

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LIZE AMANDA BASAGLIA BORGES

**ESTADIAMENTO CLÍNICO DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO E SEU
SIGNIFICADO PROGNÓSTICO**

UBERLÂNDIA - MG

2020

LIZE AMANDA BASAGLIA BORGES

**ESTADIAMENTO CLÍNICO DE CADELAS COM CARCINOMA MAMÁRIO E SEU
SIGNIFICADO PROGNÓSTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia como requisito à aprovação na disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi

UBERLÂNDIA – MG

2020

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, pelas oportunidades e bênçãos colocadas em meu caminho, e por me dar sabedoria para aproveitá-las e entender os Seus propósitos.

Agradeço aos meus pais, Nilton e Regina, por me darem tanto apoio e suporte para que eu conseguisse realizar meus sonhos. Quando ainda era criança, sonhamos juntos com o dia que me tornaria Médica Veterinária, desde então estiveram do meu lado em cada passo da caminhada, nos melhores e piores dias. Tudo o que vocês me ensinaram me trouxe até aqui, sem vocês eu jamais teria conseguido!

Agradeço ao meu irmão Bruno, que apesar da companhia muitas vezes silenciosa, desde que começamos a morar juntos se mostrou um grande parceiro, me ouvindo reclamar ou apenas me ajudando a distrair. Obrigada por sempre estar ao meu lado.

Ao meu avô, Idelfonso, que apesar de sentir muita saudade, sempre esteve na torcida como fã número um, me incentivando todos esses anos. À minha avó Dalva e a minha tia Tania, que apesar de não estarem mais presentes, foram grandes motivadoras desse sonho. Nunca deixaram de acreditar e estiveram nos meus pensamentos, me dando forças, durante toda essa jornada!

Aos meus avôs maternos, Geraldo e Doralice, que de onde estiverem, sei que estão orgulhosos e comemorando comigo. Aos meus padrinhos, Sandra e Adauto, obrigada por todos os momentos de descontração que tivemos juntos, por todas as marmitinhas feitas com tanto amor e pelos incentivos constantes. Aos meus tios, José Henrique e Denise, que sempre me motivaram a me tornar uma excelente veterinária e profissional, muito obrigada!

Agradeço a minha orientadora, Prof^ª. Dra^ª. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi, que desde a primeira aula de Patologia Especial se tornou uma grande inspiração profissional. Obrigada por abraçar esse projeto comigo, e mesmo com as dificuldades e tempo limitado, nunca me deixou desanimar ou desacreditar que seria capaz. Hoje sei que quero me tornar uma Médica Veterinária Patologista tão dedicada, profissional e confiante quanto aprendi a ser com a senhora.

Aos residentes e professores do Laboratório de Patologia Veterinária – UFU por sempre me cederem um espaço além de ajudar todas as vezes que precisei. A todos os professores, residentes e funcionários da clínica médica de pequenos animais do HV-UFU, em especial as funcionárias da recepção, sempre tão solícitas quando eu precisei procurar fichas clínicas ou ficar horas no arquivo do hospital.

Agradeço ao Diretório Acadêmico Carlos de Almeida Wutke, que foi minha casa desde o segundo período e onde aprendi tanto sobre ser profissional, sobre responsabilidades, dedicação e companheirismo. Tive a oportunidade de trabalhar com pessoas incríveis desenvolvendo projetos dos quais tenho muito orgulho. Espero ter conseguido trazer tantas coisas boas para instituição quanto a instituição me trouxe para vida. Levarei cada amizade feita e momento vivido para sempre em meu coração!

Agradeço a todos os professores que fizeram parte da minha graduação, tive a oportunidade de aprender com pessoas excelentes, que contribuíram não só para minha formação acadêmica e profissional, mas também para formação do meu caráter como pessoa.

Aos meus amigos Nádya Gabriella e Vítor Fernandes, pelo apoio ilimitado e por todos os dias que passaram me ajudando a carregar caixas e encontrar fichas clínicas no arquivo do hospital. Ao meu amigo Lucas Gayer, por todo companheirismo e, em especial, pelos desabafos e conselhos durante este trabalho. À minha amiga Maressa Braga, por ser uma inspiração e meu alívio no final dos dias, sempre me acolhendo em sua casa com um café e risadas.

