

**FERNANDA CAMARGO NUNES**

**DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS  
CARCINOMAS DE GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE CADELAS  
ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFMG – ESTUDO  
RETROSPECTIVO**

**Belo Horizonte**

**Fevereiro de 2015**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA DA UFMG  
FACULDADE DE MEDICINA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CARCINOMAS DE  
GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS NO HOSPITAL  
VETERINÁRIO DA UFMG – ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Belo Horizonte  
Fevereiro de 2015**

**FERNANDA CAMARGO NUNES**

**DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CARCINOMAS DE  
GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS NO HOSPITAL  
VETERINÁRIO DA UFMG – ESTUDO RETROSPECTIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre

**Área de Concentração:** Patologia Investigativa

**Orientador:** Prof. Dr. Geovanni Dantas Cassali

**Co-orientadora:** Dra. Gleidice Eunice Lavalle

**Belo Horizonte**  
**Faculdade de Medicina - UFMG**  
**2015**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

## FOLHA DE APROVAÇÃO

DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CARCINOMAS DE GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFMG – ESTUDO RETROSPECTIVO

### FERNANDA CAMARGO NUNES

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em PATOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em PATOLOGIA, área de concentração PATOLOGIA INVESTIGATIVA.

Aprovada em 23 de fevereiro de 2015, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Geovanni Dantas Cassali - Orientador  
UFMG

Prof(a). Clériste Eunice Lavalle  
UFMG

Prof(a). Renee Lauffer Amorim  
UNESP - Botucatu

Prof(a). Erika Maria Terra  
UNICEP - Centro Universitário Central Paulista

Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2015.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

UFMG

## ATA DA DEFESA DA DISSERTAÇÃO DA ALUNA

### FERNANDA CAMARGO NUNES

Realizou-se, no dia 23 de fevereiro de 2015, às 14:00 horas, Instituto de Ciências Biológicas - UFMG, Sala 163, Bloco K3 (Sala Nello de Moura Rangel), da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de dissertação, intitulada *DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DOS CARCINOMAS DE GLÂNDULAS MAMÁRIAS DE CADELAS ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UFMG – ESTUDO RETROSPECTIVO*, apresentada por FERNANDA CAMARGO NUNES, número de registro 2013655937, graduada no curso de MEDICINA VETERINÁRIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em PATOLOGIA, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Geovanni Dantas Cassali - Orientador (UFMG), Prof(a). Gleidice Eunice Lavalle (UFMG), Prof(a). Renee Laufer Amorim (UNESP - Botucatu), Prof(a). Erika Maria Terra (UNICEP - Centro Universitário Central Paulista).

A Comissão considerou a dissertação:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.  
Belo Horizonte, 23 de fevereiro de 2015.

Prof(a). Geovanni Dantas Cassali ( Doutor )

Prof(a). Gleidice Eunice Lavalle ( Doutora )

Prof(a). Renee Laufer Amorim ( Doutora )

Prof(a). Erika Maria Terra ( Doutora )

## DEDICATÓRIA

À todos que contribuíram para a realização deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À Gleidice, muito mais que co-orientadora, um exemplo de profissional, pela qual tenho grande admiração.

Ao Professor Geovanni, além de ser um orientador dedicado e sempre presente, tornou-se um grande amigo.

À minha mãe Maria que apesar de todas as dificuldades que enfrentou na vida sempre fez o possível para que eu chegasse até aqui.

À minha irmã Aline, melhor presente de Deus em minha vida, pelo carinho, amor e por estar presente em todos os momentos.

À Marlene, Irineu e Giovana, que mesmo de longe estão sempre comigo.

À Cecília não só pela prontidão em contribuir com esse trabalho, mas também pela amizade, acolhimento e por todos os momentos de descontração e desabafos.

À Karine e Conrado, pela colaboração na reta final deste trabalho.

Aos amigos do LPC, Cecília, Conrado, Diego, Karine, Lidiannne, Liliane, Marina e Istéfani pelos momentos de convivência e descontração.

À Stefani, pela disposição em auxiliar e contribuir para a execução deste trabalho.

Ao Rodrigo, por estar sempre disposto a ajudar e compartilhar conhecimentos.

Às minhas grandes amigas Eliana e Nathalia pela convivência, companheiras para todas as horas.

À Miriã, que em pouco tempo se tornou uma grande amiga.

À minha fiel companheira de quatro patas “Cíntia Linda”, minha paixão e fonte de inspiração.

Aos pacientes do setor de oncologia do HV/UFMG.

À capes pelo financiamento deste projeto.

Nós seres humanos, estamos na natureza para auxiliar o progresso dos animais, na mesma proporção que os anjos estão para nos auxiliar.

**Francisco Cândido Xavier**



**Este trabalho foi realizado no Laboratório de Patologia Comparada do Departamento de Patologia Geral – ICB / UFMG, com apoio financeiro da CAPES.**

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS .....	XII
LISTA DE APÊNDICES .....	XIII
Apêndice A. ....	XIII
Apêndice B. ....	XIII
LISTA DE ANEXOS .....	XIV
ANEXO A.....	XIV
ANEXO B. ....	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XV
RESUMO.....	XVI
ABSTRACT.....	XVII
INTRODUÇÃO.....	18
2.REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1. Tumores de glândulas mamárias.....	19
2.1.1. Incidência.....	19
2.1.2. Etiologia .....	19
2.1.3. Apresentação clínica e diagnóstico .....	21
2.1.4. Estadiamento clínico .....	23
2.1.5. Classificação histológica de tumores em glândulas mamárias.....	24
2.1.6. Fatores prognósticos .....	25
2.1.7. Tratamento .....	27
3. JUSTIFICATIVA .....	28
4. HIPÓTESE .....	28
5. OBJETIVOS.....	28
5.1. Objetivo geral .....	28
5.2. Objetivos específicos.....	28
6. MATERIAL E MÉTODOS .....	29
6.1. População .....	29
6.2. Seleção dos animais .....	30
6.3. Dados clínicos e patológicos.....	31
6.4. Estadiamento clínico .....	31
6.5. Avaliação da sobrevida global.....	31
6.6. Análise estatística .....	32
7. ASPÉCTOS ÉTICOS.....	32
8. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	32
ARTIGO 1.....	33
ARTIGO 2.....	45
9. REFERÊNCIAS.....	63
10. CONCLUSÕES FINAIS .....	70
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
11.1. Perspectivas futuras .....	72
12. APÊNDICES.....	73
APÊNDICE A .....	73
APÊNDICE B .....	74
13. ANEXOS.....	76
ANEXO A.....	76
ANEXO B. ....	77

## LISTA DE FIGURAS

### ARTIGO 1

**Figura 1** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas em tumores mistos de glândula mamária de acordo com o estadiamento clínico..... 40

**Figura 2** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas em tumores mistos de glândula mamária de acordo com o grau histológico.....41

### ARTIGO 2

**Figura 1** - Curva de sobrevida global derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o tamanho do tumor .....50

**Figura 2** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o estadiamento clínico.....51

**Figura 3** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o tipo histológico..... 52

**Figura 4** – Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas de acordo com o estadiamento clínico.....53

**Figura 5** – Curva de sobrevida global derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinosarcoma, carcinomas tubulares, carcinomas sólidos e carcinomas micropapilares de acordo com o tratamento.....54

**Figura 6** - Curva de sobrevida global derivada de Kaplan-Meier de cadelas submetidas a quimioterapia adjuvante ou tratadas somente com cirurgia, de acordo com o estadiamento clínico..... 56

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Sistema de estadiamento clínico para tumores mamários caninos de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde.....	23
<b>Tabela 2-</b> Classificação histológica de lesões mamárias não neoplásicas e neoplasias benignas de acordo com o <i>Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors</i> proposto por Cassali et al. (2014).....	24
<b>Tabela 3</b> – Classificação histológica neoplasias malignas de acordo com o <i>Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors</i> proposto por Cassali et al. (2014).....	25

## ARTIGO 2

<b>Tabela 1</b> – Distribuição e frequência das neoplasias mamárias de acordo com o tipo histológico e estadiamento clínico.....	49
--	----

## LISTA DE APÊNDICES

### **APÊNDICE A.**

Produção científica no período de março de 2013 a fevereiro de 2015.....73

### **APÊNDICE B.**

Produção científica relacionada à dissertação no período de março de 2013 a março de 2015..... 74

## **LISTA DE ANEXOS**

### **ANEXO A.**

Certificado do Comitê de Ética em Experimentação Animal – CETEA.....76

### **ANEXO B.**

Comprovação da submissão de artigo científico para a revista Pesquisa veterinária brasileira.....77

## LISTA DE ABREVIATURAS

AFIP - Armed Forces Institute of Pathology

CETEA/UFMG – Comitê de Ética para experimentação Animal/Universidade Federal de Minas Gerais.

CM – Carcinoma micropapilar

Cox-2 –Ciclooxigenase 2

CPI – Carcinoma papilar invasor

CS – Carcinoma sólido

CSS –Carcinossarcoma

CT –Carcinoma tubular

CTM – Carcinoma em tumor misto

HE- Hematoxilina e eosina.

HV- Hospital Veterinário

ICB – Instituto de Ciências Biológicas

LPC – Laboratório de Patologia Comparada

PAAF – Punção aspirativa por agulha fina

RE – Receptor de estrógeno

RP- Receptor de progesterona

TMCs –Tumores mamários caninos

UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais

## RESUMO

Neoplasias mamárias caninas são as lesões mais frequentes em cadelas. Recentemente, o *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* estabeleceu critérios que possibilitaram orientar o diagnóstico, prognóstico e o tratamento de neoplasias mamárias em cadelas. Visando avaliar a adoção desses critérios, o presente estudo tem por objetivo apresentar levantamento de dados epidemiológicos, clínicos e patológicos de cadelas com carcinomas mamários. Foram avaliados 1238 prontuários, sendo 84% referentes as neoplasias malignas, as quais foram agrupadas em carcinomas em tumores mistos (CTM), carcinomas papilares invasores, carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinomas tubulares. Através da formação destes grupos foi possível correlacionar os fatores prognósticos como tamanho do tumor, estadiamento clínico e tipo histológico com complementação terapêutica e a sobrevida global. O tamanho tumoral foi associado com menor sobrevida global quando apresentando diâmetro  $\geq 3,0\text{cm}$  ( $p < 0.0001$ ). O estadiamento clínico apresentou forte impacto na sobrevida global, uma vez que cadelas com carcinomas mamários em estadio avançado ( $T_{123}N_{01}M_{01}$ ) apresentaram menor tempo de sobrevida (mediana de 268 dias em estadio IV e de 261 em estadio V) em relação àquelas em estadio inicial, as quais não atingiram a mediana ( $p < 0.0001$ ). Em relação aos tipos histológicos, os CTM e carcinomas papilares invasores não atingiram a mediana quando comparados com os demais tipos histológicos ( $p < 0,0001$ ). Em relação à complementação terapêutica com quimioterapia, exceto para cadelas com carcinoma sólido e micropapilar, os demais tipos histológicos apresentaram tendência a maior sobrevida. Cadelas diagnosticadas com CTM em estadiamento clínico inicial apresentaram maior sobrevida em relação ao estadio avançado. O CTM mostrou ser uma neoplasia de comportamento biológico menos agressivo, sendo que o estadiamento clínico apresentou grande importância na determinação do seu comportamento biológico e na determinação da complementação terapêutica. Diante desses achados podemos concluir que além do tipo histológico, o estadiamento clínico é um importante fator prognóstico para cadelas com carcinomas mamários. Estudos complementares, com maior número de casos, são necessários para avaliar os benefícios da quimioterapia adjuvante.



## ABSTRACT

Canine mammary neoplasms are the most frequent neoplasms in bitches. Recently, the “Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors” established criteria that provided a guide for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary neoplasms. Aiming to evaluate the adoption of such criteria, the present study aims to present a collection of clinical, epidemiological and pathological data of canine mammary neoplasms. Data regarding 1238 clinical charts were collected and 84% were classified as malignant neoplasms, subsequently grouped in carcinomas in mixed tumors (CMT), invasive papillary carcinomas, solid carcinomas, micropapillary carcinomas, carcinosarcomas and tubular carcinomas. The carcinoma groups were correlated to prognosis factors such as tumor size, clinical staging, histological type, and different therapeutical protocols with overall survival. Tumor size was associated with shorter overall survival when  $\geq 3.0\text{cm}$  ( $p < 0.0001$ ). Clinical staging presented a strong impact on overall survival, since mammary carcinomas in advanced clinical staging ( $T_{123}N_{01}M_{01}$ ) presented shorter overall survival (median of 268 days for stage IV and 261 days for stage V) when compared to early stages, which did not reach the median survival time ( $p < 0.0001$ ). Regarding histological types, CMT and invasive papillary carcinomas did not reach median survival times when compared to the other histological types ( $p < 0.0001$ ). Longer overall survival was associated with chemotherapy treatment, except for patients with solid and micropapillary carcinomas. Bitches diagnosed with CMT in early clinical stages presented a longer overall survival when compared to advanced clinical stages. A less aggressive biological behavior was associated to the CMT, and clinical staging presented important value in determining its biological behavior and therapeutical options for treatment. These findings demonstrate that besides histological type, clinical staging is an important prognostic factor for bitches with mammary carcinomas. Complementary studies, with a larger number of cases are necessary to evaluate the benefit of adjuvante therapy.

## 1. INTRODUÇÃO

A ocorrência de neoplasias em animais de companhia tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, representando um problema de grande impacto em medicina veterinária. Fatores como nutrição adequada, programas de profilaxia e avanços na medicina veterinária previnem precocemente doenças infectocontagiosas, contribuindo para a maior longevidade (DE NARDI et al., 2002), apontada como principal razão para a crescente incidência das afecções neoplásicas nos cães (DE NARDI et al., 2002; ROSSETTO et al., 2009). As neoplasias mamárias são as lesões mais frequentes em cadelas inteiras e representam de 50-70% de todos os tumores que ocorrem nesta espécie. Os tumores mamários caninos (TMCs) são morfológica e biologicamente heterogêneos, motivo pelo qual diversas tentativas vem sendo realizadas para a classificação desses tumores com base em suas características histológicas. Na Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), desde 2000 o Laboratório de Patologia Comparada (LPC) trabalha em conjunto com o Hospital Veterinário (HV). Através dessa associação de clínicos e patologistas foi possível desenvolver um sistema de padronização de exames histopatológicos de lesões mamárias em cadelas, assim como estabelecer abordagens terapêuticas que visam o tratamento individualizado para cada caso diagnosticado. Em 2010 ocorreu o I Encontro de Patologia Mamária, promovido pelo LPC/UFMG, que estabeleceu critérios que possibilitaram orientar o diagnóstico, prognóstico e o tratamento de neoplasias mamárias em cadelas, sendo estabelecido o primeiro Consenso. Em 2013 foi realizado o II Encontro de Patologia Mamária, promovido pelo mesmo grupo de pesquisa em neoplasias mamárias caninas. Esse segundo encontro teve por objetivo, principalmente, discutir quais foram às dificuldades em aplicar os critérios propostos, apresentar os resultados obtidos pelos diversos grupos que adotaram tais critérios, avaliar as diferenças entre os grupos de estudos em oncologia mamária do Brasil e melhorar e uniformizar as normas estabelecidas pelo primeiro Consenso, sendo posteriormente publicado uma nova atualização.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1. Tumores de glândulas mamárias em cadelas**

#### **2.1.1. Incidência**

As neoplasias mamárias representam as segundas lesões oncológicas mais frequentes nos cães, encontrando-se em primeiro lugar as neoplasias de pele e tecido subcutâneo (SAMUEL et al., 1999). Em fêmeas inteiras ou castradas tardiamente as neoplasias mamárias representam de 50 a 70% de todos os tumores que ocorrem nesta espécie (MOE, 2001; MERLO et al., 2008). A incidência é decrescente em certas áreas geográficas como os Estados Unidos e Europa Ocidental onde a prática de castração precoce é bem estabelecida (SLEECKX et al., 2011). De acordo com Dobson et al. (2002), no Reino Unido, a incidência anual de tumores mamários em cadelas é de duzentos e cinco a cada cem mil casos. Egenvall et al. (2005) referem uma incidência anual de cento e onze a cada dez mil casos de tumores mamários em cadelas com idades compreendidas entre 3 e 10 anos. No Brasil foi estimada uma incidência de 45% de tumores mamários em relação às outras afecções oncológicas (DE NARDI et al., 2002).

As neoplasias mamárias caninas geralmente ocorrem em fêmeas, sendo a incidência em machos estimada entre 0 a 2,7% (BRODEY et al., 1983; MERLO et al., 2008). Aproximadamente metade dos tumores mamários é classificada como neoplasias malignas (DE NARDI, 2007; CASSALI et al., 2009). O risco de desenvolvimento de tumores mamários aumenta com a expectativa de vida, com uma média entre 9 a 11 anos de idade (SORENMO et al., 2011). Em cadelas jovens, com idade inferior a quatro anos, a ocorrência é rara (SORENMO et al., 2013).

#### **2.1.2. Etiologia**

A predisposição racial para o desenvolvimento de TMCs não está bem estabelecida na literatura. Entretanto, alguns autores apontam maior ocorrência em raças puras quando comparadas com raças mistas (KURZMAN; GILBERTSON, 1986; PRIESTER; MANTEL, 1971). Alguns autores apontam um maior risco relativo as raças Poodle, Dachshund, Pointers e Retrievers (RUTTEMAN, 2001; MEUTEN, 2002). A contradição quanto à predisposição racial dos diferentes grupos de estudos pode estar relacionada ao perfil da população canina

atendida nos diversos centros veterinários, além de outros fatores como diferença cultural, geográfica e status econômico da população (FLORES, 1997).

