UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

Programa de Pós-Graduação em Veterinária

Tese

DETERMINAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS PARA TUMORES MAMÁRIOS CANINOS

Thomas Normanton Guim

Pelotas, 2011

THOMAS NORMANTON GUIM

DETERMINAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS PARA TUMORES MAMÁRIOS CANINOS

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências (área do conhecimento: Patologia Animal).

Orientadora: Profª Drª Cristina Gevehr Fernandes
Co-Orientadora: Profª Drª Josiane Bonel Raposo

Pelotas, 2011

Dados de catalogação na fonte:
(Marlene Cravo Castillo – CRB-10/744)

G963d Guim, Thomas Normanton

Determinação de fatores prognósticos para tumores mamários caninos / Thomas Normanton Guim; orientador Cristina Gevehr Fernandes; co-orientador Josiane Bonel Raposo. Pelotas, 2011. - 99f. : il. - Tese (Doutorado em Patologia Animal) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Faculdade de Veterinária. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2011.

1. Prognóstico 2.Tumores mamários 3.Sobrevida 4.Cães I Fernandes, Cristina Gevehr (orientador) II. Título.

CDD 636.0897

Banca examinadora:

Prof[a] Dra. Cristina Gevehr Fernandes (presidente)

Prof[a] Dra. Gilma Santos Trindade

Prof[a] Dra. Fabiane Borelli Grecco

Prof[o] Dr. Luiz Filipe Damé Schuch

Prof[a] Dra. Josiane Bonel Raposo (suplente)

Dedicatória

Aos animais que padecem de câncer.

Agradecimentos

A Deus, que ilumina meus caminhos;

Aos meus queridos pais, pelo incentivo e por proporcionarem as condições para que eu chegasse até aqui;

Às minhas irmãs Thaís e Tainã, pela confiança, apoio e admiração;

À minha amada Camila, pelo imenso carinho, amor, atenção, apoio, admiração e cumplicidade durante todo o período de estudo e confecção deste trabalho;

Às professoras Cristina Gevehr Fernandes e Josiane Bonel Raposo, pelos ensinamentos e por acreditarem no meu trabalho e potencial;

Ao professor Luiz Filipe Damé Schuch, pelo apoio incondicional nas análises estatísticas;

Aos colegas, amigos, professores e funcionários do Departamento de Patologia e do LRD, pelos agradáveis momentos no ambiente de trabalho;

Aos colegas, amigos e professores do Hospital Veterinário e clínicas veterinárias particulares, que contribuíram para o fornecimento dos dados e amostras deste estudo;

À Universidade Federal de Pelotas, por oferecer ensino de qualidade.

Muito Obrigado!

“Crescer pelo gosto de crescer é a ideologia da célula cancerígena.”

Edward Abbey

RESUMO

GUIM, Thomas Normanton, **Determinação de fatores prognósticos para tumores mamários caninos**, 2011, 99f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Os neoplasmas mamários são os tumores que mais acometem as cadelas e representam um problema de grande impacto em medicina veterinária, uma vez que, quando malignos, implicam em alto índice de mortalidade, devido à recorrência tumoral ou metástases. O presente trabalho teve como objetivo avaliar fatores prognósticos de baixo custo e fácil realização na rotina diagnóstica, capazes de predizer o comportamento biológico desses tumores. As amostras foram coletadas de 114 cadelas submetidas à exérese cirúrgica de neoplasmas mamários no período de 2004 a 2008, acompanhadas durante um período de dois anos após a terapia. Não foram incluídos neste estudo animais que apresentavam metástases distantes no momento do diagnóstico. Informações relativas à realização de ovariohisterectomia concomitante à remoção do neoplasma, ocorrência de recidiva, tempo de evolução do tumor, idade e porte dos animais foram obtidas através de fichas padrão de encaminhamento de tumores. As amostras após fixadas em formol a 10% foram mensuradas, tiveram suas margens de interesse identificadas com tinta nanquim e foram clivadas sistematicamente de forma que a peça cirúrgica fosse avaliada de forma completa. Cortes histológicos foram obtidos, corados com hematoxilina-eosina e avaliados em microscopia de luz. Os parâmetros avaliados foram: tipo histológico, graduação histológica, estágio histológico, invasão para tecidos adjacentes, presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos ou linfáticos, índice mitótico e status das margens cirúrgicas. As variáveis avaliadas foram comparadas entre si e com o tempo de sobrevida pós-cirúrgica dos animais. Para avaliação da sobrevida foi utilizado teste de log-rank e para avaliação das variáveis entre si foi utilizado teste de Kruskall-Wallis. Os resultados foram apresentados através de curvas de estimativa de sobrevida de Kaplan-Maier. Os valores foram estatisticamente significativos quando $p<0,05$. As seguintes variáveis foram significativamente associadas com sobrevida: idade no momento do diagnóstico ($p=0,004$), tamanho do neoplasma ($p<0,000$), tipo histológico, graduação histológica ($p=0,000$), estágio histológico ($p<0,000$), invasão para tecidos adjacentes ($p=0,033$), presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos ou linfáticos ($p=0,000$), índice mitótico ($p=0,006$) e recidiva ou ocorrência de novos tumores ($p=0,034$). Porte dos animais ($p=0,591$), realização de ovariohisterectomia concomitante a exérese cirúrgica ($p=0,74$), tempo de evolução tumoral ($p=0,3$) e status das margens cirúrgicas ($p=0,369$) não apresentaram significância prognóstica. Adicionalmente, houve correlação estatística significativa entre as seguintes variáveis: tamanho do neoplasma com graduação histológica ($p<0,000$), estágio histológico ($p=0,008$) e índice mitótico ($p=0,002$); graduação histológica com tipo e estágio histológico (ambos $p<0,000$); e estágio histológico com tipo histológico e índice mitótico (ambos $p<0,000$). As variáveis estudadas associadas significativamente com sobrevida pós-cirúrgica foram úteis na determinação do prognóstico dos animais. Houve um aumento de características que indicam malignidade conforme aumenta o tamanho dos neoplasmas. Os fatores avaliados possuem baixo custo e podem ser realizados

com relativa rapidez, devendo ser empregados de forma rotineira por patologistas veterinários, auxiliando clínicos e cirurgiões nas decisões terapêuticas para os animais portadores.

Palavras-chave: prognóstico. tumores mamários. sobrevida. cães.

ABSTRACT

GUIM, Thomas Normanton, **Determination of prognostic factors for canine mammary tumors**, 2011, 99f. Thesis (PhD) - Programa de Pós Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

The mammary neoplasms are tumors that most affect bitches and represent a problem of great impact in veterinary medicine. Malignant tumors are associated to high mortality due to tumor recurrence or metastasis. This study aimed to evaluate prognostic factors of low cost and easy to perform diagnostic routines, capable of predicting the biological behavior of these tumors. The samples were collected from 114 bitches submitted surgical excision of mammary neoplasms from 2004 to 2008. The patients followed over a period of two years after therapy. This study did not include animals that had distant metastasis at diagnosis. Information regarding to ovariohysterectomy concurrent with the removal of the neoplasm, recurrences, time of observation of the tumor, age and weight of the animals were obtained through standard protocols for submission of tumors. The samples were fixed in 10% formalin, measured, the margins of interest identified with India ink and were systematically cleaved allowing full evaluation of the specimen. Histological sections were stained with hematoxylin-eosin and evaluated under light microscopy. The dependent variables evaluated were: histologic type, histologic grading, histological stage, invasion to adjacent tissues, neoplastic emboli in blood or lymphatic vessels, mitotic index and status of surgical margins. The variables were compared among themselves and with the survival time of postoperative animals. Survival evaluation was used log-rank test and evaluation of the variables between them was used Kruskall-Wallis. The results were presented by estimating survival curves using the Kaplan-Maier method. The values were statistically significant when $p<0.05$. The following variables were significantly associated with survival: age at diagnosis ($p=0.004$), size of tumor ($p<0.000$), histological type, histological grade ($p=0.000$), histological stage ($p<0.000$), invasion to adjacent tissues ($p=0.033$), presence of neoplastic emboli in blood or lymphatic vessels ($p=0.000$), mitotic index ($p=0.006$) and recurrence ($p=0.034$). Sized animals ($p=0.591$), ovariohysterectomy concurrent surgical excision ($p=0.74$), time observation of the tumor ($p=0.3$) and surgical margin status ($p=0.369$) showed no prognostic significance. Additionally, there was significant statistical correlation between the following variables: size of tumor with histological grade ($p<0.000$), histological stage ($p=0.008$) and mitotic index ($p=0.002$); histological grading with histological type and histological stage (both $P<0.000$); and histological stage with histological type and mitotic index (both $p<0.000$). The variables significantly associated with survival were helpful in determining the prognosis of the animals. There was an increase of characteristics that indicate malignancy with increasing the size of tumors. The evaluated factors are inexpensive and can be done relatively quickly. They should be used routinely by veterinary pathologists, can help clinicians and surgeons in therapeutic decisions for carrier animals.

Key words: prognosis. mammary tumors. survival. dogs.

Lista de Figuras

Figura 1 - Identificação das margens cirúrgicas e processamento da amostra. **A)** Cadeia mamária proveniente de mastectomia bilateral; fio cirúrgico identificando a borda cranial (seta). **B)** Cadeia mamária com as margens de interesse pintadas com tinta nanquim de cor preta; **C)** Corte sequencial da amostra, permitindo análise completa de todos os segmentos e tumores presentes na cadeia mamária. 44

Figura 2 - Sistema de graduação histológica para carcinomas mamários de mulheres proposto por Elston e Ellis (1991). 45

Figura 3 - Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos num período de vinte e quatro meses após a exérese cirúrgica, censuradas as mortes não relacionadas à doença neoplásica. 51

Figura 4 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à idade no momento do diagnóstico (1=animais com até nove anos de idade e 2= animais com mais de nove anos de idade). 53

Figura 5 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tamanho do neoplasma (1=tumores T1: 0 a 3cm; 2=tumores T2: 3 a 5 cm; 3=tumores T3: maior que 5 cm) 54

Figura 6 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tipo histológico (1=carcinoma complexo; 2=carcinoma em tumor misto; 3=carcinoma tubulopapilar; 4=carcinoma sólido; 5=carcinoma anaplásico; 6=carcinossarcoma). 56

Figura 7 – Tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos de cadelas. **A)** Carcinoma complexo: células epiteliais malignas e intensa proliferação mioepitelial; **B)** Carcinoma tubulopapilar: proliferação de células epiteliais pleomórficas dispostas em padrão tubular; **C)** Carcinoma sólido: células epiteliais pleomórficas dispostas em tapete com áreas centrais de necrose; **D)** Carcinoma anaplásico: células pleomórficas individuais e em grupos, sem um arranjo definido. Há intensa reação desmoplásica e infiltrado inflamatório mononuclear; **E)** Carcinoma em tumor misto: células epiteliais bem diferenciadas e ninhos de células epiteliais pleomórficas com pouca formação tubular adjacente à área de cartilagem benigna; **F)** Componente mesenquimal cartilaginoso de carcinossarcoma: celularidade intensa e pleomorfismo acentuado. 57

Figura 8 – Graus histológicos de carcinomas mamários caninos segundo sistema de classificação de Elston e Ellis (1991). **A)** Carcinoma grau I: formação tubular marcada (escore 1), células e núcleos uniformes em tamanho e forma (escore 1), baixo índice de mitoses (seta, escore 1); **B)** Carcinoma grau II: moderada formação tubular (escore 2), pleomorfismo moderado (escore 2), moderado índice de mitoses (setas, escore 2); **C)** Carcinoma grau III: nenhuma formação tubular (escore 3); pleomorfismo moderado (escore 2); alto índice de mitoses (setas, escore 3).....59

Figura 9 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de carcinomas mamários em relação à graduação histológica de malignidade proposta por Elston e Ellis, 1991 (1=neoplasmas grau I, 2=neoplasmas grau II; 3=neoplasmas grau III). 60

Figura 10 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao estágio histológico (1=estágio 0, sem invasão para tecidos adjacentes; 2=estagio 1, invasão para tecidos adjacentes; 3=estágio 2, presença de êmbolos neoplásicos

em vasos linfáticos ou sanguíneos, com ou sem invasão para tecidos adjacentes). 61

Figura 11 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação a invasão para tecidos adjacentes (1=neoplasmas não invasivos; 2=neoplasmas invasivos). 61

Figura 12 - Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à presença de êmbolos neoplásicos em linfáticos ou sanguíneos (1=neoplasmas sem êmbolos; 2=neoplasmas com êmbolos). 62

Figura 13 – Invasão para tecidos adjacentes e êmbolos neoplásicos em neoplasmas mamários caninos. **A)** Ninhos de células epiteliais anaplásicas invadindo tecido muscular; **B)** Ninhos de células epiteliais anaplásicas invadindo colágeno dermal; **C)** Presença de êmbolo de células epiteliais neoplásicas no interior de um vaso sanguíneo (seta); **D)** Vaso linfático repleto de células epiteliais neoplásicas; **E)** Tecido mamário normal adjacente a uma margem 62

Figura 14 - Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos (1=escore 1, índice mitótico baixo; 2=escore 2, índice mitótico moderado; 3=escore 3, índice mitótico alto). 63

Figura 15 - Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à recidiva ou ocorrência de novos tumores (1=sem recidiva ou ocorrência de novos tumores; 2=recidiva ou ocorrência de novos tumores). 64

Figura 16 Status das margens cirúrgicas – **A)** Margem cirúrgica livre de células neoplásicas; **B)** Margem cirúrgica comprometida por células epiteliais malignas.....65

Lista de tabelas

Tabela 1 - Resultados da análise univariada dos fatores estudados em relação à sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos acompanhadas por um período de dois anos após a exérese cirúrgica. 52

Tabela 2 - Distribuição dos diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos caninos e sua relação com a sobrevida por um período de dois anos após a terapia cirúrgica.....55

Tabela 3 - Distribuição dos diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários caninos, número e causa das mortes ocorridas em cada grupo, num período de dois anos após a terapia cirúrgica.....55

Tabela 4 - Distribuição da graduação histológica entre os diferentes tipos histológicos de carcinomas mamários de cadelas acompanhadas por dois anos após a terapia cirúrgica.....58

Lista de abreviaturas e siglas

AgNORs: regiões organizadoras nucleolares argirofílicas

CGA: campo de grande aumento

HE: coloração de hematoxilina e eosina

OH: ovariohisterectomia

OMS: Organização Mundial da Saúde

UFPel: Universidade Federal de Pelotas

Sumário

Resumo **7**
Abstract **9**
Lista de figuras **10**
Lista de tabelas **13**
Lista de abreviaturas e siglas **14**
Sumário **15**
1. Introdução **17**
2. Revisão de literatura **20**
2.1. Neoplasmas mamários em cadelas 20
2.2. Fatores prognósticos em neoplasmas mamários caninos 23
2.2.1. Fatores relacionados aos hospedeiros e fatores hormonais 25
2.2.2. Tamanho do neoplasma 27
2.2.3. Tipo histológico 28
2.2.4. Graduação histológica 33
2.2.5. Estágio histológico ou grau de invasão 34
2.2.6. Margens cirúrgicas 36
2.2.7. Fatores prognósticos de proliferação celular 38
2.2.7.1. Índice mitótico 38
3. Metodologia **41**
3.1. Obtenção das amostras 41
3.2. Avaliação de fatores relacionados aos hospedeiros 41
3.3. Avaliação do tamanho dos tumores 42
3.4. Fixação, identificação das margens cirúrgicas e clivagem das amostras 42
3.5. Avaliação histopatológica 43
3.5.1. Tipo histológico 43
3.5.2. Graduação histológica 45
3.5.3. Estágio histológico ou grau de invasão 46
3.5.4. Índice mitótico 46
3.5.5. Avaliação das margens cirúrgicas 47
3.6. Recidiva ou ocorrência de novos tumores 47
3.7. Avaliação da sobrevida 48
3.8. Análise estatística 48

4. Resultados 50
5. Discussão..... 66
6. Conclusões 77
Referências 78
Anexo 90
Apêndice..... 92

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, têm se verificado um aumento considerável da prevalência do câncer em cães, o qual é considerado por alguns autores como a maior causa de morte nesta espécie (BRONSON, 1982; WITHROW, 2007). Os neoplasmas mamários são os tumores que mais acometem as cadelas e representam um problema de grande impacto em medicina veterinária, visto que, quando malignos, implicam em alto índice de mortalidade, devido à recorrência tumoral ou ocorrência de metástases (MOULTON, 1990; MISDORP, 2002).

Devido à grande variabilidade de comportamento biológico apresentado pelos tumores mamários caninos, há um esforço crescente na busca de novos fatores prognósticos, capazes de predizer a evolução da doença (QUEIROGA; LOPES, 2002; DAGLI, 2008). Dessa forma, torna-se possível a adoção de condutas terapêuticas mais adequadas, bem como o desenvolvimento de novas modalidades de tratamento, proporcionando maiores taxas de cura, maior longevidade e melhor qualidade de vida. Adicionalmente, parte dos resultados obtidos em estudos veterinários talvez possa ser extrapolado para a medicina humana, uma vez que cadelas são consideradas modelos biológicos para o estudo comparativo do câncer mamário na mulher (SORENMO, 2003; ZUCCARI et al., 2008).

A avaliação anatomopatológica de um neoplasma providencia informações importantes em relação à natureza do tumor, seu tipo histológico, extensão da lesão, além de outros critérios histomorfológicos que possuem valor prognóstico e podem auxiliar no entendimento do seu comportamento biológico. Fatores como tamanho do neoplasma, graduação histológica, envolvimento neoplásico de linfonodos, invasividade, presença de êmbolos neoplásicos e atividade mitótica são amplamente utilizados na avaliação do

câncer de mama de mulheres e ultimamente eles vêm sendo empregados em medicina veterinária (MISDORP, 2002).

A determinação da cinética celular é um campo de interesse crescente na oncologia moderna. O índice de proliferação tumoral tem se revelado de valor prognóstico em alguns tipos de neoplasmas que acometem caninos e humanos, incluindo neoplasmas mamários (BOSTOCK; MORIART; CROCKER, 1992, LÖHR et al., 1997; SARLI et al., 2002). Diferentes métodos têm sido desenvolvidos nos últimos anos para avaliação da proliferação celular, incluindo morfometria, citometria de fluxo, quantificação de regiões organizadoras nucleolares argirofílicas (AGNORs) e marcadores imunoistoquímicos, entretanto, muitas vezes são limitados por aspectos técnicos e/ou econômicos. Nesse sentido, a contagem de figuras mitóticas continua sendo o mais tradicional e simples método para estimar a proliferação celular do câncer de mama em humanos, no entanto, ainda são escassos os trabalhos que avaliam esse método como ferramenta prognóstica em neoplasias mamárias de cadelas (DUTRA et al., 2008).

Nesse contexto, este trabalho tem como objetivo geral a determinação de fatores prognósticos de baixo custo e fácil realização na rotina diagnóstica veterinária, visando a qualificação do diagnóstico histopatológico e a avaliação do comportamento biológico dos diferentes tipos de tumores mamários caninos.

Adicionalmente, este trabalho tem os seguintes objetivos específicos:

1) Avaliar o valor prognóstico de fatores relacionados ao hospedeiro como idade e porte dos animais, realização de ovariohisterectomia no momento da terapia cirúrgica e tempo de evolução tumoral.
2) Avaliar o valor prognóstico de fatores patológicos como tamanho do neoplasma, tipo histológico, estágio histológico, invasão para tecidos adjacentes, presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos ou linfáticos e recidiva em neoplasmas mamários caninos.
3) Avaliar o valor prognóstico da utilização de um método de graduação histológica preconizado para humanos por Elston e Ellis (1991) em carcinomas mamários de cadelas.

4) Avaliar o cromprometimento das margens cirúrgicas e estabelecer sua relação entre invasividade, recidiva e sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários.

5) Avaliar o valor prognóstico da contagem mitótica em tumores mamários de caninos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Neoplasmas mamários em cadelas

Dentre todos os tumores que acometem os cães, os neoplasmas mamários, depois dos cutâneos, são os mais comumente encontrados. Cerca da metade dos neoplasmas que acometem cadelas são da glândula mamária e encontram-se descritos em todo mundo, não havendo incidências diferentes em locais geograficamente distintos (QUEIROGA; LOPES, 2002).

As cadelas acometidas geralmente não foram castradas e são idosas, com média de 9 a 11 anos de idade (SORENMO, 2003). Algumas raças parecem apresentar maior risco de desenvolvimento de tumores mamários, porém, esses dados variam entre os diversos estudos. Poodle, Cocker Spaniel, Setter, Pointer, Pastor Alemão, Maltês, Yorkshire e Dachsunds têm sido reportados por apresentarem aumento da incidência de tumores mamários em vários estudos (CHANG et al., 2005; KURZMAN; GILBERTSON, 1986; YAMAGAMI et al.; 1996). Acredita-se que este fato possa estar relacionado a um componente genético, no entanto, uma mutação genética comum não foi identificada em cadelas com tumores mamários (SORENMO, 2003). Adicionalmente, um estudo demonstrou que animais de raças grandes apresentaram maior número de tumores malignos em relação a cães de raças pequenas (ITOH et al., 2005).

A aparência clínica dos tumores mamários em cadelas varia amplamente. Tumores mamários caninos são caracterizados como nódulos únicos ou múltiplos que podem estar associados com o teto ou com o próprio tecido glandular mamário (WITHROW; MACEWEN, 1996). De uma maneira geral, apresentam-se como nódulos de diferentes tamanhos, ulcerados ou não, firmes a endurecidos, diferindo da consistência mole do parênquima normal. As bordas do tumor geralmente são circunscritas quando ocorre crescimento

expansivo, enquanto que margens pouco definidas são características de tumores com crescimento invasivo, muitas vezes invadindo tecidos adjacentes, fáscia e pele, sugerindo um quadro de malignidade (BRODEY; GOLDSCHMIDT; ROSZEL, 1983).

Sinais evidentes de malignidade como aderência a tecidos adjacentes, ulceração da pele e envolvimento metastático de linfonodos regionais, sugerem ao clínico um estado avançado da doença e, consequentemente, um prognóstico desfavorável. Atualmente, devido a um maior vínculo afetivo dos proprietários com seus animais de estimação e maior conscientização por parte dos profissionais em relação à importância do tratamento precoce, discretas alterações na glândula mamária estão sendo detectadas antes de qualquer manifestação clínica e visual (ITOH et al., 2005). Nesta situação, o clínico encontra maior dificuldade para predizer o comportamento biológico destes neoplasmas (HELLMÉN et al., 1993; PEREZ-ALENZA et al., 2000).

As cadelas possuem cinco pares de glândula mamária (SILVER, 1966), no entanto, 60% de todos os tumores mamários ocorrem nas mamas inguinais. A razão desta ocorrência é desconhecida, podendo estar relacionada ao maior volume destas glândulas e com as correspondentes alterações proliferativas em resposta aos estrógenos (MOULTON, 1990; QUEIROGA; LOPES, 2002). A localização não tem apresentado relação com o prognóstico (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999; CHANG et al., 2005; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974).

Neoplasmas mamários caninos são claramente hormônio dependentes (SILVA; SERAKIDES; CASSALI, 2004). Receptores de estrógeno e progesterona têm sido identificados em tecido mamário normal, tanto em neoplasmas benignos como em carcinomas (CASSALI et al., 2001; MOULTON, 1990). Geralmente, em neoplasias com maior grau de malignidade, a expressão dos genes que codificam os receptores desses hormônios pode estar diminuída (PELETEIRO, 1994). Existe evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas, sendo que o índice de risco varia entre cadelas castradas e não castradas e depende ainda da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada (FONSECA; DALECK, 2000). A ovariohisterectomia precoce demonstrou um efeito protetor para o

desenvolvimento de neoplasmas mamários. O risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários em cadelas castradas antes do primeiro cio é de 0,05%, aumenta para 8% após o primeiro cio e após o segundo cio poderá aumentar para 26% (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007; MORRIS et al., 1998).

O diagnóstico inicial de neoplasia mamária é realizado com base na idade, histórico reprodutivo e sinais clínicos, como a presença de massa mamária e aumento de volume de linfonodos regionais. Sinais sistêmicos podem ocorrer devido à presença de metástases (CAVALCANTI; CASSALI, 2006). O diagnóstico definitivo é realizado através de exame histopatológico da biópsia cirúrgica, tipicamente uma biópsia excisional. Radiografia torácica e aspirados com agulha fina dos linfonodos regionais são importantes na avaliação de possíveis lesões metastáticas (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007; LANGENBACH et al., 2001; SORENMO, 2003).

Todas as neoplasias malignas da glândula mamária possuem potencial metastático. Em geral, tumores epiteliais malignos produzem metástases pela via linfática para linfonodos regionais e pulmões, enquanto que tumores mesenquimais produzem metástases pela via hematógena diretamente para os pulmões (SORENMO, 2003). A severidade dos sinais clínicos decorrentes das metástases está na dependência de sua extensão e localização. Os sinais mais comumente observados são dispnéia, tosse, claudicação, edema de membros, fraqueza, perda de peso e letargia. Com menor freqüência, as lesões metastáticas podem atingir o rim, o fígado, o baço, a pele, as glândulas adrenais, o encéfalo, a medula espinhal, os olhos e o esqueleto (MISDORP, 2002; PELETEIRO, 1994; PEREZ-ALENZA et al., 2000).