Ao meu amigo Paulo Vítor, por todo o incentivo e companhia na reta final deste trabalho, por ter compartilhado dos meus desesperos e minhas conquistas, sem nunca me deixar duvidar de que eu era capaz. À Andressa Britto por todo apoio e paciência, e pela ajuda na formatação deste trabalho. À Tainara Silva, que além de todo incentivo dado ao longo dos anos, ajudou a revisão deste trabalho. Às Trix, Amanda Ribeiro e Natasha Pontes, a amizade e carinho que criamos tornou a experiência da faculdade algo único, muito obrigada por tudo!

Agradeço a todos os amigos que torceram por mim durante essa caminhada, em especial Karolina, Ully e Gisele que estiveram ao meu lado, me dando forças, enquanto escrevia este trabalho, e também meus amigos Cecília, Arthur, Ananda e Aline, que estiveram comigo desde o início da faculdade e se tornaram meus pontos de apoio. À minha amiga Camila Carreira, que mesmo de longe, sempre acreditou e esteve comigo.

Por fim, sou grata a todos os animais que passaram em minha vida, por causa deles eu escolhi seguir o caminho da Medicina Veterinária. Em especial Mel, Kiara, Rodolpho, Pluto, Bolinha e, àqueles que são os grandes amores da minha vida, José Samuel e Olga.

RESUMO

Tumores mamários são o tipo mais comum de neoplasia em cadelas intactas e a identificação de fatores prognósticos confiáveis para esta doença é importante para o estabelecimento de tratamento adequado. O estadiamento clínico é usado amplamente na medicina humana e sua utilização como fator de prognóstico na medicina veterinária vem adquirindo importância significativa. É determinado de acordo com o sistema TNM em que o tamanho da lesão primária (T), a presença ou não de metástase para linfonodos regionais (N) e presença ou não de metástases distantes (M) devem ser avaliados. Há escassez de estudos em cães avaliando estadiamento como fator prognóstico, assim este trabalho teve como objetivo estabelecer o estágio clínico de cadelas com carcinomas mamários, avaliar a sobrevida e relacionar a sobrevida com o estadiamento clínico, tipo e grau histológico. Foram incluídas neste estudo cadelas portadoras de neoplasia mamária, com exame radiográfico e de ultrassonografia, para avaliação de metástases a distância, e que realizarem exérese cirúrgica como tratamento para o tumor de mama. As amostras de neoplasias mamárias e linfonodos regionais foram avaliadas quanto ao tipo e grau histológico e as cadelas estadiadas segundo TNM. Os animais foram acompanhados para determinação da sobrevida e sua relação com o estadiamento. Para verificação da sobrevida da cadela, foi considerado como dia zero a data em que foi realizado o procedimento cirúrgico e foi utilizado Método de Kaplan-Meier para o cálculo da curva de sobrevida. A média de sobrevida global (MSG) foi de 667 dias. A mediana de sobrevida das cadelas com carcinoma mamário foi de 697 dias (DP: 209,936). Na análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico, verificou-se que os carcinomas mistos (carcinoma em tumor misto e carcinoma complexo) e carcinoma túbulopapilar tiveram maior sobrevida ($p=0,001$). Quanto à graduação histológica, verificou-se que as cadelas diagnosticadas com carcinomas grau I e II tiveram maior sobrevida ($p=0,001$). Dos 100 animais avaliados, 75% obtiveram estágio I, II ou III, estes apresentaram sobrevida de 1000, 853 e 686 dias, respectivamente. Aqueles classificados como IV ou V (25%) obtiveram 654 e 384 dias, respectivamente. Cadelas com estágio IV e V tiveram menor sobrevida ($p=0,005$). À análise multivariada entre a sobrevida global e as variáveis preditoras para carcinoma mamário, observou-se correlação entre a sobrevida e estágio ($p=0,004$), sendo que a cada mudança de estágio o risco de morte aumenta 1,317 vezes. Os resultados do trabalho demonstram que o estadiamento clínico deve fazer parte dos protocolos de avaliação de carcinomas mamários caninos, apresentando grande significado prognóstico e ajudando a direcionar o melhor tratamento.

Palavras-chaves: Neoplasia Mamária, Cadela, Metástase, Fator De Risco, Estádio.

