

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

MARINA NASCIMENTO ISPER

**ESTADIAMENTO CLÍNICO E AVALIAÇÃO DE METÁSTASES EM
CADELAS PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA E CORRELAÇÃO COM
SOBREVIDA**

UBERLÂNDIA

2019

MARINA NASCIMENTO ISPER

**ESTADIAMENTO CLÍNICO E AVALIAÇÃO DE METÁSTASES EM
CADELAS PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA E CORRELAÇÃO COM
SOBREVIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária como requisito parcial à obtenção
do grau de Médica Veterinária.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Alessandra
Aparecida Medeiros-Ronchi

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Vanessa
Martins Fayad Milken

UBERLÂNDIA

2019

MARINA NASCIMENTO ISPER

**ESTADIAMENTO CLÍNICO E AVALIAÇÃO DE METÁSTASES EM
CADELAS PORTADORAS DE TUMOR DE MAMA E CORRELAÇÃO COM
SOBREVIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso II
apresentado à Faculdade de Medicina
Veterinária como requisito parcial à obtenção
do grau de Médica Veterinária.

Uberlândia, 10 de Julho de 2019.

Prof^ª. Dr^ª. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi UFU/MG

Me. Arlinda Flores Coletto

Prof^ª. Dr^ª. Vanessa Martins Fayad Milken UFU/MG

RESUMO

Neoplasia mamária é o tipo de tumor que ocorre com maior frequência em cadelas não castradas. A maioria dos casos diagnosticados são neoplasias malignas e metade destas apresentam características metastáticas. Sabendo que a presença de metástases é um importante fator prognóstico em cadelas com neoplasias mamárias, o presente estudo teve como objetivos determinar o estadiamento clínico de cadelas, atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), portadoras de tumores mamários malignos e verificar a influência de fatores como a presença de metástases (regionais ou à distância); estadio IV e V da doença e tamanho de metástases à distância (pulmonares e/ou abdominais) no tempo de sobrevida destes animais. Foram selecionadas 91 cadelas que receberam atendimento médico veterinário no HV-UFU entre janeiro de 2017 e outubro de 2018. Através das fichas clínicas das pacientes e resultados dos exames histopatológico, radiográfico e ultrassonográfico foi possível realizar o estadiamento. O Método de Kaplan-Meier foi utilizado no cálculo da curva de sobrevida global (SG) e os testes de Log Rank, Breslow e Tarone-Ware para comparação das curvas de sobrevida. Segundo o sistema de classificação TNM, 39,33% (35/89) dos animais obtiveram estadio I, 17,98% (16/89) estadio II, 8,99% (8/89) III, 13,48% (12/89) IV e 20,22% (18/89) V. A média da SG das cadelas foi de $611,494 \pm 35,017$ dias. O tempo médio de sobrevida dos animais que possuíam metástases (regionais ou à distância) foi menor em comparação aos animais que não possuíam nenhum tipo de metástase ($p=0,006$). No entanto, não houve diferença na SG entre as cadelas com estadio IV e V da doença ($p=0,062$). Também não foram observadas diferenças na SG entre cadelas com metástases à distância (em pulmão e órgãos abdominais) menores que 1,0 cm e maiores que 1,0 cm ($p=0,779$). Considerando somente metástases pulmonares, não houve diferença na SG entre cadelas com metástases pulmonares menores que 1,0 cm e maiores que 1,0 cm ($p=0,480$). Conclui-se que a presença de metástases (regionais ou à distância) em cadelas portadoras de tumores mamários malignos, determina pior prognóstico e influencia negativamente a sobrevida destes animais. Porém, tamanho das metástases à distância não influenciou na sobrevida de cadelas portadoras de neoplasias mamárias malignas.

Palavras-chave: Neoplasia mamária. Disseminação. Prognóstico. Canino. Tamanho. Estadio.

ABSTRACT

Mammary tumor is the type of tumor that occurs most frequently in uncastrated bitches. Most of the cases diagnosed are malignant neoplasms and half of these have metastatic features. Knowing that the presence of metastases is an important prognostic factor in bitches with breast neoplasms, the present study aimed to determine the clinical staging of bitches, attended at the Veterinary Hospital of the Federal University of Uberlândia (HV-UFU), carriers of malignant breast tumors and verify the influence of factors such as the presence of metastases (regional or remote); stage IV and V of the disease and size of distant metastases (pulmonary and / or abdominal) in the survival time of these animals. A total of 91 bitches were selected, which received veterinary medical attention at HV-UFU between January 2017 and October 2018. Staging was possible through the clinical records of the patients and results of the histopathological, radiographic and ultrasound examinations. The Kaplan-Meier method was used to calculate the curve of global survival (GS) and the Log Rank, Breslow and Tarone-Ware tests for comparison of survival curves. According to the TNM classification system, 39.33% (35/89) of the animals had stage I, 17.98% (16/89) stage II, 8.99% (8/89) III, 13.48% (12/89) IV and 20.22% (18/89) V. The mean of GS of bitches was 611.494 ± 35.017 days. The mean survival time of the animals that had metastases (regional or distant) was lower in comparison to the animals that had no type of metastasis ($p = 0.006$). However, there was no difference in GS between the stage IV and V bitches of the disease ($p = 0.062$). There were also no differences in GS between bitches with distant metastases (in lung and abdominal organs) less than 1.0 cm and greater than 1.0 cm ($p = 0.779$). Considering only pulmonary metastases, there was no difference in GS between bitches with lung metastases smaller than 1.0 cm and greater than 1.0 cm ($p = 0.480$). It is concluded that the presence of metastases (regional or distant) in bitches with malignant breast tumor determines a worse prognosis and negatively influences the survival of these animals. However, size of the distant metastases did not influence the survival of bitches with malignant mammary neoplasia.

Keywords: Mammary neoplasia. Dissemination. Prognostic. Canine. Size. Stage.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	REVISÃO DE LITERATURA	8
2.1	Carcinogênese	8
2.2	A glândula mamária das cadelas	8
2.3	Neoplasias mamárias em cadelas	9
2.4	Diagnóstico.....	12
2.5	Estadiamento de tumores.....	13
2.6	Fatores prognósticos	14
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	17
3.1	Seleção dos animais do estudo	17
3.2	Classificação histológica	17
3.3	Estadiamento	18
3.4	Agrupamento dos animais	18
3.5	Análise estatística	19
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	20
5	CONCLUSÃO	32
	REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Neoplasia no sentido literal da palavra quer dizer crescimento novo. Em consequência de alterações genéticas em fatores que regulam a multiplicação e a diferenciação de células, acontece uma proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, que origina uma massa tumoral (CULLEN; BREEN, 2017).

A neoplasia mamária é a que ocorre com maior frequência em cadelas e apresenta um risco elevado de mortalidade em consequência do surgimento de metástases secundárias. Compreende cerca de 50 a 70% dos tumores que acometem cães e 50% das massas apresentam característica de malignidade (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Os tumores mamários em cadelas demonstram particularidades de caráter epidemiológico, clínico, biológico e genético semelhantes às da espécie humana, servindo de modelo para estudo do câncer de mama em mulheres. A evolução clínica, faixa etária de aparecimento, presença de receptores de hormônios, hereditariedade, morfologia e órgãos alvos de metástases são algumas das características de similaridade entre as espécies (FELICIANO, 2010).

Fêmeas inteiras, castradas tardiamente, de meia idade a idosas, obesas no início da vida e algumas de raça pura e pequeno porte apresentam maior predisposição para desenvolvimento de tumores mamários (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017; REIS et al., 2010).

O exame físico geral e específico das glândulas mamárias, a realização de exames complementares como hemograma, bioquímico, ultrassonografia, radiografia, citologia e histologia permitem avaliação do estado de saúde geral da paciente, da presença ou não de metástases locais e à distância e a determinação do tipo de tumor avaliado. Dentre estes, o exame chave para diagnóstico de uma neoplasia é o histopatológico (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; DOLKA et al., 2018).

A prática de dividir tumores em estadios surgiu quando constatou-se que pessoas que apresentavam a doença espalhada, para além dos órgãos de origem, apresentavam menor sobrevida do que aquelas onde a doença era localizada (SOBIN et al., 2004). O estadiamento tumoral estabelece a extensão, disseminação e gravidade de uma neoplasia no corpo de um hospedeiro e possibilita o estabelecimento adequado de um plano terapêutico e o prognóstico para cada caso específico (BATSCHINSKI; TEDARDI, 2016; RODRIGUES; LUCAS, 2015).

O estadio I da doença representa prognóstico favorável, menores chances de recidiva e maior tempo de sobrevida, enquanto que o estadio V caracteriza-se por pior prognóstico, altas taxas de recidiva e menor tempo de sobrevida (ARAÚJO et al., 2015; FOALE; DEMETRIOU, 2010; GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017).

Considerando que as neoplasias mamárias são frequentes na rotina do HV-UFU, a sua importância para a espécie canina e que não há estudo avaliando tamanho de metástases à distância e sua relação com sobrevida, este estudo teve como objetivos determinar o estadiamento clínico de cadelas portadoras de neoplasias mamárias malignas e verificar a influência de fatores como a presença de metástases (regionais ou à distância), estadio IV e V da doença e tamanho de metástases à distância (pulmonares e/ou abdominais) no tempo de sobrevida destes animais.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Carcinogênese

A carcinogênese é um processo multifatorial, influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos, que determina o surgimento de um tumor. As condições extrínsecas são também denominadas de macroambientais e englobam carcinógenos químicos, radiações e agentes biológicos como vírus e bactérias. Os aspectos como o tipo de dieta, exposição hormonal, idade e predisposição genética são considerados microambientais ou intrínsecos (TEDARDI et al., 2016).

O processo de formação de uma massa tumoral é composto por quatro estágios: iniciação, promoção, progressão e conversão (SILVA, 2004). Inicialmente, uma única célula, de qualquer tecido do corpo, adquire fenótipo neoplásico através de alterações genéticas e epigenéticas e sua expansão clonal dá origem a uma massa de células idênticas. Devido à instabilidade genética o tumor se torna composto por uma população celular heterogênea e cada subclone se manifesta mais agressivo, com menor responsividade à terapia e maior propensão para metastizar (CULLEN; BREEN, 2017).

As alterações genéticas caracterizam-se por mutações na sequência do DNA, em genes específicos. Modificações epigenéticas são aquelas onde a expressão dos genes é alterada, sem que haja mutação (FUKUMASU et al., 2015).

2.2 A glândula mamária das cadelas

As glândulas mamárias são originadas de células sudoríparas modificadas do ectoderma e encontram-se incompletamente desenvolvidas ao nascimento. Quando o animal chega à puberdade e apresenta seu primeiro ciclo estral ocorrem mudanças morfológicas que dão início ao desenvolvimento das mamas que será completo apenas durante a gravidez (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017; OLIVEIRA, 2015).

