

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Programa de Pós-graduação em Veterinária



Dissertação

**Avaliação da Densidade Microvascular e Graduação
Histológica em Tumores Mamários Caninos**

Daniela Silva da Silva

Pelotas, 2014

DANIELA SILVA DA SILVA

**Avaliação da Densidade Microvascular e Gradação Histológica em Tumores
Mamários Caninos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências (Área do Conhecimento: Sanidade Animal).

Orientadora: Cristina Gevehr Fernandes

Pelotas, 2014

Dados de catalogação na fonte:
(Gabriela Machado Lopes – CRB-10/1842)

S586a Silva, Daniela Silva da
Avaliação da densidade microvascular e graduação
histológica em tumores mamários caninos / Daniela Silva da
Silva; orientadora Cristina Gevehr Fernandes - Pelotas, 2014.
40 f. : il.

Dissertação (Mestrado) Programa de Pós- Graduação em
Veterinária. Universidade Federal de Pelotas. Pelotas, 2014.

1. Densidade microvascular 2. Graduação histológica 3.
Fator Prognóstico 4. Neoplasma mamário 5. Canino I.
Fernandes, Cristina Gevehr (orientadora) II.Título.

CDD 636.7

Banca examinadora:

Profª Drª Fabiane Borelli Grecco

Profª Drª Eliza Simone Viégas Sallis

Dr. Thomas Normanton Guim

Profª Drª Cristina Gevehr Fernandes (Orientadora)

.

Agradecimentos

Em primeiro lugar eu gostaria de agradecer a Deus, pela força e discernimento nesta jornada. À minha família, pelo apoio em todas as minhas decisões. À Universidade Federal de Pelotas pela oportunidade, e principalmente ao Laboratório Regional de Diagnóstico com todos os seus colaboradores, pelas portas que me abriram e pelo carinho com o qual eu fui acolhida por todos, pelos ensinamentos que eu tive, pela oportunidade de aprender com pessoas com tamanho conhecimento, à minha orientadora, aos meus colegas, aos amigos que eu fiz, muito obrigada por tudo, pela força e pela compreensão. À CAPES pela concessão de bolsa de estudos. Um agradecimento especial a Bianca Lemos dos Santos e Fernanda Maria Pazinato, com a ajuda delas é que esse trabalho ganhou vida.

Muito obrigada a todos!

Resumo

Silva, Daniela Silva. **Avaliação da densidade microvascular e graduação histológica em tumores mamários caninos**. 2014. 40 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

O presente trabalho é constituído por estudos que visam avaliar potenciais marcadores prognósticos para tumores mamários caninos. Realizou-se um levantamento retrospectivo dos dados do Laboratório Regional de Diagnóstico da Faculdade de Veterinária da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) acerca da casuística de dados clínico-patológicos de paciente com tumores mamários em diferentes períodos entre 2000-2012. A dissertação está apresentada na forma de dois artigos científicos. O primeiro artigo consiste da avaliação do valor prognóstico do método de graduação de Elston e Ellis (1991). Foram avaliados 218 tumores. Verificou-se que a relação entre o tipo de tumor e tempo de sobrevida dos pacientes foi significativo ($p < 0,0001$); que a maioria dos tumores pertenciam ao grau II (77/144-53.52%) e o grau tumoral influencia no tempo de sobrevida ($p < 0,0447$). No segundo artigo estudou-se a possibilidade do uso da mensuração da densidade microvascular como fator prognóstico em tumores mamários caninos. Inicialmente dois métodos diferentes de mensuração de densidade vascular (campos aleatórios e hot-spot) foram avaliados e demonstrou-se que são equivalentes. Verificou-se que tanto a contagem de campos aleatórios ou contagem em áreas de intensa proliferação vascular apresentam resultados similares. Nos 218 neoplasmas avaliados não houve relação significativa entre o tipo histológico e o grau em relação a mensuração densidade microvascular, avaliadas pelos 2 métodos. Tumores de grau I apresentaram mais vasos que os de grau II e III. Conclui-se que no presente trabalho os carcinossarcomas foram os tumores mais prevalentes na casuística avaliada; que a associação do tipo e grau histológico tem valor prognóstico, enquanto que densidade microvascular não é um bom fator prognóstico para tumores mamários caninos.

Palavras-chave: Densidade microvascular. Graduação histológica. Fator Prognóstico. Neoplasma mamário. Canino

Abstract

Silva, Daniela Silva. **Avaliação da densidade microvascular e graduação histológica em tumores mamários caninos.** 2014. 40 f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

This manuscript aims evaluate potential morphological prognostic factors to canine mammary tumors. Retrospective chart reviews of data from the Regional Diagnostic Laboratory were carried out to obtain the clinical and pathological features of the patients and mammary tumors in different periods from 2000 to 2012. The dissertation will be presented as two scientific manuscripts. The first manuscript aims the evaluation of the prognostic graduation method of Elston e Ellis (1991). A total of 218 tumors were evaluated. The relationship between tumor type and survival time were significant ($p < 0.0001$). It was observed a preponderance of grade II (77/144-53.52%) tumors and also that the tumor grade can influence survival time ($p < 0.0447$). The second manuscript evaluates the microvascular density as a prognostic factor in canine mammary tumors. Initially, two methods of mensuration (aleatory fields and hot spot) were evaluated and proved to be equivalent. In the 218 tumors evaluated no significant results were obtained in the comparison of histologic type or tumor grade with microvascular density evaluated by both methods. Grade I tumors presented more vessels than grade II or III tumors. It was possible to conclude that carcinosarcomas are the prevalent tumor type; association between tumor type and histologic grade could be used as prognostic factor. Microvascular density not consists in a good prognostic factor.

Keywords: Microvascular density. Histologic grade. Prognostic factors. Mammary neoplasm. Canine.

Lista de Figuras

ARTIGO 1 Aplicabilidade de critérios histomorfológicos e de graduação histológica para avaliação prognóstica de neoplasmas mamários caninos

- Figura 1 Distribuição de sobrevida das pacientes portadoras de Carcinossarcomas, Carcinomas e mioepiteliomas malignos, Carcinomas tubulopapilares, Carcinomas em tumor misto, Carcinomas anaplásicos e Carcinomas complexos acompanhadas durante 24 meses..... 19
- Figura 2 Distribuição de sobrevida das pacientes portadoras de Carcinomas tubulares, Carcinomas sólidos, Mioepiteliomas malignos e Carcinomas papilarcísticos acompanhadas durante 24 meses..... 19

Lista de Tabelas

ARTIGO 1 Aplicabilidade de critérios histomorfológicos e de graduação histológica para avaliação prognóstica de neoplasmas mamários caninos

Tabela1	Distribuição de frequência de cada tipo tumoral	18
Tabela 2	Média de sobrevida dos animais de acordo com o tipo histológico.....	20
Tabela 3	Distribuição dos tumores de acordo com o grau e tipo histológico.....	21
Tabela 4	Relação do número de óbitos conforme o tipo e grau histológico.	21

ARTIGO 2 Densidade Microvascular como Fator Prognóstico em Neoplasmas Mamários de Caninos

Tabela1	Mensuração do número de vasos na contagem de campos aleatórios ou de áreas de intensa proliferação (Hot spot).....	32
Tabela2	Quantidade de vasos encontrados para cada uma das técnicas: campos aleatórios e Hot spot em relação ao grau tumoral.....	32

SUMÁRIO

1.	Introdução	11
2.	Objetivos	13
2.1.	Objetivos gerais	13
2.2.	Objetivos específicos	13
3.	Artigos	14
3.2.	Artigo 1: Aplicabilidade de critérios histomorfológicos e de graduação histológica para avaliação prognóstica de neoplasmas mamários caninos.....	14
3.3.	Artigo 2: Densidade microvascular como fator prognóstico em neoplasmas mamários de caninos	25
4.	Conclusões	33
4.1	Conclusões específicas.....	33
5.	Referências.....	34
	Anexos.....	37

1 INTRODUÇÃO

Os neoplasmas das glândulas mamárias são comuns em cães, sendo esta a espécie doméstica com maior incidência desse tumor. Há um grande interesse nos neoplasmas mamários, tanto do ponto de vista de prognóstico e tratamento, quanto do ponto de vista patogenético e como uma ferramenta para oncologia comparada. Embora o fenômeno da neoplasia mamária seja bem reconhecido, sua causa ainda não é (Mc Gavin & Zachary, 2009).

A falta de critérios únicos para classificação morfológica destes tumores gera dificuldade no diagnóstico e no entendimento do seu comportamento biológico, impedindo que se realize uma avaliação prognóstica fidedigna (Benjamin; Lee; Saunders, 1999; Misdorp, 2002).

Vários esforços têm ocorrido no sentido da adoção de critérios para padronizar o diagnóstico, a compreensão do comportamento e progressão tumoral, bem como a avaliação de fatores prognósticos, incluindo morfologia, expressão de oncogenes e alterações genéticas. O conhecimento e a adoção desses critérios são fundamentais para a seleção e sucesso de terapias que possam prevenir a recorrência do tumor e aumentar a sobrevivência (Cassali et al. 2011).

A avaliação morfológica para obtenção do grau histológico tem sido demonstrada em vários estudos fornecendo informações prognósticas úteis para a qualificação do tumor de mama. A técnica envolve a avaliação de três fatores morfológicos, formação de túbulos, pleomorfismo celular e contagem mitótica precisa em área de campo definido (Elston & Ellis, 1991).

Dentre os diversos fatores necessários para o desenvolvimento de neoplasmas, a angiogênese tem sido descrita pela literatura como essencial para o crescimento celular neoplásico a fim de proporcionar a subsistência deste tecido neoformado, promovendo o crescimento, invasão e metástase. (Millanta et al. 2002).

A pesquisa sobre a angiogênese tumoral começou experimentalmente há quase três décadas e agora representa um campo principal de investigação que atingiu o estágio de aplicação clínica. Vários estudos retrospectivos indicam que o

grau de vascularização intratumoral em câncer primário de mama tem um valor prognóstico significativo (Gasparini & Harris, 1995).

O presente trabalho visa aprimorar o estudo acerca da utilização da graduação histológica e da densidade microvascular tumoral como fatores prognósticos para neoplasmas malignos da glândula mamária de cadelas e a sobrevida dos animais acometidos.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Estudar a aplicabilidade de parâmetros morfológicos como grau histológico e densidade vascular como fatores prognósticos em neoplasmas mamários de caninos da área de abrangência do Laboratório Regional de Diagnóstico.

2.2. Específicos

- a) Determinar a frequência de cada tipo histológico de tumor mamário;
- b) Correlacionar cada tipo histológico com a sobrevida dos animais;
- c) Verificar a frequência dos diferentes graus histológicos para cada tipo de neoplasma mamário;
- d) Correlacionar cada tipo histológico e cada grau, com a sobrevida;
- e) Comparar dois sistemas diferentes de avaliação de densidade vascular;
- f) Correlacionar a densidade vascular com os tipos histológicos e graus tumoral;
- g) Correlacionar a densidade vascular com a sobrevida dos animais.

3 ARTIGOS

3.1 Artigo 1

Aplicabilidade de critérios histomorfológicos e de graduação histológica para avaliação prognóstica de neoplasmas mamários caninos

Daniela Silva da Silva, Bianca Lemos dos Santos, Fernanda Maria Pazinato,
Thomas Normanton Guim, Cristina Gevehr Fernandes.

Artigo a ser submetido à revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e
Zootecnia (ABMVZ)

1 Aplicabilidade de critérios histomorfológicos e de graduação histológica para avaliação
2 prognóstica de neoplasmas mamários caninos

3
4 Daniela Silva da Silva¹, Bianca Lemos dos Santos¹, Fernanda Maria Pazinato¹, Thomas
5 Normanton Guim², Cristina Gevehr Fernandes^{3*}

6
7 ¹Programa de Pós-Graduação em Veterinária – FV/UFPeI

8 ²Hospital de Clínicas Veterinárias - Departamento de Clínicas Veterinárias – FV/UFPeI

9 ³Depto de Patologia Animal / Laboratório Regional de Diagnóstico – FV/UFPeI

10
11 *Autor para correspondência: Depto de Patologia Animal – Faculdade de Veterinária /
12 UFPeI. Campus Capão do Leão, s/ nº, 96010-900, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

13 Email: crisgevf@yahoo.com.br

14 15 **Resumo**

16 O artigo tem o objetivo de analisar a relação entre a classificação quanto ao tipo
17 histológico atualmente utilizado, e o método de graduação de Elston e Ellis (1991), e a
18 sobrevida pós-mastectomia em cadelas portadoras de tumores mamários do Laboratório
19 Regional de Diagnóstico (LRD). Foram resgatadas e avaliadas dos arquivos do LRD
20 218 amostras de tumores mamários, dentre os quais predominaram carcinossarcomas
21 (34,9% - 74/218), carcinoma e mioepitelioma maligno (15,1% - 33/218) e carcinomas
22 tubulopapilares (14,7% - 32/218). Foi possível graduar 144 neoplasmas, dos quais
23 observou-se que (4,2% - 6/144) pertenciam ao grau I, (53,52% - 77/144) grau II e
24 (41,98% - 61/144) grau III. Verificou-se que o tempo de sobrevida está diretamente
25 relacionado com o grau tumoral. Portadoras de tumores de grau I apresentaram um
26 tempo de sobrevida até seis meses maior que os de grau II e nove meses maior do que
27 os de grau III. A maioria dos animais que vieram a óbito apresentavam tumores de grau
28 III (52,5% - 21/40). Através desse estudo conclui-se que o tipo e grau histológico dos
29 tumores, estão diretamente relacionados com o tempo de sobrevida dos pacientes e que
30 ambos tem valor prognóstico, especialmente quando associados.

31 **Palavras-chave:** tipo histológico, graduação, neoplasma mamário, canino.

32

33 **Abstract**

34 This article aims to evaluate the relationship amongst the tumor classification according
35 tumor type (Goldschmidt et al., 2011), the graduation method of Elston e Ellis (1991)
36 and survival time after mastectomy. A total of 218 tumor were evaluated. The most
37 prevalent malignant lesions were carcinosarcomas (34.9% - 74/218), followed by
38 complex carcinoma and malignant mioepiteliomas (15.1% - 33/218) and tubulopapillar
39 carcinomas (14.7% - 32/218). Through the use of the graduation system it was observed
40 a preponderance of grade I (4.2% - 6/144) tumors followed by grade II (53.52% -
41 77/144), and finally, grade III (41.98% - 61/144). It was also determined that the tumor
42 grade can influence survival time ($p < 0.0447$). The majority of the death occurred in
43 patients with grade III tumors (52.5% - 21/40). Survival time was related with tumor
44 grade. Patients with grade I tumor had a higher six-month in comparison with grade II
45 and nine-month higher than grade III tumors. It was possible to conclude that the type
46 and histologic grade were related with survival time and thus both systems had value as
47 prognostic factors, especially when associated.

48 **Keywords:** histologic type, tumor grade, mammary neoplasm, canine.

49

50 **Introdução**

51 Tumores mamários representam o processo neoplásico mais comum em
52 fêmeas caninas, e os neoplasmas malignos compreendem de 41 a 53% do total dessas
53 neoplasias (Perez Alenza et al., 1997). A morfologia dos tumores mamários caninos,
54 interessa a comunidade científica em geral, pelo fato desses tumores terem sido
55 propostos como modelo comparativo para o estudo do câncer de mama em mulher
56 (Queiroga e Lopes, 2002). Apesar de muito frequentes, o diagnóstico preciso dos
57 neoplasmas mamários ainda apresenta desafios. O maior problema na avaliação do
58 neoplasma mamário canino é a identificação do seu potencial de malignidade
59 (Goldschmidt et al., 2011). Fatores prognósticos seguros são, então, de grande
60 importância para estimar o risco individual (Mendes et al., 2007).

61 Uma variedade de esforços tem sido feitos para definir fatores prognósticos
62 em neoplasmas da glândula mamária (Queiroga e Lopes 2002) e que auxiliem na
63 decisão clínica, à semelhança da verificada na Medicina Humana. Eles incluem o uso de
64 classificações morfológicas específicas, avaliação de parâmetros celulares e expressão

65 de oncogenes (Benjamin et al., 1999). Além desses, outros parâmetros são significantes,
66 sendo então avaliados: tipo de tumor, pleomorfismo nuclear e celular, anaplasia,
67 formação de túbulos, atividade mitótica, presença e distribuição aleatória de áreas de
68 necrose, invasão linfática peri-tumoral e metástases em linfonodos regionais (Misdorp,
69 2002; Goldschmidt et al., 2011). Alguns estudos buscam estabelecer critérios
70 histológicos objetivos que possam definir o grau de malignidade (Elston e Ellis 1991).

71 O presente trabalho buscou avaliar a eficácia prognóstica do sistema de
72 graduação de tumores mamários de Elston e Ellis (1991) e compará-la, com o sistema
73 de classificação por tipo histológico, tendo-se como critério de decisão o tempo de
74 sobrevida por um período de até vinte e quatro meses pós-mastectomia.

75

76 **Material e Método**

77 Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de neoplasmas mamários
78 em caninos, provenientes de biópsias e necropsias enviadas ao Laboratório Regional de
79 Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas (LRD-UFPEL), provenientes do
80 Hospital de Clínicas Veterinárias e de clínicas particulares na região de abrangência no
81 período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2011, totalizando 218 amostras de tumores
82 mamários.

83 A partir dos blocos de parafina dos casos resgatados, foram confeccionadas
84 lâminas histológicas, as quais foram coradas pela hematoxilina e eosina (H&E) e essas
85 amostras foram avaliadas por microscopia de luz para classificação do tipo histológico
86 de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) modificados por
87 Goldschmidt et al. (2011). Adicionalmente os neoplasmas foram graduados de acordo
88 com o sistema de Elston & Ellis (1991), que se baseia no somatório dos escores de três
89 parâmetros, sendo eles: formação tubular, pleomorfismo celular e índice mitótico.

90 Os proprietários dos animais cujos tumores mamários foram avaliados
91 também foram inquiridos sobre estado de saúde destes a cada seis meses, até a data
92 máxima de acompanhamento pós-operatório de vinte e quatro meses.

93 A análise estatística foi realizada através do software Statistix 9.0. O teste
94 Shapiro Wilk foi inicialmente utilizado para avaliar o padrão de distribuição das
95 variáveis. A partir da distribuição normal foram realizados os testes análise de variância
96 (ANOVA) para avaliação das variáveis contínuas (tipo tumoral, grau tumoral e

97 sobrevida do paciente), e o teste LSD (Least Significant Difference) para comparação
 98 de médias (tipo tumoral e grau tumoral em relação à sobrevida do paciente). A
 99 correlação entre as variáveis dependentes foi realizada através do teste de Pearson (grau
 100 tumoral e sobrevida do paciente). Para análise de sobrevida utilizou-se o teste de
 101 Kaplan-Meier. Os valores obtidos foram considerados significativos para $p \leq 0,05$.

102

103 **Resultados**

104 Foram resgatadas 218 amostras de tumores mamários caninos. Estas foram
 105 avaliadas e verificou-se o predomínio dos neoplasmas malignos, tais como os
 106 carcinossarcomas (33,9% - 74/218) (Tab. 1).

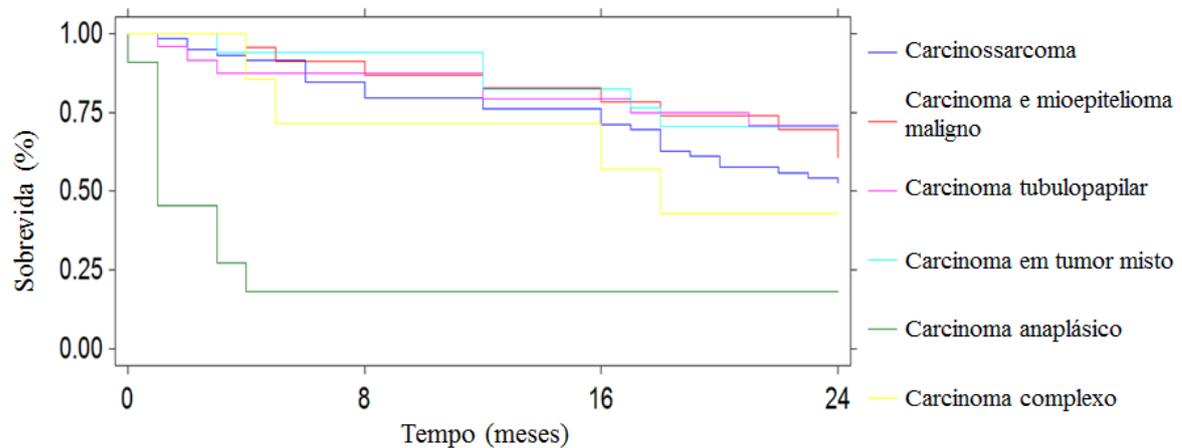
107

108 Tabela 1. Distribuição de frequência de cada tipo tumoral.

Diagnóstico	Nº Casos	%
Carcinossarcoma	74	33,9
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	33	15,1
Carcinoma Tubulopapilar	32	14,7
Carcinoma em Tumor Misto	19	8,7
Carcinoma Anaplásico	17	7,8
Carcinoma Complexo	12	5,5
Carcinoma Tubular	11	5,0
Carcinoma Sólido	10	4,6
Mioepitelioma Maligno	5	2,3
Carcinoma Papilar Cístico	3	1,4
Carcinoma Misto Benigno	2	0,9
Total	218	100

109

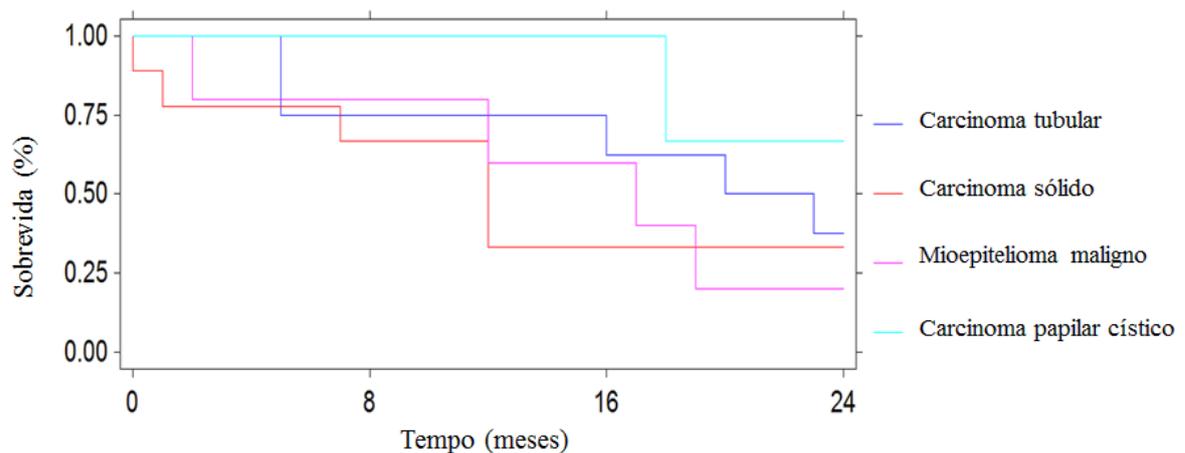
110 Ao comparar o tipo histológico com a sobrevida, foi possível observar que o carcinoma
 111 anaplásico determinou o maior número de óbitos em menor tempo de sobrevida, a
 112 média para os animais com esse tipo tumoral foi de 5,7 meses (Fig. 1, Tab. 2).



113

114 Figura 1. Distribuição da sobrevivida das pacientes portadoras de Carcinossarcomas,
 115 Carcinomas e mioepiteliomas malignos, Carcinomas tubulopapilares,
 116 Carcinomas em tumor misto, Carcinomas anaplásicos e Carcinomas
 117 complexos acompanhadas durante 24 meses.

118



119

120

121 Figura 2. Distribuição da sobrevivida das pacientes portadoras de Carcinomas tubulares,
 122 Carcinomas sólidos, Mioepiteliomas malignos e Carcinomas papilarcísticos
 123 acompanhadas durante 24 meses.

124 Tabela 2. Média de sobrevida dos animais de acordo com o tipo histológico.

Tipo Histológico	\bar{X} Sobrevida (meses)*
Carcinoma misto benigno	24 ^a
Carcinoma papilar cístico	22 ^a
Carcinoma em tumor misto	20,5 ^a
Carcinoma e mioepitelioma maligno	20,3 ^a
Carcinoma tubulopapilar	19,8 ^a
Carcinossarcoma	18,2 ^a
Carcinoma tubular	17,6 ^a
Carcinoma complexo	16,4 ^a
Mioepitelioma maligno	14,8 ^a
Carcinoma sólido	12,8 ^a
Carcinoma Anaplásico	5,7 ^b
Sobrevida média	15,4

125 *letras distintas demonstram diferença estatística.

126

127 Através da aplicação do sistema de graduação que foi realizada em 144
 128 amostras, verificou-se que (4,2% 6-144) dos neoplasmas pertenciam ao grau I, (53,52%
 129 77-144) ao grau II e (41,98% 61-144) ao grau III. Destes, os mais frequentes foram o
 130 carcinoma tubulopapilar de grau II (16,7% - 24/144), o carcinoma e mioepitelioma
 131 maligno grau II (13,89% - 20/144), o carcinoma em tumor misto grau II (7,64% -
 132 11/144), carcinoma anaplásico (6,25% - 9/144) e o carcinoma sólido (6,25% - 9/144),
 133 ambos de grau III (Tab. 3).

134 Tabela 3. Distribuição dos tumores de acordo com o grau e tipo histológico.

Tipo Histológico	Grau I	Grau II	Grau III	Total
Carcinoma Anaplásico	--	8 (5,55%)	9 (6,25%)	17 (11,80%)
Mioepitelioma maligno	--	--	5 (3,47%)	5 (3,47%)
Carcinoma complexo	--	5 (3,47%)	7 (4,86%)	12 (8,33%)
Carcinoma e mioepitelioma maligno	1 (0,69%)	20 (13,89%)	12 (8,33%)	33 (22,9%)
Carcinoma em tumor misto	1 (0,69%)	11 (7,64%)	7 (4,86%)	19 (13,2%)
Carcinoma sólido	--	5 (3,47%)	5 (3,47%)	10 (6,94%)
Carcinoma tubular	--	2 (1,4%)	9 (6,25%)	11 (7,64%)
Carcinoma tubulopapilar	2 (1,4%)	24 (16,7%)	6 (4,2%)	32 (22,22%)
Carcinoma misto benigno	2 (1,4%)	--	--	2 (1,4%)
Carcinoma papilar cístico	--	2 (1,4%)	1 (0,69%)	3 (2,1%)
Total	6 (4,2%)	77 (53,52%)	61 (41,98%)	144 (100%)

135

136 Foi possível realizar o acompanhamento da sobrevida 177 animais, dos quais
 137 foi possível obter informações sobre o estado de saúde deles por um período de 2 anos
 138 (24 meses), onde também estão incluídos os carcinosarcomas, mas, não estão
 139 graduados, que representaram uma taxa de mortalidade de (40,7% - 24/59). Nesse
 140 período não foram observados óbitos em pacientes com tumores de grau I. No entanto,
 141 verificou-se (27,54% -19/69) de óbitos para pacientes de grau II e (51,2% -21/41) para
 142 os de grau III. A frequência de óbitos em relação ao grau e tipo de tumor é mostrada na
 143 Tab. 4. Observou-se que animais com tumores de grau I apresentaram uma média de
 144 sobrevida de 24 meses, grau II média de sobrevida de 18 meses e grau III com 15
 145 meses.

146 Tabela 4 Relação do número de óbitos, conforme o tipo e grau histológico.

Tipo Histológico	Número e porcentagem de óbitos			Total
	Grau I	Grau II	Grau III	
Carcinoma Anaplásico	-	4/7 (57,14%)	4/4 (100%)	8/11 (72,7%)
Mioepitelioma maligno	-	-	3/5 (60%)	3/5 (60%)
Carcinoma complexo	-	1/3 (33,3%)	1/4 (25%)	2/7 (28,6%)
Ca e mioepitelioma maligno	0/1 (0%)	6/15 (40%)	1/7 (14,3%)	7/23 (30,4%)
Carcinoma em tumor misto	0/1 (0%)	2/10 (20%)	1/6 (16,7%)	3/17 (17,6%)
Carcinoma sólido	-	3/5 (60%)	3/4 (75%)	6/9 (66,7%)
Carcinoma tubular	-	0/1 (0%)	4/7 (57,14%)	4/8 (50%)
Carcinoma tubulopapilar	0/2 (0%)	2/16 (12,5%)	3/6 (50%)	5/24 (20,8%)
Carcinoma misto benigno	0/2 (0%)	-	-	0/1 (0%)
Carcinoma papilar cístico	-	1/2 (50%)	1/1 (100%)	2/3 (66,7%)
Total	0/6 (0%)	19/69 (27,54%)	21/44 (47,7%)	40/118 (33,9%)

147 Ca: carcinoma

148 **Discussão**

149 Em Medicina Veterinária é cada vez mais importante predizer o prognóstico
150 de um animal com doença oncológica. A partir dessa informação, podem ser definidas
151 as modalidades terapêuticas, se aconselhadas, ou não proceder a qualquer tratamento
152 (Queiroga e Lopes 2002).

153 No presente estudo verificou-se que os neoplasmas de maior frequência
154 foram o carcinossarcoma (33, 9% -74/218) e o Carcinoma e mioepitelioma maligno,
155 (15, 1% -33/218). Sabe-se que estes são tumores de grande potencial maligno, seguido
156 de Carcinoma tubulopapilar (14, 7% 3-2/218) e Carcinoma em tumor misto (8,7% -
157 19/218). Karayannopoulou et al. (2005) observou que os neoplasmas mais frequentes
158 eram, Carcinomas simples (55/85 – 64,7%), Carcinoma em tumor misto benigno (18/85
159 – 21,2%) e Carcinoma complexo (8/82 – 9,4%). No presente trabalho também foi
160 observado Carcinomas complexos (12/218– 5,5%). Mendes et al. (2007), também
161 observou uma maior frequência de Carcinoma complexo (55/87 – 63,2%) e em seu
162 trabalho verificou que dentre os Carcinomas simples, destacavam-se os Carcinomas
163 tubulopapilares com (16,4% - 9/55-) seguido pelo Carcinoma sólido (9/55 – 16,4%), o
164 que também foi observado em nosso estudo. No presente trabalho observou-se também
165 uma alta frequência de Carcinoma tubulopapilar (32/218 – 14,7%) e Carcinoma sólido
166 (10/218 – 4,6%).

167 Quando avaliada a média de sobrevida em relação ao tipo histológico, de um
168 modo geral, observa-se pouca diferença pois todos os tipos de tumores se assemelham
169 no tempo de sobrevida, com exceção do Carcinoma anaplásico que apresenta um média
170 de vida significativamente menor que a dos demais tumores (5,7 meses). Conforme
171 Mendes et al 2007, o carcinoma anaplásico, por sua vez tem um prognóstico
172 desfavorável, pois invariavelmente recidiva e produz metástases.

173 Através do sistema de graduação, observou-se que a maioria dos tumores
174 eram de grau II (53,5% - 77/144), seguido de grau III (41,9% - 61/144) e menos
175 frequente o grau I (4,2%- 6/144). Karayannopoulou et al. (2005), observou, que a
176 maioria dos tumores pertenciam ao grau III, seguido pelo grau II e menos frequente o
177 grau I. Assim como neste trabalho, Karaynnopoulou et al. (2005) e Elston & Ellis
178 (1991), obtiveram menor frequência do grau I. Mendes et al. (2005), verificou que a

179 maioria dos tumores pertenciam ao grau I (44/87), seguido pelo grau II (26/87) e menos
180 frequente o grau III (17/87).

181 Karayannopoulou et al. (2005), em seu estudo avaliaram os animais durante
182 um período de dois anos após mastectomia e a taxa de morte pelo neoplasma ou por
183 eutanásia devido a metástase, foi de 45,9% (39/85). Neste trabalho os animais também
184 foram acompanhados por um período de dois anos, e o número de óbitos em
185 decorrência dos tumores foi de 33,9% (40/177).

186 O número de óbitos em relação ao grau tumoral, observou-se que a maioria
187 dos animais que vieram a óbito apresentavam tumor de grau III (47,7% - 21/44) seguido
188 pelo grau II (27,54% - 19/69) e chama a atenção que não houve óbito em animais com
189 tumor de grau I. Karayannopolou et al. (2005), observou resultados semelhantes em seu
190 estudo onde a maioria dos animais que vieram a óbito também apresentavam tumor de
191 grau III (86,7% - 26/38) seguido pelo grau II (46,4% - 13/28) e nenhum animal com
192 tumor de grau I veio à óbito. Para tumores de grau III observou-se uma expectativa de
193 vida de até seis meses menos que animais com tumor de grau II. Segundo Mendes et al
194 (2007), é importante graduar os tumores mamários caninos, porque em cada tipo há
195 diferenças prognósticas relevantes.

196 Conclui-se que, o tipo e grau histológico dos tumores, estão diretamente
197 relacionados com o tempo de sobrevivência dos pacientes e que o sistema morfológico
198 descritivo de classificação, associado à graduação constituem bons critérios para
199 estabelecimento de prognóstico.

200

201 **Referências**

202

203 BENJAMIN, S. A., LEE, A. C., SAUNDERS, W. J. Classification and Behavior of
204 Canine Mammary Epithelial Neoplasms Based on Life-span Observations in Beagles.
205 *Veterinary Pathology Online*. v. 36, p. 423-436, 1999.

206

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

210

- 211 GOLDSCHMIDT, M., PENÃ, L., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V. Classification and
212 Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology Online*. v. 48, p. 117-131,
213 2011.
214
- 215 KARAYANNOPOULOU, M., KALDRYMIDOU E.DESSIRIS, A. Histological
216 grading and prognosis in dogs with mammary Carcinomas: application of a human
217 grading method. *Journal of Comparative Pathology*. v. 133, p. 246-252, 2005.
218
- 219 MENDES, T. C., GUIM, T. N., DIAS, M. T. et al. Comparação entre os sistemas
220 histomorfológicos e de graduação histológica para classificação prognóstica de tumores
221 mamários em cadelas. *Acta Scientiae Veterinariae*. v. 35, p. 339-343, 2007.
222
- 223 MISDORP, W. Tumors of the Mammary Gland. In: Meuten D. J. Tumors in Domestic
224 Animals. 4th ed. Iowa State Press. p. 575-606, 2002.
225
- 226 PÉREZ ALENZA, M. D., PEÑA, L., NIETO, A. I., CASTAÑO, M. Clinical and
227 pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali dell' Istituto*
228 *Superiore di Sanità*. v. 33, p. 581-585, 1991.
229
- 230 QUEIROGA, F., LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores
231 prognósticos. *Revisa Portugues de Ciências Veterinária*. v. 97 p. 119-127, 2002.

3.2 Artigo 2

Densidade Microvascular como Fator Prognóstico em Neoplasmas Mamários de Caninos

Daniela Silva da Silva, Bianca Lemos dos Santos, Fernanda Maria Pazinato,
Thomas Normanton Guim, Cristina Gevehr Fernandes.

Artigo a ser submetido a revista Semina: Ciências Agrárias

Densidade Microvascular como Fator Prognóstico em Neoplasmas Mamários de Caninos

Microvascular Density as Prognostic Factor in Canine Mammary Neoplasms

Resumo

Este trabalho teve como objetivo investigar a mensuração da densidade microvascular é um fator prognóstico em tumores mamários em caninos. Inicialmente a avaliação da densidade microvascular foi realizada por dois métodos distintos: avaliação de 5 campos aleatórios (CA) e avaliação de áreas de intensa proliferação vascular ou Hot spot. Verificou-se que ambos eram equivalentes. Foram avaliadas lâminas histológicas, coradas pela hematoxilina-eosina, de 218 tumores de mama. Buscou-se avaliar a relação entre os dados da mensuração com grau ou tipo tumoral ou ainda com o tempo de sobrevida das pacientes. Os valores obtidos foram considerados significativos para $p < 0,05$. Quando as técnicas de mensuração da densidade microvascular foram relacionadas com o tipo histológico, não houve significância estatística. Na avaliação do grau tumoral com CA não houve significância, mas na relação grau tumoral e Hot spot houve significância. Tumores de grau I apresentaram mais vasos que os de grau II ou III. Na avaliação das técnicas por CA e Hot spot com a sobrevida não houve significância estatística. A avaliação da densidade microvascular avaliadas neste trabalho, não são consideradas um fator prognóstico para tumores mamários caninos.

Palavras-Chave: Densidade microvascular. Hot spot. Tumores mamários. Caninos.

Abstract

The aim of this work was to investigate the microvascular density as a prognostic factor in canine mammary tumors. Initially, two methods of mensuration (five aleatory fields and hot spot) were evaluated and proved to be equivalent. Histologic slides, stained with hematoxilin-eosin from 218 tumors were evaluated. Data of the mensuration of microvascular density were compared with tumor type, tumor grade and survival time. Significant values were obtained when $p < 0.05$. When microvascular density where compared with histologic type, no significant results were obtained in both methods. Only when the histologic grade was compared with hot spot data, a significant was obtained. Grade I tumors presented more vessels than grade II or III tumors. Survival time was compared with microvascular density evaluated by aleatory fields or Hot spot and no significant results were noted. With this results is possible to conclude that microvascular density not consists in a good morphological prognostic factor.

Keywords: Microvascular density. Hotspot. Mammary tumors. Canines.

Introdução

Tumores mamários são os processos neoplásicos, mais comuns em fêmeas caninas e correspondem de 41 à 53% dos neoplasmas que ocorrem nessa espécie (Mulas et al., 2005). São de grande interesse, tanto para oncologistas veterinários como para humanos, porque eles se assemelham entre as espécies (Lavalle et al., 2009). Até então, o prognóstico estava diretamente relacionado a fatores como: tamanho do tumor, envolvimento de linfonodo, presença de metástase distante, grau histológico, tipo histológico e nível de diferenciação nuclear (Lavalle et al., 2009). Atualmente outros fatores prognósticos tem sido investigados, uma boa correlação tem sido demonstrada entre vascularização intratumoral e crescimento tumoral em pacientes com câncer de mama. A quantificação de microvasos tem sido reportada como uma poderosa ferramenta de prognóstico (Millanta et al., 2002).

O contínuo crescimento dos tumores sólidos é absolutamente dependente de um suprimento sanguíneo adequado para prover de oxigênio e nutrientes as células tumorais. Sem a angiogênese, os tumores são limitados a um diâmetro máximo de 1-2 mm (Mc Gavin e Zachary 2009). A angiogênese trata-se de um processo complexo caracterizado pela formação de novos capilares a partir de uma rede capilar pré-existente (Restucci et al., 2000). É um processo fisiológico que é rigorosamente regulado por fatores estimulatórios e inibitórios que funcionam em um delicado equilíbrio (Restucci et al. 2002). Vários estudos em humanos indicam que tumores mamários são dependentes da angiogênese (Millanta et al., 2002). Elevados níveis de fatores angiogênicos e evidência histológica de neovascularização do tumor por meio do aumento da densidade microvascular tem valor prognóstico importante para diversos tipos de tumores sólidos em humanos. Muitos autores definem a quantificação da densidade microvascular como fator prognóstico no câncer de mama em humanos. Estudos recentes tem relatado resultados semelhantes em medicina veterinária (Lavalle et al., 2009).

O presente trabalho visa avaliar se densidade microvascular é um potencial fator prognóstico, nos neoplasmas mamários caninos. Para tanto, ela será correlacionada com tipo e grau tumoral e sobrevida.

Material e Métodos

Foram avaliados 218 neoplasmas resgatados dos arquivos do Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas, e eram provenientes de biópsias e necropsias no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2011. Cortes histológicos de 5µm foram realizados a partir dos blocos de parafina recuperados. As lâminas foram coradas como de rotina pela hematoxilina-eosina (HE). Os neoplasmas foram classificados de acordo com os parâmetros histológicos descritivos preconizados por Goldschmidt et al. (2011).

A avaliação da densidade microvascular foi realizada por dois métodos distintos: avaliação de 5 campos aleatórios (CA) e avaliação de áreas de intensa proliferação vascular ou Hot spot. As avaliações foram realizadas por microscopia de luz.

Para a avaliação de CA, foram escolhidos cinco campos aleatórios de observação das lâminas coradas com H&E em aumento de 400x. Foram contados todos os vasos que eram visualizados no tumor.

Separadamente realizou-se a avaliação da densidade vascular pelo método de Hot spot. Para tal, três campos de intensa proliferação vascular foram identificados, nas mesmas lâminas histológicas e no mesmo aumento. Os vasos nessas áreas foram contados.

A análise estatística foi realizada através do software Statistix 9.0. O teste Shapiro Wilk foi inicialmente utilizado para avaliar normalidade das variáveis. A partir da distribuição normal foram realizados os testes de Análise de variância (ANOVA) para avaliação das variáveis contínuas (tipo tumoral, grau histológico, Sobrevida do paciente, CA e Hot spot) e o teste LSD (Least Significant Difference) para comparação de médias das mesmas variáveis. A correlação entre as variáveis dependentes foi realizada através do teste de Pearson (CA e Hot spot). Os valores obtidos foram considerados significativos para $p < 0,05$.

Resultados

Foram resgatados 218 neoplasmas mamários. Estes foram submetidos à mensuração da densidade microvascular, através da CA e áreas de Hot spot. As duas técnicas utilizadas, (CA e Hot spot) apresentaram alta significância entre seus resultados, quando comparadas entre si ($p < 0,0000$). Quando as técnicas de mensuração da densidade vascular foram relacionadas com o tipo histológico, não houve significância estatística. Observou-se que alguns tipos de tumores apresentaram uma maior quantidade de vasos que outros, como no caso do carcinoma papilar cístico que apresentou uma média de 23,3 (CA), carcinoma tubulopapilar que apresentou uma média 14,2 (CA) e o carcinoma complexo com uma média 11,2 (Hot spot), podendo representar uma tendência a alta densidade vascular. Os valores de todos os tipos histológicos com a média de CA e Hot spot e a amplitude dos dados estão discriminados na Tab. 1.

Quando avaliado o grau tumoral em relação a contagem de vasos de CA não houve significância estatística, mas, na contagem do Hot spot em relação ao grau histológico houve significância ($p < 0,0006$). Na avaliação dos neoplasmas com sobrevida, incluindo os carcinossarcomas, foi avaliado a relação das técnicas de mensuração da densidade microvascular com a sobrevida e, em ambas, não houve significância.

Foi quantificada a média de vasos de ambas as técnicas aplicadas em relação ao grau histológico, observando-se que, os tumores de grau I apresentaram maior quantidade de vasos, tanto na contagem de áreas aleatórias como nas áreas de intensa proliferação, o que pode ser visualizado na Tab. 2.

Discussão

A angiogênese é considerada como um importante fator para o crescimento e metástase dos neoplasmas. Estudos recentes mostram uma relação estatisticamente significativa entre o aumento da densidade de microvasos intratumoral, com a agressividade do tumor, risco de metástase e menor tempo de sobrevida do paciente (Maiolino et al., 2001).

A técnica empregada visa a aplicabilidade na rotina diagnóstica, sem a necessidade do emprego de técnicas de imuno-histoquímica. A caracterização morfológica ainda é a base, o que torna essa técnica um método auxiliar de diagnóstico (Silveira 2009). Outro fator importante é o baixo custo e agilidade na obtenção do diagnóstico morfológico.

No presente estudo, observou-se que a avaliação de CA e Hot spot se equivalem, para avaliação de tumores de mama. Conforme Silveira (2009), a utilização de área de intensa proliferação vascular pode ser aplicada de forma confiável a fim de determinar a vascularização de sarcomas de tecidos moles. Millanta et al. (2002), em seu estudo em carcinomas de mama em felinos também correlacionou as técnicas utilizadas para avaliação da microdensidade vascular (contagem média de vasos e maior contagem de vasos) e também houve significância.

Dentre as amostras avaliadas verificou-se que alguns tumores considerados menos malignos, apresentaram uma maior quantidade de vasos como carcinoma papilarcístico com média de 23,3 (CA), carcinoma tubulopapilar, com média de 14,2 (CA) e carcinoma complexo com uma média de 11,2 (Hot spot), enquanto que tumores considerados de maior potencial maligno, apresentaram menor quantidade de vasos como o carcinosarcoma com uma média de 9,4 (CA). Assim como nestes resultados, Millanta et al. (2002), observou em seu trabalho uma proporção maior de vasos em carcinomas sólido, carcinoma papilar cístico e carcinoma papilar, os quais são tumores com perfis diferentes de malignidade.

Na relação do grau tumoral e a quantidade de vasos na técnica CA, não houve significância. Restucci et al. (2000), em seu estudo verificou que a quantidade de vasos se relacionava com o grau, ou seja, quanto maior o grau, maior a quantidade de vasos. Na relação entre grau tumoral e Hot spot, houve significância. Da mesma forma que não houve significância em tipo tumoral com sobrevida. De acordo com Sharma et al. (2005), em carcinomas de células renais, utilizando a pontuação de Chalkley para avaliar área de microvasos não houve relação com a sobrevivência e com o grau tumoral.

No presente estudo não foi possível verificar uma relação fidedigna entre a densidade microvascular e tipo ou grau dos tumores mamários de caninos. Assim sendo, sugere-se que a mensuração da densidade microvascular não constitui um bom fator prognóstico para tumores mamários caninos.

Referências

GOLDSCHMIDT, M., PENÃ, L., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology Online*. v. 48, p. 117-131, 2011.

KUSEWITT, D. F., RUSH, L. J. Neoplasia e Biologia Tumoral. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. *Bases da Patologia em Veterinária*. Cap. 6. p. 272-274. 2009.

LAVALLE, G. E., BERTAGNOLLI, A. C., TAVARES, W. L. F., CASSALI, G. D. Cox-2 Expression in Canine Mammary Carcinomas: Correlation with Angiogenesis and Overall Survival. *Veterinary Pathology Online*. v. 46, p. 1275-1280, 2009.

MAIOLINO, P., PAPPARELLA, B., RESTUCCI, B., VICO, G. Angiogenesis in squamous cell Carcinomas of canine skin: An Immunohistochemical and quantitative Analysis. *Journal of comparative Pathology*. v. 125, p.117-121, 2001.

MILLANTA, F., LAZZERI, G., VANNOZZI, I., VIACAVA, P., POLI, A. Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression to Overall Survival in Feline Invasive Mammary Carcinomas. *Veterinary Pathology Online*. v. 39, p. 690-696, 2002.

MULAS, J. M., MILLÁN, Y., DIOS, R. A Prospective Analysis of Immunohistochemically Determined Estrogen Receptor α and Progesterone Receptor Expression and Host and Tumor Factors as Predictors of Disease-free Period in Mammary Tumors of the Dog. *Veterinary Pathology Online*. v. 42, p. 200-212, 2005.

RESTUCCI, B., VICO, G., MAIOLINO, P. Evaluation of Angiogenesis in Canine Mammary Tumors by Quantitative Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology Online*. v. 37, p. 297-301, 2000.

RESTUCCI, B., PAPPARELLA, S., MAIOLINO, P., VICO, G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology Online*. v. 39, p. 488-493, 2002.

SHARMA, S., SHARMA, M. C., SARKAR, C. Morphology of angiogenesis in human cancer: a conceptual overview, histoprostic perspective and significance of neoangiogenesis. *Histopathology*. v. 46, p. 481-489, 2005.

SILVEIRA, Matheus Folgearini. **Avaliação da microdensidade vascular como fator prognóstico em sarcomas de tecidos moles em pequenos animais**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

Cabeçalhos da Tabelas

Tabela 1. Mensuração do número de vasos na contagem de campos aleatórios ou de áreas de intensa proliferação (Hot spot)

Tabela 2. Quantidade de vasos encontrados para cada uma das técnicas: CA e Hot spot em relação ao grau tumoral.

Tabela 1

Tumor	N	CA		Hot spot	
		Amplitude	\bar{X} (SD)	Amplitude	\bar{X} (SD)
Carcinossarcoma	74	0 - 40	9,4 (9,6)	0 - 19	7,3 (4,7)
Carcinoma e mioepitelioma maligno	33	0 - 33	11,5 (9,6)	0 - 25	8,3 (5,6)
Carcinoma tubulopapilar	32	0 - 56	14,2(12,4)	1 - 26	7,7 (4,9)
Carcinoma em tumor misto	19	1 - 37	12 (9,8)	2 - 24	8,4 (5,4)
Carcinoma anaplásico	17	0 - 52	11,5 (14,2)	1 - 24	8,5 (6,1)
Carcinoma complexo	12	0 - 29	6,3 (10,1)	5 - 9	11,2 (4,9)
Carcinoma tubular	11	0 - 25	11,3 (9)	4 - 17	10,9 (3,7)
Carcinoma sólido	10	0 - 7	3,2 (3,1)	0 - 12	5,7 (3,8)
Mioepitelioma maligno	5	3 - 17	7,6 (5,7)	4 - 15	8,8 (5,3)
Carcinoma papilar cístico	3	10 - 32	23,3 (11,7)	8 - 16	12,6 (4,1)
Carcinoma em tumor misto benigno	2	6 - 23	14,5 (12)	7 - 12	9,5 (3,5)

Tabela 2

Grau	CA	Hot spot
1 (n = 6)	19,3 (6 - 37) ^a	12,1 (6 - 18) ^a
2 (n = 77)	11,9 (0 - 56) ^{ab}	7,1 (0 - 26) ^b
3 (n = 61)	9,6 (0 - 32) ^b	10,1 (0 - 25) ^a

4 CONCLUSÕES

Conclui-se que o sistema morfológico descritivo de classificação, associado a graduação, constituem bons sistemas para estabelecimento prognóstico, e que a densidade microvascular avaliada neste trabalho, não foi considerada um bom fator prognóstico para os neoplasmas mamários em caninos.

4.1 Conclusões Específicas

- a) Os carcinossarcomas, carcinoma e mioepitelioma maligno e os carcinomas tubulopapilares, foram os neoplasmas mais frequentes.
- b) O mioepitelioma maligno e carcinoma tubulopapilar apresentaram uma maior distribuição nos graus II e III.
- c) Não foram observados neoplasmas de grau I dentre os carcinomas anaplásicos. Nestes tumores constatou-se o menor tempo de sobrevivência, e isso afirma a alta malignidade desse neoplasma.
- d) A contagem de campos aleatórios e áreas de intensa proliferação, são duas técnicas que podem ser aplicadas com confiabilidade, porque ambas se equivalem.
- e) A densidade microvascular não apresentou relação com o grau e tipo histológico dos neoplasmas mamários.
- f) A densidade microvascular não apresentou correlação com a sobrevivência dos pacientes, podendo-se afirmar que essa técnica não é um fator prognóstico para neoplasmas mamários.

5 REFERÊNCIAS

BENJAMIN, A. S.; LEE, C. A.; SAUNDERS, J. W. Classification and Behavior of Canine Mammary Epithelial Neoplasm Based on Life-span Observations in Beagles. **Veterinary Pathology Online**. v. 36, p. 423-436, 1999.

CASSALI G.D., BERTAGNOLLI AC., LAVALLE G.E., TAVARES WLF., FERREIRA E., SILVA AE., CAMPOS CB. Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasms in dogs. 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA 2009, 2009, São Paulo. **Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA 2009**, 2009.

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, A.; ALESSI, A.C.; DALECK, C.R.; SALGADO, B.S.; GEVEHR, C.; SOBRAL, R.A.; AMORIM, R.L.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; AULER, P.A.; MAGALHÃES, G.M.; SILVA, J.O.; RAPOSO, J.B.; FERREIRA, A.M.R.; OLIVEIRA, L.O.; MALM, C.; ZUCCARI, D.A.P.C.; TANAKA, N.M.; RIBEIRO, L.R.; CAMPOS, L.C.; SOUZA, C.M.; LEITE, J.S.; SOARES, L.M.C.; CAVALCANTI, M.F.; FONTELES, Z.G.C.; SCHUCH, I.D.; PENIAGO, J.; OLIVEIRA, T.S. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**. v. 4, n. 2, p. 153-180, 2011.

ELSTON, W. C.; ELLIS, O. I. 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.

ELSTON, W. C.; ELLIS, O. I. Assessment of histological grade. ELSTON CW., ELLIS IO. Eds. Systemic Pathology. **The breast**. London: Churchill Livingstone, 365-384, 1998.

FOSTER, R. A. Sistema Reprodutivo da Fêmea. In: McGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. Bases da Patologia em Veterinária. Rio de Janeiro: Ed. Elsevier, P. 1308, 2009.

GASPARINI, G.; HARRIS, A. L. Clinical Importance of the Determination of Tumor Angiogenesis in Brest Carcinoma: Much More Than a New Prognostic Tool. **Journal of Oncology**. v. 13, n. 3, p. 765-762, 1995.

GOLDSCHMIDT, M., PENÃ, L., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology Online**. v. 48, p. 117-131, 2011.

KARAYANNOPOULOU, M., KALDRYMIDOU E., 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.

LAVALLE, G. E., BERTAGNOLLI, A. C., TAVARES, W. L. F., CASSALI, G. D. Cox-2 Expression in Canine Mammary Carcinomas: Correlation with Angiogenesis and Overall Survival. **Veterinary Pathology Online**. v. 46, p. 1275-1280, 2009.

MAIOLINO, P., PAPPARELLA, B., RESTUCCI, B., VICO, G. Angiogenesis in squamous cell Carcinomas of canine skin: An Immunohistochemical and quantitative Analysis. **Journal of Comparative Pathology**. v. 125, p.117-121, 2001.

MENDES TC., GUIM TN., DIAS MCF., BONEL-RAPOSO J., FERNANDES CG. Comparação entre os sistemas histomorfológico e de graduação histológica para classificação prognóstica de tumores mamários em cadelas. **Acta Scient. Vet.**, 2007, 35, 339-345.

MILLANTA, F.; LAZZERI, G.; VANNOZZI, I.; VIACAVA, P.; POLI, A. Correlation of Vascular Endothelial Growth Factor Expression to Overall Survival in Feline Invasive Mammary Carcinomas. **Veterinary Pathology**. v. 39, n. 6, p. 690-696, 2002.

MISDORP, W. Tumors of the Mammary Gland. In: Meuten, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Iowa State Press, p. 575-606, 2002.

MULLAS, J. M., DE LAS, MILLÁN Y., DIOS, R. A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor α and progesterone receptor expression and host and tumor factor as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog. **Veterinary Pathology Online**. v. 42, p. 200-212, 2005.

OWEN LN. The TNM Classification of tumors in domestic animals. 1 ed. Geneva: **World Health Organization**, 1980.

PÉREZ ALENZA, M. D., PEÑA, L., NIETO, A. I., CASTAÑO, M. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. **Annali dell' Istituto Superiore di Sanità**. v. 33, p. 581-585, 1991.

QUEIROGA, F., LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores prognósticos. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinária*. v. 97 p. 119-127, 2002.

RESTUCCI, B., VICO, G., MAIOLINO, P. Evaluation of Angiogenesis in Canine Mammary Tumors by Quantitative Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule Immunohistochemistry. **Veterinary Pathology Online**. v. 37, p. 297-301, 2000.

RESTUCCI, B., PAPPARELLA, S., MAIOLINO, P., VICO, G. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology Online**. v. 39, p. 488-493, 2002.

SHARMA, S., SHARMA, M. C., SARKAR, C. Morphology of angiogenesis in human câncer: a conceptual overview, histoprognostic perspective and significance of neoangiogenesis. **Histopathology**. v. 46, p. 481-489, 2005.

SILVEIRA, M. F. **Avaliação da microdensidade vascular como fator prognóstico em sarcomas de tecidos moles em pequenos animais**. 2009. 63f. Dissertação (Mestrado) Programa de Pós-Graduação Veterinária. Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de acompanhamento de sobrevida



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



FICHA DE ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ficha LRD: _____ Ficha HCV: _____ Responsável: _____

Diagnóstico histopatológico: _____

Data do contato: _____

Estado do paciente 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

Campo para preenchimento em caso de óbito

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

Foi encaminhado para necropsia? Onde? _____

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 _____

Anexo 2 Dados detalhados das avaliações realizadas em 218 pacientes com tumores mamários

Diagnóstico	Gradação					Densidade microvascular						Sobrevida	Estado
	Escores			S	Grau	CA			Hot spot				
	T	M	P			Tam 1	Tam 2	Tam 3	Tam 1	Tam 2	Tam 3		
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	3	2	1	1	4	24 m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	3	20	1	3	12	23m	morta
Carcinoma Tubulopapilar	1	1	2	4	I	4	4	3	2	2	2	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	4	5	1	1	0	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	2	3	4	1	3	4	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	5	11	17	0	1	8	24m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	2	6	0	0	5	22m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	5	8	0	0	4	8m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	4	4	16	1	0	9	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	0	1	1	0	2m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	2	3	2	0	4	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	2	13	0	5	3	12m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	1	1	1	3	I	3	2	27	0	4	14	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	3	0	3	5	20m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	3	0	0	0	2	4	24m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	2	3	8	III	0	0	3	0	0	3	2m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	0	2	0	0	3	4m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	6	1	2	4	24m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	0	2	9	0	2	4	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	1	2	3	6	II	1	1	6	0	0	5	24m	Viva
Carcinoma Sólido	3	1	3	7	II	0	0	2	0	0	3	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	5	0	2	0	2	4	12m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	2	1	3	6	II	4	5	3	1	2	3	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	0	8	0	1	2	6m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	4	2	6	1	1	7	24m	Morta
Carcinoma Complexo	3	3	3	9	III	0	0	2	1	1	8	24m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	0	4	1	1	2	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	I	0	1	4	0	0	8	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	7	1	13	0	1	3	24m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II	0	1	12	0	1	5	1m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	2	2	14	0	2	5	17m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	2	1	3	6	II	0	0	1	0	1	2	12m	Morta
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II	0	0	3	0	0	2	24m	Viva
Carcinoma Complexo	3	1	3	7	II	0	0	22	0	1	5	24m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	1	5	I	5	19	13	2	2	11	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	2	8	11	0	3	10	18m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	9	0	1	6	24m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	7	11	II	0	0	3	0	1	5	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	1	0	1	2	1m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	11	7	8	4	2	7	24m	Viva
Carcinoma Complexo	3	1	3	7	II	3	0	2	0	0	5	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	0	0	1	1	1	24m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	3	0	0	1	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	8	0	3	3	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	2	1	2	5	I	0	0	7	2	1	12	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	2	2	3	7	II	2	11	17	2	2	5	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	2	3	8	III	0	1	6	3	0	4	21m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	2	3	2	1	4	8m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	5	7	1	3	1	8m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	4	5	5	0	0	4	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	2	1	2	5	I	5	2	16	1	3	8	24m	Viva
Carcinoma Sólido	3	1	2	6	II	4	0	3	2	1	3	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	1	6	1	1	9	18m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	1	1	0	1	1	24m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II	6	1	20	0	0	1	4m	Morta
Carcinoma sólido	3	2	3	8	III	0	0	6	0	2	2	12m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma maligno	3	1	3	7	II	2	1	2	2	2	3	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	0	1	2	2	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	3	2	6	1	4	4	12m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	8	5	14	2	1	4	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	2	0	1	6	4m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	3	2	13	0	0	1	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	0	4	0	2	2	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	15	1	2	4	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	2	14	1	1	10	22m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	1	0	1	0	0	0	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	5	1	2	3	2	1	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	2	3	8	III	9	2	7	0	2	7	24m	Viva
Carcinoma sólido	3	1	3	7	II	0	0	1	1	1	1	1m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	1	2	1	4	1m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	4	0	13	1	2	16	24m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	2	1	1	1	22	1m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	8	1	0	6	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	7	3	8	0	4	1	24m	Viva

Carcinoma Tubulopapilar	3	2	3	8	III	7	6	3	0	3	8	24m	Viva
Carcinoma sólido	3	1	3	7	II	0	0	7	0	2	2	12m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	3	9	1	1	8	18m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	11	5	4	2	1	5	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	0	0	2	2	0	4	24m	Viva
Carcinoma Tubular	3	1	3	7	II	0	0	17	1	0	3	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	3	0	1	1	8m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	4	2	1	5	24m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	6	0	2	0	1	3	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	1	0	0	3	17m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	0	0	1	1	0	2	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	2	2	13	0	2	9	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	1	1	1	1	6	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	10	5	19	2	0	4	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	19	2	35	3	6	17	24m	Viva
Carcinoma sólido	3	2	3	8	III	0	0	1	0	1	4	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	2	2	3	7	II	0	0	10	1	1	3	24m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	0	2	0	0	3	3m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	7	18	1	1	12	3m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	5	1	2	7	6m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	0	0	0	0	12m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	0	0	0	4	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	8	7	6	1	1	4	16m	Morta
Carcinoma sólido	3	2	3	8	III	3	0	4	2	1	6	7m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	7	2	4	2	4	6	24m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	2	3	8	III	3	3	6	2	2	10	3m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	1	0	6	3	3	18	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	3	6	9	0	0	0	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	2	3	8	III	0	1	8	0	1	4	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	2	2	3	0	2	0	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	3	0	0	0	2	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	2	3	8	III	7	5	11	1	3	8	24m	Viva
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	2	3	8	III	0	0	6	1	4	9	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	0	0	1	4	24m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	0	11	3	2	5	3m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	2	3	8	III	2	1	3	1	2	2	3m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	0	0	8	4	6	24m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	16	11	13	0	0	2	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	5	4	8	1	2	1	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	1	1	4	1	1	2	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	6	0	5	1	2	6	37m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	2	0	18	1	4	5	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	4	2	7	0	1	1	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	1	2	15	3	0	10	36m	Morta
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	0	0	4	0	1	1	44m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	5	2	7	1	3	4	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	6	2	0	1	1	1	-	NI
Carcinoma Sólido	3	1	3	7	II	0	0	0	2	3	7	0	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	2	0	4	1	2	3	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	3	0	2	5	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	15	3	15	0	3	8	5m	Morta
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	0	3	0	0	2	-	NI
Carcinoma Tubular	3	1	3	7	II	0	0	19	4	2	7	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	3	8	1	1	3	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	-	-	-	3	3	3	-	NI
Carcinoma Tubular	2	3	2	7	III	-	-	-	1	4	6	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	4	0	7	0	1	0	35m	Viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	18	2	8	1	1	6	-	NI
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	4	1	20	1	2	5	35m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II	30	2	20	3	3	6	15d	Morta
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	1	6	2	3	5	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	8	0	24	4	2	9	36m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	11	0	9	4	3	3	44m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	5	3	6	1	4	3	34m	Viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	3	4	7	1	0	3	-	NI
Carcinoma Anaplásico	3	1	1	5	II	14	5	4	3	3	3	0	Morta
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	0	0	5	4	10	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	0	3	4	1	1	3	-	NI
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	1	3	7	II	6	1	1	1	4	8	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	13	5	9	4	7	14	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	15	9	6	1	5	4	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	1	0	18	0	2	10	33m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III	0	1	0	0	2	0	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	2	3	2	3	3	3	33m	Viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	II	0	0	6	1	2	6	10d	Morta
Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	6	2	9	3	3	8	2m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	7	2	21	3	2	11	2m	Morta
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	3	3	3	9	III	5	4	10	3	1	5	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	-	-	-	0	4	10	-	NI
Carcinoma Anaplásico	3	3	3	9	III	0	0	14	0	2	6	1m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	1	15	3	3	5	-	NI

Carcinoma Complexo	3	3	3	9	III	0	0	2	2	5	8	4m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	2	1	3	6	II	5	1	7	0	1	9	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II				0	1	5	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	1	3	7	II	0	1	4	0	4	9	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	0	3	0	0	6	-	NI
Carcinoma Complexo	2	1	3	6	II				5	4	7	-	NI
Carcinoma em Tumor Misto Benigno	1	2	2	5	I	0	0	6	1	4	2	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	0	11	17	1	3	15	34m	Viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	6	2	0	2	4	5	24m	Morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	4	2	5	0	1	3	6m	Morta
Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	0	3	0	1	3	3	33m	Viva
Carcinoma Tubular	3	3	3	9	III	3	0	18	2	2	8	23m	Viva
Carcinoma Sólido	3	3	3	9	III	0	0	1	0	0	0	12m	Morta
Carcinoma Tubular	3	2	3	8	III	0	0	4	0	2	5	5m	Morta
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	4	8	17	1	3	7	32m	viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II				0	1	0	-	NI
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II				2	3	5	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				0	2	0	-	NI
Carcinoma Complexo	2	1	3	6	II				1	6	1	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	0	3	10	0	2	7	29m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				2	2	0	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	2	3	8	III	4	5	6	2	2	1	12m	morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				1	1	3	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	4	2	1	0	0	0	28m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				3	1	1	-	NI
Carcinoma Papilar Cístico	3	2	3	8	III	9	8	11	2	3	9	32m	morta
Carcinoma Tubular	3	2	3	8	III	12	3	10	1	3	9	32m	morta
Carcinoma Tubular	3	2	3	8	III	3	7	9	1	7	9	32m	morta
Carcinoma Anaplásico	3	1	3	7	II	10	0	21	1	1	10	25m	viva
Carcinoma Tubulopapilar	3	1	3	7	II	10	12	6	1	2	2	12m	morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	9	4	1	1	2	1	6m	morta
Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	3	0	6	0	1	3	19m	morta
Carcinoma Tubular	3	3	3	9	III	0	0	1	0	2	8	20m	viva
Carcinoma Papilar Cístico	3	1	3	7	II	1	1	8	1	3	4	24m	morta
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				1	3	7	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III				1	2	9	-	NI
Carcinoma Complexo	3	2	3	8	III				2	6	10	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				1	6	2	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				0	5	14	-	NI
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III				2	4	8	-	NI
Carcinoma Complexo	3	2	3	8	III				2	7	5	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	1	4	3	0	20m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	1	1	6	8	19m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	0	2	0	0	4	18m	viva
Carcinoma Papilar Cístico	3	1	3	7	II	12	14	6	1	6	9	18m	viva
Carcinoma Complexo	3	2	3	8	III	7	1	8	2	2	6	18m	viva
Carcinoma Sólido	3	2	3	8	III				2	2	7	-	NI
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-				1	4	12	-	NI
Carcinoma em Tumor Misto Benigno benigno	3	2	3	8	III	1	0	0	0	1	3	18m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	6	1	3	0	0	1	18m	viva
Carcinoma Tubular	3	2	3	8	III				1	4	10	-	NI
Carcinoma Complexo	3	2	3	8	III				1	8	10	-	NI
Carcinoma Tubulopapilar	3	3	3	9	III	9	7	13	1	4	7	17m	viva
Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	1	4	0	2	3	10	17m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	0	1	1	0	1	3	16m	viva
Carcinoma e Mioepitelioma Maligno	3	2	3	8	III	2	0	0	1	4	9	16m	viva
Carcinoma Tubular	3	2	3	8	III	1	6	5	2	2	6	16m	viva
Carcinossarcoma	NA	NA	NA	0	-	3	1	7	1	0	2	16m	viva
Carcinoma Anaplásico	3	2	3	8	III				0	4	2	-	NI
Carcinoma Complexo	3	1	3	7	II	0	7	2	1	2	4	16m	viva
Carcinoma Tubular	3	3	3	9	III	2	4	1	0	2	6	5m	morta
Carcinoma Complexo	3	2	3	8	III	11	6	12	0	2	5	5m	morta
Mioepitelioma Maligno	3	3	3	9	III	0	4	0	1	1	2	12m	morta

T: escore para o arranjo tubular; P: escore para pleomorfismo; M: escore para mitose; S: soma de escores