PRINCIPAIS BIOMARCADORES UTILIZADOS NA IMUNOHISTOQUÍMICA DE TUMORES MAMÁRIOS EM CADELAS

Tiago Velozo Pereira Jorge[1], Igor Martins Strelow[1], Iago Cesar de Souza Figueredo[1], Leonardo Demier Cardoso[2], Anderson Barros Archanjo[3].

[1]Universidade Federal do Espírito Santo/Centro de Ciências Agrárias e Engenharias, Alto Universitário, S/N, Guararema - 29500-000 - Alegre-ES, Brasil. tiagovelozovet@gmail.com, igormars96@gmail.com, iagocesarf2000@gmail.com.
[2]Instituto Federal do Espírito Santo, Rua Augusto Costa de Oliveira, 660, Centro – 29285-000 – Piúma-ES, Brasil. leonardo.demier@ifes.edu.br.
[3]Faculdade Multivix de Cachoeiro de Itapemirim/ Curso de Farmácia, Rodovia Engenheiro Vivácque, 2531, Monte Belo - 29314-803 - Cachoeiro de Itapemirim-ES, Brasil. andersonarchanjo@gmail.com.

Resumo
Os tumores mamários constituem uma das principais neoplasias em cadelas, sendo a imunohistoquímica uma ferramenta complementar para diagnóstico e prognóstico. Objetivou-se realizar uma revisão da literatura sobre os principais biomarcadores utilizados na imunohistoquímica de tumores mamários em cadelas, com base em estudos publicados entre 2020 e 2026. A pesquisa foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus e Periódicos CAPES, utilizando descritores relacionados aos tumores mamários caninos, imunohistoquímica e biomarcadores. Os estudos evidenciaram que Ki-67, receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR), HER-2, COX-2, p53 e VEGF são os biomarcadores mais empregados, com relevância na avaliação da proliferação celular, angiogênese, potencial metastático e prognóstico. Biomarcadores emergentes, como PD-L1 e microRNAs, também demonstram potencial para futuras aplicações clínicas. Conclui-se que a imunohistoquímica, associada ao exame histopatológico, contribui para maior precisão diagnóstica e prognóstica, favorecendo uma abordagem terapêutica mais individualizada em cadelas com tumores mamários.

Palavras-chave: Neoplasias mamárias. Imunohistoquímica. Biomarcadores.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde - Medicina Veterinária.

Introdução

Os tumores mamários constituem a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em cadelas não castradas, representando aproximadamente metade de todas as neoplasias observadas nessa espécie. Essas neoplasias apresentam elevada importância clínica devido à diversidade morfológica, comportamento biológico variável e capacidade metastática, fatores que influenciam o prognóstico e a escolha do tratamento. O exame histopatológico permanece como método padrão para a classificação tumoral; entretanto, sua interpretação isolada nem sempre é suficiente para predizer o comportamento biológico da neoplasia (Cassali et al., 2020; Nosalova et al., 2024).

Nesse cenário, a imunohistoquímica consolidou-se como ferramenta complementar ao diagnóstico anatomopatológico, utilizando anticorpos específicos capazes de detectar proteínas expressas pelas células tumorais. A técnica permite identificar características relacionadas à proliferação celular, diferenciação epitelial, angiogênese, invasão, resposta hormonal e potencial metastático, fornecendo informações que auxiliam na confirmação diagnóstica, determinação do prognóstico e definição da conduta terapêutica (Cassali et al., 2020; Nosalova et al., 2024). Entre os principais biomarcadores utilizados destacam-se Ki-67, receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR), COX-2, p53, VEGF e HER-2, associados ao grau histológico, proliferação celular, invasão, formação de metástases e sobrevida. O consenso brasileiro recomenda a utilização rotineira de um painel composto por ER, PR, Ki-67 e COX-2, por apresentarem maior evidência científica para aplicação clínica (Brunetti et al., 2021; Cassali et al., 2020; Rueda et al., 2024).

