisas.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2009). Foram considerados registros das seguintes bases de dados: Scopus, Web of Science, Embase, Dimensions e PubMed, com publicações até 25 de agosto de 2024. Inicialmente, não foram aplicadas restrições quanto ao tipo de documento, ano de publicação ou idioma, desde que o material estivesse disponível em formato digital. A seleção dos estudos seguiu três etapas principais: (1) identificação inicial dos registros nas bases de dados; (2) triagem dos documentos encontrados; e (3) avaliação criteriosa da elegibilidade dos estudos para a análise final.

Além dos artigos identificados diretamente nas estratégias de busca pré-definidas nos bancos de dados, cinco estudos adicionais foram incluídos. Esses estudos foram indicados por especialistas e encontrados por meio de pesquisa manual em listas de referências de artigos selecionados e em outras fontes complementares, garantindo maior abrangência e representatividade dos dados analisados.

4.1 IDENTIFICAÇÃO DOS REGISTROS NAS BASES DE DADOS

Para a identificação dos registros, realizou-se uma busca dos termos em todas as bases de dados citadas, utilizando o padrão de busca apropriado para cada uma e a opção “avaliar todo o documento” em todas. As palavras-chave e a combinação dos operadores booleanos

utilizados são detalhadas na Tabela 2. Os registros foram exportados das bases de dados nos formatos de arquivo CSV e RIS, conforme cada base de dados.

Tabela 2. Prompt de busca utilizado em diferentes bases de dados e seus respectivos formatos para exportação.

Base de Dados	Prompt de Pesquisa Individualizado	Formato para exportação
Scopus	<i>TITLE-ABS (("inflammatory breast cancer" OR "inflammatory breast carcinoma" OR "canine mammary inflammatory carcinoma" OR "canine mammary inflammatory cancer" OR "canine inflammatory mammary carcinoma") AND ("clinical signs" OR "clinical implications" OR "clinicopathological features" OR histopathology OR immunohistochemical OR pathology OR steroide OR "HER 2"))</i>	RIS
Embase	<i>('inflammatory breast cancer':ti,ab OR 'inflammatory breast carcinoma':ti,ab OR 'canine mammary inflammatory carcinoma':ti,ab OR 'canine mammary inflammatory cancer':ti,ab OR 'canine inflammatory mammary carcinoma':ti,ab) AND ('clinical signs':ti,ab OR 'clinical implications':ti,ab OR 'clinicopathological features':ti,ab OR histopathology:ti,ab OR immunohistochemical:ti,ab OR pathology:ti,ab OR steroide:ti,ab OR 'her 2':ti,ab)</i>	RIS
Pubmed	<i>((("inflammatory breast cancer"[Title/Abstract] OR "inflammatory breast carcinoma"[Title/Abstract] OR "canine mammary inflammatory carcinoma"[Title/Abstract] OR "canine mammary inflammatory cancer"[Title/Abstract] OR "canine inflammatory mammary carcinoma"[Title/Abstract]) AND ("clinical signs"[Title/Abstract] OR "clinical implications"[Title/Abstract] OR "clinicopathological features"[Title/Abstract] OR histopathology[Title/Abstract] OR Immunohistochemical[Title/Abstract] OR pathology[Title/Abstract] OR steroide[Title/Abstract] OR "HER 2"[Title/Abstract]))</i>	CSV
Dimensions	<i>("inflammatory breast cancer" OR "inflammatory breast carcinoma" OR "canine mammary inflammatory carcinoma" OR "canine mammary inflammatory cancer" OR "canine inflammatory mammary carcinoma") AND ("clinical signs" OR "clinical implications" OR "clinicopathological features" OR histopathology OR immunohistochemical OR pathology OR steroide OR "HER 2")</i>	RIS
Web of Science	<i>(TI=(((("inflammatory breast cancer" OR "inflammatory breast carcinoma" OR "canine mammary inflammatory carcinoma" OR "canine mammary inflammatory cancer" OR "canine inflammatory mammary carcinoma") AND ("clinical signs" OR "clinical implications" OR "clinicopathological features" OR histopathology OR Immunohistochemical OR pathology OR steroide OR "HER 2")))) OR AB=(((("inflammatory breast cancer" OR "inflammatory breast carcinoma" OR "canine mammary inflammatory carcinoma" OR "canine mammary inflammatory cancer" OR "canine inflammatory mammary carcinoma") AND ("clinical signs" OR "clinical implications" OR "clinicopathological features" OR histopathology OR Immunohistochemical OR pathology OR steroide OR "HER 2"))))</i>	RIS

4.2 UNIFICAÇÃO DOS ARQUIVOS E REMOÇÃO DOS REGISTROS DUPLICADOS

Após a identificação e download dos registros, seguiu-se para o processo de formatação e padronização do material. Os registros foram importados para a plataforma *Rayyan.ai*, a qual disponibiliza a combinação dos registros de diferentes fontes em um único banco de dados integrado, permitindo uma visão consolidada de todos os artigos identificados. Esta plataforma foi utilizada para realizar uma identificação preliminar dos registros duplicados, com base em critérios como título, autores e ano de publicação. A remoção de duplicatas foi realizada manualmente nesta plataforma. Foram comparados cuidadosamente os títulos, listas de autores, ano de publicação e resumos dos artigos para determinar se os registros eram, de fato, duplicados. Para garantir que a versão mais completa e correta do artigo fosse mantida, o registro com informações mais detalhadas (como uma descrição completa do estudo ou metadados mais precisos) foi sempre preservado.

4.3 SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DE ESTUDOS NA REVISÃO

A seleção dos artigos também foi realizada através da plataforma *Rayyan.ai*, que facilitou a triagem e organização dos registros identificados nas bases de dados. Após a remoção manual de duplicatas, dois revisores independentes analisaram títulos e resumos, classificando cada artigo como "incluir," "excluir," ou "talvez," com base nos critérios de inclusão estabelecidos (Tabela 3). A plataforma facilitou a identificação e a resolução eficaz de conflitos entre os revisores, garantindo que as decisões fossem discutidas e um consenso alcançado, com o apoio de um terceiro revisor, quando necessário.

Tabela 3. Critérios de inclusão e exclusão dos estudos na revisão

	Inclusão	Exclusão
Idioma	Inglês	Todos demais idiomas, exceto inglês
Modelo de Estudo	Relatos de caso, estudos de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais	Estudos experimentais, revisões de literatura, resumos de congressos, capítulos de livro, ensaios clínicos em fases
Espécie Analisada	Mulheres ou Cadelas	Homens, cães, roedores

Objetivo do Estudo	Aspectos diversos como diagnóstico e sinais clínicos, características histopatológicas, expressão de receptores hormonais, marcadores moleculares, opções terapêuticas, ocorrência de metástases e desfecho do Carcinoma Inflamatório Mamário	Estudos sobre carcinomas mamários não inflamatórios ou outro tipo de câncer, outro tipo de afecção.
--------------------	--	---

Foram excluídos os estudos que apresentavam outro idioma, trabalhos *in vitro*, ensaios clínicos em fases, estudos com outras espécies; estudos que abordem outros tipos de câncer ou carcinomas mamários não inflamatórios. Na etapa seguinte, os artigos que passaram pela triagem inicial foram baixados em formato PDF, os documentos inacessíveis foram definidos como *Not available*.

4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos artigos selecionados foram extraídas as seguintes informações: (1) aspectos gerais dos estudos, como modelo do estudo, idioma, espécie estudada, país onde a pesquisa foi realizada e área de pesquisa abordada; (2) dados sobre metodologia dos estudos: objetivo do estudo, critérios para definição dos grupos experimentais, população analisada, métodos diagnóstico aplicados, alterações clínicas, alterações em exames laboratoriais e exames de imagem observados, tratamentos realizados, reações adversas aos tratamentos; (3) informações referente à sobrevida, desfecho clínico, qualidade de vida, conclusão do estudo, análise de sobrevida conforme o tratamento, tempo mínimo e máximo de sobrevida das pacientes, melhores resultados observados; e por fim (4) lacunas, limitações da pesquisa e desfecho final do estudo.

4.5 ANÁLISE DE DADOS, PAREAMENTO BIBLIOGRÁFICO E MAPA DE PALAVRAS

A cienciometria foi realizada utilizando o programa *VOSviewer* (Version 1.6.20), com um arquivo em formato EndNote (.enw) baixado da plataforma *Rayyan.ai*, para a criação do mapa de palavras-chave. Já as redes de conceitos e de citações foram geradas a partir de um arquivo .txt, contendo os DOI's dos trabalhos selecionados, obtidos por meio da exportação dos resultados da mesma plataforma. A finalidade dessa análise é identificar e visualizar a relação entre diferentes termos e suas conexões dentro do corpus de estudos analisados. Os termos que aparecem com caracteres maiores e mais nítidos, bem como círculos de maior tamanho, indicam

aqueles que são mais frequentemente utilizados e, portanto, considerados mais expressivos ou relevantes no contexto da revisão. As linhas que conectam esses termos representam as associações ou co-ocorrências entre eles, mostrando como os conceitos estão interligados e fornecendo uma visão das principais áreas temáticas e padrões emergentes na literatura sobre o carcinoma inflamatório mamário em cadelas e mulheres.

A rede de palavras-chave foi criada utilizando a opção Map > Create... > Create a map based on bibliographic data > Read data from reference manager files no software VOSviewer, selecionando o arquivo .enw do diretório correspondente. Para a análise, foram escolhidas as seguintes configurações: *Type of analysis* como '*Co-occurrence*', *Unit of analysis* como '*Keywords*', e *Counting method* como '*Full counting*'. Foi definido o valor mínimo de ocorrência das palavras-chave como '1' para incluir todos os resultados possíveis, gerando um total de 296 entradas. Após a plotagem inicial do gráfico, o valor '6' foi ajustado na opção Layout > *Attraction* para uma visualização mais clara e didática dos resultados.

Para a rede de conceitos, um gráfico foi elaborado utilizando o software VOSviewer, seguindo os seguintes passos: o arquivo foi carregado por meio da opção Map > Create... > Create a map based on bibliographic data > Download data through API > DOI, onde o arquivo .txt foi selecionado no diretório correspondente, e os dados foram automaticamente baixados pelo programa. Dos 59 trabalhos inicialmente selecionados, 53 possuíam DOI e foram incluídos na análise.

Na etapa de seleção de tipo de análise e método de contagem, foi escolhida a opção *Co-occurrence* na seção *Type of analysis*, *Concepts* na *Unit of analysis*, e *Full counting* como *Counting method*. Para garantir a inclusão de todas as entradas, o valor "1" foi definido como o número mínimo de ocorrências, resultando em 179 entradas. Após a plotagem do gráfico pelo programa, o valor "3" foi ajustado na opção Layout > *Attraction* para proporcionar uma visualização mais clara e didática dos resultados.

A rede de citações foi elaborada de maneira semelhante à rede de conceitos, utilizando como input um arquivo .txt contendo os DOIs dos trabalhos selecionados (53 no total). Na etapa *Choose type of analysis and counting method*, foi escolhida a opção *Citation* na seção *Type of analysis* e *Documents* na seção *Unit of analysis*.

Definiu-se o valor "0" para o número mínimo de citações dos trabalhos, garantindo que todas as entradas fossem representadas, incluindo aqueles que não foram citados, permitindo

uma análise abrangente da dispersão dos resultados. Isso resultou em 53 ocorrências, evidenciando as interligações entre os trabalhos publicados. Após a plotagem do gráfico pelo programa, o valor "6" foi ajustado na opção *Layout > Attraction* para proporcionar uma visualização mais clara e didática dos resultados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A seleção dos artigos para a revisão sistemática foi realizada de acordo com o fluxograma Prisma, ilustrado na Figura 1. Inicialmente, foram identificados um total de 1.299 registros provenientes das seguintes bases de dados: Scopus (215), Web of Science (366), Embase (164), Embase (359) e Pubmed (195). Na fase de pré-triagem, 853 registros duplicados foram removidos manualmente. Além desses, oito registros foram eliminados por ilegibilidade, restando 439 registros para triagem.

Durante a triagem, os 439 registros foram revisados com base nos títulos e resumos, resultando na exclusão de 118 registros por serem capítulos de livros, revisões, cartas ou estudo de fases, os quais não atendiam aos critérios de inclusão. Com isso, 321 documentos foram considerados para recuperação, sendo que 14 não puderam ser recuperados por indisponibilidade. Em seguida, 307 deles foram avaliados quanto à elegibilidade, dos quais 253 foram excluídos por diferentes razões: 24 foram excluídos por estarem em idiomas que não atendiam aos critérios estabelecidos, 79 por utilizarem populações diferentes das especificadas (estudos em homens, estudo em outras espécies) ou outro tipo de afecção avaliado, 141 por inadequação do título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade, e 9 por serem estudos experimentais ou *in vitro* que não eram o foco da revisão.

Além dos estudos identificados pelas estratégias de busca nas bases de dados, cinco artigos adicionais foram incluídos por meio de pesquisa manual em listas de referências de estudos selecionados e em outras fontes relevantes. Finalmente, após esse processo minucioso de seleção, 59 estudos foram incluídos na revisão sistemática, atendendo a todos os critérios definidos para a análise final (Figura 1).

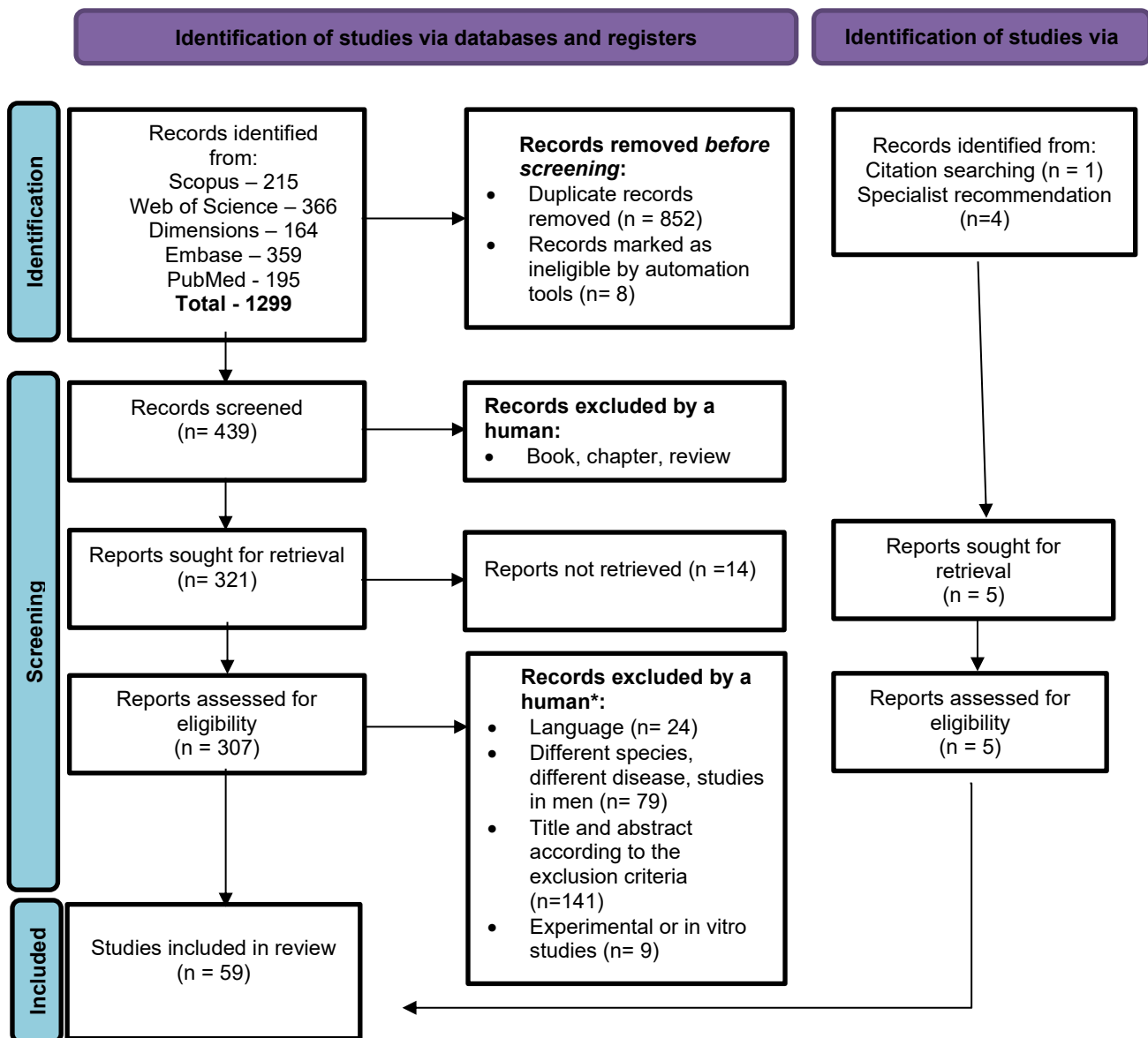


Figura 1. Fluxograma Prisma de seleção dos estudos incluídos.

em expansão, principalmente sobre o carcinoma inflamatório, que ainda carece de muitas informações sobre a sua biologia tumoral.