Fatores hormonais são bem definidos na etiologia dos TMCs. Um estudo realizado por Schneider e colaboradores (1969) demonstrou que quando a ovariectomia é realizada em cadelas jovens, antes do primeiro ciclo estral, a incidência de neoplasias malignas e benignas é reduzida. O risco de ocorrência de neoplasias mamárias em cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral é de 0,5%, aumentando, respectivamente, para 8% e 26% se a castração for realizada após o primeiro ciclo estral e depois do segundo estro (SCHNEIDER et al., 1969). Entretanto, cadelas submetidas à ovariectomia após dois anos e meio de idade, não são beneficiadas pelos efeitos profiláticos da castração, uma vez que nessa idade as glândulas mamárias já sofreram pleno desenvolvimento (SCHNEIDER et al., 1969). Dessa forma, a ovariectomia precoce parece ser o único método de prevenção das variações hormonais, as quais apresentam forte influência no desenvolvimento dos TMCs (FONSECA & DALECK, 2000). A realização de castração no momento da ressecção cirúrgica do tumor parece não apresentar efeito protetor sobre o aparecimento de novos tumores, metástases ou sobre o prolongamento da sobrevivência global de cadelas com tumores mamários (YAMAGAMI et al., 1996).

A dependência hormonal é descrita em 96% dos tumores mamários benignos e em 55% das lesões malignas a partir da detecção imuno-histoquímica para receptores de estrógeno (RE) e progesterona (RP) (LAS MULAS, 2005). Estudos sugerem que a administração de hormônios exógenos inibidores do ciclo estral ou abortivos promovem, em longo prazo, a formação de nódulos hiperplásicos nas glândulas mamárias, os quais podem sofrer transformação maligna (MISDORP, 1991; PELETEIRO, 1994). De acordo com um estudo desenvolvido por Stovring et al. (1997) cadelas submetidas a terapia hormonal possuem um risco de desenvolvimento de neoplasia mamária de 2,32 vezes maior, onde 91% das cadelas tratadas previamente com progestágenos desenvolveram tumores mamários.

### 2.1.3. Apresentação clínica e diagnóstico

Clinicamente os TMCs apresentam-se como nódulos únicos ou múltiplos, acometendo em uma ou ambas cadeias mamárias. Os nódulos podem apresentar tamanhos variados e estar aderidos ou móveis dependendo do comportamento biológico do tumor (SORENMO et al., 2011). Em alguns casos o tumor pode conter áreas de ulceração cutânea ou sinais evidentes de inflamação (QUEIROGA & LOPES, 2002). As glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais são geralmente as mais acometidas, provavelmente pela maior quantidade de parênquima mamário presente nessas glândulas (MISDORP, 2002; CASSALI et al., 2011; SORENMO et al., 2011). Entretanto, a localização e a multicentricidade parecem não interferir no prognóstico de cadelas com tumores mamários (BRODEY et al., 1983; KURZMAN; GILBERTSON, 1986).

O diagnóstico clínico dos TMCs deve iniciar pela identificação do paciente quanto ao sexo, idade e *status* reprodutivo. Durante a anamnese, devem ser registradas as informações referentes a história pregressa como tempo de evolução da lesão, histórico de neoplasias anteriores, pseudociese e aborto, características do ciclo estral (regular/irregular/silencioso), número de partos, utilização de hormônios anticoncepcionais e abortivos (FERREIRA et al., 2003). Todas as cadelas com lesões mamárias devem ser submetidas a exame físico completo com avaliação clínica geral e aferição dos parâmetros vitais (temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória e pulso), avaliação das mucosas, linfonodos regionais e grau de hidratação (CASSALI et al., 2011). O exame físico específico deve incluir a palpação minuciosa das glândulas mamárias permite detectar nódulos com diâmetros superiores a 0,5cm, devendo esta ser extremamente cuidadosa e ser realizada em todas as glândulas mamárias (PELETEIRO, 1994; MORRIS & DOBSON, 2001).

Durante a avaliação física deve-se incluir também uma avaliação minuciosa dos linfonodos regionais. Semelhante ao o que ocorre na mulher (MOHAMMED et al., 2011), o sistema linfático é a principal rota de metástases para as patologias malignas de mama de cães e gatos (SORENMO, 2003; CASSALI et al., 2011; SORENMO et al., 2013). As cadelas possuem de quatro a cinco pares de mamas, denominadas torácicas craniais (M1), torácicas caudais (M2), abdominais craniais (M3), abdominais caudais (M4) e inguinais (M5) (SORENMO et al.,

2011). A circulação linfática, promove comunicação entre algumas glândulas ipsilaterais, mas não existem conexões entre as cadeias mamárias direita e esquerda (SORENMO, 2003). Todas as mamas apresentam drenagem independente para o linfonodo mais próximo. Sendo assim, as mamas torácicas são drenadas pelos linfonodos axilares e as mamas inguinais e abdominais caudais pelos linfonodos inguinais. A mama abdominal cranial pode apresentar drenagem em direção à axila e/ou para os linfonodos inguinais (SORENMO, 2003; PATSIKAS e DESSIRIS, 2006; SORENMO et al., 2011).

Os principais sítios metastáticos em órgãos distantes são os pulmões, linfonodos sublobares, esternais e pré-escapulares, fígado, rins e, mais raramente, ossos (Lana et al., 2007). Exames auxiliares de diagnóstico como ultrassom abdominal e radiografias torácicas, em três incidências (ventro-dorsal e latero-lateral direita e esquerda), devem ser utilizados em todos os pacientes em busca de metástases pulmonares (SORENMO et al., 2011). A radiografia é o método padrão para a detecção de metástases pulmonares com diâmetro superior a 6mm, porém estudos revelam que o exame de tomografia computadorizada apresenta maior acurácia na detecção de metástases pulmonares com diâmetros inferiores (OTONI et al., 2010; CASSALI et al., 2014). O pulmão é o local mais comum de metástases à distância em cães com neoplasias mamárias malignas, entretanto, a ultrassonografia abdominal é recomendada para investigação de metástases em outros sítios anatômicos.

A inspeção e palpação dos linfonodos regionais deve ser incluída na rotina de avaliação clínica de cadelas com tumores mamários. A punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é um método seguro apresentando uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para a identificação de metástases (LANGENBAC et al., 2001). Portanto, deve ser realizada para confirmar presença de metástases em linfonodos quando estes apresentarem alterações na forma, volume, tamanho e consistência. Em caso de resultados positivos ou suspeitos para metástases, a excisão dos linfonodos afetados deve ser realizada (SORENMO, 2003). Devido a heterogeneidade dos tumores mamários, alguns autores não consideram a PAAF como uma técnica de diagnóstico mais indicada (PELETEIRO, 1994; ZUCCARI, SANTANA & ROCHA 2001).

O diagnóstico definitivo somente é fornecido por meio de análise histopatológica, o qual é fundamental para a análise correta da neoplasia (PELETEIRO, 1994). Além da classificação

da lesão, o exame histopatológico permite avaliar a infiltração da pele, tecidos moles, dos vasos linfáticos e sanguíneos circundantes, avaliação histomorfológica do tumor bem como da presença de células neoplásicas em linfonodos (CASSALI et al., 2014).

#### 2.1.4. Estadiamento clínico

O estadiamento do paciente é uma fator prognóstico independente, uma vez que avalia a extensão da doença. Estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o estadiamento clínico para TMCs baseia-se no sistema TNM, o qual leva em consideração o tamanho do tumor primário (T), envolvimento de linfonodos regionais (N) e metástases em órgãos distantes (M). A partir do estadiamento clínico é possível determinar a extensão da doença, estabelecer um prognóstico e, conseqüentemente, planejar adequadamente o tratamento. Conforme ilustra a tabela 1, com o sistema de estadiamento clínico é possível, posteriormente, categorizar os animais em cinco estágios de I a V (adaptado de OWEN, 1980).

**Tabela 1-** Sistema de estadiamento clínico para tumores mamários caninos de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde.

<b>Estadiamento</b>	<b>Tamanho</b>	<b>Linfonodos regionais</b>	<b>Metástases distantes</b>
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IV	T <sub>123</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
V	T <sub>123</sub>	N <sub>01</sub>	M <sub>1</sub>

Estadiamento clínico para tumores mamários caninos: T = tamanho do tumor primário, onde T<sub>1</sub> < 3,0cm de diâmetro; T<sub>2</sub> = 3,0 – 5,0cm de diâmetro; T<sub>3</sub> > 5,0cm de diâmetro. N = envolvimento de linfonodos regionais, onde N<sub>0</sub> = sem evidência de metástases; N<sub>1</sub>= linfonodos regionais ipsilaterais envolvidos; M=metástases em órgãos distantes, onde M<sub>0</sub> = sem evidências de metástases à distância, M<sub>1</sub>= presença de metástases à distância. (Adaptado de OWEN, 1980).

### 2.1.5. Classificação histológica de tumores em glândulas mamárias

Diversos métodos de classificação foram propostos para os TMCs. Alguns destes adaptados a partir de sistemas de classificação para tumores mamários humanos (MISDORP et al., 1972; HAMPE e MISDORP, 1974; MISDORP et al., 1999). Em 1974, a Organização Mundial de Saúde publicou a primeira Classificação Internacional Histológica de Tumores dos Animais Domésticos, que incluiu tumores e displasias da glândula mamária. Em 1999 foi publicada uma nova classificação, sendo esta uma revisão da classificação original, a qual é a classificação mais empregada e preconizada pela Organização Mundial de Saúde publicada por Misdorp et al. (1999) pela AFIP (Armed Forces Institute of Pathology). Recentemente, Cassali et al. (2011) e Goldschmidt et al. (2011) propuseram novas classificações para tumores mamários caninos, incluindo novos subtipos histológicos. Atualmente, o *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* proposto por Cassali et al. (2014) contempla uma classificação mais abrangente adotando novos subtipos não descritos por Misdorp et al. (1999). As tabelas 2 e 3 apresentam as lesões não neoplásicas, neoplasias benignas e neoplasias malignas, respectivamente.

**Tabela 2** – Classificação histológica de lesões mamárias não neoplásicas e neoplasias benignas de acordo com o *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* proposto por Cassali et al. (2014)

<b>LESÕES NÃO NEOPLÁSICAS</b>	
<b>Hiperplasia epitelial</b>	<b>Lesões de células colunares</b>
Hiperplasia lobular	Alteração de célula colunar
Hiperplasia ductal	Hiperplasia de célula colunar
Adenose	Lesões atípicas de células colunares
<b>NEOPLASIAS BENIGNAS</b>	
Adenoma	Fibroadenoma
Adenomioepitelioma	Papiloma ductal
Adenoma basalóide	Tumor misto benigno



**Tabela 3** – Classificação histológica neoplasias malignas de acordo com o *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* proposto por Cassali et al. (2014)

<b>NEOPLASIAS MALIGNAS</b>	
<b>Carcinomas</b>	<b>Carcinomas especiais</b>
Carcinoma in situ ductal ou lobular	Carcinoma micropapilar
Carcinoma em tumor misto	Carcinoma lobular invasor
Carcinoma papilar	Carcinoma lobular pleomórfico
Carcinoma tubular	Carcinoma secretor
Carcinoma sólido	Carcinoma rico em lipídeos
	Carcinoma de células fusiformes
	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma anaplásico
	Carcinoma mamário com diferenciação sebácea
<b>NEOPLASIA MIOEPITELIAL</b>	
Adenomioepitelioma maligno	
<b>Sarcomas</b>	<b>Outros sarcomas</b>
Fibrossarcoma	Condrossarcoma
Osteossarcoma	Lipossarcoma
Carcinossarcoma	Hemangiossarcoma
Sarcinoma em tumor misto	

### 2.1.6. Fatores prognósticos

O comportamento biológico das neoplasias mamárias caninas é extremamente variável, uma vez que se encontra intimamente relacionado a importantes características de malignidade como o tamanho tumoral, presença de áreas de ulceração, invasão tecidual (aderências à pele ou musculatura) e metástases em linfonodos regionais e/ou em órgãos distantes (LANA et al., 2007; CASSALI et al., 2011). Da mesma forma, as informações obtidas no exame histopatológico, como tipo histológico, grau de diferenciação, pleomorfismo, índice mitótico, obtenção de margens cirúrgicas e presença de necrose apresentam valor prognóstico de extrema relevância para o clínico (CASSALI et al., 2014).

O tamanho tumoral é um importante fator prognóstico (SONREMO et al 2013). Alguns estudos relacionaram o menor diâmetro tumoral com uma maior sobrevida global em cadelas com

tumores mamários (KURZMAN & GILBERTSON,1986; PHILIBERT et al., 2003; MARTÍN DE LAS MULAS et al., 2005). Os tumores com diâmetro superior a 3,0 cm estão associados a um aumento do risco de recidivas (Kurzman & Gilbertson,1986) aumento da taxa de proliferação celular e baixa expressão para receptores hormonais (FERREIRA et al., 2009). A presença de metástases em linfonodos regionais tem sido correlacionada com um pior prognóstico (KURZMAN & GILBERTSON,1986; KARAYANNOPOULOU et al., 2005). Cadelas com metástases em linfonodos regionais apresentam menor tempo de sobrevida em relação aquelas sem evidência de metástases nodais (MISDORP, 2002; SOREMNO, 2003; KARAYANNOPOULOU et al.,2005). Na presença de metástases em órgãos distantes, o prognóstico torna-se pior, em relação as cadelas que apresentam somente comprometimento de linfonodos (SONREMO, 2003).

A presença de ulceração na sua superfície tumoral é indicador de um pior prognóstico, na medida em que esta característica está comprovadamente relacionada com uma maior malignidade tumoral, maior taxa de proliferação celular bem como com uma menor sobrevivência (QUEIROGA E LOPES, 2002).

Marcadores moleculares são também fontes de informação para prever o comportamento biológico de TMCs. A expressão de determinadas moléculas permite categorizar os pacientes em diferentes grupos prognósticos (ROUZIER et al., 2005). Com o advento da imunohistoquímica a identificação desses receptores celulares e moleculares tem sido permitida, resultando na definição de importantes fatores prognósticos e preditivos (HORTA et al., 2013; CASSALI et al., 2014).

A maior expressão de receptores de estrógeno e progesterona (RE e RP) está relacionada ao melhor prognóstico em cadelas com carcinomas mamários (GRAHAM et al., 1999; SORENMO, 2003). O índice de proliferação celular, avaliado por meio da expressão de Ki-67, representa um bom marcador prognóstico (DUTRA et al., 2008) e preditivo em neoplasias mamárias caninas. Valores aumentados de Ki-67, têm correlação positiva com metástase, menor tempo livre de doença e menor sobrevida global (PEÑA et al., 1998), contudo estes casos apresentam maiores chances de resposta à quimioterapia (SORENMO, 2003). A expressão de

Ciclooxigenase – 2 (COX-2) é um potencial marcador prognóstico para o câncer de mama em cadelas (LAVALLE et al., 2009). A superexpressão de COX-2 é maior nos tumores de comportamento biológico mais agressivo e de pior prognóstico e está correlacionada com uma menor sobrevida global (LAVALLE et al., 2009). Além do fator prognóstico, a Cox-2 representa um valor preditivo em potencial, tendo em vista a possibilidade da associação de inibidores seletivos da COX-2, como o firocoxib, em tratamentos adjuvantes de neoplasias mamárias caninas (LAVALLE et al., 2009; CASSALI et al., 2014).

### **2.1.7. Tratamento**

A cirurgia é o tratamento de escolha para todas as cadelas com tumores mamários, exceto àquelas com carcinomas inflamatórios (SORENMO, 2003; SORENMO et al., 2013). A escolha da técnica cirúrgica depende da extensão da doença, drenagem linfática, tamanho e localização da lesão (SORENMO, 2003; CASSALI et al., 2014). Respeitando os princípios da cirurgia oncológica e os fatores prognósticos, as lesões pequenas menores do que 2,0 cm podem ser removidas por nodulectomia. As demais podem ser retiradas por mastectomia (simples, em bloco ou radical). Não havendo influência do procedimento cirúrgico no intervalo livre de doença e desenvolvimento de novas lesões, em cadelas com tumores mamários (HORTA et al., 2013).

A quimioterapia é indicada para tratamento de pacientes com estadiamento avançado, ou seja, com metástases regionais ou distantes, ou em neoplasias mamárias de prognóstico desfavorável (CASSALI et al., 2011; CASSALI et al., 2014). Entretanto, existem poucas informações quanto à eficácia do uso da quimioterapia adjuvante em cadelas com neoplasias mamárias (SORENMO, 2003). Os protocolos propostos pela literatura consistem no uso de doxorubicina associado à ciclofosfamida ou no uso de cisplatina ou carboplatina como único fármaco, mas estudos adicionais são necessários para determinar um protocolo eficiente para os tumores mamários caninos (OGILVE & MOORE, 1996; MORRISON, 1998; LAVALLE et al., 2012; SORENMO et al., 2013).

### **3. JUSTIFICATIVA**

A partir da adoção das diretrizes propostas pelo Consenso de diagnóstico, prognóstico e tratamento para tumores mamários caninos (CASSALI et al. 2014), torna-se necessária a investigação dos dados clínicos e patológicos de cadelas atendidas pelo setor de oncologia do Hospital Veterinário cujos diagnósticos foram realizados pelo Laboratório de Patologia Comparada, ambos da UFMG. A avaliação desses resultados permite verificar se os critérios propostos precisam ser melhorados ou se há necessidade de estabelecer novas abordagens.