ABSTRACT

Breast tumors are the most common type of cancer in intact female dog and the identification of reliable prognostic factors for this disease is important for the establishment of adequate treatment. Clinical staging is widely used in human medicine and its use as a prognostic factor in veterinary medicine has acquired significant importance. It is determined according to the TNM system in which the size of the primary lesion (T), the presence or absence of metastasis to regional lymph nodes (N) and the presence or absence of distant metastases (M) must be assessed. There is a scarcity of studies in dogs evaluating staging as a prognostic factor, so this study aimed to establish the clinical stage of female dogs with breast carcinomas, assess survival and relate survival with clinical staging, type and histological grade. Were included in this study female dogs with breast cancer, with radiographic and ultrasound examination, to assess distant metastases and perform surgical excision as a treatment for breast tumor. Samples of mammary neoplasms and regional lymph nodes were evaluated for histological type and grade and female dogs staged according to TNM. The animals were followed up to determine survival and their relationship to the staging. Survival time was considered based on date of mastectomy. The follow up was performed by Kaplan-Meier analysis. The overall survival mean (OSM) was 667 days. The survival median of female dogs with breast carcinoma was 697 days (SD: 209,936). In the analysis of survival according to the histological type, it was found that mixed carcinomas (carcinoma in mixed tumor and complex carcinoma) and tubulopapillary carcinoma had higher survival ($p = 0.001$). As for histological grading, it was found that female dogs diagnosed with grade I and II carcinomas had longer survival ($p = 0.001$). Of the 100 animals evaluated, 75% obtained stage I, II or III, they had a survival of 1000, 853 and 686 days, respectively. Those classified as IV or V (25%) obtained 654 and 384 days, respectively. Dogs with stage IV and V had lower survival ($p = 0.005$). The multivariate analysis between overall survival and the predictive variables for breast carcinoma showed a correlation between survival and stage ($p = 0.004$), with each change of stage the risk of death increasing by 1.317 times. The results of the work demonstrate that clinical staging must be part of the protocols for the evaluation of canine breast carcinomas, presenting great prognostic significance and helping to direct the best treatment.

Keywords: Breast Tumor, Female dog, Metastasis, Risk Factor, Stadium.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REVISÃO DE LITERATURA	7
2.1 Epidemiologia dos Tumores Mamários Caninos.....	8
2.2 Etiologia.....	9
2.3 Apresentações Clínicas.....	10
2.4 Diagnóstico	11
2.5 Estadiamento Clínico	12
2.6 Tipos e Grau Histológico.....	13
3. MATERIAL E METODOS.....	15
3.1 Seleção dos Animais	15
3.2 Estadiamento.....	15
3.3 Classificação Histológica.....	16
3.4 Graduação Histológica	16
3.5 Análise Estatística.....	16
3.6 Acompanhamento dos Animais	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
5. CONCLUSÕES	25
6. REFERÊNCIAS	25

1. INTRODUÇÃO

O segundo tipo de neoplasia mais frequente em cães, considerando ambos os sexos, são os tumores mamários caninos (25% a 50%), entretanto são mais frequentes em fêmeas não castradas e rara em machos, além da porcentagem de tumores malignos ser alta (>50%) (CARVALHO et al., 2016; GOLDSCHMIDT et al., 2017; QUEIROGA; LOPES, 2002).

O comportamento clínico varia de nódulos circunscritos com crescimento estacionário a nódulos grandes, por vezes ulcerado, com crescimento rápido e adentrando tecidos adjacentes. Geralmente, o tamanho varia de nódulos milimétricos até tumores com mais de 15 cm em seu maior diâmetro (ALENZA et al., 2000; QUEIROGA; LOPES, 2002)

Vários fatores têm sido propostos para determinação do prognóstico de cadelas com tumor de mama, entre eles contagem mitótica, graduação histológica (CASSALI, 2017) e sistema TNM (OWEN, 1980; CASSALI, 2017). No sistema TNM estabelecido pelo Organização Mundial de Saúde (OMS) para tumores mamários caninos, devem ser avaliados o tamanho da lesão primária (T), a extensão de sua disseminação para linfonodos regionais (N) e os presença ou ausência de metástases à distância (M) (CASSALI et al., 2014).