Além disso, termos como “immunohistochemistry”, “histopathology”, “progesterone receptor”, “estrogen receptor” mostram o direcionamento da literatura para a avaliação de marcadores prognósticos e diagnósticos, mas ainda assim conectados mais a termos da literatura humana do que canina, mostrando que os trabalhos comparativos são escassos (Figura 2).

5.3 ANÁLISE DA REDE DE CONCEITOS

A finalidade deste tipo de gráfico é a visualização da relação entre os termos obtidos através dos artigos relacionados ao carcinoma inflamatório em mulheres e cadelas selecionados na pesquisa, o que ajuda a identificar os temas centrais dos artigos, termos mais utilizados e possíveis lacunas da literatura.

No gráfico, os termos em destaque são “medicine”, “oncology” e “pathology”, o que mostra a forte associação entre os temas abordados na pesquisa, seguindo desde o mais genérico, em relação a medicina, até o estudo das neoplasias, tendo a patologia como grande auxiliadora, aspectos fundamentais em qualquer estudo que se aborde o câncer.

Ligações também muito importantes são observadas através dos termos “câncer research”, “metastasis” e “biopsy” trazem os principais fatores envolvidos no diagnóstico dos tumores mamários em ambas as espécies, servindo como direcionamento para o desenvolvimento das pesquisas. A proximidade entre os termos “mastectomy”, “chemotherapy” e “neoadjuvant therapy” mostra a lacuna que existe nas abordagens terapêuticas envolvidas neste tipo de câncer de mama tão agressivo.

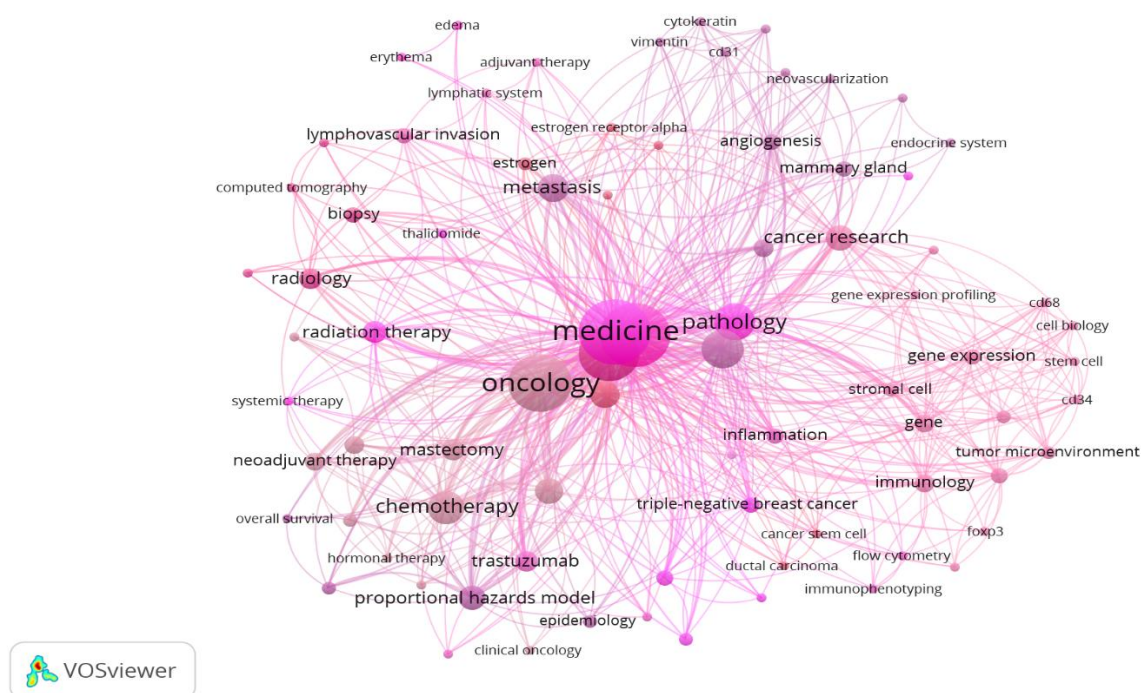


Figura 3. Rede de Conceitos dos artigos incluídos na revisão

5.4 ANÁLISE DA REDE DE CITAÇÕES

Estando na posição de destaque principal sobre a literatura veterinária, “Daniel Alonso Miguel (2022)” (*Neoadjuvant in situ vaccination with cowpea mosaic virus as a novel therapy against canine inflammatory mammary cancer*), mostra que apesar deste trabalho ser relativamente recente, vem sendo amplamente aceito e citado no passar dos anos (Figura 4).

Há uma relação muito próxima entre este e outros autores da literatura veterinária, como “Federica Rossi (2018)” (*The impact of toceranib, piroxicam and thalidomide with or without hypofractionated radiation therapy on clinical outcome in dogs with inflammatory mammary carcinoma*), “L. Peña (2003a)” (*Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases*) e “Karine Araújo Damasceno (2022)” (*Factors related to the suppression of the antitumour immune response in female dogs with inflammatory mammary carcinoma*). Há um amplo espaço de tempo entre as publicações (2003-2022), mostrando a relevância dos artigos veterinários sobre o carcinoma inflamatório canino.

Sobre a literatura humana, “Flávia Lima Costa Faldoni (2024)” (*DNA methylation profile of inflammatory breast cancer and its impact on prognosis and outcome*) é a autora de maior representatividade, seguida por “Jing Li (2011)” (*Triple-Negative Subtype Predicts Poor Overall Survival and High Locoregional Relapse in Inflammatory Breast Cancer*). Este grande intervalo de tempo entre as publicações e a representatividade semelhante indicam que o tipo de abordagem sobre as pesquisas é algo fundamental para seu alcance, onde apesar do trabalho da primeira autora ser recente (2024), trás uma abordagem em expansão, justamente sobre alterações genéticas que podem levar a ocorrência do câncer e que ainda não foram suficientemente explorados.

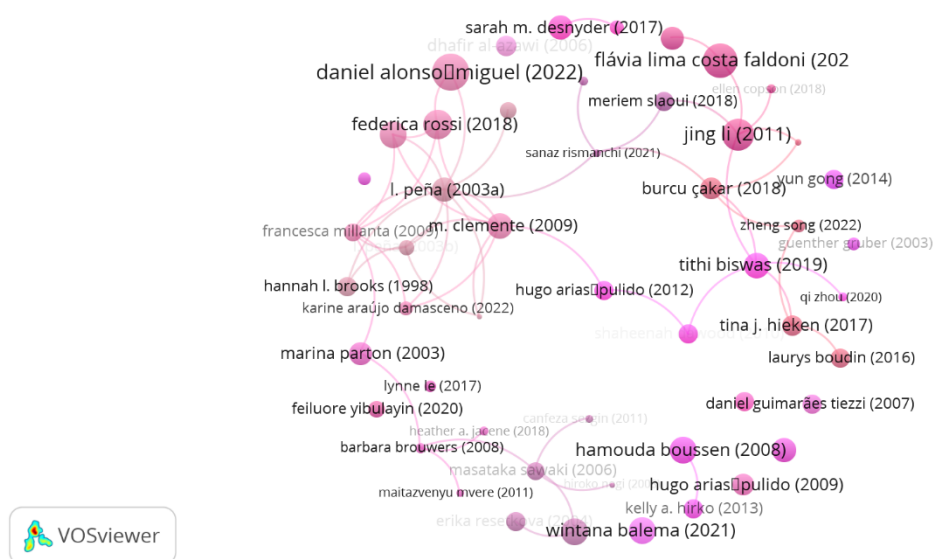


Figura 4. Rede de Citações dos Estudos Incluídos na Revisão

5.5 MODELOS DE ESTUDO

Pela distribuição dos resultados por tipos de estudo, em mulheres e cadelas, observa-se que os estudos analisados foram predominantemente retrospectivos observacionais, com 78% da representatividade (Figura 5). Isto indica que a maior parte dos dados para a pesquisa envolvendo CI é dada pela análise de dados previamente coletados, através de registros e dados históricos, sem uma intervenção direta ou a realização de experimentos (ROMANOWSKI et al. 2019).

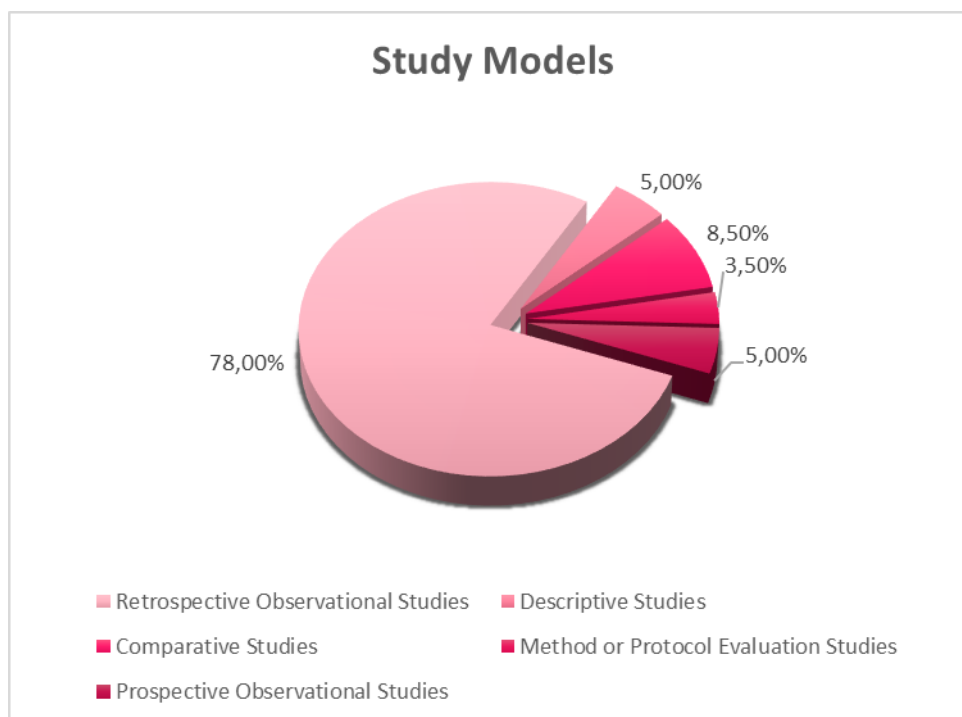


Figura 5. Modelos dos estudos envolvidos na revisão

Isso ocorre, principalmente no caso de cadelas, porque o CIM geralmente apresenta um prognóstico desfavorável e um curso clínico rápido, em média 60 dias de sobrevida, o que frequentemente impossibilita a realização de experimentos. Por outro lado, é importante considerar que em estudos retrospectivos, é essencial contar com uma coleta consistente de metadados, que ao longo do tempo pode ser realizada por diferentes pessoas, utilizando metodologias diversas, o que pode introduzir vieses na interpretação dos dados.

Estudos descritivos (5%), comparativos (8,5%), de avaliação de métodos (5%) e estudos observacionais prospectivos (3,5%) oferecem diferentes perspectivas e metodologias que podem enriquecer o entendimento sobre o tema, devendo ser explorados caso as condições sejam favoráveis, o que pode agregar à literatura diferentes metodologias para a análise deste tipo de câncer.

5.6 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Diante dos tipos de estudo identificados em relação aos trabalhos incluídos na revisão sistemática, foi observada que era possível fazer a divisão entre estudos observacionais e relatos de caso, sendo para tal direcionadas as metodologias de avaliação de risco de viés ROBINS I (54 artigos) e JBI Systematic Reviews (5 artigos) respectivamente.

5.6.1 ROBINS-I (RISK OF BIAS IN NON-RANDOMIZED STUDIES – OF INTERVENTIONS)

O ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies – of Interventions) é uma ferramenta desenvolvida para avaliar o risco de viés em estudos não randomizados que investigam os efeitos de uma intervenção sobre um desfecho específico. Sua abordagem fundamenta-se na comparação dos resultados do estudo analisado com aqueles que seriam esperados em um ensaio clínico randomizado ideal (target trial), permitindo identificar potenciais vieses e fatores de confundimento que possam comprometer a validade dos achados (STERN et al., 2024).

A principal finalidade do ROBINS-I é fornecer um método rigoroso para avaliar a confiabilidade de estudos não randomizados, sendo especialmente útil em revisões sistemáticas quando ensaios clínicos randomizados não estão disponíveis ou não são viáveis devido a restrições éticas ou logísticas (IGELSTRÖM et al., 2021).

Para isso, a ferramenta examina sete domínios de viés: domínio 1= confundimento, domínio 2= classificação das intervenções, domínio 3= seleção dos participantes, domínio 4= desvios das intervenções pretendidas, domínio 5= dados ausentes, domínio 6= mensuração do desfecho e domínio 7= seleção do resultado reportado. Cada um desses domínios é avaliado com base em um conjunto de perguntas sinalizadoras, cujas respostas orientam a classificação do risco de viés em categorias que variam de baixo a crítico (STERN et al., 2024).

No entanto, algumas limitações devem ser consideradas. A complexidade da ferramenta exige conhecimento metodológico avançado, tornando sua aplicação desafiadora para avaliadores inexperientes, o que pode comprometer a confiabilidade das análises realizadas (IGELSTRÖM et al., 2021).

Além disso, a ferramenta apresenta dificuldades na diferenciação entre os níveis superiores de viés, levando à classificação frequente de estudos como de risco sério ou crítico, sem uma distinção clara entre esses graus de comprometimento. Outra limitação envolve a subjetividade inerente a algumas avaliações, especialmente em contextos onde há incerteza quanto ao impacto de confundidores não controlados, o que pode influenciar a interpretação final dos resultados (STERN et al., 2024).

Dessa forma, o ROBINS-I se consolida como um método essencial para a avaliação de estudos não randomizados em revisões sistemáticas, oferecendo uma estrutura detalhada e

padronizada para a identificação de viés. No entanto, seu uso demanda capacitação técnica adequada para garantir que os julgamentos sobre o risco de viés sejam realizados com precisão e rigor metodológico, assegurando a validade das evidências sintetizadas em revisões sistemáticas (SCHÜNEMANN et al., 2019; IGELSTRÖM et al., 2021; STERN et al., 2024).

Diante do preposto, a avaliação do risco de viés dos estudos observacionais incluídos na revisão sistemática foi baseada na ferramenta ROBINS-I (versão 2, 2024) (<https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/robins-i-v2>), desenvolvida a partir da ferramenta Cochrane RoB para ensaios randomizados (<https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>).

Com auxílio do seu algoritmo, as respostas foram mapeadas e um julgamento sobre o viés para cada domínio foi proposto, podendo variar de baixo até risco crítico. Foi utilizado o ChatGPT (v. 3.5) para mapeamento das respostas a partir da ferramenta original para cada estudo e os resultados foram tabulados em planilha Microsoft Excel. Os resultados foram sumarizados e apresentados na Tabela 4, relacionando cada domínio de acordo com o risco de viés.

Tabela 4. Quantidade de estudos classificados por risco de viés nos sete domínios específicos, ferramenta ROBINS-I (v. 2, 2024).