### **4. HIPÓTESE**

A abordagem clínica inicial de cadelas com tumores mamários, desde a anamnese e exame clínico, exames pré-operatórios, técnica cirúrgica até o diagnóstico histopatológico e a complementação terapêutica adjuvante, seguindo os critérios propostos pelo consenso, apresentam correlação com o comportamento biológico e a evolução clínica dos tumores mamários.

### **5. OBJETIVOS**

#### **5.1. Objetivo geral**

Avaliar a sobrevida global de cadelas portadoras de carcinomas mamários correlacionando com o tipo histológico, estadiamento clínico e quimioterapia adjuvante, segundo as normas estabelecidas por Cassali et al. (2011; 2014).

#### **5.2. Objetivos específicos**

- Caracterização de fatores epidemiológicos, clínicos e patológicos como idade, raça, status reprodutivo, tamanho e localização do tumor, estadiamento clínico, tipo histológico, tratamento e sobrevida global de cadelas com carcinomas papilares invasores, carcinomas em tumores mistos, carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinomas tubulares e carcinosarcomas.

- Avaliar a sobrevida global de cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores, com e sem metástases que foram submetidas à exérese cirúrgica como única abordagem terapêutica.
- Avaliar a sobrevida global de cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores com metástases que foram submetidas à exérese cirúrgica seguido de complementação terapêutica com quimioterapia adjuvante.
  
- Avaliar a sobrevida global de cadelas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinomas sólidos com e sem metástases que foram submetidas a exérese cirúrgica como única abordagem terapêutica.
  
- Avaliar a sobrevida global de cadelas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinomas sólidos com e sem metástases que foram submetidas à exérese cirúrgica e complementação terapêutica com quimioterapia adjuvante.
  
- Comparar as sobrevidas globais com o estadiamento clínico e a complementação terapêutica de cadelas com carcinomas papilares invasores, carcinomas em tumores mistos, carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinomas tubulares e carcinossarcomas.

## **6. MATERIAL E MÉTODOS**

### **6.1. População**

A população estudo dessa pesquisa foi composta por cadelas com tumores mamários, atendidas e submetidas a cirurgia como terapia inicial, no Hospital Veterinário da UFMG no período de 2001 a 2013. O diagnóstico histopatológico dos tumores mamários foi realizado pelo Laboratório de Patologia Comparada do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG.

## **6.2. Seleção dos animais**

Para correlacionar a sobrevida global com o tratamento e os fatores prognósticos tais como tamanho do tumor, estadiamento clínico e tipo histológico as cadelas com carcinomas mamários foram divididas nos seguintes grupos:

G1 -Cadelas diagnosticadas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores, sem linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas somente à exérese cirúrgica convencional.

G2- Cadelas diagnosticadas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores, com linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirurgia convencional como única abordagem terapêutica.

G3- Cadelas diagnosticadas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores, com linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirurgia e complementação terapêutica com quimioterapia adjuvante.

G4- Cadelas diagnosticadas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinoma sólidos, sem linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirúrgica convencional como única abordagem terapêutica.

G5- Cadelas diagnosticadas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinoma sólidos, sem linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirúrgica convencional como terapia inicial e quimioterapia adjuvante.

G6- Cadelas diagnosticadas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas e carcinoma sólidos com linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirúrgica convencional como única abordagem terapêutica.

G7- Cadelas diagnosticadas com carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinosarcomas e carcinoma sólidos, com linfonodos positivos para metástases, que foram submetidas à exérese cirúrgica convencional como terapia inicial e quimioterapia adjuvante.

### **6.3. Dados clínicos e patológicos**

As variáveis epidemiológicas, clínicas e patológicas de cadelas com tumores mamários investigadas foram: idade, sexo, raça, status reprodutivo, administração de hormônios, idade à castração, pseudociese, regularidade do ciclo estral, número de partos, abortos e lesões tumorais anteriores. Referentes aos tumores foram coletadas informações quanto a localização, tamanho, tempo de desenvolvimento, presença de secreção, necrose e aderência. Por meio da análise dos laudos histopatológicos foram coletadas informações como tipo e grau histológico, invasão vascular ou linfática e envolvimento de linfonodos regionais.

### **6.4. Estadiamento clínico**

O estadiamento clínico foi realizado de acordo com o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o qual avalia o tamanho do tumor primário ( $T_1$ : <3,0cm;  $T_2$ : 3,0-5,0cm;  $T_3$ : >5,0cm), envolvimento de linfonodos regionais ( $N_0$ : sem evidência de metástases;  $N_1$ : evidência de metástases) e presença de metástases em órgãos distantes e linfonodos não envolvidos diretamente com a drenagem linfática da cadeia mamária ( $M_0$ : sem evidência de metástases;  $M_1$ : evidência de metástases). Com este sistema, foi possível a categorização dos animais em cinco estágios: I ( $T_1N_0M_0$ ), II ( $T_2N_0M_0$ ), III ( $T_3N_0M_0$ ), IV ( $T_{1,2,3}N_1M_0$ ) e V ( $T_{1,2,3}N_{0,1}M_1$ ) (OWEN, 1980).

### **6.5. Avaliação da sobrevida global**

A análise da sobrevida global foi realizada pelo acompanhamento de retornos periódicos que ocorriam a cada três meses e do contato com os proprietários através de ligações telefônicas. Exames complementares como radiografias torácicas, ultrassonografia, perfil hematológico e bioquímico foram realizados a cada retorno periódico para pesquisa de metástases e avaliação do estado geral das pacientes.

O tempo de sobrevida global foi definido como sendo o período, em dias, entre a exérese cirúrgica para retirada do tumor e o óbito do animal causado pela evolução da doença. Foram considerados censurados os animais cujo óbito ocorreu por razões desconhecidas ou causas não relacionadas ao tumor, assim como quando houve perda do acompanhamento do paciente.

## **6.6. Análise estatística**

As informações foram tabuladas em uma planilha do Microsoft Excel 2013, permitindo a formação de um banco de dados.

As análises de sobrevida global foram estimadas pela curva de Kaplan-Meier, utilizando-se o programa Prism 5 for Windows® v.5.0 (GraphPad Prisma®) - ANOVA. As comparações entre os grupos foram realizadas pelo teste log-rank de Cox Mantel.

Considerou-se estatisticamente significativo valores com  $p < 0,05$  para um intervalo de confiança de 95% (IC 95%). (SAMPAIO, 2010).

## **7. ASPÉCTOS ÉTICOS**

O projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal (CETEA/UFMG) sob o protocolo nº 338/12.

## **8. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados obtidos e a discussão serão apresentados de forma alternativa, como artigos científicos:

- 1) Artigo 1 foi submetido para o periódico Pesquisa Veterinária Brasileira e está formatado segundo as normas da revista (Anexo B).
- 2) Artigo 2 está sendo preparado para submissão.



## ARTIGO 1

### **CARCINOMA EM TUMOR MISTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA CANINA: ESTADIAMENTO CLÍNICO, TRATAMENTO E SOBREVIDA GLOBAL**

Fernanda Camargo Nunes<sup>1</sup>, Cecília Bonolo de Campos<sup>1</sup>, Conrado de Oliveira Gamba<sup>1</sup>, Stéfani Teixeira Valgas<sup>1</sup>, Gleidice Eunice Lavallo<sup>2</sup>, Geovanni Dantas Cassali<sup>1</sup>.

1. Departamento de Patologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

2. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

**Abstract:** Carcinomas in benign mixed tumors (CBMT) are the most common malignant neoplasm of canine mammary gland. These tumours comprise malignant epithelial components associated with benign mesenchymal elements. Studies that evaluate epidemiological, clinical and pathological data, demonstrating biological behavior of CBMT are rare. The aim of this study was to describe the incidence and the relationship between clinical staging, treatment and overall survival of bitches presenting CBMT of the mammary gland. The animals ranged from 9,7 ±2,6 years old. Most cases presented early clinical staging (T<sub>123</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>); and short overall survival was observed in bitches presenting advanced clinical staging (T<sub>123</sub>N<sub>1</sub>M<sub>01</sub>). Hence, CBMT appears to have less aggressive behavior. Clinical staging seems to be important in determining its biological behavior and therapeutic complementing.

**Keywords:** bitches; cancer; metastasis; mixed tumors; epithelial; mesenchymal; biological behavior

**Corresponding author:** Laboratory of Comparative Pathology – Department of General Pathology. Institute of Biological Sciences – Federal University of Minas Gerais - UFMG. Av. Antonio Carlos, 6627. Pampulha, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Phone: 55 31 34092883 Email: cassalig@icb.ufmg.br

**Resumo:** Carcinomas em tumores mistos (CTM) são as neoplasias malignas mais frequentes da glândula mamária canina. Estes são constituídos de elementos epiteliais malignos associados a componentes mesenquimais benignos. Estudos que reúnem dados epidemiológicos, clínicos e patológicos, demonstrando o comportamento biológico deste tipo histológico são raros. O objetivo deste estudo foi descrever a incidência e a relação entre estadiamento clínico, tratamento e a sobrevida global de cadelas com carcinoma em tumor misto de glândula mamária. As cadelas portadoras de CTM apresentaram idade média de  $9,7 \pm 2,6$  anos. A maioria dos casos apresentaram estadiamento clínico inicial ( $T_{123}N_0M_0$ ) e menor sobrevida global foi observada em cadelas com estadiamento clínico avançado ( $T_{123}N_1M_0$ ). O CTM mostrou ser uma neoplasia de comportamento biológico menos agressivo, sendo que o estadiamento clínico apresentou grande importância na determinação do seu comportamento biológico. Além disso, o estadiamento clínico demonstrou grande relevância da determinação da complementação terapêutica.

**Palavras-chave:** cadelas; neoplasia; metástases; tumores mistos, epitelial; mesenquimal; comportamento biológico.

### **Introdução:**

As neoplasias de glândulas mamárias são muito frequentes na espécie canina representando 50 a 70% de todos os tumores que acometem esta espécie (MOE, 2001; MERLO et al., 2008). Tumores mistos representam o subtipo histológico mais frequentes entre as lesões mamárias da cadela, sendo caracterizado por um padrão histológico heterogêneo (CASSALI et al., 2009). Esses tumores são compostos por elementos de origem epitelial e mesenquimal tendo a capacidade de sofrer transformação maligna originando carcinomas em tumores mistos, carcinosarcomas e sarcomas em tumores mistos (MISDORP et al., 1999; CASSALI et al 2009). A proliferação carcinomatosa do CTM pode ser *in situ* ou invasora, caracterizado por perda ou descontinuidade de células mioepiteliais e da camada basal. As células epiteliais malignas podem invadir o estroma ou substituir completamente a lesão benigna pré-existente (CASSALI et al., 2014).

O comportamento biológico das neoplasias mamárias na cadela é extremamente variável, encontrando-se intimamente relacionado ao tipo histológico e inúmeros fatores prognósticos como tamanho da lesão, acometimento de linfonodos regionais, metástases distantes, tipo e graduação histológica do tumor, presença de receptores para estrógeno e progesterona (CASSALI et al., 2014). O estadiamento clínico é um fator prognóstico importante para avaliar a extensão da doença no paciente.

Em relação à abordagem terapêutica de neoplasias mamárias, a cirurgia é o tratamento de escolha para todos os cães com tumores mamários, exceto aqueles com carcinomas inflamatórios (SORENMO, 2003; SORENMO, 2013). A escolha da técnica cirúrgica depende da extensão da doença, tamanho e localização da lesão e da drenagem linfática (SORENMO, 2003). Horta et al. (2013) avaliaram a influência do procedimento cirúrgico em cadelas com tumores mamários concluindo que a técnica cirúrgica não interfere na sobrevida global, intervalo livre de doença e desenvolvimento de novas lesões. A quimioterapia é indicada para tratamento adjuvante em pacientes com estadiamento avançado, ou seja, com metástases regionais ou distantes, ou em neoplasias mamárias de prognóstico desfavorável.

Estudo epidemiológicos são importantes para demonstrar as taxas de frequência e as características associadas a fatores que podem influenciar o desenvolvimento desses tumores mamários. Considerando a escassez de estudos epidemiológicos sobre CTM o objetivo deste estudo foi descrever a frequência e a relação entre estadiamento clínico, tratamento e a sobrevida global de cadelas com CTM de glândula mamária.

### **Material e Métodos:**

Dados clínico-patológicos foram obtidos, por meio de análise retrospectiva, no período de 2001 a 2013, de cadelas com CTM de glândulas mamárias atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas de Gerais (HV/UFMG), Brasil. As variáveis coletadas foram obtidas revisando-se os prontuários de atendimento e os laudos histopatológicos provenientes do arquivo do HV e do Laboratório de Patologia Comparada (LPC) do Instituto de Ciências Biológicas/UFMG, respectivamente. Foram coletadas informações referentes a dados

epidemiológicos (idade, raça, status reprodutivo), clínicos (tamanho do tumor, localização, presença de ulceração) e patológicos (tipo e grau histológico e evidencia de metástases em linfonodos).

Todas as cadelas foram submetidas a tratamento cirúrgico como terapia inicial. A escolha da técnica cirúrgica levou em consideração o tamanho e localização da lesão, bem como a drenagem linfática da glândula mamária acometida. Após exérese cirúrgica, os tumores foram submetidos a exame histopatológico, realizado pelo LPC/UFMG. Os tecidos enviados ao LPC foram fixados em formalina a 10% tamponada, processados rotineiramente, e embebidos em parafina. Secções (4 µm de espessura) foram coradas com hematoxilina e eosina (HE). A identificação do tipo histológico seguiu a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) (MISDORP et al., 1999) e padronização de acordo com o Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors (CASSALI et al., 2014).

O tratamento de escolha foi a exérese cirúrgica como tratamento único em cadelas sem metástase ( $T_{1-3}N_0M_0$ ) e cirurgia seguida de complementação terapêutica com quimioterapia adjuvante em casos com metástases regionais e/ou à distância ( $T_{1-3}N_1M_{0-1}$ ). Em relação a quimioterapia adjuvante o protocolo proposto consistiu na utilização de quatro ciclos de carboplatina  $300\text{mg}/\text{m}^2$ , com intervalos de 21 dias (LAVALLE et al., 2012, CASSALI et al., 2014).

Foi realizada correlação entre o estadiamento clínico, o tipo histológico e tratamento com a sobrevida global, utilizando-se a estimativa de Kaplan-Meier (teste de log-rank). Os valores foram considerados significativos quando  $p < 0,05$ . A sobrevida global foi definida como sendo o período (em dias) entre a exérese cirúrgica do tumor primário e a morte do animal devido à evolução da doença. Foram considerados censurados nas análises de sobrevida os animais que ainda se encontravam vivos ao final deste estudo, aqueles cujo óbito não estava relacionado com a doença e/ou que deixaram de ser acompanhados.

## Resultados

Foram incluídas informações clínico-patológicas de 523 cadelas diagnosticadas com carcinoma em tumor misto de glândula mamária. Nesse estudo, a idade foi obtida em 477/523 (91%) casos, sendo a média de ocorrência das lesões aos  $9,7 \pm 2,6$  anos. A identificação racial foi informada em 464/523 (89%) cadelas, destas 365/464 (79%) eram de raça pura e 99/464 (21%) sem raça definida. A raça Poodle foi mais frequentemente acometida 156/464 (33%) seguida de Cocker Spaniel 99/464 (21%). Quanto à localização, observou-se maior número de lesões nas glândulas mamárias abdominais caudais 133/403 (33%) e inguinais 110/403 (28%).

Informações de status reprodutivo foram obtidas de 280/523 (53%) cadelas. Destas, 53/280 (18%) já haviam sido castradas em idade adulta, e 227/280 (82%) eram intactas no momento do diagnóstico. A principal causa de castração foi devida a hiperplasia endometrial cística 19/53 (35%). Somente duas cadelas tinham histórico prévio de exposição hormonal exógena 2/280 (0,7%).

Com relação ao tamanho do tumor, 231/414 (56%) animais apresentaram lesões menores do que 3,0cm, 94/414 (23%) apresentaram lesões entre 3,0-5,0cm e 89/414 (21%) lesões maiores do que 5,0cm de diâmetro. A maioria dos animais com estadio avançado (metástases em linfonodos regionais e em órgãos distantes) apresentaram lesões maiores do que 5,0 cm de diâmetro.

Com base no tamanho tumoral, envolvimento de linfonodos regionais e presença de metástases distantes o estadiamento clínico foi possível em 416 cadelas. Sendo 378/416 (91%) classificado como estadio I: 219/416, 53%; estadio II: 88/416, 21% e estadio III: 71/416, 17%). Metástases foram observadas em 38/416 (9%) casos, sendo 23/38 (60%) estadio IV e 15/38 (40%) estadio V.

Cadelas apresentando estadio IV e V apresentaram menor sobrevida global quando comparadas com cadelas em estadio I-III ( $p < 0,0001$ ), sendo que cadelas sem metástase (estadio I-III) não atingiram a mediana na curva de sobrevida global. Cadelas com evidência de metástases

regionais (estadio IV) tiveram uma mediana de 563 dias, enquanto que àquelas com metástases distantes (estadio V) tiveram uma mediana de 404 dias ( $p=0,0003$ ).

Nesse estudo não foram observados o grau histológico III nos CTM, sendo 28/44 (64%) casos grau I e 16/44 (36%) grau II. A análise da curva de sobrevida global não observou-se diferença estatística significativa ( $p=0,53$ ) entre os casos de CTM grau I e II, de modo que nos dois grupos a mediana não foi atingida.