Os tumores mamários caninos utilizam rotas diferentes de disseminação tumoral. Os carcinomas comumente se espalham através da via linfática. As células tumorais invadem os vasos linfáticos sem dificuldades, uma vez que estes não possuem uma membrana basal. Estas células podem ficar retidas no gânglio, bem como atravessarem ou mesmo se desviarem dos linfonodos e se instalarem em outros órgãos, formando metástases distantes (SORENMO et al., 2011; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Animais com metástases em linfonodos regionais apresentam uma diminuição significativa na expectativa de sobrevida em comparação com os animais que não apresentam metástases em linfonodos, o mesmo ocorre para animais com metástase a distância (CASSALI et al., 2014). As metástases geralmente acometem os pulmões, mas também fígado, rins, baço, ossos, sistema nervoso central e pleura (CASSALI, 2017).

Durante o exame clínico da animal portador do tumor de mama, para proceder ao correto estadiamento clínico da doença, devem ser realizados exames de imagem, como raio X de tórax, a fim de avaliar a existência de metástases em pulmões e gânglios linfáticos esternais (QUEIROGA; LOPES, 2002).

Citologia é um método seguro para inspecionar os gânglios linfáticos. Ele tem uma sensibilidade de 100% e especificidade de 96% para a identificação de metástases, por isso, a citologia aspirativa por agulha fina (PAAF) de linfonodos palpáveis é recomendado. Em caso de resultados positivos ou suspeitos para metástases, a excisão de linfonodos afetados deve ser realizada (LANGENBACH et al., 2001).

A avaliação clínica das cadelas com tumores de mama é de fundamental importância para determinar a fase de evolução da doença, fornecendo melhor entendimento sobre o comportamento biológico da neoplasia e proporcionando informações de significado diagnóstico, prognóstico e terapêutico (TORÍBIO et al., 2012).

Portanto, considerando a escassez de informações sobre estadiamento clínico em cadelas portadoras de neoplasias mamárias, o objetivo deste estudo foi selecionar cadelas com tumor de mama, estabelecer o estadiamento clínico, avaliar a sobrevida das cadelas portadoras de carcinomas mamários e relacionar a sobrevida com o estadiamento clínico, tipo e grau histológico.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Epidemiologia dos Tumores Mamários Caninos

As neoplasias mamárias são comumente diagnosticadas em cadelas (GOLDSCHMIDT et al., 2017) com ocorrência duas a três vezes maior na espécie canina quando comparado com humanos (CASSALI, 2017). Cerca de 50% dos tumores mamários em cães (TMC) são malignos (SORENMO et al., 2013), porém no Brasil a incidência é maior, com cerca de 90% dos TMC malignos (GAMBA et al., 2017).

Os cães podem ser usados como modelo comparativo para o estudo de tumores na mama em humanos, devido às suas semelhanças entre as características clínicas, patológicas, epidemiológicas e de desenvolvimento de tumores (GUNDIM et al., 2016), e em ambas as espécies, o sexo feminino é o mais afetado (QUEIROGA; LOPES, 2002)

Frequentemente os tumores mamários ocorrem em cadelas mais velha, sem predisposição de raças (SORENMO et al., 2011), e não castradas antes do primeiro cio. Nos países em que a ovariectomia é comumente realizada em cães, se observa uma menor incidência de TMC, embora a incidência de neoplasias mamárias malignas seja maior (GOLDSCHMIDT et al., 2017). Entretanto, são citados por Chang et al. (2005) estudos demonstrando que a realização da ovariectomia no momento ou após a excisão do tumor mamário não afeta significativamente o tempo de sobrevivência.

A maioria dos tumores mamários ocorrem em cadelas de meia-idade a senis com baixa incidência em cães jovens. O pico de incidência está entre 7 e 13 anos (GOLDSCHMIDT et al., 2017), sendo que cadelas mais jovens são mais propensas a apresentar neoplasias benignas em relação às mais velhas. Tumores mamários são raros em animais com menos de 5 anos de idade, no entanto o uso de hormônios exógenos, tanto progestágenos quanto estrógenos, pode diminuir a idade de ocorrência deste. (GOLDSCHMIDT et al., 2017; SORENMO et al., 2011). Pérez-Alenza et al. (1998) cita estudos onde cães ovariectomizados, que apresentavam obesidade desde o início da vida tiveram o risco aumentado de desenvolverem tumores mamários.

Diferentes tipos histológicos podem ocorrer em uma ou mais glândulas mamárias de forma simultânea, sendo que 60% das cadelas têm tumores em mais de uma glândula (OLIVEIRA FILHO et al., 2010). No entanto, o tumor com pior prognóstico sempre determinará a evolução clínica do paciente. As glândulas mamárias caudais abdominais e inguinais são mais frequentemente afetadas em comparação às glândulas torácicas (CASSALI et al., 2014), em razão da maior quantidade de parênquima mamário (RÊGO, 2012).

