

OLIGODENDROGLIOMA ALTO GRAU E TUMOR PRIMÁRIO HEPÁTICO NEUROENDÓCRINO EM BOSTON TERRIER: RELATO DE CASO

HIGH-GRADE OLIGODENDROGLIOMA AND PRIMARY HEPATIC NEUROENDOCRINE TUMOR IN BOSTON TERRIER – CASE REPORT

J. V. OLIVEIRA¹; R. C. COSTA²; T. F. TEIXEIRA³

RESUMO

O oligodendroglioma é uma neoplasia de comportamento maligno relativamente comum em cães braquicefálicos, acometendo preferencialmente os lobos frontal e parietal dos hemisférios cerebrais e raramente invade a medula espinhal. Entre os tumores hepáticos, os neuroendócrinos também são de comportamento maligno e raros entre os cães. Esse artigo teve como objetivo relatar o caso de um cão macho, Boston Terrier, que deu entrada no hospital veterinário com quadro de ataxia e mudança de comportamento, vindo a óbito em menos de 24 horas do primeiro atendimento. Foi realizada a necropsia, onde se constatou a presença de um tumor intra-axial entre os hemisférios direito e esquerdo, invadindo o hipocampo, hipotálamo e que se estendia até a medula espinhal, confirmado por painel imunohistoquímico como oligodendroglioma de alto grau. Concomitantemente verificou-se outra formação tumoral primária entre o lobo hepático caudado e a vesícula biliar, cujo diagnóstico morfológico foi tumor neuroendócrino hepático primário. A associação entre dois tumores malignos agressivos primários contribuiu para piora do prognóstico e rápida evolução do paciente ao óbito.

PALAVRAS-CHAVE: Cão. Neuropatologia. Necropsia. Tumor intracraniano. Imunohistoquímico.

SUMMARY

Oligodendroglioma is a neoplasm with malignant behavior that is relatively common in brachycephalic dogs; it preferentially affects the frontal and parietal lobes of the cerebral hemispheres and rarely invades the spinal cord. Among hepatic tumors, neuroendocrine tumors also exhibit malignant behavior and are rare in dogs. This article reports the case of a male Boston Terrier that was admitted to the veterinary hospital presenting with ataxia and behavioral changes as reported by the owner and died less than 24 hours after the initial consultation. A necropsy revealed an intra-axial tumor located between the right and left cerebral hemispheres, invading the hippocampus and hypothalamus and extending to the spinal cord; the findings were consistent with a high-grade oligodendroglioma, which was confirmed via an immunohistochemical panel. Concurrently, a separate primary tumor was identified between the caudate hepatic lobe and the gallbladder; the morphological diagnosis was a primary hepatic neuroendocrine tumor. The coexistence of two aggressive primary malignant tumors contributed to a poor prognosis and the patient's rapid progression to death.

KEY-WORDS: Dog. Neuropathology. Necropsy. Intracranial tumor. Immunohistochemistry.

¹ Discente medicina veterinária FAM Centro Universitário.

² Patologista veterinário, Doutor, LAPAVET: Centro Diagnóstico Veterinário, Santo André – SP.

³ Autor para correspondência: Prof. Dr. FAM Centro Universitário, Universidade Cruzeiro do Sul.

INTRODUÇÃO

Os avanços na oncologia veterinária têm mudado o cenário do tratamento de neoplasias neurológicas do sistema nervoso central, pois de acordo com estudos epidemiológicos, os meningiomas e tumores da glia estão entre as neoplasias mais comuns entre os cães idosos (ROS et al., 2018) e braquicefálicos, tais como Boxers, Buldogues e Boston Terriers. Dentro do grupo de tumores primários gliais, o oligodendroglioma representa 14% do total (SILVA et al., 2014), tendo sua origem nos oligodendrócitos do tecido neuroectodérmico, mas podendo se originar de outros tipos celulares como os astrocitomas (SILVA et al., 2014). Os tratamentos de escolha são a cirurgia, associada a quimioterapia e radioterapia, dependendo da localização, infiltração e acometimento encefálico (NAKAMOTO et al., 2018), tendo como auxílio da ressonância magnética nuclear como principal método de diagnóstico por imagem. Os principais sinais clínicos observados são similares a outras neuropatias de causas idiopáticas, como epilepsias, perda de equilíbrio e mudança repentina de comportamento.

O diagnóstico morfológico e diferenciação celular estão organizados em padrões específicos de graus, que baseado na última revisão da Organização Mundial da Saúde (OMS) os classifica em baixo grau (grau II) e alto grau (grau III) (JOHNSON et al. 2017), que são definidos baseados na neovascularização presente, além do número de figuras de mitose observados, extensão das necroses e pleomorfismo celular, tais como anisocitose e anisocarirose (AMPHIMAUQUE et al., 2022).