Em alguns CTM, observaram-se diferentes padrões de proliferação, incluindo tipos histológicos agressivos. Do total de casos analisados, 13/523 (2,4%) apresentaram áreas com outros tipos histológicos sendo 8/13 (61%) carcinoma em tumor misto com áreas micropapilares, 2/13 (15%) carcinoma em tumor misto com áreas sólidas e tubulares, 1/13 (8%) carcinoma em tumor misto com áreas mioepiteliais malignas, 1/13 (8%) carcinoma em tumor misto com áreas sólidas e 1/13 (8%) carcinoma em tumor misto com áreas tubulares. Todos esses casos apresentaram menor tempo de sobrevida global, com uma mediana de 418 dias, quando comparados com os tipos histológicos de CTM puros, ou seja, sem outro padrão de proliferação combinado, os quais não atingiram a mediana ( $p<0,0001$ ).

12/43 (28%) cadelas foram submetidas a complementação terapêutica adjuvante. Não houve diferença estatística significativa ( $p=0,4357$ ) entre cadelas, com evidência de metástases, tratadas somente com cirurgia e aquelas submetidas à cirurgia e quimioterapia adjuvante. Entretanto, as medianas foram de 404 e 335 dias para cadelas tratadas com quimioterapia adjuvante e aquelas submetidas somente a cirurgia, respectivamente.

### **Discussão:**

O risco de desenvolvimento de tumores mamários caninos aumenta com a idade ocorrendo em cadelas de meia idade a idosas com uma média de 9 a 11 anos (SORENMO, et al. 2013), similar a média encontrada no presente estudo. Considerando a distribuição racial, as raças predominantes, neste estudo, podem estar associadas ao elevado número de cadelas da raça Poodle e Cocker Spinel na rotina clínica de pequenos animais, assim como observados em

outros Centros Veterinários (DALECK et al., 1998; CAVALCANTI, 2006; TORÍBIO et al., 2012).

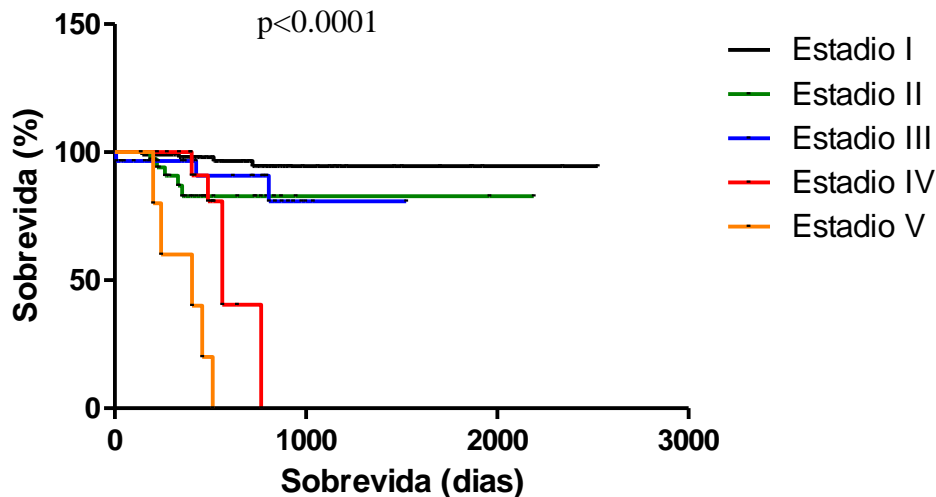
Uma maior frequência de neoplasias foi observada nas glândulas mamárias abdominal caudal e inguinal. A localização dos tumores mamários não representa um fator prognóstico. De acordo com Misdorp (2002), a alta frequência de tumores nas glândulas mamárias abdominal caudal e inguinal está associada a uma maior quantidade de parênquima mamário nessas glândulas, conseqüentemente, há uma maior possibilidade de resposta proliferativa a ação de hormônios.

Na população estudada, foi observado que a prática da ovariectomia precoce ainda não é uma rotina influenciando nas altas taxas de tumores mamários. Talvez isso possa ser justificado pelo pouco esclarecimento da população em relação aos benefícios da castração precoce. Schneider et al. (1969) relatam os benefícios da castração para a prevenção do desenvolvimento de tumores mamários caninos, sendo esta benéfica até os 2,5 anos de idade.

O tamanho tumoral é considerado um fator prognóstico independente. Tumores menores que 3,0cm correlacionam-se significativamente com melhor prognóstico (KURZMAN e GILBERTSON, 1986). No presente estudo, observou-se uma prevalência de lesões menores do que 3,0 cm, enquanto que as lesões maiores do que 5,0 cm de diâmetro estavam associadas a casos com estadiamentos clínicos avançados. Ferreira et al. (2009) avaliaram tumores mamários benignos e malignos e observaram que a maioria das lesões maiores do que 5,0 cm eram malignas e correlacionadas com piores prognósticos, maiores índices de proliferação celular e menor expressão de receptores hormonais.

O presente estudo demonstrou uma maior incidência de CTM em estadiamento clínico inicial e a ausência de metástases refletiram em uma sobrevida global maior. Casos com metástases em linfonodos regionais ou órgãos distantes (estadio IV e V) implicaram em tempo de sobrevida significativamente menor quando comparado com cadelas com estadio inicial (Fig.1). Esses dados reforçam que o estadiamento clínico está associado a um pior prognóstico. Estudos que avaliaram a presença de metástases regionais ou distantes, em cadelas com tumores mamários,

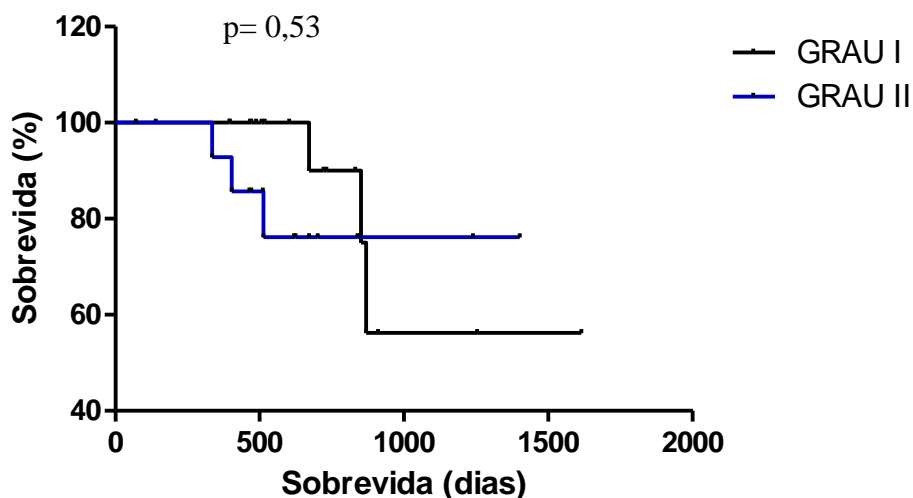
também correlacionaram a presença de metástase com um forte impacto na sobrevida global (KURZMAN et al., 1986; YAMAGAM et al., 1996).



**Figura 1** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas em tumores mistos de glândula mamária de acordo com o estadiamento clínico. Estadiamento clínico: estadio I: mediana não foi atingida, n=111; estadio II: mediana não foi atingida, n=39; estadio III: mediana não foi atingida, n=29; estadio IV: mediana atingida aos 563 dias, n=16; estadio V: mediana atingida aos 404 dias, n=6.

O prognóstico de neoplasias mamárias também é influenciado pelo tipo e grau histológico. Em cadelas, o CTM está associado com uma média de sobrevida 2-3 vezes maior do que outros carcinomas mamários (CASSALI et al., 2012). O melhor prognóstico dos carcinomas em tumores mistos está relacionado com o padrão de crescimento expansivo destes tumores, exibindo pouca invasão linfática e um baixo índice metastático (MISDORP et al., 1972; YAMAGAMI et al., 1996). Entretanto, áreas carcinomatosas com tipos histológicos agressivos foram determinantes no prognóstico de cadelas com CTM, levando a um menor tempo de sobrevida global. Tal fato sugere que uma abordagem terapêutica diferenciada seja adotada em pacientes cujo tipo histológico da área carcinomatosa apresente comportamento biológico mais agressivo. Na avaliação da graduação histológica, a ausência de grau III, reforça o melhor comportamento biológico do CTM. Não houve diferença estatística significativa ( $p=0,5362$ ) quando avaliado a sobrevida global em função do grau histológico (Figura 2).





**Figura 2** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas em tumores mistos de glândula mamária de acordo com o grau histológico.

Nesse estudo, não houve diferença estatística significativa ( $p=0,4357$ ), em relação à complementação terapêutica adjuvante com quimioterapia, em cadelas com metástases regionais e/ou à distância, e àquelas submetidas somente a cirurgia. Isso pode ser justificado pelo baixo número de pacientes que foram submetidos a complementação terapêutica. Lavallo et al. (2012) propõem que com base no estadiamento clínico avançado e nas características imunofenotípicas, deve ser avaliado a necessidade de complementação com quimioterapia adjuvante em cadelas com neoplasias mamárias.

### **Conclusão:**

O CTM mostrou ser um tumor menos agressivo, onde o estadiamento clínico demonstrou grande importância na determinação do seu comportamento biológico. Estudos complementares prospectivos, com um maior número de casos, são necessários para determinar os benefícios da complementação terapêutica com quimioterapia adjuvante.

## Referências

- BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; SAUNDERS, W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet Pathol*; 36(5):423–36, 1999.
- CASSALI et al.; Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013. *Braz J Vet Pathol*, 7(2), 38 – 69, 2014.
- CASSALI, G.D.; MELO, B.M; MADUREIRA, N.; FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A. C.; RIBEIRO, G.M.; CAMPOS, C.B. Mammary gland diagnosis of the Laboratory of Comparative Pathology - UFMG, from 2000 to 2008. In: 34 World Small Animal Veterinary Association Congress, 2009, São Paulo. 14:173-173, 2009.
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA, E. BERTAGNOLLI, A.C.; ESTRELA-LIMA, A. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. *Braz J Vet Pathol*, 4 (2): 153-180, 2011.
- CASSALI, G.D.; BERTAGNOLLI, A.C.; FERREIRA, E.; DAMASCENO, K.A.; GAMBA, C.O.; CAMPOS, C.B. Canine mammary mixed tumors: a review. *Vet. Med. International*, 2012,
- CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. *Ver Cli Vet*, ano XI, n. 61, p.56-63, 2006.
- DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, A.E.; MARTINS, M.I.M. Aspectos Clínico e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. *Rev. Cienc. Rural*, v.28, n.1, p. 95-100, 1998.
- FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; CAVALCANTI, M.F.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumors. *Vet. Comp. Oncol.*, 193, 1-6, 2009.
- FOWLER, E.H.; WILSON, G.P.; KOESTER, A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenic classification. *Vet Pathol*; 11:212–29, 1974.
- HENDERSON, B.E.; ROSS, R.; BERNSTEIN, L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture. *Cancer Res* 48:246, 1988.

HORTA et al. Influence of Surgical Technique on Overall Survival, Disease Free Interval and New Lesion Development Interval in Dogs with Mammary Tumors. *Advances in Breast Cancer Research*, (3):38-46, 2013.

KURZMAN, I.D.; GILBERTSON, S.R. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin Vet Med Surg*, (1):25–32, 1986.

LAVALLE, et al., Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*. 26(3):375-9, 2012.

MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C. et al.: Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy, *J Vet Intern Med* 22:976–984, 2008.

MISDORP W. Tumors of the mammary gland. DJ M. Eds. *Tumors in domestic animals*. Ames: Blackwell, 2002, 575-606

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.A.; JABARA, G AND VON SANDERSLEBEN, “Canine malignant mammary tumours. II. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas, *Veterinary Pathology*, vol. 9, no. 6, pp. 447–470, 1972.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; 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, 18-27.

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

MOULTON, J.E.; TAYLOR, D.O.; DORN, C.R.; ANDERSEN, A.C. Tumores mamários. *Pathologia veterinária*;7(4):289-320, 1970.

NIETO, A.; PENA, L.; PEREZ-ALENZA, M.D. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathological associations and prognostic significance. *Vet Pathol* 2000;37(3):239–47

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

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Rev. port. ciênc. Vet.* v.89, n.509, p.10-29, 1994.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Rev. port. ciênc. vet.*, v. 57, n. 543, p. 119-127, 2002.

RIBEIRO et al. Morphological Aspects and Immunophenotypic Profiles of Mammary Carcinomas in Benign-Mixed Tumors of Female Dogs. *Veterinary Medicine International*. Volume 2012

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.N. Factors influencing canine mammary tumor development and postsurgical survival. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1969, 43, 1249-1

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2003, 33, 573-96

SORENMO, K.U., DEANNA, R.W.; GOLDSMIDT, R.H. Tumors of the mammary gland. WITHROW, S.J., VAIL DM. *Withrow & MacEwen's Small animal clinical oncology*. 5° Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 2013, 553-571.

TORÍBIO, J.M., M. L.; ESTRELA-LIMA, A.; MARTINS FILHO EF. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, BA. *Rev. Ceres, Viçosa*, v. 59, n.4, p. 427-432, 2012.

YAMAGAMI, T. KOBAYASHI, K. TAKAHASHI, AND M. Sugiyama, "Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification," *The Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 58, no. 11, pp. 1079–1083, 1996.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVA, J.; TICHY, F. et al. Breed and age risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, v. 74, p. 103-109, 2005.

## ARTIGO 2

# AVALIAÇÃO DO ESTADIAMENTO CLÍNICO E TRATAMENTO DE CARCINOMAS MAMÁRIOS CANINOS DE COMPORTAMENTO AGRESSIVO E CORRELAÇÃO COM SOBREVIDA GLOBAL

Fernanda Camargo Nunes<sup>1</sup>, Karine Araújo Damasceno<sup>1</sup>, Cecília Bonolo de Campos<sup>1</sup>, Rodrigo dos Santos Horta<sup>2</sup>, Gleidice Eunice Lavalle<sup>1</sup>, Geovanni Dantas Cassali<sup>1</sup>

1. Departamento de Patologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

2. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

### **Abstract:**

The histological type and clinical stage are relevant factors to define the prognosis of canine mammary tumors. This study aims to present epidemiological, clinical and pathological data from canine mammary carcinomas correlating with histological type, staging and treatment with overall survival. Clinical staging presented a strong impact on overall survival, since mammary carcinomas in advanced clinical staging (T<sub>123</sub>N<sub>01</sub>M<sub>01</sub>) presented shorter overall survival (median of 268 days for stage IV and 261 days for stage V) when compared to early stages, which did not reach the median survival time (p<0.0001). Regarding histological types, CMT and invasive papillary carcinomas did not reach median survival times when compared to the other histological types (p<0.0001). Longer overall survival was associated with chemotherapy treatment, except for patients with solid and micropapillary carcinomas. These findings demonstrate that besides histological type, clinical staging is an important prognostic factor for bitches with mammary carcinomas.

**Corresponding author:** Laboratory of Comparative Pathology – Department of General Pathology. Institute of Biological Sciences – Federal University of Minas Gerais - UFMG. Av. Antonio Carlos, 6627. Pampulha, 31270-901, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Phone: 55 31 34092883 Email: [cassalig@icb.ufmg.br](mailto:cassalig@icb.ufmg.br)

## **Resumo**

O tipo histológico e estadiamento clínico são fatores relevantes para estabelecer o prognóstico de tumores mamários caninos. O presente estudo tem por objetivo apresentar dados epidemiológicos, clínicos e patológicos de carcinomas mamários caninos correlacionando o tipo histológico, estadiamento clínico e tratamento com a sobrevida global. O estadiamento clínico apresentou forte impacto na sobrevida global, uma vez que cadelas com carcinomas mamários em estadio avançado (T<sub>123</sub>N<sub>01</sub>M<sub>01</sub>) apresentaram menor tempo de sobrevida (mediana de 268 dias em estadio IV e de 261 em estadio V) em relação àquelas em estadio inicial, as quais não atingiram a mediana (P<0.0001). Em relação aos tipos histológicos, os carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores não atingiram a mediana quando comparados com os demais tipos histológicos (p<0,0001). Em relação a complementação terapêutica com quimioterapia, exceto para cadelas com carcinoma sólido e micropapilar, os demais tipos histológicos apresentaram uma tendência a maior sobrevida. Diante desses achados podemos concluir que além do tipo histológico, o estadiamento clínico é um importante fator prognóstico para cadelas com carcinomas mamários.

Palavras-chave: cadelas, estadio, tipos histológicos, quimioterapia

## **Introdução**

A classificação histopatológica tem valor estabelecido pela sua importância em prever o comportamento biológico dos tumores mamários (BOSTOCK, 1986). Entretanto, a determinação do prognóstico para cães portadores de neoplasias mamárias é difícil, pois uma grande variação no comportamento biológico destes tumores é observada. O tipo histológico, metástases para linfonodos regionais e metástases à distância são fatores relevantes para estabelecer o prognóstico (MISDORP, 2002; CASSALI et al., 2014).

Recentemente, o *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* publicado em 2011 e atualizado em 2014, estabeleceu critérios que possibilitaram orientar o diagnóstico, prognóstico e o tratamento de neoplasias mamárias em cadelas (CASSALI et al., 2011; 2014). Cadelas diagnosticadas com carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinomas tubulares de alto grau e carcinossarcomas, considerados tipos histológicos de comportamento biológico agressivo, devem ser submetidos à complementação

terapêutica com quimioterapia, independente se houver ou não evidências de metástases regionais ou à distância. Para os demais tipos histológicos a quimioterapia adjuvante é recomendada sempre que houver evidências de metástases (CASSALI et al., 2014).