Nos últimos anos, novos biomarcadores têm sido investigados para ampliar a compreensão da biologia tumoral e favorecer o desenvolvimento de terapias personalizadas. Moléculas como PD-L1, MMP-3, EGF, relaxina e diferentes microRNAs são apontadas como candidatas promissoras para o

diagnóstico precoce, avaliação prognóstica e monitoramento terapêutico, embora sua aplicação na rotina clínica ainda dependa de validação adicional (Ferreira et al., 2024; Galadima et al., 2024). Diante da importância crescente da imunohistoquímica na oncologia veterinária, torna-se fundamental reunir as evidências científicas mais recentes acerca dos biomarcadores empregados em tumores mamários de cadelas, contribuindo para a atualização do conhecimento e o aprimoramento da prática clínica baseada em evidências (Nosalova et al., 2024).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre os principais biomarcadores utilizados na imunohistoquímica de tumores mamários em cadelas, considerando estudos publicados entre 2020 e 2026, com enfoque em sua aplicabilidade no diagnóstico, prognóstico e avaliação do comportamento biológico das neoplasias mamárias.

Metodologia

Realizou-se uma revisão narrativa da literatura utilizando as bases de dados PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus e Periódicos CAPES. A estratégia de busca foi desenvolvida por meio da combinação dos descritores "canine mammary tumor", "immunohistochemistry", "biomarkers", "Ki-67", "estrogen receptor", "progesterone receptor", "HER-2", "COX-2", "VEGF", "p53" e "E-cadherin".

Foram incluídos artigos originais, revisões e consensos publicados entre janeiro de 2020 e julho de 2026, revisados por pares e disponíveis na íntegra em língua inglesa ou portuguesa. Como critérios de inclusão, selecionaram-se estudos que abordassem especificamente biomarcadores imunohistoquímicos aplicados aos tumores mamários em cadelas, contemplando sua utilização no diagnóstico, prognóstico ou caracterização biológica das neoplasias. Foram excluídos trabalhos duplicados, estudos experimentais sem aplicação em tumores mamários caninos, relatos de caso isolados e publicações que não apresentavam relação direta com o objetivo proposto. Após a leitura dos títulos, resumos e textos completos, os estudos elegíveis foram analisados criticamente e organizados conforme o biomarcador investigado e sua aplicabilidade clínica. A interpretação dos resultados foi realizada de forma descritiva, priorizando as evidências de maior consistência metodológica.

Resultados

O levantamento bibliográfico, de 6 artigos, evidenciou que a imunohistoquímica permanece como uma das principais ferramentas complementares ao exame histopatológico na avaliação dos tumores mamários em cadelas, permitindo caracterizar o perfil molecular das neoplasias e fornecer informações relevantes para o diagnóstico, prognóstico e definição terapêutica. As revisões mais recentes apontam que os biomarcadores mais empregados na rotina clínica são Ki-67, receptores de estrogênio (ER), receptores de progesterona (PR), HER-2, p53, COX-2, VEGF e E-caderina**,** enquanto biomarcadores como microRNAs, PD-L1, células-tronco tumorais, DNA tumoral circulante (cfDNA) e células tumorais circulantes (CTCs) representam perspectivas promissoras para a medicina veterinária personalizada.

Entre os biomarcadores tradicionais, o Ki-67 continua sendo o marcador de proliferação celular mais amplamente estudado, apresentando associação consistente com maior grau histológico, presença de metástases e pior prognóstico. Os receptores hormonais ER e PR permanecem importantes para a classificação molecular dos carcinomas mamários e, de modo geral, sua expressão está relacionada a tumores mais diferenciados e melhor prognóstico. Em contrapartida, alterações em HER-2**,** p53**,** COX-2 e VEGF costumam estar associadas a maior agressividade tumoral, angiogênese, progressão da doença e menor sobrevida. A redução da expressão de E-caderina também tem sido relacionada à perda da adesão celular e ao aumento do potencial invasivo das neoplasias.