A cirurgia é considerada a terapia de escolha para os neoplasmas mamários, a menos que haja evidência de metástase pulmonar. Somente a cirurgia, sem outra terapia adjuvante, é curativa na grande maioria dos casos (BOSTOCK, 1975, 1986). Várias técnicas têm sido empregadas: nodulectomia e mastectomias simples, regional, unilateral e bilateral (LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007; NOVOSAD, 2003). Estudos baseados nas taxas de recorrência, metástase e sobrevida dos animais demonstraram que a realização da cirurgia radical não apresenta vantagens em relação à excisão simples. A meta do procedimento adotado é a remoção do tumor por um

procedimento simples, mas não significa que a ressecção incompleta seja aceitável (ALLEN; MAHAFFEY, 1989; CHANG et al. 2005; MISDORP; HART, 1979b; WITHROW; MACEWEN, 1996). Para tanto, o uso de técnicas para avaliação de margens cirúrgicas tem sido utilizadas (DERNELL; WITHROW, 1998; ROCHAT et al., 1992). Adicionalmente, a remoção cirúrgica de linfonodos reconhecidamente positivos não demonstrou influência prognóstica positiva na sobrevida destes animais (ALLEN; MAHAFFEY, 1989). A quimioterapia é citada na literatura como uma opção de terapia adjuvante, mas os custos são elevados e os resultados obtidos ainda são controversos. A radioterapia, apesar de apresentar algumas indicações no tratamento dos tumores mamários caninos, não é um procedimento de rotina realizado no Brasil (CAVALCANTI; CASSALI, 2006; KARAYANNOPOULOU et al., 2001; LANA; RUTTEMAN; WITHROW, 2007).

2.2. Fatores prognósticos em neoplasmas mamários caninos

Ao longo dos anos, dados epidemiológicos, clínicos e patológicos têm sido utilizados como parâmetros para avaliação prognóstica de cadelas e mulheres portadoras de neoplasmas mamários (HELLMÉN et al., 1993; MISDORP; HART, 1976; PEREZ ALENZA et al., 1997; QUEIROGA; LOPES, 2002).

Um fator prognóstico pode ser definido como sendo uma ou mais características clínicas, patológicas e biológicas dos indivíduos e de seus neoplasmas, que permitem prever a evolução clínica e o tempo de sobrevida do paciente, sem que o mesmo tenha sido submetido a terapias adicionais e adjuvantes após a cirurgia inicial (ALLRED et al., 1998; CAVALCANTI; CASSALI, 2006). Para tanto, muitas informações podem ser obtidas através da definição de grupos de pacientes com um padrão distinto de sobrevida (KURZMAN; GILBERTSON, 1986).

Devido à incidência crescente e a complexidade na evolução clínica dos tumores mamários caninos, a determinação de indicadores prognósticos torna-se fundamental, uma vez que auxiliam na compreensão do comportamento biológico e na escolha da melhor conduta terapêutica. Em medicina humana e

veterinária, a avaliação prognóstica é muitas vezes difícil, uma vez que o comportamento biológico destes neoplasmas varia consideravelmente. Assim, observa-se um esforço crescente, tanto na área clínica como patológica, na determinação de fatores capazes de predizer a evolução desses tumores (MISDORP, 2002).

Atualmente, com o avanço da biologia molecular, várias técnicas têm sido desenvolvidas no sentido de aprimorar a avaliação prognóstica. A técnica da imunoistoquímica é muito utilizada e tem providenciado informações valiosas em relação à histogênese, diagnóstico e prognóstico das neoplasias em geral (MISDORP, 2002; ZUCCARI et al., 2008). Em tumores mamários caninos, alguns estudos envolvendo esta técnica tem demonstrado a aplicabilidade de vários marcadores tumorais como potenciais fatores prognósticos, através da determinação da taxa de proliferação celular (MIB-1 e Ki-67), identificação de receptores hormonais (estrogênio e progesterona), marcadores de angiogênese tumoral (CD31, CD34), produtos de proto-oncogenes (cerbB-2) e de genes supressores tumorais (p53, BRCA-1). No entanto, devido ao alto custo e das limitações técnicas encontradas para sua realização, sua utilização na rotina veterinária ainda é restrita (MISDORP, 2002).

Além dos fatores clínicos e patológicos, fatores hormonais e aqueles relacionados aos hospedeiros também apresentam importância prognóstica (PHILIBERT et al., 2003). Dentre os mais estudados estão a idade do paciente no momento do diagnóstico, o tempo de evolução do tumor até a terapia cirúrgica, a obesidade, o uso de contraceptivos hormonais e o status reprodutivo (SORENMO, 2003).

A determinação das características anatomopatológicas clássicas dos neoplasmas mamários proporciona, de forma rápida e acessível, informações importantes à respeito do prognóstico. Em medicina veterinária e humana, características tradicionais como o tamanho do tumor, o envolvimento de linfonodos regionais, o grau de diferenciação nuclear, o tipo e o grau histológico são consideradas ferramentas prognósticas importantes na avaliação do câncer mamário (MISDORP, 2002).

A avaliação da cinética celular é uma área de muito interesse na oncologia moderna. O estudo dos parâmetros que refletem as fases do ciclo celular das células neoplásicas tem-se demonstrado útil na avaliação do comportamento biológico dos tumores. A quantificação das figuras mitóticas, a citometria de fluxo de DNA, a radiomarcação de nucleotídeos, a quantificação das AgNORs e a mensuração dos antígenos associados à proliferação celular (MIB-1, Ki-67 e PCNA), são as técnicas frequentemente utilizadas, entretanto, nem todas são aplicáveis à tecidos fixados em formol e embebidos em parafina (MADEWEL, 2001; SARLI et al., 2002).

2.2.1. Fatores relacionados ao hospedeiro e fatores hormonais

Tumores mamários caninos são relatados por acometer animais de meia idade a idosos, entretanto, o valor prognóstico da idade no momento do diagnóstico ainda é controverso. Em humanos, a idade influencia fortemente a sobrevida de mulheres acometidas por câncer mamário (HOST, LUND, 1986). Ao contrário, a grande maioria dos estudos veterinários relata que a idade avançada no momento do diagnóstico não interferiu na sobrevida dos animais acometidos (KURZMAN; GILBERTSON, 1986; MISDORP; HART, 1976; PHILIBERT et al., 2003; QUEIROGA; LOPES, 2002; SONTAS et al., 2009). No entanto, outros pesquisadores encontraram significância prognóstica para idade no momento da mastectomia (HELLMÉN et al., 1993; PÉREZ-ALENZA et al., 1997).

O tempo decorrido entre a observação inicial de um tumor e a cirurgia de exérese neoplásica é um parâmetro que vem sendo estudado por alguns pesquisadores no sentido de demonstrar sua significância prognóstica. Longo tempo de observação pode promover aumento do tumor e aumentar o risco de metástases distantes ou para linfonodos regionais (CHANG et al., 2005). A maioria dos autores não achou relação estatística positiva desta variável em relação à sobrevida (BOSTOCK, 1975; CHANG et al., 2005, ELSE; HANNANT, 1979; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; MISDORP; HART, 1976; SONTAS et al., 2009), no entanto, Chang et al. (2005) encontraram relação

estatisticamente significativa entre tempo de observação e metástases para linfonodos regionais.

Em relação ao status reprodutivo, é claro o papel preventivo da ovariohisterectomia precoce no desenvolvimento de tumores mamários em cadelas, entretanto, o efeito do benefício terapêutico da realização deste procedimento no momento da mastectomia tem sido objeto de controvérsia durante anos. A maioria dos autores relata que a realização desses procedimentos combinados não interfere no tempo de sobrevida, ocorrência de metástases e recorrência nos animais acometidos (ALLEN; MAHAFFEY, 1989; CHANG et al., 2005; BRODEY; GOLDSCHMIDT; ROSZEL, 1983; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; MORRIS et al., 1998; PHILIBERT et al., 2003). No entanto, Sorenmo, Shofer e Goldschmidt (2000) relataram que cadelas castradas até dois anos antes da ressecção do neoplasma mamário apresentaram maior tempo de sobrevida comparadas àquelas que não foram castradas ou foram castradas num período maior que dois anos antes da ressecção cirúrgica tumoral.

Tratamento com contraceptivos hormonais aumenta o risco de desenvolvimento de tumores mamários (SORENMO, 2003). Existem na literatura informações conflitantes sobre o fato de tumores induzidos por progestinas serem do tipo benigno, maligno ou ambos. Estudos prévios relataram que cães tratados com progestinas desenvolvem predominantemente tumores benignos ou apresentam risco ligeiramente superior de desenvolver todos os tipos de tumores, benignos ou malignos (BRIGGS, 1980; GILES et al., 1978). No entanto, um estudo posterior desenvolvido por Stovring, Moe e Glattre (1997) demonstrou que 91% das cadelas com tumores da glândula mamária que haviam sido tratados com progestinas tiveram tumores malignos. Adicionalmente, Hellmén et al. (1993) não encontraram diferença na sobrevida pós cirúrgica de animais portadores de tumores mamários previamente tratados ou não com hormônios contraceptivos.

2.2.2. Tamanho do neoplasma

Durante o exame clínico de animais com doença neoplásica, uma série de informações pode ser obtida para o estabelecimento do diagnóstico, prognóstico e estabelecimento de medidas terapêuticas a serem adotadas (CAVALCANTI; CASSALI, 2006). Para tanto, foi proposto pela Organização Mundial de Saúde o sistema TNM de classificação para o estadiamento clínico de cadelas portadoras de neoplasmas mamários. Este sistema consiste em classificar o paciente em grupos por grau de aparente extensão da doença e considera como critérios de avaliação o tamanho da lesão primária (T), a extensão de sua disseminação para linfonodos regionais (N) e a presença de metástases distantes (M) (OWEN, 1980). Alguns pesquisadores demonstraram que a utilização do sistema TNM providencia informações importantes em relação à sobrevida dos animais acometidos. Nesses estudos, animais com doença avançada apresentaram pior prognóstico em relação aqueles em estágio inicial da doença (CHANG et al., 2005; YAMAGAMI et al., 1996).

O tamanho do neoplasma, avaliado de forma independente, é uma das ferramentas prognósticas mais valiosas para avaliação do câncer de mama em mulheres (ELSTON; ELLIS, 1991; FITZGIBBONS et al., 2000). Em tumores mamários de cadelas, a sua utilidade como fator prognóstico também foi demonstrada, entretanto, poucos clínicos tem utilizado esta ferramenta rotineiramente (BOSTOCK, 1986; FERREIRA et al., 2009; MISDORP; HART, 1976).

Pelo sistema de classificação TNM, os tumores são classificados em três grupos, de acordo com o tamanho: T1, onde os nódulos apresentam-se menores que 3 centímetros; T2, onde os nódulos variam entre 3 e 5 centímetros; e T3, onde os nódulos apresentam-se com mais de 5 centímetros (OWEN, 1980). A mensuração dos tumores é geralmente realizada em três dimensões, utilizando-se a maior medida do tumor como parâmetro para avaliação. Nos casos em que há dois ou mais tipos histológicos concomitantes, as medidas devem ser informadas separadamente (FITZGIBBONS et al., 2000).

Pesquisadores encontraram relação estatística significativa entre tamanho do tumor com a sobrevida total pós mastectomia de cadelas portadoras de neoplasmas mamários (FERREIRA et al., 2009; MISDORP; HART, 1979a; QUEIROGA; LOPES, 2002; YAMAGAMI et al., 1996;). Perez-Alenza et al. (1997), observaram que cadelas portadoras de tumores grandes (>5cm) apresentaram taxa de recorrência e metástase maior em relação as cadelas que possuíam tumores menores. Entretanto, Hellmén et al. (1993) e Karayannopoulou et al. (2005) não encontraram relação significativa entre o tamanho tumoral e número de mortes.

Atualmente, estudos estão sendo conduzidos no sentido de verificar a correlação entre o tamanho do tumor e marcadores imunoistoquímicos, visando prognóstico. Ferreira et al. (2009), notaram que animais com tumores grandes tiveram pior prognóstico e apresentaram menor expressão de receptores de progesterona (PR) e maior expressão de marcadores de proliferação celular (Ki-67), no entanto, Peña et al. (1998) não encontraram relação entre marcadores de proliferação celular (Ki-67 e PCNA) e tamanho do neoplasma. Vários outros imunomarcadores têm sido relacionados ao tamanho tumoral, entretanto, os estudos ainda são escassos e as informações obtidas ainda são controversas (FERREIRA et al., 2009; HSU et al., 2009; MARTIN DE LAS MULAS; MILIA; DIOS, 2005).

2.2.3 Tipo histológico

A avaliação histopatológica deve ser obrigatória em todos os casos que haja extirpação cirúrgica do neoplasma. O exame microscópico providencia informações importantes em relação à natureza do tumor, seu tipo histológico, extensão da lesão, além de outros critérios histomorfológicos que possuem valor prognóstico e podem auxiliar no entendimento do seu comportamento biológico (MISDORP, 2002).

Para que não ocorra equívocos no momento da avaliação microscópica, propiciando diagnósticos histopatológicos incorretos e falhas no prognóstico, aspectos relativos à coleta e manejo das amostras devem ser levados em consideração (CAVALCANTI; CASSALI, 2006; PELETEIRO, 1994). Na espécie

canina, a maioria dos animais apresenta vários tumores acometendo múltiplas glândulas mamárias. Quando isso ocorre, preferencialmente, toda a cadeia mamária extirpada deve ser remetida ao laboratório, uma vez que tipos histológicos diferentes podem estar presentes. O envio de tumores inteiros também deve ser preferido, no entanto, quando os tumores são muito grandes, isso nem sempre é possível. Nesse caso, o ideal é que o cirurgião selecione várias amostras contendo áreas representativas do tumor, uma vez que, num mesmo tumor, podem estar presentes áreas com variação no padrão histológico e de malignidade. Adicionalmente, deve-se evitar a coleta de fragmentos do centro do tumor, onde há maior probabilidade de presença de áreas de degeneração e necrose celular, dificultando a avaliação histopatológica. As amostras devem ser fixadas em formol a 10%, sempre respeitando a proporção de dez partes de solução para uma de tecido (BRODEY; GOLDSCHIMDT; ROSZEL, 1983; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; PIRES, 2002).

O prognóstico pós-cirúrgico de animais portadores de tumores mamários benignos e malignos tem sido descrito em vários estudos prospectivos. Como esperado, cadelas portadoras de tumores malignos apresentam período de sobrevida pós cirúrgico menor em relação àquelas portadoras de tumores benignos (BOSTOCK, 1975; ELSE; HANNANT, 1979; HELLMÉN et al., 1993; MISDORP; HART, 1976). Ainda que os tumores mamários caninos possam ser divididos em benignos e malignos, classificação adicional pode ser realizada de acordo com o tecido de origem, padrões morfológicos descritivos e prognósticos (MISDORP et al. 1999; SORENMO, 2003).

Existem muitas controvérsias em relação ao diagnóstico de tumores mamários caninos, uma vez que muitas classificações morfológicas têm sido propostas ao longo dos anos (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999; COTCHIN, 1958; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; HAMPE; MISDORP, 1974; MISDORP et al., 1999; MONLUX et al., 1977; MOULTON, 1990). A falta de uma nomenclatura padrão e a utilização de diferentes métodos de classificação por patologistas e pesquisadores da área dificulta a comparação de resultados, especialmente daqueles estudos de comportamento biológico de neoplasmas

malignos, particularmente os de origem epitelial (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999; BOSTOCK, 1975).

O tipo histológico é considerado um fator prognóstico importante em tumores mamários caninos (HELLMÉN et al., 1993; MISDORP; HART, 1976). Resultados semelhantes têm sido observados no câncer de mama de mulheres (ELSTON; ELLIS, 1991). Para os tumores malignos, a caracterização do tipo histológico permite a formação de grupos com evolução clínica semelhante, sendo este modelo de avaliação utilizado na maioria dos estudos envolvendo prognóstico (MISDORP, 2002). Entretanto, Misdorp et al. (1999) alertam que, as conclusões obtidas nestes estudos, não necessariamente aplicam-se a casos individuais. Neste contexto, a associação do tipo de tumor envolvido com outros fatores, como por exemplo, grau de infiltração, grau histológico de malignidade e tamanho do neoplasma poderão providenciar informações prognósticas mais consistentes (MISDORP et al., 1999)

Atualmente, a classificação proposta por Misdorp et al. (1999), publicada pela AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) e preconizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) é a mais utilizada. Este método de classificação combina critérios morfológico-descritivos e histogenéticos, associando características histológicas prognósticas que têm sido associadas com aumento de malignidade. A diferenciação histopatológica das neoplasias epiteliais da glândula mamária tem um impacto sobre o prognóstico, ou seja, há diminuição da expectativa de vida decorrente de metástases para animais que apresentam neoplasmas pouco diferenciados. Assim, o carcinoma *in situ* é considerado o tipo histológico maligno que apresenta melhor prognóstico, seguido do carcinoma complexo e dos carcinomas simples. Dentre os carcinomas simples, a seguinte ordem crescente de malignidade foi proposta: carcinoma tubulopapilar, carcinoma sólido e carcinoma anaplásico (MISDORP et al., 1999). Os tumores mistos malignos representam um grupo complexo, uma vez que apresentam alto grau de heterogeneidade e sua histogênese ainda não está completamente esclarecida, gerando dificuldade no entendimento do seu comportamento biológico (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999, BERTAGNOLLI et al., 2009; GUIM, 2007; MISDORP, 2002). Os sarcomas primários da glândula mamária, embora incomuns, têm um

comportamento biológico específico, evidenciado por curto período de sobrevida e ocorrência freqüente de metástases, apresentando pior prognóstico em relação aos carcinomas (HELLMÉN et al., 1993; MISDORP, 2002; MISDORP et al., 1971, 1972).

O carcinoma não infiltrativo (in situ) é um neoplasma epitelial com características malignas, onde as células tumorais não invadem a membrana basal. As lesões na maioria das vezes não são visíveis macroscopicamente e usualmente são encontradas acidentalmente próximas de carcinomas infiltrativos ou fazendo parte de alteração fibrocística. Este tipo histológico tem sido relacionado como o de melhor prognóstico dentre os neoplasmas malignos da glândula mamária canina (MISDORP, 2002; MISDORP et al., 1999).

Os carcinomas simples (tubulopapilar, sólido e anaplásico) são compostos por apenas um tipo celular, lembrando células epiteliais luminais ou células mioepiteliais. Esses tumores têm uma forte tendência de infiltrar-se no tecido adjacente e vasos, sendo a disseminação hematógena e linfática comum. O carcinoma tubulopapilar é caracterizado pela formação de túbulos e/ou projeções papilares, com quantidade de estroma variando consideravelmente. O carcinoma sólido é usualmente pouco definido e caracteriza-se por apresentar células neoplásicas arranjadas em ninhos ou cordões sólidos, com pouca a moderada quantidade de estroma. Carcinoma anaplásico é altamente infiltrativo, composto por células epiteliais pleomórficas individuais ou em grupos que não apresentam uma arquitetura bem definida que possa ser classificado em outras categorias de carcinoma. As células são grandes, muitas vezes multinucleadas, apresentam pleomorfismo acentuado, com núcleos bizarros ricos em cromatina e apresentam estroma reativo colagenoso abundante. Por apresentar altas taxas de recorrência e metástase, a cirurgia realizada como única forma de terapia tem valor questionável. Dentre os carcinomas é o tipo histológico que tem pior prognóstico (MISDORP, 2002; MISDORP et al., 1999).

O carcinoma complexo é caracterizado por apresentar componente epitelial e mioepitelial. O componente epitelial pode estar arranjado em padrão tubulopapilar ou sólido. Cadelas portadoras deste tipo de neoplasma apresentam melhor prognóstico do que aquelas portadoras de neoplasmas de

proliferação exclusivamente epitelial. Este fato tem sido associado ao efeito protetor das células mioepiteliais, suprimindo a proliferação e invasão tumoral (QUEIROGA; LOPES, 2002; YAMAGAMI et al., 1996). Adicionalmente, existem fortes evidências de que as células mioepiteliais desempenham papel importante na formação dos tecidos heterólogos (osso e cartilagem) que compõem os tumores mistos (ARAI et al., 2003; DESTEXHE et al., 1993; ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al., 2002). Tumores mistos apresentam muitas similaridades com tumores complexos (MISDORP, 2002; MISDORP et al., 1973). Misdorp et al. (1973), em estudo dirigido a carcinossarcomas citou que sua diferenciação de carcinoma complexo e carcinoma ou sarcoma em tumor misto benigno é algumas vezes difícil e arbitrária. Benjamin, Lee e Saunders (1999) sugerem que o tumor misto benigno pode se originar de um adenoma complexo e Misdorp (2002) cita que a diferenciação entre estes dois tipos é baseada na presença ou na ausência de tecido cartilaginoso ou ósseo distinto. Carcinomas complexos podem apresentar áreas de acúmulo de substância mucóide intercelular, as quais devem ser diferenciadas da cartilagem encontrada em carcinossarcomas (MISDORP, 2002).

Os tumores mistos são reconhecidos por apresentarem uma arquitetura complexa. A associação aberrante de tecidos e o grau de variação citológica encontrados em um mesmo tumor muitas vezes tornam difícil a avaliação histológica de malignidade (JABARA, 1960). Os carcinomas ou sarcomas em tumores mistos são caracterizados pelo desenvolvimento focal ou nodular de malignidade (epitelial ou mesenquimal) em associação com um tumor misto benigno primário. No entanto, em alguns casos, a distinção entre tumor benigno e sua contraparte maligna é difícil, pois o componente maligno pode ter substituído completamente o componente benigno (MISDORP, 2002). Moulton et al. (1970), observaram que tumores mistos de cadelas diagnosticados histologicamente como benignos podem tornar-se malignos. Esta transformação para malignidade pode estar intimamente relacionada ao tempo de evolução e crescimento tumoral (BERTAGNOLLI et al. 2009; FERREIRA et al., 2009; SORENMO et al., 2009). Os carcinossarcomas são referidos por apresentarem células epiteliais malignas (epitélio luminal ou mioepitelial) e células mesenquimais malignas, como cartilagem, osso, gordura

ou tecido fibroso (HAMPE; MISDORP, 1974; MISDORP, 2002; MISDORP et al., 1973).

Em relação ao prognóstico dos tumores mistos mamários em cadelas, Benjamin, Lee e Saunders (1999) encontraram diferenças significativas entre carcinossarcomas e carcinomas em tumores mistos benignos. Entretanto, Misdorp (2002) cita que animais acometidos por carcinossarcomas apresentam sobrevida pós-cirúrgica relativamente longa, com média de 18 meses, enquanto que para carcinomas ou sarcomas originados em tumores mistos benignos não existem estudos que permitam uma avaliação prognóstica. Em estudos prévios, alguns pesquisadores, embora considerassem que não necessariamente ambos os componentes, carcinomatosos e sarcomatosos, estivessem presentes para que o neoplasma fosse considerado um carcinossarcoma, afirmaram que cadelas que apresentaram este tipo de neoplasma com alterações malignas em ambos os componentes tiveram um período de vida mais curto em relação aquelas acometidas por tumores com apenas uma parte maligna (MOULTON, 1990; MOULTON; ROSENBLATT; GOLDMAN, 1986).

O carcinoma de células fusiformes, o carcinoma mucinoso, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma rico em lípídeos compõem um grupo distinto de neoplasias malignas da glândula mamária canina. A ocorrência destes tipos histológicos é relatada por ser incomum ou rara, providenciando pouca informação sobre o comportamento biológico destes neoplasmas, uma vez que a maioria dos estudos envolvendo prognóstico utiliza como forma de avaliação a comparação entre grupos de pacientes portadores de neoplasmas com evolução semelhante (MISDORP, 2002).

2.2.4. Graduação histológica

Na área humana, a graduação histológica dos carcinomas mamários e sua utilização como fator prognóstico tem apresentado resultados significativos (ELSTON; ELLIS, 1991). Em veterinária, os critérios geralmente são extrapolados dos utilizados para avaliação prognóstica dos carcinomas mamários que acometem mulheres. Alguns pesquisadores têm empregado o sistema de Nothingham, utilizado em humanos para avaliação de carcinomas

mamários da cadela, e que considera os seguintes critérios: índice de formação tubular, pleomorfismo nuclear e contagem mitótica. Neste sistema, cada um desses critérios recebe um escore de pontos de um a três, e a soma dos escores individuais permite classificar os carcinomas em grau I, II e III, em ordem crescente de anaplasia. Este sistema não é aplicável a sarcomas (ELSTON; ELLIS, 1991; KARAYANNOPOULOU et al., 2005; MISDORP, 2002).