Estrogênio e progesterona são mitógenos e atuam no desenvolvimento e expansão da glândula mamária por induzir a proliferação das células do epitélio. O hormônio do crescimento (GH) promove a multiplicação do tecido mamário e provoca um aumento na concentração do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1) outro agente

proliferativo de células mamárias. A prolactina gestacional é o hormônio responsável pela diferenciação das células em estruturas alveolares secretoras (OLIVEIRA, 2015; SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

A espécie canina possui cinco pares de glândulas mamárias dispostos lateralmente à linha média da região ventral do tórax à região inguinal. Os dois pares craniais são identificados como torácicos cranial e caudal (M1 e M2), abaixo destes se encontram os abdominais cranial e caudal (M3 e M4) e o último par é o inguinal (M5). Existem animais que apresentam apenas quatro ou ainda seis pares de mamas (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017).

As glândulas mamárias recebem suprimento sanguíneo principalmente pelas artérias torácicas interna, torácica lateral e artéria pudenda externa. As veias epigástricas superficiais cranial e caudal são responsáveis pela drenagem venosa da maior parte das glândulas. A linfa das glândulas M1 e M2 é drenada para os linfonodos axilares e, em raros casos, é drenada para os linfonodos axilares e esternais, simultaneamente. A linfa de M4 e M5 é drenada para os linfonodos inguinais superficiais e, ocasionalmente, a linfa de M4 é drenada para os linfonodos axilares e inguinal superficial, conjuntamente. A linfa das glândulas M3 é drenada para os linfonodos axilares ou pode se unir à drenagem de M4 para o linfonodo inguinal superficial, eventualmente, irá drenar somente para o linfonodo inguinal superficial. Em raros casos, a linfa das glândulas M3, é drenada para os linfonodos inguinal superficial e ilíaco medial, conjuntamente. (NOGUEIRA; CASTRO, 2017; PATSIKAS et al., 2006).

2.3 Neoplasias mamárias em cadelas

As neoplasias mamárias compreendem cerca de 50 a 70% dos tumores que acometem cães, sendo o tipo mais frequente nas fêmeas da espécie, principalmente aquelas de meia idade a idosas. Em contrapartida, machos manifestam risco de 1% ou menos de desenvolvimento desse tipo de tumor (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

A capacidade de crescimento da massa tumoral e a resistência do animal variam amplamente entre as cadelas acometidas. O surgimento de uma neoplasia na mama pode variar de poucos dias a alguns meses, visto que aqueles que evoluem em pouco tempo demonstram maior agressividade e pior prognóstico. A manifestação clínica da doença consiste em nódulos indolores, de tamanhos variados, firmes ou císticos.

Os tumores mamários podem ser classificados como benignos ou malignos, ao passo que uma massa inicialmente benigna pode transmutar para maligna e podem ser encontrados diferentes tipos neoplásicos em uma mesma cadeia mamária (OLIVEIRA, 2015).

Os tumores benignos progridem de forma lenta, são circunscritos e não aderidos aos tecidos adjacentes. As neoplasias malignas demonstram crescimento invasivo e, na maior parte das vezes, evoluem rapidamente, podendo atingir outras partes do corpo. Metástases à distância de tumores de mama se dão pela via linfática e hematogênica e ocorrem principalmente nos linfonodos regionais, pulmão, fígado, baço, entre outros (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Sinais de edemaciação, presença de úlceras de pele, linfadenopatia, aderência do nódulo a planos profundos e metástases à distância, geralmente estão associados a um quadro avançado da patologia (OLIVEIRA, 2015).

Aproximadamente 50% dos tumores de mama das cadelas apresentam características de malignidade, 66% das massas encontram-se em M4 e M5 por serem as mamas que possuem maior tamanho tecidual e 70% dos animais apresentam dois ou mais nódulos em uma única glândula ou que envolvam glândulas diferentes (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; QUEIROGA; LOPES, 2002).

Dentre os tumores malignos, metade apresentam fenótipo metastático. A evolução de uma neoplasia local para um tumor metastático é um processo complexo e conhecer os mecanismos envolvidos é fundamental para estabelecer controle sobre a doença. Entretanto, as informações são limitadas para prever se um tumor apresentará recidiva ou se poderá metastizar após a cirurgia (PHILIBERT et al., 2003).

Há uma série de fatores que contribuem para o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias, destacando-se idade, raça, exposição hormonal e em menor grau obesidade e tipo de dieta (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

Idade

A incidência de neoplasias mamárias em cães jovens é muito baixa ocorrendo comumente em cães com idade mais avançada, entre 7 e 13 anos (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017). Como cães de grande porte manifestam menor tempo de vida quando comparados aos de pequeno porte, naturalmente apresentam tumores em idades mais precoces (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Raça

Raças puras e de pequeno porte são mais acometidas por tumores mamários, particularmente Maltês, Yorkshire Terrier, Shih Tzu e Poodle (GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017). Contudo, algumas raças de maior porte como Pastor Alemão e Boxer também são relatadas com risco aumentado de desenvolvimento de tumor, além dos animais sem raça definida (SRD). A presença frequente de tumores em determinadas raças indica comprometimento hereditário e suscetibilidade genética dessa neoplasia (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Exposição Hormonal

Hormônios endógenos e exógenos estão entre os fatores indutores de carcinogênese. Estes promovem a proliferação celular com decorrentes mutações genéticas que dão origem às células neoplásicas. Progesterona, estrógeno, prolactina, andrógenos e ainda hormônios tireoidianos estão envolvidos na tumorigênese mamária (SILVA, 2004).

Os hormônios endógenos, estrógeno (E2) e progesterona (P4), participam da transformação maligna das células. A P4 atua na regulação de GH que estimula o crescimento do tecido mamário e a liberação de IGF-1 que é um potente mitogênico e pode causar o desenvolvimento anormal das glândulas mamárias (OLIVEIRA, 2015). A administração de E2 e P4 exógenos com finalidade contraceptiva em cadelas intensifica a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias mamárias. As fêmeas que recebem esse tratamento demonstram um risco 2,3 vezes maior de apresentarem tumores quando comparadas com cadelas que não são expostas, além de exibirem maior propensão de aparecimento de massas numa idade mais jovem (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

Com a realização da ovariosalpingohisterectomia (OSH) antes do primeiro cio o risco de manifestação de neoplasias mamárias reduz para 0,5%, aumentando para 8% e 26% após o primeiro e segundo ciclo estral, respectivamente. Após os quatro anos de idade a castração não demonstra benefícios (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Dieta e Obesidade

A ingestão exagerada de carne vermelha e a obesidade no início da vida de um animal são fatores responsáveis pelo aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias. O sobrepeso relaciona-se com elevados níveis de estrogênio sérico por provocar a redução das

globulinas ligadoras do hormônio e o tecido adiposo atua como fonte de produção de estrogênio pela atuação da aromatase (SORENMO; WORLEY; GOLDSCHMIDT, 2013).

2.4 Diagnóstico

O diagnóstico de neoplasias mamárias começa com um exame físico minucioso sendo que deve-se realizar a inspeção e palpação da paciente em estação e em decúbito lateral ou dorsal. É importante buscar por alterações sistêmicas, para além do aumento de volume mamário e, deve ser feita uma palpação cuidadosa de todas as glândulas e linfonodos em buscas de nódulos que não estejam visíveis (OLIVEIRA, 2015).

Solicitação de exames complementares como hemograma completo, bioquímico sérico e coagulograma são necessários para avaliar o estado de saúde geral da paciente e elaboração da terapêutica correta. O exame radiográfico do tórax (nas projeções lateral direita, lateral esquerda e ventrodorsal) é realizado para avaliar presença de metástases em pulmão e linfonodos esternais. A ultrassonografia da região abdominal também é utilizada para complementar o diagnóstico em busca de metástases à distância (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016; OLIVEIRA, 2015).

O exame ultrassonográfico da glândula mamária permite a visualização de lesões com menos de 5 milímetros de diâmetro, possibilita a diferenciação entre lesões císticas e sólidas a partir da avaliação da ecogenicidade das estruturas, observação das margens, bordas e parênquima adjacente, presença ou não de reforço acústico e se há evidência de calcificações. É possível também avaliar o grau de comprometimento dos linfonodos regionais e a vascularização local (FELICIANO, 2010; OLIVEIRA, 2017; SOUZA, 2012).

O diagnóstico definitivo de uma neoplasia é possível com a realização do exame histopatológico que pode ser realizado através da técnica incisional, onde somente um fragmento da neoplasia é retirado, ou pelo método excisional, onde retira-se toda a neoplasia. A localização, tipo e tamanho do tumor irão influenciar na escolha da técnica. O resultado possibilita a definição do tipo do tumor avaliado e seu prognóstico (AHLMANN; DE ALENCAR, 2018; REIS et al., 2010).

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) está cada vez mais sendo usada no diagnóstico pré-operatório de neoplasias mamárias de cadelas por se tratar de uma técnica simples, relativamente não invasiva, barata e que fornece resultados rápidos. É considerada de grande utilidade para pesquisa de metástases em linfonodos suspeitos. Entretanto, é um exame que necessita de profissionais habilitados para que todas as etapas do processo sejam

realizadas de forma correta, possibilitando um diagnóstico mais preciso (DOLKA et al., 2018; ZUCCARI; SANTANA; ROCHA, 2001).

2.5 Estadiamento de tumores

A divisão dos tumores em estádios surgiu com a constatação de que pessoas que apresentavam a doença localizada possuíam taxa de sobrevida maior do que aquelas em que a neoplasia havia se espalhado para além do órgão de origem (SOBIN et al., 2004).

O estadiamento se trata de um método criado para avaliar a extensão, infiltração e disseminação de um tumor no corpo da paciente, tendo como base a avaliação clínica, histopatológica e presença ou não de metástases regionais ou à distância. O estadiamento de uma neoplasia reflete a taxa de crescimento da mesma e sua relação com o hospedeiro (BATSCHINSKI; TEDARDI, 2016; SOBIN et al., 2004).

Segundo Owen (1980) o estadiamento de tumores animais tem como objetivos auxiliar o médico veterinário no planejamento do tratamento; indicar o prognóstico da doença; avaliar o tratamento; propiciar o intercâmbio de informações entre os centros de tratamento; contribuir para estudos de neoplasias animais; colaborar com informações comparativas da doença em humanos e animais.

O sistema TNM de estadiamento de tumores malignos surgiu com o intuito de atender a esses objetivos e se tornou uma ferramenta essencial de comunicação e de grande utilidade no estabelecimento do prognóstico e terapia. O sistema fundamenta-se na análise dos seguintes componentes: T- tumor primário; N- gânglios linfáticos regionais e M- metástases à distância (OWEN, 1980).