Os carcinóides são neoplasias malignas neuroendócrinas agressivas e raras em cães, provenientes de dois tipos celulares produtores de aminas (serotonina e hormônios adrenocorticotróficos) ou de células que sintetizam polipeptídeos e hormônios proteicos (cromogranina, colecistocinina e secretina) (MORRELL et al., 2002), podendo gerar diversas reações orgânicas e levar a diferentes manifestações clínicas (GUT et al., 2016). Os tumores neuroendócrinos hepáticos (TNEPs) representam de 2 a 14% de todas as neoplasias hepáticas primárias em cães de meia idade (PATNAIK et al., 2005) e seu diagnóstico se dá por meio do exame histopatológico (NAGASE et al., 2011), normalmente realizado após o procedimento cirúrgico, (NIWA; NICO, 2008; RASKIN; MEYER, 2011), principal tratamento indicado nesses casos associada a quimioterapia adjuvante. Já em estágios mais avançados da doença, em que já se tenha ocorrido a metástase, consequência comum para esse tipo de câncer, principalmente em pulmões (RUFFIN et al., 2023) opta-se pela quimioterapia neoadjuvante (MORGAN et al., 2019).

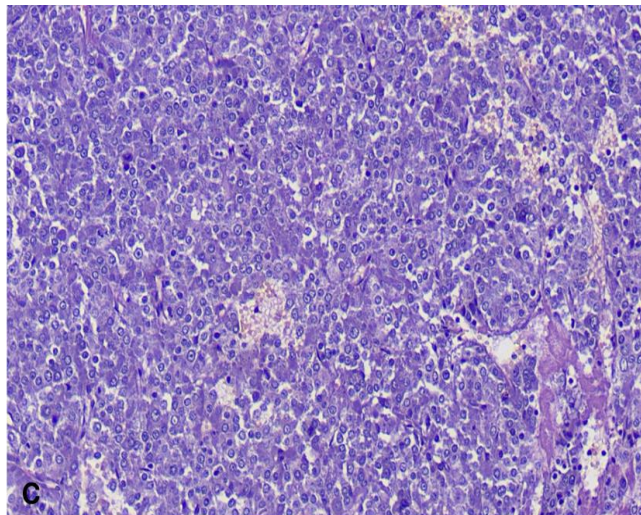
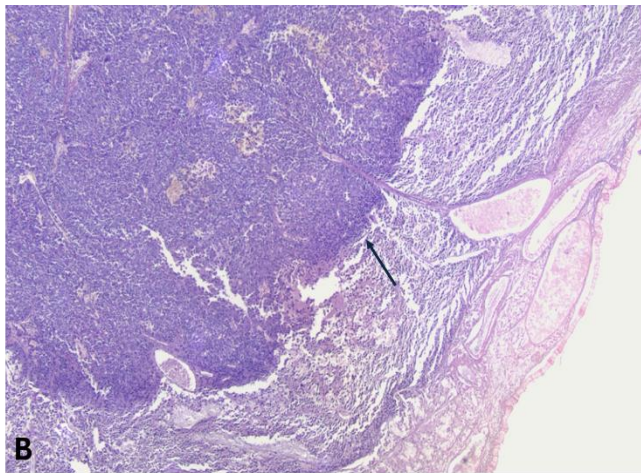
Os pacientes podem ou não apresentar alterações nas funções hepática, como aumento das funções da ALT e FA respectivamente, presença de

tumores em parênquima hepática, entretanto, os sinais clínicos passarem despercebidos pelos responsáveis. O objetivo desse estudo foi relatar as características macroscópicas e microscópicas de um oligodendroglioma grau III com grande extensão e invasão, associado ao tumor neuroendócrino hepático em um cão, além de contribuir com os estudos epidemiológicos e diagnósticos na neuro oncologia e de tumores carcinóides de incidência rara.

RELATO DE CASO

Um paciente macho, da espécie canina e raça Boston Terrier, com 7 anos de idade, deu entrada em hospital veterinário particular com hipersensibilidade em região cervical e dificuldade para se locomover. No exame físico, verificou-se perda discreta da propriocepção, discreto nistagmo e hipersensibilidade em região de cervical, portanto, foi prescrito dipirona (28 mg/kg) associada ao cloridrato de tramadol (1 mg/kg) a cada 12 horas, sem apresentar melhora clínica, tendo os sinais clínicos agravados na noite seguinte com episódios de êmese, síncope e convulsão focal. O animal foi prontamente admitido em internação semi-intensiva, colhidos exames de sangue para hemograma, funções renal e hepática (TGP, FA, Albumina, creatinina e uréia), sendo todos eles dentro da normalidade para espécie e idade, entretanto, o paciente evoluiu para um quadro de ataxia, perda de propriocepção, seguida de nistagmo vertical, evoluindo para óbito oito horas após a internação.