Karayannopoulou et al. (2005) observaram que cadelas portadoras de carcinomas indiferenciados (grau III) apresentaram pior prognóstico em relação a cadelas portadoras de carcinomas grau I e II. Adicionalmente, correlacionaram o tipo e o grau histológico, e relataram que carcinomas complexos e carcinomas em tumores mistos benignos, geralmente de grau I ou II, foram considerados como tendo melhor prognóstico em relação aos carcinomas simples, predominantemente classificados como grau II ou III. Mendes et al. (2007) graduaram 87 carcinomas mamários de cadelas utilizando o método de Nothingham e observaram que os carcinomas simples, principalmente os subtipos sólido e anaplásico, foram classificados geralmente como grau II ou III, enquanto que a maioria dos carcinomas complexos foram classificados como grau I.

2.2.5. Estágio histológico ou grau de invasão

A infiltração de células neoplásicas para tecidos adjacentes e para o interior de vasos tem sido considerada ferramenta útil na avaliação prognóstica de cadelas acometidas por neoplasmas mamários malignos (MISDORP, 2002). Gilbertson et al. (1983) avaliaram o grau de invasão utilizando um sistema de estadiamento histológico humano para caracterização de padrões morfológicos de neoplasmas mamários malignos. Este sistema de estadiamento considera os seguintes parâmetros: estágio 0 para os neoplasmas que não apresentam invasão estromal, estágio 1 para os neoplasmas que apresentam invasão estromal adjacente sem invasão de vasos linfáticos ou sanguíneos e estágio 2 para neoplasmas que apresentam invasão para vasos sanguíneos ou linfáticos e/ou metástases para linfonodos regionais. A partir deste estudo, este sistema vem sendo utilizado por muitos pesquisadores na avaliação prognóstica de

tumores mamários caninos (BRUNETTI et al., 2005, ITOH et al., 2005; SARLI et al., 2002, 2004; SIMON et al., 2006).

Gilbertson et al. (1983) revelaram que cadelas portadoras de tumores mamários invasivos apresentaram num período de dois anos após terapia cirúrgica, aumento do risco de recorrência treze vezes maior do que cadelas com tumores não invasivos. Yamagami et al. (1996) relataram que animais portadores de neoplasmas padrão infiltrativo e com presença de êmbolos neoplásicos apresentaram taxa de sobrevida menor num período de dois anos em relação aos neoplasmas que não apresentavam esses padrões. No entanto, os mesmos autores destacam que, embora a invasão intravascular por células neoplásicas indiquem alta malignidade e impliquem numa possível metástase distante no futuro, mais da metade dos animais portadores desse tipo de neoplasma sobreviveram por dois anos após mastectomia sem qualquer anormalidade clínica. Além disso, Simon et al. (2006) demonstraram que o estadiamento histológico foi uma ferramenta prognóstica importante na avaliação de cadelas que receberam quimioterapia como tratamento adjuvante a mastectomia.

Alguns estudos relacionaram o grau de invasividade com fatores de proliferação celular (SARLI et al., 2002) e marcadores imunoistoquímicos de adesão celular com importância prognóstica (BRUNETTI et al., 2005; SARLI, 2004). Sarli et al. (2002), demonstrarando que animais portadores de neoplasmas estagio 0 e estágio 1 apresentaram maior taxa de sobrevida em relação aos animais com neoplasmas estágio 2, no entanto, quando comparados a fatores de proliferação celular, apenas a quantificação de AgNORs apresentou relevância prognóstica combinada ao estágio histológico. Adicionalmente, Sarli et al. (2004) pontuam que há uma forte associação entre expressão de caderina-E e invasividade ou estágio histológico, onde tumores não infiltrativos (estágio 0) não apresentaram qualquer alteração na expressão dessa molécula responsável pela adesão celular, enquanto que tumores com invasão estromal (estágio 1) e com êmbolos neoplásicos em vasos (estágio 2), houve uma diminuição da sua expressão.

Embora a maioria dos estudos reforcem a importância da utilização do grau de invasão ou estadiamento histológico como ferramenta útil na avaliação prognóstica de tumores mamários caninos (GILBERTSON et al., 1983; SARLI; 2002; SIMON et al., 2006), outros pesquisadores não obtiveram resultados significativos (MISDORP; HART, 1976, 1979a).

2.2.6. Margens cirúrgicas

A determinação das margens cirúrgicas é de importância fundamental para os oncologistas cirúrgicos. Frequentemente isto requer uma ligação forte entre o cirurgião e o patologista, visto que pode ser difícil para o patologista avaliar margens de importância para uma amostra removida cirurgicamente (POWERS; DERNELL, 1998).

Após a remoção cirúrgica do tumor, as margens de interesse podem ser identificadas pelo cirurgião para permitir que o patologista avalie a plenitude da ressecção. Se a amostra extirpada for muito grande, ela deverá ser seccionada para permitir boa fixação, mas sempre fornecendo ao patologista as orientações corretas. Mesmo que apenas secções selecionadas sejam inicialmente submetidas, amostras inteiras poderão ser fixadas, pois, se há dúvida na interpretação, o restante da amostra poderá ser utilizado. Quando isso ocorre, é conveniente que os fragmentos contendo as margens de interesse sejam submetidos ao laboratório em frascos identificados separadamente (DERNELL; WITHROW, 1998).

Os cirurgiões dispõem de vários métodos para marcar margens de interesse. Essa identificação pode ser realizada com uso de tintas, suturas, agulhas hipodérmicas e grampos acompanhados de anotações para a orientação da amostra. A identificação das margens por meio de suturas, agulhas e grampos pode deformar os tecidos de interesse e a interpretação da margem pode ser afetada, porém, a maior desvantagem é que eles identificam apenas um ponto específico da margem e áreas de interesse podem ser negligenciadas pelo patologista no processamento do tecido (EHRHART; POWERS, 2007).

No laboratório, as amostras são identificadas pelo patologista através da utilização de tintas. Existem tintas comerciais para identificação de tecidos, porém, a tinta nanquim é a mais utilizada, pois apresenta baixo custo, adere bem ao tecido e proporciona avaliação acurada da borda da lesão vista ao microscópio. As tintas comerciais são mais vantajosas no sentido de apresentarem várias cores, permitindo a identificação das diferentes orientações do tumor (cranial, caudal, lateral, dorsal e ventral) (ROCHAT et al., 1992).

Os critérios de caracterização variam entre patologistas na avaliação das margens cirúrgicas. Obviamente, se uma célula tumoral se estende para uma margem, a excisão é incompleta e a margem é considerada comprometida. No entanto, ocasionalmente um relato poderá descrever células tumorais entendendo-se para uma pequena distância da margem identificada, gerando dificuldade em defini-la como livre de invasão neoplásica. Considerar isso uma margem livre é inteiramente dependente do conhecimento ou suspeita do comportamento biológico do neoplasma. Um sistema usado em medicina humana que pode ser aplicado à medicina veterinária é a mensuração microscópica em milímetros da distância da célula maligna da margem cirúrgica avaliada. Nestes casos, quando há dúvida, ressecção ou terapia adjuvante deverá ser considerada (DERNELL; WITHROW, 1998).

Um relato de margens livres deve ser interpretado com cautela. Isso deve ser levado em consideração principalmente quando amostras muito grandes são remetidas ao laboratório. Não é viável para o patologista veterinário cortar e incluir uma amostra inteira, ao menos que ela seja pequena. Geralmente, a identificação das margens e descrição macroscópica acurada da peça cirúrgica permite que sejam selecionados fragmentos representativos da amostra. Dessa forma, se permanece dúvida, o cirurgião poderá solicitar a revisão da amostra com o patologista, onde cortes adicionais poderão ser incluídos para avaliação. Uma margem comprometida, não importando sua localização na amostra, deve sempre ser interpretada como uma ressecção incompleta. Quando isso ocorre, a lesão inteira é considerada como contaminada, requerendo tratamento prévio de toda lesão ou instituição de terapia adjuvante (BAKER et al., 1989; DERNELL; WITHROW, 1998).

2.2.7. Fatores prognósticos de proliferação celular

O desenvolvimento e crescimento continuado dos neoplasmas envolvem taxas alteradas de proliferação celular. Índices de proliferação celular podem providenciar informação útil sobre o prognóstico e comportamento biológico dos neoplasmas malignos, bem como orientar na escolha da terapia mais indicada. No futuro, alterações nas taxas de proliferação celular durante ou após a terapia sistêmica poderão ser utilizadas como fatores preditivos da resposta ao tratamento, além de permitir o desenvolvimento de agentes terapêuticos que serão direcionados a pontos específicos das vias de divisão celular (BERESFORD; WILSON; MAKRIS, 2006).

Várias técnicas têm sido desenvolvidas para avaliar e quantificar as taxas de proliferação celular em laboratório. As estimativas de contagem mitótica são amplamente utilizadas como um método simples de avaliação da proliferação celular. Outros métodos tem sido desenvolvidos, como a detecção de células submetidas à síntese de DNA usando análise de absorção de timidina, citometria de fluxo para avaliar a percentagem de células na fase S do ciclo celular, coloração argêntica para a determinação do número e tamanho das AgNORs em preparados citológicos e histológicos e a detecção de antígenos associados com proliferação (HELLMÉN et al., 1993; LÖHR et al., 1997; SARLI et al., 2002).

Embora vários estudos tenham apresentado certa relevância dos parâmetros de proliferação celular, sua utilidade prognóstica em tumores mamários caninos é amplamente debatida (BOSTOCK; MORIART; CROCKER, 1992; DUTRA et al., 2008; DESTEXHE; VANMANSHOVEN; COIGNOUL, 1995; LÖHR et al., 1997; PEÑA et al., 1998; SARLI et al., 2002).

2.2.7.1. Índice mitótico

A contagem mitótica é o método mais comumente utilizado para a avaliação da atividade proliferativa de um neoplasma (THUNNISSEN et al. 2001). Embora numerosas outras abordagens existam, esta técnica tem a vantagem de apresentar baixo custo e ser relativamente rápida, uma vez que

pode ser realizada na rotina utilizando-se lâminas coradas com hematoxilina e eosina (HE) (ROMANSIK et al., 2007). Dessa forma, o índice mitótico é frequentemente usado para classificação, graduação, e ainda para predizer o prognóstico de tumores ou até mesmo indicar o momento ideal para o tratamento.

Em humanos, uma série de trabalhos relata a utilização da contagem mitótica como ferramenta prognóstica em câncer mamário e outros tumores (BIESTERFELD; REITMAIER, 2001; MEYER et al., 2005; VOLANTE; CAVALLO; PAPOTTI, 2004; WONG et al., 2003). Em medicina veterinária, particularmente em cães, o índice mitótico tem demonstrado valor na avaliação prognóstica de sarcomas de tecidos moles, melanomas cutâneos e tumores mamários (DUTRA et al., 2008; KUNTZ et al., 1997; QUEIROGA; LOPES, 2002; SARLI et al., 1998; SPANGLER; KASS, 2006). Além disso, a quantificação de mitoses muitas vezes faz parte dos sistemas de graduação dos neoplasmas, como por exemplo no sistema de graduação histológica para carcinomas mamários em mulheres proposto por Elston e Ellis (1991), sendo utilizado também para graduação de carcinomas mamários em cadelas (KARAYANNOPOULOU et al., 2001, 2005; NIETO et al., 2003).

Proliferação celular envolve várias fases definidas. Células em fase de repouso (G 0) são estimuladas a entrar no ciclo ativo durante a primeira fase de separação (G 1). Durante este período de tempo, há a preparação da célula para a síntese de DNA (fase S), que é seguida por uma fase de inatividade relativa (G 2) e preparação para a separação das cromátides na fase mitótica (M) (MADEWELL, 2001). Proliferação foi inicialmente mensurada pela contagem de figuras mitóticas em amostras de neoplasmas embebidas em parafina, coradas com HE e visualizadas em microscópio de luz. A aparência característica do cromossomo na fase S permite que figuras mitóticas sejam identificadas. O método padrão para expressar a atividade mitótica tem sido o número de figuras mitóticas por campo de grande aumento (CGA) (BERESFORD; WILSON; MAKRIS, 2006).

Tradicionalmente, a atividade mitótica é expressa pelo número de mitoses contadas em 10 CGA, no entanto, para que ela seja representativa, vários aspectos devem ser levados em consideração. A fixação da amostra, a

seleção dos fragmentos macroscópicos incluídos para análise, a qualidade da lâmina histológica, a determinação da área do campo de visão do microscópio, a definição da imagem mitótica, o volume de células tumorais, o procedimento de contagem e a variação biológica entre diferentes tumores são alguns dos fatores que devem ser observados para padronização da técnica (O'LEARY; STEFFES, 1996; SARLI et al., 1998; THUNNISSEN et al., 2001).

Verifica-se um aumento do número de trabalhos envolvendo avaliação da contagem mitótica como fator prognóstico em tumores mamários caninos, no entanto, os resultados ainda são controversos. Dutra et al. (2008), compararam três diferentes métodos de avaliação da proliferação celular: índice mitótico (10 CGA); índice mitótico (40 CGA) e índice MIB-1. Estes autores encontraram correlação significativa entre contagem mitótica, grau histológico e sobrevida, onde cadelas com carcinomas de alto grau apresentaram maior índice mitótico e menor tempo de sobrevida. Adicionalmente, foi encontrada correlação positiva entre índice de marcação para MIB-1 e contagem mitótica (10CGA). Queiroga e Lopes (2002), também encontraram correlação estatisticamente significativa entre índice mitótico e sobrevida total. Sarli et al. (2002) investigaram a correlação entre invasividade histológica e três parâmetros de medida da atividade proliferativa celular: AgNOR, índice mitótico e índice de marcação para MIB-1. Seus achados indicam uma associação positiva entre os diferentes estadios (0, I e II) e índice mitótico e MIB-1, onde animais em estadio 0 (sem invasão estromal) apresentaram baixo índice mitótico e baixo índice de marcação para MIB-1 em comparação com os estadios I e II (tumores com invasão estromal e êmbolos neoplásicos nos vasos, respectivamente). No entanto, quando os parâmetros foram avaliados individualmente, estes autores verificaram que o índice mitótico não apresentou valor prognóstico nos animais estudados.

3. METODOLOGIA

3.1. Obtenção das amostras

Durante o período de janeiro de 2004 a setembro de 2008, foram coletadas amostras de tumores mamários provenientes de 114 cadelas submetidas à terapia cirúrgica de exérese tumoral no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e clínicas particulares da cidade de Pelotas. Todas as amostras deste estudo foram provenientes de tumores mamários originados de forma espontânea em animais encaminhados para tratamento clínico-cirúrgico. Adicionalmente, não foram incluídos neste estudo animais que apresentavam metástases distantes no momento do diagnóstico. Através de contato prévio com clínicos e cirurgiões, as amostras encaminhadas para exame histopatológico foram acompanhadas por ficha padrão (apêndice) contendo dados específicos dos proprietários, dos animais e das amostras.

3.2. Avaliação de fatores relacionados aos hospedeiros

As informações relativas à idade e porte dos animais, tempo de evolução tumoral e realização de OH no momento da terapia cirúrgica foram obtidas através da ficha padrão de encaminhamento dos tumores (apêndice). As fichas eram preenchidas por clínicos ou cirurgiões, onde parte dos dados foi obtida através da anamnese com os proprietários dos animais.

Em relação à idade, os animais foram categorizados em dois grupos distintos: cadelas com até nove anos de idade e cadelas com mais de nove anos de idade (QUEIROGA; LOPES, 2002).

Em relação ao porte, os animais foram divididos em três grupos: os animais que pesavam até 10 quilos foram categorizados como pequenos; os animais que pesavam entre 10 e 20 quilos foram categorizados como médios e

os animais que pesavam mais que 20 quilos foram categorizados como grandes.

Em relação ao status reprodutivo, cadelas não castradas até o momento da cirurgia da exérese tumoral compuseram um grupo, enquanto que cadelas castradas no momento da exérese tumoral constituíram outro grupo.

Em relação ao tempo de evolução do tumor, ou seja, o período que compreende desde a identificação da lesão pelo proprietário até a realização da terapia cirúrgica, os animais foram divididos em dois grupos: um grupo daqueles que apresentaram evolução tumoral de até seis meses e outro grupo com animais que apresentaram evolução tumoral de mais de seis meses.

3.3. Avaliação do tamanho dos tumores

Para os tumores recebidos inteiros, o tamanho foi definido através da mensuração em centímetros da massa tumoral em três dimensões, sendo considerado para avaliação o maior valor, independente do número de nódulos ou massas. O tamanho dos tumores recebidos em fragmentos foi determinado pelas dimensões fornecidas pelos clínicos ou cirurgiões. Os neoplasmas foram classificados pelo tamanho de acordo com o Sistema TNM de estadiamento clínico proposto pela OMS (OWEN, 1980), onde T1 corresponde a tumores medindo de 0 a 3 cm, T2 corresponde a tumores medindo de 3 a 5 cm e T3 tumores maiores que 5 cm.

3.4. Fixação, identificação das margens cirúrgicas e clivagem das amostras

As amostras foram fixadas em formalina a 10% em recipientes com tamanho adequado, com o propósito de garantir a proporção de dez partes de solução fixadora para uma parte de tecido. Sempre que possível, as peças cirúrgicas contendo os tumores foram fixadas inteiras. Peças cirúrgicas muito grandes, que necessitassem de cortes adicionais para uma boa fixação, foram medidas e clivadas de forma que não houvesse perda de informações relativas às margens cirúrgicas a serem avaliadas. Para facilitar a identificação das

margens, foi estabelecido previamente com os cirurgiões responsáveis por cada caso que identificassem a borda cranial das peças cirúrgicas com um fio de sutura (Figura 1A). Quando foram recebidos dois ou mais nódulos ou massas em uma mesma peça cirúrgica, estes foram avaliados separadamente.

Após fixadas, as amostras foram secas com papel toalha e as margens cirúrgicas pintadas com tinta do tipo nanquim de cor preta (Figura 1B). Peças cirúrgicas grandes provenientes de mastectomia foram seccionadas em vários segmentos, permitindo uma avaliação completa e sequencial da amostra (Figura 1C). Sistematicamente, foram identificadas as margens cranial, caudal, profunda e laterais. Antes da clivagem, as amostras foram imersas em uma solução de 200 ml de ácido acético PA e 800 ml de formalina a 40%, com objetivo de maximizar a fixação da tinta no tecido, evitando perdas durante o processamento. Adicionalmente, cortes representativos do centro e da periferia do neoplasma também foram incluídos para avaliação microscópica.

3.5. Avaliação histopatológica

O material clivado foi processado rotineiramente e incluído em blocos de parafina. Cortes de 3 a 5 µm foram obtidos, montados sobre lâminas histológicas, desparafinizados, hidratados e corados pelo HE segundo técnica descrita por Allen (1994). As lâminas foram avaliadas em microscopia de luz e os seguintes parâmetros foram avaliados: 1) tipo histológico; 2) graduação histológica, 3) grau de invasão ou estágio histológico 4) invasão para tecidos adjacentes; 5) existência de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos ou linfáticos; 6) índice mitótico e 7) comprometimento de margens cirúrgicas.

3.5.1. Tipo histológico

Cortes representativos dos tumores mamários, envolvendo áreas centrais e periféricas, foram avaliados, classificados e agrupados segundo o esquema de classificação histológica para tumores mamários dos animais domésticos (anexo), proposto pela OMS (MISDORP et al. 1999). Casos cujas

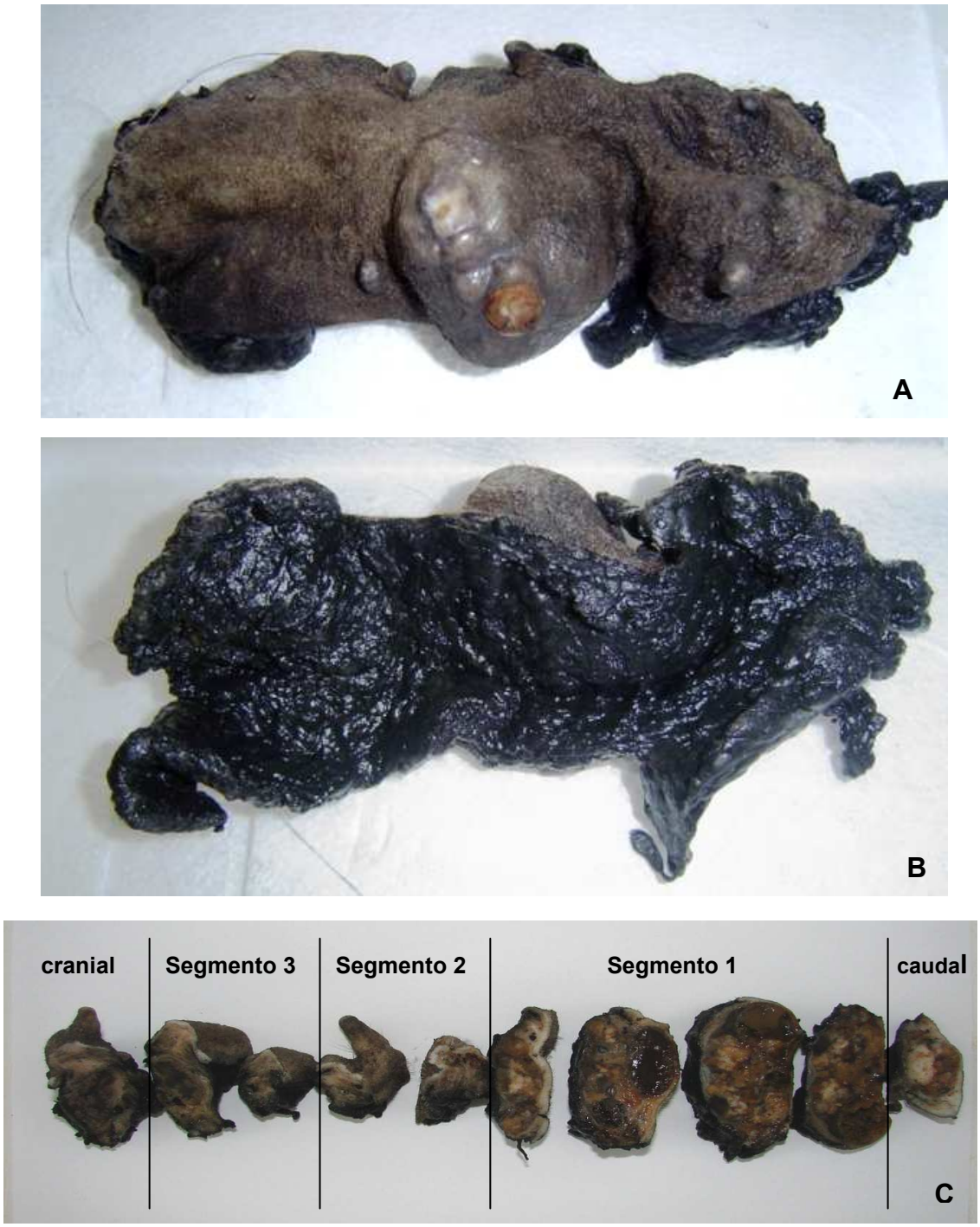


Figura 1 – Identificação das margens cirúrgicas e processamento da amostra. **A)** Cadeia mamária proveniente de mastectomia bilateral; fio cirúrgico identificando a borda cranial (seta). **B)** Cadeia mamária com as margens de interesse pintadas com tinta nanquim de cor preta; **C)** Corte sequencial da amostra, permitindo análise completa de todos os segmentos e tumores presentes na cadeia mamária.

amostras apresentaram mais de um tipo histológico de neoplasma maligno formaram um grupo distinto, denominado como múltiplos.

3.5.2. Graduação histológica

Os neoplasmas malignos foram graduados segundo sistema proposto por Elston e Ellis (1991), utilizado para graduação de carcinomas mamários de mulheres. Os critérios utilizados para graduação dos carcinomas estão apresentados na figura 2. Os carcinossarcomas não foram graduados, pois este sistema não é aplicável a sarcomas. Casos que apresentaram múltiplos tumores que tiveram pelo menos uma de suas amostras diagnosticadas como carcinossarcoma não foram graduados. Os carcinomas foram graduados em grau I, II e III, em ordem crescente de malignidade. Nos casos de animais que apresentaram múltiplos tumores e/ou apresentaram mais de um tipo histológico maligno, foi considerado para avaliação o neoplasma de maior escore.

Característica	***Escore***		
1. ***Formação de túbulo*****:** um ponto para formação de túbulos bem marcada (>75% do tumor), três pontos para pouco ou nenhuma túbulo (<10% do tumor)	1	2	3
2. ***Índice mitótico****: um ponto se 0-8 mitoses/10CGA; 2 pontos 9 a 16 mitoses/10CGA; 3 pontos para >17 mitoses/10CGA	1	2	3
3. ***Tamanho e forma irregular do núcleo***: um ponto se os núcleos são proporcionais em tamanho e forma, três pontos quando o pleomorfismo é marcado	1	2	3
Soma dos escores **3-5** **6-7** **8-9**	**Grau de malignidade** **I** **II** **III**		

Adaptado para o diâmetro do campo microscópio usado. Neste estudo = 0,55 mm; Área de 0,237mm2 / CGA = campo de grande aumento, Microscópio Olympus BX-41, objetiva 40 X.

Figura 2 – Sistema de graduação histológica para carcinomas mamários de mulheres proposto por Elston e Ellis (1991).