Desta forma, o presente estudo tem por objetivo apresentar levantamento epidemiológico, clínico e patológico dos principais carcinomas mamários correlacionando fatores prognósticos com tipo histológico, estadiamento clínico e tratamento com a sobrevida global.

## **Material e Métodos**

Foram revisados retrospectivamente, do período de 2001 a 2013, os prontuários de atendimento clínico e laudos histopatológicos de cadelas com tumores mamários atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. O diagnóstico histopatológico foi realizado pelo Laboratório de Patologia Comparada/UFMG seguindo os critérios de classificação estabelecidos por Cassali et al. (2011; 2014). Foram incluídos, neste estudo, 759 casos de cadelas diagnosticadas com os seguintes tipos histológicos: carcinomas papilares invasores, carcinomas sólidos, carcinomas em tumores mistos, carcinomas micropapilares, carcinomas sólidos, carcinomas tubulares e carcinossarcomas.

Foram obtidas informações referentes a raça, sexo, idade, localização do tumor, tamanho dos nódulos, tempo de evolução, status reprodutivo, pseudociese e o uso de contraceptivos. O estadiamento clínico para todas as cadelas com carcinomas mamários foi realizado de acordo com Owen, 1980.

Todas as cadelas foram submetidas à exérese cirúrgica como terapia inicial. A quimioterapia adjuvante foi indicada para pacientes com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores com estadio avançado. Para os demais tipos histológicos a complementação adjuvante foi indicada independente da presença de metástases, de acordo com Cassali et al. (2014). Os protocolos propostos constituíram em quatro ciclos de carboplatina a cada 21 dias na dose de 300mg/m<sup>2</sup>, exceto para cadelas com carcinossarcoma, as quais foram submetidas a quatro ciclos intercalados de carboplatina e doxorrubicina a cada 21 dias, na dosagem de 300mg/m<sup>2</sup> e 30mg/m<sup>2</sup>, respectivamente

O acompanhamento foi obtido através da avaliação das fichas clínicas dos animais, dos retornos periódicos e de entrevistas com os proprietários por meio de telefone. O tempo de sobrevivência global foi definido como sendo o período (em dias) a partir da exérese cirúrgica do tumor até o óbito do paciente pela evolução da doença. Os animais que vieram a óbito por razões desconhecidas ou causas não relacionadas ao tumor, ou que deixaram de ser acompanhados foram considerados censurados. Foi realizada análise Kaplan-Meier (teste de log-rank) para avaliação da sobrevivência global e os valores foram considerados estatisticamente significativos quando  $p < 0,05$ .

## **Resultados**

### **Aspectos clínicos e patológicos**

A idade foi informada em 91% (688/759) dos casos, atingindo a média aos  $10,04 \pm 2,6$  anos. As raças mais frequentes foram 32% (212/662) Poodle, 7% (49/662) Cocker Spaniel, seguido de 23% (152/662) sem raça definida.

Em relação ao status reprodutivo 74% (296/402) das cadelas eram inteiras e 26% (106/402) castradas, sendo a média de idade à castração aos  $9,1 \pm 2,3$  anos. Entre os animais castrados, a causa principal foi a eletiva 63% (67/106) seguido de doença endometrial cística 35% (37/106). O ciclo estral regular foi relatado em 69% (196/286) e irregular em 31% (90/286) dos casos. Administração de hormônios exógenos ou abortivos ocorreu em 9% (25/291) das cadelas e 91% (266/291) dos proprietários negaram a administração de inibidores do cio.

As mamas abdominais caudais e inguinais foram as mais afetadas ocorrendo 24% (154/634) dos tumores nas mamas inguinais, 27% (169/634) nas abdominais caudais, 16% (101/634) nas abdominais craniais, 24% (152/634) nas torácicas caudais e 9% (58/634) nas torácicas craniais. Com relação ao tamanho tumoral, 47% (278/584) das cadelas apresentaram tumores menores do que 3,0 cm, 23% (133/584) entre 3,0–5,0cm e 30% (173/584) maiores do que 5,0cm de diâmetro. Apresentaram estadiamento clínico inicial ( $T_{123}N_0M_0$ ) 78% (464/594) dos casos e



estadio avançado (T<sub>123</sub>N<sub>01</sub>M<sub>01</sub>) 22% (130/594). Do total de casos analisados, 84% (1039/1238) eram neoplasias malignas, sendo que 92% (954/1039) foram carcinomas e 79% (45/57) sarcomas, destes 5% (57/1039) foram classificados como carcinossarcomas. Os casos malignos incluídos neste estudo foram diagnosticados como: carcinomas sólidos, carcinomas micropapilares, carcinossarcomas, carcinomas tubulares, carcinomas papilares invasores e carcinomas em tumores mistos, a descrição da distribuição e frequência deste tipos histológicos bem como a distribuição dos carcinomas mamários conforme estadiamento clínico está representada na tabela 1.

**Tabela 1** - Distribuição e frequência das neoplasias mamárias de acordo com o tipo histológico e estadiamento clínico.

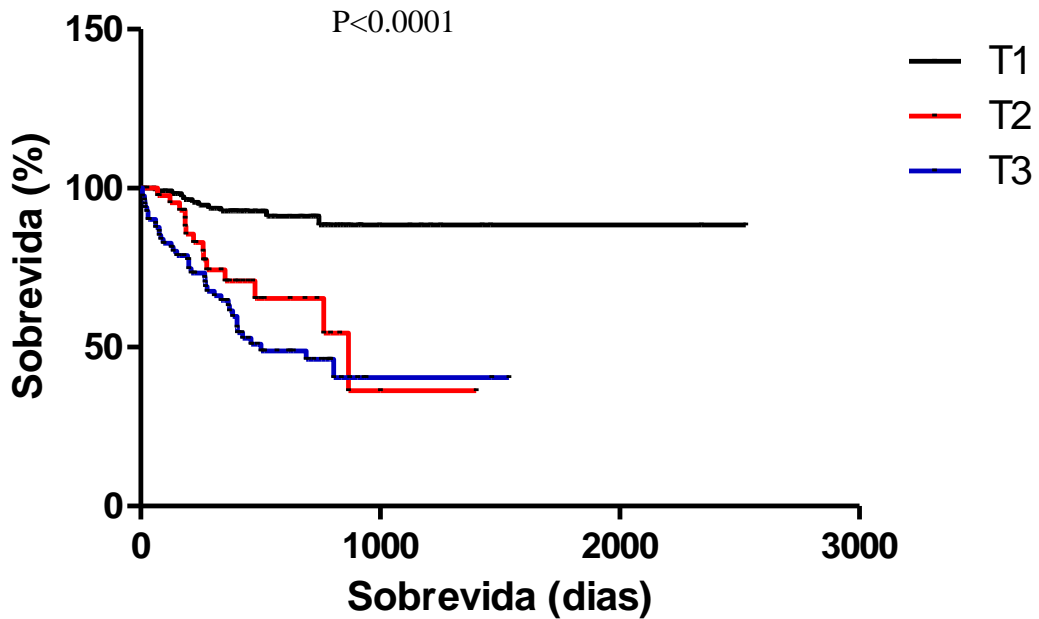
Tipo histológico	Tumores		Tamanho do tumor						Metástases			
	Animais		< 3,0cm		3,0-5,0cm		>5,0cm		Regionais		Distantes	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Carcinoma em tumor misto	523	69.0	231	56.0	94	23.0	88	21.0	23	61.0	15	39.0
Carcinoma micropapilar	22	3.0	1	6.0	4	25.0	11	69.0	8	61.0	5	39.0
Carcinoma papilar invasor	56	7.0	21	50.0	6	14.0	15	36.0	10	91.0	1	9.0
Carcinoma sólido	87	12.0	12	22.0	12	22.0	30	56.0	21	68.0	10	32.0
Carcinomas tubulares	26	3.0	8	42.0	6	32.0	5	26.0	14	82.0	3	18.0
Carcinossarcoma	45	6.0	4	13.0	9	29.0	18	58.0	8	40.0	12	60.0

### Tratamento

Exceto para cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores em estádios iniciais, a quimioterapia foi indicada para as demais cadelas, sendo adotada em 18% (62/347) dos casos, dos quais 16% (10/62) eram cadelas diagnosticadas com carcinossarcomas, 5% (3/62) carcinomas tubulares, 25% (15/62) carcinomas sólidos, 16% (10/62) carcinomas micropapilares, 20% (12/62) e 18% (11/62) com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores com metástases, respectivamente.

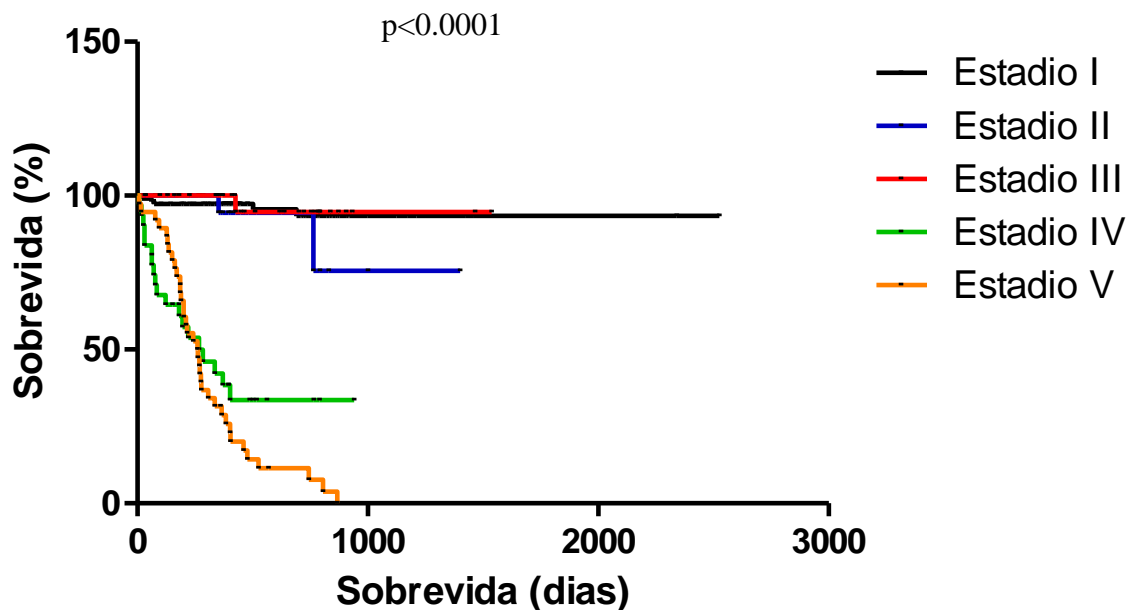
### Sobrevida global

A análise da sobrevida global apresentou diferença estatística significativa ( $P < 0.0001$ ) quando comparada em função do tamanho do tumor (Figura 1), onde cadelas com carcinomas menores do que três centímetros de diâmetro apresentaram maior sobrevida em relação as cadelas com tumores entre 3,0 – 5,0 cm e maiores que 5,0cm, independente do diagnóstico histopatológico.



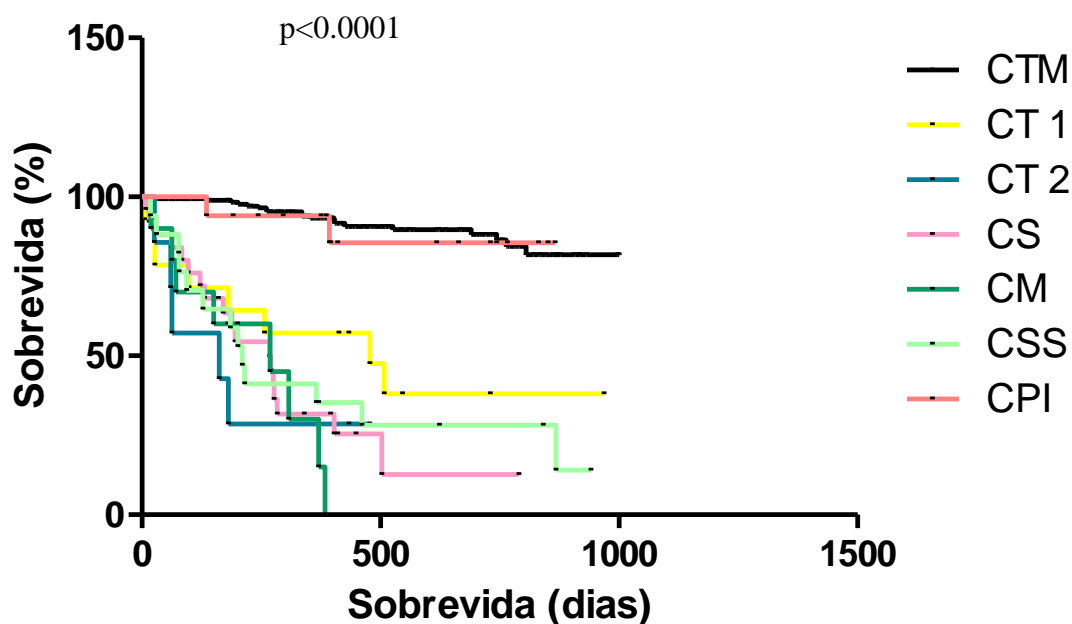
**Figura1** - Curva de sobrevida global derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o tamanho do tumor. T1: tumores menores do que 3,0 cm de diâmetro, mediana não foi atingida, n=118; T2: tumores entre 3,0-5,0 cm de diâmetro, mediana atingida aos 868 dias, n= 46; T3: tumores maiores do que 5,0 cm de diâmetro, mediana atingida aos 503 dias, n=82.

A avaliação da sobrevida global em função do estadiamento clínico (Figura 2) revelou que cadelas sem evidência de metástases apresentaram sobrevida global maior (não atingiram a mediana) em relação as cadelas com metástases regionais e à distância (medianas de 268 e 261 dias, respectivamente).



**Figura 2** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o estadiamento clínico. Estadio I ( $T_1N_0M_0$ ), não atingiram a mediana,  $n=117$ ; II ( $T_2N_0M_0$ ), não atingiram a mediana,  $n= 35$ ; III ( $T_3N_0M_0$ ), não atingiram a mediana,  $n= 37$ ; IV ( $T_{1,2,3}N_1M_0$ ), atingiram a mediana aos 268 dias,  $n= 33$ ; V ( $T_{1,2,3}N_{0,1}M_1$ ), atingiram a mediana aos 261 dias,  $n= 38$ ;

Correlacionando a sobrevida global com o tipo histológico (Figura 3) foi observado que cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores apresentaram tempo de sobrevida maior (não atingiram a mediana) em relação as cadelas diagnosticadas com carcinomas micropapilares (atingiram a mediana aos 269 dias), carcinomas sólidos (atingiram a mediana aos 268 dias), carcinosarcomas (atingiram a mediana aos 210 dias) e carcinomas tubulares (atingiram a mediana de 478 dias).

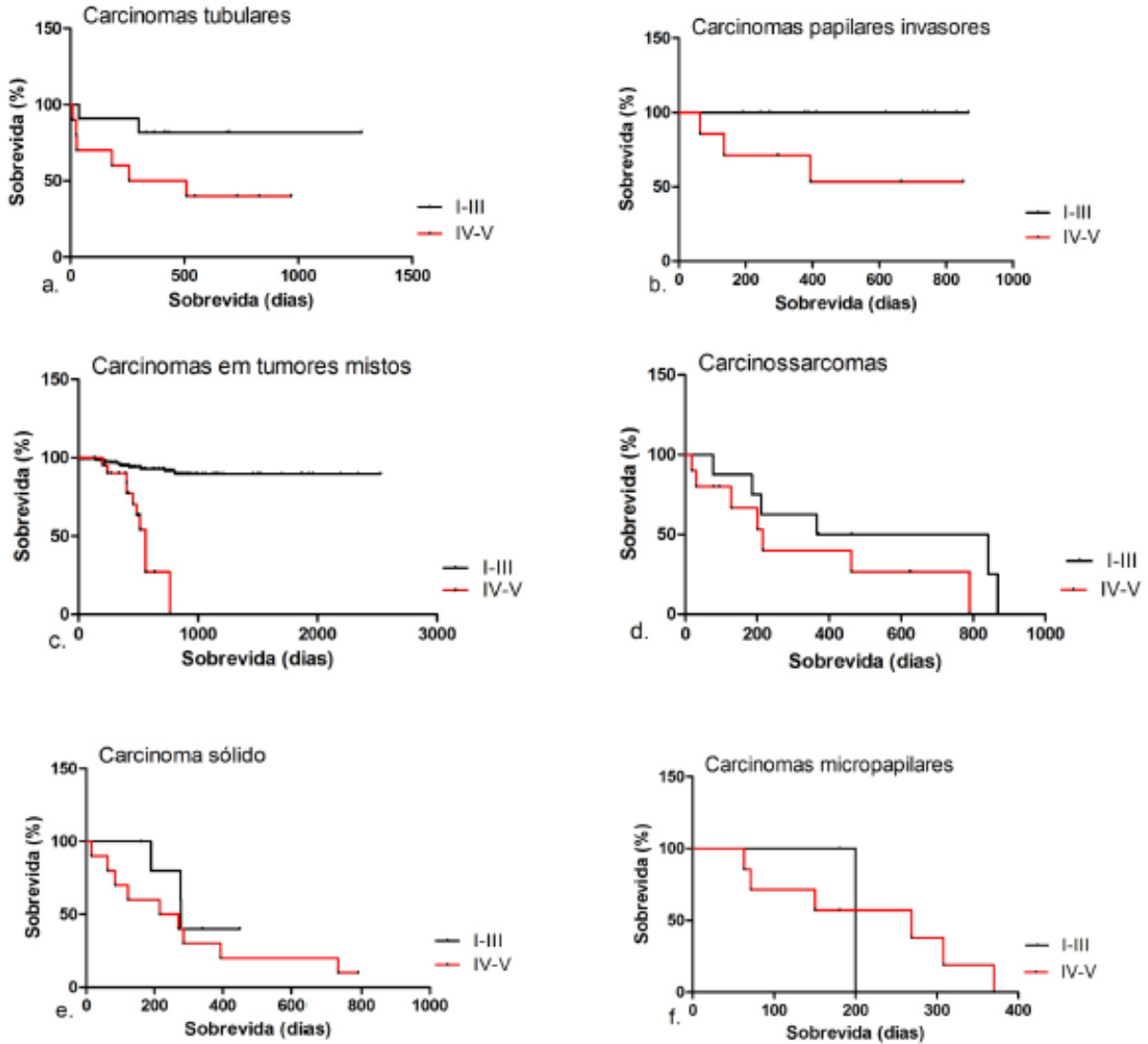


**Figura 3** - Curva de sobrevida derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas mamários de acordo com o tipo histológico. CTM: carcinoma em tumor misto, n=193, não atingiu a mediana; CT1: carcinoma tubulares grau III e grau I e II com metástases, n= 14, mediana de 478 dias; CT2: carcinomas tubulares com grau III e com áreas de proliferação do tipo micropapilar e sólido, n= 7, mediana de 268 dias; CS: carcinoma sólido, n=25, mediana de 268 dias; CM: carcinoma micropapilar, n=10, mediana de 269 dias; CSS: carcinossarcoma, n=17, mediana de 210 dias; CPI: carcinoma papilar invasor, n=17, não atingiu a mediana;

Na avaliação de sobrevida correlacionando o tipo histológico de acordo com estadiamento clínico (Figura 4), cadelas em estadio inicial ( $T_{123}N_0M_0$ ) com carcinomas tubulares, carcinomas papilares invasores e carcinomas em tumores mistos (mediana não foi atingida) e carcinossarcoma (603), apresentaram sobrevida maior. Entretanto cadelas com carcinomas sólidos (mediana aos 277 dias) e carcinomas micropapilares (mediana aos 200 dias) tiveram menor sobrevida.