Histologicamente, os tumores mamários são classificados como tumores epiteliais malignos, tumores mesenquimais malignos, carcinomas e tumores benignos (SALAS et al., 2015). Todos os tumores mamários malignos têm o potencial de metástase (SORENMO, 2003). A metastização nos tumores mamários caninos pode ocorrer por via linfática ou venosa. Nos carcinomas mamários, a via linfática parece ser a mais importante. A drenagem linfática para os gânglios linfáticos axilares e inguinais (ALENZA et al., 2000).

2.2 Etiologia

A etiologia do tumor de mama é multifatorial, envolvendo a participação de componentes genéticos, hormonais, nutricionais e ambientais (TORÍBIO et al., 2012). Em especial, tem-se verificado crescente evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas (FONSECA & DALECK, 2000), o estrógeno, a prolactina, a progesterona, os andrógenos, entre outros estão envolvidos na carcinogênese mamária (SILVA et al., 2004).

Segundo Fonseca & Daleck (2000), a prolactina é necessária para manutenção da atividade secretória, porém não tem papel sobre a proliferação celular da glândula mamária, o hormônio estimula o crescimento do tumor mamário através do aumento no número de receptores de estrógeno. O risco de desenvolvimento do tumor de mama é determinado pela intensidade e duração da exposição do tecido mamário à ação conjunta da prolactina e do estrógeno (SILVA et al., 2004).

Os hormônios esteroides, estrógeno e progesterona desempenham papel importante na etiologia dos tumores de mama em cães, está bem estabelecido, as evidências são apoiadas por uma redução no risco de incidência após ovariectomia (ALENZA et al., 2000), em cães castrados antes do primeiro cio, o risco de desenvolver neoplasias mamárias diminuiu 99,5% e, se realizada antes do segundo, diminuiu em 92% (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Por meio de um processo passivo, o estrógeno e progesterona atravessa a membrana celular e se ligam a receptores proteicos específicos no citoplasma da célula alvo do tumor. Assim, o complexo esteroide-receptor se move em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, de RNA ribossômico e síntese proteica, fazendo com que o funcionamento celular normal seja alterado (FONSECA & DALECK, 2000).

O tratamento com progestágenos também aumenta a risco de desenvolvimento de tumores mamários (SORENMO, 2003), em estudos citados por Fonseca & Daleck (2000)

animais que receberam contraceptivos orais contendo compostos à base de progesterona e estrógenos, durante cinco a sete anos, desenvolveram nódulos mamários, em sua maioria benigno, entretanto Silva et al. (2004) relata que o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas tem sido observado quando ocorre administração contínua e em altas doses de estrógeno associado à progesterona.

Os mecanismos de ocorrência de TMC induzidos por progestágenos incluem a produção excessiva de hormônio do crescimento (SORENMO, 2003), que resultará em uma proliferação lóbulo-alveolar e consequente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios (SILVA et al., 2004).

2.3 Apresentações Clínicas

A maioria dos cães com neoplasias mamárias são clinicamente saudáveis no momento do diagnóstico (CASSALI et al., 2014), não apresentando sinais de doença sistêmica, exceto aqueles com tumores em estágio avançado e cães com carcinomas inflamatórios mamários (GOLDSCHMIDT et al., 2017; SORENMO et al., 2011). Cães metástase podem apresentar sinais inespecíficos como fadiga, letargia e perda de peso (SORENMO, 2003). Em geral, as neoplasias mamárias caninas se apresentam como nódulos circunscritos com tamanho, consistência e mobilidade variáveis. Elas também podem estar associadas à ulceração de pele e reações inflamatórias locais (CASSALI et al., 2014).