3.5.3. Estágio histológico ou grau de invasão

Para o estadiamento histológico, foi utilizado o método proposto inicialmente por Gilbertson et al. (1983), que se baseou num método de estadiamento de câncer mamário de mulheres.

A invasividade dos tumores malignos foi avaliada através da observação da presença de células neoplásicas malignas invadindo planos teciduais adjacentes como pele, gordura, fibras musculares e tecido fibroso, incluindo a cápsula de tecido conjuntivo que circunda o neoplasma, quando presente. A existência de êmbolos neoplásicos foi avaliada através da observação minuciosa de vasos sanguíneos e/ou linfáticos buscando-se células neoplásicas no interior.

Dessa forma, animais portadores de tumores que não apresentavam invasão para tecidos adjacentes foram categorizados no grupo denominado estágio 0; animais que apresentavam tumores com invasão para tecidos adjacentes, mas sem presença de êmbolos tumorais em vasos linfáticos ou sanguíneos foram categorizados no grupo denominado estágio 1; e animais que apresentavam tumores com êmbolos tumorais em vasos sanguíneos ou linfáticos, independente de apresentarem invasão para tecidos adjacentes, foram categorizados no grupo denominado estágio 2. Adicionalmente, esses parâmetros foram avaliados de forma independente. Em relação à invasão para tecidos adjacentes, os neoplasmas invasivos compuseram um grupo, enquanto que neoplasmas não invasivos compuseram outro grupo. Em relação a existência de êmbolos neoplásicos no interior de vasos, neoplasmas que apresentaram êmbolos compuseram um grupo, enquanto que neoplasmas que não apresentaram êmbolos compuseram outro grupo.

3.5.4. Índice mitótico

Para avaliação do índice mitótico, as amostras foram avaliadas em microscópio de luz marca Olympus, modelo BX-41, com ocular de 10x e objetiva de 40x de aumento. A área do campo de visão foi calculada através da equação: área = π x r^2, onde π = 3,14 e r = 0,5 x diâmetro. O diâmetro do

campo obtido através de régua histológica foi de 0,55mm, gerando um campo de visão de 0,237 mm^2.

Para contagem mitótica foram selecionadas áreas aleatórias da periferia do neoplasma, uma vez que apresentam maior atividade de proliferação celular (ELSTON, ELLIS, 1991). O índice mitótico de cada neoplasma foi obtido através da contagem das figuras mitóticas em 10 campos de grande aumento (CGA) avaliados em microscopia de luz.

Os resultados da contagem de mitoses para avaliação foram apresentados na forma de escores. Os neoplasmas foram categorizados em três grupos: escore 1 (0 a 8 mitoses/10CGA); escore 2 (9 a 16 mitoses/10CGA); escore 3 (>17 mitoses/10CGA) (Figura 1). Nos casos de animais que apresentaram múltiplos tumores e/ou apresentaram mais de um tipo histológico maligno, foi considerado para avaliação o neoplasma que apresentou maior contagem mitótica.

3.5.5. Avaliação das margens cirúrgicas

As margens cirúrgicas previamente identificadas foram minuciosamente avaliadas quanto à presença ou ausência de células neoplásicas malignas. Foram consideradas livres quando não havia células invadindo a margem cirúrgica e comprometidas quando havia invasão da linha preta formada pela impregnação com tinta nanquim.

3.6. Recidiva ou ocorrência de novos tumores

Foram considerados casos recorrentes aqueles que apresentaram aparecimento de tumores após a exérese do tumor inicial. Não foi possível a identificação de todas as lesões recorrentes, pois nesse estudo foram admitidos animais que foram submetidos a apenas um procedimento de remoção cirúrgica. A identificação das lesões como sendo recidiva ou desenvolvimento de novas lesões (*de novo*) só foi possível nos animais submetidos a necropsia. Para avaliação desta variável, um grupo foi constituído

de casos de animais que apresentaram lesões recorrentes e outro grupo dos animais que não apresentaram lesões recorrentes.

3.7. Avaliação da sobrevida

Para avaliação da sobrevida, os animais foram acompanhados através de contato telefônico com os proprietários e/ou por exames periódicos de rotina realizados no Hospital Veterinário da UFPel ou clínicas veterinárias particulares. O período de acompanhamento foi de 24 meses após o procedimento cirúrgico. As informações estavam contidas em uma ficha padrão de acompanhamento dos animais (apêndice).

No momento do contato, se os animais estivessem vivos, os proprietários foram interrogados em relação ao estado geral do animal e ocorrência metástases, recidivas ou desenvolvimento de novos tumores. Quando mortos, foram buscadas informações em relação à data e condições do óbito. Para os animais que morreram durante o período de avaliação, foi pontuado o tempo de sobrevida em meses e a causa da morte. Os animais considerados mortos em decorrência do neoplasma foram categorizados nesse grupo quando a causa foi confirmada através de exames de imagem e/ou citológicos e/ou histopatológicos. Quando a realização desses exames não foi possível, mas existiam evidências clínicas de morte por lesões metastáticas, os sinais clínicos foram considerados, porém, os animais foram categorizados no grupo de mortes por causas desconhecidas. Animais que morreram por outras causas não relacionadas à doença neoplásica foram categorizados em um grupo distinto.

3.8. Análise estatística

Todos os animais (n=114) foram acompanhados durante um período de vinte e quatro meses após a terapia cirúrgica, porém, para análise univariada dos fatores associados com a sobrevida, foram censurados os animais mortos de causas não relacionadas ao neoplasma.

Para avaliação das médias de sobrevida em meses, os resultados obtidos em cada parâmetro foram submetidos à análise de variância de uma via com repetições múltiplas (ANOVA), seguidas da comparação pelo teste de Tukey. Tabelas de dupla entrada foram construídas para avaliar a relação dos parâmetros analisados através do uso do teste de Qui-quadrado e para avaliar o risco relativo (RR) e o intervalo de confiança (IC). Para análise da sobrevida utilizou-se o teste de log rank e as curvas foram obtidas através das estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier. Para variáveis dependentes ordinais utilizou-se o teste de Kruskal-Wallis. Os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p<0,05$.

4. RESULTADOS

Foram coletadas 114 amostras. Dentre estas, 71% (81/114) foram provenientes de animais atendidos no Hospital Veterinário da UFPel e 29% (33/114) foram provenientes de animais atendidos em clínicas veterinárias particulares. A média de idade dos animais acometidos no momento do diagnóstico foi de 9,5 anos, com uma amplitude de 2 a 18 anos. Dos animais acometidos, 48,3% (55/114) apresentavam raça indefinida e 51,7% (59/114) eram de raça definida. As raças mais frequentes foram: poodle (n=10), teckel (n=10), cocker spaniel (n=7), fila brasileiro (n=6) e pastor alemão (n=4). Outras raças acometidas foram: border collie, boxer, cimarron, doberman, labrador, maltês, pinscher, pit bull, pointer, rottweiler, schnauzer, setter irlandês, sheep dog, shi tzu e yorkshire.

Em relação à localização dos neoplasmas, foi observado um predomínio nas glândulas inguinais e abdominais. Essa informação foi obtida a partir do estudo de 94 casos, nos quais 72,3% (68/94) os neoplasmas acometeram as mamas inguinais, abdominais ou ambas; 7,5% (7/94) acometeram as mamas torácicas; 9,6% (9/94) acometeram as mamas torácicas e abdominais ou inguinais; e em 10,6% (10/94), todas as mamas foram acometidas.

Considerando as mortes por todas as causas, dentre os animais acometidos por neoplasmas malignos (n=109), no período de vinte e quatro meses após a cirurgia, foi observado uma mortalidade de 38,5%, porém, quando foram censuradas as mortes decorrentes de causas não relacionadas ao tumor, observou-se uma mortalidade de 31,2% (Figura 3). Todos os animais portadores de neoplasmas benignos (n=5) sobreviveram num período de vinte e quatro meses após a terapia cirúrgica.

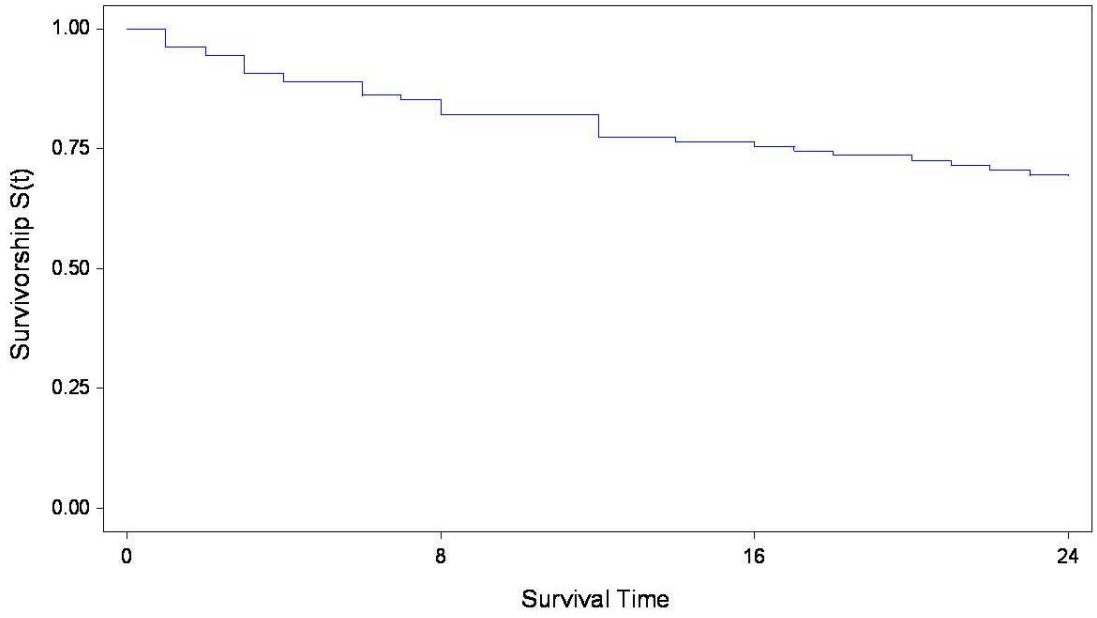


Figura 3 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos num período de vinte e quatro meses após a exérese cirúrgica, censuradas as mortes não relacionadas à doença neoplásica.

Na análise univariada, as seguintes variáveis foram significativamente associadas com sobrevida dois anos após a cirurgia: idade no momento do diagnóstico, tamanho do neoplasma, tipo histológico, graduação histológica, estágio histológico, invasão para tecidos adjacentes, presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos ou linfáticos, índice mitótico e recidiva ou ocorrência de novos tumores. Porte dos animais, realização de OH concomitante a exérese cirúrgica, tempo de evolução tumoral e status das margens cirúrgicas não apresentaram significância prognóstica quando comparadas com a sobrevida dois anos após a cirurgia (Tabela 1).

Tabela 1 - Resultados da análise univariada dos fatores estudados em relação à sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos acompanhadas por um período de dois anos após a exérese cirúrgica.

Variável	n	Média de sobrevida (meses)	Sobrevida 1 ano (%)	Sobrevida 2 anos (%)	RR (IC 95%)	P*
Idade						
Até 9 anos	38	21,2	89,5	81,6[a]	-	0,00396
> 9 anos	62	18	75,8	59,7[b]	1,37 (1,06-1,76)	
Porte						
Pequeno: até 10 kg	36	20	83,3	75[a]	-	0,5907
Médio: 10 a 20kg	23	18,2	73,9	65,2[a]	1,15 (0,81-1,64)	
Grande: > 20kg	25	19,7	88	64[a]	1,17 (0,83-1,66)	
OH†						
Sim	21	21	85,7	76,2[a]	0,90 (0,65-1,24)	0,740
Não	38	18,7	78,9	68,4[a]	-	
Tempo evolução•						
Até 6 meses	43	19,5	81,4	74,4[a]	-	0,3006
> 6 meses	33	18,1	75,8	60,6[a]	1,23 (0,89-1,70)	
Tamanho						
T1: 1-3 cm	35	24	100	97,1[a]	-	0,0000
T2: 3-5 cm	18	20	83,3	72,2[ab]	1,35 (1,00-1,80)	
T3: > 5 cm	47	15,3	66	44,7[b]	2,17 (1,57-3,00)	
Grau histológico						
Grau I	30	23,2	96,7	93,3[a]	-	0,0002
Grau II	21	20,7	90,5	76,2[ab]	1,23 (0,95-1,58)	
Grau III	18	13,4	55,6	38,9[b]	2,40 (1,33-4,32)	
Estágio histológico						
Estágio 0	57	21,6	89,5	80,7[a]	-	0,0000
Estágio 1	27	19,5	85,2	70,4[a]	1,15 (0,87-1,51)	
Estágio 2	16	10,1	42,8	18,2[b]	4,30 (1,54-12,03)	
Invasão						
Não	56	21,6	89,3	80,4[a]	-	0,0335
Sim	44	16,2	70,5	52,3[b]	1,27 (1,03-1,57)	
Êmbolo neoplásico						
Não	84	20,9	88,1	77,4[a]	-	0,0001
Sim	16	10,1	43,8	18,7[b]	2,01 (1,15-3,53)	
Índice mitótico						
Escore 1	30	23	96,7	86,7[a]	-	0,0058
Escore 2	38	19,4	81,6	71,1[ab]	1,22 (0,95-1,56)	
Escore 3	29	15,5	65,5	48,3[b]	1,80 (1,20-2,68)	
Recidiva						
Não	42	20,3	83,3	73,8[a]	-	0,0341
Sim	14	14	64,3	42,9[b]	1,72 (0,92-3,24)	
Margens cirúrgicas						
Livre	41	19,6	80,5	70,7[a]	-	0,3686
Comprometida	15	16,3	73,3	53,3[a]	1,33 (0,79-2,21)	

n: número de animais; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança

† ovariohisterectomia concomitante à exérese cirúrgica do neoplasma

• tempo decorrido entre identificação do tumor e exérese cirúrgica

* Valores significativos quando p<0,05

Em relação à idade no momento do diagnóstico, 37,7% (43/114) dos animais apresentaram idade até nove anos e 62,3% (71/114) apresentaram mais de nove anos de idade. Foi observada diferença estatística significativa entre estes dois grupos em relação à sobrevida (p=0,0396), onde animais com mais de nove anos apresentaram pior prognóstico em relação aos animais com até nove anos (tabela 1 e figura 4).

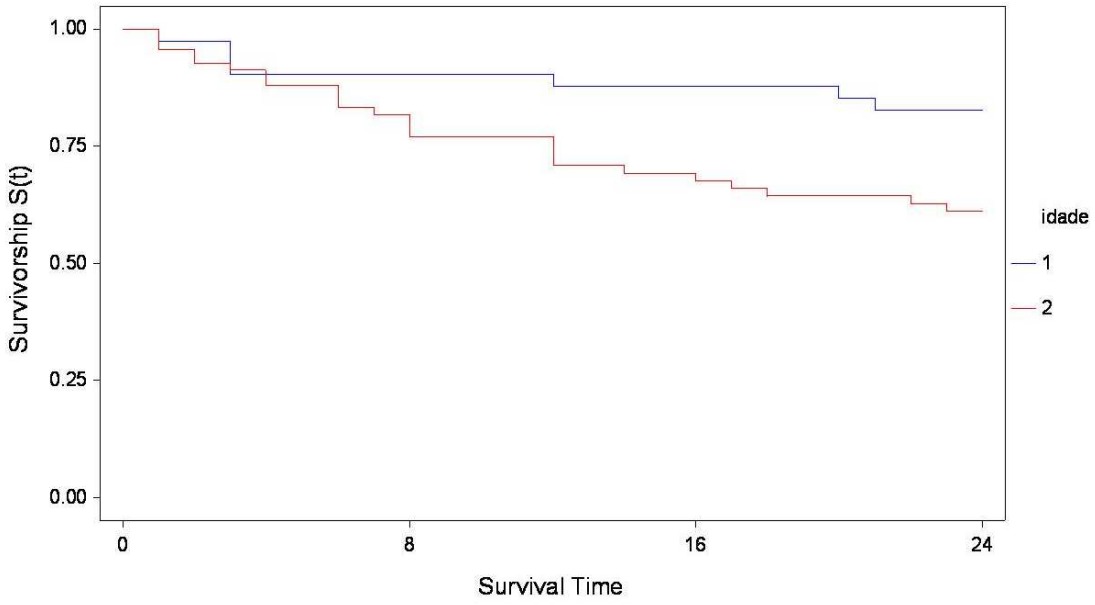


Figura 4 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à idade no momento do diagnóstico (1=animais com até nove anos de idade e 2= animais com mais de nove anos de idade).

Em relação ao tempo de evolução dos neoplasmas previamente à exérese cirúrgica, foram obtidas informações de 85 casos. Dos casos avaliados, 55,3% (47/85) apresentaram evolução de até seis meses e 44,7% (38/85) apresentaram evolução maior que seis meses. Não houve diferença estatística significativa entre o tempo de evolução dos tumores e a sobrevida dos animais (p=0,3006). Adicionalmente, quando essa variável foi comparada com graduação (p=0,4076) e estadiamento histológico (p=0,6525), não foi observada diferença estatisticamente significativa.

A mensuração do tamanho foi realizada em todos os neoplasmas. Houve um predomínio de tumores grandes. Dentre os casos avaliados, 46,5% (53/114) foram de neoplasmas maiores que 5 centímetros, 19,3% (22/114)

eram neoplasmas medindo entre 3 e 5 centímetros e em 34,2% (39/114) os tumores eram menores que 3 centímetros. Foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre tamanho do tumor e o tempo de sobrevida (p<0,000). O grupo de neoplasmas T1 apresentou melhor prognóstico em relação ao grupo dos neoplasmas T3, porém, o grupo de neoplasmas T2 não diferiu do grupo T1 e nem do grupo T3 (tabela 1 e figura 5).

O tamanho também apresentou associação estatisticamente significativa com a grau histológico (p<0,0000), estágio histológico (p=0,0082) e índice mitótico (p=0,0021). Neoplasmas classificados como grau 2 e 3 foram maiores que neoplasmas classificados como grau 1. Neoplasmas classificados como estágio 2 apresentaram tamanho maior que neoplasmas classificados em estágio 0, porém neoplasmas estágio 1 não diferiram. Neoplasmas com índice de proliferação moderado e elevado (escore 2 e 3) apresentaram tamanho maior que neoplasmas com baixo índice proliferativo.

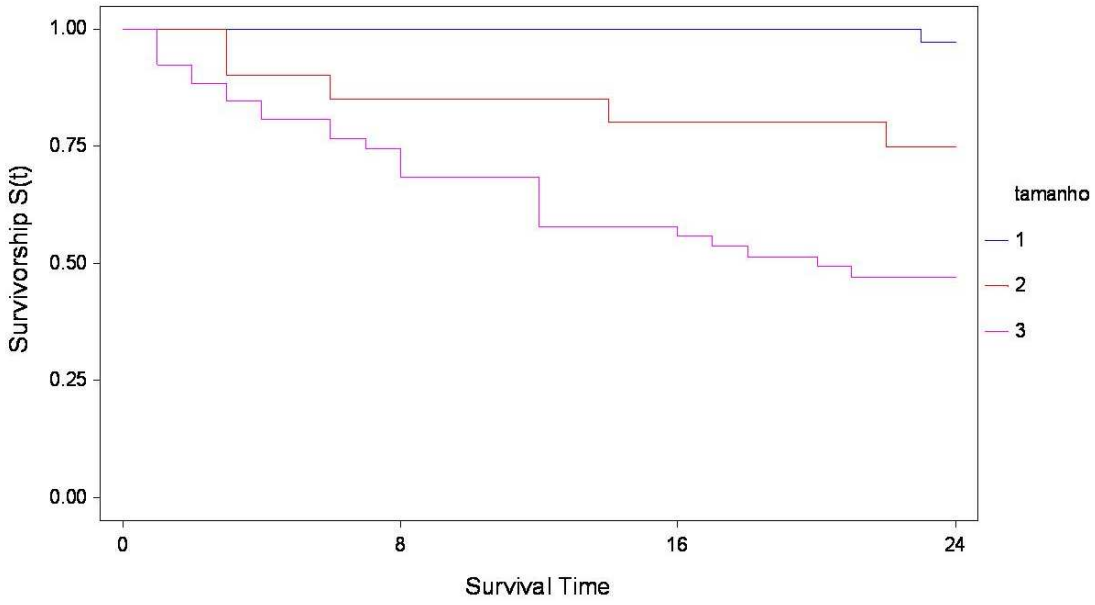


Figura 5 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tamanho do neoplasma (1=tumores T1: 0 a 3cm; 2=tumores T2: 3 a 5 cm; 3=tumores T3: maior que 5 cm)

Em relação ao tipo histológico, houve predomínio de tumores malignos (95,6%) em relação aos benignos (4,4%). As neoplasias benignas foram representadas por quatro adenomas simples e um tumor misto benigno. Dentre os neoplasmas malignos, houve o predomínio dos tumores mistos. Houve

relação estatisticamente significativa do tipo histológico com a sobrevida (tabela 3 e figura 6). Na tabela 2, estão representados os dados referentes ao número e causa das mortes entre os diferentes tipos histológicos. Na figura 7 estão representados os principais tipos de neoplasmas malignos diagnosticados.

Tabela 2 - Distribuição dos diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos caninos e sua relação com a sobrevida por um período de dois anos após a terapia cirúrgica

Tipo histológico	n	Média sobrevida (meses)	Sobrevida 1 ano (%)	Sobrevida 2 anos (%)
Carcinoma anaplásico	7	8,6	28,6	28,6[b]
Carcinoma complexo	15	23,9	100	93,3[ab]
Carcinoma em tumor misto	17	20,4	88,2	76,5[a]
Carcinoma sólido	6	17,2	83,3	50[ab]
Carcinoma tubulopapilar	17	21,2	88,2	82,3[a]
Carcinossarcoma	25	17,7	76	52[ab]
Múltiplos	13	19,2	76,9	69,2[ab]

Tabela 3. Distribuição dos diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários caninos, número e causa das mortes ocorridas em cada grupo, num período de dois anos após a terapia cirúrgica.

Tipo histológico	n	Nº de mortes em 24 meses (%)	Causas de morte		
			Metástase	Desconhecida	Outra
Carcinoma anaplásico	7	5 (71)	4	1	0
Carcinoma complexo	16	4 (25)	0	2	2
Carcinoma em tumor misto	20	6 (30)	1	3	2
Carcinoma sólido	7	4 (57)	3	0	1
Carcinoma tubulopapilar	18	4 (22)	1	2	1
Carcinossarcoma	28	15 (54)	7	6	2
Múltiplos	13	4 (31)	1	3	0
Neoplasmas benignos	5	0 (0)	0	0	0
Total	**114**	**42 (37)**	**17**	**17**	**8**

O tipo histológico também apresentou associação estatisticamente significativa com o grau histológico (p<0,000), estágio histológico (p<0,0000) e índice mitótico (p=0,0001). Carcinomas anaplásicos apresentaram estadiamento significativamente mais avançado que carcinomas em tumor

misto, carcinomas complexos, carcinomas tubulopapilares e carcinossarcomas. Carcinomas sólido e anaplásico apresentaram graduação significativamente maior que carcinomas em tumor misto, carcinomas complexos e carcinomas tubulopapilares. Carcinomas anaplásicos apresentaram índice proliferativo significativamente maior em relação a carcinomas em tumor misto, carcinomas tubulopapilares e carcinossarcomas.

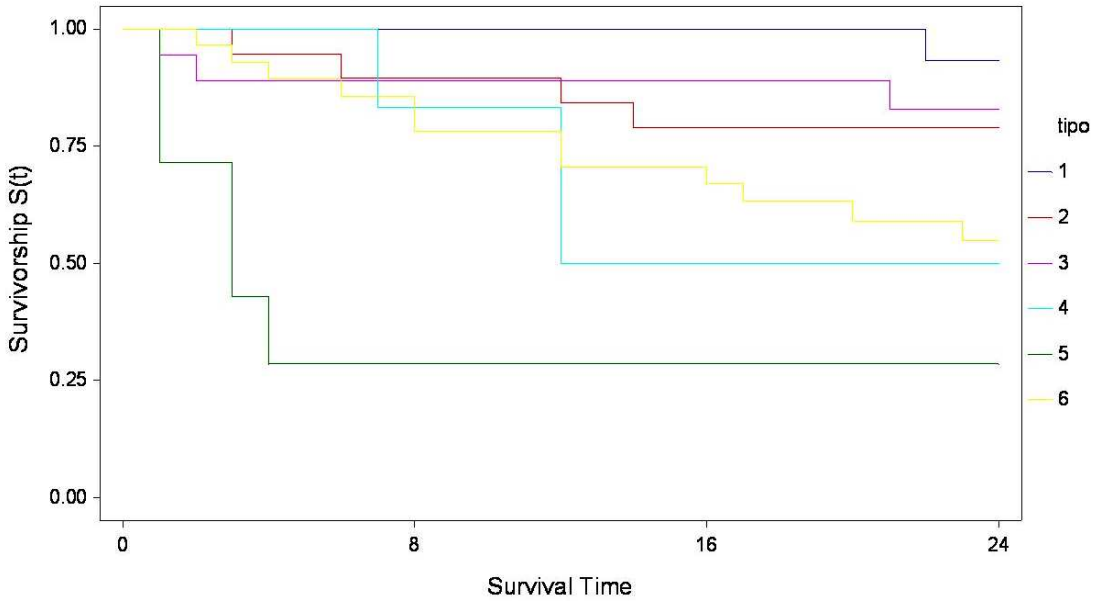


Figura 6 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tipo histológico (1=carcinoma complexo; 2=carcinoma em tumor misto; 3=carcinoma tubulopapilar; 4=carcinoma sólido; 5=carcinoma anaplásico; 6=carcinossarcoma).