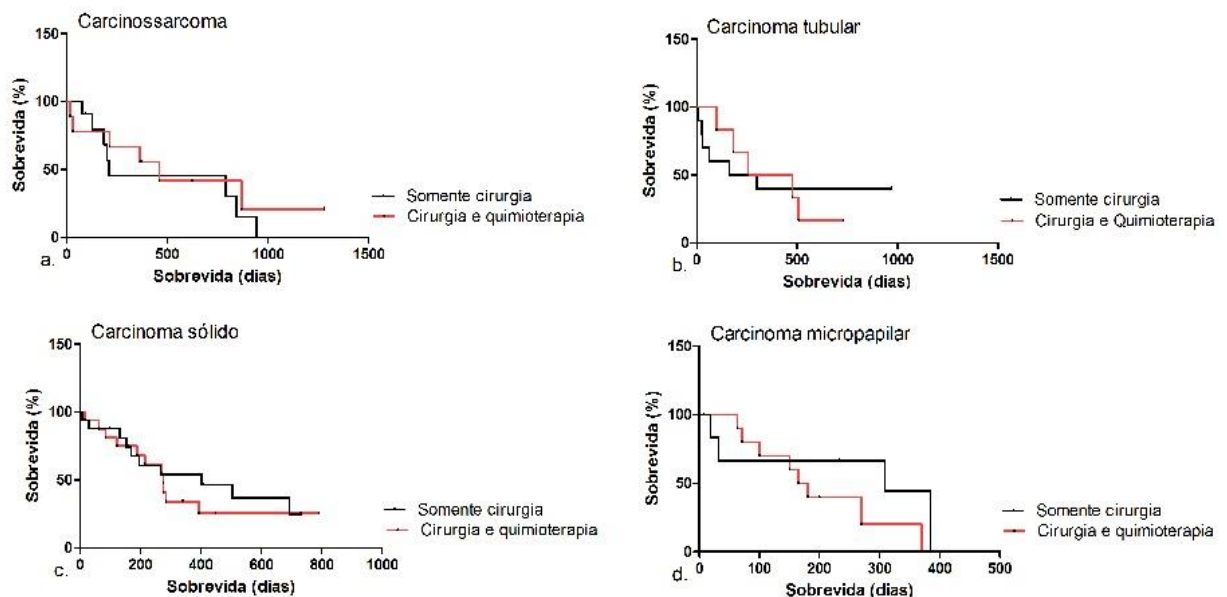
Em estadio avançado ( $T_{123}N_{01}M_{01}$ ), cadelas com carcinomas papilares invasores (não atingiram a mediana), carcinomas tubulares (mediana aos 382 dias) e carcinomas em tumores mistos (mediana aos 563 dia) apresentaram tempo de sobrevida maior em relação as cadelas diagnosticadas com carcinomas micropapilares (mediana aos 269 dias), carcinomas sólidos (mediana aos 242) e carcinossarcomas (mediana aos 210 dias). Observou-se diferença estatística significativa entre estadio inicial e avançado de cadelas com carcinomas sólidos

( $p=0,0018$ ), carcinomas papilares invasores ( $p=0,0195$ ) e carcinomas em tumores mistos ( $P<0.0001$ ), porém não houve em carcinossarcomas ( $p=0,2150$ ), carcinomas micropapilares ( $p= 0,9927$ ) e carcinomas tubulares ( $p= 0,0685$ ).



**Figura 4** – Curva de sobrevivência derivada de Kaplan-Meier de cadelas com carcinomas de acordo com o estadiamento clínico. **a.** Carcinomas tubulares: I-III: mediana não foi atingida,  $n=12$  e IV-V, mediana aos 382 dias,  $n=4$  ( $p= 0,0651$ ); **b.** Carcinomas papilares invasores: I-III: mediana não foi atingida,  $n=12$  e IV-V: não atingiram a mediana,  $n=7$ , ( $p<0.0001$ ). **c.** Carcinomas em tumores mistos: I-III: mediana não foi atingida,  $n=179$ ; IV-V: mediana de 563 dias,  $n=22$  ( $p<0.0001$ ). **d.** Carcinossarcomas: I-III: mediana aos 603 dias,  $n=8$ ; IV-V: mediana aos 215 dias,  $n=10$ ,  $p= 0,2150$ ; **e.** Carcinomas sólidos: I-III: mediana aos 277 dias,  $n= 7$ ; IV-V: mediana aos 242 dias,  $n=9$ ,  $p= 0,3607$ ; **f.** Carcinomas micropapilares: I-III: mediana aos 200 dias,  $n=2$ ; IV-V: mediana aos 269 dias,  $n=7$  ( $P=0,9927$ ).

Em relação à complementação terapêutica, cadelas diagnosticadas com carcinossarcomas e carcinomas tubulares apresentaram sobrevida maior quando submetidas a complementação terapêutica com quimioterapia em relação àquelas tratadas somente com cirurgia, porém não houve diferença estatística significativa ( $p= 0,8276$ ;  $p= 0,9810$ , respectivamente). Cadelas diagnosticadas com carcinomas sólidos e carcinomas micropapilares tratadas somente com cirurgia tenderam a apresentar sobrevida maior em relação àquelas tratadas com cirurgia associada à quimioterapia, sem diferença estatística significativa ( $p=0,5884$ ;  $p= 0,2361$ , respectivamente). A correlação entre sobrevida global e complementação terapêutica de cadelas com carcinossarcoma, carcinomas tubulares, carcinomas sólidos e carcinomas micropapilares, está representada na figura 5.



**Figura 5** – Curva de sobrevida global derivada de Kaplan-Meier de acordo com o tratamento. **a.** Carcinossarcomas: Somente cirurgia: mediana aos 210 dias,  $n=11$ ; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 461 dias,  $n=9$ ,  $p= 0,8276$ ; **b.** Carcinomas tubulares: Somente cirurgia: mediana aos 230 dias,  $n=10$ ; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 367 dias,  $n=6$ ,  $p=0,9810$ ; **c.** Carcinomas sólidos: Somente cirurgia: mediana aos 403 dias,  $n=17$ ; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 275 dias,  $n=17$ ,  $p= 0,6270$ ; **d.** Carcinomas micropapilares: Somente cirurgia: mediana aos 308 dias,  $n=7$ ; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 172 dias,  $n=10$ ,  $p= 0,9810$ .

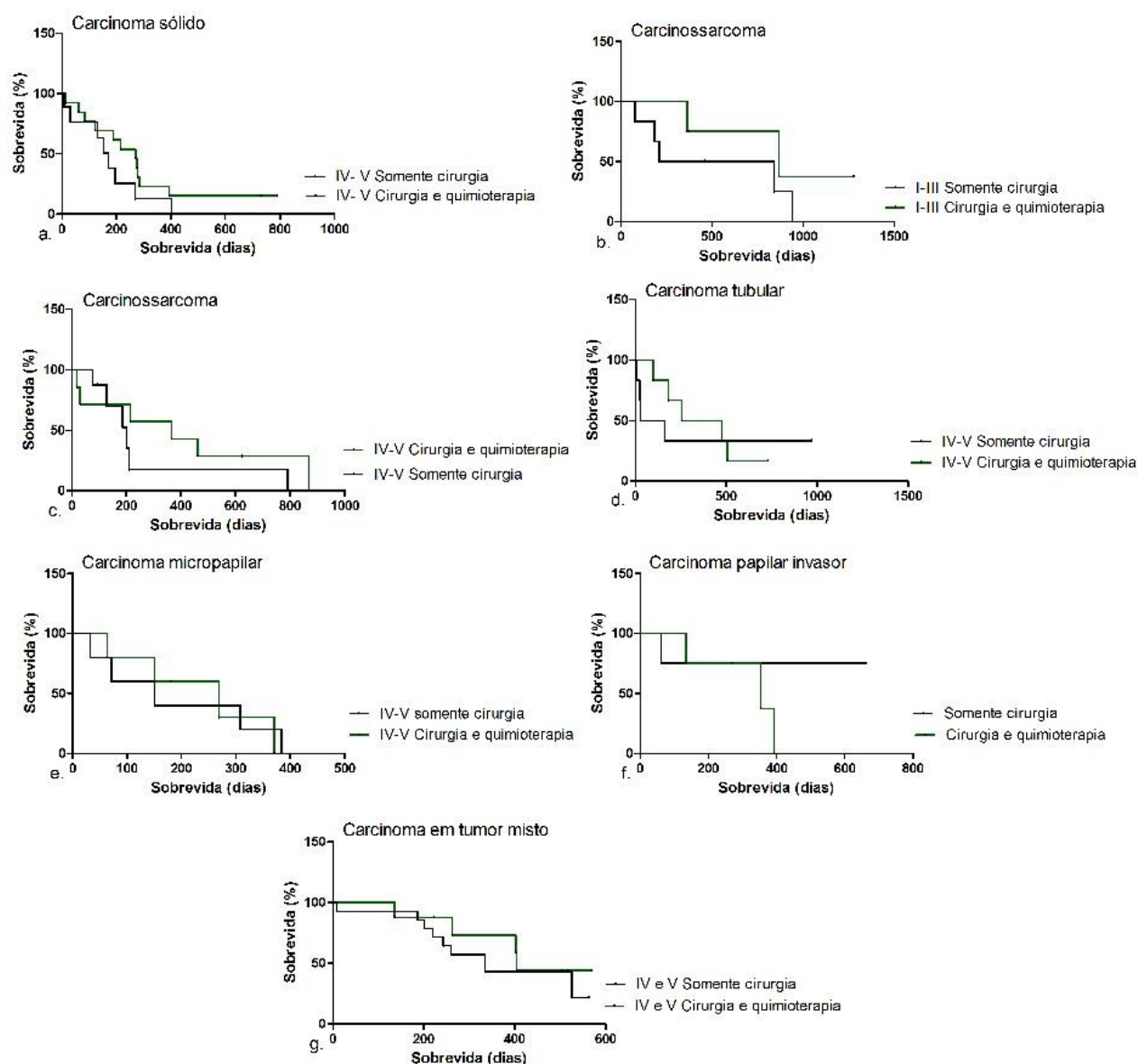
Foi realizado a análise de sobrevida global em relação ao estadiamento clínico de cadelas tratadas somente com cirurgia e cirurgia associada à quimioterapia. A comparação da sobrevida global entre cadelas tratadas somente com cirurgia e quimioterapia adjuvante a cirurgia, diagnosticadas com carcinomas tubulares, carcinomas sólidos assim como de carcinomas micropapilares, em estadio inicial, não foi possível devido ao baixo número de casos.

Em estadio avançado, tendência de sobrevida maior foi observada em cadelas com carcinomas sólidos submetidas a quimioterapia adjuvante (mediana de 270 dias) em relação àquelas tratadas somente com cirurgia (mediana de 170 dias), sem diferença estatística significativa ( $p=0,1867$ ).

Em cadelas diagnosticadas com carcinossarcomas submetidas a complementação terapêutica com quimioterapia em estadio inicial (mediana de 868 dias) e estadio avançado (mediana de 365 dias) apresentaram tendência de sobrevida maior em relação as cadelas submetidas a cirurgia como única abordagem terapêutica (mediana de 525 dias e 201 dias), porém sem diferença estatística significativa ( $p=0,2254$  e  $p=0,3148$ , respectivamente).

Em estadio avançado, cadelas com carcinomas tubulares tratadas com quimioterapia tenderam a apresentar sobrevida maior (mediana de 367 dias) em relação às tratadas somente com cirurgia (mediana de 94 dias), sem diferença estatística significativa ( $p=0,3288$ ). As cadelas com carcinomas micropapilares em estadio avançado apresentaram uma tendência de sobrevida maior quando submetidas à quimioterapia (mediana de 269 dias) em relação as cadelas tratadas somente com cirurgia (mediana de 150), sem diferença estatística significativa ( $p=0,6698$ ).

Cadelas com carcinomas papilares invasores com metástases submetidas a quimioterapia revelaram tendência a sobrevida maior em relação àquelas tratadas somente com cirurgia, sem diferença estatística ( $p=0,6069$ ). Porém, cadelas com carcinomas em tumores mistos tratadas somente com cirurgia tendem a apresentar sobrevida maior em relação àquelas submetidas a quimioterapia adjuvante, sem diferença estatística ( $p=0,4357$ ). A correlação entre sobrevida global e complementação terapêutica de acordo com o estadiamento clínico de cadelas com carcinomas sólidos, carcinossarcomas, carcinomas tubulares, carcinomas micropapilares, carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores está representada na figura 6.



**Figura 6** - Curva de sobrevivência global derivada de Kaplan-Meier de cadelas submetidas a quimioterapia adjuvante ou tratadas somente cirurgia, de acordo com o estadiamento clínico. Carcinomas sólidos em estadio IV-V - Somente cirurgia: mediana aos 170 dias; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 270 dias,  $p = 0,1867$ ; **b.** Carcinossarcomas em estadio I-III: Somente cirurgia: mediana aos 525 dias; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 868 dias,  $p = 0,3148$ ; **c.** Carcinossarcomas em estadio avançado IV-V: Somente cirurgia: mediana aos 201; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 365 dias,  $p = 0,3148$ ; **d.** Carcinomas tubulares em estadio IV-V: Somente cirurgia: mediana aos 94 dias; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 367 dias,  $p = 0,3288$ ; **e.** Carcinomas micropapilares em estadio IV-V: Somente cirurgia: mediana aos 150; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 269 dias,  $p = 0,9815$  **f.** Carcinomas papilares invasores estadio IV-V: Somente cirurgia: não atingiram a mediana; Cirurgia e quimioterapia: mediana



aos 335 dias.  $p= 0,6069$ ; **g**, carcinomas em tumores mistos estádios IV-V: Somente cirurgia: mediana aos 335 dias; Cirurgia e quimioterapia: mediana aos 404 dias. ( $p= 0,4357$ ).

## **Discussão**

Tumores de glândulas mamárias são as neoplasias mais comuns que acometem cadelas. Em relação a idade, os resultados obtidos são semelhantes aos dados da literatura que indicam maior susceptibilidade de neoplasias mamárias em cadelas de meia idade a idosas (SORENMO et al., 2013). As raças destacadas com maior frequência, neste estudo, foram reportadas previamente com um maior risco relativo para o desenvolvimento de tumores mamários (ZATLOUKAL et al., 2005). Entretanto, a predisposição racial no desenvolvimento de tumores mamários caninos não está bem estabelecida na literatura. Sorenmo et al. (2011) relataram que tumores mamários podem ocorrer em cadelas de qualquer raça, sendo que as raças mais frequentemente relatadas em diversos estudos podem variar de acordo com a localização geográfica.

Devido ao grande número de cadelas inteiras ou castradas tardiamente, a prática da castração precoce demonstrou ainda não ser executada na população do estudo. Segundo a literatura, os hormônios influenciam no desenvolvimento de neoplasias mamárias (SILVA et al., 2004). Desta forma, cadelas castradas antes do primeiro ciclo estral apresentam 0,5% de risco de desenvolver câncer de mama. Esse risco aumenta para 8% e 26% se a castração for realizada, respectivamente, depois do primeiro e segundo ciclo estral (SCHNEIDER et al., 1969). Cadelas submetidas a ovariectomia após dois anos e meio de idade, não são beneficiadas pelos efeitos profiláticos da castração, uma vez que nessa idade as glândulas mamárias já sofreram pleno desenvolvimento (SCHNEIDER et al., 1969). Não há evidências de que ciclos estrais irregulares influenciem o desenvolvimento de tumores mamários (PELETEIRO, 1994). Entretanto, a utilização de contraceptivos a longo prazo promove a formação de nódulos hiperplásicos que podem sofrer transformação maligna (MISDORP, 1991; RUTTEMAN, 1992).

Os dados referentes a localização dos tumores corroboram com o descrito na literatura, que afirma maior ocorrência nas mamas abdominal caudal e inguinal. Misdorp (2002) indica que estas mamas são mais acometidas, devido à maior quantidade de parênquima mamário e,

consequentemente, maior possibilidade de resposta proliferativa a ação de hormônios. Entretanto, a localização do tumor não representa fator prognóstico (CAMPOS et al., 2012). A identificação do tamanho tumoral contribui para estabelecer o prognóstico. O tamanho tumoral, considerado um fator prognóstico independente, é descrito como de pior prognóstico para animais que apresentam neoplasias maiores do que 3,0cm de diâmetro (YAMAGAMI et al., 1996).

Quanto a classificação, observamos neste estudo uma alta frequência de tumores mamários malignos. Estima-se que 68 a 73% dos tumores mamários caninos sejam malignos (CASSALI et al., 2009; OLIVEIRA FILHO et al., 2010). No entanto, pode-se observar maior incidência de lesões malignas de acordo com características regionais, associadas ao uso de contraceptivos e atraso na busca por assistência veterinária, conforme observado por De Nardi et al. (2002) e Filho et al. (2010). A frequência de carcinomas mamários, observada nesse estudo, é semelhante à descrita em literatura onde cerca de 90% das neoplasias mamárias malignas são carcinomas (GILBERTSON et al., 1983).

A maioria das cadelas apresentavam estadios iniciais no momento do diagnóstico. A avaliação da extensão da doença, através do estadiamento clínico contribui para analisar o comportamento biológico dos carcinomas mamários. O comprometimento nodal e a presença de metástases a distância influenciam fortemente a evolução clínica com prognóstico menos favorável (KARAYANNOPOULOU et al., 2005; CASSALI et al., 2014).

A complementação terapêutica foi implementada em 20% dos casos de carcinomas mamários deste estudo. A quimioterapia tem sido utilizada em cães com tumores mamários malignos como terapia adjuvante, entretanto há poucas informações sobre o seu benefício (SORENMO, 2003).

A avaliação de sobrevida em função do tamanho do tumor corrobora com estudos anteriores os quais indicam que tumores menores que 3,0cm correlacionam-se significativamente com sobrevida maior (KURZMAN & GILBERTSON, 1986). Ferreira et al. (2009) avaliaram tumores mamários benignos e malignos e observaram que a maioria das lesões superiores a 5,0

em de diâmetro eram malignas e correlacionadas a pior prognóstico, maior índice de proliferação e menor expressão de receptores hormonais.

A análise de sobrevida global relacionada ao estadiamento clínico apontou sobrevida menor em cadelas com presença de metástases em linfonodos regionais ou em órgãos distantes. Segundo Queiroga (2002) a metastização para gânglios linfáticos regionais é um importante fator de prognóstico e se encontra associado de forma significativa com a sobrevida global. Chang et al. (2005) encontraram, após a cirurgia, uma mediana de sobrevida de 6 meses para cadelas com tumores mamários com estágios IV e V, enquanto que maioria das cadelas no estágio clínico I, II ou III ainda estavam vivas seis meses após a cirurgia.

Foi evidenciado, neste estudo, que o tipo histológico apresenta significativa influência na sobrevida global de cadelas com carcinomas mamários. Cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares invasores apresentaram prognóstico favorável em relação as cadelas com tipos histológicos agressivos, os quais apresentaram altos índices de metástase para linfonodos regionais, menor tempo de sobrevida e prognóstico desfavorável. Resultados semelhantes foram observados em um estudo que comparou a sobrevida global em função do tipo histológico, no qual cadelas com carcinomas em tumores mistos e carcinomas papilares apresentaram sobrevida maior em comparação às cadelas com carcinomas tubulares, sólidos e micropapilares (CALVALCANTI, 2006; GAMBA et al. 2012).

Cadelas com tipos histológicos agressivos apresentaram menor sobrevida global, estando está associada diretamente com a presença de metástases. De acordo com Sorenmo (2003) quando há metástases em linfonodos regionais, há uma significativa queda na expectativa de sobrevida em relação aos indivíduos com pesquisa negativa para metástases em linfonodos, da mesma forma a presença de metástases à distância torna pior o prognóstico, em relação às cadelas que apresentam disseminação para linfonodos regionais.

A sobrevida menor de cadelas submetidas a quimioterapia pode ser justificada pelo estadiamento clínico avançado ao diagnóstico. Cadelas com metástase, no momento do diagnóstico, apresentam pior prognóstico (YAMAGAMI et al., 1996), com uma sobrevida média de 5 meses, em comparação com aos 28 meses de cadelas sem evidência de metástase

(PHILIBERT et al., 2003). Entretanto, em um estudo realizado por LAVALLE et al. (2012) a correlação de diferentes protocolos de tratamentos, incluindo cirurgia, quimioterapia e inibidores da ciclooxigenase sobre a sobrevida global de cadelas com neoplasias mamárias em estádios avançados revelou sobrevida maior, estatisticamente significativa, em cadelas submetidas a terapias adjuvantes quando comparado ao tratamento cirúrgico como única abordagem terapêutica.

### **Conclusão**

O estudo dos fatores prognósticos como tamanho do tumor, envolvimento linfático e tipo histológico na abordagem clínica e histopatológica dos carcinomas mamários da cadela é extremamente importante. O tipo histológico e o estadiamento clínico apresentam grande influência na sobrevida global, os quais são essenciais para prever o prognóstico e indicar a necessidade de complementação terapêutica.

### **Referências**

- BOSTOCK, D.E. Canine and feline mammary neoplasms. *British Veterinary Journal*, v. 142, p. 506-515, 1986.
- CASSALI, G.D.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; TAVARES, W.L.F.; FERREIRA, E.; SILVA, A.E.; CAMPOS, C.B. Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasias in dogs. 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA 2009, São Paulo. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA, 2009.*
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA E. et al., Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol*, 2011, 4, 153.
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; FERREIRA E. et al., Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol*, 7:38-69, 2014.
- CAVALCANTI MF. Fatores prognósticos na abordagem clínica e histopatológica dos carcinomas mamários de cadelas: estadiamento TNM e sistema de Nottingham. (2006). 106 f. (Mestrado) - Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S. *et al.* Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch. Vet. Sci.*, v.7, p.15-26, 2002.

FERREIRA, E.; BERTAGNOLLI, A.C.; CAVALCANTI, M.F.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. The relationship between tumor size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumors. *Vet. Comp. Oncol.*, 2009, 193, 1-6

GILBERTSON SR., KURZMAN ID., ZACHRAU, R.E., HURVITZ AI., BLACK MM. Canine mammary epithelial neoplasias: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet. Pathol.*, 1983, 20, 127-42.

HELLMÉN E., BERGSTRÖM R., HOLMBERG L., SPÅNGBERG IB., HANSSON K., LINDGREN A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet. Pathol.*, 1993, 30, 20-27.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C. *et al.* Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *J. Comp. Pathol.* v.20, p. 1-7, 2005

KURZMAN, I.D.; GILBERTSON, S.R. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Animal)*, 1:25-32, 1986

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C. *et al.* Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, v. 26, p. 375-380, 2012.

MISDORP, W. Progestagens and mammary tumors in dogs and cats. *Acta Endocrinologica (Copenhagen)*, v. 125, p. 27-31, 1991

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. DJ M. Eds. *Tumors in domestic animals*. Ames: Blackwell, 2002, 575-606.

OLIVEIRA FILHO, J.C., Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq.Vet.Bras.* v. 30, n. 2, p. 177-185,2010.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.89, n.509, p.10-29, 1994

QUEIROGA, F. & LOPES C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Rev. Port. Ciên. Vet.*, v.97, n. 543, p. 2119-2127, 2002.

RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Small animal clinical oncology. 2<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Sanders, p.455-477, 2001

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival, J Natl Cancer Inst 43:1249-1261, 1969.

SORENMO, K.U., DEANNA, R.W., GOLDSMIDT, R.H. Tumors of the mammary gland. WITHROW SJ., VAIL DM. Withrow & MacEwen`s Small animal clinical oncology. 5<sup>o</sup> Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 553-571, 2013.

SORENMO, K.U.; RASOTTO, R.; ZAPPULLI, V. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. Veterinary Pathology, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI K.; SUGIYAMA, M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. J. Vet. Med. Sci., 1996, 58, 1079- 83.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVA, J.; TICHY, F. et al. Breed and age risk factors for canine mammary tumours. Acta Veterinaria Brno, v. 74, p. 103-109, 2005.

## 9. REFERÊNCIAS

- BENJAMIN, S.A.; LEE, A.C.; SAUNDERS, W.J. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. *Vet Pathol* v.36, p.423-436, 1999.
- BOSTOCK, D. E. Canine and feline mammary neoplasms. *Br. Vet. J.* v. 142, n. 6, p. 506-515, 1986.
- BRAVO, D.T.; CASALLAS, P.; OCHOA, J.A. Prevalencia de neoplasias en caninos en la universidad de los Llanos, durante 2004 a 2007,” *Revista MVZ Cordoba*, vol. 15, no. 1, p. 1925– 1927, 2010.
- BRIONES, F., CALDERON, M., MUNOZ, J. et al. El Anticuerpo monoclonal Ki-67 como elemento de valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias mamarias caninas. *Rev. chil. anat.* V. 20, p.165-168, 2002.
- BRODEY, R.S.; GOLDSCHMIDT, M.H.; ROSZEL, J.R; Canine mammary gland neoplasms. *Journal. American. Animal Hospital Association*, v. 19, p. 61-89, 1983.
- CASSALI, G.D.; BERTAGNOLLI, A.C.; LAVALLE, G.E.; TAVARES, W.L.F.; FERREIRA, E.; SILVA, A.E.; CAMPOS, C.B. Perspectives for diagnosis, prognosis and treatment of mammary neoplasias in dogs. 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA 2009, São Paulo. *Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress - WSAVA, 2009*
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B.; FERREIRA E. et al., Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol*, 2011, 4, 153-8.
- CASSALI, G.D.; BERTAGNOLLI, A.C.; FERREIRA, E.; DAMASCENO, K.A.; GAMBA, C.O.; CAMPOS, C.B. Canine mammary mixed tumors: a review. *Vet. Med. International*, 2012, 1-7.
- CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; FERREIRA E. et al., Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz. J. Vet. Pathol*, 7:38-69, 2014.
- CAVALCANTI MF. Fatores prognósticos na abordagem clínica e histopatológica dos carcinomas mamários de cadelas: estadiamento TNM e sistema de Nottingham. (2006). 106 f. (Mestrado) - Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

CHANG CC, TSAI MH, LIAO JW, et al: Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors, *J Am Vet Med Assoc* 235:391–396, 2009.

DALECK, C.R.; FRANCESCHINI, P.H.; ALESSI, A.C.; SANTANA, A.E.; MARTINS, M.I.M. Aspectos Clínico e Cirúrgicos do Tumor Mamário Canino. *Rev. Cienc. Rural*, v.28, n.1, p. 95-100, 1998.

DE NARDI, A.B.; RODASKI, S.; SOUSA, R.S. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamento em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. *Arch. Vet. Sci.*, v.7, p.15-26, 2002.

DOBSON, J.M.; SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; ROGERS, K.; MADEIRA J.L. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, v.43, n. 6, p. 240-246, 2002.

DUTRA, A.P.; AZEVEDO, JUNIOR G.M., SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. Assessment of cell proliferation and prognostic factors in canine mammary gland tumors. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 2008, 60, 1403-12.

ESTRELA-LIMA A., ARAUJO MSS., COSTA-NETO, J.M.; TEIXEIRA-CARVALHO, A., BARROUINMELO SM., CARDOSO SV., MARTINS-FILHO OA., SERAKIDES R., FERREIRA, E.; BREGUNCI, G.C.; SCHMITT, F.C.; CASSALI, G.D. Protocol for the anatomopathological examination of canine mammary tumors. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, 2003, 55, 105- 09.

FIDLER, I.J.; BRODEY, R.S. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v. 151, n. 6, p.710-5, 1967.

FLORES, A. A. J. Factores epidemiológicos de interés pronóstico en los tumores de mama en la perra. *Med. Vet.* v. 14, n. 5, p. 273-282, 1997.

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

FOWLER, E.;H, WILSON, G.P.; KOESTER. A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenic classification. *Vet Pathol* 1974; 11:212,29



FRANDSON, R.D. Anatomia das glândulas mamárias. In: FRANDSON, R.D. Anatomia e Fisiologia dos Animais Domésticos, 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1979, cap. 29, p. 366-373.

GILBERTSON SR., KURZMAN ID., ZACHRAU, R.E., HURVITZ AI., BLACK MM. Canine mammary epithelial neoplasias: biologic implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs. *Vet. Pathol.*, 1983, 20, 127-

GOLDSCHMIDT, M.; SHOFER, F.S.; SMELSTOYS, J.A: Neoplastic lesions of the mammary gland. In Mohr U, Carlton WW, Dungworth DL, et al, editors: *Pathobiology of the aging dog*, Ames, Iowa, 2001, Iowa State University Press.

GRAHAM, J.C.; O'KEEFE, D.A.; GELBERG, H.B. Immunohistochemical assay for detecting estrogen receptors in canine mammary tumors. *American Journal of Veterinary Research*, v. 60, n. 5, p. 627-630, 1999.

MCMANUS H.A.P., HENDRICK M., SHOFER FS., SORENMO KU. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001, 218, 1424-8.

HAMPE, J.F.; MISDORP, W. Tumours and dysplasias of the mammary gland. *Bull World Health Organ* 50, 111–133, 1974.

HEDLUND, C.S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T.W.; HEDLUND, C.S.; JOHNSON, A.L. et al. *Cirurgia de pequenos animais*, 3ª ed. (tradução). Rio de Janeiro: Elsevier, 2008, cap. 26, p. 702-774.

HELLMÉN E., BERGSTRÖM R., HOLMBERG L., SPÅNGBERG IB., HANSSON K., LINDGREN A. Prognostic factors in canine mammary tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. *Vet. Pathol*, 1993, 30, 20-27.

HENDERSON, B.E.; ROSS, R.; BERNSTEIN, L. Estrogens as a cause of human cancer: the Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture. *Cancer Res*;48:246–1988.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CUNHA, R.M.C.; MOURA, L.L.; ARAÚJO, R.B.; CASSALI. G.D. Influence of surgical technique on overall survival, disease free interval and new lesion development interval in dogs with mammary tumors. *Adv. Breast. Cancer. Res.*, 2013, 3, 38-46.

KARAYANNOPOULOU M., KALDRYMIDOU E., CONSTANTINIDIS, T.C., DESSIRIS A. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. *J. Comp. Pathol.*, 2005, 20, 1-7.

KEY, T.J.; VERKASALO, P.K.; BANKS, E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*, v. 2, p. 133–40, 2001.

KOLB, E. Fisiologia da glândula mamária. In: KOLB, E. *Fisiologia Veterinária*, 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987, cap. 21, p. 413-414.

KURZMAN, I.D.; GILBERTSON, S.R. Prognostic factors in canine mammary tumors. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Animal)*, 1:25-32, 1986.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*, 4ª ed. Filadélfia: W.B. Saunders, 2007, cap. 26, p. 619-636

LANGENBACH, A.; MCMANUS, P.; HENDRICK, M.; SHOFER, F.S.; SORENMO, K.U. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2001, 218, 1424-8.

LAVALLE. G.E.; BERTAGNOLLI, A.C.; TAVARES, W.L.F.; CASSALI, G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet. Pathol.*, 2009, 46, 1275-80.

LAVALLE, G. E.; CAMPOS, C.B.; BERTAGNOLLI, A.C. et al. Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo*, v. 26, p. 375-380, 2012.

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

MERLO, D. F.; ROSSI, L.; PELLEGRINO, C.; et al: Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy, *J Vet Intern Med* 22:976–984, 2008.

MISDORP, W.; COTCHIN, E.; HAMPE, J.F.; JABARA, A.G.; SANDERSL, J.V. Canine malignant mammary-tumors. 2. Adenocarcinomas, solid carcinomas and spindle cell carcinomas. *Vet Pathol* 9, 447–470, 1972.

MISDORP, W. Progestagens and mammary tumors in dogs and cats. *Acta Endocrinologica* (Copenhagen), v. 125, p. 27-31, 1991.

MISDORP, W.; ELSE, R.W.; HELLMEN, E.; LIPSCOMB, T.P. *Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat*, 2nd edn. Armed Forces Institute of Pathology, Washington D.C., 1999

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. DJ M. Eds. *Tumors in domestic animals*. Ames: Blackwell, 2002, 575-606.

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

MORRISON, W.B. Canine and feline mammary tumors. Eds. *Cancer in dogs and cats: medical and surgical management*. 1st ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1998, 591-8.