	Baixo	Moderado	Alto	Crítico
Domínio 1	2 (2,39%)	39 (66,10%)	18 (30,51%)	0%
Domínio 2	13 (22,03%)	45 (76,27%)	1 (1,69%)	0%
Domínio 3	0%	0%	59 (100%)	0%
Domínio 4	24 (40,68%)	31 (52,54%)	4 (6,78%)	0%
Domínio 5	9 (15,25%)	49 (83,05%)	1 (1,69%)	0%
Domínio 6	6 (10,17%)	51 (86,44%)	2 (3,39%)	0%
Domínio 7	1 (1,69%)	58 (98,31%)	0%	0%

Para o domínio 1, risco de viés devido à fatores de confusão, no qual mesmo que bem conhecida dificilmente será eliminada em estudos observacionais, a maioria dos estudos (66,10%) foi classificado como risco moderado, o que pode ser explicado pela dificuldade que muitas vezes se tem de controlar eventos em estudos observacionais.

O domínio 2, que avalia problemas na classificação das intervenções, também obteve sua maioria classificada como risco moderado, representando 76,27% das respostas, provavelmente devido a aspectos metodológicos que podem afetar a interpretação dos achados.

Em relação ao domínio 3, que se relaciona ao recrutamento dos participantes, todos (100%) os estudos foram classificados como alto risco de viés, intrínseco aos desenhos de estudos (retrospectivos) incluídos na revisão sistemática. O domínio 4, que trata de como os procedimentos do experimento foram alocados nos grupos ou decisões sobre tratamento foram tomadas foram em sua maioria classificados como moderado (52,54%), seguido de viés baixo (40,68%).

O domínio 5 avalia o risco de viés sobre dados faltantes ou ausentes, que ocorrem, principalmente por perda de acompanhamento, desistência do estudo e coleta de dados incompleta e a maioria foi classificado como risco moderado de viés (83,05%). O domínio 6 trata de risco de viés relacionado a classificação incorreta de resultados ou medição errônea e nesta revisão, a maioria dos estudos foi classificada como risco moderado (86,44%). Por fim, o domínio 7 se refere a seleção enviesada dos resultados, aumentando benefícios de uma intervenção ou diminuindo os prejuízos, e os estudos analisados foram classificados como risco moderados (98,31%) ou baixo (1,69%).

De maneira geral, os resultados apontam que, apesar das limitações metodológicas observadas nos estudos avaliados, a maioria dos domínios apresentou risco moderado de viés, indicando que os achados podem ser considerados com cautela dentro da síntese de evidências. No entanto, o risco alto no recrutamento dos participantes e as perdas de dados são fatores que devem ser levados em conta na interpretação final dos resultados da revisão sistemática.

A Figura 6 apresenta de forma visual os diferentes resultados obtidos na avaliação do risco de viés. A distribuição dos riscos entre os estudos analisados reflete desafios metodológicos típicos de pesquisas observacionais, como discutido anteriormente. A predominância da cor amarela (risco moderado) indica que, embora os estudos tenham algumas limitações, ainda oferecem evidências relevantes, desde que analisadas com cautela. Já a presença de áreas em vermelho (alto risco de viés) em determinados domínios aponta fragilidades importantes, que podem comprometer a confiabilidade dos achados.

A análise da tabela mostra que os estudos incluídos na revisão sistemática seguem um padrão consistente de risco moderado de viés, com os principais desafios concentrados no recrutamento dos participantes e na classificação das intervenções. Essas limitações devem ser levadas em conta na interpretação dos resultados, pois podem influenciar a solidez das conclusões da revisão. O uso da ferramenta ROBINS-I possibilitou uma avaliação estruturada

desses riscos, permitindo uma interpretação mais criteriosa e confiável das evidências disponíveis.

Figura 6. Avaliação do risco de viés em estudos não randomizados sobre intervenções, utilizando o protocolo ROBINS-I. A tabela apresenta os diferentes níveis de risco de viés (baixo, incerto e alto) para cada estudo, conforme as categorias D01 a D07.

ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions)															
ARTIGO	D 01	D 02	D 03	D 04	D 05	D 06	D 07	ARTIGO	D 01	D 02	D 03	D 04	D 05	D 06	D 07
1								28							
2								29							
3								30							
4								31							
5								32							
6								33							
7								34							
8								35							
9								36							
10								37							
11								38							
12								39							
13								40							
14								41							
15								42							
16								43							
17								44							
18								45							
19								46							
20								47							
21								48							
22								49							
23								50							
24								51							
25								52							
26								53							
27								54							

5.6.2 JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

O JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports é uma ferramenta desenvolvida para avaliar a qualidade metodológica desses estudos em revisões sistemáticas. As séries de casos são frequentemente utilizadas em contextos onde evidências de maior robustez, como ensaios clínicos randomizados, não estão disponíveis, sendo particularmente relevantes para a avaliação de intervenções raras ou emergentes (MUNN et al., 2020).

Essa ferramenta foi concebida para estruturar a avaliação do risco de viés nesses estudos, contemplando aspectos essenciais, como critérios de inclusão, métodos diagnósticos, acompanhamento dos pacientes e análise estatística. Seu principal objetivo é oferecer um método padronizado que permita a inclusão criteriosa de séries de casos em revisões

sistemáticas, assegurando que suas limitações sejam reconhecidas e devidamente consideradas na interpretação dos resultados (MUNN et al., 2020).

Paralelamente, a ferramenta JBI para Avaliação do Risco de Viés em Estudos Quantitativos foi desenvolvida com o propósito de aprimorar a avaliação metodológica no contexto das revisões sistemáticas. A evolução das metodologias de síntese de evidências tornou essencial o refinamento das ferramentas existentes, permitindo maior precisão na identificação de vieses em diferentes tipos de estudos quantitativos (MUNN et al., 2023).

Essa ferramenta busca alinhar os critérios de avaliação aos avanços metodológicos recentes, diferenciando de maneira clara o risco de viés da qualidade metodológica. Entre seus princípios fundamentais estão a padronização da terminologia, a adaptação da ferramenta a diferentes delineamentos de estudo e sua integração com outras metodologias de avaliação de evidências, como o sistema GRADE. Um diferencial importante dessa abordagem é a recomendação de que a avaliação do risco de viés seja conduzida no nível dos resultados individuais dos estudos, em vez de uma avaliação global do estudo como um todo. Essa estratégia aprimora a precisão das análises e reduz a possibilidade de distorções nas interpretações dos achados (MUNN et al., 2023).

Apesar de suas vantagens, a implementação dessa abordagem impõe desafios. A necessidade de treinamento especializado para os avaliadores e a complexidade na aplicação da ferramenta podem dificultar sua adoção. Além disso, a transição para um modelo de avaliação baseado em domínios de viés demanda ajustes metodológicos contínuos e revisões periódicas das diretrizes utilizadas (MUNN et al., 2023).

Ambas as ferramentas desenvolvidas pelo JBI representam avanços significativos na avaliação de estudos observacionais dentro das revisões sistemáticas, promovendo uma maior inclusão dessas evidências na prática clínica e na formulação de diretrizes de saúde. No entanto, sua correta aplicação requer um entendimento aprofundado dos critérios metodológicos e a capacitação dos revisores, a fim de minimizar interpretações equivocadas e garantir a validade das conclusões extraídas das revisões sistemáticas (MUNN et al., 2020; 2023).

A avaliação crítica de relatos de caso segue uma metodologia estruturada baseada em oito critérios fundamentais, que permitem uma análise detalhada da qualidade metodológica desses estudos. O primeiro critério examina a descrição das características demográficas do paciente, verificando se informações essenciais, como idade, sexo e histórico médico, foram

claramente apresentadas. Em seguida, avalia-se o histórico clínico em formato de linha do tempo, garantindo que a progressão da condição do paciente seja relatada de maneira lógica e coerente.

Outro aspecto analisado é a descrição da condição clínica inicial, investigando se os sintomas, o diagnóstico diferencial e particularidades do caso foram adequadamente reportados. O detalhamento dos métodos diagnósticos e seus resultados também é considerado, sendo essencial que os exames realizados sejam descritos de forma completa, com dados suficientes para permitir uma interpretação precisa. A avaliação inclui ainda a descrição da intervenção ou tratamento, analisando se o protocolo terapêutico foi detalhado o suficiente para garantir sua reprodutibilidade. Após a intervenção, examina-se a descrição da condição clínica pós-tratamento, verificando se os desfechos foram bem documentados e compreendidos. Além disso, a identificação de eventos adversos ou inesperados é um critério relevante, pois a omissão desses dados pode comprometer a avaliação dos riscos da intervenção. Por fim, o último critério investiga as conclusões e lições clínicas extraídas do caso, determinando sua aplicabilidade à prática clínica.

Cada um desses critérios é avaliado com as categorias "Sim", "Não", "Incerto" ou "Não Aplicável", permitindo uma análise sistemática da qualidade metodológica do estudo. Dependendo dos resultados, o relato de caso pode ser incluído, excluído ou necessitar de informações adicionais para sua validação dentro da revisão sistemática. No presente estudo, cinco artigos se enquadraram nesses critérios e foram submetidos à avaliação detalhada, com sua avaliação representada na figura 7.

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS					
RELATO DE CASO	A	B	C	D	E
As características demográficas do paciente foram claramente descritas?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
O histórico do paciente foi claramente descrito e apresentado como uma linha do tempo?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
A condição clínica atual do paciente na apresentação foi claramente descrita?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Os testes diagnósticos ou métodos de avaliação e seus resultados foram claramente descritos?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) terapêutico(s) foram claramente descritos?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Eventos adversos (danos) ou eventos não antecipados foram identificados e descritos?	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
O relato de caso fornece lições aplicáveis?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
CLASSIFICAÇÃO DO ROB	MODERADO	MODERADO	MODERADO	MODERADO	MODERADO

Figura 7. JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports – Avaliação dos critérios de qualidade metodológica para relatos de caso incluídos na revisão. Cada critério foi classificado com as opções "SIM" (atende ao critério), "NÃO" (não atende ao critério), e "MODERADO" (atende parcialmente).

De forma geral, os artigos analisados apresentaram uma descrição clara das características demográficas dos pacientes, da condição clínica inicial, dos métodos diagnósticos empregados, dos procedimentos terapêuticos adotados e da resposta ao tratamento. No entanto, um aspecto crítico identificado foi a ausência de uma linha do tempo detalhada do histórico clínico em todos os relatos avaliados. Além disso, a documentação de eventos adversos foi deficiente na maioria dos estudos, o que pode comprometer a avaliação dos riscos associados às intervenções realizadas.

Apesar dessas limitações metodológicas, todos os relatos analisados forneceram lições relevantes para a prática clínica, destacando a importância da caracterização detalhada do tumor, da evolução clínica da doença e dos desafios terapêuticos enfrentados. Dessa forma, embora algumas lacunas metodológicas tenham sido identificadas, esses relatos contribuem significativamente para a compreensão do carcinoma inflamatório mamário em cães e suas possíveis semelhanças com a medicina humana.

5.7 ESPÉCIES AVALIADAS X DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL DAS PUBLICAÇÕES

Em relação à espécie estudada, a maioria dos artigos (80%) se referia a humanos, enquanto 20% concentraram-se em cadelas (Figura 8). Essa predominância de estudos se justifica pela maior incidência de CIM em mulheres, pelo curso agudo com desfecho desfavorável em cadelas, bem como pela disponibilidade de recursos e dados clínicos para a realização de pesquisas nesse grupo.

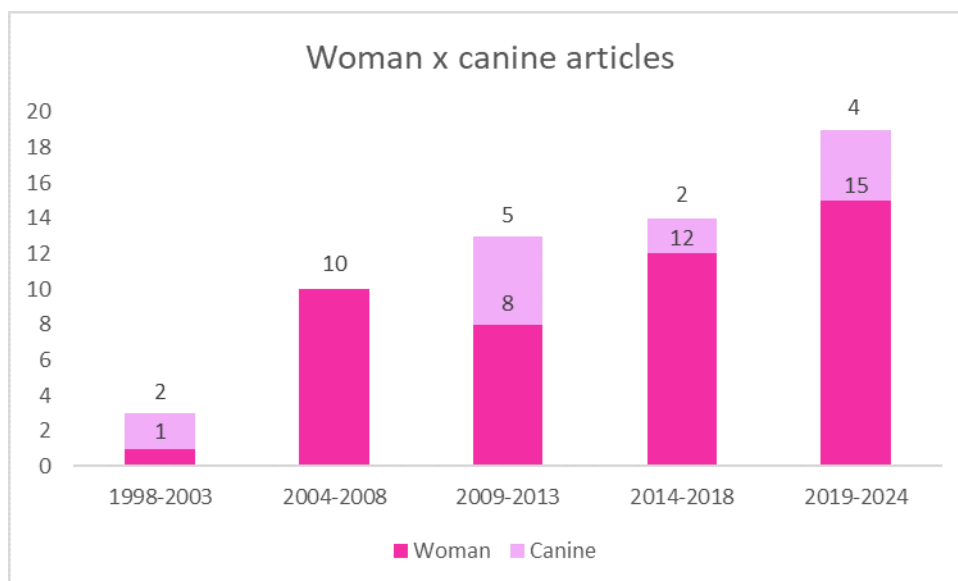


Figura 8. Correlação entre ano de publicação e espécie avaliada

Os estudos analisados foram publicados entre os anos de 1998 e 2024 (Figura 6), observando-se a disposição temporal do número de publicações através dos anos nota-se um crescente aumento no número de publicações sobre a temática, onde na primeira faixa temporal, de 1998-2003 temos apenas três publicações e na última, de 2019-2024 (este último ainda em curso) já havia 19 publicações.

Isso pode ser um indicativo tanto do aumento da população canina e, principalmente, da longevidade destes animais (o que aumentaria as possibilidades das neoplasias se desenvolverem) até o aumento das notificações e precisão dos diagnósticos, o que reflete a importância deste tipo de estudo (DIAS-PEREIRA, 2022).

Este crescente, mas ainda escasso acervo de estudos envolvendo principalmente cadelas, pode ser atribuído a evolução significativa da medicina veterinária nas últimas décadas. A maior atenção às doenças oncológicas em animais, especialmente em cadelas, acompanha o avanço de novas tecnologias, metodologias, o crescente reconhecimento do valor da pesquisa comparativa, mas também a inserção do cão, na condição de membro do núcleo familiar, no

conceito de família multiespécie. Esse aumento na literatura sobre cadelas em períodos mais recentes também sinaliza a relevância dos modelos caninos para estudos translacionais de câncer, uma vez que ainda há muitas barreiras éticas e legais no estudo *pos-mortem* deste tipo de evento em seres humanos, fazendo-se necessário a utilização de biomodelos para seu estudo (PENÃ et al., 2003; SULTAN; GANAIE, 2018).

5.8 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Na Figura 9 é ilustrada a distribuição geográfica dos países que possuem estudos incluídos na revisão sistemática, com a intensidade das cores indicando a frequência de publicações em cada país.

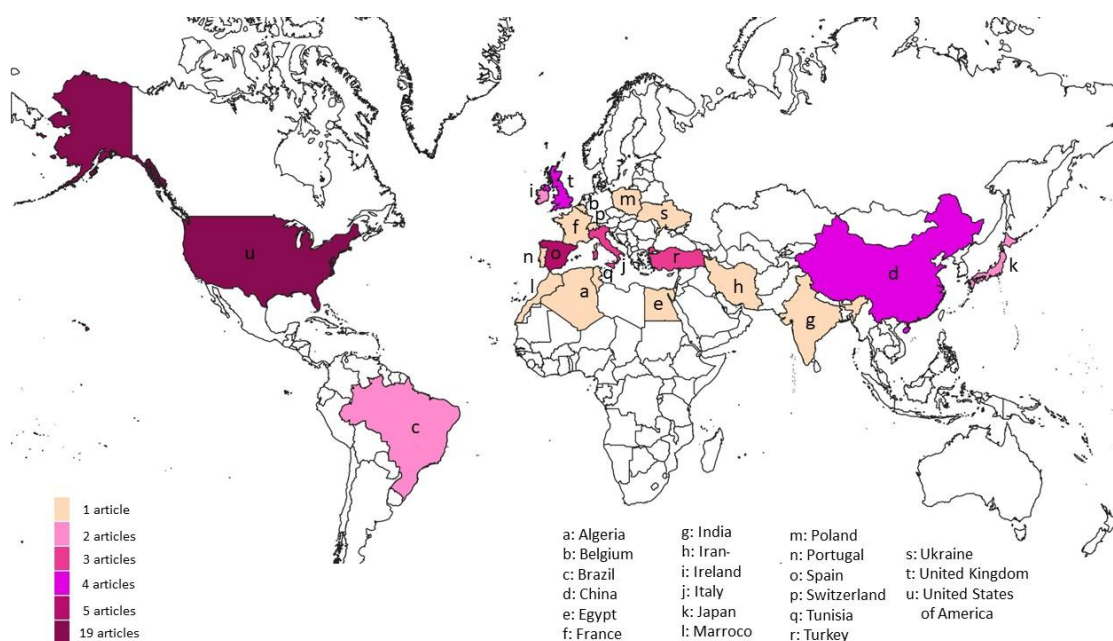


Figura 9. Distribuição geográfica das publicações em cadelas e pessoas incluídas na revisão sistemática

Dentre os países com estudos relacionados a temática abordada, que atenderam aos critérios de inclusão, na América do Norte, se destaca os Estados Unidos com 32,2% de todos os estudos incluídos na revisão. Essa predominância reflete o forte investimento em pesquisa oncológica, tanto em humanos quanto em animais, e a infraestrutura científica avançada disponível no país.