Adicionalmente, foi observado uma correlação positiva estatisticamente significativa dos tipos histológicos carcinoma complexo, carcinoma em tumor misto e carcinossarcoma, seguindo esta ordem, em relação ao tamanho e tempo de evolução do neoplasma (p=0,0032 e p=0,0055, respectivamente). Carcinossarcomas apresentaram tamanho e tempo de evolução maior em relação a carcinomas complexos, porém carcinomas em tumor misto não diferiram em relação a esses dois tipos.

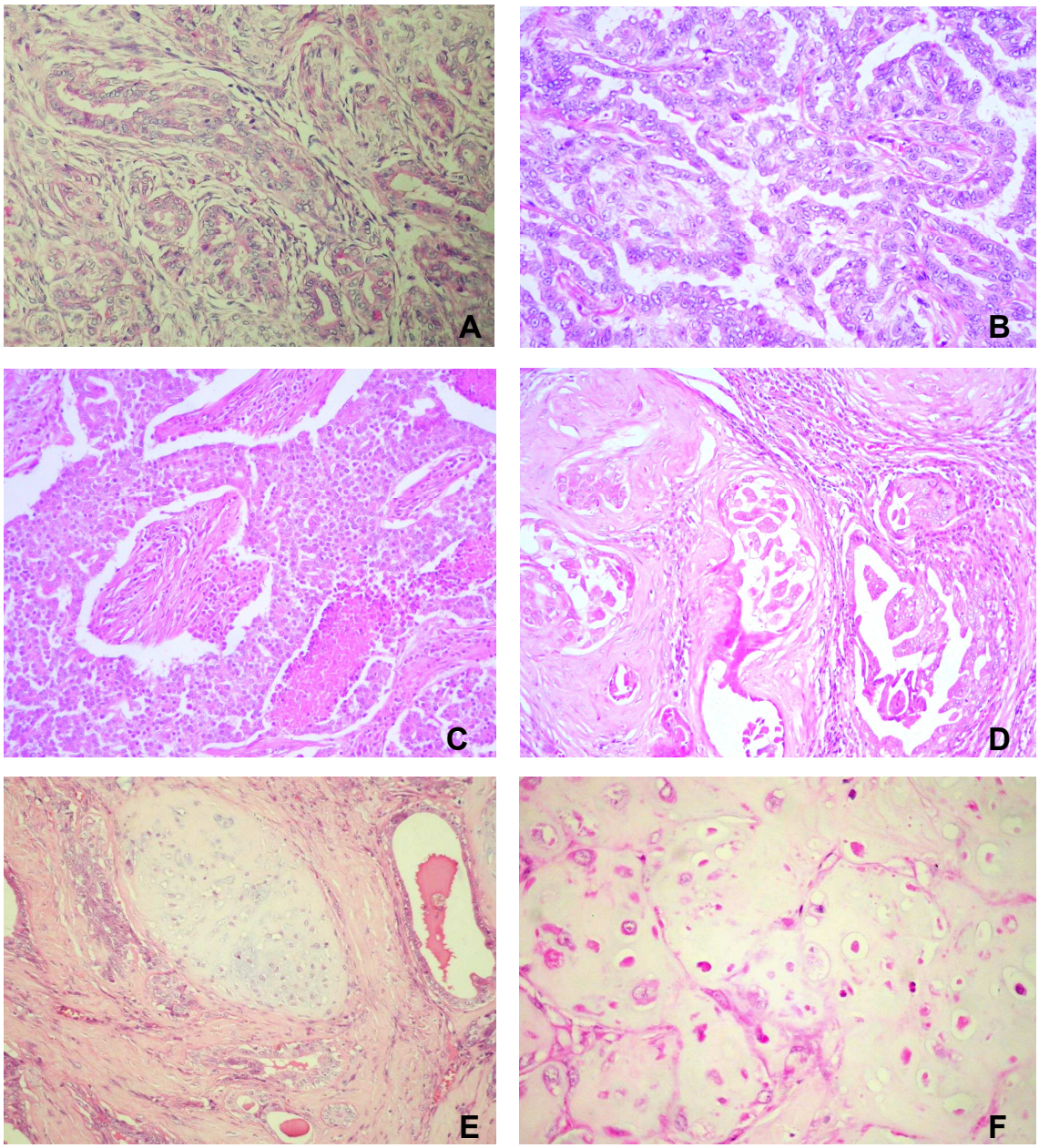


Figura 7 – Tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos de cadelas. **A)** Carcinoma complexo: células epiteliais malignas e intensa proliferação mioepitelial; **B)** Carcinoma tubulopapilar: proliferação de células epiteliais pleomórficas dispostas em padrão tubular; **C)** Carcinoma sólido: células epiteliais pleomórficas dispostas em tapete com áreas centrais de necrose; **D)** Carcinoma anaplásico: células pleomórficas individuais e em grupos, sem um arranjo definido. Há intensa reação desmoplásica e infiltrado inflamatório mononuclear; **E)** Carcinoma em tumor misto: células epiteliais bem diferenciadas e ninhos de células epiteliais pleomórficas com pouca formação tubular adjacente à área de cartilagem benigna; **F)** Componente mesenquimal cartilaginoso de carcinossarcoma: celularidade intensa e pleomorfismo acentuado.

Em relação à graduação histológica, 75 carcinomas foram graduados. Dos casos avaliados 41,3% (31/75) foram graduados como grau I (figura 8A), 33,3% (25/75) como grau II (figura 8B) e 25,4% (19/75) como grau III (figura 8C). Foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre grau histológico e tempo de sobrevida (p=0,0002). Animais portadores de neoplasmas grau I apresentaram melhor prognóstico em relação aos animais portadores de neoplasmas grau III, porém, neoplasmas grau II não diferiram dos outros (tabela 1 e figura 9). Adicionalmente, foi observada correlação estatisticamente significativa do grau histológico com tamanho do neoplasma (p<0,0000), tipo histológico (p<0,0000) e estágio histológico (p=0,0000). Entre os neoplasmas classificados como grau III, foram mais prevalentes os tipos histológicos sólido e anaplásico, enquanto que nos neoplasmas classificados como grau I e II, foram mais prevalentes os carcinomas complexos, tubulopapilares e carcinomas em tumor misto (tabela 4). Neoplasmas grau III apresentaram estadiamento histológico mais avançado que neoplasmas graus I e II.

Tabela 4. Distribuição da graduação histológica entre os diferentes tipos histológicos de carcinomas mamários de cadelas acompanhadas por dois anos após a terapia cirúrgica.

Tipo histológico	n	Grau I (%)	Grau II (%)	Grau III (%)
Carcinoma anaplásico	7	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Carcinoma complexo	16	8 (50)	8 (50)	0 (0)
Carcinoma em tumor misto	20	9 (45)	9 (45)	2 (10)
Carcinoma sólido	7	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Carcinoma tubulopapilar	18	11 (61,1)	7 (38,9)	0 (0)
Múltiplos	7	3 (42,8)	1 (14,4)	3 (42,8)
Total	**75**	**31 (41,3)**	**25 (33,3)**	**19 (25,4)**

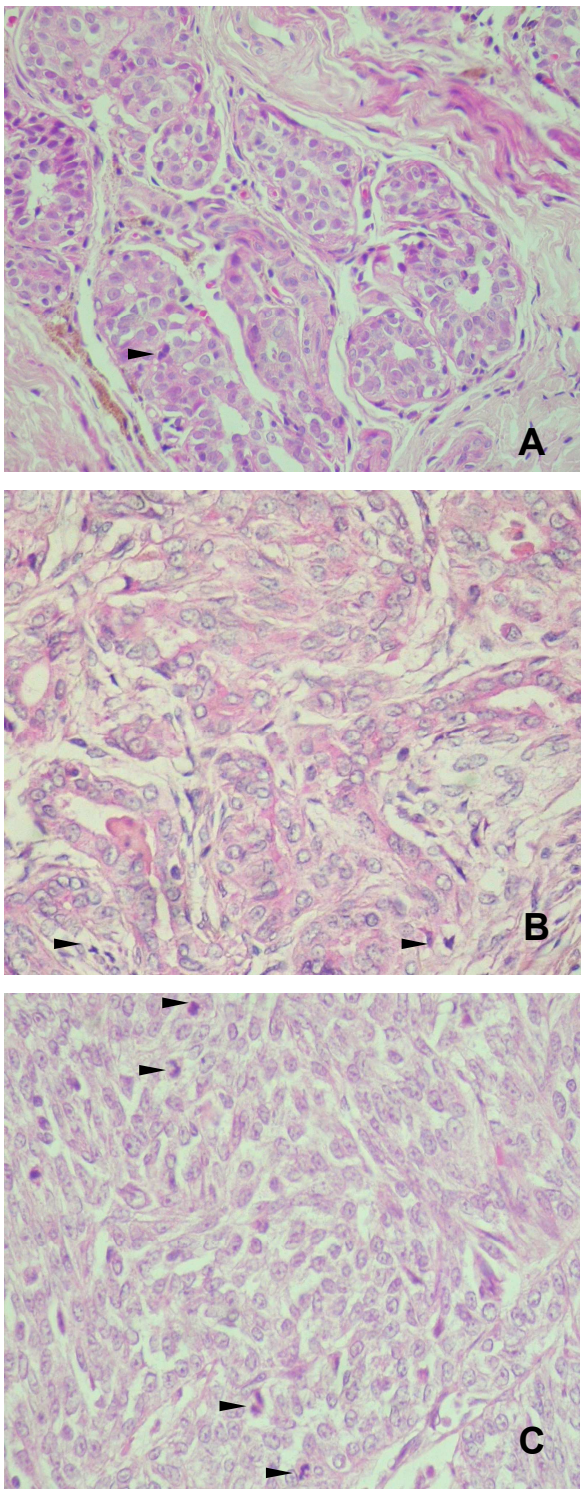


Figura 8 – Graus histológicos de carcinomas mamários caninos segundo sistema de classificação de Elston e Ellis (1991). **A)** Carcinoma grau I: formação tubular marcada (escore 1), células e núcleos uniformes em tamanho e forma (escore 1), baixo índice de mitoses (seta, escore 1); **B)** Carcinoma grau II: moderada formação tubular (escore 2), pleomorfismo moderado (escore 2), moderado índice de mitoses (setas, escore 2); **C)** Carcinoma grau III: nenhuma formação tubular (escore 3); pleomorfismo moderado (escore 2); alto índice de mitoses (setas, escore 3).

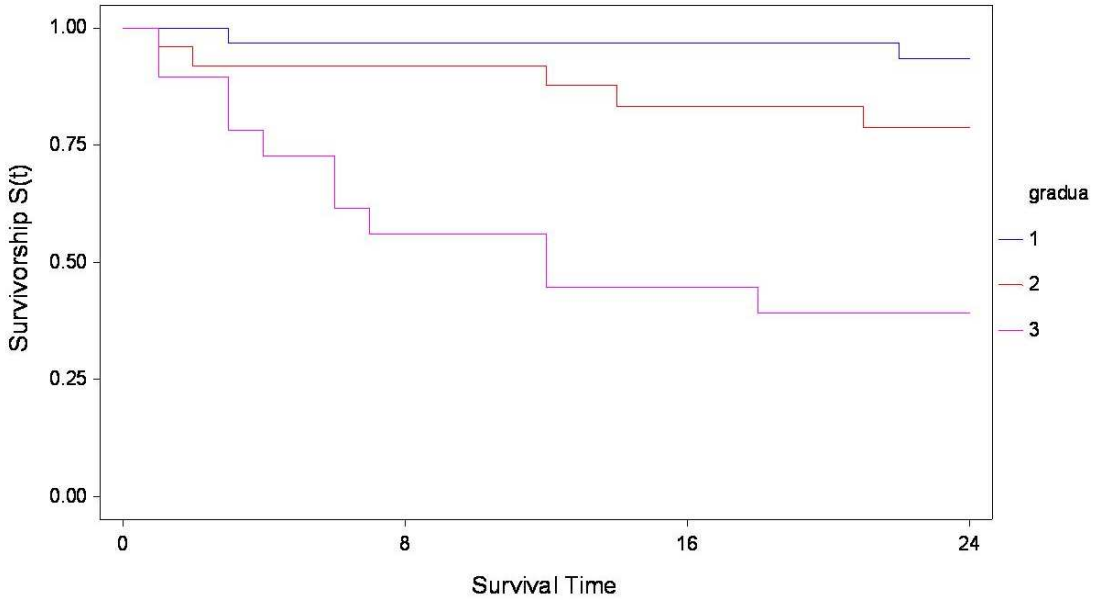


Figura 9 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de carcinomas mamários em relação à graduação histológica de malignidade proposta por Elston e Ellis, (1991) (1=neoplasmas grau I, 2=neoplasmas grau II; 3=neoplasmas grau III).

O estadiamento histológico foi realizado em todos os neoplasmas malignos, onde 55,1% (60/109) foram classificados em estágio 0; 29,4% (32/109) foram classificados em estágio 1 e 15,5% (17/109) foram classificados em estágio 2. Foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre estágio histológico e sobrevida ($p<0,000$). Animais portadores de neoplasmas estágio 2 apresentaram pior prognóstico em relação à animais portadores de neoplasmas estágio 0 e 1 (tabela 1 e figura 10). Adicionalmente, houve correlação estatisticamente significativa do estágio histológico com o tamanho do neoplasma ($p=0,0082$), índice mitótico ($p<0,000$), tipo e grau histológico (ambos $p<0,000$).

A invasão para tecidos adjacentes e presença de êmbolos em vasos sanguíneos e linfáticos também demonstraram valor prognóstico quando avaliados de forma independente. Todos os neoplasmas malignos foram avaliados para esta variável. Em relação à invasão, 54,1% (59/109) não invadiam tecidos adjacentes e 55,9% (50/109) foram classificados como invasivos. Em relação à presença de êmbolos neoplásicos em vasos sanguíneos e linfáticos, 84,4% (92/109) das amostras não apresentaram êmbolos e 15,6% (17/109) apresentaram êmbolos. Essas duas variáveis apresentaram relação estatisticamente significativa com a sobrevida (tabela 1 e

figuras 11 e 12). Na figura 13 estão representados cortes histológicos de neoplasmas invasivos para tecidos adjacentes e com presença de êmbolo neoplásico em vasos sanguíneo e linfático.

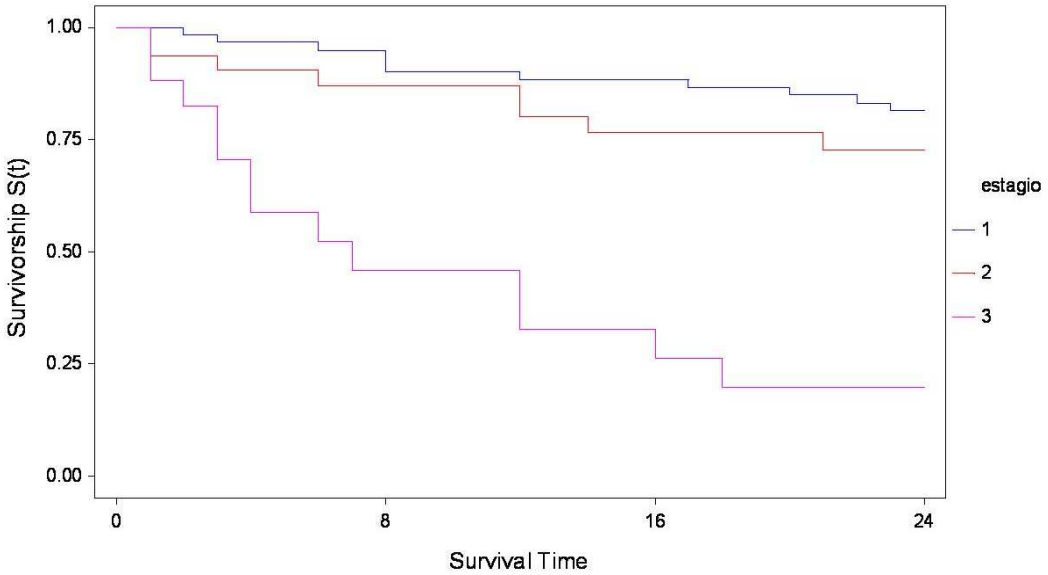


Figura 10 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao estágio histológico (1=estágio 0, sem invasão para tecidos adjacentes; 2=estagio 1, invasão para tecidos adjacentes; 3=estágio 2, presença de êmbolos neoplásicos em vasos linfáticos ou sanguíneos, com ou sem invasão para tecidos adjacentes).

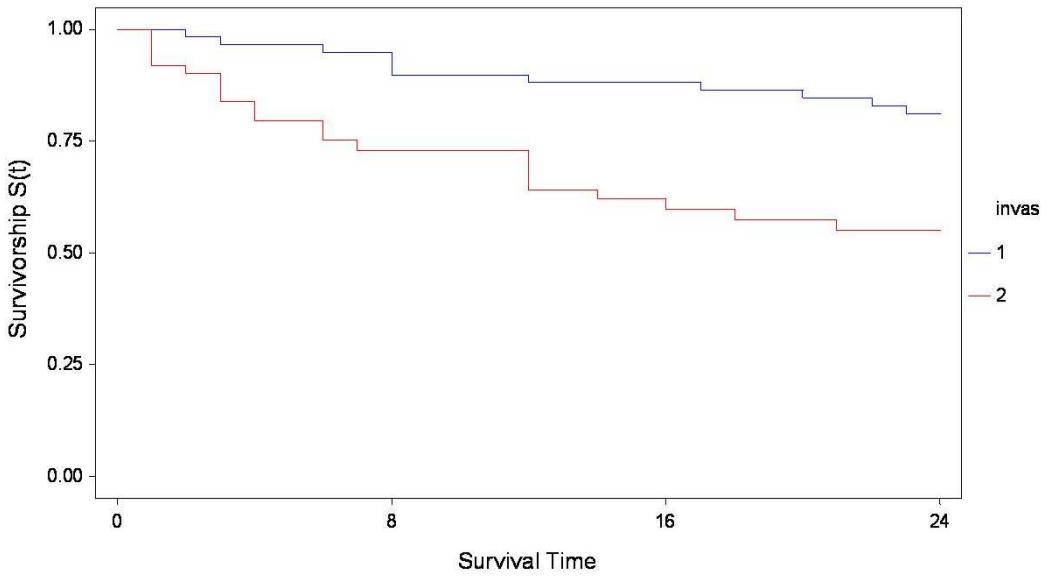


Figura 11 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à invasão para tecidos adjacentes (1=neoplasmas não invasivos; 2=neoplasmas invasivos).

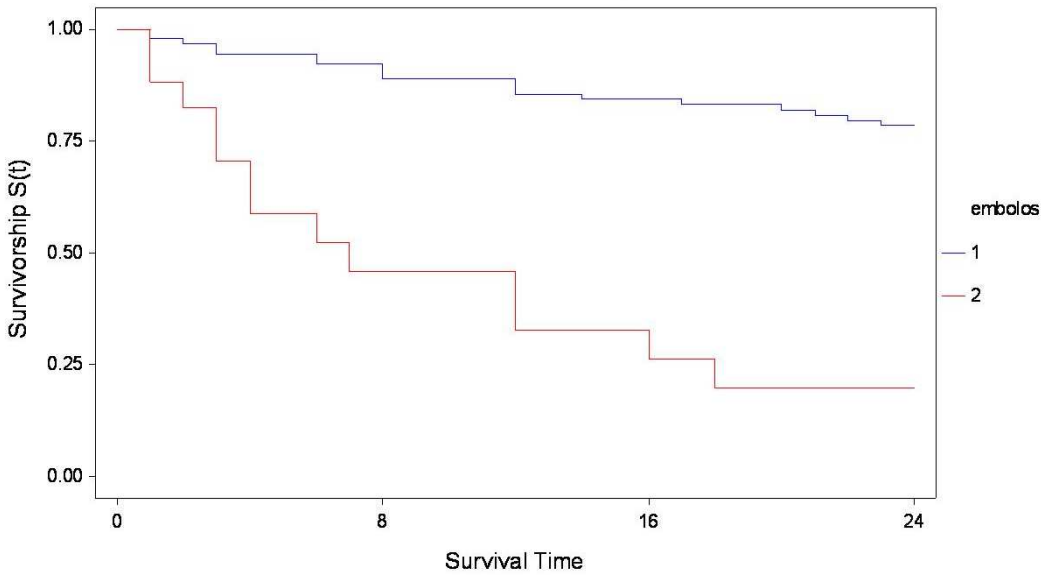


Figura 12 - Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação a presença de êmbolos neoplásicos em linfáticos ou sanguíneos (1=neoplasmas sem êmbolos; 2=neoplasmas com êmbolos).

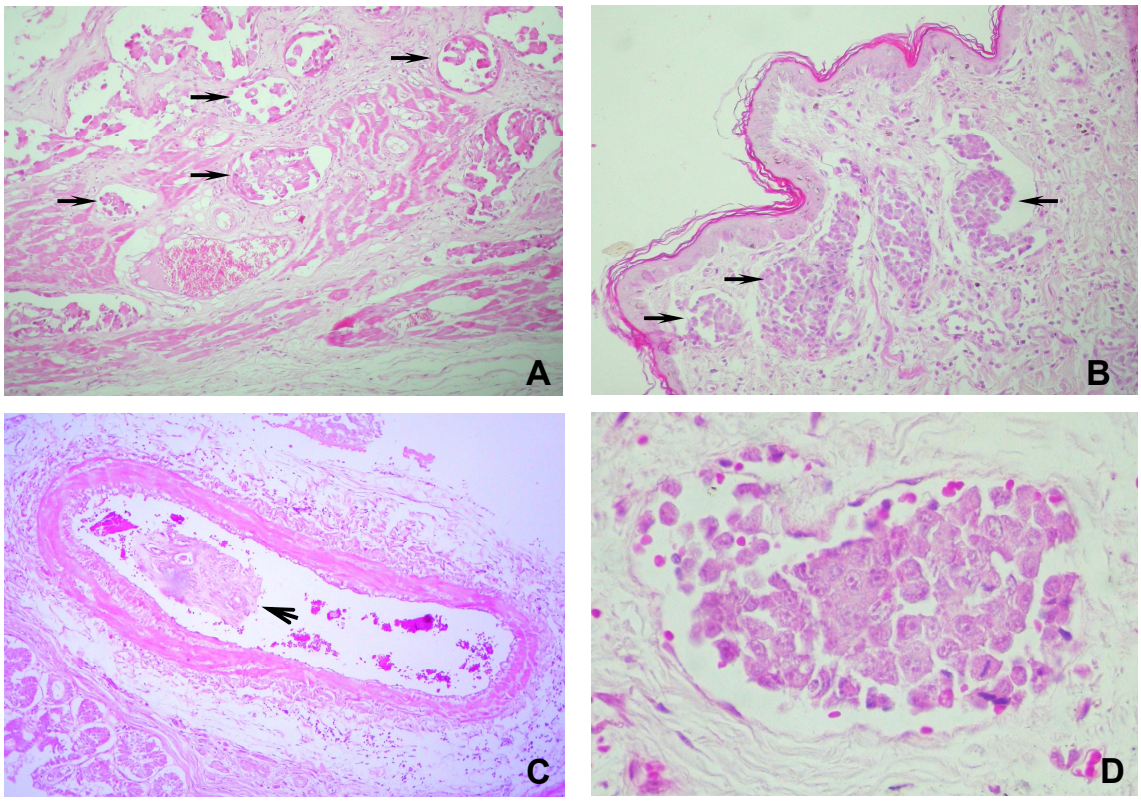


Figura 13 – Invasão para tecidos adjacentes e êmbolos neoplásicos em neoplasmas mamários caninos. **A)** Ninhos de células epiteliais anaplásicas (setas) invadindo tecido muscular; **B)** Ninhos de células epiteliais anaplásicas (setas) invadindo colágeno dermal; **C)** Presença de êmbolo de células epiteliais neoplásicas no interior de um vaso sanguíneo (seta); **D)** Vaso linfático repleto de células epiteliais neoplásicas;

Quanto ao índice mitótico, foi possível a avaliação de 106 casos, onde 29,2% (31/106) foram classificados como escore 1; 40,6% (43/106) foram classificados como escore 2 e 30,2% (32/106) foram classificados como escore 3. Houve correlação estatisticamente significativa entre índice mitótico e tempo de sobrevida (p=0,0058). Animais escore 3 apresentaram pior prognóstico em relação a animais portadores de neoplasmas com escore 1, porém escore 2 não diferiu dos outros dois escores (tabela 1 e figura 14). Adicionalmente, houve correlação estatística do índice mitótico com o tamanho do neoplasma (p=0,0021) e estágio histológico (p<0,000).