Segundo Rutteman (2001) considera-se para o tumor primário: T1, quando o tumor primário é menor que 3 cm; T2, entre 3 e 5 cm; T3, tumor maior que 5 cm; N0, ausência de metástases nos linfonodos regionais e N1, com metástase nos linfonodos regionais; M0, ausência de metástases à distância e M1, presença de metástases à distância. Após a caracterização da neoplasia é possível a atribuição do estadiamento ao qual pertence (Quadro 1).

Quadro 1. Estadiamento clínico de tumores

Estadio	Tumor primário	Linfonodos Regionais	Metástases à distância
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	Qualquer T	N1	M0
V	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: (OWEN, 1980 modificado por RUTTEMAN, 2001).

2.6 Fatores prognósticos

As características clínicas, biológicas e patológicas, intrínsecas à cada indivíduo e seu tumor, capazes de predizer a evolução clínica e a sobrevida do paciente, são denominadas de fatores prognósticos (FERREIRA et al., 2017). Os aspectos como o tamanho do tumor, presença de metástases em linfonodos ou à distância, tipo e grau histológico, presença de receptores hormonais, presença de marcadores imunohistoquímicos, entre outros, são utilizados na determinação do prognóstico (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Tamanho tumoral

Neoplasias menores que 3 centímetros demonstram melhor prognóstico em comparação a massas maiores (CAMPOS; LAVALLE, 2017). Cadelas com grandes massas tumorais (>5cm) apresentam pior prognóstico e menor tempo de sobrevida global (FERREIRA et al., 2017).

Receptores hormonais

Receptores de progesterona (PR) e receptores de estrógeno (ER) são encontrados associados em 72% das neoplasias e somente um tipo de receptor aparece em 20%. Massas que possuem ER e PR demonstram células bem diferenciadas e, conseqüente, melhor prognóstico. Conforme a relação ER/PR diminui ocorre também uma diminuição da diferenciação celular, associada com a progressão da enfermidade (FONSECA; DALECK, 2000).

Estado linfonodal

A presença de metástases em linfonodos regionais influencia negativamente o tempo de sobrevida. Quando outros linfonodos são acometidos, que não os regionais, caracteriza-se como metástases à distância, significando pior prognóstico e menor tempo de sobrevida (CAMPOS; LAVALLE, 2017).

Araújo et al. (2015) relataram que a presença de metástases de diâmetros superiores a 7,32 milímetros (macrometástases), em linfonodos, caracteriza um menor tempo de sobrevida quando comparado com animais com presença de micrometástases (0,2 a 2 mm).

Estadio clínico

Segundo Foale e Demetriou (2010) em um período de tempo de dois anos após excisão cirúrgica do tumor, as neoplasias em estadio I, II ou III demonstram taxa de recidiva de 19 a 24%, enquanto essa taxa aumenta para 90 a 97% nos estadio IV ou V.

Cadelas com estadio I possuem prognóstico favorável com maior tempo de sobrevida, enquanto o estadio V caracteriza-se por pior prognóstico e menor tempo de sobrevida (ARAÚJO et al., 2015).

Tipo e grau histológico

Em 2011 foi proposta por Goldschmidt e colaboradores uma nova classificação histológica como modificação da classificação anterior de 1999. Os tumores benignos apresentam um bom prognóstico, sendo os mais comumente encontrados os adenomas complexos, tumores benignos mistos e os adenomas simples (GOLDSCHMIDT et al., 2011; IM et al., 2014).

As neoplasias malignas mais frequentes são os carcinomas mistos, complexos e simples. Os carcinomas mistos são os menos agressivos e que possuem melhor prognóstico, seguidos pelos carcinomas complexos. Os carcinomas simples apresentam pior prognóstico comparados aos outros, sendo o carcinoma simples sólido o de maior malignidade (DAMASCENO et al., 2012; GOLDSCHMIDT et al. 2011; TAVASOLY et al., 2013).

A graduação histológica avalia os tumores de acordo com sua arquitetura e variação morfológica. Compreende três graus, o grau I se refere a massas bem diferenciadas, o grau II a massas moderadamente diferenciadas e o grau III a massas pouco diferenciadas. Dessa forma, quanto maior o grau histológico, menor o tempo de sobrevida global, maior a taxa de recidiva e de metastização (DAMASCENO et al., 2012; TAVASOLY, 2013).

Ulceração

É comprovada a relação entre presença de ulceração na superfície de tumores, maior malignidade tumoral, maior taxa de proliferação celular, menor tempo de sobrevida e pior prognóstico (QUEIROGA; LOPES, 2002).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Seleção dos animais do estudo

Foi realizado estudo retrospectivo, com seleção de cadelas portadoras de neoplasias mamárias, de variadas raças e idades, castradas ou não, que foram encaminhadas voluntariamente para atendimento clínico-cirúrgico no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV-UFU), no período de janeiro de 2017 a outubro de 2018.

Este projeto não foi analisado pela Comissão de Ética na Utilização de Animais (CEUA), pois não manipulou diretamente animais vivos com colheita de amostras, estando de acordo com a legislação Federal pertinente ao uso científico de animais.

Foram incluídas no estudo cadelas portadoras de tumores mamários malignos avaliadas clinicamente e submetidas a exame radiográfico de tórax e ultrassonográfico de cavidade abdominal para pesquisa de metástase pulmonar e abdominal, respectivamente. Após avaliação clínica e conforme recomendação médico veterinária, foram submetidas a tratamento cirúrgico pelas técnicas de mastectomia unilateral ou bilateral total, com retirada dos linfonodos regionais e fragmentos das massas tumorais foram encaminhados para diagnóstico histopatológico.

3.2 Classificação histológica

Os tumores mamários foram classificados histologicamente segundo Cassali et al. (2014) e o diagnóstico realizado em estudo duplo cego por dois patologistas. O grau histológico foi atribuído de acordo com o sistema Nottingham modificado por Elston e Ellis (1991). Os carcinomas inflamatórios, micropapilares, carcinossarcomas, e fibrossarcomas foram classificados como tipos especiais.

Foram avaliados os linfonodos drenantes das mamas com nódulos neoplásicos excisados durante o procedimento cirúrgico, de acordo com Macphail (2015). Quando a cadela possuía somente um nódulo neoplásico maligno, o mesmo era acompanhado do linfonodo drenante. Quando a cadela possuía mais de um nódulo neoplásico maligno, com tipos histológicos diferentes, foi considerado o tipo histológico mais agressivo, de acordo com Rasotto et al. (2017) e o nódulo era analisado juntamente com seu linfonodo drenante.

3.3 Estadiamento

As cadelas foram estadiadas de acordo com o sistema TNM (OWEN, 1980 modificado por RUTTEMAN, 2001). O tamanho dos tumores foi obtido por meio da mensuração dos nódulos mamários com paquímetro. Para verificação de presença de metástase em linfonodos foi realizada avaliação histopatológica de fragmentos de linfonodos regionais, coletados durante procedimento cirúrgico de mastectomia. Na avaliação de metástase à distância foram analisados exames ultrassonográficos de cavidade abdominal e radiográfico de tórax (posições ventrodorsal e laterolateral direito e/ou esquerdo).

A partir do estadiamento clínico foram selecionadas todas as cadelas com estadio V para aferição do tamanho de metástases pulmonares, através das imagens radiográficas, com auxílio do programa Clearcanvas[®]. Foram consideradas como metástases apenas nódulos bem delimitados. O tamanho das metástases abdominais foi obtido através dos laudos ultrassonográficos arquivados no setor.

3.4 Agrupamento dos animais

As cadelas foram divididas em grupos, de acordo com algumas características, para posterior comparação das curvas de sobrevida entre os grupos.

Dentro do Grupo A ficaram cadelas que não possuíam nenhum tipo de metástase e no Grupo B cadelas com presença de metástases (linfonodais ou à distância). Posteriormente, as cadelas pertencentes ao Grupo B foram divididas, segundo o tipo de metástase apresentada, em Grupo C (cadelas com metástases em linfonodo regional – estadio IV) e Grupo D (cadelas com metástases à distância – estadio V).

As cadelas pertencentes ao Grupo D foram agrupadas de acordo com o tamanho das metástases, analisando nódulos em pulmão e em órgãos abdominais e levando em consideração o nódulo de maior tamanho. Dentro do Grupo 1 ficaram cadelas com nódulos menores que 1,0 cm e no Grupo 2 cadelas com nódulos maiores que 1,0 cm.

Levando em consideração somente o tamanho dos nódulos pulmonares (desconsiderando nódulos em órgãos abdominais) os animais foram divididos em Grupo 3 para cadelas com nódulos pulmonares menores que 1,0 cm e Grupo 4 para cadelas com nódulos pulmonares maiores que 1,0 cm.

3.5 Análise estatística

A evolução clínica dos animais foi acompanhada por avaliação médico veterinária a cada 6 meses, quando possível. Na impossibilidade do animal ser submetido à avaliação clínica, a evolução da doença foi avaliada por meio de contato telefônico com os respectivos proprietários que concordaram, voluntariamente, em responder aos questionamentos sobre seu cão. Os questionamentos foram sobre o aparecimento de novos nódulos após a cirurgia, data do novo aparecimento, se o animal veio a óbito, data do óbito.

Para verificação da sobrevida das cadelas, foi considerado como dia zero a data em que foi realizado o procedimento cirúrgico. A sobrevida global (SG) foi definida como o período em dias desde a data do procedimento cirúrgico até a data da morte dos animais. O Método de Kaplan-Meier foi utilizado no cálculo da curva de SG, por meio do Software Statistics Base para Windows. Utilizou-se os testes de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) e Tarone-Ware para comparação das curvas de sobrevida em análise univariada. Foram considerados significantes valores de $p < 0,05$.

A comparação das curvas de sobrevida, utilizando os testes estatísticos, foi realizada entre os grupos A e B; C e D; 1 e 2; 3 e 4.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram selecionadas 91 cadelas que apresentaram nódulos em cadeia mamária, realizaram exames de imagem (ultrassonográfico e radiográfico) e procedimento cirúrgico de mastectomia uni ou bilateral, sendo os fragmentos dos tumores analisados histologicamente.

A média de idade dos animais estudados foi $9,34 \pm 2,32$ anos, variando de 4 a 16 anos, sendo a maioria animais idosos (58,24% - 53/91) com idade de 8 anos ou mais (Tabela 1). Goldschmidt, Peña e Zappulli (2017) também relataram maior frequência de tumores mamários em cadelas com idade avançada, com idade variando entre 7 e 13 anos. Assim como, Sorenmo e colaboradores (2013) verificaram neoplasias mamárias em cadelas com idade entre 9 e 11 anos.