A Europa contribuiu com cerca de 32,2% dos estudos, com publicações provenientes de Espanha, Reino Unido, Itália, Turquia, França, Polônia, Irlanda, Ucrânia, Suíça, Bélgica e Portugal. Esta diversidade de países europeus demonstra um interesse significativo em pesquisa

comparativa em oncologia, refletindo a tradição científica consolidada e o financiamento robusto em vários países do continente. A Ásia representou 18,64% dos estudos, com contribuições importantes da China, Japão, Índia e Irã. Esses países estão emergindo como líderes em pesquisa oncológica na região, mostrando um crescente investimento em ciência e colaboração internacional.

A América Latina teve uma participação de 10,17% dos estudos, todos provenientes do Brasil. Embora o número seja modesto, isso demonstra o interesse crescente da região em estudos oncológicos, especialmente em relação à medicina comparativa. A África, Argélia, Tunísia, Marrocos e Egito contribuíram com 6,78% dos estudos combinados. A presença de estudos de múltiplos países africanos, embora limitada em número, é significativa para explorar variações regionais na apresentação e no manejo da doença.

5.9 OBJETIVOS DOS ESTUDOS

Os objetivos de pesquisa foram agrupados conforme os temas mais frequentemente investigados nos estudos sobre CIM. A Tabela 4 indica o número de estudos por espécie, com as respectivas referências. Observa-se que alguns estudos abordaram mais de um objetivo de pesquisa.

Os objetivos dos estudos incluídos na revisão variam desde a caracterização clínica e macroscópica do tumor até a avaliação de marcadores prognósticos e resposta ao tratamento. 42,4% dos estudos descreveram as características clínico-patológicas do CIM, como tamanho, grau, tipo histológico e invasão vascular, tanto em estudos veterinários quanto em mulheres. Também houve análise de marcadores prognósticos (42,4% dos estudos), utilizando imuno-histoquímica para examinar receptores hormonais e HER2, importantes para o prognóstico e tratamento direcionado, que podem prever a progressão do tumor. Além disso, fatores como idade, estadió e metástases foram frequentemente avaliados como indicadores de prognóstico. 59,3% dos estudos incluídos investigaram taxas de sobrevida global e livre de doença, correlacionando esses dados com características tumorais e resposta ao tratamento, como é possível visualizar na tabela 5.

Tabela 5. Principais objetivos dos estudos

Objetivo	Número de Estudos	Estudos Veterinários (Referências)	Estudos Humanos (Referências)
----------	-------------------	------------------------------------	-------------------------------

Características Clínico-Patológicas	25	Millanta et al. (2010); Al-Azawi et al. (2006); Balema et al. Peña et al. (2003); Raposo et al. (2021); Rismanchi et al. (2021); Souza et al. (2009); Damasceno et al. (2022)	Al-Azawi et al. (2006); Ballesio et al. (2011); Boussen et al. (2008); Brooks et al. (1998); Brouwers et al. (2008); Clemente; Pérez-Alenza; Illera; et al. (2010); Copson et al. (2018); Gong et al. (2014); Hirko et al. (2014); Iwase et al. (2020); Le et al. (2017); Nogi et al. (2008); Qin et al. (2024); Slaoui et al. (2018); Smolanka et al. (2023); Zhou et al. (2020); Faldoni et al. (2024); Calanca et al. (2024)
Marcadores Prognósticos	25	Badowska-Kozakiewicz (2013); Clemente et al. (2013); Clemente; Pérez-Alenza; Peña (2010); Levi et al. (2019); Millanta et al. (2010); Peña, L. et al. (2003); Raposo et al. (2016); Rismanchi et al. (2021); Souza; Toledo-Piza (2009)	Al-Azawi et al. (2006); Arias-Pulido et al. (2010, 2012); Brooks et al. (1998); Cobb et al. (2022); Dawood et al. (2008); Gong et al. (2014); Resetkova et al. (2004); Sawaki et al. (2006); Sezgin et al. (2011); Smolanka et al. (2023); Song et al. (2022); Villodre et al. (2020); Youn et al. (2013); Faldoni et al., (2020); Calanca et al (2024)
Subtipos Moleculares	11	-	Biswas et al. (2019); Çakar et al. (2018); Hieken et al. (2018); Iwase et al. (2020); Kertmen et al. (2015); Li et al. (2011); Mvere et al. (2011); Parton et al. (2004); Tiezzi et al. (2007); Zhou et al. (2014); Faldoni et al. (2024)
Resposta Terapêutica e Sobrevida	35	Rismanchi et al. (2021); Souza; Toledo-Piza (2009); Rossi et al. (2018); Alonso-Miguel et al. (2022)	Abramowitz et al. (2009); Al-Azawi et al. (2006); Arias-Pulido et al. (2010, 2012); Badowska-Kozakiewicz (2013); Biswas et al. (2019); Boudin et al. (2016); Brooks et al. (1998); Çakar et al. (2018); Cobb et al. (2022); Copson et al. (2018); Dawood et al. (2010); Gruber et al. (2004); Hieken et al. (2018); Imeokparia et al. (2019); Kertmen et al. (2015); Li et al. (2011); Nogi et al. (2008); Resetkova et al. (2004); Sawaki et al. (2006); Selvarajan et al. (2022); Slaoui et al. (2018); Song et al. (2022); Tiezzi et al. (2007); Valente et al. (2023); Villodre et al. (2020); Youn et al. (2013); Zhou et al. (2020); Faldoni et al., (2020); Calanca et al. (2024)

5.10 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Na revisão sistemática foi mostrado que, dos artigos que analisaram os métodos diagnósticos para CIM, 85% dos estudos avaliaram diretamente as alterações clínicas em pacientes com CIM (tanto estudo em humanos quanto em cadelas), ressaltando a importância desses sinais no diagnóstico e manejo da doença. As manifestações clínicas mais comuns foram

eritema (75%), edema (72%) e o aspecto de "peau d'orange" (66%), característica clássica responsável pela condição inflamatória típica desse carcinoma.

Além disso, dor na mama foi relatada em 57% dos estudos, enquanto espessamento cutâneo apareceram em 47% dos casos. A alteração menos frequente foi a ulceração da pele (28%), como é possível observar no Figura 10. Esses achados destacam a necessidade de uma avaliação clínica minuciosa para o diagnóstico precoce e intervenção adequada, com o objetivo de melhorar o prognóstico dos pacientes. A prevalência dessas alterações clínicas nos estudos evidencia um consenso sobre sua relevância na identificação e tratamento do CIM.

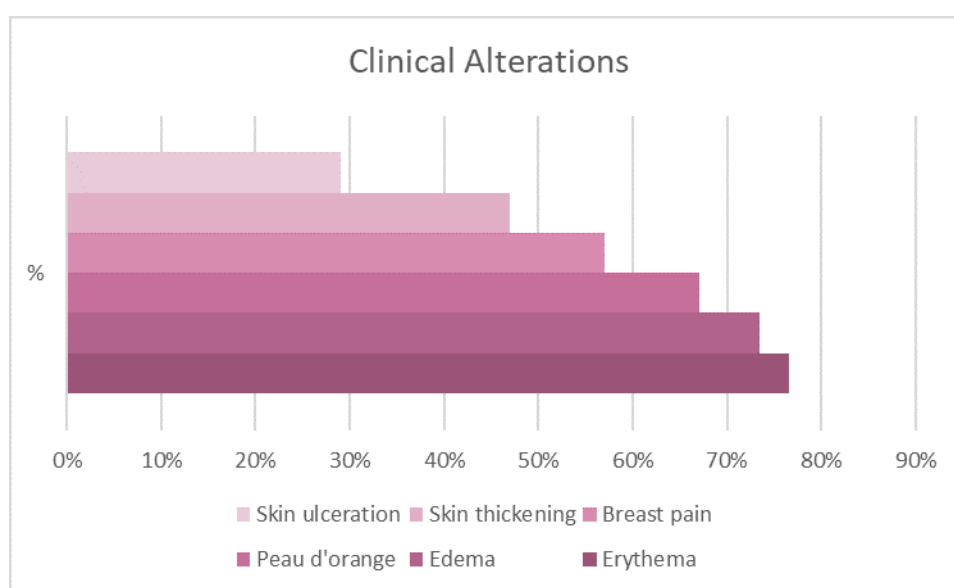


Figura 10. Principais alterações clínicas observadas em estudos humanos e veterinários.

Nos estudos veterinários, as alterações clínicas do CIM, apesar de muito relevantes foram pouco relatadas, sendo predominante a avaliação das características histopatológica. Sinais clínicos como edema, eritema, dor e espessamento cutâneo são característicos do CIM (PEÑA, et al., 2003; RAPOSO et al., 2016; ROSSI et al., 2018). Souza e colaboradores (2009) também documentaram a presença de aumento difuso da glândula mamária, enquanto Millanta et al. (2010) e Damasceno et al. (2022), relataram edema significativo da glândula mamária e membro pélvico, sugerindo um processo inflamatório agressivo. Rismanchi et al. (2021) destacaram a recorrência local e sinais inflamatórios após abordagem cirúrgica, como vermelhidão na pele, edema e recorrência local da doença, reforçando a natureza agressiva da neoplasia, que corroboram com a descrição de uma doença de progressão rápida. Clinicamente, os estudos em mulheres relataram sintomas semelhantes aos observados em cadelas, como

eritema, edema, "peau d'orange", retração do mamilo e espessamento da pele (IWASE et al., 2020; QIN et al., 2024; ZHOU et al., 2020).

Em relação aos tipos histológicos, os estudos veterinários apontam para uma diversidade significativa de tipos histológicos, destacando a complexidade do CIM em cadelas. Peña et al. (2003) e Souza (2009) realizaram em seus respectivos estudos uma definição histopatológica detalhada, identificando diferentes tipos de carcinomas e observando invasão linfovascular, um fator crítico e considerado um marcador prognóstico negativo significativo da doença. O estudo de Peña et al. (2003) revelou que os carcinomas sólidos, tubulares e papilares foram os tipos histológicos mais prevalentes, compreendendo 71,4% dos casos avaliados. Esses subtipos são frequentemente associados a um comportamento agressivo e a um prognóstico reservado, refletindo a natureza desafiadora do manejo clínico deste tipo de câncer. Além disso, esse estudo ainda identificou a presença de carcinomas adenoescamosos e carcinomas ricos em lipídios, subtipos menos comuns, mas que ainda representam uma proporção significativa dos casos (23,8%) (PEÑA et al., 2003). A identificação desses subtipos pode sugerir a existência de variantes histológicas com características biológicas distintas, potencialmente impactando as opções terapêuticas e o prognóstico.

Millanta et al. (2010) investigaram a angiogênese associada ao CIM em cadelas, confirmando a presença de embolização por células tumorais nos vasos linfáticos dérmicos, que se trata de um indicador de alta agressividade e potencial de disseminação.

Os estudos incluídos na revisão sistemática abordaram as características clínico-patológicas do CIM em cadelas, destacando a média de idade das pacientes afetadas e os tipos histológicos predominantes, que refletiu a diversidade da população avaliada, como é possível observar na Tabela 6. A idade média dos animais afetados situou-se principalmente entre 8,1 e 11,4 anos, indicando uma prevalência mais alta em cadelas adultas a idosas. Essas variações na idade média sugerem que o CIM pode afetar cadelas de diferentes faixas etárias, embora uma tendência para o acometimento de animais mais idosos seja observada.

Tabela 6. Avaliação geral das características clínico-patológicas dos doze estudos veterinários incluídos na revisão sistemática

Citação	Casos de CIM	Idade (média)	Tipos histológicos
Badowska-Kozakiewicz, 2013	2 casos	8,5 anos	2: Carcinoma pouco diferenciado com infiltrados celulares mononucleares e polimorfonucleares extensos
Peña, Perez-Alenza, et al., 2003	21 casos	11,4 anos	15: Carcinomas sólidos, tubulares, papilares 2: Carcinoma adenoescamoso 3: Carcinoma rico em lipídios

			1: não definido
Souza et al., 2009	12 casos	10,2 anos	12: Carcinoma anaplásico com invasão linfática dérmica
Millanta et al., 2010	19 casos	11 anos	10: Carcinomas tubular/papilar simples 9: Carcinoma sólido
Rismanchi et al., 2021	10 casos	8,1 anos	5: Carcinoma tubular/papilar 4: Carcinoma Tubular 1: Comedocarcinomas
Clemente, Pérez-Alenza, & Peña, 2010	21 casos	10,9 anos	9: Carcinoma tubular/papilar 5: Carcinoma rico em lipídios 4: Carcinoma anaplásico 2: Carcinoma sólido 1: Carcinoma de células escamosas
Raposo et al., 2016	25 casos	10,2 anos	25: Carcinoma anaplásico de grau III
Clemente et al., 2013	11 casos	11 anos	9: Carcinoma tubular/papilar 5: Carcinoma rico em lipídios 4: Carcinoma anaplásico 2: Carcinoma sólido 1: Carcinoma de células escamosas 6: Carcinoma invasivo micropapilar 3: Comedocarcinoma
Levi et al., 2019	20 casos	11 anos	2: Carcinoma rico em lipídios 2: Carcinoma sólido 1: Carcinoma adenoescamoso 1: Carcinoma anaplásico 5: Não informados 3: Carcinoma tubulopapilar
Peña, Silván, et al., 2003	7 casos	10 anos	2: Carcinoma sólido 1: Carcinoma anaplásico 1: Carcinoma rico em lipídios
Rossi et al., 2018	18 casos	10,8 anos	11: Carcinoma anaplásico grau 3 4: Carcinoma sólido grau 3 3: Carcinoma tubular simples grau 3 7: Carcinoma sólido
Damasceno et al., 2022	14 casos	10,7 anos	3: Carcinoma papilífero 2: Carcinoma anaplásico 1: Carcinoma micropapilífero 1: Carcinoma lobular pleomórfico

Esses achados destacam a importância de uma caracterização detalhada dos tipos histológicos e das características inflamatórias associadas nos casos de CIM em cadelas. A análise dos tipos histológicos identificados nos 12 estudos veterinários revelou uma notável diversidade nas características histopatológicas das neoplasias mamárias inflamatórias. Foram descritos 16 subtipos distintos de carcinoma. Entre os tipos histológicos mais frequentemente observados, destacam-se:

- Carcinoma anaplásico, incluindo variantes de alto grau, que correspondeu a aproximadamente 24% dos casos descritos. Esse subtipo é conhecido por sua alta

agressividade e associação a um pior prognóstico, sendo o único tipo relatado por Raposo et al. (2016) em todos os 25 casos avaliados.

- Carcinoma tubular/papilar, presente em cerca de 17% dos casos, também foi amplamente relatado em diferentes estudos. Esse subtipo histológico é frequentemente associado a um comportamento menos agressivo em comparação com o carcinoma anaplásico.
- Carcinoma sólido, uma variante comumente identificada em várias séries, representou 15% dos casos. Esse tipo histológico apresenta alta celularidade e é frequentemente associado a invasão linfática e metástases precoces.