Posteriormente, foi colhido 2,8 ml de líquido cefalorraquidiano para análise, onde se verificou 30.000 / μ l de hemácias e 200 / μ l de leucócitos com raros linfócitos maduros pequenos, não sendo observadas atipias celulares ou presença de microrganismos. Foi realizada pesquisa de agentes infecciosos por meio de reação em cadeia de polimerase (PCR) com diagnóstico negativo para os seguintes tipos: *Neospora* sp., *Toxoplasma* sp., *Blastomyces* sp., *Histoplasma* sp., *Cryptococcus* sp., *Coccidioides* sp., *Ehrlichia* sp., *Babesia* sp. e vírus da cinomose canina (CDV). Após a autorização do responsável, o animal foi encaminhado ao serviço de patologia para realização da necropsia. Lobos hepáticos apresentavam-se congestos, de coloração avermelhada a vinhosa, com leve acentuação do padrão lobular e discreta deposição de fibrina em serosa e entre o lobo quadrado e vesícula biliar, notou-se a presença de uma formação nodular de consistência mole e margens irregulares (Figura 1A), que foi removida e fixada em formaldeído 10% para posterior análise histopatológica, observando-se presença de células epitelióides atípicas arrançadas em ninhos e fascículos com moderado pleomorfismo, tendo o diagnóstico morfológico compatível com carcinóide hepático ou tumor neuroendócrino primário (Figuras 1B e 1C).



Figuras 1 A - Foto macroscópica do tumor neuroendócrino (círculo branco). Porção de fígado entre parênquima de lobo quadrado e vesícula biliar, com formação lobulada de aproximadamente 2x2,3cm, de coloração amarelada e consistência firme. **B** – Foto microscópica do tumor neuroendócrino hepático, é possível observar uma região de transição entre o parênquima neoplásico à esquerda e mucosa de vesícula biliar à direita (seta preta). Neoplasia é de aspecto sólido e alta celularidade (H&E, 40X). **C** – Foto microscópica do tumor neuroendócrino hepático. Formação neoplásica caracterizada por proliferação de células poligonais arredondadas com núcleos de relativo baixo pleomorfismo e citoplasma basofílico, de tamanho pequeno a médio e limites indistintos. Células se arranjam em lençóis sólidos, por vezes discretos agregados em ninhos mal definidos e entremeada por um delicado estroma fibrovascular. (H&E, 200x). Fotógrafo: Rafael Carneiro Costa - LAPAVET.

O animal foi posicionado em decúbito ventral para remoção do encéfalo e medula espinhal, sendo ambos fixados em solução formalina 10% por 24 horas e posteriormente realizou-se cortes seriados transversais, onde foi possível observar a formação de uma massa em hemisfério direito de aspecto friável e gelatinoso, coloração pardacenta a levemente acinzentada, que se estendia cranialmente do núcleo caudado do lobo frontal, até a porção média do hipotálamo e hipocampo (Figura 2 A).

A formação apresentava focos de invasão no septo pelúcido, deslocando a cápsula interna e o corpo caloso, além de invadir o hipocampo direito até deslocar

lateralmente o hipocampo esquerdo. O tumor formava múltiplas ramificações sub-ependimárias que se estendiam desde a região cranial do núcleo caudado dos ventrículos laterais direito, esquerdo e terceiro ventrículo até o estroma do plexo coróide e aqueduto cerebral, além de invadir as regiões média e cranial do tálamo. Observou-se ainda a implantação tumoral no canal central da medula espinhal, em segmentos caudais associados à cauda equina (Figura 2 B). Vários fragmentos foram colhidos para análise histopatológica, confirmando o diagnóstico de oligodendroglioma grau III, baseado no boletim da OMS (LOUIS et al., 2007) (Figura 2 C).