A maioria das cadelas era sem raça definida (SRD) (41,75% - 38/91), 19,78% (18/91) da raça Poodle, 9,89% (9/91) Pinscher, 5,49% (5/91) Yorkshire e as outras raças somaram 23,09% (21/91) (Tabela 1), fato que pode ser associado a alta casuística de animais SRD atendidos na rotina do HV-UFU. De Nardi, Ferreira e Assunção (2016) descreveram que animais SRD possuíam risco aumentado de desenvolvimento de tumores em cadeia mamária. Porém, considerando que grande parte da população de cães no Brasil é mestiça, torna-se difícil definir a susceptibilidade de alguma raça específica (KAMIGUCHI; MOREIRA, 2015). Cães de raça pura, como Poodle, Yorkshire, Maltês e Shih Tzu são indicadas por Goldschmidt; Peña; Zappulli (2017) como as raças mais acometidas por neoplasias mamárias.

Quanto ao tamanho do tumor primário, a maioria dos animais (51,69% - 46/89) possuía tumores menores que três centímetros (Tabela 1) e duas cadelas não possuíam essa informação relatada na ficha clínica. Em seu estudo, Nunes (2015) encontrou 56% dos animais apresentando tumores menores que 3 centímetros, 23% entre 3-5 cm e 21% com massas maiores que 5 cm.

O tamanho dos tumores é um importante fator prognóstico, sendo que cadelas com tumores inferiores a três centímetros demonstraram melhor prognóstico quando comparadas a cadelas com tumores maiores que cinco centímetros, que apresentaram menor tempo de sobrevida global (CAMPOS; LAVALLE, 2017; FERREIRA et al., 2017).

Quanto a localização, 61,80% (55/89) apresentaram tumores em mais de uma glândula e 38,20% (34/89) apresentaram apenas uma glândula acometida. Duas cadelas não possuíam essa informação relatada na ficha clínica. As cadelas, no total, exibiram 188 nódulos neoplásicos, sendo que a maioria se encontravam nas glândulas abdominais caudais (28,72% - 54/188) e inguinais (32,98% - 62/188) (Tabela 1). Glândulas abdominais caudais e inguinais

são descritas por Misdorp (2002) e Queiroga; Lopes (2002) como as mais acometidas por nódulos neoplásicos por apresentarem maior quantidade de parênquima mamário. De Nardi, Ferreira e Assunção (2016) descreveram uma incidência de 70% de animais com massas em múltiplas glândulas.

O tipo histológico mais frequente foi o carcinoma em tumor misto, abrangendo 42,86% (39/91) dos tumores, seguido pelo carcinoma tubular (35,16% - 32/91) (Tabela 1) e cinco animais (5,49%) foram diagnosticados com tumores de tipos especiais (carcinoma inflamatório, micropapilar, carcinossarcoma e fibrossarcoma). O carcinoma em tumor misto foi relatado em vários estudos como o tipo de carcinoma mais frequente em cadelas (CASSALI, 2000; CAVALCANTI; CASSALI, 2006; RIBEIRO et al., 2009).

Quanto ao grau histológico, foram avaliados os carcinomas do tipo simples e carcinomas em tumor misto, totalizando 86 amostras. Destas, 56,98% (49/86) dos carcinomas receberam graduação I, 40,70% (35/86) graduação II e apenas 2,32% (2/86) graduação III. Tumores de baixo grau histológico estão associados a período livre de doença mais longo e com menor taxa de recorrência, quando comparados a tumores de alto grau (KARAYANNOPOULOU et al., 2005). Estudos relataram maior taxa de ocorrência de metástases em carcinomas mamários grau III, comparados aos de grau I e II (DIAS et al., 2016; DOLKA; KRÓL; SAPIERZYŃSKI, 2016; GUNDIM et al., 2016).

Quanto ao estadiamento, duas cadelas não puderam ser estadiadas pois não havia relato sobre o tamanho de seus tumores primários e estas também não apresentaram nenhum tipo de metástase. Do restante, segundo o Sistema de classificação TNM, 39,33% (35/89) obteve estadio I, 17,98% (16/89) estadio II, 8,99% (8/89) III, 13,48% (12/89) IV e 20,22% (18/89) V. Gundim et al. (2016) relataram frequência de 31,75% de cadelas com estadio I, 19,05% II, 19,05% III, 22,22% IV e 7,93% V.

Diversos estudos descrevem que quando mais alto o estadio, pior o prognóstico para a paciente. Sendo assim, o estadio I da doença representa prognóstico favorável, menores chances de recidiva e maior tempo de sobrevida, enquanto que o estadio V caracteriza-se por pior prognóstico, altas taxas de recidiva e menor tempo de sobrevida (ARAÚJO et al., 2015; FOALE; DEMETRIOU, 2010; GOLDSCHMIDT; PEÑA; ZAPPULLI, 2017).

Tabela 1 - Variáveis clinicopatológicas associadas as cadelas portadoras de carcinomas mamários.

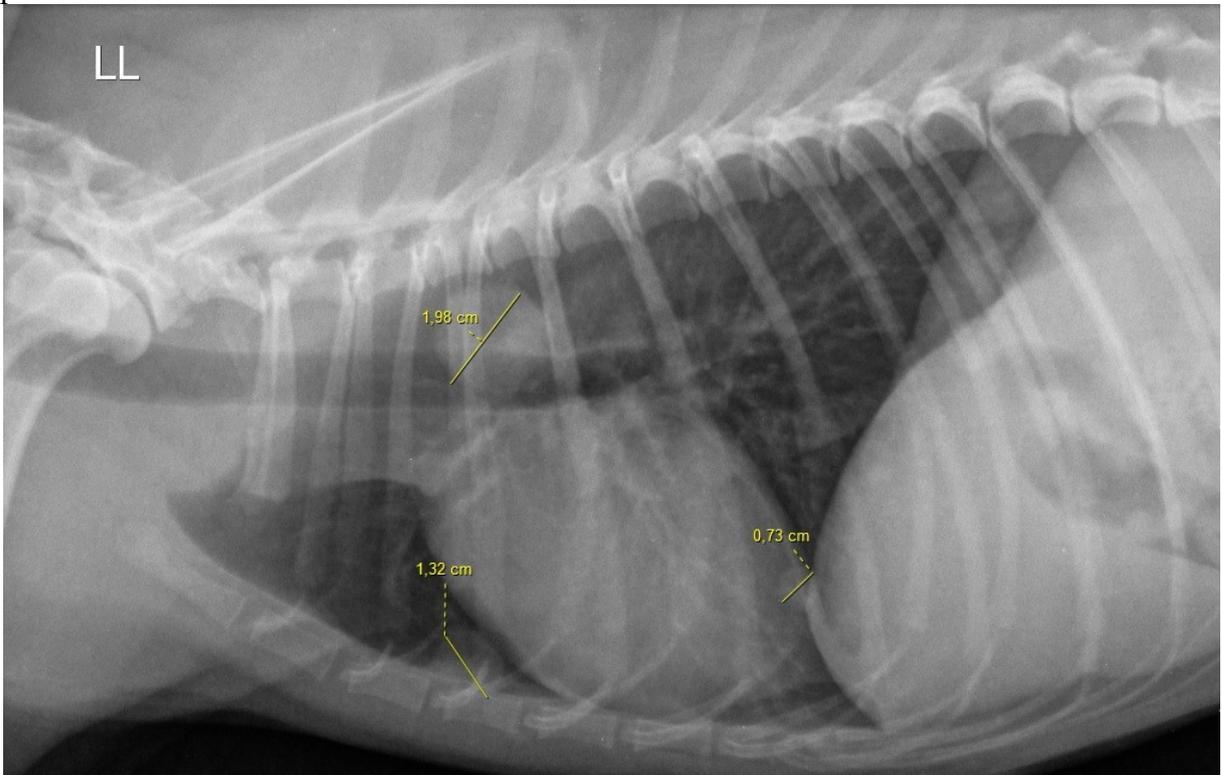
Características	n (%)
Idade	
< 8 anos	20 (21,98%)
≥ 8 anos	53 (58,24%)
Não informado	18 (19,78%)
Raça	
SRD	38 (41,75%)
Poodle	18 (19,78%)
Pinscher	9 (9,89%)
Yorkshire	5 (5,49%)
Cocker	4 (4,40%)
Shih Tzu	4 (4,40%)
Pit Bull	3 (3,30%)
Basset	2 (2,20%)
Outras	8 (8,79%)
Tamanho tumoral	
T1 (< 3 cm)	46 (51,69%)
T2 (3 a 5 cm)	23 (25,84%)
T3 (> 5 cm)	20 (22,47%)
Localização	
Inguinal	62 (32,98%)
Abdominal caudal	54 (28,72%)
Abdominal cranial	35 (18,62%)
Torácica caudal	27(14,36%)
Torácica cranial	10 (5,32%)
Tipo Histológico	
Carcinoma em tumor misto	39 (42,86%)
Carcinoma tubular	32 (35,16%)
Carcinoma papilar	10 (10,99%)
Carcinoma sólido	5 (5,49%)
Carcinoma inflamatório	2 (2,20%)
Carcinoma micropapilar	1 (1,10%)
Carcinossarcoma	1 (1,10%)
Fibrossarcoma	1 (1,10%)
Grau histológico	
I	49 (56,98%)
II	35 (40,70%)
III	2 (2,32%)
TNM	
I	35 (39,33%)
II	16 (17,98%)
III	8 (8,99%)
IV	12 (13,48%)
V	18 (20,22%)

Quanto ao estadio V, 33,33% (6/18) das cadelas apresentaram metástases localizadas somente no pulmão, 38,89% (7/18) somente em baço, 22,22% (4/18) em pulmão e baço, concomitantemente, e 5,56% (1/18) em pulmão e fígado, simultaneamente. Do total de animais que apresentaram metástases à distância (n=18), apenas duas (11,11% - 2/18) cadelas possuíam metástases também em linfonodos regionais. Metástases à distância de tumores de mama se dão pela via linfática e hematogênica e ocorrem principalmente nos linfonodos regionais, pulmão, fígado, baço, entre outros (DE NARDI; FERREIRA; ASSUNÇÃO, 2016).

Simon et al. (2006) encontraram 58,06% de cadelas com metástases no pulmão, 16,13% em fígado e 12,90% em baço, além de outros sítios com menor ocorrência como ossos e sistema nervoso central, sendo que 22,58% das cadelas também apresentaram metástases em mais de um órgão concomitantemente.