Em relação às recidivas ou aparecimento de novos tumores mamários, foram obtidas informações de 65 casos, onde 23,1% (15/65) apresentaram lesões recidivantes ou ocorrência de novos tumores na região mamária e 76,9% (50/65) não apresentaram recorrência ou ocorrência de novos tumores. Houve correlação estatística significativa desta variável com a sobrevida (p=0,0341). Animais que apresentaram recidiva ou ocorrência de novas lesões neoplásicas apresentaram pior prognóstico em relação aos animais que não apresentaram (tabela 1 e figura 15).

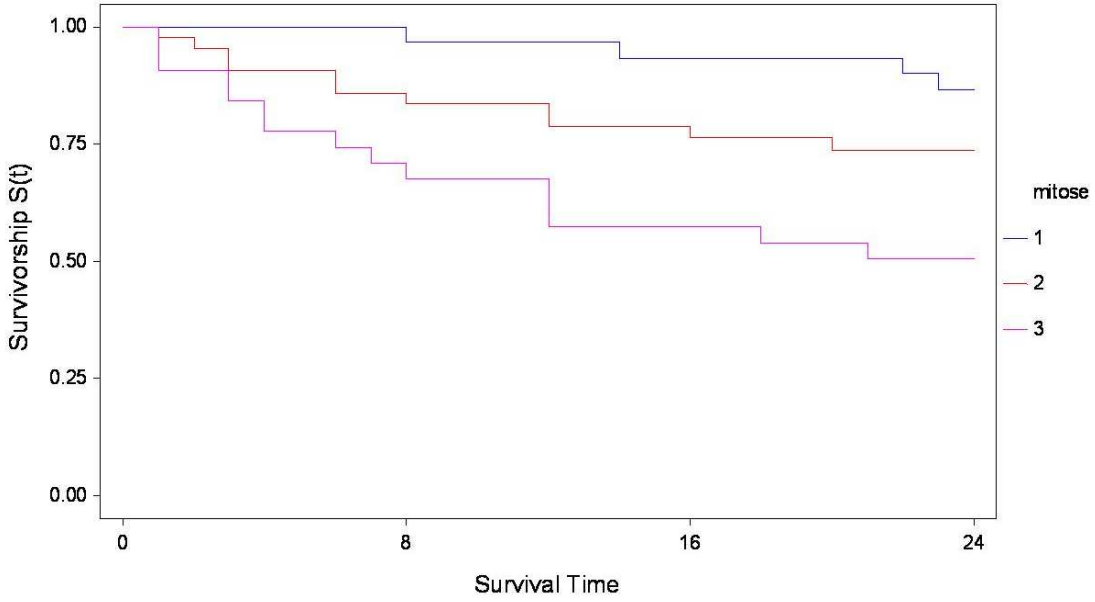


Figura 14 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos (1=escore 1, índice mitótico baixo; 2=escore 2, índice mitótico moderado; 3=escore 3, índice mitótico alto).

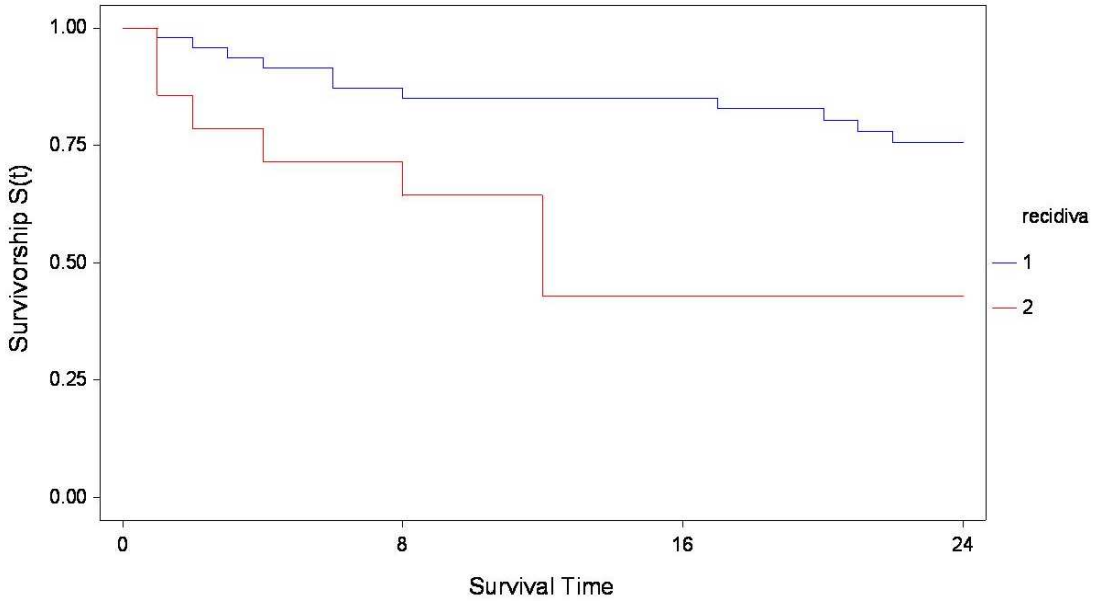


Figura 15 – Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação à recidiva ou ocorrência de novos tumores (1=sem recidivas ou ocorrência de novos tumores; 2=recidiva ou ocorrência de novos tumores).

Em detrimento do padrão da amostra recebida, foi possível a identificação das margens cirúrgicas de tumores mamários provenientes de 64 casos. O restante das amostras (50/114) foi proveniente de fragmentos de tecido neoplásico sem identificação das margens de interesse. Dos 64 casos em que as margens cirúrgicas foram avaliadas, em 73,4% (47/64) estas se apresentaram livres de invasão neoplásica (figura 16A) por células malignas, enquanto que 26,6% (16/64) apresentaram-se comprometidas por células malignas (figura 16B). Não houve diferença estatística significativa do status da margem cirúrgica em relação à sobrevida (p=0,3686) e ocorrência de recidivas ou ocorrência de novos tumores (p=0,0638). Adicionalmente, houve correlação estatística significativa entre status da margem e invasividade dos neoplasmas para tecidos adjacentes (p=0,0075). A maior parte das amostras que apresentaram margens comprometidas foram decorrentes de neoplasmas invasivos, enquanto que grande parte das amostras que apresentaram margens livres foram decorrentes de neoplasmas sem invasão para tecidos adjacentes.

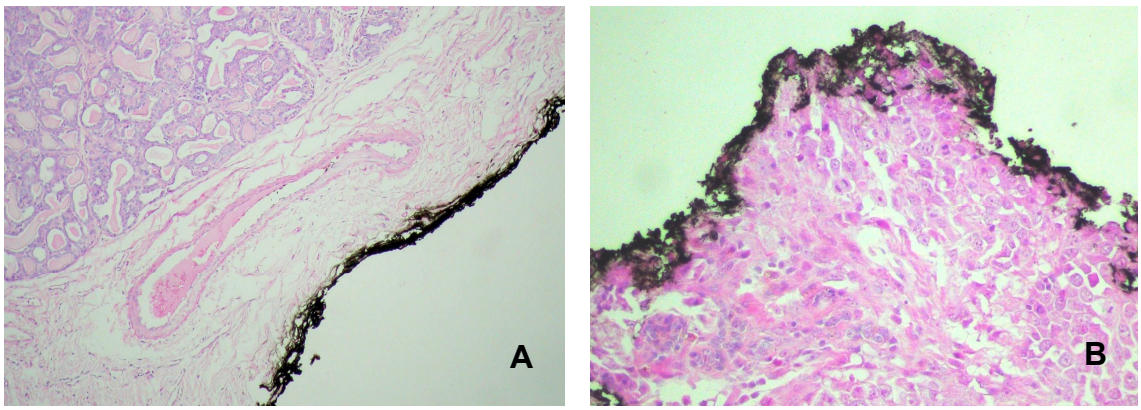


Figura 16 – Status das margens cirúrgicas. A) Tecido mamário normal adjacente a uma margem cirúrgica livre de células neoplásicas; B) Margem cirúrgica comprometida por células epiteliais malignas.

5. DISCUSSÃO

A determinação do prognóstico de uma cadela portadora de um tumor mamário maligno é de fundamental importância para o clínico, porém, isso se torna muitas vezes difícil, uma vez que o comportamento biológico desses tumores varia amplamente. O maior desafio é encontrar aquelas variáveis prognósticas que permitem predizer a evolução da doença em um caso individual. Para tanto, muitas informações podem ser obtidas através da definição de grupos de pacientes com um padrão distinto de sobrevida (KURZMAN; GILBERTSON, 1986; SARLI et al., 2002).

Ao contrário do que ocorre no câncer mamário de mulheres, em medicina veterinária a idade avançada no momento do diagnóstico é uma variável prognóstica de valor questionável (HELLMÉN et al., 1993; PEREZ-ALENZA et al., 2000; PHILIBERT et al., 2003). No presente estudo verificou-se uma correlação estatística significativa desta variável com o tempo de sobrevida, corroborando com os resultados encontrados por Hellmén et al. (1993) e Perez-Alenza et al. (1997). No entanto, em outros estudos, esta variável não apresentou qualquer significância prognóstica (KURZMAN; GILBERTSON, 1986; MISDORP; HART, 1976; PHILIBERT et al., 2003; QUEIROGA; LOPES, 2002; SONTAS et al., 2009). Cabe ressaltar que, para avaliação desta variável, foi utilizada a idade cronológica dos animais, onde não é levada em consideração a peculiaridade de cada raça em relação à expectativa de vida, entretanto, este método é adotado pela maioria dos pesquisadores. Philibert et al. (2003), com objetivo de minimizar este viés, propuseram através de uma fórmula o cálculo da idade fisiológica desses animais, porém, mesmo com essa correção, esses autores não encontraram significância prognóstica desta variável.

O benefício terapêutico da realização de OH no momento da exérese cirúrgica do neoplasma tem sido motivo de controvérsia em muitos estudos. No presente estudo, cadelas que foram castradas no momento da mastectomia apresentaram média de sobrevida de 21 meses e cadelas que não foram castradas apresentaram média de sobrevida de 18,7 meses, entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nesta variável, corroborando com resultados encontrados por outros autores (ALLEN; MAHAFFEY, 1989; BRODEY; GOLDSCHMIDT; ROSZEL, 1983; CHANG et al., 2005; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; HELLMÉN et al., 1993; MORRIS et al., 1998; PEREZ-ALENZA et al., 1997; PHILIBERT et al., 2003). No entanto, Sorenmo, Shofer e Goldschmidt (2000) relataram que cadelas castradas até dois anos antes da ressecção do neoplasma mamário apresentaram maior tempo de sobrevida comparadas àquelas que não foram castradas ou foram castradas num período maior que dois anos antes da ressecção cirúrgica tumoral. A falta de significância dessa variável pode ser explicada pelo fato de que tumores malignos deixam de expressar receptores de estrogênio, fazendo com que a remoção da principal fonte de estrógeno endógeno pela OH não possua efeito sobre a progressão do tumor já estabelecido (MORRIS et al., 1998; PHILIBERT et al. 2003).

No presente estudo, o tempo de evolução tumoral não apresentou relação estatística significativa com a sobrevida. Na maioria dos estudos desenvolvidos em tumores mamários caninos, animais portadores de neoplasmas com maior tempo de evolução não apresentaram diferenças no tempo de sobrevida em relação aos portadores de neoplasmas com curto tempo de evolução (CHANG et al., 2005; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974; MISDORP; HART, 1976; SONTAS et al., 2009), entretanto, Chang et al. (2005) encontraram relação estatisticamente significativa desta variável com metástase para linfonodos regionais. Baseados nestes resultados, os mesmo autores ainda sugerem que tempo de evolução maior que seis meses parece ser crítico para ocorrência de metástases de tumores mamários malignos. Embora se tenha o conhecimento que o tempo decorrido entre o aparecimento e a exérese do neoplasma promova aumento do seu tamanho e progressão para um estágio clínico mais avançado (CHANG et al. 2005; MISDORP, HART,

1976), deve-se levar em consideração a heterogeneidade de comportamento biológico de cada neoplasma (MISDORP, 2002). No entanto, no presente estudo, tumores com tempo de evolução maior que seis meses não apresentaram relação significativa com características que indicassem maior grau de malignidade. Estes resultados foram observados através da correlação do tempo de evolução com graduação e estadiamento histológico. Neoplasmas que crescem lentamente, onde geralmente apresentam um melhor prognóstico, são negligenciados até que se tornem muito grandes ou algum sinal de dor ou sofrimento seja observado por parte dos proprietários, enquanto que neoplasmas com crescimento rápido tendem a ser mais agressivos, fazendo com que os proprietários procurem atendimento para seus animais mais precocemente (MISDORP; HART, 1976; OLIVEIRA et al., 2003; SONTAS et al., 2009), porém, nem sempre estes preceitos são seguidos, tornando difícil a avaliação. Além disso, Sontas et al. (2009) ainda referem que muitos clínicos preferem esperar até que os neoplasmas se tornem grandes antes de submeter o animal a um plano de tratamento. Neste sentido, observa-se que vários fatores podem interferir na análise, o que talvez explique a falta de significância prognóstica desta variável encontrada neste estudo e por outros pesquisadores.

No presente estudo, o tamanho mostrou associação estatisticamente significativa com a sobrevida, corroborando com os resultados obtidos por outros pesquisadores (FERREIRA et al., 2009; PEREZ-ALENZA et al., 1997, QUEIROGA, LOPES, 2002; YAMAGAMI et al., 1996). Embora se reconheça o valor do tamanho do neoplasma como ferramenta prognóstica na avaliação de tumores mamários caninos, a sua relação com outros fatores capazes de predizer o comportamento biológico ainda não é clara (BOSTOCK, 1975; FERREIRA et al., 2009; MARTIN DE LAS MULAS; MILIA; RIOS, 2005; YAMAGAMI et al., 1996). Neste trabalho, o tamanho do neoplasma também apresentou correlação estatística significativa com fatores prognósticos valiosos, como a graduação histológica, estágio histológico e índice mitótico, corroborando com os resultados encontrados em outros estudos (DUTRA et al. 2008; KARAYANNOPOULOU, 2001; 2005; QUEIROGA; LOPES, 2002; SARLI et al. 2004). Estes resultados demonstram que tumores grandes apresentam

correlação com fatores que indicam prognóstico ruim e que há provável aumento da malignidade à medida que aumenta o tamanho do neoplasma (FERREIRA et al., 2009; SORENMO et al., 2009). A determinação do tamanho do tumor é simples, apresenta baixo custo e fácil reprodutibilidade, porém, ela ainda é uma ferramenta prognóstica pouco utilizada pelos clínicos (FERREIRA et al., 2009).

Considerando todos os animais acometidos, foi verificado o predomínio de tumores grandes, dado semelhante ao obtido em estudos realizado no Brasil (OLIVEIRA et al., 2003; OLIVEIRA-FILHO et al., 2010) e outros países (CHANG et al., 2005; SONTAS et al., 2009). Este fato pode estar associado à falta de conhecimento dos proprietários sobre os benefícios do tratamento precoce ou ainda por questões sócio-econômicas e/ou culturais. Entretanto, em estudos conduzidos no Japão e países europeus é relatado um predomínio de tumores pequenos (HASHIMOTO et al., 2002; ITOH et al., 2005;, PEREZ-ALENZA et al., 1997; QUEIROGA; LOPES, 2002; YAMAGAMI, 1996). No Japão, os pesquisadores atribuíram esses resultados à grande população de cães de raças pequenas ou miniaturas, os quais, na maioria das vezes, são criados dentro dos domicílios, facilitando o reconhecimento e identificação precoce pelos proprietários de qualquer anormalidade na região mamária (ITOH et al., 2005). No presente estudo, quando considerado os animais de pequeno porte, verificaram-se resultados semelhantes ao desses autores, com predomínio de tumores pequenos.

O tipo histológico é considerado um fator prognóstico importante em tumores mamários caninos (HELLMÉN et al., 1993; MISDORP; HART, 1976), porém, devido ao grande número de sistemas de classificação propostos, há uma dificuldade na comparação dos resultados obtidos nos diferentes estudos. No presente estudo, utilizou-se a classificação atualmente preconizada pela OMS (MISDORP et al., 1999), que é considerada prognóstica. Observou-se então, que o tipo histológico apresentou relação estatisticamente significativa com a sobrevida, no entanto, dentre os tumores malignos, esta diferença foi observada apenas entre o tipo anaplásico em relação ao tipo complexo e tubulopapilar. Em acordo com outros estudos (FOWLER; WILSON; KOESTNER; 1974; KARAYANNOPOULOU et al., 2005; QUEIROGA; LOPES,

2002), carcinoma complexo e carcinoma em tumor misto apresentaram bom prognóstico, com baixo número de mortes em dois anos e média de sobrevida de 23,9 e 20,4 meses respectivamente. Estes resultados estão associados ao fato do provável efeito protetor das células mioepiteliais, suprimindo a proliferação e invasão tumoral (BERTAGNOLLI et al., 2009; ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al. 2002; QUEIROGA; LOPES, 2002; YAMAGAMI et al., 1996), o que talvez explique a diferença destes tipos histológicos em relação aos neoplasmas malignos constituídos unicamente por componente epitelial. O carcinoma sólido, tipo histológico considerado de prognóstico ruim, determinou número expressivo de mortes. No entanto, a sobrevida média de 17,2 meses, resultado semelhante ao encontrado por Philibert et al. (2003), pode ser considerada elevada quando comparado aos resultados encontrados em outros estudos (BOSTOCK, 1975; YAMAGAMI et al., 1996). O carcinossarcoma apresentou média de sobrevida de 17,7 meses, resultado semelhante aos encontrados por Misdorp et al. (1973). No entanto, outros pesquisadores (BENJAMIN; LEE; SAUNDERS, 1999; FOWLER; WILSON; KOESTNER, 1974) consideram este tipo histológico altamente metastático e de prognóstico ruim, apresentando período curto de sobrevida. Em contrapartida, no presente estudo, todos os animais portadores de neoplasmas benignos apresentaram excelente prognóstico, como descrito previamente (MISDORP, 2002).

No presente estudo houve um predomínio de tumores mistos malignos em relação aos carcinomas simples e complexos. Existem fortes evidências que as células mioepiteliais desempenham papel importante na formação dos tecidos heterólogos (osso e cartilagem), os quais compõem os tumores mistos (ARAI et al., 2003; DESTEXHE et al., 1993; ESPINOSA DE LOS MONTEROS et al., 2002). Moulton et al. (1970), sugeriu uma possível malignização dos tumores mistos mamários em cadelas, referida por estar intimamente relacionada ao tempo de evolução e crescimento tumoral, fato evidenciado por estudos posteriores (BERTAGNOLLI et al. 2009; FERREIRA et al., 2009; SORENMO, 2003; SORENMO et al., 2009). No presente estudo, uma relação estatisticamente significativa positiva foi observada quando comparados os carcinomas complexos, carcinomas em tumor misto e carcinossarcomas com o tempo de evolução e tamanho do tumor, seguindo esta ordem. Estes

resultados sugerem uma possível transformação para malignidade. Adicionalmente, no presente estudo, o carcinossarcoma foi o tipo histológico mais prevalente, dados semelhantes ao encontrados por De Nardi et al. (2002); Oliveira et al. (2003) e Sontas et al. (2009). Por outro lado, estes resultados diferem dos encontrados por outros pesquisadores (BENJAMIN, LEE, SAUNDERS, 1999; BOSTOCK, 1975; HELLMÉN et al., 1993; PHILIBERT et al., 2003). É provável que estas discrepâncias de resultados sejam associadas ao tipo de classificação adotada. Cabe ressaltar que, no presente estudo, após minuciosa análise, este tipo foi considerado somente quando ambos os componentes, epiteliais e mesenquimais, apresentaram características malignas.

Além de apresentar correlação com a sobrevida, o tipo histológico apresentou relação estatisticamente significativa com o grau histológico, estágio histológico e índice mitótico. Carcinoma anaplásico apresentou estadiamento histológico e índice mitótico significativamente maior em relação aos outros carcinomas e carcinossarcomas. Na literatura disponível, em estudos que utilizam o estadiamento histológico e índice mitótico para avaliação de tumores caninos, não se verifica a comparação desta variável com o tipo histológico (BRUNETTI et al., 2005; DUTRA et al., 2008; GILBERTSON et al., 1983; ITOH et al., 2005; QUEIROGA; LOPES, 2002; SARLI et al. 2002; SIMON et al., 2006). No entanto, carcinomas anaplásicos são referidos por apresentar pleomorfismo acentuado, alto índice mitótico e alto poder de invasividade para tecidos adjacentes e vasos linfáticos (BRODEY; GOLDSCHMIDT; ROSZEL, 1983; MISDORP, 2002), o que provavelmente os caracterizou como neoplasmas de alta malignidade nos diferentes sistemas de classificação prognóstica estudados.

A graduação histológica é considerada um fator prognóstico importante na avaliação do câncer mamário de mulheres (ELSTON; ELLIS, 1991) e vem sendo aplicada em carcinomas mamários caninos (DUTRA et al., 2008; KARAYANNOPOULOU et al., 2001; 2005). No presente estudo, a graduação histológica apresentou associação estatisticamente significativa com a sobrevida, corroborando os resultados obtidos por Karayannopoulou et al. (2005) e Dutra et al. (2008). Adicionalmente, os maiores escores foram

atribuídos ao tipo sólido e anaplásico, considerados dentre os carcinomas, os que apresentam maior malignidade, segundo classificação proposta pela OMS (MISDORP et al., 1999). Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Mendes et al. (2007) e Karayannopoulou et al. (2005). Mendes et al. (2007) ressaltam que há uma associação entre estes dois sistemas de classificação prognóstica, e eles podem ser usados de forma concomitante. No presente trabalho, correlação estatisticamente significativa desta variável também foi observada com tamanho e estágio histológico. Resultados semelhantes foram encontrados por Seixas et al. (2011) em estudo dirigido a carcinomas mamários em gatas, no entanto, em cadelas, embora se observe um maior número de estudos prognósticos, não tem sido demonstrada a relação entre essas variáveis.

A invasão é um critério que apresenta excelente valor prognóstico e é incluída em um sistema de estadiamento histológico proposto por Gilbertson et al. (1983) para avaliação de neoplasmas mamários caninos. No presente estudo, foi observada forte associação estatística entre estágio histológico e sobrevida, em acordo com resultados encontrados em outros estudos (BOSTOCK, 1975; ITOH, 2005; MANDELLI, SCANZIANI, CAIROLI, 1987; SARLI et al., 2002). Além disso, essa variável apresentou correlação com o tamanho, grau histológico e índice mitótico. Itoh et al. (2005) encontraram relação estatística significativa entre tamanho e estágio histológico, porém relataram que tumores pequenos, mesmo apresentando estágio II, apresentaram bom prognóstico. Sarli et al. (2002) associaram estágio histológico com fatores de proliferação celular como índice mitótico, quantificação de AgNORs e marcadores imunohistoquímicos de proliferação celular. Não foi observado por esses pesquisadores associação do índice mitótico com invasividade, diferindo dos resultados encontrados nesse estudo, porém, afirmaram que a associação entre AgNOR e estágio histológico pode ser útil para formulação de um sistema de classificação que permite predizer o comportamento da doença em casos individuais.

No presente estudo, a infiltração microscópica para tecidos adjacentes e para vasos linfáticos e/ou sanguíneos avaliadas de forma independente também apresentaram valor prognóstico, corroborando com resultados

encontrados em outros estudos (BOSTOCK, 1975; GILBERTSON et al., 1983; YAMAGAMI et al., 1996). Estas duas variáveis foram consideradas o melhor critério para avaliar malignidade em tumores mamários caninos em um estudo conduzido em beagles (MISDORP, 2002; MOULTON; ROSEMBLAT; GOLDMAN, 1986). No entanto, outros estudos não demonstraram relação entre invasão linfática ou sanguínea e sobrevida (MISDORP; HART, 1976; 1979). Yamagami et al. (1996), demonstraram que, embora animais portadores de neoplasmas com invasão vascular tenham apresentado pior prognóstico, mais da metade dos casos desse grupo sobreviveram por dois anos após mastectomia sem qualquer anormalidade clínica, sugerindo que não necessariamente esses achados histopatológicos fossem indicadores de prognóstico desfavorável. No presente estudo, apenas 18,7% dos animais que apresentavam neoplasmas com invasão vascular sobreviveram dois anos após terapia cirúrgica.

Em medicina humana, a determinação do índice de proliferação celular através da contagem mitótica é considerado um fator prognóstico importante na avaliação do câncer mamário (BIESTERFELD; REITMAIER, 2001; MEYER et al., 2005), no entanto, em medicina veterinária, os trabalhos ainda são escassos e os resultados conflitantes. Altos índices proliferativos são associados com curto tempo de sobrevida, alto risco de desenvolvimento de metástases e curto período livre de doença após a exérese cirúrgica (FERREIRA et al., 2009; PEÑA et al., 1998). No presente estudo, altos índices proliferativos foram associados com menor tempo de sobrevida, o que é corroborado com os resultados de Dutra et al. (2008) e Queiroga e Lopes (2002). Adicionalmente, houve correlação estatisticamente significativa desta variável com tamanho do neoplasma, tipo e estágio histológico. Ferreira et al. (2009) também demonstraram relação positiva desta variável com o tamanho do neoplasma, porém, para avaliação da proliferação celular, utilizaram marcadores imunoistoquímicos. No presente estudo, o índice mitótico demonstrou ser uma ferramenta valiosa na avaliação do comportamento biológico dos tumores mamários caninos. A contagem de figuras mitóticas por microscopia de luz é um método de baixo custo e relativamente rápido para estimar a proliferação celular e pode ser utilizado na rotina diagnóstica, no

entanto, ainda são escassos os trabalhos em tumores mamários caninos que permitem caracterizá-la como ferramenta prognóstica confiável.

A recorrência local é uma ferramenta importante para definir a eficácia da técnica cirúrgica adotada e tem sido associada com o período livre de doença neoplásica e sobrevida de animais portadores de neoplasmas mamários (GILBERTSON et al., 1983; MISDORP, 2002; MISDORP; HART, 1979b; PEREZ-ALENZA et al., 1997). No presente estudo, animais que apresentaram recorrência das lesões tiveram pior prognóstico, corroborando com os resultados encontrados por Shofer et al. (1989). Adicionalmente, margens livres de células malignas foram associadas com neoplasmas não invasivos e margens comprometidas com neoplasmas invasivos, corroborando com os resultados encontrados por Misdorp e Hart (1979b). Contudo, não foi observada uma correlação estatisticamente significativa entre status da margem cirúrgica e ocorrência de recidivas ou aparecimento de novos tumores. No presente estudo, a identificação histopatológica das lesões recorrentes nos animais mortos só foi possível através de necropsia, uma vez que não foram incluídos na amostragem àqueles que sofreram um segundo procedimento cirúrgico após a exérese do tumor inicial. Desta forma, foram considerados eventos completos os casos em que os animais apresentaram desenvolvimento de novos tumores no local inicial e/ou próximo a ressecção do tumor inicial, porém, muitas das informações foram obtidas através de contato telefônico com proprietários e clínicos que examinaram os animais, o que torna difícil avaliar se as lesões foram recidivantes ou houve o desenvolvimento de lesões que não apresentassem nenhuma relação com o tumor inicial (*de novo*). Estes eventos podem ter contribuído para falta de significância desta variável. Stratmann et al. (2008), em estudo envolvendo lesões recorrentes de 99 cadelas submetidas a mastectomia regional, observaram que em nenhum dos casos recorrentes houve relação com as lesões iniciais; os novos tumores desenvolveram-se em uma localização separada do tumor inicial.

A cirurgia permanece sendo a terapia de escolha para o tratamento de neoplasmas da glândula mamária O tipo ou a extensão da cirurgia a ser realizada tem sido motivo de muitas controvérsias, entretanto, independente do procedimento adotado, a meta é a remoção de todo o tecido afetado com

amplas margens cirúrgicas. Avaliação das margens é crítica para predizer a efetividade do procedimento realizado e considerar possíveis terapias adjuvantes. A ressecção completa do neoplasma reduz a chance de recorrência, mas não garante o controle local do neoplasma (LANA, RUTHEMANN, WITHROW, 2007; STRATMANN et al., 2008). No presente estudo, embora não tenha sido observada diferença significativa entre status da margem cirúrgica com a sobrevida dos animais afetados, o grupo de animais com margens livres de células malignas apresentou menor número de mortes e média de sobrevida maior em relação ao grupo de animais com margens comprometidas num período de dois anos após exérese cirúrgica. Sorenmo, Shofer e Goldschmdit (2000) também não encontraram relação entre plenitude da ressecção do neoplasma e sobrevida, porém, não realizaram avaliação microscópica. Em medicina humana, a avaliação das margens cirúrgicas é muito utilizada na rotina diagnóstica e prognóstica do câncer mamário da mulher (MORROW, 2010; SHEIKH et al., 2010; SCHNITT et al., 1994), provendo suporte para o entendimento e adoção da modalidade de terapia mais específica para cada paciente. É amplamente debatido qual o tipo de procedimento cirúrgico mais efetivo (nodulectomia, mastectomia simples, regional ou radical) para o tratamento de tumores mamários caninos, porém, a análise torna-se difícil e arbitrária, uma vez que, nesses estudos, não é realizada a identificação e avaliação das margens cirúrgicas (CHANG et al. 2005; STRATMANN et al.; 2008). Dessa forma, em medicina veterinária, faz-se necessário a utilização dessa ferramenta de forma mais rotineira.

No presente estudo, embora os animais tenham sido acompanhados e os proprietários orientados a retornarem com seus animais para exames de rotina e acompanhamento da doença, isto nem sempre ocorreu. Muitos dos animais que foram considerados mortos por causas desconhecidas apresentaram sinais clínicos associados à doença neoplásica metastática, principalmente dispnéia, contudo, o diagnóstico definitivo através de exames confirmatórios não foi possível. Esse descaso por parte dos proprietários não permitiu que esses casos fossem caracterizados como mortes relacionadas à doença neoplásica. Esta abordagem tem sido adotada por alguns autores (HÉLMENN et al., 1993; ITOH, 2005), que diferem de outros (CHANG et al.,

2005; FERREIRA et al., 2009; SARLI et al., 2002; YAMAGAMI et al., 1996). Helménn et al. (1993) em estudo de avaliação prognóstica em 202 cadelas com neoplasmas mamários considera esta abordagem e explica que a inclusão destes casos pode subestimar a variável analisada. Por outro lado, a não inclusão pode tornar a amostragem não representativa, promovendo um viés importante. Em detrimento destas observações, dentre os animais que morreram, optou-se por censurar apenas os animais que tiveram diagnóstico de morte claramente não relacionado com a doença neoplásica. Em decorrência desta provável interferência ao se considerar mortes não relacionadas à doença neoplásica ou de origem desconhecida, realização de vários tipos de intervenção terapêutica e eutanásia, outros autores defendem a utilização do período pós cirúrgico livre de doença neoplásica como parâmetro mais fidedigno de avaliação prognóstica (GILBERTSON et al.; 1983; PEREZ-ALENZA et al., 1997).

6. CONCLUSÕES

1) A realização de OH concomitante a ressecção do neoplasma, o tempo de evolução do neoplasma, o porte dos animais e o status das margens cirúrgicas não apresentaram relevância prognóstica na avaliação da sobrevida dos animais.

2) O sistema de graduação proposto por Elston e Ellis e o método de contagem mitótica, amplamente utilizadas para avaliação de carcinomas mamários de mulheres, foram ferramentas úteis e eficazes na avaliação prognóstica de neoplasmas mamários em cadelas.

3) A idade no momento do diagnóstico, o tamanho do neoplasma, o tipo histológico, a graduação histológica, o índice mitótico, o estágio histológico, a invasividade para tecidos adjacentes, a existência de êmbolos neoplásicos e a ocorrência de recidivas foram úteis na determinação do prognóstico dos animais.

4) Tumores grandes apresentaram mais características de malignidade em relação aos tumores pequenos, sugerindo que o processo de malignização possa estar relacionado ao crescimento tumoral.

5) Os fatores avaliados possuem baixo custo e podem ser realizados com relativa rapidez, devendo ser empregados de forma rotineira por patologistas veterinários, auxiliando clínicos e cirurgiões nas decisões terapêuticas dos animais portadores.

Referências

ALLEN, T.C. Hematoxilin and eosin. In: PROPHET, E.B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J.B.; SOBIN, L.H. **Laboratory Methods in Histotechnology – Armed Forces Institute of Pathology**, p.53-57, 1994.

ALLEN, S.W.; MAHAFFEY, E.A. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.25, p.540-546, 1989.

ALLRED, D.C.; HARVEY, J.M.; BERARDO, M.; CLARK, G.M. Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. **Modern Pathology**, v.11(2), p.155-68, 1998.

ARAI, K.; NAKANO, H.; SHIBUTANI, M.; NAOI, M.; MATSUDA, H. Expression of class II beta-tubulin by proliferative myoepithelial cells in canine mammary mixed tumors. **Veterinary Pathology**, v.40, p.670-676, 2003.

BAKER, D.G.; MASTERSON, T.M.; PACE, R.; CONSTABLE, W.C.; WANEBO, H. The influence of the surgical wound on local tumor recurrence. **Surgery**, v.106, p.525-532, 1989.

BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; SAUNDERS, W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. **Veterinary Pathology**, v.36, p.423-436, 1999.

BERESFORD, M.J.; WILSON, G.D.; MAKRIS, A. Meansuring proliferation in breast cancer: practicalities and applications. **Breast Cancer Research**, v. 8, n.6, p.1-11, 2006.

BERTAGNOLLI, A.C.; CASSALI, G.D.; GENELHU, M.C.L.S.; COSTA, F.A.; OLIVEIRA, J.F.C.; GOLÇALVES, P.B.D.; Immunohistochemical expression of p63 and Np63 in mixed tumors of canine mammary glands and its relation with p53 expression. **Veterinary Pathology**, v.46, p.407-415, 2009.

BIESTERFELD, S.; REITMAIER, M. Re-evaluation of prognostic mitotic figure counting in breast cancer: results of a prospective clinical follow-up study. **Anticancer Research**, v. 21, p.589-594, 2001.

BOSTOCK, D.E. The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms. **Europe Journal Cancer**, v.11, p.389-396, 1975.

BOSTOCK, D.E. Canine and feline mammary neoplasms. **British Veterinary Journal**, v. 142, p.506-515, 1986.

BOSTOCK, D.E.; MORIARTY, J.; CROCKER, J. Correlation between histologic diagnosis mean nucleolar organizer region count and prognosis in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v.29, p.381-385, 1992.

BRIGGS, M.H. Progestins and mammary tumors in the beagle bitch. **Research in Veterinary Science**, v.281, p.199-292, 1980.

BRODEY, R.S.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ROSZEL, J.R. Canine mammary gland neoplasms. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.19, p.61-90, 1983.

BRONSON, R.T. Variation in age at death of dogs of different sexes and breeds. **American Journal of Veterinary Research**, v.43, n.11, p.2057-2059, 1982.

BRUNETTI, B.; SARLI, G.; PREZIOSI, R.; MONARI, I.; BENAZZI, C. E-Cadherin and Beta-Catenin reduction influence invasion but not proliferation and survival in canine malignant mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v.42, p.781-787, 2005.

CASSALI, G.D.; SILVA, P.; RÊMA, A.; GARTNER, F.; GOBBI, H.; TAFURI, W.L.; SCHMITT, F.C. A new methodology for the improvement of diagnostic immunohistochemistry in canine veterinary pathology: automated system using human monoclonal and polyclonal antibodies. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.53, n.3, p.326-331, 2001.

CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. **Clínica Veterinária**, n.61, p.56-64, 2006.

CHANG, S.; CHANG, C.; CHANG, T.; WONG, M. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.227, n.10, p. 1625-1629, 2005.

COTCHIN, E. Mammary neoplasms in the bitch. **Journal of Comparative Pathology**, v.68, p.1-22, 1958.

DAGLI, M.L.Z. The search for suitable prognostic markers for canine mammary tumors: A promising outlook. **The Veterinary Journal**, v.177, p.3-5, 2008.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S.; COSTA, T.A.; MACEDO, T.R.; RODIGHERI, S.M.; RIOS, A.; PIEKARZ, C.H. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, v.7, n.2, p.15-26, 2002.

DERNELL, W.S.; WITHROW, S.J. Preoperative patient planning and margin evaluation. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.13, n.1, p.17-21, 1998.

DESTEXHE, E.; LESPAGNERD, L.; DEGEYTER, M.; HEYMANN, R.; COIGNOUL, F. Immunohistochemical identification of myoepithelial, epithelial and connective tissue cells in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v.30, p.146-154, 1993.

DESTEXHE, E.; VANMANSHOVEN, P.; COIGNOUL, F. Comparison of argirophilic nucleolar organizer regions by counting and image analysis in canine mammary tumors. **American Journal of Veterinary Research**, v.56, n.2, 1995.

DUTRA, A.P.; AZEVEDO JUNIOR, G.M.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. Assessment of cell proliferation and prognostic factors in canine mammary gland tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.60, n.6, p.1403-1412, 2008.

EHRHART, E.J.; POWERS, B.E. The pathology of neoplasia. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, St. Louis: Saunders, 4th ed., 2007, p. 54-67.

ELSE, R.W.; HANNANT, D. Some epidemiological aspects of mammary neoplasia in the bitch. **Veterinary Record**, v.104, p.296-304, 1979.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v.19, p.403-410, 1991.

ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A.; MILLÁN, M.Y.; ORDÁS, J.; CARRASCO, L.; REYMUNDO, C.; MARTÍN DE LAS MULAS, J. Immunolocalization of the smooth muscle-specific protein calponin in complex and mixed tumors of the mammary gland of the dog: assessment of the morphogenetic role of the myoepithelium. **Veterinary Pathology**, v.39, p.247-256, 2002.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; CAVALCANTI, M.F.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 7, p.230-235, 2009.

FITZGIBBONS, P.L.; PAGE, D.L.; WEAVER, D.; THOR, A.D.; ALLRED, D.C.; CLARCK, G.M.; RUBY, S.G.; O'MALLEY, F.; SIMPSON, J.F.; CONNOLLY, J.L.; HAYES, D.F.; EDGE, S.B.; LICHTER, A.; SCHNITT, S.J. Prognostic factors in brest cancer . College of American Pathologists Consensus Statement 1999. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v.124, n.7, p.966-978, 2000.

FONSECA, C.S.; DALECK, C.R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariohisterectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n.4, p.731-735, 2000.

FOWLER, E.H.; WILSON, G.P.; KOESTNER, A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. **Veterinary Pathology**, v.11, p.212-229, 1974.

GILBERTSON, S.R.; KURMAN, I.D.; ZACHRAU, R.E.; HURVITZ, A.I.; BLACK, M.M. Canine mammary epithelial neoplasms: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. **Veterinary Pathology**, v.20, p.127-142, 1983.

GILES, R.C.; KWAPIEN, R.P.; GEIL, R.G.; CASEY, H.W. Mammary nodules in Beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. **Journal of National Cancer Institute**, v.60(6), p.1351-1364, 1978.

GUIM, T.N. Estudo dos critérios para classificação histológica, avaliação da sobrevida e quantificação das AgNORs em tumores mistos mamários caninos. 2007. 88p. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

HAMPE, J.F.; MISDORP, W. Tumours and dysplasias of the mammary gland. **Bulletin of the World Health Organization**, v.50, p.111-133, 1974.

HASHIMOTO, S.; YAMAMURA, H.; SATO, T.; KANAYAMA, K.; SAKAI, T. Prevalence of mammary gland of small breed dog in the Tokyo metropolitan area. **Journal of Veterinary Epidemiology**, v.6 (2), p. 85-91, 2002.

HELLMÉN, E.; BERGSTRÖN, R.; HOLMBERG, L.; SPANBERG, I.B.; HANSSON, K. LINDGREN, A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. **Veterinary Pathology**, v.30, p.20-27, 1993.

HOST, H.; LUND, E. Age as a prognostic factor in breast cancer. **Cancer**, v.57(11), p.2217-2221, 1986.

HSU, W.L.; HUANG, H.M.; LIAO, J.W.; WONG, M.L.; CHANG, S.C. Increased survival in dogs with malignant mammary tumours overexpressing HER-2 protein and detection of a silent single nucleotide polymorphism in the canine HER-2 gene. **The Veterinary Journal**, v.180, p.116-123, 2009

ITOH, T.; UCHIDA, K.; ISHIKAWA, K.; KUSHIMA, K.; KUSHIMA, E.; TAMADA, H.; MORITAKE, T.; NAKAO, H.; SHII, H. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: diferences between small-breed dogs and others. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.67(3), p.345-347, 2005.

JABARA, A.G. Canine mixed tumours. **Australian Veterinary Journal**, v.36, p.212-221, 1960.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T.C.; DESSIRIS, A. Adjuvant post-operative chemoterapy in bitches with mammary cancer. **Journal of Veterinary Medicine - Series A**, v.48, n.2, p.85-96. 2001.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T.C.; DESSIRIS, A. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. **Journal of Comparative Pathology**, v.133, p.246-252, 2005.

KUNTZ, C.A.; DERNELL, W.S.; POWERS, B.E.; FETTMAN, M.J.; WITHROW, S.J. Prognostic factors for surgical treatment of soft-tissue sarcomas in dogs: 75 cases (1986-1996). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 211, p.1147-1151, 1997.

KURZMAN, I.D.; GILBERTSON, S.D. Prognostic factors in canine mammary tumors. **Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)**, v.1, p.25-32, 1986.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, St. Louis: Saunders, 4th ed., 2007, p. 619-636.

LANGENBACH, A.; McMANUS, P.; HENDRICK, M.; SHOFER, F.S.; SORENMO, K.U. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 218, n.9, p.1424-1428, 2001.

LÖHR, C.V.; TEIFKE, J.P.; FAILING, K.; WEISS, E. Characterization of the proliferation state in canine mammary tumors by the standardized AgNOR method with posfixation and immunohistologic detection of Ki-67 and PCNA. **Veterinary Pathology**, v.34, p.212-221, 1997.

MADEWELL, B.R. Cellular proliferation in tumors: a review of methods, interpretation, and clinical applications. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.15, p.334-340, 2001.

MANDELLI, G.; SCANZIANI, E.; CAIROLI, F. "Grading" istologico delle neoplasie mammarie dei carnivori. **La Clinica Veterinaria**, v.110, p. 347-358, 1987.

MARTIN DE LAS MULAS, J.; MILIA, Y.; DIOS, R.A. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor and progesterone receptor expression and host and tumor factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Veterinary Pathology**, v.42, p. 200-212, 2005.

MENDES, T.C.; GUIM, T.N.; DIAS, M.F.; BONEL-RAPOSO, J.; FERNANDES, C.G. Comparação entre os sistemas histomorfológico e de graduação histológica para classificação prognóstica de tumores mamários em cadelas. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35(3), p.339-343, 2007.

MEYER, J.S.; ALVAREZ, C.; MILIKOWSKI, C.; OLSON, N.; RUSSO, I.; RUSSO, J.; GLASS, A.; ZEHNBAUER, B.A.; LISTER, K.; PARWARESCH, R. Breast carcinoma malignancy grading by Bloom-Richardson system vs proliferation index: reproducibility of grade and advantages of proliferation index. **Modern Pathology**, v. 18, p. 1067-1078, 2005.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. Iowa State Press, 4th ed., 2002, p.575-606.

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; VON SANDERSLEBEN, J. Canine malignant mammary tumors. I. Sarcomas. **Veterinary Pathology**, v.8, p.99-117, 1971.

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; VON SANDERSLEBEN, J. Canine malignant mammary tumors. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas. **Veterinary Pathology**, v.9, p.447-470, 1972.

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; VON SANDERSLEBEN, J. Canine malignant mammary tumors. III. Special types of carcinomas, malignant mixed tumors. **Veterinary Pathology**, v.10, p.241-256, 1973.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E.; LIPSCOMP, T.P. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. **Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) and Word Health Organization (WHO),** Washington D.C., v.7, 59 p., 1999.

MISDORP, W.; HART, A.A.M. Prognostic factors in canine mammary cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v.56, n.4, p.779-786, 1976.

MISDORP, W.; HART, A.A.M. Canine mammary cancer. I. Prognosis. **Journal of Small Animal Practice**, v.20, n.7, p.385-394, 1979.

MISDORP, W.; HART, A.A.M. Canine mammary cancer. II. Therapy and causes of death. **Journal of Small Animal Practice**, v.20, n.7, p.395-404, 1979.

MONLUX, A.W.; ROSZEL, J.F.; MacVEAN, D.W.; PALMER, T.W. Classification of epithelial mammary tumors in a defined population. **Veterinary Pathology**, v.14, p.194-217, 1977.

MORRIS, J.S.; DOBSON, J.M.; BOSTOCK, D.E.; O'FARRELL, E. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. **Veterinary Record**, v.142, p.656-658, 1998.

MORROW, M. Trends in the surgical treatment of breast cancer. **Breast Journal**, Supl. 1, 2010, doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00996.x.

MOULTON, J.E. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in domestic animals**. California: California Press, 3rd ed., 1990, p.518-552.

MOULTON, J.E.; ROSENBLATT, L.S.; GOLDMAN, M. Mammary tumors in a colony of beagle dogs. **Veterinary Pathology**, v.23, p.741-749, 1986.

MOULTON, J.E.; TAYLOR, D.O.N.; DORN, C.R.; ANDERSEN, A.C. Canine mammary tumors**. Pathologia Veterinaria**, v.7, p.289-320, 1970.

NIETO, A.; PEREZ-ALENZA, M.D.; DEL CASTILLO, N.; TABANERA, E.; CASTAÑO, M.; PEÑA, L. BRCA1 expression in canine mammary dysplasias and tumours: relationship with prognostic variables. **Journal of Comparative Pathology**, v. 128, p. 260-268, 2003.

NOVOSAD, A. Principles of treatment for mammary gland tumors. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.18 (2), p.107-109, 2003.

O'LEARY, T.J.; STEFFES, M.W. Can you count on the mitotic index? **Human Pathology**, v.27, n.2, p.147-151, 1996.

OLIVEIRA, L.O.; OLIVEIRA, R.T.; LORETTI, A.P.; RODRIGUES, R.; DRIEMEIER, D. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.31 (2), p.105-110, 2003.

OLIVEIRA-FILHO, J.C.; KOMMERS, G.D.; MASUDA, E.K.; MARQUES, B.M.F.P.P.; FIGHERA, R.A.; IRIGOYEN, L.F.; BARROS, C.S.L. Estudo retrospectivo de 1647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30(2), p.177-185, 2010.

OWEN, L.N. The TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. 1st Ed., **Word Health Organization**, Geneva, p. 26-32, 1980.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.89, p.10-29, 1994.

PEÑA, L.L.; NIETO, A.I.; PÉREZ-ALENZA, D.; CUESTA, P.; CASTAÑO, M. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathological variables. **Journal of Diagnostic Veterinary Investigation**, v.10, p.237-246, 1998.

PEREZ-ALENZA, M.D.; PEÑA, L.; NIETO, A.I.; CASTAÑO, M. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. **Annali dell Instituto Superiore di Sanita**, v.33, n.4, p.581-585, 1997.

PEREZ-ALENZA, M.D.; PEÑA, L.; DEL CASTILLO, N.; NIETO, A.I. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v.41, p.287-291, 2000.

PHILIBERT, J.C.; SNYDER, P.W.; GLICKMAN, N.; GLICKMAN, L.T.; KNAPP, D.W.; WATERS, D.J. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 17, p.102-106, 2003.

PIRES, M.A. Recolha e envio de material para análise histopatológica. **Anais do Congresso de Ciências Veterinárias,** Oeiras, Portugal, 10-12 out. 2002.

POWERS, B.E.; DERNELL, W.S. Tumor biology and pathology. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, v.13, n.1, p.4-9, 1998.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.97, p.2119-2127, 2002.

ROCHAT, M.C.; MANN, F.A.; PACE, L.W.; HENDERSON, R.A. Identification of surgical biopsy borders by use of India ink. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.201, n.6, p.873-878, 1992.

ROMANSICK, E.M.; REILLY, C.M.; KASS, P.H.; MOORE, P.F.; LONDON, C.A. Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. **Veterinary Pathology**, v.44, p. 335-341, 2007.

SARLI, G.; BENAZZI, C.; PREZIOSI, R.; DELLA SALDA, L; BETTINI, G.; MARCATO, P.S. Evaluating mitotic activity in canine and feline solid tumors: standardizing the parameter. **Biothechnic & Histochemistry**, v.74, n.2, p.64-76, 1998.

SARLI, G.; PREZIOSI, R.; BENAZZI, C.; CASTELLANI, G.; MARCATO, P.S. Prognostic value of histogic stage and proliferative activity in canine mamary tumors. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v.14, p.25-34, 2002.

SARLI, G.; PREZIOSI, R.; DE TOLLA, L.; BRUNETTI, B.; BENAZZI, C. E-cadherin immunoreactivity in canine mammary tumors. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.16, p.542-547, 2004

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M.A.; BENTO, M.J.; LOPES, C. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. **The Veterinary Journal**, v. 187, p.65-71, 2011.

SCHEIKH, F.; REBECCA, A.; POCKAI, B.; WASIF, N.; MCCULLOUGH, A.E.; CASEY, W.; KREYMERMAN, P.; GRAY, R.J. Inadequate marginsof excision when undergoing mastectomy for breast cancer: Which patients are at the risk? **Annals of Surgical Oncology**, DOI: 10.1245/s10434-010-1406-4, 2010.

SCHNITT, S.J.; ABNER, A.; GELMAN, R.; CONNOLLY, J.L.; RECHT, A.; DUDA, R.B.; EBERLEIN, T.J.; MAYZEL, K.; SILVER, B.; HARRIS, J.R. The relationship between microscopic margins of resection and the risk of local recurrence in patients with breast cancer trated with breast-conserving surgery and radiation therapy. **Cancer**, v.74(6), p.1746-1751, 1994.

SHOFER, F.C.; SONNENSCHEIN, E.G.; GOLDSCHMIDT, M.H.; LASTER, L.L.; GLICKMAN, L.T. Histopathologic and dietary prognostic factors for canine mammary carcinoma. **Breast Cancer Research Treatment**, v.13, p.49-60, 1989.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio dependentes. **Ciência Rural**, v.34, n.2, p.625-633, 2004.

SILVER, I.A. Symposium on mammary neoplasia in the dog – I. The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. **Journal of the Small Animal Practice**, v.7, p.689-696, 1966.

SIMON, D.; SCHOENROCK, D.; BAUMGARTNER, W.; NOLTE, I. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.20, p.1184-1190, 2006.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumours. **The Veterinary Clinics Small Animall Practice**, v.33, p.573-596, 2003.

SORENMO, K.U.; SHOFER, F.S.; GOLDSCHMIDT, M.H. Effect of spaying and timing of spaying on survival of dogs with mammary carcinoma. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, p.266-270, 2000.

SORENMO, K.U.; KRISTIANSEN, V.M.; COFONE, M.A.; SHOFER, F.S.; BREEN, A.M.; LANGELAND, M.; MONGIL, C.M.; GRONDAHL, A.M.; TEIGE, J.; GOLDSCHMIDT, M.H. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, v.7, p.162-172, 2009.

SONTAS, B.H.; OZYOGURTCU, H.; GUREL, A.; EKICI, H. Evaluation of clinical and pathological characteristics of 155 canines with mammary tumours: a retrospective study. **Archivos de Medicina Veterinaria**, v.41, p.53-59, 2009.

SPANGLER, W.L.; KASS, P.H. The histologic and epidemiologic bases for prognostic considerations in canine melanocytic neoplasia. **Veterinary Pathology**, v.43, p.136-149, 2006.

STOVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population based case control study of canine mammary tumors and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, v. 105(8), p.590-596, 1997.

STRATMANN, N.; FAILING, K.; RITCHER, A.; WEHREND, A. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, v.37, p.82-86, 2008.

THUNNISSEN, B.J.M.; AMBERGEN, A.W.; KOSS, M.; TRAVIS, W.D.; O'LEARY, T.J.; ELLIS. I.O. Mitotic counting in surgical pathology: sampling bias, heterogeneity and statistical uncertainty. **Histopathology**, v. 39, 1-8, 2001.

VOLANTE, M.; CAVALLO, G.P.; PAPOTTI, M. Prognostic factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid. **Endocrine Pathology**, v.15, p.313-317, 2004

ZUCCARI, D.A.P.C.; BERTON, C.R.; TERZIAN, A.C.B.; RUIZ, C.M. Fatores prognósticos e preditivos das neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. **Arquivos de Ciências da Saúde**, v. 15(4), p. 189-198, 2008.

WITHROW, S.J. Why worry about cancer in pets? In: WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**, St. Louis: Saunders, 4th ed., 2007. p. xv-xvii.

WITHROW, S.J.; MacEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: **Small Animal Clinical Oncology**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2nd ed., 1996, p.356-372.

WONG, N.A.; YOUNG, R; MALCOMSON, R.D.; NAYAR, A.G.; JAMIESON, L.A.; SAVE, V.E.; CAREY, F.A.; BREWSTER, D.H.; HAN, C.; AL-NAFUSSI, A. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumours: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. **Histopathology**, v. 43, p.118-126, 2003.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI, K.; SUGIYAMA, M. Prognosis for canine mammary tumors based on TNM and histologic classification. **Journal of Veterinary Medical Science**, v.58(11), p.1079-1083, 1996.

Anexo

Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat

CANINE

1 **Malignant Tumors**

1.1 Noninfiltrating (in situ) carcinoma
1.2 Complex carcinoma
1.3 Simple carcinoma
1.3.1 Tubulopapillary carcinoma
1.3.2 Solid carcinoma
1.3.3 Anaplastic carcinoma
1.4 Special types of carcinomas
1.4.1 Spindle cell carcinoma
1.4.2 Squamous cell carcinoma
1.4.3 Mucinous carcinoma
1.4.4 Lipid-rich carcinoma
1.5 Sarcoma
1.5.1 Fibrosarcoma
1.5.2 Osteosarcoma
1.5.3 Other sarcomas
1.6 Carcinosarcoma
1.7 Carcinoma or sarcoma in benign tumor

2 **Benign Tumors**

2.1 Adenoma
2.1.1 Simple adenoma
2.1.2 Complex adenoma
2.1.3 Basaloid adenoma
2.2 Fibroadenoma
2.2.1 Low-cellularity fibroadenoma
2.2.2 High-cellularity fibroadenoma
2.3 Benign mixed tumor
2.4 Duct papilloma

3 **Unclassified Tumors**

4 **Mammary Hyperplasias/Dysplasias**

4.1 Ductal hyperplasia
4.2 Lobular hyperplasia
4.2.1 Epithelial hyperplasia
4.2.2 Adenosis
4.3 Cysts
4.4 Duct ectasia
4.5 Focal fibrosis (fibrosclerosis)
4.6 Gynecomastia

Apêndice

Relação individual dos dados obtidos e parâmetros histomorfológicos avaliados em 114 cadelas portadoras de neoplasmas mamários

caso	Raça	Idade	Tipo histológico	T	Grau	Invasão	Embolo	Estágio	IM	SM	Rec.	S 24m	S (m)	CM	TE	OH	porte	localização
1	yorkshire	9	carcinossarcoma	1	NA	não	não	1	1	NR	NA	morta	23	A	NI	NI	pequeno	3
2	cocker spaniel	8	carcinoma complexo	1	1	sim	não	2	2	NR	NA	viva	24	NA	3 m	NI	médio	NI
3	fila brasileiro	8	carcinoma em tumor misto	2	1	sim	não	2	2	NR	NA	morta	3	C	5 m	NI	grande	NI
4	poodle	8	carcinoma anaplásico	3	3	sim	sim	3	3	NR	NA	morta	3	A	6 m	NI	pequeno	1
5	pastor alemão	12	adenoma simples	2	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NA	viva	24	NA	6 m	NI	grande	1+2
6	srd	14	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	5 m	NI	médio	1+2
7	srd	9	carcinoma em tumor misto	3	1	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	12 m	NI	médio	1+2
8	fila brasileiro	9	carcinoma em tumor misto	3	2	sim	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	3 m	NI	grande	2
9	srd	11	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	24 m	NI	pequeno	1+2
10	srd	15	carcinossarcoma	3	NA	sim	sim	3	1	NR	NA	morta	4	A	NI	NI	pequeno	1+2+3
11	cocker spaniel	7	carcinoma em tumor misto	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	1 m	NI	médio	NI
12	srd	6	carcinoma em tumor misto	3	2	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	6 m	sim	grande	1+2
13	srd	11	múltiplos	3	3	sim	não	2	3	NR	NA	viva	24	NA	24 m	NI	grande	NI
14	srd	8	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	12 m	NI	pequeno	3
15	doberman	7	carcinoma em tumor misto	1	1	sim	não	2	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	NI	grande	1+2
16	sheep dog	9	carcinoma tubulopapilar	3	2	sim	não	2	2	NR	NA	morta	3	B	NI	não	grande	1+2+3
17	rottweiler	7	carcinoma em tumor misto	1	1	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	5 m	NI	grande	2
18	srd	18	carcinoma sólido	3	3	sim	sim	3	3	NR	NA	morta	7	A	12 m	não	pequeno	NI
19	srd	14	carcinossarcoma	3	NA	sim	sim	3	2	NR	NA	morta	16	A	8 m	NI	NI	1
20	setter irlandes	9	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	12 m	NI	grande	1+2
21	pastor alemão	11	carcinoma em tumor misto	2	2	sim	não	2	1	NR	NA	morta	14	A	6 m	NI	grande	1
22	pastor alemão	10	carcinossarcoma	3	NA	sim	não	2	2	comp	sim	morta	12	C	5 m	NI	grande	1
23	srd	15	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	2	livre	não	morta	6	C	36 m	não	pequeno	1+2+3
24	srd	8	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	2	livre	não	morta	3	C	36 m	não	NI	NI
25	cocker spaniel	11	carcinoma anaplásico	3	3	sim	sim	3	3	NR	NA	morta	3	A	1 m	NI	médio	NI
26	daschund	9	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	NI	pequeno	1+2
27	daschund	11	carcinoma sólido	2	3	sim	não	2	2	NR	NA	viva	24	NA	30 m	NI	pequeno	1
28	srd	6	carcinoma tubulopapilar	3	2	sim	não	2	1	comp	não	viva	24	NA	9 m	não	NI	1+2
29	border colie	10	carcinossarcoma	3	NA	sim	não	2	1	comp	não	viva	24	NA	9 m	não	grande	3

caso	Raça	Idade	Tipo histológico	T	Grau	Invasão	Embolo	Estágio	IM	SM	Rec.	S 24m	S (m)	CM	TE	OH	porte	localização
30	srd	7	carcinoma anaplásico	1	3	sim	sim	3	3	livre	não	viva	24	NA	1 m	NI	NI	3
31	labrador	8	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	2	livre	sim	viva	24	NA	4 m	não	grande	1+2
32	daschund	9	carcinoma em tumor misto	2	1	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	24 m	não	pequeno	2
33	pointer	12	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	NA	livre	não	morta	17	A	NI	não	grande	NI
34	cocker spaniel	7	múltiplos	2	1	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	9 m	NI	médio	1+2
35	poodle	6	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	1 m	não	pequeno	2
36	srd	10	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	1	NR	NA	morta	8	C	36 m	sim	NI	1+2+3
37	daschund	9	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	não	pequeno	2+3
38	daschund	13	carcinoma em tumor misto	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	não	pequeno	1+2
39	yorkshire	6	carcinoma complexo	1	1	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	3 m	não	pequeno	1
40	srd	8	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	2	NR	NA	morta	18	B	NI	NI	NI	NI
41	srd	16	carcinoma sólido	3	3	sim	sim	3	3	NR	NA	morta	12	A	NI	NI	pequeno	NI
42	fila brasileiro	5	múltiplos	1	1	sim	não	2	1	NR	NA	viva	24	NA	4 m	sim	grande	NI
43	pinscher	9	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	livre	sim	viva	24	NA	NI	não	pequeno	3
44	srd	8	carcinoma anaplásico	3	3	sim	sim	3	3	comp	sim	morta	1	A	12 m	não	pequeno	3
45	srd	5	carcinoma em tumor misto	2	1	não	não	1	2	comp	não	viva	24	NA	3 m	não	NI	1+2
46	srd	11	múltiplos	3	NA	sim	não	2	3	comp	não	morta	1	C	5 m	sim	médio	1+2
47	schnauzer	12	carcinoma sólido	2	3	sim	não	2	3	livre	não	morta	1	B	12 m	não	médio	2
48	srd	8	carcinoma em tumor misto	3	2	não	não	1	2	livre	não	viva	24	NA	6 m	não	médio	2+3
49	srd	11	múltiplos	1	NA	sim	não	2	2	livre	não	viva	24	NA	6 m	não	pequeno	1+2+3
50	srd	11	múltiplos	3	1	sim	não	2	2	livre	não	viva	24	NA	NI	não	NI	2+3
51	labrador	8	carcinoma em tumor misto	2	2	não	não	1	2	livre	não	morta	22	B	2 m	não	grande	1+2
52	daschund	5	carcinossarcoma	1	NA	sim	não	2	1	livre	não	viva	24	NA	3 m	sim	pequeno	1
53	labrador	8	carcinoma complexo	1	2	sim	não	2	2	NR	NA	viva	24	NA	NI	sim	grande	1+2
54	srd	13	carcinossarcoma	3	NA	sim	não	2	NA	livre	não	viva	24	NA	9 m	sim	pequeno	1+2
55	srd	13	carcinossarcoma	3	NA	sim	sim	3	3	livre	não	morta	4	C	1 m	não	médio	1+2
56	srd	9	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	NI	não	pequeno	1+2
57	srd	16	carcinoma complexo	3	2	não	não	1	2	livre	não	morta	12	B	36 m	não	pequeno	1+2
58	pit bull	9	carcinoma tubulopapilar	2	2	sim	não	2	2	NR	NA	viva	24	NA	NI	NI	médio	NI
59	cocker spaniel	6	carcinoma complexo	1	1	sim	não	2	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	sim	médio	2
60	srd	8	carcinoma sólido	3	3	sim	sim	3	3	comp	sim	morta	12	A	12 m	NI	pequeno	1+2

caso	Raça	Idade	Tipo histológico	T	Grau	Invasão	Embolo	Estágio	IM	SM	Rec.	S 24m	S (m)	CM	TE	OH	porte	localização
61	rottweiler	9	carcinoma anaplásico	3	3	sim	sim	3	3	comp	sim	morta	4	C	5 m	não	grande	1+2
62	srd	16	múltiplos	3	NA	sim	não	2	3	NR	NA	viva	24	NA	3 m	não	NI	2
63	fila brasileiro	8	carcinossarcoma	3	NA	sim	não	2	3	livre	não	morta	18	B	36 m	não	grande	1+2
64	boxer	13	adenoma simples	1	NA	NA	NA	NA	NA	comp	não	viva	24	NA	NI	não	grande	2
65	srd	10	carcinoma sólido	2	3	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	3 m	sim	pequeno	1+2
66	poodle	7	tumor misto benigno	1	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NA	viva	24	NA	5 m	NI	pequeno	NI
67	srd	7	carcinoma tubulopapilar	3	2	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	18 m	sim	grande	1+2
68	srd	11	múltiplos	3	NA	não	não	1	3	livre	não	morta	8	C	18 m	sim	pequeno	1+2+3
69	srd	8	carcinoma tubulopapilar	3	2	sim	não	2	3	comp	não	morta	21	C	12 m	sim	grande	2
70	pinscher	11	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	1 m	não	pequeno	2+3
71	maltês	10	carcinoma complexo	1	2	não	não	1	2	comp	sim	viva	24	NA	9 m	não	pequeno	1+2+3
72	poodle	10	carcinossarcoma	1	NA	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	4 m	NI	pequeno	NI
73	srd	7	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	3	comp	não	viva	24	NA	12 m	NI	NI	1
74	fila brasileiro	13	carcinoma complexo	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	NI	sim	grande	1+2
75	srd	10	carcinoma tubulopapilar	3	2	sim	não	2	2	NR	NA	morta	1	C	NI	não	médio	1+2
76	srd	12	múltiplos	3	NA	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	1 m	sim	grande	1+2
77	srd	7	carcinoma complexo	1	2	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	1 m	sim	médio	2
78	srd	10	carcinoma complexo	3	2	sim	não	2	2	comp	não	viva	24	NA	6 m	não	NI	1
79	cocker spaniel	13	múltiplos	3	3	sim	sim	3	3	NR	sim	morta	18	A	3 m	sim	médio	2+3
80	shi tzu	10	carcinoma em tumor misto	1	2	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	NI	NI	pequeno	NI
81	srd	10	carcinoma anaplásico	1	3	sim	não	2	3	comp	não	viva	24	NA	12 m	não	médio	1
82	srd	8	carcinoma complexo	3	2	não	não	1	2	livre	sim	viva	24	NA	NI	sim	grande	2+3
83	srd	14	carcinoma em tumor misto	3	2	não	não	1	2	NR	NA	morta	12	C	8 m	não	grande	NI
84	daschund	10	carcinoma em tumor misto	1	2	sim	não	2	2	livre	não	morta	17	B	4 m	NI	pequeno	2
85	srd	11	carcinoma anaplásico	3	3	sim	sim	3	3	livre	sim	morta	1	A	3 m	não	NI	2
86	boxer	8	carcinoma em tumor misto	1	1	não	não	1	2	livre	não	viva	24	NA	8 m	não	grande	2
87	poodle	8	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	livre	sim	viva	24	NA	2 m	não	pequeno	2
88	daschund	11	carcinoma complexo	1	1	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	1 m	não	pequeno	2+3
89	srd	2	adenoma simples	3	NA	NA	NA	NA	NA	livre	não	viva	24	NA	NI	sim	NI	2
90	pastor alemão	14	múltiplos	3	NA	sim	não	2	2	livre	não	viva	24	NA	12 m	sim	grande	1+2
91	srd	11	múltiplos	2	3	sim	não	2	2	livre	não	morta	6	C	NI	NI	NI	NI

caso	Raça	Idade	Tipo histológico	T	Grau	Invasão	Embolo	Estágio	IM	SM	Rec.	S 24m	S (m)	CM	TE	OH	porte	localização
92	srd	9	carcinoma complexo	2	1	não	não	1	2	NR	NA	viva	24	NA	1 m	NI	NI	NI
93	poodle	9	adenoma simples	1	NA	NA	NA	NA	NA	NR	NA	viva	24	NA	12 m	NI	pequeno	1+2
94	srd	11	carcinoma em tumor misto	3	2	sim	não	2	2	NR	NA	viva	24	NA	6 m	sim	médio	NI
95	rottweiler	9	carcinoma em tumor misto	3	3	sim	sim	3	3	NR	NA	morta	6	C	4 ms	NI	grande	1
96	poodle	5	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	1	comp	não	viva	24	NA	18 m	NI	pequeno	1
97	daschund	8	carcinoma sólido	1	3	sim	sim	3	3	livre	não	viva	24	NA	NI	sim	médio	3
98	srd	6	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	3 m	NI	NI	2+3
99	srd	10	carcinoma tubulopapilar	2	1	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	12 m	NI	NI	1+3
100	poodle	13	múltiplos	1	2	não	não	1	3	NR	NA	viva	24	NA	2 m	NI	pequeno	1+2
101	poodle	6	carcinossarcoma	2	NA	não	não	1	2	livre	sim	viva	24	NA	6 m	não	pequeno	1
102	srd	10	carcinoma complexo	3	1	sim	não	2	3	livre	não	morta	4	B	NI	sim	pequeno	1+2+3
103	srd	12	carcinoma tubulopapilar	3	2	sim	sim	3	2	comp	sim	morta	2	A	NI	NI	pequeno	1+2
104	srd	10	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	1	livre	não	viva	24	NA	NI	sim	pequeno	1+2+3
105	fila brasileiro	6	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	2	livre	não	morta	20	A	NI	não	grande	1+2
106	cimarron	8	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	1	NR	NA	viva	24	NA	4 m	não	grande	1
107	daschund	4	carcinoma em tumor misto	3	3	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	2 m	não	pequeno	1
108	srd	10	carcinossarcoma	3	NA	sim	não	2	3	livre	sim	morta	12	A	24 m	não	NI	1
109	srd	6	carcinoma complexo	1	2	não	não	1	3	livre	não	viva	24	NA	1 m	NI	médio	1+2
110	cocker spaniel	10	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	NA	livre	não	morta	2	C	24 m	NI	médio	NI
111	srd	10	carcinoma complexo	1	2	sim	sim	3	3	livre	não	viva	24	NA	NI	NI	médio	1+2
112	srd	12	carcinoma complexo	2	1	não	não	1	1	livre	não	morta	22	C	NI	NI	médio	1+2
113	srd	12	carcinossarcoma	3	NA	não	não	1	2	comp	sim	morta	8	A	36 m	NI	médio	1+2+3
114	poodle	5	carcinoma tubulopapilar	1	1	não	não	1	2	livre	não	viva	24	NA	18 m	não	pequeno	1

Legendas: **CM**: causa da morte; **IM**: índice mitótico; **NA**: não avaliada, **NI**: não informada; **NR**: não realizada; **OH**: realização de ovariohisterectomia concomitante ao procedimento de exérese do tumor; **Rec.**: recidivas ou ocorrência de tumores; **S(m)**: sobrevida em meses dois anos após terapia cirúrgica; **SM**: status das margens cirúrgicas; **S 24m**: status em 24 meses; **T**: tamanho dos neoplasmas; **TE**: tempo de evolução do tumor em meses.
Legenda da localização: **1**=mamas inguinais; **2**=mamas abdominais; **3**=mamas torácicas

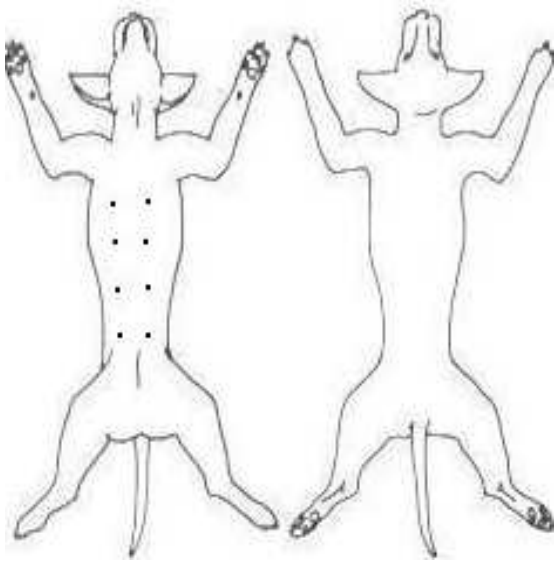
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE VETERINÁRIA
ONCOVET-UFPel

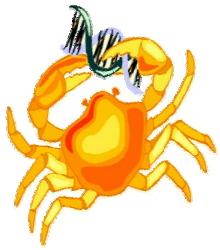
Dados para o Laudo		
Clínico Responsável:		Nº da Ficha na clínica:
Data:	E-mail:	Fone:
Endereço:		CEP/Cidade:
Proprietário:		
Endereço:		CEP/Cidade:
Contatos (fones, e-mail):		

Enviar laudo para ( ) clínica e/ou ( ) proprietário.
O proprietário concorda em participar do inquérito epidemiológico? ( ) sim; ( ) não

Resenha											
Nome:			Espécie:			Sexo:		Idade:			
Raça	Porte		Peso		Conformação:						
Motivo da Consulta:											
Status reprodutivo	Castração		sim		não	Data:					
	Cio		regular		irregular	Data do último cio:					
	Prenhez/parição		sim		não	Nº:		Última:			
	Anticoncepcional		freqüente		esporádico		raro		nunca		
Alimentação		Ração		comida		Mista	Outra: _____				

Histórico do Tumor											
Tempo de crescimento		<1 mês		1-5 meses		6-12 meses		>1 ano: _____			
Terapia		quimioterapia		cirurgia		Outra: _____					
Outros exames		Rx: _____				Citologia: _____					
		Ultrasson:_____				Hemograma: _____					
Padrão		nodular		plana		pedunculado	Outro: _____				
Mobilidade		sim		não							
Distribuição		único		múltiplo							
Secreção		sim		não							
Metástases		sim		não							
Ulceração		sim		não							
Tamanho	____x ____ x____ (l x c x p)										
Comentários											





UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE VETERINÁRIA
GRUPO DE ESTUDO EM ONCOLOGIA (GEO)

FICHA DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ficha HCV:_____Ficha LRD:_____Responsável:_____
Data do procedimento cirúrgico:_____
Diagnóstico histopatológico:_____

1 semana após procedimento cirúrgico (data do contato: _____)
Estado geral do paciente:
( )ótimo ( )bom ( )regular ( )ruim ( )péssimo

Ferida cirúrgica:
( )sem complicações ( )com complicações – Qual(is)?_____

Animal está apresentando algum sinal clínico?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____

Notou aumento de volume em alguma região do corpo?
( )não ( )sim – Onde?_____
( )não sabe informar

1 mês após procedimento cirúrgico (data do contato:_____)
Estado geral do paciente:
( )ótimo ( )bom ( )regular ( )ruim ( )péssimo

Animal está apresentando algum sinal clínico?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____

Notou aumento de volume em alguma região do corpo?
( )não ( )sim – Onde?_____
( )não sabe informar

3 meses após procedimento cirúrgico (data do contato:_____)
Estado geral do paciente:
( )ótimo ( )bom ( )regular ( )ruim ( )péssimo

Animal está apresentando algum sinal clínico?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____

Notou aumento de volume em alguma região do corpo?
( )não ( )sim – Onde?_____
( )não sabe informar

<u>6 meses após procedimento cirúrgico</u> (data do contato:_____)
Estado geral do paciente:
( )ótimo ( )bom ( )regular ( )ruim ( )péssimo

Animal está apresentando algum sinal clínico?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____

Notou aumento de volume em alguma região do corpo?
( )não ( )sim – Onde?_____
( )não sabe informar

<u>12 meses após procedimento cirúrgico</u> (data do contato:_____)
Estado geral do paciente:
( )ótimo ( )bom ( )regular ( )ruim ( )péssimo

Animal está apresentando algum sinal clínico?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____

Notou aumento de volume em alguma região do corpo?
( )não ( )sim – Onde?_____
( )não sabe informar

Campo para preenchimento em caso de óbito (data do contato:_____)

Data da morte:_____

Qual foi a causa da morte?
( ) tumor como sendo a causa da morte (metástases ou outras complicações)
( ) outra causa (ex: atropelamento, cardiopatia, nefropatia, doença infecciosa, outros)
( ) não sabe informar
(...) eutanásia

Apresentou aumento de volume em alguma região do corpo antes da morte?
( )não ( )sim – Onde? ( )mesma região ( )outra região _____

Apresentou algum sinal clínico antes da morte?
( )não ( )sim Qual? ( )dificuldade respiratória
( )não sabe ( )dificuldade de locomoção
( )sinal neurológico (convulsão, ataxia, tremores, outros)
( )outros _____