Cães com tumores mamários geralmente apresentam mais de um tumor (SORENMO et al., 2011), as glândulas mamárias caudais são mais frequentemente afetadas, com uma incidência menor entre as glândulas cranianas. Neoplasias pequenas (<1 cm em diâmetro) são mais propensas a terem comportamento benigno, enquanto neoplasias maiores (> 3–5 cm de diâmetro) frequentemente são malignas, no entanto deve ser feita a avaliação histológica para confirmação (GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Os linfonodos regionais podem estar não reativos ou levemente palpáveis (SORENMO, 2003), nas cadelas eles são: linfonodo cervical superficial, esternal, axilar, axilar acessório e inguinal superficial (RÊGO, 2012). Já foi relatado que 86% dos cães com metástases para linfonodos tinham tumores grandes (OLIVEIRA FILHO et al., 2010), sendo que em cães, o diagnóstico de carcinoma mamário com metástase para linfonodos tem um significado negativo sobre sobrevivência (COLETO et al., 2018). É necessária a realização da PAAF dos gânglios alterados em volume, forma e consistência ao exame clínico (CASSALI, 2017).

A constatação de metástases à distância é prejudicial ao prognóstico quando comparado a cadelas que apresentam apenas para gânglios regionais (CASSALI et al., 2014). O acometimento de outros linfonodos, além dos regionais, é considerado metástase à distância, e estes animais tipicamente se apresentam doentes sistemicamente e podendo ter alterações nos exames hematológicos, incluindo coagulopatias. Animais diagnosticados com metástases à distância geralmente apresentam uma sobrevida inferior a um ano (CASSALI, 2017; SORENMO et al., 2011).

Os exames hematológico e bioquímico não apresentam alterações na maioria dos cães com tumores da glândula mamária, a menos que estes apresentem outras patologias concomitantes ou não específicas, podendo ser relacionados à idade. Um estudo recente avaliou alterações hemostáticas em cães com tumores malignos, os animais com metástases a distância, tumores invasivos ou fixos, necrose tumoral grave e carcinomas inflamatórios eram mais propensos a ter coagulopatias (SORENMO, 2003).

2.4 Diagnóstico

Deve ser obtido o histórico e realizado um exame físico completo incluindo palpação meticulosa das glândulas em todos os cães com tumores mamários, observando dados como: simetria glandular, localização, contornos da glândula, tipo de apresentação e contorno do tumor, presença de inflamações ou ulcerações, consistência da massa tumoral e a presença de aderência a musculatura. Durante o exame, a condição clínica geral do animal é avaliada e devem se coletar informações relativas ao histórico médico, ciclo reprodutivo (regularidade do cio, número de parições, castração, uso de terapia hormonal, aborto e histórico de pseudociese), além da data aproximada de surgimento das lesões e tumores anteriores. (CASSALI et al., 2014)

De acordo com Daleck et al. (1998), um fator importante para o direcionamento da conduta terapêutica é a obtenção e interpretação de uma amostra para identificação da natureza tumoral, sendo que toda massa externa passível de ser acessada deve ser submetida ao procedimento. As amostras citológicas são frequentemente utilizadas pelo do baixo custo, facilidade, rapidez e segurança de sua obtenção, além da boa tolerância dos animais no momento da coleta (RÊGO, 2012).

Por outro lado, é relatado por Zuccari, Santana e Rocha (2001) que a Punção Aspiração por Agulha Fina (PAAF) pode não ser a mais indicada, tendo em vista que a maioria dos TMC como sendo de origem mista, havendo necessidade de vários pontos de coleta. Portanto, esta técnica é considerada muito útil em linfonodos suspeitos de metástase.

Os linfonodos regionais devem ser identificados e se forem palpáveis e/ou apresentarem aumento de tamanho, é indicada realização da técnica de punção aspirativa por agulha. Avaliação citológica dos linfonodos regionais é tido como altamente sensível para detecção de metástases em pacientes com tumores mamários (SORENMO et al., 2011).

Os critérios de malignidade avaliados no exame citológico são: células – grande densidade celular na lamina, com baixo grau de coesão e presença abundante de células “nuas”; núcleo – variabilidade em seu tamanho (anisocariose); padrões irregulares de distribuição de cromatina (granular ou reticular), figuras de mitose normais e anormais; nucléolo – presença de vários nucléolos no mesmo núcleo ou macronúcleolos. Apesar disso, mesmo no caso da ausência de tais achados não implica que a neoplasia seja benigna (ZUCCARI; SANTANA; ROCHA, 2001).

A existência de metástase torácica, abdominal ou de tecido linfoide pode ser verificada com o auxílio de métodos diagnósticos por imagem (RÊGO, 2012). Todos os cães com tumores clinicamente agressivos devem ser submetidos a imagem torácica, pois metástases estão indicam um pior prognóstico. Os pulmões são o local mais comum para metástases à distância, mas testes diagnósticos adicionais podem ser indicados. Metástase para vísceras abdominais são ocasionalmente observadas. A ultrassonografia ou radiografia abdominal pode ser útil para detectar metástases abdominais (SORENMO, 2003).