Outros subtipos menos frequentes, mas de grande importância diagnóstica, incluem o carcinoma rico em lipídios (8%), o comedocarcinoma (4%), e o carcinoma invasivo micropapilar (3%). A identificação de subtipos mais raros, como o carcinoma lobular pleomórfico e o carcinoma de células escamosas, ressalta a importância de uma análise histológica detalhada para a correta caracterização dessas neoplasias.

O fato de alguns estudos, como o de Levi et al. (2019), relatarem múltiplos subtipos histológicos em uma mesma série de casos reforça a hipótese de que o CIM pode apresentar características histopatológicas heterogêneas, indicando uma possível evolução clonal ou múltiplas linhagens tumorais simultâneas.

Além disso, a recorrência de neoplasias com invasão linfática dérmica e infiltrados celulares inflamatórios, como relatado por Souza et al. (2009), reflete a natureza altamente agressiva dessas neoplasias. Esse aspecto destaca a importância de estudos futuros para correlacionar os diferentes subtipos histológicos com parâmetros prognósticos e resposta terapêutica, contribuindo para uma abordagem clínica mais eficaz e personalizada.

40,6% dos estudos em mulheres, a abordagem foi frequentemente mais detalhada em termos de análise histopatológica e caracterização clínica. Esses estudos focaram na identificação de padrões específicos de invasão vascular e embolização tumoral, fatores que têm sido associados a um pior prognóstico e resistência ao tratamento. Iwase et al. (2020), por exemplo, avaliaram diferenças moleculares e características histopatológicas específicas, determinando a resposta patológica completa em alguns casos, o que se correlaciona com a gravidade e extensão da doença. Zhou et al. (2020) investigaram carcinomas ductais invasivos e identificaram que 86,8% dos casos apresentavam esse tipo histopatológico, com a presença

significativa de embolização linfática. Qin et al. (2024) relataram um caso de recidiva de tumor mamário contralateral com alterações histopatológicas típicas, como espessamento da pele e envolvimento linfovascular.

As descrições das manifestações clínicas em humanos enfatizam as correlações entre os achados clínicos e histopatológicos, como a associação de edema com embolização linfática e de inflamação cutânea com infiltração tumoral. Os estudos em mulheres apresentam ainda maior variabilidade nas técnicas utilizadas para investigar os aspectos moleculares e celulares da doença. A avaliação histopatológica foi realizada em aproximadamente 93,1% dos estudos, enquanto cerca de 6,9% dos artigos não mencionaram a realização desse método. A imunohistoquímica foi utilizada em cerca de 82,3% dos estudos, enquanto 17,7% não mencionaram seu uso.

5.11 MARCADORES PROGNÓSTICOS

Os estudos incluídos na revisão sistemática utilizaram uma variedade de marcadores prognósticos para avaliar o CIM em mulheres e cadelas, alguns com maior frequência que outros, demonstrando a relevância desses biomarcadores no diagnóstico e manejo da doença e ainda a necessidade de novos estudos com aqueles menos explorados.

Dentre os estudos com cadelas, Rismanchi et al. (2021) analisaram um número considerável de marcadores, incluindo receptores hormonais (ER e PR), HER2, Ki67, P43 e COX-2, que também são amplamente utilizados em estudos com humanos. Badowska-Kozakiewicz (2013) explorou a expressão do antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA), citoqueratina 19 (CK19) e receptor de progesterona (PR), visando entender a relação desses marcadores com a agressividade tumoral. Já no estudo desenvolvido por Millanta et al. (2010) foi investigado a angiogênese por meio da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), marcador muito útil para avaliar o potencial metastático do tumor.

Já os estudos avaliando os marcadores prognósticos realizados em mulheres são diversos e auxiliam no diagnóstico precoce e manejo clínico da doença. A expressão de receptores hormonais, como ER, PR e HER2, foi amplamente analisada por Sezgin et al. (2011), Gong et al. (2014) e Smolanka et al. (2023) sendo essenciais para a estratificação tumoral e definição do prognóstico. Marcadores angiogênicos, como VEGF-A, VEGF-R1 e VEGF-R2, foram estudados por Arias-Pulido et al. (2012) e Smolanka et al. (2023), ressaltando sua relevância na agressividade e progressão tumoral. Gong et al. (2014) também investigaram

ALDH1 (aldeído desidrogenase 1) é um marcador celular iniciador de tumor, associado a características de células-tronco tumorais, enquanto Arias-Pulido et al. (2010) destacaram o papel do receptor GPR30 (também conhecido como GPER-1, receptor de estrogênio localizado na membrana celular das células-alvo) na progressão do câncer de mama inflamatório.

Entre os marcadores mais avaliados estavam os ER, PR, receptor HER-2 e índice de proliferação Ki-67. Esses marcadores são essenciais para entender o comportamento biológico do tumor e auxiliar no planejamento terapêutico. Utilizados tanto na medicina humana, em maior proporção, como na medicina veterinária. Eles desempenham papéis fundamentais na caracterização molecular do CIM, tanto em mulheres quanto em cadelas, ajudando a determinar o prognóstico e guiar as estratégias terapêuticas. Embora amplamente utilizados na medicina humana, esses marcadores são menos explorados na medicina veterinária, devido à falta de padronização e à menor disponibilidade de testes específicos para neoplasias mamárias em animais.

A Tabela 7 representa os marcadores prognósticos mais utilizados em seus respectivos estudos, e aqueles identificados em cor vermelha são veterinários. Cabe salientar que a tabela se refere aos estudos que realizaram análise e discutiram os dados sobre seus marcadores.

5.12 SUBTIPOS MOLECULARES

Os estudos revisados destacaram a relevância da classificação molecular dos subtipos de CIM em mulheres para o diagnóstico, prognóstico e tratamento. Hieken et al. (2018) e Kertmen et al. (2015) demonstraram que pacientes com câncer HER2-positivo tiveram melhores respostas ao tratamento direcionado, enquanto Li et al. (2011) observaram que o subtipo triplo-negativo estava associado aos piores desfechos, contrastando com o subtipo ER+/HER2-, que apresentou maior sobrevida global. Zhou et al. (2014) identificaram o subtipo Luminal A como tendo a melhor taxa de sobrevida.

Na medicina veterinária, a escassez de estudos sobre subtipos moleculares de CIM pode ser atribuída a algumas limitações. Entre elas, destacam-se as barreiras tecnológicas, como a menor disponibilidade de ferramentas de caracterização molecular e de testes imuno-histoquímicos específicos para diferentes marcadores em espécies animais. Além disso, o número reduzido de pesquisas focadas nesse tipo de carcinoma pode refletir um subdiagnóstico, possivelmente relacionado à falta de conscientização sobre a doença ou ao fato dela ser considerada de baixa frequência em animais. Essa combinação de fatores impede uma compreensão mais aprofundada do comportamento biológico deste câncer.

5.12 OUTROS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

Cerca de 25% dos estudos realizaram outros testes moleculares, como hibridização in situ por fluorescência (FISH) para confirmação do status de HER2, RT-PCR para expressão de genes específicos, e ensaios de imunoabsorção enzimática (ELISA) para determinar níveis de proteínas como VEGF e IL-6. A avaliação do comprometimento linfático foi mencionada em aproximadamente 98% dos estudos, enquanto 2% não incluíram essa análise. O envolvimento linfático é determinante para o prognóstico de qualquer neoplasia mamária maligna, pois está associado a um risco aumentado de metástase.

2 estudos apresentaram a importância das análises genômicas e epigenéticas para o aprimoramento do diagnóstico e o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas para o CIM. Faldoni et al. (2020) identificaram alterações genômicas relevantes por meio de sequenciamento de nova geração e microarray de alta resolução, evidenciando variantes em genes associados à instabilidade genômica e ao comportamento agressivo do CIM, como TP53, BRCA2 e PIK3CA. Além disso, foi observada alta expressão das proteínas MYC e MDM4,

correlacionada a um perfil de deficiência na recombinação homóloga (HRD) e a um pior prognóstico, indicando o potencial desses marcadores como alvos terapêuticos, particularmente para o uso de inibidores de PARP em pacientes com deficiência de BRCA1/2. Em complemento, Calanca et al. (2024) exploraram o perfil de metilação do DNA no microambiente tumoral do CIM, utilizando algoritmos de deconvolução para estimar a composição celular e identificar marcadores epigeneticamente disfuncionais. A análise revelou menor infiltração de células endoteliais e estromais em comparação a tecidos não tumorais, sendo essa menor proporção associada a pior sobrevida global dos pacientes. A integração dos dados genômicos e epigenéticos, associados à caracterização detalhada do microambiente tumoral, representa um avanço importante no diagnóstico diferencial do CIM, além de contribuir para a identificação de novas abordagens terapêuticas baseadas na biologia molecular da doença.

5.13 RESPOSTA TERAPÊUTICA E SOBREVIVÊNCIA

Os estudos voltados às mulheres incluídos na revisão (Tabela 7) indicam que a abordagem combinada de quimioterapia neoadjuvante, cirurgia e radioterapia tem sido amplamente utilizada para o tratamento do CIM, refletindo uma tentativa de melhorar os desfechos clínicos para uma neoplasia conhecida por sua agressividade e baixa resposta clínica.

Tabela 8. Estudos em mulheres incluídos no estudo e seus respectivos tratamentos realizados.

Estudo	Tratamento
Tiezzi et al., 2007	1 + 2
Villondre et al., 2020	1 + 2 + 3
Iwase et al., 2020	1 + 2
Al-azawi et al., 2006	1 + 2 + 3
Jacene et al., 2018	1 + 2 + 3
Parton et al., 2004	1 + 2 + 3
Dawood et al., 2008	1 + 4
Boussen et al., 2008	1 + 2 + 3 + 4
Gruber et al., 2004	1 + 3 + 4
Hieken et al., 2017	1 + 2 + 3
Dawood et al., 2010	1 + 2 + 3
Zhou et al., 2020	1 + 2
Song et al., 2022	1 + 2 + 3
Li et al., 2011	1 + 2 + 3 + 4
Zhou et al., 2014	1 + 2 + 3 + 4
Resetskova et al., 2004	1 + 2 + 3
Arias-Pulido et al., 2010	1 + 2 + 3

Balema et al., 2021	1 + 2 + 3 + 4
Ballesio et al., 2011	1 + 2 + 3 + 4
DeSnyder et al., 2017	1 + 2
Valente et al., 2023	1 + 2 + 3
Kertmen et al., 2015	1 + 4
Sezgin et al., 2011	1 + 3 + 4
Copson et al., 2018	1 + 2 + 3
Abramowitz et al., 2009	1 + 2 + 3 + 4
Slaoui et al., 2018	1 + 2 + 3 + 4
Imeokparia et al., 2019	1 + 2 + 3
Hirko et al., 2014	1
Brooks et al., 1998	1 + 2 + 3 + 4
Cobb et al., 2022	1 + 2 + 3
Arias-Pulido et al., 2012	1 + 2 + 3 + 4
Selvarajan et al., 2022	1 + 2 + 3
Smolanka et al., 2023	1
Le et al., 2017	Não especificado
Broumers et al., 2008	1 + 2 + 3 + 4
Sawaki et al., 2006	1 + 2 + 3 + 4
Gong et al., 2014	Não especificado
Biswas et al., 2019	1 + 2 + 3 + 4
Mvere et al., 2011	Não especificado
Boudin et al., 2016	1 + 2 + 3 + 4
Çakar et al., 2018	1
Qin et al., 2024	1 + 4
Nogi et al., 2008	1 + 2 + 3
Faldoni et al., 2020	1 + 2 + 3 + 4
Faldoni et al., 2024	1 + 2 + 3 + 4

Quimioterapia = 1; Cirurgia = 2; Radioterapia = 3; Terapias alvo = 5

Como é possível verificar na tabela acima, 87% dos estudos em mulheres avaliaram a eficácia da terapia multimodal, através da associação de dois ou mais tratamentos, dentre eles: quimioterapia, cirurgia, radioterapia, hormonioterapia, imunoterapia. Arias-Pulido (2010), Dawood (2010), Hienken (2018), Song (2022), Valente (2023) e Youn (2013) avaliaram a eficácia da combinação de quimioterapia neoadjuvante, cirurgia e radioterapia. Esses estudos relataram que, apesar de alguns casos mostrarem respostas iniciais positivas com controle da doença a médio prazo, a sobrevida geral obtida não ultrapassa cinco anos e a apresentaram taxas de recidivas locais e/ou à distância, reforçando a natureza agressiva e a resistência do CIM aos tratamentos convencionais. Resetskova et al. (2004) e Villodre et al. (2020) também utilizaram a terapia trimodal, mas destacaram que os resultados de sobrevida foram desafiadores. Os

estudos evidenciaram que, mesmo com uma abordagem multimodal agressiva, a resposta ao tratamento foi geralmente insuficiente, com altos índices de recidiva e uma sobrevida global relativamente baixa em relação aos subtipos mais agressivos.

No entanto, alguns estudos que também seguiram uma abordagem multimodal, incluindo terapia hormonal, registraram uma melhora moderada na sobrevida, os benefícios a longo prazo ainda foram limitados (GRUBER et al., 2004; LI et al., 2011). A adição de terapia hormonal pareceu contribuir para o controle de curto prazo, mas não conseguiu eliminar completamente o risco de progressão ou recidiva. Quanto à cirurgia nos casos realizados, não foram descritas reações adversas quanto ao procedimento, nem relação à coagulopatias e contraindicação cirúrgica, o que é comumente relatado nos estudos veterinários. A cirurgia, nesses casos, foi utilizada para tratar o tumor residual após o tratamento sistêmico e para minimizar a possibilidade de recidivas locais.

Nesta revisão, foi possível observar uma escassez evidente de estudos voltados para o tratamento e a sobrevida de cadelas com CIM (tabela 9). Diferentemente da medicina humana, onde uma variedade de modalidades terapêuticas, incluindo abordagens cirúrgicas, quimioterapias avançadas, terapias-alvo e imunoterapias são investigadas extensivamente, na literatura veterinária ainda é limitada. No estudo de Souza & Toledo-Piza (2009), foram investigadas diferentes estratégias terapêuticas para cadelas diagnosticadas com CIM. O estudo comparou os efeitos do tratamento com piroxicam, um AINE, e da quimioterapia baseada em doxorrubicina. Dos 12 casos analisados, três cadelas receberam quimioterapia, sete foram tratadas com piroxicam, e duas foram submetidas à eutanásia devido a condições clínicas graves logo após o diagnóstico. Os resultados indicaram uma resposta clínica positiva importante nos cães tratados com piroxicam, com diminuição de sinais clínicos, como eritema, edema e dor, além de melhoria na qualidade de vida, caracterizada por aumento na atividade e apetite.

A sobrevida média dos cães tratados com piroxicam foi de 174 dias, com um tempo médio de sobrevida livre de progressão (tempo entre o início do tratamento e a progressão de doença ou morte) de 171 dias. Em contrapartida, o grupo tratado com quimioterapia (doxorrubicina) apresentou uma sobrevida média de apenas 14 dias, com todos os pacientes evoluindo ao óbito em até 30 dias após o início do tratamento. As reações adversas adversos observadas no grupo de quimioterapia incluíram letargia severa, melena, hematêmese, efusão abdominal hemorrágica e hematomas inguinais, indicando não apenas uma falta de eficácia,

mas também uma significativa toxicidade associada ao tratamento (SOUZA; TOLEDO-PIZA 2009).