Nos últimos anos, diversos estudos também passaram a investigar biomarcadores emergentes, especialmente microRNAs**,** PD-L1**,** cfDNA**,** CTCs e CA15-3, visando ampliar as possibilidades de diagnóstico precoce, monitoramento terapêutico e medicina de precisão. Entretanto, apesar dos resultados promissores, esses marcadores ainda necessitam de validação clínica antes de serem incorporados rotineiramente à prática veterinária.

Tabela 1 – Principais biomarcadores utilizados na imunohistoquímica de tumores mamários em cadelas descritos na literatura entre 2020 e 2026.

Aplicação	Biomarcador	Principais achados	Referência
Prognóstico	Ki-67	Elevada expressão associada à maior proliferação celular, maior grau histológico, metástases e menor sobrevida.	Brunetti et al. (2021); Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Classificação molecular	ER	Expressão relacionada aos subtipos luminais e, em geral, a melhor prognóstico.	Brunetti et al. (2021); Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Classificação molecular	PR	Associado à resposta hormonal e tumores mais diferenciados.	Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Prognóstico	HER-2	Superexpressão relacionada a fenótipos mais agressivos em parte dos carcinomas mamários.	Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Prognóstico	p53	Alterações na expressão associadas à progressão tumoral e menor sobrevida.	Brunetti et al. (2021); Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024).
Progressão tumoral	COX-2	Relacionada ao processo inflamatório, angiogênese e progressão tumoral.	Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Angiogênese	VEGF	Associado ao desenvolvimento vascular tumoral e ao potencial metastático.	Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).
Invasão tumoral	E-caderina	Redução da expressão relacionada à perda da adesão celular e maior invasividade.	Cassali et al. (2020); Nosalova et al. (2024).
Biomarcadores emergentes	microRNAs	Potencial para diagnóstico precoce, prognóstico e medicina personalizada.	Ferreira et al. (2024); Luo et al. (2025); Nosalova et al. (2024)
Biomarcadores emergentes	cfDNA, CTCs, CA15-3, CEA	Biomarcadores minimamente invasivos com potencial para monitoramento clínico, porém ainda em fase de validação.	Luo et al. (2025); Nosalova et al. (2024); Rueda et al. (2024).

Discussão

Os estudos publicados entre 2020 e 2026 demonstram que a imunohistoquímica continua sendo indispensável para complementar o diagnóstico histopatológico dos tumores mamários em cadelas, principalmente por possibilitar a caracterização molecular das neoplasias. A identificação de biomarcadores específicos permite compreender melhor o comportamento biológico dos tumores, contribuindo para estimar o risco de recidiva, desenvolvimento de metástases e sobrevida dos pacientes. Além disso, a crescente semelhança observada entre os tumores mamários caninos e o câncer de mama humano reforça a importância da espécie canina como modelo translacional para estudos oncológicos.

Entre os biomarcadores consolidados, o Ki-67 permanece como o principal indicador de atividade proliferativa. Segundo Nosalova et al. (2024), sua elevada expressão apresenta associação consistente com tumores de maior grau histológico, maior índice mitótico, comprometimento linfonodal e pior prognóstico, sendo considerado um dos marcadores mais úteis para estimar a agressividade biológica dos carcinomas mamários caninos. Esses achados também são reforçados pela revisão de Luo et al. (2025), que destaca o Ki-67 como um dos biomarcadores de maior valor prognóstico tanto em amostras histológicas quanto citológicas.

Os receptores hormonais ER (receptor de estrogênio) e PR (receptor de progesterona) continuam sendo biomarcadores fundamentais na caracterização molecular dos tumores mamários caninos. De modo geral, carcinomas que mantêm a expressão desses receptores apresentam maior diferenciação celular, comportamento biológico menos agressivo e prognóstico mais favorável. Além disso, a avaliação conjunta de ER, PR e HER-2 permite classificar os tumores em subtipos moleculares semelhantes aos descritos na medicina humana, favorecendo uma compreensão mais precisa da biologia tumoral. Entretanto, a frequência de expressão desses receptores varia conforme o subtipo histológico, o grau tumoral e a metodologia empregada na imunohistoquímica, motivo pelo qual sua interpretação deve sempre ser associada aos achados clínicos e histopatológicos (Nosalova *et al*., 2024).

Outro biomarcador amplamente estudado é o HER-2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2). Embora sua importância esteja bem estabelecida no câncer de mama humano, sua utilização na oncologia veterinária ainda apresenta resultados divergentes. A revisão de Nosalova et al. (2024) destaca que alguns estudos demonstram associação entre a superexpressão de HER-2 e maior agressividade tumoral, enquanto outros não encontraram relação consistente com a sobrevida ou o desenvolvimento de metástases. Essas divergências provavelmente decorrem da ausência de protocolos padronizados para interpretação da imunomarcação em cães, diferentemente do que ocorre na medicina humana. Assim, HER-2 permanece como um biomarcador promissor, porém ainda necessita de maior padronização para aplicação clínica rotineira (Nosalova *et al*., 2024).

A proteína p53, responsável pelo controle do ciclo celular e pela indução da apoptose diante de danos ao DNA, também apresenta importante valor prognóstico. Alterações na sua expressão estão relacionadas à perda da estabilidade genômica, favorecendo a proliferação descontrolada das células neoplásicas. Estudos recentes indicam que tumores com maior expressão de p53 tendem a apresentar comportamento biológico mais agressivo, maior grau histológico e menor tempo de sobrevida, embora sua utilização isolada ainda não seja suficiente para predizer a evolução clínica da doença. Dessa forma, recomenda-se que a interpretação da p53 seja realizada em conjunto com outros biomarcadores, especialmente Ki-67 e os receptores hormonais (Luo *et al*., 2025; Nosalova *et al*., 2024).

Entre os marcadores relacionados à progressão tumoral, destaca-se a ciclooxigenase-2 (COX-2). Essa enzima participa da resposta inflamatória e está envolvida em mecanismos como inibição da apoptose, estímulo à proliferação celular, angiogênese e invasão tumoral. As revisões recentes demonstram que a superexpressão de COX-2 é frequentemente observada em carcinomas mamários malignos e está associada a tumores de maior agressividade. Esses achados reforçam o interesse na COX-2 não apenas como biomarcador prognóstico, mas também como possível alvo terapêutico para o desenvolvimento de tratamentos adjuvantes (Luo *et al*., 2025; Nosalova *et al*., 2024).

Da mesma forma, o VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) desempenha papel central na angiogênese tumoral. O aumento de sua expressão favorece a formação de novos vasos sanguíneos, garantindo maior aporte nutricional às células neoplásicas e facilitando a disseminação metastática. Segundo Nosalova et al. (2024), tumores com elevada expressão de VEGF tendem a apresentar maior potencial invasivo, principalmente quando associados a altos índices proliferativos determinados pelo Ki-67. Essa associação demonstra que diferentes biomarcadores frequentemente atuam de maneira complementar, fornecendo informações mais precisas quando avaliados em conjunto do que quando analisados isoladamente (Nosalova *et al*., 2024).

Outro marcador frequentemente citado é a E-caderina, proteína responsável pela adesão entre células epiteliais. Sua redução está relacionada à perda da coesão celular e ao aumento da capacidade de invasão e metastização. A revisão de Luo et al. (2025) destaca que a diminuição da expressão de E-caderina está entre as alterações moleculares mais frequentemente observadas durante a progressão dos carcinomas mamários caninos, sendo considerada um importante indicador de pior comportamento biológico (Luo *et al*., 2025).

Nos últimos anos, novos biomarcadores têm despertado grande interesse na oncologia veterinária. Entre eles, destacam-se os microRNAs, pequenas moléculas reguladoras capazes de modular a expressão gênica envolvida na proliferação, diferenciação e apoptose celular. Ferreira et al. (2024) demonstram que diversos microRNAs apresentam expressão diferencial entre tumores benignos e malignos, além de estarem relacionados à progressão tumoral e ao prognóstico, indicando potencial aplicação como biomarcadores diagnósticos e prognósticos no futuro. Entretanto, os autores ressaltam

que ainda são necessários estudos multicêntricos para padronizar sua utilização clínica (Ferreira *et al*., 2024).