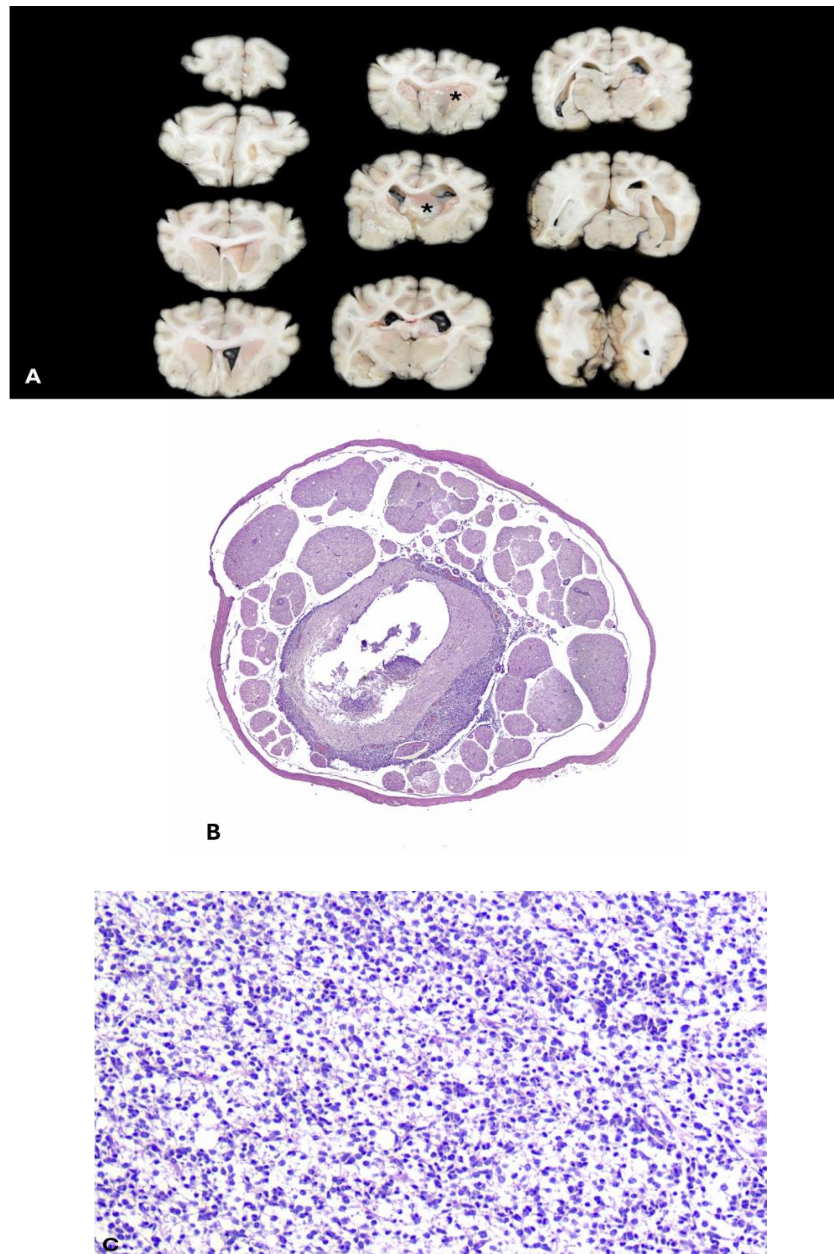
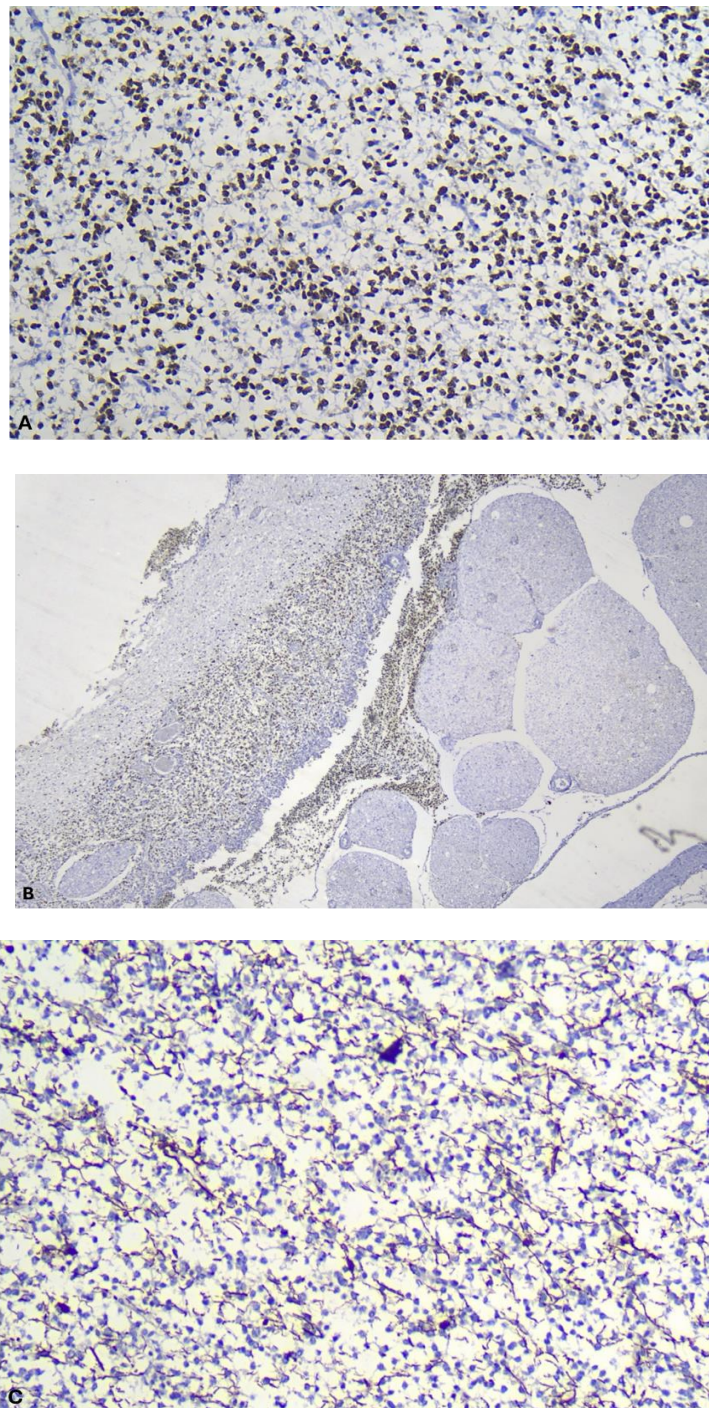