Tabela 9. Estudos veterinários que avaliaram tratamento e sobrevida

Citação	Casos	Diagnóstico	Tratamento	Reações Adversas ao tratamento	Tempo Médio de Sobrevida Livre de Progressão	Desfecho Clínico
Souza & Toledo-Piza, 2009	12 cadelas	Clínico + Biópsia incisional	3: Quimioterapia 7: Piroxicam 2: Eutanásia	2 (quimioterapia): letargia, mucosas pálidas, melena e hematêmese. 1 (quimioterapia): derrame hemorrágico abdominal e hematomas inguinais	Quimioterapia: 14 dias; Piroxicam: 171 dias	3 (quimioterapia): óbito (6,7 e 30 dias após início do tratamento) 7 (piroxicam): eutanásia 30 dias após retorno dos sintomas
Rismanchi et al., 2021	10 cadelas	Biópsia excisional	9: Cirurgia 1: Cirurgia + quimioterapia	5: deiscência de pontos e inflamação da uretra 1: infecção pós- operatória	52 dias	10: recorrência clínica 6: Eutanásia após recorrência 1: óbito por septicemia 3: desfecho desconhecido
Rossi et al., 2018	18 cadelas	Clínico + Biópsia incisional	14: Terapia medicamentosa (toceranib, piroxicam e talidomida); 4: Terapia combinada com radioterapia hipofracionada	Terapia Medicamentosa 8: Diarreia 3: Vômito 3: Anorexia 12: Letargia 5: Perda de peso 5: Anemia leve 1: Trombocitopenia Terapia Combinada 2: toxicidade cutânea	Terapia Medicamentosa: 28 dias; Terapia Combinada: 156 dias	15: Eutanásia 2: óbito por causa não relacionada 1: sobrevivente após 480 dias
Alonso-Miguel et al., 2022	10 cadelas	Clínico + Biópsia incisional	5: Imunoterapia intratumoral com eCPMV + terapia medicamentosa (firocoxib, toceranib e ciclofosfamida), dessas, 2 foram submetidas a cirurgia 5: Terapia medicamentosa padrão (firocoxib, toceranib e ciclofosfamida)	1 (Imunoterapia + terapia medicamentosa): Vômito, Anorexia, Letargia, Perda de peso	Imunoterapia + terapia medicamentosa: 134 Terapia Medicamentosa: 67 dias	1: Óbito por insuficiência renal 9: Eutanásia

Outro estudo, conduzido por Rismanchi et al. (2021), avaliou os resultados de uma abordagem cirúrgica em 10 cadelas com CIM. A pesquisa teve como principal objetivo determinar a eficácia cirúrgica como tratamento isolado, avaliando tanto a recorrência da doença quanto o tempo de sobrevida livre de progressão e os resultados indicaram que todos os pacientes tratados cirurgicamente desenvolveram recorrência clínica, com um tempo médio de sobrevida livre de apenas 52 dias. Complicações pós-operatórias foram comuns, incluindo

deiscência de pontos, inflamação da uretra e infecção pós-operatória, sugerindo uma alta morbidade associada ao procedimento cirúrgico. Além disso, seis cães foram submetidos à eutanásia após a recorrência, um desenvolveu septicemia após quimioterapia adjuvante, que também foi submetido à eutanásia, enquanto três casos tiveram desfecho desconhecido (RISMANCHI et al. 2021). Esses achados indicam que, embora a cirurgia seja uma opção terapêutica comumente considerada para neoplasias mamárias, sua eficácia isolada em casos de CIM é questionável, dadas as altas taxas de recorrência e complicações com evolução para o óbito como demonstrado nesse estudo, onde 70% das cadelas morreram e as outras tem histórico desconhecido.

Rossi e colaboradores (2018) investigaram o efeito de uma terapia antiangiogênica combinada (toceranib, piroxicam e talidomida), com ou sem radioterapia hipofracionada, no tratamento de cadelas com CIM. O estudo incluiu 18 cadelas diagnosticadas com CIM por meio de biópsia incisional. Entre as pacientes, 14 receberam apenas a terapia medicamentosa e quatro foram submetidas a radioterapia associada ao tratamento medicamentoso. Os resultados indicaram que a combinação de terapia medicamentosa e radioterapia apresentou um efeito significativamente superior ao tratamento medicamentoso isolado, com um tempo médio de sobrevida livre de progressão de 156 dias, comparado aos 28 dias no grupo exclusivamente medicamentoso. As reações adversas foram leves a moderadas e, em sua maioria, relacionadas ao tratamento medicamentoso, incluindo diarreia, vômito, letargia e anemia leve. No grupo submetido à radioterapia, os efeitos adversos cutâneos incluíram eritema e descamação leves, sendo reportado um único caso de toxicidade grau 3, que se resolveu completamente em seis semanas. Esses resultados sugerem que a adição de radioterapia ao protocolo antiangiogênico pode melhorar significativamente os desfechos clínicos, aumentando o tempo de sobrevida e reduzindo a progressão da doença em comparação ao tratamento medicamentoso isolado (ROSSI et al., 2018).

Além disso, o estudo de Alonso-Miguel et al. (2022) propôs uma abordagem inovadora para o tratamento de cadelas com CIM, investigando o uso de uma vacina intratumoral com partículas do vírus de mosaico do caupi vazio (eCPMV). Essa estratégia de imunoterapia foi administrada em cinco cadelas, enquanto outras cinco formaram o grupo controle, recebendo apenas terapia medicamentosa (firocoxib, toceranib e ciclofosfamida). O estudo demonstrou uma redução significativa do volume tumoral em todas as cadelas tratadas com eCPMV, permitindo cirurgia em duas pacientes, algo raro em casos de CIM. As cadelas tratadas com

eCPMV apresentaram uma sobrevida geral mediana de 134 dias, significativamente superior ao grupo controle, cuja sobrevida foi de 67 dias. Não foram observadas reações adversas relacionadas ao eCPMV, indicando um excelente perfil de segurança. O único efeito adverso severo foi associado ao uso de toceranib em uma paciente, que apresentou vômito persistente, anorexia e letargia, levando à suspensão do medicamento. Esses resultados destacam o potencial da imunoterapia intratumoral com eCPMV como uma abordagem segura e eficaz, melhorando a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com CIM, além de abrir perspectivas para o desenvolvimento de terapias semelhantes em oncologia veterinária e humana (ALONSO-MIGUEL et al., 2022).

Essa lacuna de dados científicos destaca a necessidade de mais pesquisas para estabelecer protocolos de tratamento eficazes e baseados em evidências para o CIM em cães, de modo a melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes. Após avaliar os estudos em mulheres, foi possível notar que a cirurgia é frequentemente indicada como parte de uma abordagem multimodal para o CIM. O objetivo da cirurgia, muitas vezes realizada após a quimioterapia neoadjuvante, é reduzir a carga tumoral remanescente e controlar localmente a doença. Mesmo sendo um câncer altamente agressivo e com alto risco de metástase, a remoção cirúrgica pode ajudar a prevenir a progressão local e melhorar a qualidade de vida do paciente.

Em cadelas, o CIM é caracterizado por uma progressão extremamente rápida, invasão local significativa, e disseminação linfática precoce. A doença é geralmente difusa, afetando amplas áreas do parênquima mamário e, frequentemente, já em estágio avançado no momento do diagnóstico. Devido a essa difusão ampla, a cirurgia não é indicada, pois a remoção completa do tumor sem deixar células residuais é considerada inviável. Além disso, a cirurgia em casos de CIM em cadelas tem um alto risco de complicações, como problemas de cicatrização de feridas devido à inflamação significativa, má perfusão tecidual e edema associados à doença, mas principalmente síndrome paraneoplásica. O CIM em cadelas também possui um curso clínico muito agressivo, com metástases frequentes e rápidas, o que faz com que os benefícios de uma intervenção cirúrgica sejam mínimos e não justifiquem os riscos associados. Dado o prognóstico geralmente desfavorável do CIM em cadelas, o enfoque terapêutico é predominantemente em tratamentos sistêmicos, como quimioterapia, uso de AINES e analgésicos, que visa controlar a doença disseminada e melhorar a qualidade de vida do animal, em vez de tentar uma intervenção local que é improvável de alterar significativamente o curso da doença.

6 CONCLUSÕES

A análise dos artigos selecionados revelou uma maioria de estudos retrospectivos, buscando a caracterização clínica, histopatológica e molecular do CIM, tanto em mulheres quanto em cadelas, concluindo a agressividade da neoplasia e a necessidade de tratamentos eficazes.

Sobre diagnóstico, foi possível observar que há semelhanças nas manifestações clínicas, como o eritema e o edema. O diagnóstico clínico é a principal abordagem utilizada em ambos os casos. No entanto, nas cadelas, a diversidade de tipos histopatológicos é maior, refletindo uma complexidade na patogênese.

Os fatores que influenciam o prognóstico são comuns entre as espécies, incluindo metástases linfáticas, envolvimento de linfonodos e o tamanho do tumor, que estão associados a resultados desfavoráveis. Nas mulheres, a presença elevada de HER-2 e a negatividade para os receptores hormonais (ER e PR) indicam um prognóstico desfavorável. Para as cadelas, a agressividade da doença dificulta a exploração de marcadores moleculares, mas a presença de metástases também sugere um desfecho negativo.

As opções de tratamento variam bastante. Para mulheres, o tratamento de predileção é a terapia multimodal, que combina quimioterapia neoadjuvante, mastectomia radical e radioterapia adjuvante. Embora essa abordagem possa resultar em uma sobrevida média de 20% a 40% em cinco anos. Já para as cadelas, a cirurgia geralmente é evitada devido ao risco de disseminação da doença e riscos associados a coagulopatias. O tratamento frequentemente se concentra em cuidados paliativos e quimioterapia com eficácia limitada, levando a uma expectativa de sobrevida média de apenas 60 dias após o diagnóstico.

O aumento no número de publicações sobre o CIM em cadelas nos últimos anos é notável, porém ainda insuficiente, e reforça a importância de pesquisas que explorem as semelhanças entre as espécies, especialmente em relação aos subtipos moleculares e marcadores prognósticos. Enquanto os estudos sobre CIM em mulheres tem avançado no desenvolvimento de terapias personalizadas e no uso de biomarcadores, os estudos em cadelas ainda precisam evoluir quanto a padronização nos métodos diagnósticos e terapêuticos, e avançar quanto as opções de tratamento eficazes, que não só aumentem a sobrevida, mas a qualidade de vida dos animais acometidos.

Novas pesquisas que reduzam essa disparidade de informações são fundamentais, investigando estratégias terapêuticas mais modernas com comparação entre mulheres e cadelas, podem trazer avanços significativos para ambas as espécies, promovendo tratamentos combinados para essa neoplasia agressiva de prognóstico reservado a desfavorável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABEYWARDHANA, D. Y. et al. Review of ultrasound appearance in inflammatory breast cancer: A pictorial essay. **Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology**, v. 60, n. 1, p. 83–87, 1 fev. 2016.
- ABROUS-ANANE, S. et al. Management of Inflammatory Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy. **International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics**, v. 79, n. 4, p. 1055–1063, 15 mar. 2011.
- ALONSO-MIGUEL, D. et al. Neoadjuvant in situ vaccination with cowpea mosaic virus as a novel therapy against canine inflammatory mammary cancer. **Journal for immunotherapy of cancer**, v. 10, n. 3, 11 mar. 2022.
- ALONSO-MIGUEL, D.; FIERING, S.; ARIAS-PULIDO, H. Proactive Immunotherapeutic Approaches against Inflammatory Breast Cancer May Improve Patient Outcomes. **Cells**, v. 11, n. 18, 1 set. 2022.
- AMINI, R. M. et al. Mast cells and eosinophils in invasive breast carcinoma. **BMC Cancer**, v. 7, p. 165, 29 ago. 2007.
- ARENAS, C. et al. Adjuvant therapy for highly malignant canine mammary tumours: Cox-2 inhibitor versus chemotherapy: a case-control prospective study. **The Veterinary record**, v. 179, n. 5, p. 125, 30 jul. 2016.
- ARIAS-PULIDO, H. et al. The combined presence of CD20 + B cells and PD-L1 + tumor-infiltrating lymphocytes in inflammatory breast cancer is prognostic of improved patient outcome. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 171, n. 2, p. 273–282, 1 set. 2018.
- AZNAR, M. A. et al. Intratumoral Delivery of Immunotherapy-Act Locally, Think Globally. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 198, n. 1, p. 31–39, 1 jan. 2017.
- BALDINI, E. et al. Long-Term Results of Combined-Modality Therapy for Inflammatory Breast Carcinoma. **Clinical Breast Cancer**, v. 5, n. 5, p. 358–363, 1 dez. 2004.
- BALKWILL, F. R.; CAPASSO, M.; HAGEMANN, T. The tumor microenvironment at a glance. **Journal of cell science**, v. 125, n. Pt 23, p. 5591–5596, dez. 2012.
- BEDNARCZYK, R. B. et al. Macrophage inflammatory factors promote epithelial-mesenchymal transition in breast cancer. **Oncotarget**, v. 9, n. 36, p. 24272–24282, 11 maio 2018.
- BONITO, M. DI; CANTILE, M.; BOTTI, G. Pathological and molecular characteristics of inflammatory breast cancer. **Translational Cancer Research**, v. 8, n. Suppl 5, p. S449–S456, 1 out. 2019.
- BOURGIER, C. et al. Exclusive alternating chemotherapy and radiotherapy in nonmetastatic inflammatory breast cancer: 20 years of follow-up. **International journal of radiation oncology, biology, physics**, v. 82, n. 2, p. 690–695, 1 fev. 2012.

- BRISTOL, I. J. et al. Locoregional Treatment Outcomes After Multimodality Management of Inflammatory Breast Cancer. **International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics**, v. 72, n. 2, p. 474–484, 1 out. 2008.
- CARRETERO, R. et al. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. **Nature immunology**, v. 16, n. 6, p. 609–617, 19 maio 2015.
- CARVALHO, M. I. et al. A Comparative Approach of Tumor-Associated Inflammation in Mammary Cancer between Humans and Dogs. **BioMed research international**, v. 2016, 2016.
- CARVALHO, M. I. et al. T-Lymphocytic Infiltrate in Canine Mammary Tumours: Clinic and Prognostic Implications. **In Vivo**, v. 25, n. 6, 2011.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Braz J Vet Pathol**, v. 4, n. 2, p. 153–180, 2011.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38–69, 2014.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors 2019. **Braz. J. Vet. Pathol.**, v. 13, n. 3, p. 555–574, 2020.
- CHU, L. L. et al. Genomic organization of the canine p53 gene and its mutational status in canine mammary neoplasia. **Breast cancer research and treatment**, v. 50, n. 1, p. 11–25, 1998.
- CIMPEAN, A. M. et al. Mast cells in breast cancer angiogenesis. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 115, p. 23–26, 1 jul. 2017.
- CLEMENTE, M. et al. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy alone or palliative therapy plus chemotherapy. **Veterinary Record**, v. 165, n. 3, p. 78–81, 1 jul. 2009.
- CLEMENTE, M.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; PEÑA, L. Metastasis of canine inflammatory versus non-inflammatory mammary tumours. **Journal of comparative pathology**, v. 143, n. 2–3, p. 157–163, ago. 2010.
- CURCIO, L. D. et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer - A reassessment of margin status. **Annals of Surgical Oncology**, v. 6, n. 3, p. 249–254, 1 abr. 1999.
- DABIRI, S. et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 17, n. 6, p. 690–695, 2004.
- DALECK, C. R.; RODASKI, S.; DE NARDI, A. B. **Oncologia Em Caes E Gatos**. Rio de Janeiro: Roca, 2009.
- DAWOOD, S. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. **Annals of Oncology**, v. 22, n. 3, p. 515–523, 1 mar. 2011.
- DE ANDRÉS, P. J. et al. Increased levels of interleukins 8 and 10 as findings of canine inflammatory mammary cancer. **Veterinary immunology and immunopathology**, v. 152, n. 3–4, p. 245–251, 2013.
- DE NARDI, A. B.; FERREIRA, T.; ASSUNÇÃO, K. A. DA. Neoplasias Mamárias. Em: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. DE (Eds.). **Oncologia em Cães e Gatos**. 2ª ed ed. São Paulo: Roca, 2016. p. 727–757.

- DE PALMA, M.; LEWIS, C. E. Macrophage Regulation of Tumor Responses to Anticancer Therapies. **Cancer Cell**, v. 23, n. 3, p. 277–286, 18 mar. 2013.
- DE SOUZA, T. A. et al. Relationship between the inflammatory tumor microenvironment and different histologic types of canine mammary tumors. **Research in veterinary science**, v. 119, p. 209–214, 1 ago. 2018.
- DENARDO, D. G. et al. CD4+ T Cells Regulate Pulmonary Metastasis of Mammary Carcinomas by Enhancing Protumor Properties of Macrophages. **Cancer Cell**, v. 16, n. 2, p. 91–102, 4 ago. 2009.
- DROULIAS, C. A. et al. Inflammatory Carcinoma of the Breast: A Correlation of Clinical, Radiologic and Pathologic Findings. **Annals of surgery**, v. 184, n. 2, p. 217–222, 1976.
- ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of Histological Grade. Em: ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. (Eds.). **The Breast: Systemic Pathology**. 3rd editio ed. London: Livingstone, Churchill, 1998. p. 365–384.
- ESTRELA-LIMA, A. et al. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BMC Cancer**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 4 jun. 2010.
- FIDLER, I. J.; BRODEY, R. S. The biological behavior of canine mammary neoplasms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 151, n. 10, p. 1311–1318, 1967.
- FLECHER M.C. et al. Evaluation of immunophenotype and inflammation in canine mammary neoplasms with solid arrangement. **Journal of Comparative Pathology**. v. 213, p. 1-9, 16 jul. 2024.
- FRANZONI, M. S. et al. Tumor-infiltrating CD4+ and CD8+ lymphocytes and macrophages are associated with prognostic factors in triple-negative canine mammary complex type carcinoma. **Research in veterinary science**, v. 126, p. 29–36, 1 out. 2019.
- FRIDMAN, W. H. et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. **Nature Reviews Cancer** 2012 12:4, v. 12, n. 4, p. 298–306, 15 mar. 2012.
- FURBERT-HARRIS, P. et al. Inhibition of prostate cancer cell growth by activated eosinophils. **The Prostate**, v. 57, n. 2, p. 165–175, 1 out. 2003.
- GAMA, A.; ALVES, A.; SCHMITT, F. Identification of molecular phenotypes in canine mammary carcinomas with clinical implications: Application of the human classification. **Virchows Archiv**, v. 453, n. 2, p. 123–132, 2 ago. 2008.
- GOLDSCHMIDT, M. H. et al. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 117–131, jan. 2011.
- GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, Inflammation, and Cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883, 3 mar. 2010.
- HALDAR, R. et al. Perioperative inhibition of β -adrenergic and COX2 signaling in a clinical trial in breast cancer patients improves tumor Ki-67 expression, serum cytokine levels, and PBMCs transcriptome. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 73, p. 294–309, 1 out. 2018.
- HASAN, F. F.; FADHIL, M. H.; ALMUKHTAR, Z. K. Assessment of Tissue Eosinophilic Infiltration in Invasive Mammary Carcinoma. **International journal of breast cancer**, v. 2024, 2024.

- HASAN, J.; BYERS, R.; JAYSON, G. C. Intra-tumoural microvessel density in human solid tumours. **British journal of cancer**, v. 86, n. 10, p. 1566–1577, 20 maio 2002.
- HEDLUND, C. S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. Em: FOSSUM, T. W. (Ed.). **Cirurgia de pequenos animais**. 2nd. ed. São Paulo: Roca, 2005. p. 610–672.
- HSIEH, C. S.; LEE, H. M.; LIO, C. W. J. Selection of regulatory T cells in the thymus. **Nature Reviews Immunology** 2012 12:3, v. 12, n. 3, p. 157–167, 10 fev. 2012.
- I J FIDLER, R. S. B. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 151, n. 6, p. 710–715, 1967.
- IGELSTRÖM, E.; CAMPBELL, M.; CRAIG, P.; KATIKIREDDI, S. V. Cochrane's risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) is frequently misapplied: A methodological systematic review. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 140, p. 22–32, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.08.022>.
- ILLERA, J. C. et al. Steroids and receptors in canine mammary cancer. **Steroids**, v. 71, n. 7, p. 541–548, jul. 2006.
- JAYASINGAM, S. D. et al. Evaluating the Polarization of Tumor-Associated Macrophages Into M1 and M2 Phenotypes in Human Cancer Tissue: Technicalities and Challenges in Routine Clinical Practice. **Frontiers in Oncology**, v. 9, 24 jan. 2019.
- KIM, J. H. et al. Correlation of tumor-infiltrating lymphocytes to histopathological features and molecular phenotypes in canine mammary carcinoma: A morphologic and immunohistochemical morphometric study. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 77, n. 2, p. 142, abr. 2013a.
- KIM, M. et al. Expression of Foxp3 in colorectal cancer but not in Treg cells correlates with disease progression in patients with colorectal cancer. **PloS one**, v. 8, n. 1, 30 jan. 2013b.
- KLOPFLEISCH, R.; SCHÜTZE, M.; GRUBER, A. D. Loss of p27 expression in canine mammary tumors and their metastases. **Research in veterinary science**, v. 88, n. 2, p. 300–303, abr. 2010.
- KUBOTA, L. E. et al. CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA – UMA ABORDAGEM COMPARADA. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 19, n. 3, p. 187–194, 2016.
- LAVALLE, G. E. et al. Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors. **In Vivo**, v. 26, n. 3, 2012.
- LAVALLE, G. E. et al. Mast cells and angiogenesis in canine mammary tumor. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 6, p. 1348–1351, dez. 2010.
- LEE, C.-H.; KWEON, O.-K. Mutations of p53 Tumor Suppressor Gene in Spontaneous Canine Mammary Tumors. **Journal of Veterinary Science**, p. 321–325, 2002.
- LEEK, R. D.; HARRIS, A. L. Tumor-associated macrophages in breast cancer. **Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia**, v. 7, n. 2, p. 177–189, abr. 2002.
- MACCHETTI, A. H. et al. Tumor-infiltrating CD4+ T lymphocytes in early breast cancer reflect lymph node involvement. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 61, n. 3, p. 203–208, 2006.
- MAEKAWA, N. et al. Immunohistochemical Analysis of PD-L1 Expression in Canine Malignant Cancers and PD-1 Expression on Lymphocytes in Canine Oral Melanoma. **PloS one**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2016.

MAGRONE, T; MAGRONE, M; JIRILLO, E. Eosinophils, a Jack of all trades in immunity: therapeutic approaches for correcting their functional disorders. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets**, v. 20, n. 8, p. 1166–1181, 2020.

MAHMOUD, S. M. A. et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 29, n. 15, p. 1949–1955, 20 maio 2011.

MANTOVANI, A. et al. Cancer-related inflammation. **Nature** 2008 **454:7203**, v. 454, n. 7203, p. 436–444, 1 jul. 2008.

MARABELLE, A. et al. Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. **Annals of Oncology**, v. 28, p. xii33–xii43, 1 dez. 2017.

MARCONATO, L. et al. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 8, p. 967–972, 15 out. 2009.

MARICHAL, T.; MESNIL, C.; BUREAU, F. Homeostatic Eosinophils: Characteristics and Functions. **Frontiers in medicine**, v. 4, n. JUL, 2017.

MARVALIM, C.; DATTA, A.; LEE, S. C. Role of p53 in breast cancer progression: An insight into p53 targeted therapy. **Theranostics**, v. 13, n. 4, p. 1421, 2023.

MEHTA, A. K. et al. Macrophage Biology and Mechanisms of Immune Suppression in Breast Cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 643771, 23 abr. 2021.

MENTA, A. et al. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. **The Surgical clinics of North America**, v. 98, n. 4, p. 787–800, 1 ago. 2018.

MIYASHITA, M. et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating CD8⁺ and FOXP3⁺ lymphocytes in residual tumors and alterations in these parameters after neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective multicenter study. **Breast cancer research : BCR**, v. 17, n. 1, 4 set. 2015.

MOE, L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds. **Journal of reproduction and fertility**, v. 57, n. 439–443, 2001.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **BMJ**, v. 339, n. 7716, p. 332–336, 21 jul. 2009.

MORRIS, J. S.; DOBSON, J. M.; BOSTOCK, D. E. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. **The Veterinary record**, v. 133, n. 22, p. 539–542, 1993.

MOTWANI, S. B. et al. The impact of immediate breast reconstruction on the technical delivery of postmastectomy radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology*Biophysics**, v. 66, n. 1, p. 76–82, 1 set. 2006.

MUNN, Z.; BARKER, T. H.; MOOLA, S.; TUFANARU, C.; STERN, C.; MCARTHUR, A.; STEPHENSON, M.; AROMATARIS, E. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. **JBI Evidence Synthesis**, v. 18, n. 10, p. 2127–2133, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00099>.

MUNN, Z.; STONE, J. C.; AROMATARIS, E.; KLUGAR, M.; SEARS, K.; LEONARDI-BEE, J.; BARKER, T. H. Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. **JBI Evidence Synthesis**, v. 21, n. 3, p. 467–471, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00224>.

- NOVOSAD, C. A. Principles of treatment for mammary gland tumors. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 18, n. 2, p. 107–109, 2003.
- PAN, Y. et al. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 3 dez. 2020.
- PEÑA, L. et al. Steroid hormone profile of canine inflammatory mammary carcinoma: a preliminary study. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 84, n. 2–3, p. 211–216, 1 fev. 2003.
- PÉREZ ALENZA, M. D.; TABANERA, E.; PEÑA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 8, p. 1110–1114, 15 out. 2001.
- PINHO, S. S. et al. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. **Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine**, v. 159, n. 3, p. 165–172, 2012.
- PONCIN, A. et al. Immunity and Breast Cancer: Focus on Eosinophils. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, 1 set. 2021.
- PRESTON, C. C. et al. The ratios of CD8+ T cells to CD4+CD25+ FOXP3+ and FOXP3- T cells correlate with poor clinical outcome in human serous ovarian cancer. **PloS one**, v. 8, n. 11, 14 nov. 2013.
- QIAN, B. Z. et al. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. **Nature** **2011 475:7355**, v. 475, n. 7355, p. 222–225, 8 jun. 2011.
- QUEIROGA, F. L. et al. Cox-2 Levels in Canine Mammary Tumors, Including Inflammatory Mammary Carcinoma: Clinicopathological Features and Prognostic Significance. **Anticancer Research**, v. 25, n. 6B, p. 4269–4275, 1 nov. 2005b.
- QUEIROGA, F. L. et al. Crosstalk between GH/IGF-I axis and steroid hormones (progesterone, 17beta-estradiol) in canine mammary tumours. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 110, n. 1–2, p. 76–82, maio 2008.
- QUEIROGA, F. L. et al. Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 94, n. 1–3, p. 181–187, 2005a.
- RAFNSDÓTTIR, S. L.; AUDISIO, R. A. Inflammatory Breast Cancer: What surgeons need to know. **European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology**, v. 44, n. 8, p. 1139–1141, 1 ago. 2018.
- RAJPUT, A. B. et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. **Breast cancer research and treatment**, v. 107, n. 2, p. 249–257, jan. 2008.
- RAPOSO, T. P. et al. Comparative aspects of canine and human inflammatory breast cancer. **Seminars in oncology**, v. 44, n. 4, p. 288–300, 1 ago. 2017.
- RIBEIRO, L. G. R.; ESTRELA-LIMA, A.; CASSALI, G. D. Apresentações clinicopatológicas de carcinomas mamários. Em: CASSALI, GE. D. (Ed.). **Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento**. Primeira e ed. [s.l.] MedVet, 2017. p. 116–124.
- RUETH, N. M. et al. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 32, n. 19, p. 2018–2024, 1 jul. 2014.

SAEKI, K. et al. Significance of tumor-infiltrating immune cells in spontaneous canine mammary gland tumor: 140 cases. **The Journal of veterinary medical science**, v. 74, n. 2, p. 227–230, 2012.

SALAS, Y. et al. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **PloS one**, v. 10, n. 5, 18 maio 2015.

SÁNCHEZ-ARCHIDONA, A. R. et al. Steroid pathway and oestrone sulphate production in canine inflammatory mammary carcinoma. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 104, n. 3–5, p. 93–99, 1 maio 2007.

SCHÜNEMANN, H. J. et al. GRADE Guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 111, p. 105–114, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.012>.

SHARMA, S.; SHARMA, M. C.; SARKAR, C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprosthetic perspective and significance of neoangiogenesis. **Histopathology**, v. 46, n. 5, p. 481–489, maio 2005.

SINGLETARY, S. E.; CRISTOFANILLI, M. Defining the clinical diagnosis of inflammatory breast cancer. **Seminars in oncology**, v. 35, n. 1, p. 7–10, fev. 2008.

SLEECKX, N. et al. Canine mammary tumours, an overview. **Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene**, v. 46, n. 6, p. 1112–1131, dez. 2011.

SMOOT, R. L. et al. A Single-Center Experience With Inflammatory Breast Cancer, 1985-2003. **Archives of Surgery**, v. 141, n. 6, p. 567–573, 1 jun. 2006.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. **The Veterinary clinics of North America. Small animal practice**, v. 33, n. 3, p. 573–596, 2003.

SORENMO, K. U. et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and comparative oncology**, v. 7, n. 3, p. 162–172, 2009.

SORENMO, K. U. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 85–97, jan. 2011.

SORENMO, K. U.; DEANNA, R. W.; GOLDSMIDT, R. H. Tumors of the mammary gland. Em: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. (Eds.). **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5th ed. ed. Philadelphia: Saunders, 2013. p. 553–571.

STERN, J. et al. Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Interventions, Version 2 (ROBINS-I V2) assessment tool. 2024. Disponível em: <www.riskofbias.info>.

SUSANECK, S. J. et al. Inflammatory mammary carcinoma in the dog. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 19, p. 971–976, 1983.

TAVARES, W. L. F. et al. Evaluation of adverse effects in tamoxifen exposed healthy female dogs. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 52, n. 1, p. 67, 22 dez. 2010.

UENO, N. T. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. **Cancer chemotherapy and pharmacology**, v. 40, n. 4, p. 321–329, 1997.

- VAN DER AUWERA, I. et al. Tumor lymphangiogenesis in inflammatory breast carcinoma: a histomorphometric study. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 11, n. 21, p. 7637–7642, 1 nov. 2005.
- VAN GARDEREN, E. et al. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors. Evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. **American Journal of Pathology**, v. 150, n. 3, p. 1037–1047, 1997.
- VAN UDEN, D. J. P. et al. Inflammatory breast cancer: an overview. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 93, n. 2, p. 116–126, 1 fev. 2015.
- VASCELLARI, M. et al. Incidence of mammary tumors in the canine population living in the Veneto region (Northeastern Italy): Risk factors and similarities to human breast cancer. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 126, p. 183–189, 1 abr. 2016.
- VAZQUEZ, E. et al. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. **Animals : an open access journal from MDPI**, v. 13, n. 19, 1 out. 2023.
- VELDHOEN, N. et al. Identification of tumour-associated and germ line p53 mutations in canine mammary cancer. **British journal of cancer**, v. 81, n. 3, p. 409–415, 1999.
- VERMEULEN, P. B.; VAN GOLEN, K. L.; DIRIX, L. Y. Angiogenesis, lymphangiogenesis, growth pattern, and tumor emboli in inflammatory breast cancer: a review of the current knowledge. **Cancer**, v. 116, n. 11 Suppl, p. 2748–2754, 1 jun. 2010.
- VITALE, I. et al. Macrophages and Metabolism in the Tumor Microenvironment. **Cell Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 36–50, 2 jul. 2019.
- VOORWERK, L. et al. LBA10 Critical role of eosinophils during response to immune checkpoint blockade in breast cancer and other cancer types. **Annals of Oncology**, v. 31, p. S1142, 1 set. 2020.
- WOODWARD, W. A.; KOAY, E.; TAKIAR, V. Radiation therapy for inflammatory breast cancer: technical considerations and diverse clinical scenarios. **Breast Cancer Management**, v. 3, n. 1, p. 43–52, jan. 2014.
- XUE, J. et al. Transcriptome-Based Network Analysis Reveals a Spectrum Model of Human Macrophage Activation. **Immunity**, v. 40, n. 2, p. 274–288, 20 fev. 2014.
- YAMAUCHI, H. et al. Inflammatory Breast Cancer: What We Know and What We Need to Learn. **The Oncologist**, v. 17, n. 7, p. 891–899, 1 jul. 2012.
- YANG, W. T. et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 109, n. 3, p. 417–426, 26 jun. 2008.
- ZAPPULLI, V. et al. **Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals Volume 2: Mammary Tumors**. Gurnee, IL: Davis-Thompson DVM Foundation, 2019.
- ZINS, K. et al. Differential prognostic impact of interleukin-34 mRNA expression and infiltrating immune cell composition in intrinsic breast cancer subtypes. **Oncotarget**, v. 9, n. 33, p. 23126–23148, 1 maio 2018.

APÊNDICE 1: Referências dos estudos incluídos na revisão

ABRAMOWITZ, M. C.; LI, T.; MORROW, M.; et al. Dermal lymphatic invasion and inflammatory breast cancer are independent predictors of outcome after postmastectomy radiation. **American journal of clinical oncology**, v. 32, n. 1, p. 30–33, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194121/>>.