Do total de cadelas que apresentaram metástase em pulmão (considerando aquelas que apresentaram também em órgãos abdominais), 27,27% (3/11) apresentaram dois ou mais nódulos visualizados na radiografia (Figura 1) e 72,72% (8/11) apresentaram um único nódulo. Por outro lado, Lang et al. (1986) e Miles et al. (1990) relataram maior porcentual de cadelas com múltiplos nódulos metastáticos do que apresentações em nódulos únicos. Também em mulheres, Miranda et al. (2012) relataram que múltiplos nódulos foram achados comuns em metástase pulmonar de câncer de mama, quando da avaliação por tomografia computadorizada *multislice*, diferente do observado em cadelas no presente estudo.

Figura 1 – Radiografia torácica lateral esquerda, de cadela portadora de neoplasia mamária maligna, 11 anos de idade, raça Poodle, evidenciando três estruturas arredondadas, radiopacas, bem delimitadas, medindo 1,98, 1,32 e 0,73 cm de diâmetro em campos pulmonares.



Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

Younes et al. (1998) estudando pacientes submetidos a ressecção pulmonar de nódulos suspeitos de metástases pulmonares de diversos tipos de câncer, verificaram que a carga

tumoral (número de nódulos pulmonares) apresenta papel controverso na determinação da sobrevida dos pacientes submetidos à ressecção de lesões pulmonares. Estes autores atribuem esta controvérsia à imprecisão diagnóstica dos métodos radiológicos disponíveis e à irrelevância do número de nódulos radiologicamente detectados no período pré-operatório, tendo em vista o grande número de nódulos histologicamente benignos quando ressecados, e que obviamente não participariam na determinação do prognóstico, da sobrevida ou da incidência de recidiva tumoral.

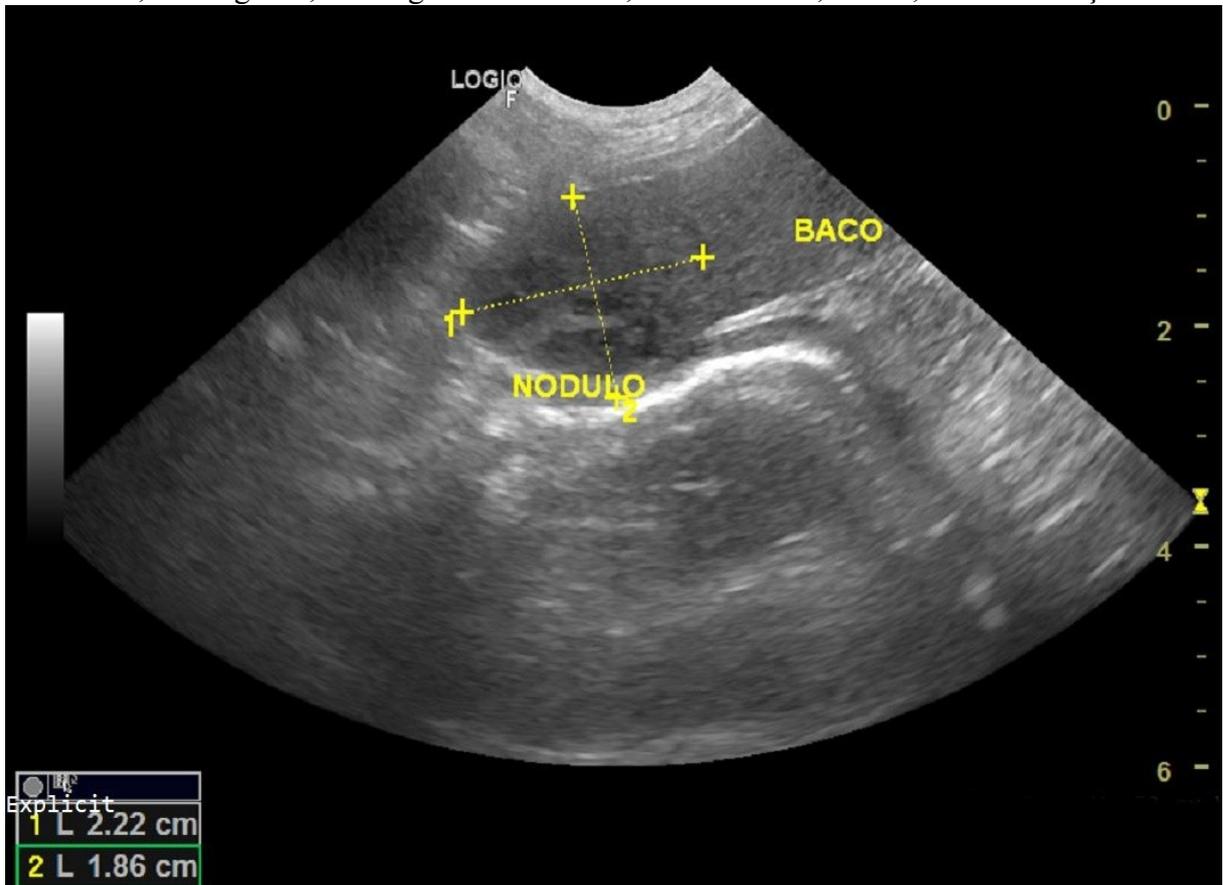
Um total de 17 nódulos foram visualizados nos exames radiográficos e a média de tamanho das massas pulmonares foi de $1,22 \pm 0,47$ cm, variando de 0,58 a 1,99 cm. Nódulos ou formações bem delimitadas (padrão intersticial estruturado) são os achados radiográficos mais comuns da doença pulmonar metastática. Entretanto, outros achados, como padrão intersticial não estruturado e alveolar difuso, também caracterizam a doença (HAMMER et al. 1993; NEMANIC; LONDON; WISNER, 2006; TIEMESSEN, 1989). Em mulheres, lesões metastáticas pulmonares são esféricas ou ovóides, variam em tamanho, são nitidamente marginalizados e estão localizados principalmente na periferia do pulmão (CONNOLLY; ERASMUS; PATZ, 1999).

Tiemessen (1989) relatou visualização de nódulos pulmonares em radiografias a partir de 0,5 cm e 65% de sensibilidade do exame. Thrall (2014) sugere um limiar de 0,7 a 0,9 cm para detecção radiográfica de nódulos. Este autor relata ainda que deve ser considerado como diagnóstico diferencial destes nódulos tumor primário ou formações de nódulos resultante de inflamações e, em consequência disto, indica que o diagnóstico definitivo não deve ser realizado com base somente na aparência radiográfica.

Nemanic, London e Wisner (2006) e Otoni et al. (2010) relataram maior sensibilidade em exames de tomografia computadorizada em comparação com exames radiográficos na detecção de nódulos pulmonares em cadelas com carcinomas mamários. Nemanic; London; Wisner (2006) ainda verificaram a maior acurácia nas imagens de tomografia com a visualização de nódulos de 0,1 cm.

A apresentação das metástases em órgãos abdominais se deu em forma de nódulo único, sendo a média de tamanho das massas encontradas no baço de $1,34 \pm 0,79$ cm, variando de 0,48 a 2,99 cm (Figura 2). Uma única cadela apresentou metástase em fígado, sendo que a massa encontrada foi de 3,36 cm.

Figura 2 – Imagem de exame ultrassonográfico abdominal, de cadela portadora de neoplasia mamária maligna, 13 anos de idade, raça Poodle, evidenciando estrutura arredondada, bem delimitada, heterogênea, de ecogenicidade mista, medindo de 2,22 X 1,86 cm em baço.



Fonte: Setor de Diagnóstico por Imagem do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia.

Nyland e Mattoon (2004) relatou que lesões focais em fígado e baço podem apresentar características ultrassonográficas semelhantes em diversas patologias. Os diagnósticos diferenciais incluem hematomas, abscessos, necrose e hiperplasia nodular, sendo esse último, muito frequente em animais idosos. O mesmo autor indica realização de biópsia ou aspiração percutânea com agulha fina com posterior cultura e/ou exame citopatológico para um diagnóstico definitivo preciso.

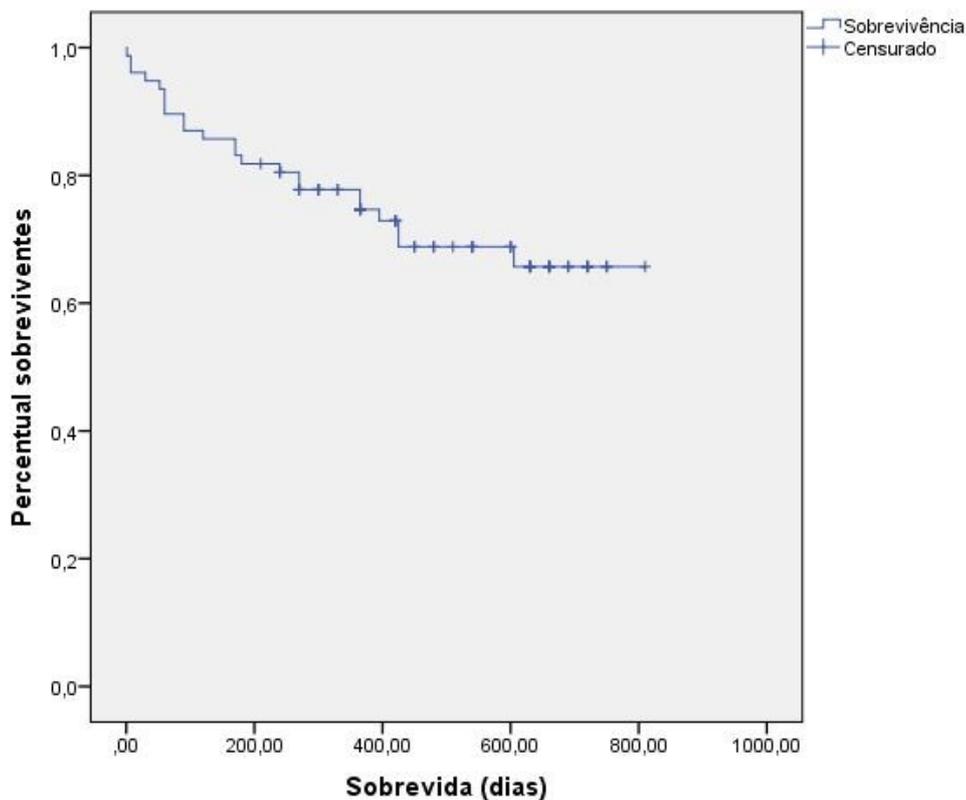
Do total de cadelas estudadas (n=91), foi possível obter informação quanto a progressão da doença de 84,62% (77/91), sendo as demais (15,38% - 14/91) excluídas das análises estatísticas relacionadas ao tempo de sobrevivência.

Por se tratar de um estudo retrospectivo e devido a falta de arquivamento de exames radiográficos em períodos anteriores ao ano de 2017 no HV-UFU, foi possível o acompanhamento de 15 animais (19,48% - 15/77) por um período de 2 anos ou mais, 50 (64,94% - 50/77) por um período de 1 a 2 anos e 12 cadelas (15,58% - 12/77) foram

acompanhadas por um período inferior a 1 ano. O menor tempo de acompanhamento foi por 7 meses (210 dias). O tempo de acompanhamento médio foi de 540,779 dias (18 meses).

A média da sobrevida global (SG) das 77 cadelas acompanhadas foi de $611,494 \pm 35,017$ dias (Figura 3) e 23 cadelas vieram a óbito durante o período do estudo (29,87% - 23/77), com 54 (70,13% - 54/77) permanecendo vivas. As cadelas estudadas não atingiram mediana de sobrevivência. Chang et al. (2005) relataram tempo médio de sobrevida de $14,2 \pm 8,8$ meses (426 dias \pm 264 dias) em cadelas com tumores mamários malignos, variando de 1 a 24 meses (30 – 720 dias).

Figura 3 – Curva de sobrevida global Kaplan-Meier de cadelas portadoras de tumores mamários malignos (n=77). Tempo médio de sobrevida de $611,494 \pm 35,017$ dias. As cadelas não atingiram mediana de sobrevivência.



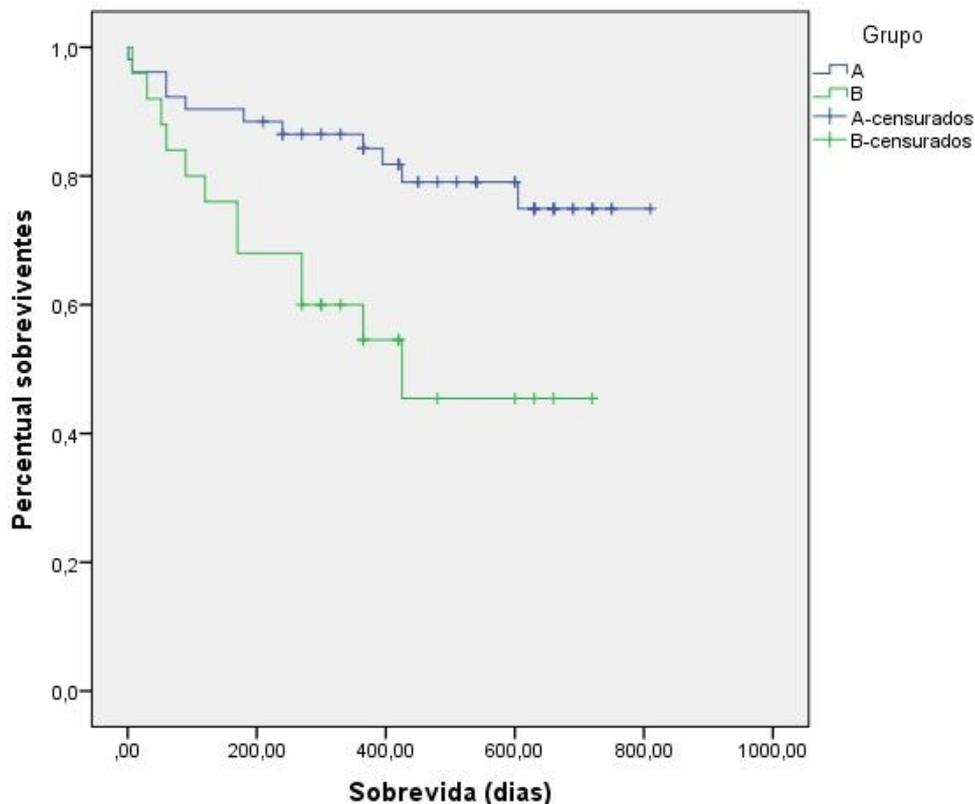
As cadelas foram divididas em dois grupos de acordo com presença ou não de metástases (regionais e à distância). Grupo A (animais sem metástase), com 52 animais (67,53% - 52/77), com tempo médio de sobrevida de $673,802 \pm 37,139$ dias e óbito de 11 animais (21,15% - 11/52). As cadelas do Grupo A não atingiram mediana de sobrevivência. Grupo B (animais com metástase regional ou à distância), com 25 cadelas (32,47% - 25/77), demonstrando tempo médio de sobrevida de $435,378 \pm 59,726$ dias, mediana de 425 dias e óbito de 12 animais (48% - 12/25). A média de sobrevida dos animais que possuíam

metástases (regionais ou à distância) foi menor comparada aos que não possuíam (Log Rank $p=0,006$, Breslow $p=0,007$ e Tarone-Ware $p=0,006$) (Figura 4).

Yamagami et al. (1996) e Kurzman; Gilbertson (1986) descreveram em seus estudos que animais diagnosticados com tumores de mama sem a presença de metástases, em qualquer sítio, possuem tempo de sobrevida maior comparados aos animais que possuem metástases regionais ou à distância.

Animais com metástases linfonodais regionais exibem uma diminuição significativa na expectativa de sobrevida em comparação com indivíduos que tiveram resultados negativos para metástase linfonodal. Além disso, a presença de metástase à distância leva a pior prognóstico em comparação com as fêmeas que se apresentam apenas com metástases em linfonodos regionais (SORENMO, 2003).

Figura 4 – Curvas de sobrevida Kaplan-Meier de cadelas com tumores mamários malignos sem metástases (Grupo A) e com presença de metástases (regionais e à distância) (Grupo B). Tempo médio de sobrevida Grupo A $673,802 \pm 37,139$ dias, sendo que as cadelas deste grupo não atingiram mediana de sobrevivência. Tempo médio de sobrevida do Grupo B $435,378 \pm 59,726$ dias e mediana de 425 dias.

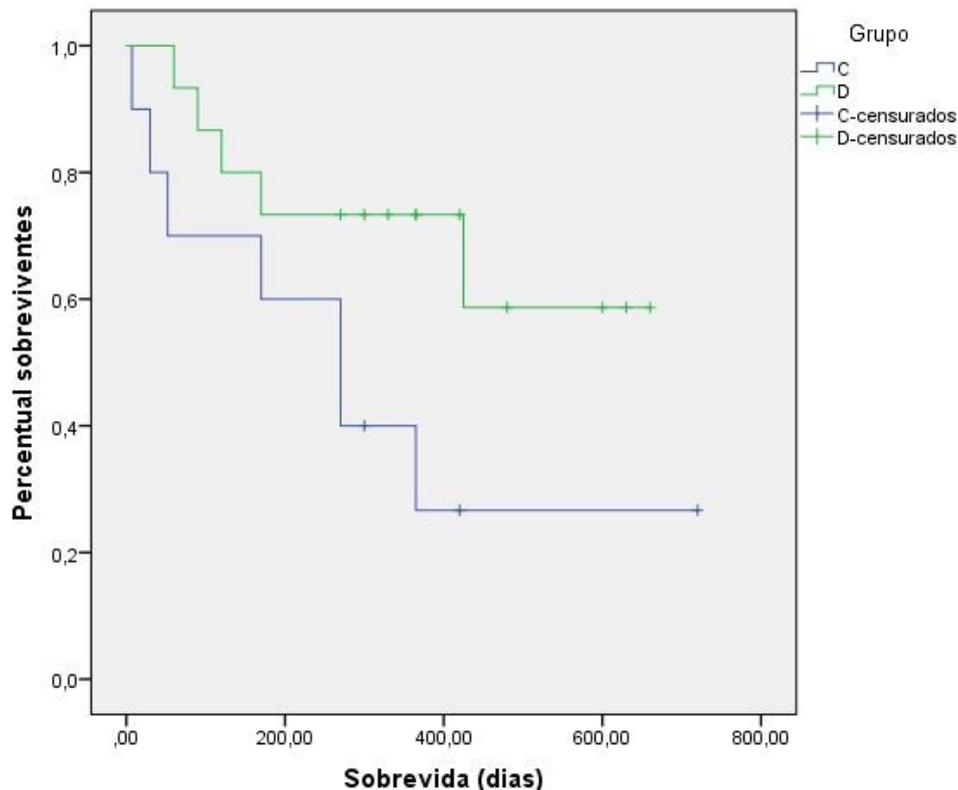


Dentro do Grupo B, os animais foram divididos segundo o tipo de metástase que apresentavam. Grupo C (cadelas com metástase regional – estágio IV) com 10 animais (40% -

10/25), com tempo médio de sobrevida de $320,567 \pm 86,493$ dias, mediana de 270 dias e óbito de 7 animais (70% - 7/10). Grupo D (cadelas com metástase à distância – estadio V) com 15 animais (60% - 15/25), com tempo médio de sobrevida de $478,867 \pm 65,408$ dias e óbito de 5 animais (33,33% - 5/15). As cadelas do Grupo D não atingiram mediana de sobrevivência. Não houve diferença na sobrevivência dos animais, relacionada ao estadio, segundo os testes estatísticos aplicados (Log Rank $p=0,062$; Breslow $p=0,068$ e Tarone-Ware $p=0,063$) (Figura 5).

Yamagami et al. (1996) e Nunes (2015) demonstraram que o tempo de sobrevida dos animais com estadio IV foi maior que a sobrevida de cadelas com estadio V. Chang et al. (2015) relatou sobrevida de 6 meses (180 dias) para cadelas em estadio IV e V.

Figura 5 – Curvas de sobrevida Kaplan-Meier de cadelas com tumores mamários malignos com estadio IV (Grupo C) e estadio V (Grupo D). Grupo D tempo médio de sobrevida de $478,867 \pm 65,408$ dias, sendo que as cadelas deste grupo não atingiram mediana de sobrevivência. Grupo C tempo médio de sobrevida de $320,567 \pm 86,493$ dias e mediana de 270 dias.



Todas as metástases em linfonodos regionais foram confirmadas no exame histopatológico. Em contrapartida, não foram realizados exames complementares para confirmação do diagnóstico de neoplasias metastáticas pulmonares e abdominais em nosso

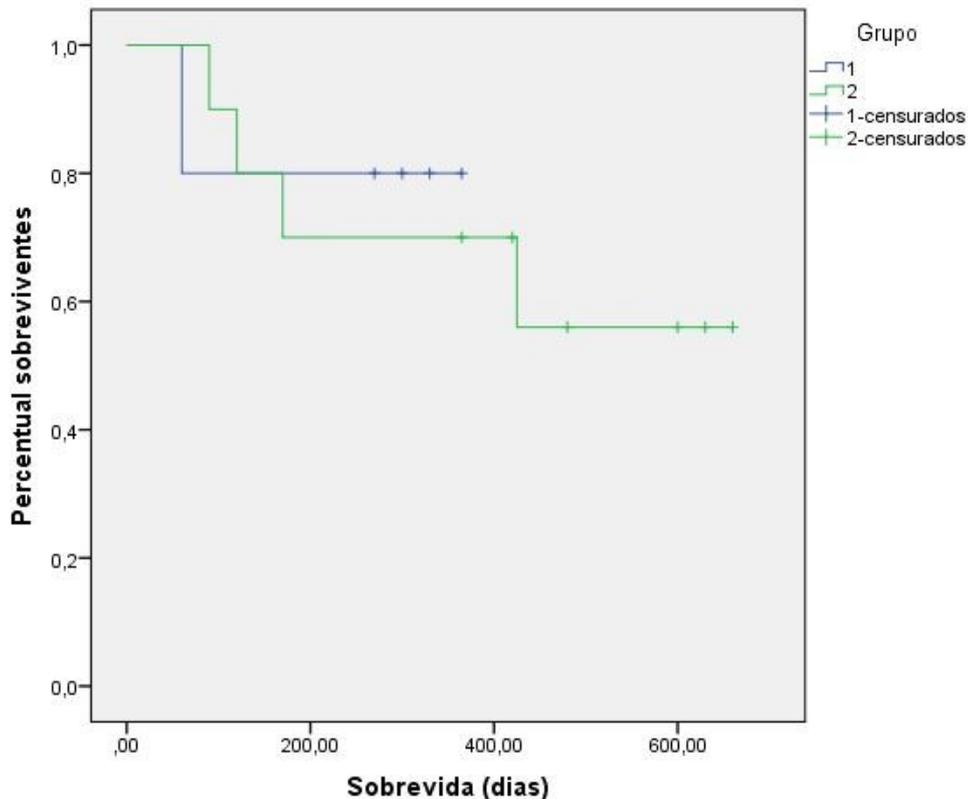
estudo, o que pode ter superestimado este dado. Na ausência de metástases (linfonodais ou à distância) outros fatores são analisados para determinação do prognóstico das pacientes. A maioria das cadelas deste estudo possuíam tumores primários menores que três centímetros (51,69%) e neoplasias com graduação I (56,98%). Estas características estão associadas a melhor prognóstico e tempo de sobrevivência maior em comparação com animais que apresentam metástases de qualquer tipo. A falta de arquivamento dos exames radiográficos nos anos anteriores a 2017 no HV-UFU impossibilitou uma amostragem maior de cadelas no estudo, fato que provavelmente também influenciou nos resultados.

O desenvolvimento de nódulo pulmonar solitário em mulheres previamente tratadas para câncer de mama pode não representar metástases e a confirmação histológica é necessária para o estadiamento e estabelecimento de tratamento (JUNG et al., 2004). Casey et al. (1984) relataram que 52% dos pacientes com câncer de mama que apresentavam nódulo pulmonar solitário tinham câncer primário de pulmão, 43% tinham câncer de mama metastático e 5% tinham lesões benignas.

Younes et al. (1998) estudando pacientes submetidos a ressecção pulmonar de nódulos suspeitos de metástases pulmonares de diversos tipos de câncer, verificaram que 18,7% dos nódulos pulmonares não eram neoplasias.

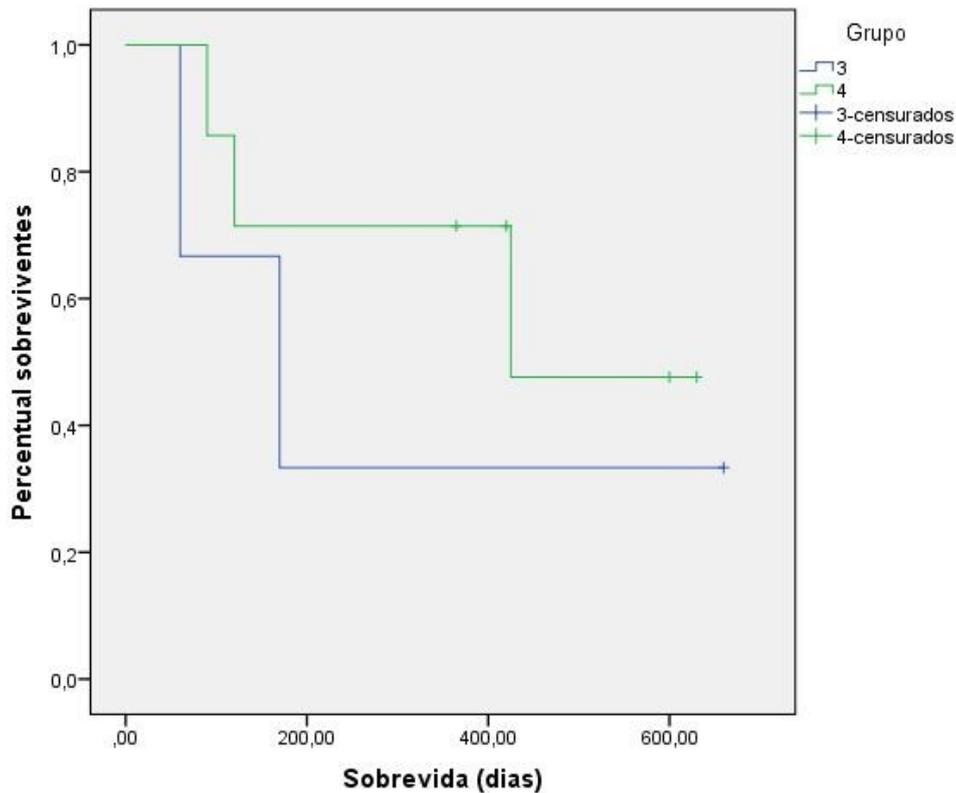
Dentro do Grupo D, as cadelas foram divididas segundo o tamanho de suas metástases à distância (analisando nódulos em pulmão e em órgãos abdominais e levando em consideração o nódulo de maior tamanho). Grupo 1 (cadelas com nódulos menores de 1,0 cm) com 5 animais (33,33% - 5/15), com média de sobrevivência de $304,000 \pm 54,560$ dias e óbito de 1 animal (20% - 1/5). Grupo 2 (cadelas com nódulos maiores que 1,0 cm) com 10 animais (66,67% - 10/15), com média de sobrevivência de $467,100 \pm 76,587$ dias e óbito de 4 animais (40% - 4/10). As cadelas dos Grupos 1 e 2 não atingiram mediana de sobrevivência. Não houve diferença na sobrevivência dos animais, relacionada ao tamanho de suas metástases à distância (pulmonares e abdominais), segundo os testes estatísticos aplicados (Log Rank $p=0,779$; Breslow $p=0,874$ e Tarone-Ware $p=0,826$) (Figura 6).

Figura 6 – Curvas de sobrevida de cadelas com tumores mamários malignos com metástases à distância (pulmonar e abdominal) de acordo com o tamanho da metástase. Grupo 1 (cadelas com metástases à distância de tamanho inferior a 1,0 cm, n=5) tempo médio de sobrevida de $304,000 \pm 54,560$ dias. Grupo 2 (cadelas com metástases à distância de tamanho superior a 1,0 cm, n=10) tempo médio de sobrevida de $467,100 \pm 76,587$ dias. Os animais de ambos os grupos não atingiram mediana de sobrevivência.



As cadelas ainda foram divididas em dois grupos de acordo com o tamanho dos nódulos pulmonares metastáticos, desconsiderando nódulos em órgãos abdominais. Grupo 3 (cadelas com metástases pulmonares menores que 1,0 cm) com 3 animais (30% - 3/10), com média de sobrevivência de $296,667 \pm 150,579$ dias, mediana de 170 dias e óbito de 2 animais (66,67% - 2/3). Grupo 4 (cadelas com metástases pulmonares maiores que 1,0 cm) com 7 animais (70% - 7/10), com média de sobrevivência de $431,190 \pm 87,621$ dias, mediana de 425 dias e óbito de 3 animais (42,86% - 3/7). Não houve diferença entre a sobrevivência dos animais, segundo o tamanho de suas metástases pulmonares (Log Rank $p=0,480$; Breslow $p=0,366$ e Tarone-Ware $p=0,410$) (Figura 7).

Figura 7 – Curvas de sobrevida Kaplan-Meier de cadelas com tumores mamários malignos de acordo com o tamanho das metástases pulmonares. Grupo 4 (cadela com metástases pulmonares maiores que 1,0 cm, n=7) tempo médio de sobrevida de $431,190 \pm 87,621$ dias e mediana de 425 dias. Grupo 3 (cadela com metástases pulmonares menores que 1,0 cm, n=3) tempo médio de sobrevida de $296,667 \pm 150,579$ dias e mediana de 170 dias.



Não há, até o momento, estudos avaliando sobrevida relacionada ao tamanho de metástases à distância em cadelas portadoras de tumores mamários malignos. Younes et al. (1998) avaliaram alguns parâmetros que, direta ou indiretamente, poderiam fornecer dados para inferir a carga tumoral presente em seres humanos com metástases pulmonares, tais como número de nódulos pulmonares pré-operatórios; lateralidade das lesões (uni ou bilaterais); número de nódulos malignos ressecados e tamanho do maior nódulo ressecado. Estatisticamente somente o número de nódulos malignos ressecados influenciou significativamente a sobrevida dos pacientes em análise multivariada. Este resultado enfatiza a necessidade de se determinar com exatidão a natureza da lesão que está sendo avaliada e não se limitar à análise da imagem desta lesão para tomar uma decisão terapêutica definitiva.

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que a presença de metástases (regionais ou à distância) em cadelas portadoras de tumores mamários malignos, determina pior prognóstico e influencia negativamente a sobrevida destes animais.

A avaliação de metástases à distância deve ser acompanhada de exames complementares para confirmação do diagnóstico de neoplasias metastáticas pulmonares e abdominais, pois a baixa acurácia dos exames de imagem avaliados neste estudo contribuiu para que as cadelas em estadio IV tivessem menor sobrevida que as cadelas em estadio V.

Neste estudo, o tamanho das metástases à distância não influenciou na sobrevida de cadelas portadoras de neoplasias mamárias malignas. Novos estudos com um grupo amostral maior e utilização de meios diagnósticos mais precisos são necessários para melhor avaliação da influência desta variável.