MOULTON JE, TAYLOR DO, DORN CR, ANDERSEN AC. Tumores mamários. *Pathologia veterinaria* 1970; 7(4):289-320

NIETO A, PENA L, PEREZ-ALENZA MD. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathological associations and prognostic significance. *Vet Pathol* 2000;37(3):239-47

OGILVE, G.K.; MOORE, A.S. Mammary neoplasia. Eds. *Managing the veterinary cancer patient; a practice manual*. New Jersey: Veterinary learning systems 1996, 431-3.

OLIVEIRA FILHO, J.C., Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesq.Vet.Bras.* v. 30, n. 2, p. 177-185,2010.

OTONIL, C.C.; RAHALL, S.C; VULCANO, L.C. et al. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 52:20, 2010.

OWEN, L.N. *TNM Classification of tumors in domestic animals*. Ed. Geneva: World Health Organization, 1980.

PATSIKAS, M.N.; DESSIRIS, A. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: a lymphographic study. *Anatomy, Histology and Embryology*, v. 35, p. 228-234, 2006.

PAWŁOWSKI, K.M.; MACIEJEWSKI, H.; DOLKA, I.; MOL, J.A.; MOTYL, T.; KRÓL, M. Gene expression profiles in canine mammary carcinoma of various grades of malignancy. *BMC Vet Res*, 9:78, 2013.

PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.89, n.509, p.10-29, 1994.

PEÑA, L.L.; NIETO, A.I.; PEREZ-ALENZA, D.; CUESTA, P.; CASTAÑO, M. Immunohistochemical Detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: Relationship to clinical and pathologic variables. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1998, 10, 237-46.

PRIESTER, W.A.; MANTEL, N. Occurrence of tumors in domestic animals. Data from 12 United States and Canadian colleges in veterinary medicine. *J. Natl. Cancer. Inst.*, v. 43, n. 6, p. 1333-44, 1971

QUEIROGA, F. & LOPES C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. *Rev. Port. Ciên. Vet.*, v.97, n. 543, p. 2119-2127, 2002.

RIBEIRO et al. Morphological Aspects and Immunophenotypic Profiles of Mammary Carcinomas in Benign-Mixed Tumors of Female Dogs. *Veterinary Medicine International*. Volume 2012

ROSSETTO, V.V.; MORENO, K.; GROTTI, C.B. et al. Frequência de neoplasmas diagnosticados por exame citológico: estudo retrospectivo em um hospital-escola. *Semina: Cienc. Agrárias*. v.30, p.189-200, 2009.

ROUZIER, R. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical Cancer Research*, v.11, n.16, p.5678-5685, 2005

RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. *Small animal clinical oncology*. 2<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Sanders, p.455-477, 2001

SAMPAIO, I.B.M. Estatística Aplicada à Experimentação Animal. In: *Estatística Aplicada à Experimentação Animal*, 3ed. 2010.

SAMUEL, S.; MILSTEIN, H.; DOBSON, J.M.; WOOD, J.L.N. An epidemiological study into the incidence of neoplasia in a population of insured dogs in the UK. *Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association Congress*, 1999.

SARLI, G. et al. Prognostic value of histologic stage and proliferative activity in canine malignant mammary tumors. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, v.14, p.25-34, 2002.

SCHNEIDER, R.; DORN, C.R.; TAYLOR, D. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival, *J Natl Cancer Inst* 43:1249-1261, 1969.

SORENMO, K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, v. 33, p. 573-596, 2003.

SORENMO KU, KRISTIANSSEN VM, COFONE MA, et al: 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. et al. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. *Veterinary Pathology*, v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SORENMO, K.U., DEANNA, R.W., GOLDSMIDT, R.H. Tumors of the mammary gland. WITHROW SJ., VAIL DM. *Withrow & MacEwen`s Small animal clinical oncology*. 5° Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company. 553-571, 2013.

TORÍBIO, J.M.; ESTRELA-LIMA, A.; MARTINS FILHO, E.F. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, BA. *Rev. Ceres, Viçosa*, v. 59, n.4, p. 427-432, 2012.

YAMAGAMI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKAHASHI K.; SUGIYAMA, M. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. *J. Vet. Med. Sci.* 1996, 58, 1079- 83.

ZATLOUKAL, J.; LORENZOVA, J.; TICHY, F. et al. Breed and age risk factors for canine mammary tumours. *Acta Veterinaria Brno*, v. 74, p. 103-109, 2005.

## 10. CONCLUSÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos nesse estudo, nas condições metodológicas empregadas, podemos concluir que:

- Em relação aos fatores epidemiológicos, tumores mamários acometeram cadelas em idade avançada. As raças mais frequentemente acometidas foram Poodle e Cocker Spainel, seguido de cadelas sem raça definida.
- A maioria das cadelas eram intactas ou já haviam sido castradas, porém em em idade adulta, no momento do diagnóstico.
- As lesões que apresentaram menos do que três centímetros de diâmetro foram as mais frequentes e associadas a melhor prognóstico e maior sobrevida global.
- O estadiamento clínico foi um importante fator para prediz o prognóstico de cadelas com carcinomas mamários.
- O estadiamento clínico influenciou significativamente a sobrevida global. Cadelas com estágio avançado tendem a apresentar menor sobrevida global.
- Cadelas com carcinomas de comportamento biológico agressivo, tais como carcinoma micropapilar, carcinoma sólido, carcinoma tubular de alto grau e carcinossarcoma, submetidas a complementação terapêutica com quimioterapia tendem a apresentar sobrevida global maior.
- Carcinomas papilares invasores e carcinomas em tumores mistos são neoplasias de melhor comportamento biológico e conseqüentemente, melhor prognóstico.
- Carcinomas micropapilares, carcinomas sólidos, carcinomas tubulares de alto grau e carcinossarcomas são neoplasias que podem apresentar altas taxas de metástases para linfonodos regionais e órgãos distantes e conseqüentemente menor sobrevida global.
- A sobrevida global de cadelas com carcinomas mamários malignos foi diretamente influenciada pelo estadiamento clínico.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors* publicado em 2011 e atualizado em 2014, já sinalizava a importância da padronização da abordagem clínica e patológica dos tumores de mama na cadela, considerando sua complexidade e grande heterogeneidade, o que dificulta a escolha de terapias complementares.

Este estudo procurou avaliar o trabalho em parceria do Laboratório de Patologia Comparada com o Hospital Veterinário, ambos da UFMG, os quais constituem um grupo para estudo das lesões mamárias desde o ano 2000.

Nossa rotina de trabalho, com uma forte interação entre a clínica e a patologia, levou-nos a estabelecer protocolos desde o primeiro contato com o paciente (anamnese e exame clínico), a uma conduta de exames pré-operatórios, técnica cirúrgica e envio de material para exame anatomopatológico, bem como do laudo histológico contendo informações que fossem relevantes para a conduta terapêutica. Certamente a escolha das terapias complementares é a mais difícil e complexa pela ausência de dados na literatura e pela falta de padronização dos exames anatomopatológicos e abordagem cirúrgica.

Na análise dos resultados anatomopatológicos, verificamos uma mudança na descrição dos laudos durante o decorrer dos anos, sendo acrescentadas mais informações com relação, por exemplo, aos tipos histológicos associados aos tumores não puros, muitos de caráter mais agressivo (ex: carcinoma em tumor misto com áreas micropapilares). Verificamos também, que muitas vezes animais com o mesmo diagnóstico final apresentavam uma evolução clínica ou resposta diferente ao tratamento. Essa descrição mais detalhada dos laudos histopatológicos tem feito diferença na escolha de tratamentos mais individualizados para cada caso diagnosticado. Entretanto, isto gera uma dificuldade no momento de constituir grupos para avaliar o real benefício de uma terapia complementar.

Em geral, como já demonstrado na literatura, neste estudo, a avaliação dos fatores prognósticos como tipo histológico e estadiamento clínico foram de extrema importância para compreensão do comportamento biológico dos carcinomas mamários.

Para a avaliação da abordagem terapêutica, infelizmente, devido ao caráter retrospectivo deste estudo, os dados não foram suficientes para avaliar os benefícios clínicos da complementação terapêutica com quimioterapia. Entretanto, confirmamos a agressividade comportamental dos carcinomas mamários e compreendemos que cadelas com diagnósticos de carcinomas de comportamento agressivo são candidatas a terapias adjuvantes com o propósito tentar intervir na evolução da doença e aumentar a sobrevida global.

Conforme demonstrado neste estudo e em trabalhos anteriores realizados pelo nosso grupo, os carcinomas em tumores mistos constituem no maior percentual na rotina diagnóstica. Devido ao comportamento biológico menos agressivo, cadelas sem evidências de metástases, não são candidatas a quimioterapia adjuvante. A escolha da técnica cirúrgica como única abordagem terapêutica deve ser mais conservadora levando em consideração o tamanho e a localização das lesões.

### **11.1. Perspectivas futuras**

Estudos complementares incluindo maior número de casos são necessários para avaliar diferentes abordagens de tratamentos para carcinomas mamários de comportamento biológico agressivo. Também faz-se necessário estudos que avaliem outros fatores prognósticos como a expressão imuno-histoquímica e imunofenotípica dessas neoplasias para auxiliar na elucidação do comportamento biológico destes tumores.



## 12. APÊNDICES

### APÊNDICE A.

PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA À DISSERTAÇÃO NO PERÍODO DE MARÇO DE 2013 A MARÇO DE 2015

#### **Resumos Publicado em Anais/Periódicos de Eventos:**

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, p. 38-69, 2014.

NUNES, F. C. ;GAMBA, C.O.;DAMASCENO, K.A. CAMPOS, C.B.; HORTA, R.S.; ARAUJO, M.R.; MONTEIRO, L. N.; Lavalle, G.E.;FERREIRA, E.; CASSALI GD. Analisis of Clinico-Pathological Data, Therapeutical Conduct and Overall Survival of Canine Mammary Lesions Attended at the Veterinary Hospital of the Federal University of Minas Gerais (UFMG). In: II Encontro de Patologia Mamaria Diagnostico, Prognostico e Tratamento das Neoplasias Mamárias da Cadela, 2014. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology* v. 7. p. 122-126.

NUNES, F.C.; CAMPOS, C.B; TEIXEIRA, S.V.; LAVALLE, G.E.; CASSALI, G.D. Canine Mammary Gland Carcinoma in Mixed Tumor: Clinical Staging, Treatment and Overall Survival. *Vcs Annual Conference*, 2014.

## **APÊNDICE B**

### **PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO DE MARÇO DE 2013 A FEVEREIRO DE 2015**

#### **Artigos publicados:**

NUNES, F.C.; CAMPOS, C.B. Quimioterapia Metronômica. Cadernos Técnicos de Veterinária e Zootecnia (UFMG), v. 70, p. 60-64, 2013.

CAMPOS, C.B.; NUNES, F.C.; GAMBA, C.O.; DAMASCENO, K.A.; SOUZA, C.M.; CAMPOS, L.C.; CASSALI, GD. Canine low-grade intra-orbital myxosarcoma: case report. Veterinary Ophthalmology (Print), v. 17, 2014.

CAMPOS, C.B.; NUNES, F. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Use of Surgery and Carboplatin in Feline Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging. *In Vivo* (Athens) **JCR**, v. 28, p. 863-866, 2014.

#### **Resumos apresentados em congressos**

NUNES, F.C.; LAVALLE, G.E.; HORTA, R.S.; VASCONCELOS, A.; COSTA, P. M.; TORRES, R.C.S. Diagnóstico de granuloma parasesofágico, possivelmente associado à espirocercose, em cão com suspeita de metástase pulmonar. In: 35° Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2014, Belo Horizonte, MG. Anais do 35° Congresso Brasileiro da ANCLIVEPA, 2014.

NUNES, F.C.; GAMBA, C.O.; CAMPOS, C.B.; MONTEIRO, L.N; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Dermatite granulomatosa xantomatosa em um canino: relato de caso. In: II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013, Curitiba. Anais do II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013. p. JJ16.

CAMPOS, C.B.; NUNES, F. C.; CAMPOS, L.C.; SOUZA, C.M.; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Mixosarcoma intra-orbital de baixo grau canino: relato de caso. In: II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013, Curitiba. Anais do II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013. p. 6PCV.


GAMBA, C.O.; MONTEIRO, L.N.; NUNES, F. C; ARAÚJO, M.R.; FERREIA, E.; CASSALI, G.D. Tumor de bainha de nervo periférico maligno do plano nasal em um felino: relato de caso. In: II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013, Curitiba. Anais do II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013. p. SS16.

SOUZA, C.M.; GAMBA, C.O.; NUNES, F.C.; MONTEIRO, L.; FERREIRA, E.; CASSALI, G.D. Melanoma com metaplasia condróide em um canino: relato de caso. In: II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013, Curitiba. Anais do II Congresso Brasileiro de Patologia Veterinária - XVI ENAPAVE VI Simpósio Brasileiro da CL Davis Foundation, 2013. p. 6PCR.

NUNES, F.C.; HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E. et al. Influência da técnica cirúrgica na sobrevida, intervalo livre de doença e surgimento de novas lesões em cães com tumores mamários. In: 40° Congresso Brasileiro de Medicina Veterinária, 2013.

## 13. ANEXOS

### ANEXO A. Certificado do Comitê de Ética em Experimentação Animal – CETEA

	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> <p>CEUA</p> <p>COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS</p>
<p><b>CERTIFICADO</b></p> <p>Certificamos que o Protocolo nº. 388 / 2012, relativo ao projeto intitulado "Diagnóstico, prognóstico e tratamento dos carcinomas de glândulas mamárias em cadelas atendidas no Hospital Veterinário da UFMG", que tem como responsável Geovanni Dantas Cassali, está de acordo com os Princípios Éticos da Experimentação Animal, adotados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA/UFMG), tendo sido aprovado na reunião de 19/11/2013.</p> <p>Este certificado espira-se em 19/11/2018.</p>	
<p><b>CERTIFICATE</b></p> <p>We hereby certify that the Protocol nº. 388 / 2012, related to the Project entitled "Diagnosis, prognosis and treatment of carcinomas of mammary glands treated at the Veterinary Hospital of UFMG", under the supervision of Geovanni Dantas Cassali, is in agreement with the Ethical Principles in Animal Experimentation, adopted by the Ethics Committee in Animal Experimentation (CEUA/UFMG), and was approved in 19/11/2013.</p> <p>This certificate expires in 19/11/2018.</p>	
<p>FRANCISNETE GRACIANE ARAUJO MARTINS Coordenador(a) da CEUA/UFMG Belo Horizonte, 19/11/2013.</p>	
<p>Atenciosamente.</p>	
<p>Sistema CEUA-UFMG</p>	
<p><a href="https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/ceua/">https://www.ufmg.br/bioetica/cetea/ceua/</a></p>	
<p>Universidade Federal de Minas Gerais Avenida Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha Unidade Administrativa II – 2º Andar, Sala 2005 31270-901 – Belo Horizonte, MG – Brasil Telefone: (31) 3499-4516 – Fax: (31) 3499-4592 <a href="http://www.ufmg.br/bioetica/cetea">www.ufmg.br/bioetica/cetea</a> - <a href="mailto:cetea@prpq.ufmg.br">cetea@prpq.ufmg.br</a></p>	

## ANEXO B. Comprovação da submissão de artigo científico para a revista Pesquisa Veterinária Brasileira

Geovanni Cassali <geovanni.cassali@gmail.com>  
to jurgen.dobereiner

1:58 PM (20 hours ago)

Ilmo, Sr.  
Editor-Geral: Dr. Jürgen Döbereiner  
Pesquisa Veterinária Brasileira

Prezado Senhor:

Pela presente, gostaríamos de submeter à publicação, o trabalho intitulado: CARCINOMA EM TUMOR MISTO DA GLÂNDULA MAMÁRIA CANINA: ESTADIAMENTO CLÍNICO, TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA GLOBAL.

Cordiais saudações,

Prof. Geovanni Dantas Cassali

\*\*\*



<http://www.pvb.com.br/index.php?link=contact>

**PESQUISA VETERINÁRIA BRASILEIRA**  
Brazilian Journal of Veterinary Research

[Principal](#) [Sobre a Revista](#) [Artigos](#) [Autores](#) [Assinatura](#) [Contatos](#)

**Pesquisa Veterinária Brasileira**

Caixa Postal 74591  
Seropédica, RJ 23890-000, Brasil  
Tel./Fax: 55 (21) 2682-1081  
E-mail: [pvb@pvb.com.br](mailto:pvb@pvb.com.br)

<b>Contatos</b> Editor-Geral: Jürgen Döbereiner Tel: (21) 2682-1081 E-mail: <a href="mailto:jurgen.dobereiner@pvb.com.br">jurgen.dobereiner@pvb.com.br</a>	<b>Animais Selvagens</b> Editor: Nei Moreira Tel: (44) 3211-8569 E-mail: <a href="mailto:neimoreira@ufpr.br">neimoreira@ufpr.br</a>
<b>Animais de Produção</b> Editor: David Driemeier Tel: (51) 3308-8107 E-mail: <a href="mailto:davetpet@ufrgs.br">davetpet@ufrgs.br</a>	<b>Morfofisiologia</b> Editor: Carlos Eduardo Ambrósio Tel: (19) 3565-4112 E-mail: <a href="mailto:ceambrosio@usp.br">ceambrosio@usp.br</a>
<b>Pequenos Animais</b> Editor: Fladimir Wouters Tel: (35) 3829-1731 E-mail: <a href="mailto:fladimirwouters@gmail.com">fladimirwouters@gmail.com</a>	<b>Neotécnica Editora</b> Luiz Carlos de Oliveira Phone: (21) 2415-8569 E-mail: <a href="mailto:neotecnica@neotecnicoseditora.com.br">neotecnica@neotecnicoseditora.com.br</a>