AL-AZAWI, D.; KELLY, G.; MYERS, E.; et al. CA 15-3 is predictive of response and disease recurrence following treatment in locally advanced breast cancer. **BMC Cancer**, v. 6, 2006. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1043294320>>.

ALONSO-MIGUEL, D. et al. **Neoadjuvant in situ vaccination with cowpea mosaic virus as a novel therapy against canine inflammatory mammary cancer.** *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, v. 10, e004044, 2022. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-004044>. Acesso em: 08 maio 2025.

ARIAS-PULIDO, H.; CHAHER, N.; GONG, Y.; et al. Tumor stromal vascular endothelial growth factor A is predictive of poor outcome in inflammatory breast cancer. **BMC cancer**, v. 12, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22813402/>>.

ARIAS-PULIDO, H.; ROYCE, M.; GONG, Y.; et al. GPR30 and estrogen receptor expression: new insights into hormone dependence of inflammatory breast cancer. **Breast cancer research and treatment**, v. 123, n. 1, p. 51–58, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19902352/>>.

BADOWSKA-KOZAKIEWICZ, A. M. Immunohistochemical Analysis of Progesterone Receptor and Proliferating Cell Nuclear Antigen in Canine Inflammatory Mammary Carcinoma. **Insights from Veterinary Medicine**, 2013. Disponível em: <<https://www.intechopen.com/chapters/43170>>.

BALEMA, W.; LIU, D.; SHEN, Y.; et al. Inflammatory breast cancer appearance at presentation is associated with overall survival. *Cancer medicine*, v. 10, n. 18, p. 6261–6272, 2021. **Cancer Med.** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34327874/>>.

BALLESIO, L.; D'AMBROSIO, I.; RAVAZZOLO, N.; et al. Skin thickening as unique pathologic sign of an inflammatory breast cancer: a case report and review of the literature. **La**

Clinica terapeutica, v. 162, n. 4, p. 351–354, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21912823/>>.

BISWAS, T.; JINDAL, C.; FITZGERALD, T. L.; EFIRD, J. T. Pathologic Complete Response (pCR) and Survival of Women with Inflammatory Breast Cancer (IBC): An Analysis Based on Biologic Subtypes and Demographic Characteristics. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30621221/>>.

BOUDIN, L.; GONÇALVES, A.; SFUMATO, P.; et al. Prognostic impact of hormone receptor- and HER2-defined subtypes in inflammatory breast cancer treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. **Journal of Cancer**, v. 7, n. 14, p. 2077, 2016. Disponível em: <pmc/articles/PMC5118671/>.

BOUSSEN, H.; BOUZAIENE, H.; BEN HASSOUNA, J.; et al. Inflammatory breast cancer in Tunisia: reassessment of incidence and clinicopathological features. **Seminars in oncology**, v. 35, n. 1, p. 17–24, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308142/>>.

BROOKS, H. L.; MANDAVA, N.; PIZZI, W. F.; SHAH, S. Inflammatory breast carcinoma: a community hospital experience. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 186, n. 6, p. 622–629, 1998. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9632147/>>.

BROUWERS, B.; PARIDAENS, R.; LOBELLE, J. P.; et al. Clinicopathological features of inflammatory versus noninflammatory locally advanced nonmetastatic breast cancer. **Tumour biology: the journal of the International Society for Onco developmental Biology and Medicine**, v. 29, n. 4, p. 211–216, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18781092/>>.

ÇAKAR, B.; SÜRMELİ, Z.; ÖNER, P. G.; et al. The Impact of Subtype Distribution in Inflammatory Breast Cancer Outcome. **European Journal of Breast Health**, v. 14, n. 4, p. 211, 2018. Disponível em: <pmc/articles/PMC6170018/>.

CALANCA, Naiade et al. **Inflammatory breast cancer microenvironment repertoire based on DNA methylation data deconvolution reveals actionable targets to enhance the treatment efficacy**. *Journal of Translational Medicine*, v. 22, n. 735, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05553-5>. Acesso em: 08 maio 2025.

CLEMENTE, M.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; ILLERA, J. C.; PEÑA, L. Histological, immunohistological, and ultrastructural description of vasculogenic mimicry in canine

mammary cancer. **Veterinary pathology**, v. 47, n. 2, p. 265–274, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20106772/>>.

CLEMENTE, M.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; PEÑA, L. Metastasis of canine inflammatory versus non-inflammatory mammary tumours. **Journal of comparative pathology**, v. 143, n. 2–3, p. 157–163, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20427049/>>.

CLEMENTE, M.; SÁNCHEZ-ARCHIDONA, A. R.; SARDÓN, D.; et al. Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. **Veterinary journal**, v. 197, n. 2, p. 427–432, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23489848/>>.

COBB, A. N.; DIAO, K.; TESHOME, M.; et al. Long-term Oncologic Outcomes in Patients with Inflammatory Breast Cancer with Supraclavicular Nodal Involvement. **Annals of surgical oncology**, v. 29, n. 10, p. 6381–6392, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35834145/>>.

COPSON, E.; SHAABAN, A. M.; MAISHMAN, T.; et al. The presentation, management and outcome of inflammatory breast cancer cases in the UK: Data from a multi-centre retrospective review. **The Breast**, v. 42, p. 133–141, 2018.

DAMASCENO, Karine Araújo et al. **Factors related to the suppression of the antitumour immune response in female dogs with inflammatory mammary carcinoma**. *PLOS ONE*, v. 17, n. 5, e0267648, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267648>. Acesso em: 08 maio 2025.

DAWOOD, S.; BROGLIO, K.; GONG, Y.; et al. Prognostic significance of HER-2 status in women with inflammatory breast cancer. **Cancer**, v. 112, n. 9, p. 1905–1911, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18300243/>>.

DAWOOD, S.; GONG, Y.; BROGLIO, K.; et al. Trastuzumab in Primary Inflammatory Breast Cancer (IBC): High Pathological Response Rates and Improved Outcome. **The breast journal**, v. 16, n. 5, p. 529–532, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20626396/>>.

ESKANDER, A. et al. **Inflammatory Breast Cancer: Clinical Implications of Genomic Alterations and Mutational Profiling**. *Annals of Surgical Oncology*, v. 30, n. 1, p. 163–172, Jan. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-022-12215-4>. Acesso em: 08 maio 2025.

FALDONI, Flavia Lima Costa et al. **DNA methylation profile of inflammatory breast cancer and its impact on prognosis and outcome.** *Clinical Epigenetics*, v. 16, n. 89, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01695-x>. Acesso em: 08 maio 2025.

GONG, Y.; WANG, J.; HUO, L.; et al. Aldehyde dehydrogenase 1 expression in inflammatory breast cancer as measured by immunohistochemical staining. **Clinical breast cancer**, v. 14, n. 3, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24461456/>>.

GRUBER, G.; CIRIOLO, M.; ALTERMATT, H. J.; et al. Prognosis of dermal lymphatic invasion with or without clinical signs of inflammatory breast cancer. **International journal of cancer**, v. 109, n. 1, p. 144–148, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735481/>>.

HIEKEN, T. J.; MURPHY, B. L.; BOUGHEY, J. C.; et al. Influence of Biologic Subtype of Inflammatory Breast Cancer on Response to Neoadjuvant Therapy and Cancer Outcomes. **Clinical breast cancer**, v. 18, n. 4, p. e501–e506, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089281/>>.

HIRKO, K. A.; SOLIMAN, A. S.; BANERJEE, M.; et al. A comparison of criteria to identify inflammatory breast cancer cases from medical records and the Surveillance, Epidemiology and End Results data base, 2007-2009. **The breast journal**, v. 20, n. 2, p. 185–191, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24372839/>>.

IMEOKPARIA, F. O.; HUGHES, T. M.; DOSSETT, L. A.; et al. Axillary Pathologic Complete Response in Inflammatory Breast Cancer Patients: Implications for SLNB? **Annals of surgical oncology**, v. 26, n. 10, p. 3374–3379, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342381/>>.

IWASE, T.; HARANO, K.; MASUDA, H.; et al. Quantitative hormone receptor (HR) expression and gene expression analysis in HR+ inflammatory breast cancer (IBC) vs non-IBC. **BMC Cancer**, v. 20, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1127698963>>.

KERTMEN, N.; BABACAN, T.; KESKIN, O.; et al. Molecular subtypes in patients with inflammatory breast cancer: A single center experience. **Journal of BUON**, n. 20, p. 35–39, 2015. Disponível em: <www.jbuon.com>.

LE, L.; SCHAIRER, C.; HABLAS, A.; et al. Reliability of medical records in diagnosing inflammatory breast cancer in Egypt. **BMC Research Notes**, v. 10, n. 1, p. 126, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC5356360/>.

LEVI, M.; PEÑA, L.; ALONSO-DÍEZ, A.; et al. P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein in Canine Inflammatory and Noninflammatory Grade III Mammary Carcinomas. **Veterinary pathology**, v. 56, n. 6, p. 840–847, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526115/>.

LI, J.; GONZALEZ-ANGULO, A. M.; ALLEN, P. K.; et al. Triple-Negative Subtype Predicts Poor Overall Survival and High Locoregional Relapse in Inflammatory Breast Cancer. **The Oncologist**, v. 16, n. 12, p. 1675, 2011. Disponível em: </pmc/articles/PMC3248766/>.

MILLANTA, F.; CANESCHI, V.; RESSEL, L.; CITI, S.; POLI, A. Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. **Journal of comparative pathology**, v. 142, n. 1, p. 36–42, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19632688/>.

MVERE, M. Z.; JAMES, J. J.; CORNFORD, E. J.; et al. Frequency and patterns of metastatic disease in locally advanced inflammatory and non-inflammatory breast cancer. **Clinical oncology**, v. 23, n. 9, p. 608–612, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21549581/>.

NOGI, H.; KOBAYASHI, T.; TABEL, I.; et al. The predictive value of PgR and HER-2 for response to primary systemic chemotherapy in inflammatory breast cancer. **International journal of clinical oncology**, v. 13, n. 4, p. 340–344, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18704635/>.

PARTON, M.; DOWSETT, M.; ASHLEY, S.; et al. High incidence of HER-2 positivity in inflammatory breast cancer. **Breast**, v. 13, n. 2, p. 97–103, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15019688/>.

PEÑA, L.; SILVÁN, G.; PÉREZ-ALENZA, M. D.; NIETO, A.; ILLERA, J. C. Steroid hormone profile of canine inflammatory mammary carcinoma: a preliminary study. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 84, n. 2–3, p. 211–216, 2003.

PEÑA, LAURA; PEREZ-ALENZA, M. D.; RODRIGUEZ-BERTOS, A.; NIETO, A. Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical

implications of 21 cases. **Breast cancer research and treatment**, v. 78, n. 2, p. 141–148, 2003. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12725414/>>.

QIN, R.; WANG, X.; FAN, T.; et al. Bilateral inflammatory recurrence of HER-2 positive breast cancer: a unique case report and literature review. **Frontiers in oncology**, v. 14, 2024. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38283858/>>.

RAPOSO, T.; BEIRAO, B.; PIRES, I.; et al. Immunohistochemical Expression of CCR2, CSF1R and MMP9 in Canine Inflammatory Mammary Carcinomas. **Anticancer Research**, v. 4, n. 36, p. 1805–1813, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069163/>>.

RESETKOVA, E.; GONZALEZ-ANGULO, A. M.; SNEIGE, N.; et al. Prognostic value of P53, MDM-2, and MUC-1 for patients with inflammatory breast carcinoma. **Cancer**, v. 101, n. 5, p. 913–917, 2004. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15329897/>>.

RISMANCHI, S.; MORTAZAVI, P.; MUHAMMADNEJAD, S. Canine Inflammatory Mammary Carcinoma as a Promising Model for Cancer Pathology and Anticancer Drug Development: Lessons from a Case Series. **J Oncol**, v. 36, n. 1, p. 52–60, 2021. Disponível em: <www.onkder.org>.

ROMANOWSKI, F. N. A.; CASTRO, M. B.; NERIS, N. W. **Manual de Tipos de Estudos**, 2019. Centro Universitário de Anápolis.

ROSSI, F.; SABATTINI, S.; VASCELLARI, M.; MARCONATO, L. **The impact of toceranib, piroxicam and thalidomide with or without hypofractionated radiation therapy on clinical outcome in dogs with inflammatory mammary carcinoma**. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 16, n. 2, p. 1-8, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/vco.12407>. Acesso em: 08 maio 2025.

SAWAKI, M.; ITO, Y.; AKIYAMA, F.; et al. High prevalence of HER-2/neu and p53 overexpression in inflammatory breast cancer. **Breast cancer**, v. 13, n. 2, p. 172–178, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16755113/>>.

SELVARAJAN, G.; RADHAKRISHNAN, V.; JAYACHANDRAN, P. K.; et al. Forecasting factors and outcomes in hawkish inflammatory breast carcinoma - A single center data exploration. **Cancer treatment and research communications**, v. 32, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35792427/>>.

SEZGIN, C.; GOKMEN, E.; KAPKAC, M.; et al. p53 protein accumulation and presence of visceral metastasis are independent prognostic factors for survival in patients with metastatic inflammatory breast carcinoma. **Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University**, v. 20, n. 2, p. 159–164, 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21252573/>>.

SLAOUI, M.; ZOURE, A. A.; MOUH, F. Z.; et al. Outcome of inflammatory breast cancer in Moroccan patients: clinical, molecular and pathological characteristics of 219 cases from the National Oncology Institute (INO). **BMC cancer**, v. 18, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29976157/>>.

SMOLANKA, I. I.; BAGMUT, I. Y.; MOVCHAN, O. V.; et al. Features of VEGF and IL-6 expression in patients with inflammatory breast cancer considering molecular-biological characteristics. **Journal of medicine and life**, v. 16, n. 1, p. 153–159, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873124/>>.

SONG, Z.; LI, C.; ZHOU, D.; et al. Changes in Ki-67 in Residual Tumor and Outcome of Primary Inflammatory Breast Cancer Treated With Trimodality Therapy. **Clinical breast cancer**, v. 22, n. 5, p. e655–e663, 2022. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35248490/>>.

SOUZA, C. H. M.; TOLEDO-PIZA, E. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: Clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 5, p. 506, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19251111/>>.

TIEZZI, D. G.; ANDRADE, J. M.; RIBEIRO-SILVA, A.; et al. HER-2, p53, p21 and hormonal receptors proteins expression as predictive factors of response and prognosis in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant docetaxel plus epirubicin combination. **BMC Cancer**, v. 7, 2007. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1046340993>>.

VALENTE, S. A.; ELSHERIF, A.; TRAN, J.; TU, C.; KRUSE, M. Inflammatory breast cancer and the importance of skin punch biopsy. **American journal of surgery**, v. 225, n. 3, p. 549–552, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36437120/>>.

VILLODRE, E. S.; GONG, Y.; HU, X.; et al. NDRG1 Expression Is an Independent Prognostic Factor in Inflammatory Breast Cancer. **Cancers**, v. 12, n. 12, p. 1–14, 2020. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1133426722>>.

YOUN, T.; JACENE, H. A.; DIPIRO, P.; et al. Metabolic characterization of inflammatory breast cancer (IBC) with baseline FDG-PET/CT: Relationship with histopathology, hormone receptor status, and pathologic response after neoadjuvant chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 15_suppl, p. 1105–1105, 2013. Disponível em: <<https://app.dimensions.ai/details/publication/pub.1125592887>>.

ZHOU, J.; YAN, Y.; GUO, L.; et al. Distinct outcomes in patients with different molecular subtypes of inflammatory breast cancer. **Saudi Medical Journal**, v. 35, n. 11, p. 1324, 2014. Disponível em: <[pmc/articles/PMC4362150/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2462150/)>.

ZHOU, Q.; ZHANG, H. P.; ZHAO, Y. T.; et al. Multi-center investigation of the clinical and pathological characteristics of inflammatory breast cancer based on Chinese Society of Breast Surgery (CSBrS-007). **Chinese Medical Journal**, v. 133, n. 21, p. 2552, 2020. Disponível em: <[pmc/articles/PMC7722570/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/322570/)>.