2.5 Estadiamento Clínico

Determinando o estadiamento clínico é possível definir a extensão do processo tumoral de forma individualizada, avaliando o acometimento clínico daquele paciente naquele momento. (CASSALI, 2017). A prática de se dividir os casos de acordo com os chamados estádios, surgiu do fato de que as taxas de sobrevivida eram maiores para casos nos quais a doença era localizada, do que para aqueles nos quais a doença tinha se disseminado para outros órgãos (RÊGO, 2012).

O estadiamento clínico TNM (T, diâmetro do tumor; N, envolvimento de linfonodos regionais; M, metástases à distância), proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é estabelecido a partir do tamanho do tumor, sendo que: T1 indica tumores menores que 3cm de diâmetro (T1 <3 cm), T2 tumores de 3 a 5 cm de diâmetro (T2: 3–5 cm), T3 tumores maiores que 5cm de diâmetro (T3: >5 cm) e cadelas com carcinoma mamário inflamatório são classificados em T4. Na avaliação do envolvimento de linfonodos regionais atribui-se N0 para animais com nenhum linfonodo regional palpável, N1 os linfonodos regionais ipsilaterais

móveis, N2 para linfonodos contralaterais ou bilaterais móveis e N3 quando os linfonodos se encontram fixos. Na avaliação de metástase à distância, M0 para ausência de metástases e M1 para presença de metástases à distância (CASSALI et al, 2014; MATOS, 2006; OWEN, 1980) (Quadro 1).

Quadro 1. Estadiamento clínico de carcinomas mamários em cadelas.

Estádio	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).

As três principais características avaliadas na categoria T são tamanhos, envolvimento da pele e envolvimento dos tecidos subjacentes (OWEN, 1980). A medida precisa do tumor é de grande relevância, e deve ser realizada em pelo menos duas dimensões. A maior medida do carcinoma invasivo será utilizada no estadiamento. No caso de dois ou mais tipos histológicos concomitantes, a medida de cada tipo histológico deve ser informada separadamente (RÊGO, 2012).

Na categoria N é avaliada ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais. A presença de metástase nos gânglios linfáticos é determinada pelo aumento de volume e alterações na mobilidade dessas estruturas (RÊGO, 2012). A avaliação dos linfonodos regionais tem um grande impacto na sobrevivência de cadelas com tumores de glândula mamária, exibindo uma diminuição significativa na expectativa de sobrevivência (CASSALI et al., 2014)

A categoria M indica ausência ou presença de metástase a distância. Essas metástases podem surgir em animais sem alterações notáveis nos gânglios linfáticos. Todo tumor maligno de glândula mamária tem capacidade de disseminação para órgãos a distância. Entretanto, o risco e o padrão da metástase são influenciados pelo tipo histológico, grau de malignidade e outros fatores clínicos (RÊGO, 2012).

2.6 Tipos e Grau Histológico

Cassali et al. (2014) pontua que a classificação histológica dos tumores mamários é o melhor parâmetro para prever o seu comportamento biológico, portanto, é essencial a realização

de um exame anatomopatológico de todos os nódulos, independentemente de seu tamanho. A existência de tumores primários sincrônicos com diferentes características histopatológicas é muito relatada, e recomenda-se que todos os tumores sejam coletados para biopsia afim de determinar sua malignidade (SORENMO et al., 2009). Quando realizada a nodulectomia e mastectomia parcial, cada glândula mamária afetada, incluindo pele e subcutâneo e os linfonodos regionais devem ser coletados, preconiza Cassali et al. (2014).

O prognóstico é baseado em várias características do tumor e do hospedeiro, sendo o tipo histológico o mais importante (KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

CASSALI et al. (2014) classifica os carcinomas mamários em carcinomas em tumor misto, carcinomas complexos, carcinomas simples (tubulares, papilares, sólido e túbulopapilar), carcinoma cribriforme, além dos carcinomas especiais, como o carcinoma micropapilar invasor. Os tumores classificados como complexos são aqueles compostos por células epiteliais e mioepiteliais, e simples quando apenas um desses tipos de células está presente (CEROVