

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Faculdade de Veterinária
Programa de Pós-Graduação em Veterinária



Dissertação

**Estudo do Impacto de Fatores Epidemiológicos, Clínicos e
Anatomopatológicos na Sobrevida de Cadelas Portadoras de Neoplasmas
Mamários**

Andressa Dutra Piovesan

Pelotas, 2016

Andressa Dutra Piovesan

**Estudo do Impacto de Fatores Epidemiológicos, Clínicos e
Anatomopatológicos na Sobrevida de Cadelas Portadoras de Neoplasmas
Mamários**

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

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cristina Gevehr Fernandes

Pelotas, 2016

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

P662e Piovesan, Andressa Dutra

Estudo do impacto de fatores epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos na sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários / Andressa Dutra Piovesan; Cristina Gevehr Fernandes, orientadora. — Pelotas, 2016.

63 f. : il.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, 2016.

1. Cão. 2. Malignidade. 3. Metástases em linfonodos. 4. Tamanho tumoral. 5. Sobrevida. I. Fernandes, Cristina Gevehr, orient. II. Título.

CDD : 636.0898

Andressa Dutra Piovesan

Estudo do Impacto de Fatores Epidemiológicos, Clínicos e Anatomopatológicos na
Sobrevida de Cadelas Portadoras de Neoplasmas Mamários

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em
Ciências, Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária,
Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 21/12/2016

Banca examinadora:

Prof.^a Dr.^a Cristina Gevehr Fernandes (Orientadora)
Doutora em Patologia pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Dr. Thomas Normanton Guim
Doutor em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr.^a Marcia de Oliveira Nobre
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof.^a Dr.^a Fabiane Borelli Grecco
Doutora em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Pelotas

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Sandra e Antonio, por sempre me incentivarem a seguir; por nunca medirem esforços para que eu alcançasse meus sonhos.

Ao meu noivo Henrique, pelo companheirismo, amor e paciência ao longo dessa trajetória. Obrigada por estar sempre ao meu lado, me apoiando, nos momentos bons e ruins.

A minha orientadora Prof.^a Cristina, por me dar a oportunidade de cursar o mestrado e aprender muito dentro da área de patologia. Agradeço pela confiança, paciência e ensinamentos.

A minha amiga Mariana Tillmann, pela amizade adquirida nesses dois anos, pelos diversos conselhos e companheirismo em todos os momentos. Pelos ensinamentos dentro da faculdade e pela orientação em todas as atividades.

A minha amiga Luisa Mariano, que entrou comigo no mestrado e criamos uma forte amizade, obrigada por me escutar e dedicar muito do teu tempo a mim.

A minha amiga Carolina Sapin pelos ensinamentos, auxílio e amizade.

As estagiárias Evelyn Oliveira, Milene Pieper, Carolina Kilian e Bruna Dias, pela oportunidade de aprender junto com vocês.

Ao Professor Fábio Bruhn, pela ajuda nas análises estatísticas, por toda a dedicação, paciência e orientações.

A professora Fabiane Grecco por estar sempre por perto auxiliando, tirando dúvidas e por todos os ensinamentos transmitidos.

A professora Marcia Nobre pela oportunidade de acompanhar o grupo ClinPet e visita do Pet Teparia, onde tive muitos ensinamentos.

Aos colegas do LRD, pelo companheirismo e ajuda em diversos momentos durante esses dois anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão de bolsa de estudos.

Resumo

PIOVESAN, Andressa Dutra. **Estudo do impacto de fatores epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos na sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários**. 2016. 63f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.

Esta dissertação aborda neoplasmas da glândula mamária de cadelas. Os dados são relacionados aos casos diagnosticados no Serviço de Oncologia Veterinário (SOVET) e no Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), nos anos de 2010 a 2015. Com base nesses achados foram elaborado três artigos científicos. No primeiro artigo foi realizado uma abordagem para um melhor entendimento clínico, patológico, sobre diagnóstico e tratamento de neoplasmas mamários em caninos, pois com o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia e, conseqüentemente o aumento da casuística clínica veterinária de animais com neoplasmas mamários se fez necessário essa abordagem literária. No segundo artigo científico foi realizado um levantamento de amostras de neoplasmas mamários recebidas nos anos de 2010 a 2015 no SOVET e LRD. Assim foi caracterizado dados epidemiológicos e anatomopatológicos relacionados as cadelas e aos neoplasmas mamários e associado com o tempo de sobrevida de cadelas com carcinossarcomas e carcinomas mamários. Foi demonstrado que os carcinossarcomas são neoplasmas de maior malignidade por apresentarem piores graus histológicos e maior comprometimento de margens cirúrgicas, bem como determinaram um menor tempo de sobrevida dos animais, com este tipo histológico bem como quando associados com outros carcinomas, não tendo predileção por raça, acometendo animais idosos e que utilizavam terapia hormonal. No terceiro artigo científico foi realizado uma avaliação histopatológica dos linfonodos de cadelas que apresentaram metástases de neoplasmas mamários e correlacionados estes com seu tipo histológico. O grupo dos carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas apresentaram o maior índice de metástases em linfonodos, com a frequência maior em animais sem raça definida (SRD), com uma média de 10 anos de idade.

Palavras-chave: cão; malignidade; metástases em linfonodos; tamanho tumoral; sobrevida

Abstract

PIOVESAN, Andressa Dutra. **Study of the impact of epidemiological, clinical and anatomopathological factors on the survival of bitches with mammary neoplasms.** 2016. 63f. Dissertation (Master degree in Science) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2016.

In this dissertation, neoplasms of the mammary gland of bitches are discussed. The data are related to the cases diagnosed at the Veterinary Oncology Service (SOVET) and at the Regional Diagnostic Laboratory (LRD), Federal University of Pelotas (UFPEL), from 2010 to 2015. Based on these findings a literature review and two scientific papers were prepared. In the review of the literature, an approach for a better clinical and pathological understanding of the diagnosis and treatment of canine mammary neoplasms was carried out, since the increase in the life expectancy of companion animals and, consequently, the increase in the veterinary clinical casuistry of animals with Neoplasms if this literary approach was necessary. In the first scientific article was carried out a survey of samples of breast neoplasms received in the years 2010 to 2015 in SOVET and LRD. Thus epidemiological and anatomopathological data related to bitches and mammary neoplasms were associated with the survival time of bitches with carcinosarcomas and mammary carcinomas. Carcinosarcomas have been shown to be neoplasms of higher malignancy because they present worse histological grades and greater compromise of surgical margins, as well as they have determined a shorter survival time of the animals with this histological type as well as when associated with other carcinomas, not having a predilection for race, Affecting elderly animals and using hormonal therapy. In the second scientific article, a histopathological evaluation of the lymph nodes of bitches who presented metastasis of mammary neoplasms and correlated with their histological type was performed. The group of carcinosarcomas, special types and sarcomas presented the highest index of lymph node metastases, with the highest frequency of non-defined animals (SRD), with an average of 10 years of age.

Keywords: dog; malignancy; lymph node metastasis; tumor size; survival

Lista de Figuras

Artigo 1

Figura 1	Neoplasma mamário ulcerado na mama M5	23
Figura 2	A) Exame clínico do linfonodo axilar; B) Exame clínico do linfonodo inguinal.....	23
Figura 3	Metástase pulmonar de neoplasma mamário detectado em exame radiográfico	23
Figura 4	Carcinoma em tumor misto com presença de massa nodular, invasivo, constituída por epitélio tubular. Proliferação mioepitelial exuberante, com pseudo-cartilagem (40X) H&E	24
Figura 5	Carcinoma anaplásico com células em meio a matriz fibrosa (40X) H&E	24
Figura 6	Carcinossarcoma com proliferação de tecido ósseo em placas e trabéculas (40X) H&E	24
Figura 7	Carcinoma tubular com proliferação de epitélio em arranjo tubular (40X) H&E	24

Artigo 2

Figura 1	Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tamanho dos neoplasmas (1=tumores T1: 0 à 3 cm; 2= T2: 3 à 5 cm; 3= T3: maior que 5 cm; 88: não informado)	37
----------	---	----

Figura 2	Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários (1=carcinoma simples; 2= carcinoma em tumor misto; 3=carcinossarcoma)	37
Figura 3	Curva de sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários concomitantes (4=carcinossarcoma (CaS), concomitante com o carcinoma em tumor misto (CaM); 7= carcinoma em tumor misto (CaM), concomitante com o carcinoma simples (CaSp))	38

Artigo 3

Figura 1	Linfonodo inguinal de cadela portadora de carcinossarcoma de mama. A) Linfonodo inguinal, avaliação macroscópica. Apresenta nodulações esbranquiçadas. B) Linfonodo inguinal, avaliação microscópica. Há substituição do tecido linfoide por tecido neoplásico ósseo e mesenquimal indiferenciado (40X) H&E.....	47
----------	--	----

Lista de Tabelas

Artigo 2

Tabela 1	Fatores clinico-patológicos de cadelas diagnosticadas com carcinomas e carcinossarcomas mamários, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2015	32
----------	--	----

Artigo 3

Tabela 1	Grupos de tipos histológicos com percentual de ocorrência e de metástases em linfonodos, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2013...	46
Tabela 2	Principais raças acometidas por neoplasmas mamários malignos, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2013.....	48

Lista de Abreviaturas e Siglas

ABPV	Associação Brasileira de Patologia Veterinária
ABROVET	Associação Brasileira de Oncologia Veterinária
Ca	Carcinoma
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CaM	Carcinoma em Tumor Misto
CaS	Carcinossarcoma
CaSp	Carcinoma Simples
DI	Distância Interquartilica
HE	Hematoxilina-eosina
IC	Intervalo de confiança
LRD	Laboratório Regional de Diagnostico
NI	Não informado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
OSH	Ováriosalpingo-histerectomia
P	Probabilidade
PASW	Predictive Analytics SoftWare
SOVET	Serviço de Oncologia Veterinária
SRD	Sem raça definida
TNM	Tamanho / Metástase em Linfonodo Regional / Metástase à Distância

UFMG Universidade Federal de Minas Gerais

UFPEL Universidade Federal de Pelotas

Lista de Símbolos

% Porcentagem

> Maior

< Menor

= Igual

Sumário

1 Introdução.....	13
2 Artigos.....	15
2.1 Artigo 1.....	15
2.2 Artigo 2.....	25
2.3 Artigo 3.....	42
3 Considerações Finais.....	53
Referências.....	54
Anexos.....	61

1 Introdução

Neoplasmas mamários e/ou tumores da glândula mamária, ocorrem frequentemente em humanos, cães e gatos (Sonremo *et al.*, 2013), sendo o segundo tipo tumoral mais frequente na espécie canina, seguido dos tumores de pele (Moulton, 1990). Em outras espécies a ocorrência é rara, e em algumas esporádicos, como no caso de ruminantes, equinos e suínos, sendo assim pouco relatado nessas espécies (Hirayama *et al.*, 2003; Ohfuji, 2012). Entretanto, os neoplasmas mamários em seres humanos, cães e gatos compartilham muitas características iguais entre si (Goldschmidt *et al.*, 2011).

Grande parte dos cães com neoplasmas mamários não apresentam sinais clínicos no momento do diagnóstico e os tumores podem ser identificados pelo proprietário ou profissional durante um exame clínico rotineiro (Sorenmo, 2003). Os neoplasmas se apresentam como nódulos de consistência e mobilidade à pele e ao músculo. Eles também podem estar associados a ulceração cutânea e reações inflamatórias locais. Múltiplos tumores são frequentemente observados em uma única glândula mamária ou podem envolver múltiplas glândulas mamárias simultaneamente, podendo ser de diferentes tipos histológicos (Misdorp *et al.*, 1999).

A classificação dos neoplasmas mamários é baseado na histogênese, isto é, o tecido de origem que forma o tumor. Nas cadelas podem ser células de origem epitelial e mesenquimal. Os neoplasmas podem apresentar-se com mais de um tipo tecidual, ou seja, tumores epiteliais (composto por células epiteliais), e tumores mistos (compostos de células epiteliais e/ou mioepiteliais mais células mesenquimais) (Lien *et al.*, 2004; Hellmén, 2005). No entanto, o tumor com pior prognóstico sempre determinará a evolução clínica do paciente (Cavalcanti & Cassali, 2006).

Pelo aumento da casuística de neoplasmas mamários em cadelas, e por buscar um diagnóstico mais qualificado, os objetivos desse estudo foram fazer um levantamento da frequência de neoplasmas mamários diagnosticados no Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET), e no Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), no período de 2010 a 2015, e correlacionar dados dos neoplasmas com dados epidemiológicos dos animais estudados. Esses

neoplasmas foram classificados conforme tipos histológicos, estadiamento clínico, graduação histológica, tamanho tumoral e margem cirúrgica. Foram avaliados também dados dos animais, como castração, terapia hormonal e sobrevida, sendo associado aos neoplasmas diagnosticados. Foi realizado um artigo de revisão de literatura sobre neoplasmas mamários com o objetivo de entendimento geral do assunto abordado intitulado: “Tumores Mamários Caninos – Revisão de Literatura”, e os resultados obtidos serão apresentados na forma de dois artigos científicos intitulados: “Influência do carcinossarcoma concomitante a outros carcinomas e estudo clínico patológico associado a sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários” e “Frequência de metástases nos linfonodos de acordo com o tipo histológico dos neoplasmas mamários em cadelas”.

2 Artigos

2.1 Artigo 1

Tumores Mamários Caninos - Revisão de Literatura

Andressa Dutra Piovesan, Luísa Mariano Cerqueira da Silva, Evelyn Ane Oliveia, Milene Pereira Pieper, Thomas Normanton Guim, Mariana Teixeira Tillmann, Cristina Gevehr Fernandes

Aceito para publicação na revista Nosso Clínico

Tumores Mamários Caninos - Revisão de Literatura Mammary Tumors Canines - Literature Review Los tumores mamarios caninos - Revisión de la Literatura

RESUMO: Com o aumento da expectativa de vida dos animais de companhia, cães começaram a apresentar mais patologias crônicas, tais como o câncer. Estudos caracterizando diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos são imprescindíveis para a otimização do diagnóstico, contribuindo para adoção de terapias eficientes e menos invasivas e/ou agressivas para os pacientes, contribuindo assim, para uma maior qualidade de vida dos animais e conseqüentemente a diminuição da recorrência desses neoplasmas. Nesse sentido, por ser necessário aumentar os estudos nessa área, realizamos essa revisão de literatura sobre tumores mamários em cães, para um melhor entendimento clínico, patológico, diagnóstico e também sobre tratamentos.

Unitermos: neoplasmas mamários; caninos; tipos tumorais; oncologia.

ABSTRACT: With increasing life expectancy of pets, dogs began to have more chronic diseases, such as cancer. Studies characterizing different histological types of malignant breast neoplasms are essential for the optimization of diagnosis, contributing to adoption of effective therapies and less invasive and / or aggressive for patients, thus contributing to a higher quality of life of animals and consequently the reduction of recurrence these neoplasms. In this sense, being necessary to increase the studies in this area, we conducted this review of literature on breast tumors in dogs, for a better understanding clinical, pathological, diagnosis and also treatment.

Keywords: neoplasms breast; canines; tumor types; oncology.

RESUMO: Con el aumento de la esperanza de vida de las mascotas, los perros empezaron a tener más enfermedades crónicas, como el cáncer. Los estudios que caracterizan los diferentes tipos histológicos de los tumores malignos de mama son esenciales para la optimización de diagnóstico, lo que contribuye a la adopción de terapias eficaces y menos invasiva y / o agresivo para los pacientes, lo que contribuye a una mayor calidad de vida de los animales y por lo tanto la reducción de la recurrencia estas neoplasias. En este sentido, es necesario incrementar los estudios en esta área, los autores realizaron una revisión de la literatura sobre los tumores mamarios en perros, para una mejor comprensión clínica, patológica, diagnóstico y tratamiento en también

Palabras clave: neoplasias de la mama; caninos; los tipos de tumores; oncología

Introdução

Neoplasmas mamários tem uma alta frequência na rotina clínica em cadelas e representam um problema de grande significado na medicina veterinária. Estudos que caracterizem os diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários malignos são imprescindíveis para a otimização do diagnóstico. Além disso, contribuem para adoção de terapias mais eficientes e menos invasivas e/ou agressivas para os pacientes⁴.

É de grande importância o conhecimento dos neoplasmas de mama, pois eles podem se apresentar como neoplasmas benignos ou malignos, sendo que em cada mama pode estar presente mais de um tipo tumoral, podendo acometer uma única mama ou múltiplas. Existem ainda os tumores mistos, que são mais comuns na mama da fêmea canina, exibindo uma histologia complexa, pois eles compreendem elementos do epitélio e do mesênquima e tem a capacidade para sofrer transformação maligna, dando assim origem principalmente para carcinomas e sarcomas em tumores mistos e menos frequentemente carcinosarcomas^{2,24}, representando 50% a 66% das neoplasias mamárias caninas^{18,2}.

Anatomia e Fisiologia da Glândula Mamária

Em cães as glândulas mamárias se estendem da região torácica à inguinal, e estão dispostas em duas fileiras que compreendem cinco glândulas cada. São numeradas de 1 a 5, deslocando-se do sentido cranial ao caudal, também denominadas como torácicas (craniais e caudais), abdominais (mediais e caudais) e inguinais¹². Estão presentes tanto na fêmea quanto no macho, mas normalmente

tem atividade funcional apenas nas fêmeas, visto que os machos não secretam a mistura apropriada de hormônios para ativá-las⁷.

A vascularização da cadeia mamária ocorre da seguinte forma: nas glândulas mamárias torácicas, a irrigação sanguínea é fornecida pela artéria epigástrica superficial cranial e por meio de ramos perfurantes da artéria torácica interna, por meio de ramos cutâneos das artérias intercostais e via ramos da artéria torácica lateral. Já as glândulas abdominais caudais e inguinais recebem sangue da artéria epigástrica superficial caudal e dos ramos perivulvares da artéria pudenda externa. Na drenagem linfática a linfa geralmente flui a partir dos três pares craniais de glândulas mamárias em direção aos linfonodos axilares e, a partir dos dois pares caudais em direção aos linfonodos inguinais²⁹. Em casos de metástases do tumor mamário o linfonodo sentinela é definido como o primeiro nódulo linfático de uma cadeia regional, a receber a linfa proveniente de um tumor primário e, portanto, espera-se que contenha uma primeira micrometástase. A identificação do linfonodo sentinela se faz necessária devido à inexistência de um padrão de drenagem linfática na cadela⁴.

Etiologia e Epidemiologia

As cadelas acometidas geralmente não são castradas e idosas, com média de 9 a 11 anos de idade³⁴. Algumas raças parecem apresentar maior risco de desenvolvimento de tumores mamários, porém, esses dados variam entre muitos estudos. Poodle, Cocker Spaniel, Setter, Pointer, Pastor Alemão, Maltês, Yorkshire e Dachshunds têm sido reportados por apresentarem aumento da incidência de neoplasmas mamários⁶. Acredita-se que este fato possa estar relacionado a um componente genético, no entanto, uma mutação genética comum não foi identificada nessas cadelas com tumores mamários³⁴.

Com relação a caninos machos, é descrito que o risco de apresentarem neoplasmas mamários é considerado menor ou igual a 1% em relação às fêmeas³³. Um estudo retrospectivo²⁶, demonstrou que, de 357 cães acometidos por neoplasmas mamários, 1,7% eram machos. Alterações da glândula mamária em cães machos estão geralmente associadas com anormalidades hormonais, como tumores funcionais de células de Sertoli²⁶, que induzem principalmente a ginecomastia^{24,2}.

O índice de risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários entre cadelas castradas e não castradas varia¹³, a ovariectomia-histerectomia (OSH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco do aparecimento e desenvolvimento dos neoplasmas mamários para 0,5%. Este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8%) e o segundo (26%). Assim, autores citam, que a proteção da castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito protetivo será obtido^{10,36,19}. Irregularidades do ciclo estral também não apresentaram associação com o aparecimento de neoplasmas mamários²⁵.

Uma possível causa para a alta prevalência dos neoplasmas malignos nos estudos realizados no Brasil é o tempo prolongado entre o aparecimento do tumor e a avaliação clínica, o que difere da literatura internacional^{25,14}.

Diagnóstico

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 metástases⁵. A caracterização do tipo celular neoplásico pela citologia é rápida, segura e eficaz, proporcionando material adequado e boa visualização dos componentes celulares para o diagnóstico de neoplasmas mamários^{1,37}. Entretanto o diagnóstico definitivo é realizado através de exame histopatológico de biópsia cirúrgica, tipicamente uma biópsia excisional. Radiografia torácica e aspirados com agulha fina dos linfonodos regionais são importantes na avaliação de possíveis lesões metastáticas^{20,21,34}. Estudo realizado que comparou a citologia e histopatologia no diagnóstico de neoplasmas de mama, demonstrou que 93% dos casos apresentaram diagnóstico concordante com a histopatologia²⁷.

Todos os neoplasmas malignos 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 hematogênica diretamente para os pulmões³⁵. Estudos citam que neoplasias benignas apresentam maior grau de dificuldade de diagnóstico, se associados com processo inflamatório, pois a inflamação pode interferir na morfologia celular e no diagnóstico definitivo^{37,16}.

Exame Clínico

Os neoplasmas mamários em geral são facilmente identificados, onde os neoplasmas podem ser observados pelo tutor ou por um médico veterinário durante um exame de rotina. Cães necessitam uma avaliação clínica completa juntamente com exames complementares para avaliação do risco para um diagnóstico precoce e para um bom prognóstico futuro³⁴.

É de extrema importância que o quadro clínico do animal seja avaliado. O médico veterinário deve reunir informações sobre o histórico do animal, exame clínico, ciclo estral e início das lesões tumorais¹¹. Com relação a palpação, esta deve ser realizada cuidadosamente para detectar tumores pequenos³⁵, sendo muito comum encontrar mais de uma glândula mamária atingida, podendo haver ainda mais de uma nódulo tumoral em uma única mama ou em mamas diferentes²⁸. Estudos afirmam que a presença de múltiplos tumores é frequente na espécie canina, sendo a maioria de diferentes tipos histológicos. Múltiplos tumores não implicam necessariamente em um pior prognóstico²⁵. O prognóstico é influenciado pelo tamanho, tipo e diferenciação dos tumores individuais³⁴.

Os neoplasmas mamários podem ser associados com a presença de ulceração na pele e reações inflamatórias locais⁵. As glândulas mamárias abdominal e inguinal caudal são afetadas com mais frequência do que as glândulas mamárias torácicas². **(Figura 1)**

Com relação, a necessidade de se classificar os casos de neoplasmas mamários baseia-se na constatação de que as taxas de sobrevida são diferentes quando a doença está restrita ao órgão de origem ou quando ela se estende a outros órgãos, ou seja, estadiar um caso de neoplasma significa avaliar o seu grau de disseminação, aliado com o tipo histológico e ao tempo que se originou, obedecendo a diferentes variáveis: localização, tamanho e/ou volume do tumor, invasão para linfonodos, metástase a distância, diagnóstico histopatológico, duração dos sinais clínicos, sexo e idade do animal. O TNM é baseado no exame clínico, e determina o tamanho do tumor primário (T), metástases em linfonodos (N) e metástases à distância (M), e é importante para o prognóstico do animal³⁵.

O tamanho (T), é um fator prognóstico primário na maioria estudos prospectivos. O tamanho, segundo a classificação TNM, é um indicador prognóstico para neoplasmas mamários malignos em caninos²⁴. Em um estudo realizado, neoplasmas de diâmetro superior a 5 cm apresentam um maior risco de metastização regional além de estarem associados com menor tempo de sobrevivência após a mastectomia⁶. Já em relação a metástase em linfonodos regionais (N), **(Figura 2)**, a citologia é um método seguro para inspecionar os linfonodos, ela tem uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para a identificação de metástases. Assim, a biópsia aspirativa por agulha fina dos linfonodos palpáveis é recomendada¹⁷. Em caso de resultados positivos ou suspeitos de metástases, a excisão de linfonodos afetados deve ser realizada e eles devem ser encaminhados para análise anatomopatológica^{21,34}.

As metástases à distância (M), podem ser observadas através de exames radiográficos e ultrassonografias. Estas devem ser recomendadas para investigação de outros locais anatômicos, dependendo dos sinais clínicos específicos apresentados pelo paciente. O pulmão é o local mais comum de metástase à distância em cães com neoplasias mamárias malignas. A observação de metástases distantes está associada com um prognóstico desfavorável³⁴ **(Figura 3)**.

Tipos Tumorais

Muitos esforços estão sendo realizados para a adoção de critérios para a normatização do diagnóstico, compreensão do comportamento e evolução do tumor, determinando assim fatores prognósticos e preditivos. O conhecimento e adoção desses parâmetros são de grande importância para a escolha e sucesso de terapias que promovem a redução de recorrência tumoral e aumento da sobrevida global. Com essa conduta torna-se possível estabelecer os graus e fatores de malignidade dos tumores. Dessa forma são geradas informações de interesse tanto aos pesquisadores como aos clínicos veterinários⁴.

As classificações de tumores tornaram-se parte integrante da oncologia moderna e, para patologistas, elas fornecem guias e recomendações que facilitam a reprodutibilidade diagnóstica e prognóstica. Nas duas últimas décadas, a publicação da Classificação de Tumores da Organização Mundial da Saúde (OMS) para diversos sistemas tornou-se importante referência para clínicos, cirurgiões, patologistas e oncologistas, com ampla aceitação internacional, baseando-se principalmente em novos conhecimentos moleculares e genéticos dos tumores^{14,15}.

Um importante sistema de classificação para neoplasias mamárias foi proposto, o qual serve como referência para muitos estudos de patologistas e clínicos da área de oncologia²³. O Laboratório de Patologia Comparada da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), com o apoio da Associação Brasileira de Patologia Veterinária (ABPV) e Associação Brasileira de Oncologia Veterinária (ABROVET) tem promovido encontros com profissionais e estudantes que trabalham no campo da patologia anatômica e oncologia clínica em conjunto para estabelecer critérios que permitam orientar o diagnóstico, prognóstico e tratamento de neoplasmas mamários⁴.

Avaliação e Graduação Histológica

As neoplasias mamárias são classificadas em um sistema padronizado, assim podem ser diagnosticadas e tratadas conforme o tipo tumoral e malignidade³ (**Figuras 4, 5, 6, 7**).

A avaliação histopatológica é o meio de diagnóstico mais preciso para determinar o grau de malignidade dos neoplasmas mamários, pois provê informação meticulosa da histomorfologia do tumor como, por exemplo, o grau de diferenciação, o índice mitótico, o pleomorfismo celular, a presença de necrose tumoral e a precisão da excisão²⁴. Quanto às amostras encaminhadas para análise histopatológica, é fundamental que sejam provenientes de vários pontos do tumor e que contenham, para além de tecido tumoral, zonas de transição com os tecidos íntegros, para poder avaliar o grau de invasão local²⁸.

Das inúmeras competências da observação histopatológica, destacam-se a capacidade de²⁴:

- › Identificar o tipo de tumor;
- › Avaliar o tipo de crescimento;
- › Avaliar o grau de infiltração dos tecidos e vasos;
- › Avaliar os detalhes da histomorfologia tumoral;

› Avaliar se há presença de células tumorais na margem cirúrgica, o que evidencia se houve a excisão completa do neoplasma.

Estes parâmetros são importantes para avaliar o prognóstico, devendo ser incluídos no relatório histopatológico destinado ao clínico²⁴.

Um sistema de graduação histológica que quantifica a formação de túbulos, atividade mitótica e pleomorfismo celular tem sido usada para caninos com neoplasmas mamários. A soma das pontuações individuais determina o grau histológico de malignidade. Preconiza-se que o relatório do patologista ao clínico incluam o diagnóstico (tipo de tumor) e outros fatores de possível significado prognóstico, tais como grau histológico da malignidade (I, II, III), e invasão vascular²³.

Margens Cirúrgicas

A determinação das margens cirúrgicas é de importância fundamental para os oncologistas cirúrgicos. Frequentemente isto requer uma integração adequada de metodologias de trabalho entre os clínicos, cirurgiões e os patologistas, visto que pode ser difícil para o patologista avaliar margens de importância para uma amostra removida cirurgicamente^{30,32}. 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 separadamente⁸. 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)³¹.

Na avaliação da margem cirúrgica, se houver células neoplásicas na área manchada com tinta nanquim, a amostra deve ser considerada como tendo "margens comprometidas". Margens laterais, profundas e superficiais devem ser avaliadas quanto à presença de células neoplásicas. Se as margens são livres, recomenda-se atribuir uma distância em milímetros do tumor para a menor margem. Se houver margens comprometidas, estes devem ser identificadas e o tipo de imperfeição deve ser atribuído (presença de células isoladas ou continuidade da lesão), assim informando ao clínico a presença ou não de margem comprometida ou livre⁴.

Tratamento

A cirurgia é a primeira escolha de tratamento para tumores mamários caninos, exceto para o carcinoma inflamatório²⁵. É considerada a terapia mais eficaz para controle regional da doença. Assim, a remoção cirúrgica completa de tumores localizados sem envolvimento metastático é o procedimento terapêutico com maior probabilidade de cura. Cães com tumores grandes e de elevada malignidade, com uma maior chance de comprometimento metastático podem se beneficiar de terapia adicional^{34,4}.

Entretanto, a extensão da cirurgia depende da fase do paciente, a drenagem linfática, tamanho e localização das lesões. Lumpectomia, é utilizada para preservar a mama, e devem ser considerados para a remoção de tumores superficiais individuais não aderentes pequenos, no máximo 0,5 cm. Em lesões maiores há necessidade de se remover toda a glândula mamária. Mastectomia simples é

indicada para lesões de até três centímetros, afetando apenas uma glândula enquanto mastectomia regional ou em bloco é indicada para a remoção dos neoplasmas maiores do que três centímetros^{1,34}.

Mulheres diagnosticadas com câncer da mama são geralmente tratadas com quimioterapia num cenário adjuvante para tentar prevenir ou retardar o desenvolvimento de metástases em casos mais agressivos. Embora a quimioterapia adjuvante tem sido utilizado rotineiramente em cães com neoplasias mamárias malignas como terapia adjuvante, há informações limitadas sobre o uso e eficácia da quimioterapia em cães com esta doença³⁴.

Os protocolos propostos na literatura consistem no uso de doxorubicina associado com ciclofosfamida ou a utilização de cisplatina ou a carboplatina como drogas individuais, mas são necessários mais estudos para determinar um protocolo eficiente para tumores mamários caninos. A toxicidade de agentes quimioterápicos não é específica para as células neoplásicas. Todas as células com índices mitóticos elevados, incluindo as normais, são afetados. Os efeitos secundários mais comuns de agentes antineoplásicos são mielossupressão, distúrbios gastrointestinais e alopecia. Por isso são necessários cuidados paliativos durante a realização da quimioterapia³².

Outra modalidade terapêutica utilizada é a quimioterapia metronômica, cujo protocolo citotóxico difere do convencional. Regimes de quimioterapia tradicionais baseiam-se na administração de medicamentos em doses elevadas para remover o máximo de células tumorais. Estes tratamentos estão associados à elevada toxicidade e requerem um período de repouso para permitir a recuperação dos tecidos normais com elevada taxa de proliferação celular. Em contraste, a administração metronômica de fármacos citotóxicos envolve administração contínua, sem pausa, por um longo período de tempo e com doses muito mais baixas do que a utilizada convencionalmente, o que minimiza o risco de toxicidade²². Esta terapêutica promissora para controle dos neoplasmas mamários constitui-se na utilização de diferentes fármacos quimioterápicos. A ciclofosfamida, administrada continuamente, é capaz de inibir a angiogênese, além de possuir efeito regulatório sobre a imunidade antitumoral promovendo a depleção das células T reguladoras⁹. A quimioterapia metronômica por longos períodos possui ainda potencial para controlar a ocorrência e o crescimento de metástases em animais de avançado estágio clínico, dada a sua segurança e aos mínimos efeitos adversos⁹.

Entretanto o acompanhamento dos pacientes deve ocorrer a cada três meses no primeiro ano após a quimioterapia e a cada semestre durante o segundo ano até o término de um período de dois anos⁴.

Conclusão

Neoplasmas mamários são de alta frequência na rotina, sendo considerado um problema de grande importância na rotina clínica da medicina veterinária, sendo necessário o conhecimento dos tipos tumorais para consequentemente otimização do diagnóstico e tratamento. É extremamente importante também a comunicação entre diferentes áreas da medicina veterinária como clínicos, cirurgiões e patologistas para assim otimizar o sucesso das terapias e diminuição da recorrência destes neoplasmas.

Referências Bibliográficas

1. BRODEY RS., GOLDSCHMIDT MH., ROSZEL JR. **Canine mammary gland neoplasias**. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 19, 61-90, 1983.
2. CASSALI G. D., B. M. Melo, N. Madureira et al., "Mammary gland diagnosis of the laboratory of comparative pathology— UFMG, from 2000 to 2008," in **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association**, vol. 14, p. 173, São Paulo, Brazil, 2009.
3. CASSALI GD., *et al.* Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Braz. J. Vet. Pathol.**, 2011.
4. CASSALI, G. D., *et al.*, CAMPOS CB. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors** - 2013.
5. CAVALCANTI MF., CASSALI GD. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. **Rev. Clin. Vet.**, 2006.
6. 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.
7. COLVILLE, T. Gestação, desenvolvimento e lactação. In: COLVILLE, T.; BASSERT, J.M. **Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010

8. 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.
9. ELSMIE, R.E.; GLAWE, P.; DOW, S.W. **Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas.** *J. Vet. Intern. Med.*, v.22, p.1373-1379, 2008.
10. FANTON, J.W., WITHROW, S.J. **Canine mammary neoplasia: an overview.** *Califórnia Veterinarian*, v.7,p.12-16, 1981.
11. FERREIRA, E. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 55, n.1, p. 105-109, 2003.
12. FERRI S.T.S. **Tumores mamários em fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura.** *A Hora Veterinária*, 131(22): 64-67,2003.
13. FONSECA C.S. & DALECK C.R. **Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovariectomia como terapia adjuvante.** *Ciência Rural* 30(4):731-735p,2000
14. FOSTER R. A. **Sistema reprodutivo da fêmea.** In Zachary & McGavin. *Bases da patologia em Veterinária*. Cap.18. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.
15. GOBBI, H. H. **Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012.** *J Bras Patol Med Lab*. v. 48 n. 6 p. 463-474, 2012.
16. GOLDSCHMIDT M., PEÑA L., RASOTTO L. ZAPPULLI V. **Classification and Grading of Canine Mammary Tumors.** DOI: 10.1177/0300985810393258 <http://vet.sagepub.com>, 2001
17. HATAKA, A. **Citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: valor e significado para o diagnóstico e prognóstico do câncer de mama em cadelas,** 2004.
18. JABARA A. G., **“Canine mixed tumours,”** *The Australian Veterinary Journal*, vol. 36, no. 5, pp. 212–221, 1960.
19. JOHNSTON, S.D. Reproductive systems. In: SLATTER, D. **Textbook of small animal surgery.** 2 ed. Philadelphia: Saunders, v.2. p. 2177-2199, 1993.
20. 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., p. 619-636, 2007.
21. 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.
22. LARA A. **La terapia metronômica en oncología veterinaria.** XI Congreso de Especialidades Veterinarias, 2012.
23. MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**, 4ª ed. The University of California, 2002.
24. MISDORP W., ELSE RW., HELLMÉN E., LIPSCOMB E. **Definitions and explanatory notes.** WHO histological classification of mammary tumors of the dog and cat. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1999.
25. MISDORP W. **Tumors of the mammary gland**, p.575-606. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Ames, 2002.
26. MITCHELL L., IGLESIA F.A., WENKOFF M.S., VAN DREUMEL A.A. & LUMB G. **Mammary tumors in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics.** *Can.Vet. J.* 15(5):131-138, 1974.
27. OLIVEIRA, T. E. S., MACHADO, J. M., VILÓRIA, M. I. V. **Correlação entre a citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: Importância para o diagnóstico de neoplasias mamárias em cadelas.** V Simpac, Minas Gerais. 2013.
28. PELETEIRO, M.C. **Tumores mamários na cadela e na gata.** *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, [S.l.], v.89, n.509, p.10-34. 1994.
29. PINHEIRO L.G.P. **Estudo Experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnécio Tc99.** *Acta Cirúrgica Brasileira*, 18:545–552. 2003.
30. POWERS, B.E.; DERNELL, W.S. **Tumor biology and pathology.** *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, v.13, n.1, p.4-9, 1998.
31. 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.
32. RODASKI S., DE NARDI AB., PIEKARZ CH. **Quimioterapia antineoplásica.** Eds. *Oncologia em cães e gatos.* São Paulo: Roca, 2009.

33. RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J. & MAC EWEN E.G. **Tumors of the mammary gland**, p.455-477. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds), *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.
34. SORENMO K. **Canine mammary gland tumors**. In: *The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice; Update in Medical Oncology*, B Kitchel, ed., Philadelphia, WB Saunders Co 573–596, 2003.
35. YAMAGAMI, T., KOBAYASHI, T., TAKAHASKI, K., SUGIYAMA, M. **Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification**. *J Vet Med Sci* 58 (11): 1079-1083, 2002.
36. WITHROW, S.J., SUSANECK, S.J. **Tumors of the canine female reproductive tract**. m: MORROW, D. A. *Current therapy in theriogenology*. Philadelphia : Saunders, p.521-523, 1986
37. ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. **Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas**. *Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science*. São Paulo, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001.



Figura 1. Neoplasma mamário ulcerado na mama M5 em fêmea canina

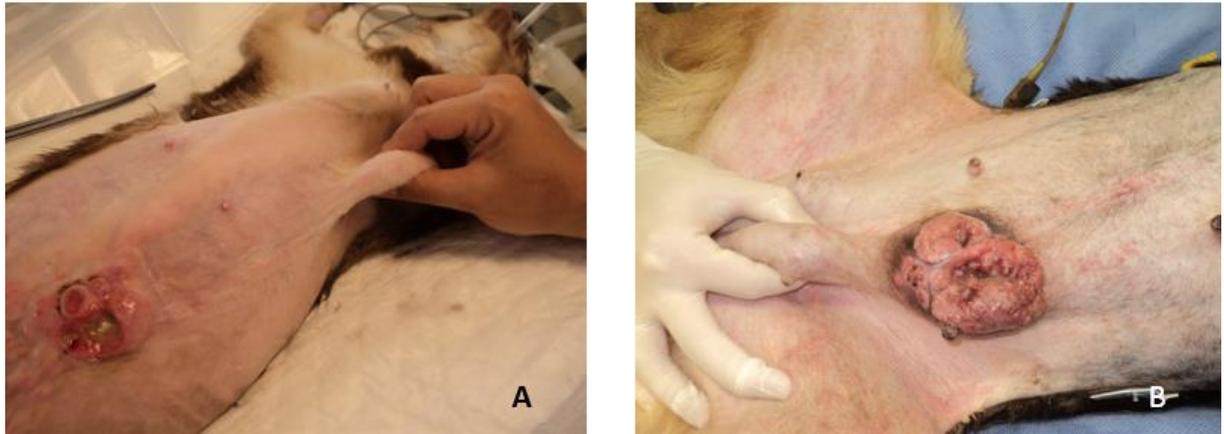


Figura 2. A) Exame clínico do linfonodo axilar; B) Exame clínico do linfonodo inguinal



Figura 3. Paciente canino com neoplasmas mamários apresentando metástase pulmonar detectado em exame radiográfico

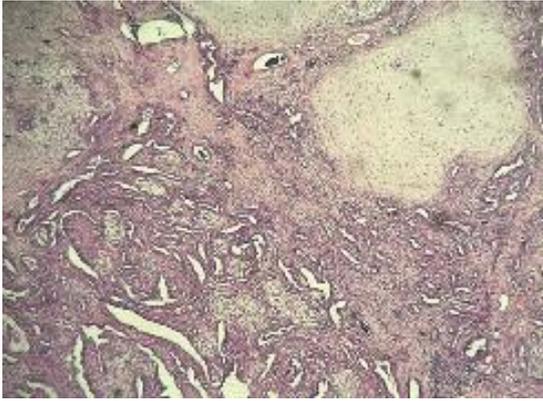


Figura 4. Carcinoma em tumor misto com presença de massa nodular, invasivo, constituída por epitélio tubular. Proliferação mioepitelial exuberante, com pseudo-cartilagem (40X) H&E

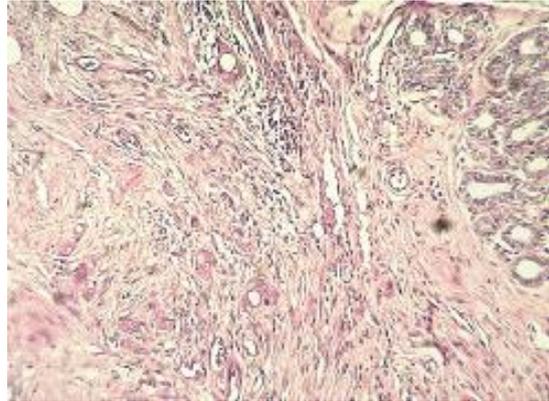


Figura 5. Carcinoma anaplásico com células em meio a matriz fibrosa (10X) H&E

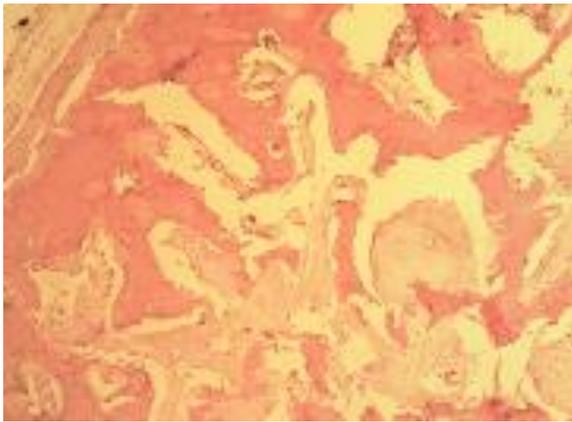


Figura 6. Carcinosarcoma com proliferação de tecido ósseo em placas e trabéculas (10X) H&E

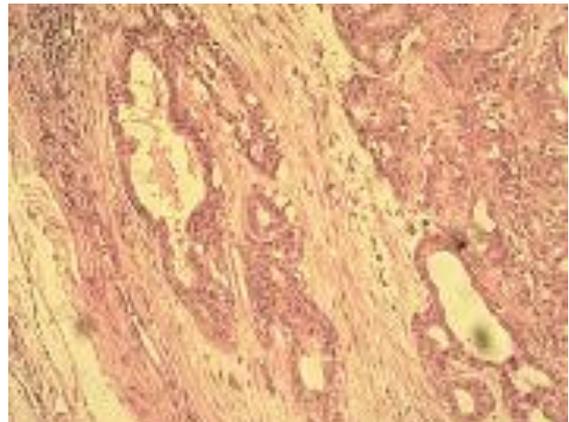


Figura 7. Carcinoma tubular com proliferação de epitélio em arranjo tubular (40X) H&E

2.2 Artigo 2

Influência do Carcinossarcoma Concomitante a outros Carcinomas e Estudo Clínico Patológico Associado a Sobrevida de Cadelas Portadoras de Neoplasmas Mamários

Andressa Dutra Piovesan, Gustavo Felipe Góis Padilha Hugen, Evelyn Ane Oliveira, Milene Pereira Pieper, Mariana Teixeira Tillmann, Thomas Normanton Guim, Fabio Raphael Pascoti Bruhn, Cristina Gevehr Fernandes

Será submetido à revista Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia

Influência do carcinossarcoma concomitante a outros carcinomas e estudo clínico patológico associado a sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários

Influence of carcinossarcoma concomitant with other carcinomas and pathological clinical study associated with survival of dogs carrying breast neoplasms

***A. D. Piovesan¹, G. Huguen², E.A. Oliveira³, M.P. Pieper³, M. T. Tillmann⁴, T.N. Guim⁵, F.R.P. Bruhn⁶, C.G. Fernandes⁷**

^{*1}Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária – Universidade Federal de Pelotas, andressa-piovesan@hotmail.com

²Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Veterinária da Faculdade de Veterinária – Universidade Federal de Pelotas, gutohugen@gmail.com

³Graduanda em Medicina Veterinária, bolsista de iniciação científica - Universidade Federal de Pelotas, evelyn.anee@gmail.com

³Graduanda em Medicina Veterinária, bolsista de ensino - Universidade Federal de Pelotas, milenepieper@gmail.com

⁴Pós Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária na área de Patologia Animal – Universidade Federal de Pelotas, mariana.teixeira.tillmann@gmail.com

⁵Doutor, Médico Veterinário- Técnico Administrativo do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas, coordenador do Serviço de Oncologia Veterinária da Universidade Federal de Pelotas, thomasguim@hotmail.com

⁶Professor Doutor do Departamento de Veterinária Preventiva – Universidade Federal de Pelotas, fabio_rpb@yahoo.com.br

⁷Professora Doutora do Departamento de Patologia Animal - Universidade Federal de Pelotas, crisgevf@yahoo.com.br

Resumo

Durante o período de 2010 a 2015, foram recebidas amostras de neoplasmas mamários de cadelas no Serviço de Oncologia Veterinário (SOVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). O objetivo deste trabalho foi caracterizar e associar dados epidemiológicos e anatomopatológicos relacionados as cadelas e aos neoplasmas mamários, assim como o tempo de sobrevida dos animais com apenas um diagnóstico e aqueles que tiveram diagnósticos concomitantes com o carcinossarcoma. Foram analisados 285 animais, onde 93 (32,6%) apresentaram diagnóstico de carcinoma simples, 63 (22,1%) de carcinoma em tumor misto, 52 (18,2%) de carcinossarcoma, 19

(6,7%) de carcinossarcoma associado com o carcinoma em tumor misto (CaS/CaM), 24 (8,4%) de carcinossarcoma associado a carcinoma simples (CaS/CaSp), 5 (1,8%) de carcinossarcoma associado ao carcinoma em tumor misto e carcinoma simples (CaS/CaM/CaSp), e 29 (10,2%) eram animais diagnosticados como carcinoma simples concomitante com o carcinoma em tumor misto (CaSp/CaM). Observou-se uma maior frequência de neoplasmas em mais de uma mama. Dentre os animais, 151 (53%) eram animais com raça definida, 129 (47%) eram animais sem raça definida (SRD). Observou-se que 129 (45,26%) não eram animais castrados. A utilização de terapia hormonal foi verificada em 41 (31,78%) animais. Com relação a graduação histológica observou-se que o carcinossarcoma apresentou um maior índice de grau II e III. As margens cirúrgicas apresentaram-se livres na maioria dos animais. A idade mediana foi de 10 anos. Quanto ao, os carcinossarcomas apresentaram tamanhos maiores quando concomitante com os carcinomas. Quanto a sobrevida dos animais, o menor tempo de sobrevida era dos animais portadores de carcinossarcomas em concomitância com outros tipos histológicos. Conclui-se que os carcinossarcomas sozinhos ou concomitantes se mostraram de maior malignidade quando analisados dados de sobrevida e dados epidemiológicos.

Palavras-chave: Oncologia. Veterinária. Cães. Diagnósticos Histológicos.

Abstract

During the period from 2010 to 2015, samples of mammary neoplasms of bitches were received at the Veterinary Oncology Service (SOVET) of the Federal University of Pelotas (UFPEL). The objective of this study was to characterize and associate epidemiological and anatomopathological data related to bitch and mammary neoplasms, as well as the survival time of the animals with only one diagnosis and those who had diagnoses concomitant with carcinossarcoma. , 6%) presented a diagnosis of simple carcinoma, 63 (22.1%) of carcinoma in mixed tumor, 52 (18.2%) of carcinosarcoma, 19 (6.7%) of carcinosarcoma associated with carcinoma in mixed tumor CaS / CaM), 24 (8.4%) of carcinosarcoma associated with simple carcinoma (CaS / CaSp), 5 (1.8%) of carcinosarcoma associated with carcinoma in mixed tumor and simple carcinoma (CaS / CaM / CaSp) and 29 (10.2%) were animals diagnosed as single carcinoma concomitant with carcinoma in mixed tumor (CaSp / CaM). A higher frequency was observed in more

than one affected breast. Among the animals, 151 (53.0%) were defined breed animals, 129 were non-breed animals (SRD). It was observed that 129 (45.26%) were not castrated animals. The use of hormonal therapy was verified in 41 (31.78%) of the animals. Regarding the histological graduation, it was observed that the carcinosarcoma presented a higher grade II and III index. Surgical margins were free in most animals. The median age was 10 years. The tumor size was larger in cases of carcinosarcoma, where it presented larger sizes when concomitant with carcinomas. As for the survival of the animals, the shortest survival time was of the animals with carcinosarcomas in concomitance with other histological types. It was concluded that the carcinosarcomas alone or concomitantly were shown to be of higher malignancy when analyzed with survival data and epidemiological data.

Keywords: Oncology. Veterinary. Dogs. Histological Diagnostics.

Introdução

Os neoplasmas mamários nas cadelas são identificados como nódulos discretos e detectados em vezes por tutores e, durante o exame clínico geral na rotina clínica veterinária. Cerca de 70% das cadelas diagnosticadas com neoplasmas mamários apresentam um ou mais neoplasmas no momento do diagnóstico (Sorenmo *et al.*, 2009). O diagnóstico definitivo é realizado pelo exame de biópsias excisionais e incisionais, avaliando histomorfologia do tumor (Cassali *et al.*, 2014).

O tipo histológico é um fator prognóstico muito importante, definindo a malignidade tumoral (Santos *et al.*, 2013), sendo os carcinosarcomas o tipo tumoral de pior prognóstico, havendo evidências de sobrevida menor dos animais que apresentam este tipo tumoral (Chang *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2013).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo caracterizar e associar dados epidemiológicos e anatomopatológicos relacionados as cadelas e aos neoplasmas mamários, assim como o tempo de sobrevida dos animais com apenas um diagnóstico e aqueles que tiveram diagnósticos concomitantes com o carcinosarcoma.

Material e Métodos

Este estudo foi conduzido de acordo com as normas do comitê de ética em experimentação animal da Universidade Federal de Pelotas (CEEA 1830-2016).

Este estudo utilizou a casuística de neoplasmas mamários de cadelas recebidas no Serviço de Oncologia Veterinário (SOVET) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. As peças cirúrgicas de neoplasmas mamários encaminhadas para exame histopatológico eram acompanhadas por ficha padrão contendo dados dos tutores, dos neoplasmas e do exame clínico dos animais. Os dados avaliados a partir das fichas incluíram fatores relacionados aos animais, como: idade, raça, castração, utilização de terapia hormonal e o estadiamento clínico segundo o Sistema TNM (Cassali, 2014).

As peças cirúrgicas eram fixadas em formalina a 10% e, após a fixação, durante a avaliação macroscópica, as margens cirúrgicas eram pintadas com tinta nanquim. O material após clivado. Foi processado, incluído em parafina, cortado a 5µm, montado em lâminas histológicas e corado pela técnica de hematoxilina-eosina (HE), e avaliados por microscopia de luz. Os dados avaliados dos neoplasmas foram: localização dos neoplasmas nas mamas, tamanho dos neoplasmas sendo definido pela mensuração em centímetros da massa tumoral em três dimensões, sendo considerado para avaliação o maior valor. Os neoplasmas foram categorizados ainda quanto ao seu tipo histológico conforme Cassali *et al.*, 2014. Foram separados em sete grupos de acordo com seu diagnóstico histológico: (1) animais com diagnóstico de carcinomas simples (CaSp), que incluíram os diagnósticos de carcinoma tubular, carcinoma papilar, carcinoma tubulopapilar e carcinoma sólido, (2) animais com diagnóstico de carcinoma em tumor misto (CaM), (3) animais com diagnóstico de carcinosarcoma (CaS), (4) animais com diagnóstico de carcinosarcoma concomitante com o carcinoma em tumor misto (CaS/CaM), (5) animais com diagnóstico de carcinosarcoma concomitante com carcinoma simples (CaS/CaSp), (6) animais com diagnóstico de carcinosarcoma concomitante com carcinoma simples e carcinoma em tumor misto (CaS/CaSp/CaM) e, (7) animais com diagnóstico de carcinoma em tumor misto concomitante com o carcinoma simples (CaM/CaSp). A graduação histológica conforme o sistema Elston e Ellis (1991), e comprometimento de margens cirúrgicas também foram avaliados.

O tempo de sobrevida dos pacientes foi quantificado através de contato telefônico com os tutores e/ou clínicas particulares da cidade de Pelotas. Foram acompanhados os

animais durante um período de 24 meses. No momento do contato, se os animais estivessem vivos, os tutores eram interrogados em relação ao estado geral do animal e ocorrência de metástases, recidivas ou desenvolvimento de novos tumores. Quando mortos, foram buscadas informações em relação à data e condições do óbito. Os animais cujo óbito não ocorreu em função do neoplasma foram censurados. Os animais vivos e mortos foram determinados os tempos de sobrevida, sendo o último contato no dia 06 de agosto de 2016. O período de sobrevida foi definido em dias e foi avaliado e representado na forma de curvas de sobrevida de Kaplan Meier. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software PASW 18.0. Visando a aplicação da estatística indutiva, a maior parte das questões foi categorizada e, assim, como a maioria das fechadas, transformadas em dicotômica, visando aplicação dos testes de qui-quadrado.

Assim, inicialmente, foram feitas análises descritivas univariadas e bivariadas entre todas as variáveis relativas aos neoplasmas e aos animais presentes no banco de dado. Posteriormente, foram aplicados os testes de normalidade de Kolgomorov-smirnov e de homocedasticidade de Levene nas variáveis quantitativas do estudo (idade dos cães e tamanho tumoral). Uma vez verificada ausência na distribuição normal nestas variáveis, foram aplicados testes não paramétricos de Mann-whitney, com objetivo de verificar a ocorrência de diferenças na distribuição das variáveis quantitativas entre a ocorrência dos diferentes tipos de neoplasmas estudados. Já a associação entre as variáveis qualitativas pesquisadas no estudo (raça, castração, terapia hormonal, grau histológico, estadiamento e margem cirúrgica), e a ocorrência dos diferentes tipos de neoplasmas foi investigada por meio de testes de qui-quadrado, sendo a chance dessas associações estimada pela Odds Ratio e seu intervalo de confiança de 95% (IC. 95%). Considerou-se um nível mínimo de confiança de 95% em todas as análises estatísticas. Com relação a análise de sobrevida, foi realizada no software Statistix 10.0.

Resultados e Discussão

No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015 foram diagnosticados 742 neoplasmas em cadelas. Destes, 285 cães apresentaram lesões neoplásicas diagnosticados como carcinomas e carcinossarcomas. Um total de 208 (73%) animais apresentaram apenas um neoplasma, sendo que 93 (32,6%) tinham diagnóstico de carcinoma simples,

63 (22,1%) de carcinoma em tumor misto e 52 (18,2%) de carcinossarcoma. Dos 77 (27%) animais com diagnósticos de tipos histológicos concomitantes ou seja, com mais de um neoplasma na peça avaliada, 19 (6,7%) possuíam CaS/CaM, 24 (8,4%) CaS/CaSp, 5 (1,8%) de CaS/CaM/CaSp e 29 (10,2%) animais foram diagnosticados como CaSp/CaM. Assim sendo a avaliação contabilizou 763 amostras.

Com relação as mamas mais afetadas pelos neoplasmas mamário, observou-se uma maior frequência em mais de uma mama, ou seja, 56,1% (160/285), seguidas de lesões na mama inguinal 14,38% (41/285), abdominal caudal 7,01% (20/285), abdominal cranial 3,15% (9/285), torácica caudal 2,45% (7/285) e na torácica cranial 2,10% (6/285). Não se obteve informação de local acometido de 14,70% (42/285) animais.

Quando analisado a variável raça, dos 285 animais, 151 (53,0%) eram animais com raça definida, 129 (45,3%) eram animais sem raça definida (SRD), e de 5 (1,8%) não se obteve a informação racial. Entretanto, não houve associação estatística ($p>0,05$), em ter ou não raça e a ocorrência dos diferentes neoplasmas mamários estudados.

Neste estudo, observou-se um percentual maior das raça poodle e daschund. De forma semelhante, outro estudo mostra alto risco para neoplasmas mamários com relação a estas raças, entretanto, deve se levar em consideração a prevalência de cada raça na população de risco, explicando então os diferentes resultados em relação a outros estudos (Dobson, 2013). Em estudo por Chang *et al.*, (2005), algumas raças apresentaram maior risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários, como o poodle, cocker spaniel, yorkshire e dachsunds, corroborando com os resultados encontrados no presente trabalho. Levando em consideração as raças de porte maior, autores citam springer spaniel ingleses, setters ingleses, pastores alemães, pointers, dobermans e boxers (Peleteiro, 1994; Moe, 2001, Dobson *et al.*, 2011).

No presente estudo, foram encontrados principalmente boxer, rotweiller, pastor alemão e labrador. Contudo, é importante ressaltar que a maior parte da literatura cita animais SRD como aqueles que apresentam uma grande incidência de neoplasmas mamários, assim como verificado neste estudo, talvez pelo fato de estarem presentes em grande número na população de estudada (Gupta *et al.*, 2012).

A distribuição histológica para cada tipo de neoplasma, encontra-se na Tab. 1, juntamente com dados acerca do paciente, como castração, terapia hormonal, e dados acerca dos neoplasmas como grau histológico, estadiamento e margem cirúrgica.

Tabela 1. Fatores clínico-patológicos de cadelas diagnosticadas com carcinomas e carcinossarcomas mamários, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2015

	CaSp		CaM		CaS		CaS / CaM		CaS / CaSp		CaS/ CaM/ CaSp		CaSp/ CaM	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tipos de Neoplasmas	93	32,6	63	22,1	52	18,2	19	6,7	24	8,4	5	1,8	29	10,2
Fatores do animal														
<i>Castração</i>														
Sim	12	12,9	6	9,5	19	36,5	4	21,1	2	8,3	-	-	1	3,4
Não	51	54,8	24	38,1	10	19,2	1	5,3	18	75,0	4	80,0	21	72,4
NI	30	32,3	33	52,4	23	44,2	14	73,6	4	16,7	1	20,0	7	24,1
<i>Terapia Hormonal</i>														
Sim	12	12,9	5	7,9	12	23,1	4	21,1	1	4,2	2	40,0	5	17,2
Não	19	20,4	9	14,3	10	19,2	6	31,5	6	25,0	-	-	5	17,2
NI	62	66,7	49	77,8	30	57,7	9	47,4	17	70,8	3	60,0	19	65,5
Fatores do tumor														
<i>Grau Histológico</i>														
I	16	17,2	18	28,6	4	7,7	2	10,5	2	8,3	-	-	7	24,1
II	15	16,1	16	25,4	6	11,5	4	21,1	-	-	-	-	9	31,0
III	12	12,9	5	7,9	6	11,5	2	10,5	6	25,0	-	-	6	20,7
NI	50	53,8	24	38,1	36	69,3	11	57,9	16	66,7	5	100,0	7	24,1
<i>Estadiamento</i>														
I	24	25,8	13	20,6	17	32,7	5	26,3	2	8,3	3	60,0	9	31,0
II	4	4,3	2	3,2	3	5,8	2	10,5	2	8,3	-	-	1	3,4
III	6	6,5	1	1,6	1	1,9	-	-	6	25,0	-	-	1	3,4
IV	8	8,6	5	7,9	4	7,6	3	15,8	6	25,0	-	-	2	6,9
V	5	5,3	2	3,2	3	5,8	-	-	1	4,2	1	20,0	-	-
NI	46	49,5	40	63,5	24	46,2	9	47,4	7	29,2	1	20,0	16	55,2
<i>Margem Cirúrgica</i>														
Sim	8	8,6	2	3,2	5	9,6	3	15,8	16	66,7	-	-	2	6,9
Não	65	69,9	52	82,5	43	82,7	15	78,9	6	25,0	-	-	26	89,7
NI	20	21,5	9	14,3	4	7,7	1	5,3	2	8,3	5	100,0	1	3,4

CaSp: Carcinoma simples; CaM: Carcinoma em tumor misto; CaS: Carcinossarcoma; CaS/CaM: carcinossarcoma associado com o carcinoma em tumor misto; CaS/CaSp: carcinoma simples associado com o carcinoma simples, CaS/CaM/CaSp: carcinossarcoma associado com o carcinoma em tumor misto e carcinoma simples; CaSp/CaM: carcinoma simples associado com o carcinoma em tumor misto; NI: Não informado.

Em relação a variável castração, observamos que a maioria dos animais (45,2%; 129/285) não eram castrados. É importante considerar a castração como um fator de grande importância, assim, se as cadelas foram esterilizadas antes do primeiro estro, têm 0,5% do risco de vir a desenvolver neoplasmas mamários, posteriormente, o risco aumenta de forma exponencial, para 8% s antes do segundo estro e 26% se depois deste (MacEwen e Withrow, 1996). A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando o risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários é praticamente o mesmo que para as cadelas inteiras (Sorenmo *et al.*, 2013), expondo um problema de alto impacto neste estudo, onde a variável castração apresentou elevada influência ($p < 0,05$) sobre as chances de desenvolvimento de diferentes tipos histológicos de neoplasmas mamários. Neste estudo, a castração apresentou associação estatísticas ao diagnóstico de carcinossarcoma, pois foi verificado que animais castrados apresentaram 9,04 vezes mais chances de apresentarem carcinossarcoma ($p = 0,000$; OR=9,0; IC (95%)= 3,8 – 21,8). O tipo histológico CaS/CaM apresentou 12,8 vezes mais chances de ocorrer em animais castrados ($p = 0,015$; OR=12,8; IC (95%)= 1,4 – 117,9). Por outro lado, animais diagnosticados com neoplasmas CaSp/CaM ($p = 0,016$; OR=0,12; IC (95%)= 0,01 – 0,912) apresentam 0,12 vezes menos chances em caso de serem castrados. Entretanto, devemos levar em consideração que neste estudo não temos a informação de idade dos animais no momento da castração, visto que a proteção é conferida antes do primeiro cio, servindo então de alerta para tutores, clínicos e cirurgiões veterinários, que cadelas não devem ser castradas tardiamente, aumentando assim exorbitantemente o risco de neoplasmas mamários.

Em um estudo brasileiro sobre conhecimento de tutores de cães com neoplasmas mamários, a maioria dos tutores é favorável a castração dos animais, no entanto, a maioria dos seus animais não são castrados (Magalhães, 2016). Independentemente do resultado estatístico, observamos que 45,2% (129/285) animais que apresentaram neoplasmas mamários no momento do diagnóstico não eram castrados, corroborando com estudos que mostram que as cadelas acometidas por neoplasmas mamários não são castradas (Feliciano *et al.*, 2012; Kamiguchi *et al.*, 2016).

Outro fator também importante que deve ser considerado, é a terapia hormonal, onde neste estudo foi verificado que 14,3% (41/285) dos animais que apresentaram neoplasmas mamários utilizaram algum tipo de terapia hormonal. Receptores de

estrógeno (ER) e de progesterona (PR) têm sido identificados em cadelas em tecido mamário normal, em neoplasias benignas e em carcinomas (Moulton, 1990). Em um estudo clínico e experimental, Giles *et al.*, (1978), mostrou que 60% dos animais que receberam contraceptivos hormonais orais à base de progesterona e estrógenos, desenvolveram nódulos mamários, e em outro estudo demonstrou que cadelas que recebiam doses de progesterona durante 75 semanas apresentaram hiperplasia mamária com atividade secretora, levando então a aparecimento de nódulos displásicos, histologicamente semelhantes a estágios iniciais de neoplasmas mistos benignos. Conclui-se que a terapia hormonal em animais por um longo período de tempo age como promotor e não iniciador de desenvolvimento de neoplasmas mamários, ou seja, promovendo a aceleração celular (Brenan, 1975). Sobretudo é importante considerar esta variável pois a utilização do mesmo provocaria a aceleração da replicação celular maligna (Dao, 1982). Não houve diferença estatística ($p > 0,05$) nesta variável, ou seja, a terapia hormonal não se mostrou associada a um tipo específico de neoplasma que foi diagnosticado, mas sim a todos os neoplasmas analisados, mostrando uma gravidade com relação ao uso de terapia hormonal.

A variável grau histológico para invasão foi avaliada neste trabalho, onde 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). Observou-se que o carcinossarcoma apresentou grau histológico de pior prognóstico com um índice 23% (12/52) de neoplasmas de II e III, os carcinomas simples e carcinoma em tumor misto tiveram maior a prevalência de neoplasmas com graus I e II. Nos tipos histológicos concomitantes com o carcinossarcoma e carcinoma misto, os graus I e II prevaleceu dentre os grupos. Porém, as únicas associações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) verificadas foram em relação ao carcinoma em tumor misto, que apresentaram maiores chances serem graduados em graus I ($p = 0,016$; OR=3,71; IC 95%= 1,23 – 11,23) e II ($p = 0,046$; OR=3,00; IC 95%= 0,109 – 1,012), em relação ao grau III e, também foi verificado a ocorrência da associação CaS/CaSp estar mais associada a graduação III, em relação a graduação II ($p = 0,007$; OR=11,2; IC.95%=1,31 - 94,96).

Observou com relação ao estadiamento clínico, a prevalência maior para o grau I dentre os tipos histológicos estudados. O estadiamento clínico é determinado de acordo

com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) para neoplasmas mamários caninos, avaliando o tamanho da lesão primária (T), a extensão de sua disseminação para os linfonodos regionais (N), e a presença ou ausência de metástases distantes (M) (Cassali *et al.*, 2014). A determinação do estágio clínico permite a definição da extensão do tumor, permitindo estabelecer então um prognóstico e planejar o tratamento, dando então indicações precisas ao patologista sobre o material submetido à análise, comparando observações clínicas (Sorenmo, 2003). Este parâmetro pode ser facilmente obtido e deve ser considerado ao tomar decisões sobre terapia complementar (Cavalcanti, 2006).

Com relação às margens cirúrgicas, 72,6% (207/285) dos animais não apresentaram margens cirúrgicas comprometidas, sendo a margem cirúrgica definida pelo fato de uma célula tumoral se estender para uma margem, então ela é definida como comprometida (Dernell e Withrow, 1998). No presente estudo, as margens cirúrgicas comprometidas ocorreram em apenas em 12,6% (36/285) dos animais e em 14,7% (42/285) não se obteve a informação de margem cirúrgica. No presente estudo, verificou-se que o único tipo histológico diferente dos demais em relação a margem cirúrgica foi o CaS/CaSp, que apresentou uma maior proporção de margem cirúrgica comprometida em relação as demais ($p=0,007$; $OR=3,86$; $IC\ 95\%= 1,36 - 10,98$), nos mostrando que o carcinossarcoma associado ao carcinoma simples apresentou margens cirúrgicas estatisticamente mais comprometidas com relação aos outros neoplasmas.

A idade dos animais neste estudo se mostrou praticamente igual em todos os tipos histológicos presentes. O CaS/CaSp, apresentou uma mediana de idade de 12 anos ($DI=2$), o carcinoma simples, carcinoma em tumor misto, CaS/CaM e o CaS/CaM/CaSp, apresentaram uma mediana de idade de ocorrência nos animais de 10 anos ($DI= 4, 4, 4$ e $3,5$ respectivamente). Já os carcinossarcomas e CaSp/CaM apresentaram uma mediana de idade de 9 anos ($DI=2; 2$).

Sorenmo (2003), afirma que cadelas acometidas por neoplasmas mamários geralmente são idosas, com média de 9 a 11 anos de idade, resultado próximo ao verificado neste estudo. Estudos associam animais mais velhos no momento do diagnóstico, porém ressaltam uma menor sobrevida para animais com idades avançadas diagnosticados com neoplasmas mamários (Peña *et al.*, 1998). No entanto, foi verificado que a idade se mostrou estatisticamente diferente apenas entre animais com

carcinossarcoma (mediana=9; DI=4), e CaS/CaSp ($p=0,001$), (mediana=12; DI=2; DI=3), onde verificou-se que estes animais possuíam uma idade menor no momento do diagnóstico quando comparado aos outros neoplasmas.

Também foi analisado o tamanho tumoral, onde o carcinossarcoma mostrou-se maior com relação aos carcinomas simples e aos carcinomas mistos. Esse apresentou tamanho tumoral mediano de 4,4 cm (DI=8,37), e os carcinomas simples apresentaram tamanho mediano de 4,1 cm (DI=6,0), e o carcinoma misto apresentou tamanho tumoral mediano de 3 cm (DI=5,12). Entretanto o carcinossarcoma se apresentou também com tamanhos maiores quando concomitante com os carcinomas simples, carcinoma em tumor misto e com o grupo dos carcinoma em tumor misto associado aos carcinomas simples, apresentando tamanho tumoral mediano de 6,9, 5 e 7 cm respectivamente (DI=6,12; 6,5; 9,5). Os neoplasmas do grupo diagnosticado como carcinoma simples concomitante com o carcinoma misto apresentaram o tamanho mediano de 3,25 cm (DI=4,77). Ou seja, verificou-se que aparentemente o carcinossarcoma, quando concomitante com outros neoplasmas, ocorre numa apresentação maior do que quando diagnosticado sozinho. Apesar disso, neste estudo, foi verificado que o tamanho tumoral se mostrou estatisticamente diferente apenas entre animais com carcinoma em tumor misto (mediana=3; DI=5,12), (mediana=4,35; DI=6,5), ($p=0,046$), ou seja, animais com carcinoma em tumor misto apresentaram tamanhos menores quando analisados com os outros neoplasmas mamários. Misdorp (2002), cita que o tamanho tumoral dos neoplasmas mamários tem valor prognóstico na maioria dos estudos prospectivos. Em um estudo por Chang (2005), reafirma a correlação entre tamanho dos neoplasmas e malignidade, o que podemos observar neste estudo onde o tipo tumoral CaS se apresentou maior e quando associado a outros tipos histológicos se apresentou com tamanho tumoral ainda maior.

Foi realizado também a mensuração do tamanho tumoral, em relação a sobrevivência dos animais, sendo avaliados 67 animais, e destes, 37,3% (25/67) possuíam neoplasmas menores de 3 cm de diâmetro, 16,4% (11/67) tinham neoplasmas entre 3 a 5 cm de diâmetro e 31,3% (21/67) dos animais com neoplasmas maiores de 5 cm de diâmetro. Em 14,9% (10/67) de neoplasmas não haviam informações do tamanho tumoral. Nessa análise observamos que animais com tumores maiores que 5 cm apresentaram uma

sobrevida menor, e animais com tumores entre 3 a 5 e menor de 3 cm, apresentaram uma sobrevivida maior respectivamente (Fig. 1).

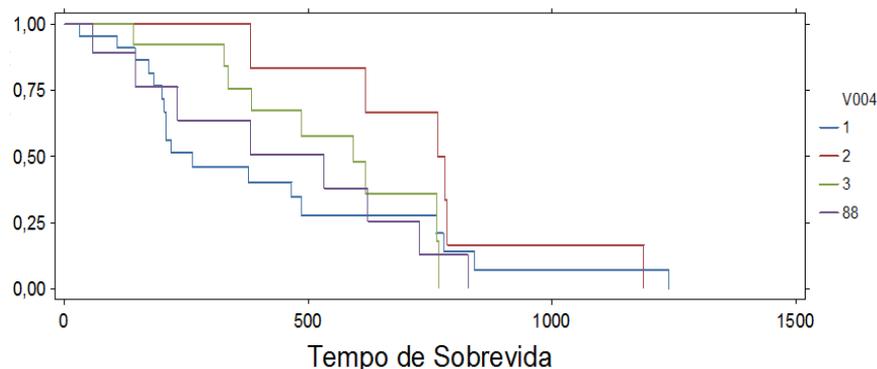


Figura 1 - Curva de Sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários malignos em relação ao tamanho do neoplasmas. (1= tumores T1: 0 a 3 cm; T2: 3 a 5 cm; 3: maior que 5 cm; 88: não informado tamanho tumoral)

A sobrevivida de 42/285 animais diagnosticados com carcinoma simples, carcinoma em tumor misto e com carcinossarcoma foi avaliada. Podemos concluir que os animais com carcinossarcoma apresentaram um tempo menor de sobrevivida com relação aos carcinomas simples e carcinoma em tumor misto (Fig. 2).

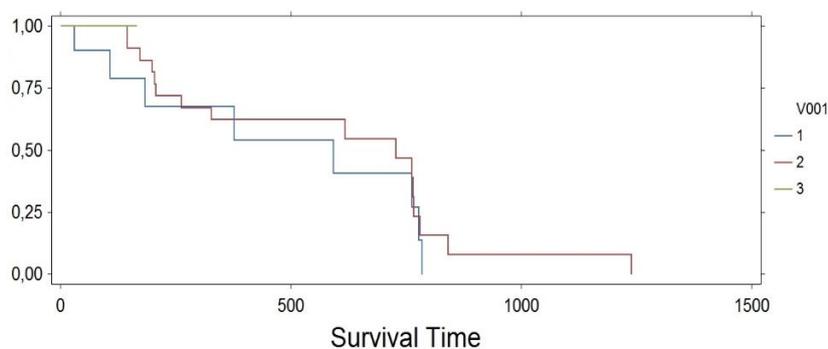


Figura 2 – Curva de Sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários (1= carcinoma simples; 2= carcinoma em tumor misto; 3= carcinossarcoma).

Foram analisados 16/285 animais com diagnóstico de CaS/CaM e CaM/CaSp, e os animais que apresentaram o carcinossarcoma em seu diagnóstico tiveram um menor tempo de sobrevivida quando comparado ao outro grupo (Fig. 3). Assim, os carcinossarcomas são neoplasmas que estão associados a um pior prognóstico e de alta mortalidade (Chang *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2013). Os carcinomas em tumores mistos estão geralmente associados a tempos de sobrevivência maiores que os simples o que,

apesar de ainda não ser totalmente claro, se pensa estar relacionado com o papel das células mioepiteliais como supressoras da invasão tumoral (Santos *et al.*, 2013). De acordo com estudos, a sobrevida dos animais depende de vários fatores prognósticos, e o tipo histológico vai influenciar no comportamento biológico do neoplasmas (Sorenmo, 2003).

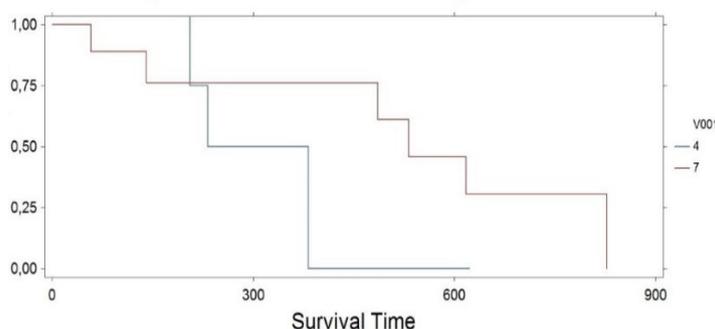


Figura 3 -Curva de Sobrevida de cadelas portadoras de neoplasmas mamários concomitantes (4= Carcinossarcoma (CaS) concomitante com o Carcinoma em Tumor Misto (CaM); 7= Carcinoma em tumor misto (CaM) concomitante com os carcinoma simples (CaSp)).

Conclusões

Carcinossarcomas demonstraram que são neoplasmas de maior malignidade por apresentarem piores graus histológicos e margens comprometidas. Determinaram menor sobrevida quando ocorreram de forma isolada ou quando acompanhados de outros tipos histológicos, acometendo animais idosos e que utilizaram terapia hormonal.

Agradecimentos

Agradeço ao Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas e as clínicas particulares da cidade de Pelotas que encaminharam amostras para a realização deste estudo. Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudos.

Referências

- BRENNAN, M.J. Endocrinology in câncer of the breast: status and prospects. American Journal of Clinicaí Pathology, v. 64, p. 797-809, 1975.
- CASSALI, G., LAVALLE, G., FERREIRA, E., ESTRELA-LIMA, A., DE NARDI, R., GHEVER, C., SOBRAL, R. ET AL., Review article: Consensus for the Diagnosis,

Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. *Braz J Vet Pathol*, 7(2), 38-69, 2014.

CAVALCANTI, M.F. & CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Rev. Clin. Vet*, 11, 56-64, 2006.

DOBSON, M.J. & LASCELLES B.D.X. *Manual of canine and feline oncology*, 3rd ed, British Small Animal Veterinary Association (Gloucester). pp. 244-253, 2011.

CHANG, S.C., CHANG, C.C., CHANG, T.J. & WONG, M.L. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998 – 2002). *Journal American Veterinary Medical Association*, 227, 1625 – 1629, 2005.

DAO, T.L., SINHA, D.K., NEMOTO, T., et al Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Cancer Research*. v. 42, p. 359-362, 1982.

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.

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 longterm follow-up. *Histopathology*, v.19 (5), p.403-410, 1991.

FELICIANO, M.A.R. et al. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.64, n.5, p.1094-1100, 2012.

GILES RC, et al. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. *Journal of the National Cancer Institute*, Oxford, v.60, n.6, p.1351–64. 1978.

GUPTA, K., SOOD, N.K., UPPAL S.K., MOHINDROO, J., MAHAJAN, S., RAGHUNATH, M. & SINGH, K. Epidemiological Studies on Canine Mammary Tumour and its Relevance for Breast Cancer Studies. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2 (2), 322-333, 2012.

KAMIGUCHI, I.E. et al. Mammary Neoplasms in Female Dogs: Identification of Cytopathological Criteria for Malignancy. *Journal of Cytology and Histology*, v.7, n.1, 2016.

- MACEWEN, E. G.; WITHROW, J. S. Tumors of the mammary gland. In: *Small animal clinical oncology*. Philadelphia: Saunders. p. 356-372, 1996.
- MAGALHÃES C.D.S; LIMA W.C.; LIMA D.A.S.D; QUESSADA A.M.; DORNELLES D.E.M.; NETO J.M.D.C.; Conhecimento de tutores de cães sobre tumores de mama em cadelas. *Acta Veterinária Basílica*; v.10 n2 p. 186-189, 2016.
- MISDORP W. Tumors of the mammary gland. In: Meuten D J (Ed) *Tumors in Domestic Animals*. p. 575-606. Iowa State Press, Ames, Iowa, 2002.
- MOE, L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds, *J Reprod Fertil Suppl* 57:439–443, 2001.
- MOULTON, J. Tumors of the mammary gland. In *Tumors in Domestic Animals*, pp. 518 – 552, University of California Press, Berkeley, Calif, USA, 3rd edition, 1990.
- PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, LXXXIX (509), 10-34, 1994.
- PEÑA, L.L., NIETO, A.I., PEREZ-ALENZA, D., CUESTA, P. & CASTANO, M. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PcnA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 10, 237-246, 1998.
- SANTOS, A. A., LOPES, C.C., RIBEIRO, J. R., MARTINS, L.R., SANTOS, J. C., AMORIM, I. F., GÄRTNER, F. & MATOS, A. J. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. *BMC Veterinary Research*, 9:1-11, 2013.
- SORENMO, K.U., KRISTIANSEN, V.M., COFONE, M.A., SHOFER, F.S., BREEN, A.M., LANGELAND, M., MONGIL, C.M., GRONDAHL, A.M., TEIJE, J. & GOLDSCHMIDT, M.H. Canine mammary gland tumours: a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Vet Comp Oncol*, 7, 162–172, 2009.
- SORENMO, K. U., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V., & GOLDSCHMIDT, M. H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, 48 (1), 85-97, 2011.

SORENMO, K.U., WORLEY, D.R. GOLDSCHMIDT, M.H. Tumors of the mammary gland. In S.J. Withrow, Vail, D.M., Page, R.L. Small animal clinical oncology (5th Ed) Missouri: Else vier Saunders, 2013.

2.3 Artigo 3

Frequência de Metástases nos Linfonodos de Acordo com o Tipo Histológico dos Neoplasmas Mamários em Cadelas

Andressa Dutra Piovesan, Evelyn Ane Oliveira, Milene Pereira Pieper,
Carolina da Fonseca Sapin, Mariana Teixeira Tillmann, Cristina Gevehr
Fernandes

Será submetido à revista Science And Animal Health

FREQUÊNCIA DE METÁSTASES NOS LINFONODOS DE ACORDO COM O TIPO HISTOLÓGICO DOS NEOPLASMAS MAMÁRIOS EM CADELAS

PIOVESAN, Andressa Dutra¹;

OLIVEIRA, Evelyn Ane²;

PIEPER, Milene Pereira²;

SAPIN, Carolina da Fonseca³;

TILLMANN, Mariana Teixeira⁴;

FERNANDES, Cristina Gevehr⁵.

¹Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária da UFPEL; ²Acadêmica da Faculdade de Veterinária da UFPEL; ³Doutoranda do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária da UFPEL; ⁴Pós-doutoranda do Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária na área de Patologia Animal; ⁵Professora associada do Departamento de Patologia Animal/UFPEL.

RESUMO

Os linfonodos são um sítio comum de metástases de neoplasmas mamários em cadelas. A histopatologia permite a avaliação de metástases. Neoplasias de mau prognóstico podem estar relacionadas à maior incidência de metástases. A palpação pode ser um indicador sensível de metástases nodais no cão. O objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência de metástases em linfonodos e correlacioná-las com o tipo tumoral que as originou. Foi utilizada a casuística de tumores de mama recebida no Serviço de Oncologia Veterinária (SOVET), e no Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD) da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), no período de 2010 a 2013. Os dados referente ao comprometimento dos linfonodos de acordo com o grau histológico foram avaliados. As frequências desses dados para cada grupo de tipo tumoral foram consideradas. Os linfonodos foram classificados como livres, comprometidos ou não avaliados. Dos 246 tumores de mama computados, foi tabulada a seguinte classificação histológica conforme a casuística percentual: carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas constituíram 43,4% dos casos estudados, os simples foram encontrados em 34,9% das amostras, enquanto que os complexos e mistos em 21,7% dos casos. Os

carcinosarcomas, tipos especiais e sarcomas apresentaram o maior índice de metástases em linfonodos, sendo de 33,7% dos casos, enquanto que os simples apresentaram 31,4% e os complexos e mistos apresentaram 17,0% dos casos de metástases. Conclui-se através deste estudo, que os neoplasmas mamários do grupo de tipo tumoral carcinosarcomas, tipos especiais e sarcomas constituíram maior frequência de metástase em linfonodos.

Palavras-chave: Linfonodo. Neoplasmas. Metástases. Cães.

INTRODUÇÃO

Tumores mamários são neoplasmas de alta frequência na rotina clínica e representam um problema de grande importância na medicina veterinária. Com isso, esforços estão sendo realizados para a adoção de critérios para a normatização do diagnóstico, compreensão do comportamento e evolução do tumor e com isso, para definição de fatores prognósticos e preditivos. O conhecimento e adoção desses parâmetros são de grande importância para a escolha e sucesso de terapias que promovam a redução de recorrência tumoral e aumento da sobrevivência global dos animais (CASSALI, 2014).

Todos os neoplasmas malignos 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 hematogênica diretamente para os pulmões (SORENMO, 2003). Segundo Misdorp (2002), recidivas e metástases são esperadas para a maioria dos neoplasmas mamários malignos sendo mais frequentemente observadas em linfonodos regionais (axilares e inguinais), e em localizações distantes como outros linfonodos, pulmões, coração, baço, adrenais e encéfalo.

A drenagem linfática básica das glândulas mamárias ocorre através dos linfonodos regionais (CASSALI, 2006). Os linfonodos inguinais superficiais drenam as glândulas inguinais, abdominal caudal e podem drenar até 30% das mamas abdominais craniais. Os linfonodos axilares drenam as glândulas mamárias torácicas craniais, torácicas caudais e abdominais craniais (BRAGULLA; KÖNING, 1999; CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

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 frequência,

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 (PELETEIRO, 1994; PEREZ-ALENZA et al., 2000; MISDORP, 2002).

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). Pelos motivos abordados e pela alta casuística de neoplasmas mamários diagnosticados, juntamente com a alta prevalência de metástases, este estudo foi realizado com o objetivo de avaliar a frequência de metástases em linfonodos e correlacioná-las com os tipos tumorais que as originaram.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo está dentro das normas exigidas pelo comitê de ética em experimentação animal, CEEA/ UFPEL (1830-2016).

Durante o período de 2010 a 2013, foram recebidas no Serviço de Oncologia Veterinário (SOVET) - Laboratório Regional de Diagnóstico (LRD), peças cirúrgicas provenientes de mastectomias indicadas pela presença de neoplasmas mamários, as quais eram provenientes do Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas (HCV-UFPEL), e clínicas particulares da cidade de Pelotas. As peças cirúrgicas eram encaminhadas para diagnóstico anatomopatológico, acompanhadas por ficha padrão contendo dados específicos dos proprietários e dos animais. As amostras eram fixadas em formalina a 10% e, antecedendo a clivagem, as margens cirúrgicas eram pintadas com tinta nanquim e após o material ser clivado, era processado, incluído em parafina, cortado, montado em lâminas histológicas e corado pela técnica de hematoxilina-eosina (HE). Os neoplasmas mamários foram avaliados por microscopia de luz, sendo então categorizados como: (1) Carcinomas simples; (2) Carcinomas complexos e tumores mistos malignos; (3) Carcinosarcomas, tipos especiais e sarcomas. Foram ainda graduados segundo o sistema proposto por Elston e Ellis (1991).

Todos os linfonodos encaminhados, juntamente com as peças cirúrgicas foram analisados através da microscopia de luz e foram divididos entre os que apresentavam metástase e os

que não apresentavam metástases. As frequências desses dados para cada tipo tumoral foram considerados. Foi realizada a análise descritiva dos dados, onde foi considerada a idade das cadelas que eram acometidas pelo neoplasma, juntamente com a frequência das principais raças acometidas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No trabalho realizado, 246 neoplasmas de mama foram computados e assim, tabulada a seguinte classificação histológica conforme a casuística percentual: carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas, os carcinomas simples e os carcinomas complexos e mistos. Os carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas apresentaram o maior índice de metástases em linfonodos, seguidos dos carcinomas simples e após, pelos carcinomas complexos e mistos conforme apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Grupos de tipos histológicos com percentual de ocorrência e de metástases em linfonodos, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2013

Tipos Histológicos	Percentual de ocorrência dos Neoplasmas (%)	Percentual de ocorrência de metástases em linfonodos (%)
Ca Simples	34,9	31,4
Ca Complexo e Misto	21,7	17,0
Carcinossarcomas, tipos especiais e Sarcomas	43,4	33,7

Ca: carcinoma

Dentre as 246 peças cirúrgicas de mastectomias, 202/246 (82,1%) foram acompanhadas e, 44/246 (17,8%) não se obteve informações dos linfonodos. Segundo Queiroga e Lopes (2002), a presença de metástases em linfonodos é um fator de prognóstico clássico, que está associado de forma significativa com a sobrevida total numa série de casos estudados. Observou-se que os neoplasmas mamários diagnosticados como carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas, apresentaram maior ocorrência de metástases em linfonodo,

determinando um prognóstico desfavorável para animais com este tipo histológico (TOKUDOME et al., 2005).

As metástases podem estar relacionadas a apenas um neoplasma, dependendo do seu tipo histológico e comportamento biológico, ou seja, ser mais invasivo e agressivo, provocando linfadenomegalia (Figura 1) (Ahn e Vogel, 2012).

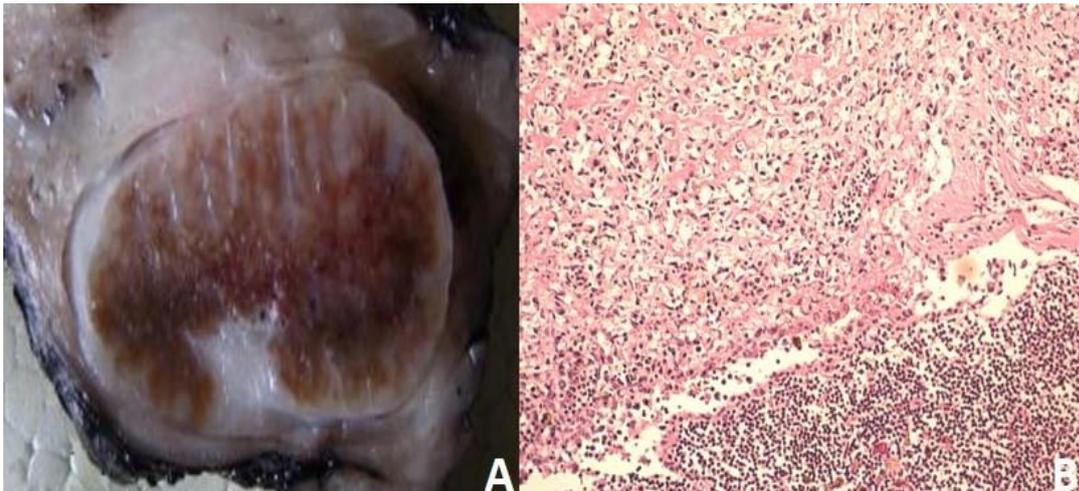


Figura 1 – Linfonodo inguinal de cadela portadora de Carcinossarcoma de mama. A - Linfonodo inguinal, avaliação macroscópica. Apresenta nodulações esbranquiçadas. B - Linfonodo inguinal, avaliação microscópica. Há substituição do tecido linfoide por tecido neoplásico ósseo e mesenquimal indiferenciado (HE, Obj. 4x).

Assim sendo, os linfonodos devem ser examinados de forma sistemática em cadelas com neoplasmas mamários (SORENMO, 2003). Neste trabalho observou-se neoplasmas mamários malignos associados com linfonodos comprometidos por metástases.

Na literatura, a incidência de metástases em linfonodos axilares e inguinais varia de 25% a 50% das cadelas com neoplasmas mamários malignos. Metástases para linfonodos foram observadas por Oliveira Filho *et al.*, (2010) em necropsias de 29,5% das cadelas com tumor maligno, tendo sido um único linfonodo acometido em 33,3% dos casos e mais de um linfonodo acometido 66,7% dos casos. A condição dos linfonodos no exame clínico-patológico é um importante fator prognóstico, pois o tempo de sobrevida é inferior a dois anos para 85,7% dos cães com metástases para linfonodos (ANGELIM; COELHO, 2012), assim sendo conforme cita o autor Sorenmo (2003), linfonodos devem ser examinados de forma sistemática em cadelas com neoplasmas mamários malignos. Neste estudo, dos 246 neoplasmas mamários computados, as mamas mais afetadas foram as abdominais caudais e

inguinais com 60,5% dos casos, seguidos de 22,76% de outras mamas e 16,7% de animais que não foi informado a mama acometida. Autores citam as mamas abdominais e inguinal mais afetadas do que as glândulas torácicas, isso se deve provavelmente pela maior quantidade de tecido glandular (CASSALI, 2014).

Com relação a idade das cadelas que apresentavam neoplasmas mamários malignos, estas obtiveram a mediana de 10 anos de idade, confirmando estudos onde autores citam a ocorrência de neoplasmas mamários em animais de meia idade a idosas (DE NARDI, 2002). Em um estudo, foi observado diferença significativa em relação a sobrevivência dos animais com mais de nove anos de idade, onde estes apresentaram pior prognóstico em relação aos animais com até 9 anos de idade, com maior chance de desenvolvimento a partir dos 6 anos de idade (SORENMO, 2011).

Com relação as principais raças acometidas nos anos de 2010 a 2013, estas estão representadas na tabela a seguir (Tabela 2).

Tabela 2: Principais raças acometidas por neoplasmas mamários malignos nos anos de 2010 a 2013, Rio Grande do Sul, Brasil, 2010-2013

Raça	Percentual de ocorrência (%)
Sem Raça Definida	28,38
Poodle	10,34
Dachsunds	7,95
Outras	53,33

No estudo houve uma prevalência de animais sem raça definida (SRD), seguidos da raça poodle e daschund. Chang et al., 2005 cita algumas raças por apresentarem maior risco de desenvolvimento e por serem reportados por apresentarem neoplasmas mamários, como os poodles, Cocker Spaniels, Pointers, Yorkshires e Dachsunds. Os dados obtidos nesse estudo, somados aos dados da literatura, sugerem que possa haver super-representação de algumas raças em determinadas localidades, o que pode influenciar na incidência da doença sem que exista realmente uma predisposição (BERGMAM, 2007).

Embora ainda se tenha muitas pesquisas por novos fatores prognósticos nos neoplasmas mamários, o comprometimento dos linfonodos é um importante fator prognóstico.

CONCLUSÃO

Conclui-se através deste estudo que os neoplasmas mamários do grupo carcinossarcomas, tipos especiais e sarcomas determinaram maior frequência de metástase em linfonodos e que portanto, são os tipos histológicos de maior grau de malignidade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Hospital de Clínicas Veterinárias da Universidade Federal de Pelotas e as clínicas particulares da cidade de Pelotas que encaminharam amostras para a realização deste estudo. Agradeço também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão de bolsa de estudos.

HISTOPATHOLOGICAL EVALUATION METASTASES LYMPH NODES OF BREAST NEOPLASMS

ABSTRACT

Lymph nodes are a common site of metastases of mammary tumors in dogs and cats. Histopathology allows the evaluation of metastases. poor prognosis cancers can be related to the higher incidence of metastases. Palpation may be a sensitive indicator of nodal metastases in the dog. The objective of this study was to evaluate the frequency of metastases in lymph nodes and correlate them with the tumor type that originated. It was used breast tumor sample received in Veterinary Oncology Service (SOVET), and the Regional Diagnostic Laboratory (LRD) of the Federal University of Pelotas (UFPel) in the period from 2010 to 2013. The frequency of such data for each tumor type were also considered. Of the 246 tumors computed breast, was tabbed the following histologic classification as casuistry percentage: carcinossarcomas, special types and sarcomas constituted 43,4% of the cases studied, the simple were found in 34,9% of the samples, while complex, mixed in 21,7% of cases. Lymph nodes were classified as free, committed or not evaluated. The carcinossarcomas, special types

and sarcomas exhibited the highest rate of lymph node metastasis, and 33,7% of cases, while simple showed 31,4% and mixed and complex showed 17,0% of cases of metastasis.

Keywords: Lymph nodes. Neoplasia. Dogs. Malignancy Tumor

RESUMEN

Los ganglios linfáticos son un sitio común de metástasis de tumores mamarios en perros y gatos. Histopatología permite la evaluación de las metástasis. pobres cánceres pronóstico puede estar relacionado con la mayor incidencia de metástasis. La palpación puede ser un indicador sensible de metástasis nodales en el perro. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos y correlacionarlos con el tipo de tumor que se originó. Fue utilizado muestra de tumor de mama recibido en Veterinaria Servicio de Oncología (SOVET), y el Laboratorio Regional de Diagnóstico (LRD) de la Universidad Federal de Pelotas (UFPel) en el período de 2010 a 2013. La frecuencia de tales datos para cada tipo de tumor se consideraron. De los 246 tumores de mama computarizada, fue tabulada la siguiente clasificación histológica como porcentaje de la casuística: Carcinosarcomas que, los tipos y los sarcomas especiales constituidos 43,4% de los casos estudiados, el simple se encontraron en 34,9% de las muestras, aunque compleja, mezclado en 21,7% de los casos. Los ganglios linfáticos se clasificaron como libres, comprometidos o no evaluado. Los carcinosarcomas, tipos especiales y sarcomas mostraron la mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos y el 33,7% de los casos, aunque simple mostraron 31,4% y mixta y compleja mostró 17,0% de los casos de metástasis.

Palabras-clave: Ganglios linfáticos. Neoplasia. Perros. Tumor Maligno

REFERÊNCIAS

AHN, E.R. & VOGEL C.L. Dual HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 131 (2), 371-83, 2012.

ANGELIM, J. L.; COELHO, M. C. O. C. Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão. **Revista de Medicina Veterinária**, v. 6, n.1, p. 24-32, 2012.

BRAGULLA, H.; KÖNIG, H. E. Glândula mamária nos animais domésticos (Mamma). In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos**. 1ª ed. São Paulo: Artmed, 1999.

CAVALCANTI, M. F.; CASSALI, G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 11, n. 61, p. 56-64, 2006.

CASSALI, G., D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E.; et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

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.

DE NARDI AB., RODASKI S., SOUSA RS., COSTA TA., MACEDO TR., RODIGHERI SM., RIOS A., PIEKARZ CH. **Prevalência de neoplasias modalidade de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná**. **Arch. Vet. Sci.** 7, 15-26, 2002.

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.

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

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

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.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, Lisboa, v. 97, n. 543, p. 119-12, 2002.

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

SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZUPPULLI, V.; GOLDSCHMIDT, M.H. Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. **Veterinary Pathology**, p.85-97, 2011.

TOKUDOME N., SAKAMOTO G., SAKAI T., SARUMARU S., OKUYAMA N., HORI F., HORII R., AKIYAMA F., TANABE M., SAITO K., TAKAHASHI K., KASUMI F. A Case of carcinosarcoma of the breast. **Breast Cancer**, 12, 149-53, 2005.

4 Considerações Finais

Estudos sobre neoplasmas mamários em cadelas são de grande importância para o conhecimento dos seus tipos histológicos, grau de invasividade, margens cirúrgicas, bem como o conhecimento de dados epidemiológicos como idade, raça, estadiamento clínico, uso de terapia hormonal e a informação de castração. Os carcinossarcomas demonstraram ser neoplasmas de maior malignidade quando comparado aos carcinomas, determinando um menor tempo de sobrevivência quando ocorreram de forma isolada ou quando concomitantes a outros neoplasmas. Quando analisados os linfonodos de cadelas portadoras de neoplasmas mamários o carcinossarcoma também apresentou a maior frequência de metástases em linfonodos.

Através deste trabalho foi possível demonstrar a alta malignidade dos neoplasmas mamários sendo um dos tumores de maior casuística na clínica veterinária e quando diagnosticado precocemente o animal tem mais chances de um melhor prognóstico, servindo de alerta para tutores e clínicos dentro da rotina veterinária.

Referências

AHN, E.R. & VOGEL C.L. Dual. HER2-targeted approaches in HER2-positive breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, 131 (2), 371-83, 2012.

ANGELIM, J. L.; COELHO, M. C. O. C. Linfonodo sentinela: perspectivas no diagnóstico de metástase no câncer de mama em cadelas: revisão. **Revista de Medicina Veterinária**, v. 6, n.1, p. 24-32, 2012.

BRAGULLA, H.; KÖNIG, H. E. Glândula mamária nos animais domésticos (Mamma). In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos**. 1ª ed. São Paulo: Artmed, 1999.

BRENNAN, M.J. Endocrinology in câncer of the breast: status and prospects. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 64, p. 797-809, 1975.

BRODEY RS., GOLDSCHMIDT MH., ROSZEL JR. **Canine mammary gland neoplasias**. J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 19, 61-90, 1983.

CASSALI, G., LAVALLE, G., FERREIRA, E., ESTRELA-LIMA, A., DE NARDI, R, GHEVER, C., SOBRAL, R. ET AL., Review article: Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Braz J Vet Pathol**, 7(2), 38-69, 2014.

CASSALI G. D., MELO B. M., MADUREIRA N. "Mammary gland diagnosis of the laboratory of comparative pathology— UFMG, from 2000 to 2008," in **Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association**, vol. 14, p. 173, São Paulo, Brazil, 2009.

CASSALI GD./I. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Braz. J. Vet. Pathol.**, 2011.

CASSALI, G. D., CAMPOS CB. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors** - 2013.

CASSALI, G., D.; LAVALLE, G. E.; FERREIRA, E. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38-69, 2014.

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.

CAVALCANTI MF., CASSALI GD. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. **Rev. Clin. Vet.**, 2006.

COLVILLE, T. Gestação, desenvolvimento e lactação. In: COLVILLE, T.; BASSERT, J.M. **Anatomia e fisiologia clínica para medicina veterinária**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

DALECK CR., FRANCESCHINI PH., ALESSI AC., SANTANA AE., MARTINS MIM. Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciênc. Rural**, 28, 95-100, 1998.

DAO, T.L., SINHA, D.K., NEMOTO, T. Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. **Cancer Research**. v. 42, p. 359-362, 1982.

DE NARDI AB., RODASKI S., SOUSA RS., COSTA TA., MACEDO TR., RODIGHIERI SM., RIOS A., PIEKARZ CH. Prevalência de neoplasias modalidade de tratamentos em cães, atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Arch. Vet. Sci.**7, 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.

DOBSON, M.J. & LASCELLES B.D.X. **Manual of canine and feline oncology**, 3rd ed, British Small Animal Veterinary Association (Gloucester). pp. 244-253, 2011.

ELSMIE, R.E.; GLAWE, P.; DOW, S.W. Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam effectively delays tumor recurrence in dogs with incompletely resected soft tissue sarcomas. **J. Vet. Intern. Med.**, v.22, p.1373-1379, 2008.

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 longterm follow-up. **Histopathology**, v.19 (5), p.403-410, 1991.

FANTON, J.W., WITHROW, S.J. Canine mammary neoplasia: an overview. **Califórnia Veterinarian**, v.7,p.12-16, 1981.

FELICIANO, M.A.R. et al. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v.64, n.5, p.1094-1100, 2012.

FERREIRA, E. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v. 55, n.1, p. 105-109, 2003.

FERRI S.T.S. **Tumores mamários em fêmeas caninas e felinas: revisão de literatura**. A Hora Veterinária, 131(22): 64-67,2003.

FONSECA C.S. & DALECK C.R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeito da ovário-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural** 30(4):731-735p, 2000.

FOSTER R. A. Sistema reprodutivo da fêmea. In Zachary & McGavin. **Bases da patologia em Veterinária**. Cap.18. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

GILES RC, et al. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. **Journal of the National Cancer Institute**, Oxford, v.60, n.6, p.1351-64. 1978.

GOBBI, H. H. Classificação dos tumores da mama: atualização baseada na nova classificação da Organização Mundial da Saúde de 2012. **J Bras Patol Med Lab**. v. 48 n. 6 p. 463-474, 2012.

GOLDSCHMIDT M., PEÑA L., RASOTTO L. ZAPPULLI V. **Classification and Grading of Canine Mammary Tumors**. DOI: 10.1177/0300985810393258 <<http://vet.sagepub.com>>, Disponível em 2016.

GOLDSCHMIDT, M., PEÑA, L., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V., 2011. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology** 48, 117-131.

GUPTA, K., SOOD, N.K., UPPAL S.K., MOHINDROO, J., MAHAJAN, S., RAGHUNATH, M. & SINGH, K. Epidemiological Studies on Canine Mammary Tumour and its Relevance for Breast Cancer Studies. *IOSR Journal of Pharmacy*, 2 (2), 322-333, 2012.

HATAKA, A. **Citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: valor e significado para o diagnóstico e prognóstico do câncer de mama em cadelas**, 2004. 98f. Tese de em Medicina Veterinária e Zootecnia – UNESP , Botucatu, SP, 2016.

HELLMÉN, E. Complex mammary tumours in the female dog: a review. *Journal of Dairy Research* 72, 90-97, 2005.

HIRAYAMA, K., HONDA, Y., SAKO, T., OKAMOTO, M., TSUNODA, N., TAGAMI, M., TANIYAMA, H., 2003. Invasive ductal carcinoma of the mammary gland in a mare. *Veterinary Pathology* 40, 86-91, 2003.

JABARA A. G., “**Canine mixed tumours,**” *The Australian Veterinary Journal*, vol. 36, no. 5, pp. 212–221, 1960.

JOHNSTON, S.D. Reproductive systems. In: SLATTER, D. **Textbook of small animal surgery**. 2 ed. Philadelphia: Saunders, v.2. p. 2177-2199, 1993.

KAMIGUCHI, I.E. Mammary Neoplasms in Female Dogs: Identification of Cytopathological Criteria for Malignancy. *Journal of Cytology and Histology*, v.7, n.1, 2016.

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., p. 619-636, 2007.

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.

LARA A. La terapia metronómica en oncología veterinaria. **Anais do XI Congresso de Especialidades Veterinarias**, 2012.

LIEN, H.C., LIN, C.W., MAO, T.L., KUO, S.H., HSIAO, C.H., HUANG, C.S., p53 overexpression and mutation in metaplastic carcinoma of the breast: genetic evidence for a monoclonal origin of both the carcinomatous and the heterogeneous sarcomatous components. **The Journal of Pathology** 204, 131-139, 2004,

MACEWEN, E. G.; WITHROW, J. S. Tumors of the mammary gland. In: **Small animal clinical oncology**. Philadelphia: Saunders. p. 356-372, 1996.

MAGALHÃES C.D.S; LIMA W.C.; LIMA D.A.S.D; QUESSADA A.M.; DORNELLES D.E.M.; NETO J.M.D.C.; Conhecimento de tutores de cães sobre tumores de mama em cadelas. **Acta Veterinária Basílica**; v.10 n2 p. 186-189, 2016.

MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**, 4^a ed. The University of California, 2002.

MISDORP W., ELSE RW., HELLMÉN E., LIPSCOMB E. Definitions and explanatory notes. WHO histological classification of mammary tumors of the dog and cat. Washington: **Armed Forces Institute of Pathology**, 1999.

MISDORP W. **Tumors of the mammary gland**, p.575-606. In: Meuten D.J. (Ed.), **Tumors in Domestic Animals**. 4th ed. Iowa State Press, Ames, 2002.
MITCHELL L., IGLESIA F.A., WENKOFF M.S., VAN DREUMEL A.A. & LUMB G. Mammary tumors in dogs: Survey of clinical and pathological characteristics. **Can.Vet. J.** 15(5):131-138, 1974.

MOE, L. Population-based incidence of mammary tumours in some dog breeds, **J Reprod Fertil Suppl** 57:439–443, 2001.

MOULTON, J. **Tumors of the mammary gland**. In **Tumors in Domestic Animals**, pp. 518 – 552, University of California Press, Berkeley, Calif, USA, 3rd edition, 1990.

OHFUJI, S. Secretory carcinoma of the mammary gland in an 8-year-old-Holstein-Friesian dairy cow. **The Veterinary Quarterly** 32, 113-15, 2012.

OLIVEIRA, T. E. S., MACHADO, J. M., VILÓRIA, M. I. V. Correlação entre a citologia aspirativa com agulha fina e histopatologia: Importância para o diagnóstico de neoplasias mamárias em cadelas. **V Simpac**, Minas Gerais. 2013.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, [S.l.], v.89, n.509, p.10-34. 1994.

PEÑA, L.L., NIETO, A.I., PEREZ-ALENZA, D., CUESTA, P. & CASTANO, M. Immunohistochemical detection of Ki-67 and PcnA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, 10, 237-246, 1998.

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.

PINHEIRO L.G.P. Estudo Experimental de linfonodo sentinela na mama da cadela com azul patente e tecnício. **Acta Cirúrgica Brasileira**, 18:545–552. 2003.

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**, Lisboa, v. 97, n. 543, p. 119-12, 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.

RODASKI S., DE NARDI AB., PIEKARZ CH. **Quimioterapia antineoplásica**. Eds. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca, 2009.

RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J. & MAC EWEN E.G. Tumors of the mammary gland, p.455-477. In: Withrow S.J. & MacEwen E.G. (Eds), **Small Animal Clinical Oncology**. 3rd ed. W.B. Saunders, Philadelphia, 2001.

SANTOS, A. A., LOPES, C.C., RIBEIRO, J. R., MARTINS, L.R., SANTOS, J. C., AMORIM, I. F., GÄRTNER, F. & MATOS, A. J. Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study. **Veterinary Research**, 9:1-11, 2013.

SORENMO K. **Canine mammary gland tumors**. In: The Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice; Update in Medical Oncology, B Kitchel, ed., Philadelphia, WB Saunders Co 573–596, 2003.

SORENMO, K.U., KRISTIANSEN, V.M., COFONE, M.A., SHOFRER, F.S., BREEN, A.M., LANGELAND, M., MONGIL, C.M., GRONDAHL, A.M., TEIJE, J. & GOLDSCHMIDT, M.H. Canine mammary gland tumours: a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Vet Comp Oncol**, 7, 162–172, 2009.

SORENMO, K. U., RASOTTO, R., ZAPPULLI, V., & GOLDSCHMIDT, M. H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**, 48 (1), 85-97, 2011.

SORENMO, K.U., WORLEY, D.R. GOLDSCHMIDT, M.H. **Tumors of the mammary gland**. In S.J. Withrow, Vail, D.M., Page, R.L. Small animal clinical oncology (5th Ed) Missouri: Else vier Saunders, 2013.

TOKUDOME N., SAKAMOTO G., SAKAI T., SARUMARU S., OKUYAMA N., HORI F., HORII R., AKIYAMA F., TANABE M., SAITO K., TAKAHASHI K., KASUMI F. A Case of carcinosarcoma of the breast. **Breast Cancer**, 12, 149-53, 2005.

YAMAGAMI, T., KOBAYASHI, T., TAKAHASKI, K., SUGIYAMA, M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. **J Vet Med Sci** 58 (11): 1079-1083, 2002.

WITHROW, S.J., SUSANECK, S.J. Tumors of the canine female reproductive tract. m: MORROW, D. A. **Current therapy in theriogenology**. Philadelphia : Saunders, p.521-523, 1986.

ZUCCARI, D.A.P.C.; SANTANA, A.E.; ROCHA, N.S. Correlação entre a citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science**. São Paulo, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001.

Anexos

Anexo 1 – Ficha para encaminhamento de materiais para exame anatomopatológico



Solicitação de Exame Anatomopatológico Tumores Mamários

Uso do SOVET
 ID SOVET: _____
 Data entrada: ___/___/2016
 Valor: _____

ID Ficha Clínica: _____ Data da Cirurgia: ___/___/2016

Veterinário: _____

Clínica: _____

E-mail Veterinário: _____ E-mail

clínica: _____

Nome do Tutor: _____ Telefone: _____

Endereço/e-mail Tutor: _____

Nome Paciente _____ Espécie: _____ Raça: _____ Sexo: _____

Idade: _____ Peso _____ Escore corporal: _____

Status Reprodutivo: () não castrada () castrada () não inf Contraceptivos: () Não () Sim () não inf

Resultados de Exames complementares: Citologia: _____

Rx: _____

Outro: _____

Estadiamento Clínico: (T)Tamanho do tumor (cm) : _____

(N) Comprometimento de linfonodos: () Não () Sim Qual(is): _____

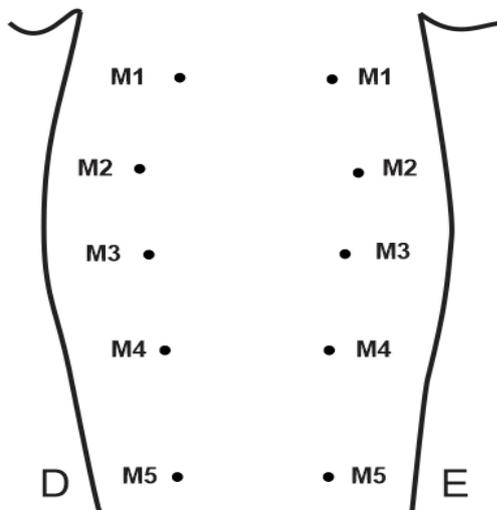
(M) Metástases: () Não () Sim Local: _____

Nº de amostras: _____ Material enviado: _____

Suspeita clínica: _____

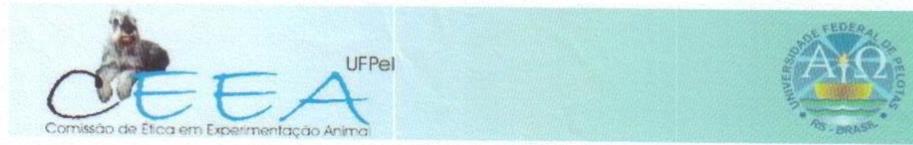
Legenda da Resenha

- UL: ulcerado
- AD: aderido
- NA: Não aderido
- FI: Firme
- MA: Macio



História Clínica: _____

Anexo 2 – Documento do Comitê de Ética em Experimentação Animal



Pelotas, 04 de abril de 2016

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada "**Estudo da correlação entre o tamanho e os subtipos de tumores mamários caninos**", registrada com o nº23110.001830/2016-88, sob a responsabilidade de **Cristina Gehver Fernandes** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e recebeu parecer **FAVORÁVEL** a sua execução pela Comissão de Ética em Experimentação Animal, em reunião de 21/03/2016.

Finalidade	(X) Pesquisa () Ensino
Vigência da autorização	01/05/2016 a 31/12/2017
Espécie/linhagem/raça	Canina/Variável
Nº de animais	220
Idade	Variável
Sexo	Fêmeas
Origem	HCV-UFPeI e Clínicas Veterinárias de Pelotas/RS

Solicitamos, após tomar ciência do parecer, reenviar o processo à CEEA.

Salientamos também a necessidade deste projeto ser cadastrado junto ao *COBALTO* para posterior registro no *COCEPE* (código para cadastro nº **CEEA 1830-2016**).

M.V. Dra. Anelize de Oliveira Campello Felix

Presidente da CEEA

Assinatura do Professor Responsável:

Ciente em: 7/4 /2016