Figura 2 A – Foto macroscópica de encéfalo de cão. Cortes seriados demonstrando formação de massa em hemisfério direito de aspecto friável e gelatinoso, coloração pardacenta a levemente acinzentada, que se estende cranialmente do núcleo caudado no lobo frontal, até a porção média do hipotálamo e hipocampo (asterisco preto). **B** – Secção histológico do oligodendroglioma de porção caudal associada à cauda equina apresentando dilatação acentuada do canal central da medula associado à presença de infiltrado celular atípico ao meio que também se estende para porções periféricas. (H&E, Mosaico em objetiva de 20x). Fotógrafo: Rafael Carneiro Costa - LAPAVET.

Para melhor conclusão dos achados histopatológicos, foi realizada análise imuno-histoquímica com o painel Olig-2, GFAP, S-100, NSE, Ki-67, revelando células neoplásicas com intensa marcação positiva para Olig-2 em padrão nuclear, inclusive invadindo o parênquima medular (Figuras 3 A e 3B), leve marcação difusa para proteína S-100 em padrão nuclear e

citoplasmático em cerca de 30% das células. Foi observada rara marcação da proteína GFAP para mínima população de astrócitos em meio ao estroma tumoral (Figura 3 C), a proteína Enolase Neuronal Específica (NSE) foi negativa nas porções de massa tumoral e positiva para porções preservadas do neuro parênquima e o Ki-67 se mostrou positivo em 13% das células neoplásicas.



Figuras 3 A – Foto microscópica de oligodendroglioma. Imunomarcagem positiva para OLIG-2 em padrão intranuclear marrom em quase totalidade das células. (DAB 200x). **B** - Segmento lombar de medula espinal. Imuno-histoquímica para OLIG-2 demonstrando imunomarcagem positiva em padrão intranuclear para grande quantidade de células neoplásicas associadas à porção periférica do parênquima medular, se estendendo para porções periféricas de feixes nervosos. (DAB, 40x). **C** - Formação encefálica com imunomarcagem positiva para GFAP em padrão citoplasmático, revelando poucos prolongamentos astrocitários em meio à neoplasia e raros corpos celulares positivos, revelando astrócitos como população celular não predominante. (DAB 200x). Fotógrafo: Rafael Carneiro Costa - LAPAVET.

DISCUSSÃO

Os gliomas em cães têm sido reconhecidos como um modelo animal natural para a mesma neoplasia em humanos (ALONSO et al., 2025), o que tem feito de sua investigação algo cada vez mais relevante na medicina veterinária. Baseado na literatura, de 2 a 4,5% dos tumores intra-cranianos são diagnosticados durante a necropsia, o que corrobora com esse estudo (SLOMA et al., 2015)..