REFERÊNCIAS

- AHLMANN, P. K.; DE ALENCAR, C. L. M. Estudo retrospectivo em oncologia veterinária, realizando a caracterização de diferentes tipos de tumores na clínica de caninos e felinos. In: **Anais do Congresso Nacional de Medicina Veterinária FAG**. v. 2, n. 1, 2018.
- ARAÚJO, M. R. D. et al. Quantitation of the regional lymph node metastatic burden and prognosis in malignant mammary tumors of dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 29, n. 5, p. 1360-1367, 2015.
- BATSCHINSKI, K.; TEDARDI, M.V. Estadiamento Clínico das Neoplasias. In: DALECK, C.R. e DE NARDI, A. B. **Oncologia em Cães e Gatos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 4, p. 98-111.
- CAMPOS, C. B. D.; LAVALLE, G. E. Exame clínico. In: CASSALI, G. D. **Patologia Mamária canina do Diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017, cap. 13, p. 151-159.
- CASEY, J. J. et al. The solitary pulmonary nodule in the patient with breast cancer. **Surgery**, v. 96, n. 4, p. 801-805, 1984.
- CASSALI, G. D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors – 2013. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 7, n. 2, p. 38 – 69, 2014.
- CASSALI, G. D. **Estudo morfológico, imuno-histoquímico e citométrico de tumores mamários da cadela – Aspectos comparativos com neoplasia da mama humana**. 2000. 80f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte-MG, 2000.
- CAVALCANTI, M. F.; CASSALI, G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. **Revista Clínica Veterinária**, v. 61, p. 56-63, 2006.
- CHANG, S. C. et al. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998–2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 10, p. 1625-1629, 2005.
- CONNOLLY JR, J. E.; ERASMUS, J. J.; PATZ JR, E. F. Thoracic manifestations of breast carcinoma: metastatic disease and complications of treatment. **Clinical radiology**, v. 54, n. 8, p. 487-494, 1999.
- CULLEN, J. M.; BREEN, M. An overview of molecular cancer pathogenesis, prognosis, and diagnosis. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Ames : John Wiley & Sons, 2017, cap. 1, p. 1-26.
- DAMASCENO, K. A. et al. Versican expression in canine carcinomas in benign mixed tumours: is there an association with clinical pathological factors, invasion and overall survival?. **BMC veterinary research**, v. 8, n. 1, p. 195, 2012.

DE NARDI, A. B.; FERREIRA, T. M. M. R.; ASSUNÇÃO, K. A. Neoplasias mamárias. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 40, p. 726-756.

DIAS, M. L. DE M. et al. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 36, n. 3, p. 181–186, mar. 2016.

DOLKA, I. et al. Diagnostic efficacy of smear cytology and Robinson’s cytological grading of canine mammary tumors with respect to histopathology, cytomorphometry, metastases and overall survival. **PLoS one**, v. 13, n. 1, p. e0191595, 2018.

DOLKA, I.; KRÓL, M.; SAPIERZYŃSKI, R. Evaluation of apoptosis-associated protein (Bcl-2, Bax, cleaved caspase-3 and p53) expression in canine mammary tumors: An immunohistochemical and prognostic study. **Research in Veterinary Science**, v. 105, p. 124–133, abr. 2016.

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

FELICIANO, M. A. R. **Ultrassonografia convencional e modo Doppler em cores e Power na avaliação da neoplasia mamárias em cadelas**. 50f. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Jaboticabal, 2010.

FERREIRA, E. et al. Marcadores prognósticos e preditivos no câncer de mama. In: CASSALI, G. D. **Patologia Mamária canina do Diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017, cap. 12, p. 141-149.

FOALE, R. D.; DEMETRIOU, J. Saunders Solutions in Veterinary Practice: **Small Animal Oncology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2010.

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

FUKUMASU, H. et al. Patologia molecular das neoplasias. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1. ed, Rio de Janeiro, Roca 2015. Cap. 52, p. 1159-1175.

GOLDSCHMIDT, M. et al. Classification and grading of canine mammary tumors. **Veterinary pathology**, v. 48, n. 1, p. 117-131, 2011.

GOLDSCHMIDT, M. H.; PEÑA, L.; ZAPPULI, V. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5 ed. Ames : John Wiley & Sons, 2017, cap. 17, p. 723- 765.

GUNDIM, L. F. et al. Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. **Canadian Journal of Veterinary Research**, v. 80, n. 4, p. 318-322, 2016.

HAMMER, A. S.; BAILEY, M. Q.; SAGARTZ, J. E. Retrospective assessment of thoracic radiographic findings in metastatic canine hemangiosarcoma. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 34, n.4, p. 235-238, 1993.

IM, K. S. et al. Analysis of a new histological and molecular-based classification of canine mammary neoplasia. **Veterinary Pathology**, v. 51, n. 3, p. 549-559, 2014.

JUNG, Jung Im et al. Thoracic manifestations of breast cancer and its therapy. **Radiographics**, v. 24, n. 5, p. 1269-1285, 2004.

KAMIGUCHI, E.; MOREIRA. Mammary Neoplasms in Female Dogs: Identification of Cytopathological Criteria for Malignancy. **Journal of Cytology & Histology**, v. 07, n. 01, 2015.

KARAYANNOPOULOU, M. et al. Histological grading and prognosis in dogs with mammary carcinomas: application of a human grading method. **Journal of Comparative Pathology**, v. 133, n. 4, p. 246–252, nov. 2005.

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

LANG, J. et al. Sensitivity of radiographic detection of lung metastases in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 27, n. 3, p. 74-78, 1986.

MACPHAIL, C. M. Cirurgia dos sistemas reprodutivos e genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de Pequenos Animais**, 4. ed. Elsevier Brasil, 2015. Cap. 27, p. 809-814.

MILES, K. G. et al. A retrospective evaluation of the radiographic evidence of pulmonary metastatic disease on initial presentation in the dog. **Veterinary Radiology**, v. 31, n. 2, p. 79-82, 1990.

MIRANDA, C. M. N. R. et al. A tomografia computadorizada multislice é ferramenta importante para o estadiamento e seguimento do câncer de mama. **Radiol Bras**, v. 45, n. 2, p. 105-112, 2012.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4ed. Iowa State, University of California. 2002, p. 575-606.

NEMANIC, S.; LONDON, C. A.; WISNER, E. R. Comparison of thoracic radiographs and single breath-hold helical CT for detection of pulmonary nodules in dogs with metastatic neoplasia. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 20, n. 3, p. 508-515, 2006.

NOGUEIRA, J. C.; CASTRO, A. C. S. Morfologia das glândulas mamárias (Mammae) de Cadelas. In: CASSALI, G. D. **Patologia Mamária canina do Diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017, cap. 1, p. 01-13.

NUNES, F. C. Diagnóstico, prognóstico e tratamento dos carcinomas de glândulas mamárias de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da UFMG – Estudo retrospectivo (Dissertação). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, p. 1-75, 2015.

NYLAND, T. G.; MATTOON, J. S. Ultra-som diagnóstico em pequenos animais. **São Paulo: Roca**, v. 2, 2004.

OLIVEIRA, C. M. D. Afecções do sistema genital da fêmea e glândulas mamárias. In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1 ed, p. Roca, Rio de Janeiro, 2015. Cap. 175, p. 3645-3678.

OLIVEIRA, D. M. N. M. D. Técnicas ultrassonográficas de análise e categorização de neoplasia mamária mamária canina e sua relação com a angiogênese. 2017.

OTONI, C. C. et al. Survey radiography and computerized tomography imaging of the thorax in female dogs with mammary tumors. **Acta Veterinaria Scandinavica**, v. 52, n. 1, p. 20, 2010.

OWEN, L.N. TNM classification of tumors in domestic animals. **World Health Organization**, v.149, Geneva, Switzerland edition, 1980.

PATSIKAS, M. N. et al. The lymph drainage of the neoplastic mammary glands in the bitch: A lymphographic study. **Anatomia, histologia, embryologia**, v. 35, n. 4, p. 228-234, 2006.

PHILIBERT, J. C. et al. Influence of host factors on survival in dogs with malignant mammary gland tumors. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 17, n. 1, p. 102-106, 2003.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos–Novas perspectivas. In: **Congresso de ciências veterinárias, Oeiras. Proceedings of the Veterinary Sciences Congress, SPCV**. p. 183-190. 2002.

RASOTTO R. et al. Prognostic significance of canine Mammary tumor histologic subtypes: an observational cohort study of 229 cases. **Veterinary Pathology**, v.54, n.4, p.571-578, 2017.

REIS, F. R. et al. Índícios sobre a correlação entre diferentes métodos diagnósticos em casos de tumor de mama em cadelas. **Revista Eletrônica Novo Enfoque**, v. 9, n. 09, p. 14-31, 2010.

RIBEIRO, L. G. R. et al. Expressão da Cox-2 nos carcinomas mamários de cadela. **Veterinária em Foco**, v. 6, p. 134-139, 2009.

RODRIGUES, L. C. D. S.; LUCAS, S. R. R. Avaliação clínica do paciente oncológico. . In: JERICÓ, M. M.; NETO, J. P. A.; KOGIKA, M. M. **Tratado de medicina interna de cães e gatos**. 1 ed, Rio de Janeiro, Roca 2015. Cap. 54, p. 1188-1204.

RUTTEMAN, G.R., WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, MacEwen EG, editors. **Small animal clinical oncology**. 3 ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 445–77.

SILVA, A. E. D., SERAKIDES, R., CASSALI, G. D. Carcinogênese Hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. 2004.

SIMON, D. et al. Postoperative adjuvant treatment of invasive malignant mammary gland tumors in dogs with doxorubicin and docetaxel. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 20, n. 5, p. 1184-1190, 2006.

SOBIN, L. H. et al. TNM: classificação de tumores malignos. In: **TNM: classificação de tumores malignos**. 2004.

SORENMO, Karin. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p. 573-596, 2003.

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; GOLDSCHMIDT, M. H. Tumors of the mammary gland. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology** 5 ed. 2013. p. 538-556.

SOUZA, P. M. D. Contribuição dos exames ultrassonográficos convencional, Doppler e classificação Bi-Radis® na avaliação dos tumores mamários em cadelas. 2012.

TAVASOLY, A. et al. Classification and grading of canine malignant mammary tumors. In: **Veterinary research forum: an international quarterly journal**. Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran, 2013. p. 25.

TEDARDI, M. V. et al. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 1, p. 22-62.

THRALL, D.E. **Diagnóstico de radiologia veterinária**. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2014. p. 1290-1354

TIEMESSEN, I. Thoracic metastases of canine mammary gland tumors: a radiographic study. **Veterinary Radiology**, v. 30, n. 6, p. 249-252, 1989.

YAMAGAMI, T. et al. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on the TNM and histologic classification. **Journal of Veterinary Medical Science**, v. 58, n. 11, p. 1079-1083, 1996.

YOUNES, R. N. et al. Ressecção cirúrgica de metástases pulmonares: estudo prospectivo em 182 pacientes. **Rev Ass Med Brasil**, v. 44, n. 3, p. 218-25, 1998.

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