Além dos microRNAs, biomarcadores relacionados ao microambiente tumoral vêm sendo amplamente investigados. Galadima et al. (2024) observaram que PD-L1, EGF, relaxina e MMP-3 apresentaram maior expressão em carcinomas mamários quando comparados às neoplasias benignas, sugerindo associação com maior malignidade. Especificamente para o PD-L1, estudos mais recentes indicam que sua expressão pode variar conforme o grau histológico e o perfil molecular do tumor, reforçando seu potencial como biomarcador e possível alvo terapêutico para imunoterapia em cães. Apesar desses resultados promissores, sua incorporação na rotina diagnóstica ainda depende de estudos adicionais que estabeleçam critérios padronizados de avaliação (Bae *et al*., 2024; Galadima *et al*., 2024).

De maneira geral, a literatura publicada entre 2020 e 2026 demonstra que a tendência atual da oncologia veterinária é utilizar painéis de biomarcadores, em vez da interpretação isolada de uma única proteína. A combinação entre Ki-67, ER, PR, HER-2, COX-2, p53 e VEGF permite caracterizar de forma mais precisa o comportamento biológico dos tumores mamários em cadelas, favorecendo decisões terapêuticas individualizadas e ampliando as perspectivas para a medicina veterinária de precisão (Ferreira *et al*., 2024; Luo *et al*., 2025; Nosalova *et al*., 2024).

Conclusão

A imunohistoquímica complementa o exame histopatológico e contribui para a avaliação prognóstica dos tumores mamários em cadelas. Os biomarcadores Ki-67, ER, PR, HER-2, p53, COX-2, VEGF e E-caderina auxiliam na caracterização do comportamento tumoral, especialmente quando analisados em conjunto. Embora marcadores emergentes apresentem resultados promissores, ainda são necessários estudos para sua validação e padronização na rotina clínica veterinária.

Referências

BAE, M. K.; KO, Y. U.; SEUNG, B. J.; SUR, J. H.; CHOE, N. H. PD-L1 mRNA and protein expression in canine mammary carcinomas: correlation with histopathological grade and molecular markers. **Veterinary Pathology**, v. 61, n. 3, p. 402-409, 2024. DOI: 10.1177/03009858241226621.

BRUNETTI, B.; BACCI, B.; ANGELI, C.; BENAZZI, C.; MUSCATELLO, L. V. p53, ER, and Ki67 expression in canine mammary carcinomas and correlation with pathological variables and prognosis. **Veterinary Pathology**, v. 58, n. 2, p. 325-331, 2021. DOI: 10.1177/0300985820973462.

CASSALI, G. D. et al. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 13, n. 3, p. 555-574, 2020.

FERREIRA, E. C. et al. Exploring the role of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in canine mammary tumors. **GeroScience**, v. 46, n. 6, p.6641-6657, 2024.

GALADIMA, K. K. et al. Programmed Death-Ligand (PD-L1), Epidermal Growth Factor (EGF), Relaxin and Matrix Metalloproteinase-3 (MMP-3) in canine mammary tumors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 2, p. 1170, 2024.

LUO, Y. et al. Low-invasive biomarkers of canine tumors. **Veterinary Sciences**, v. 11 2025. DOI: 10.1002/vms3.70280.

NOSALOVA, G. et al. Canine mammary tumors: classification, biomarkers, traditional and personalized therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 5, p. 2891, 2024.

RUEDA, Janaina Reato et al. Mammary neoplasms in female dogs: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. **Veterinární Medicína**, v. 69, n. 4, p. 99-114, 2024. DOI: 10.17221/4/2024-VETMED.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 e da Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Espórito Santo (FAPES) pelo Edital FAPES 13/2025 – Universal (Processo: 2025-D3FWG / TO: 1444/2025).