Cães braquicefálicos são os mais acometidos (SONG et al., 2018), corroborando com o caso relatado nesse estudo. Ao que concerne os estudos epidemiológicos, parece haver predileção entre as fêmeas (55%), com idade entre 5 anos (CHAVES et al., 2018), no entanto, conforme descreveram Magalhães et al. (2017), os machos são mais acometidos. Chaves et al. (2018) afirmaram que crises epiléticas, alteração comportamental e síndrome vestibular central são sinais clínicos comuns entre os pacientes com oligodendroglioma e Silva et al. (2014) referiram que os pacientes com esse tipo de câncer desenvolvem 3,6 vezes mais convulsões, quando comparados aos pacientes com outros tipos de tumores intra-cranianos, possivelmente por localizarem no mesencéfalo. No caso desse relato, o paciente só apresentou crises neuropáticas no dia de seu óbito, não tendo sido relatados históricos anteriores, mas de acordo com Dalek et al. (2016), as alterações de comportamento passam muitas vezes despercebidas pelos responsáveis. Segundo Heidner et al. (1991), o meningioma é um tipo de câncer que raramente causa manifestações clínicas neurológicas devido sua evolução mais lenta, entretanto, os autores desse estudo corroboram com Jose Lopez et al. (2021) que pelo fato do paciente não ter manifestado sinais clínicos anteriores, não significa que tenha havido uma evolução lenta, ao contrário, pode significar que o oligodendroglioma tenha avançado rapidamente causando a morte súbita do paciente, associada as manifestações neurológicas prévias. Quanto as localizações anatômicas do oligodendroglioma, esse fato parece estar associado ao seu comportamento, pois em 71% dos casos eles foram encontrados entre os hemisférios cerebrais, tálamo-cortical, tronco-encefálico e cerebelo (CHAVES et al., 2008; STURGES et al., 2008), diferentemente dos de grau III e anaplásicos que foram localizados principalmente nos lobos parietais (JOSE-LOPEZ et al.; 2021), o que corrobora com esse estudo, uma vez que tumor estava entre os lobos parietal e temporal, além de invadir o tálamo e hipocampo, corroborando com (KOEHLER et al., 2018) e atingir a medula espinhal, o que é observado em 3% dos casos (JOSE-LOPEZ et al., 2021). Essa extensão tumoral pode justificar os quadros de ataxia e diminuição da propriocepção (KOCH et al., 2011) observados horas antes do óbito. Embora os resultados do líquido cefalorraquidiano tenham sido inespecíficos para neoplasia, de acordo com Costa et al. (2009) em somente 10% dos pacientes com tumores

intracranianos é possível identificar células neoplásicas. A pleocitose é o principal achado em casos de processos inflamatórios cerebrais (JOSE-LOPEZ et al., 2021), que corroborou com esse trabalho em que se identificou leucocitose (200/ul), possivelmente como consequência inflamatória da presença tumoral. Já a dissociação albumino citológica, marcador geralmente observado em tumores cerebrais (JOSE-LOPEZ et al., 2021), não foi observada, uma vez que houve leucocitose e discreto aumento da proteína total (54,6 mg/dl). A imunohistoquímica com uso de anticorpos específicos possibilitou uma melhor caracterização da neoplasia, excluindo o diagnóstico diferencial de astrocitoma, entre outros tumores cerebrais (WITT et al., 2022). De acordo com a literatura (KOEHLER, et al, 2018), a forte marcação para Olig-2, a baixa marcação para GFAP e não marcação para proteína NSE são compatíveis com oligodendroglioma. Quanto ao indicador de proliferação celular Ki-67, em gliomas humanos seu aumento está associado à diminuição da sobrevida e a graus histológicos mais elevados e aos subtipos anaplásicos (TORP, 2002). Ainda não se tem bem estabelecido na medicina veterinária a correlação entre oligodendrogliomas e o Ki-67, entretanto, esse estudo demonstrou que o subtipo grau III pode não ter necessariamente uma elevada marcação do Ki-67. Um fato interessante é que embora 37% dos cães com tumores cerebrais submetidos a necropsia tinham outras neoplasias primárias localizadas em outros órgãos (CHAVES et al., 2018), nenhum deles foi diagnosticado com carcinoma neuroendócrino hepático, alvo desse estudo. Nesse estudo é interessante observar o surgimento ao mesmo tempo de duas neoplasias malignas distintas, o oligodendroglioma e o carcinóide hepático, uma realidade cada vez mais frequente na clínica e que pode ter sido impulsionada pelo aumento da expectativa de vida dos pets. Os tumores carcinóides hepáticos não costumam ser frequentes, acometendo 0,6 a 1,3% dos cães acima de 10 anos de idade (GIBSON et al., 2022) e entre os principais tipos histológicos estão os adenomas, carcinomas hepato-celulares e colangiocarcinomas, sendo o carcinóide hepático considerado raro (GIBSON et al., 2022; ISHIMATA et al., 2021). Esse tumor não se origina especificamente dos hepatócitos, mas de células do sistema neuroendócrino no parênquima hepático, da vesícula biliar, ou de células do trato gastrointestinal como duodeno e pâncreas exócrino, o que torna a sua condição ainda mais intrigante. Em 33% dos casos eles se manifestam em formação única, o que corrobora com esse trabalho, mas na sua maioria encontram-se formações disseminadas pelo parênquima hepático (ISHIMATA et al., 2021). Embora metástases em linfonodos sentinelas e peritônio sejam consideradas comuns (ISHIMATA et al., 2021), não foram visualizadas nesse estudo. A escassez de relatos sobre tratamento e prognóstico de oligodendroglioma e carcinóide hepático na medicina veterinária, pode ser justificada pela rápida evolução dessas doenças e morte precoce

dos pacientes, principalmente quando são observadas ao mesmo tempo. Esses fatos nos fazem compreender que o paciente foi submetido a reações neoplásicas intensas, que culminaram com sua morte súbita.

CONCLUSÃO

O oligodendroglioma é uma neoplasia com alta capacidade invasiva e na maioria dos casos seu diagnóstico é realizado durante a necropsia, tendo esse fato sido agravado pela presença de um outro tumor primário de origem neuroendócrina hepático que culminaram para o óbito do paciente em menos de 24 horas após o início dos sinais clínicos.

REFERÊNCIAS

- AMPHIMAQUE, B.; DURAND, A.; OEVERMANN, A.; VIDONDO, B.; SCHWEIZER, D. Grading of oligodendroglioma in dogs based on magnetic resonance Imaging. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 10: 36 (6), p.2104–2112., 2022.
- ALONSO, F. H.; PHAN, A.; O'CONNELL, K.; VASILATIS, D. M. Cytology and histology of a high-grade oligodendroglioma with embryonal features in a dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v.37 n.4, p.712– 715, 2025.
- COSTA, R. C. 2009. Neoplasias do sistema nervoso, p.412-427. In: DALECK R.C., NARDI A.B.; RODASKI, S. (Eds). **Oncologia em Cães e Gatos**. Roca, São Paulo.
- CHAVES, R. O.; FERANTI, J. P. S.; COPAT, B.; RIPPLINGER, A.; RAQUELI, T. F.; KOMMERS, G. D.; FIGHERA, R. A.; MAZZANTI, A. Neoplasias encefálicas em 40 cães: aspectos clínico-epidemiológicos e patológicos. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v.38, n.4, p.734-740, 2018.
- DALEK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. GEN | Grupo Editorial Nacional, Rio de Janeiro, 2ed., p.865-880, 2016.
- HEIDNER, G. L.; KORNEGAY, J. N.; PAGE, R. L.; DODGE, R. K.; THRALL, D. E. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.5, n.4, p.219-226. 1991. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.1991.tb00952.x>.
- GIBSON, E. A.; GOLDMAN, R. E.; WILLIAM, T. N. Culp Comparative Oncology: Management of Hepatic Neoplasia in Humans and Dogs. **Veterinary Science**. v.9, p.489, 2022.
- GUT, P.; CZARNYWOJTEK, A.; FISCHBACH, J. Chromogranin A – Unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. **Archives of Medicine Science**. v.12, n.1, p.1-9, 2016. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.57577>.
- ICHIMATA, M.; NISHIYAMA, S.; MATSUYAMA, F.; FUKAZAWA, E.; HARADA, K.; KATAYAMA, R.; TOSHIMA, A.; KAGAWA, Y.; YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T. Long-term survival in a dog with primary hepatic neuroendocrine tumor treated with toceranib phosphate. **Journal of Veterinary Medicine Science**. v.3, n.10, p.1554-1558, 2021 doi: 10.1292/jvms.21-0254.
- JOHNSON, D.R., GUERRIN, J. B.; GIANNINNI C.; MORRIS, J.M.; ECKEL, L. J.; KAUFMANN, T. J. Updates to the WHO brain tumor classification system: what the radiologist needs to know. **Radiographics**. v.37, 2017. p.2164-2180.
- JOSE-LOPEZ, R.; GUITIERREZ-QUINTANA, R.; DE LA FUENTE, C.; MANZANILLA, E. G.; SUNOL, A.; PI CASTRO, D.; ANOR, S.; SANCHEZ-MASIAN, D.; FERNANDEZ-FLORES, F.; RICCI, E.; MARIONI-HENRY, K.; MASCORT, J.; MATIASSEK, L.A.; MATIASSEK, K.; BRENNAN, P. M.; PUMAROLA, M. Clinical features, diagnosis, and survival analysis of dogs with glioma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.35, p.1902-1917, 2021.
- KOCH, M. W.; SÁNCHEZ, M. D.; LONG, S. Multifocal Oligodendroglioma in Three Dogs. **American Animal Hospital Association**, v.47, p.77- 85, 2011.
- KOEHLER, J. W.; MILLER, A. D.; MILLER, R.; PORTER, B.; ADALPE, K.; BECK, J.; BRAT, D.; CORNAX, I.; CORPS, K.; FRANK, C.; GIANNINI, C.; HORBINSKI, C.; HUSE, J. T.; O'SULLIVAN, M. G.; RISSI, D. R.; SIMPSON, M.; WOOLARD, K.; SHIH, J. H.; MAZCKO, C.; GILBERT, M.; LEBLANCK, A. K. A revised diagnostic classification of canine glioma: towards validation of the canine glioma patient as a naturally occurring preclinical model for human glioma. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**. v.77, n.11, p.1039-1054, 2018.
- LOUIS, D. N.; OHGAKI, H.; WIESTLER, O.D.; CAVENEE, W.K.; BURGER, P.C.; JOUVET, A.; SCHEITHAUER, B.W.; KLEIHUES, P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathology**. v.114, p.97-109, 2007.
- MAGALHÃES, T.; NORTH, S.; QUEIROGA, F. Meningioma e glioma. Estudo epidemiológico em 32 cães. **VRCC Veterinary Referrals**, 2017.
- MERICKEL, J. L.; PLUHAR, J. L.; PLUHAR, E.; RENDALHL A.; O'SULLIVAN, G. M.; Prognostic histopathologic features of canine glial tumors. **Veterinary Pathology**. v.58, p.945–951, 2021. DOI: 10.1177/03009858211025795.
- MORRELL, C. N.; VOLK, M. V.; MANKOWSKY, J. L. A carcinoid tumor in the gallbladder of a dog. **Veterinary Pathology**, v.39, p.756-758, 2002.
- MORGAN, E; O'CONNELL, K.; THOMSON, M.; BOYD, S; SANDY, J. Carcinoma neuroendócrino

hepático primário tratado com doxorubicina e ciclofosfamida em um cão. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v.55, e55305, 2019. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6887.

PATNAIK, A. K.; NEWMANN, S. J.; SCASE T.; ERLANDSON, R. A.; ANTONESCU, C.; CRAFT, D.; BERGMAN, P. J. Carcinoma neuroendócrino hepático canino: um estudo imuno-histoquímico e de microscopia eletrônica. **Veterinary Pathology**. v.42, p.140-146, 2005. doi: 10.1354/vp.42-2-140.

RUFFIN, C. J.; BURGE, R.; JENNINGS, R. N.; HOSTNIK, E. T.; SELMIC, L. E. Long-term survival of a cat diagnosed with primary hepatic neuroendocrine carcinoma treated with surgical resection and several adjuvant chemotherapies. **Veterinary Records Case Reports**. 12, e. 798, p.1-6, 2024. DOI: 10.1002/vrc2.798

SILVA, P. D. G.; NARDOTTO, J. R. B.; FILGUEIRAS, R. R., MORTARI, A. C. Neoplasias intracranianas primárias em cães. **Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação**. v.12, n.40, p.182-188, 2014.

SLOMA, E. A.; CRENETI, C. T.; ERB, H. N.; MILLER, A. D. Characterization of inflammatory changes associated with canine oligodendroglioma. **Journal of Comparative Pathology**. v.153, p.92-100, 2015. DOI: 10.1016/j.jcpa.2015.05.003.

SONG, R. B.; VITE, C. H.; BRADLEY, C. W.; CROSS, C. W. Postmortem evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.27, p.1143-1152, 2013.

STURGES, B. K.; DICKINSON, P. J.; BOLLEN, P. D.; KOBLIK, P. D.; KASS, P. H.; KORTZ, G. D.; VERNAU, K. M.; KNIPE, M. F.; LECOUEUR, R. A.; HIGGINS, R. J. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. v.22, n.3, p.586-595, 2008. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.00042.x>.

TORP, S. H. Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. **Clinical Neuropathology**. v.21, n.6, p.252-257, 2002.

WITT, A.; LEWIS, M.; SCHOEMAN, J. P. Choroid plexus carcinoma in a dog—Case report. **Veterinary Records Case Reports**. v.403, n.10, p.1-8, 2022. doi: 10.1002/vrc2.403.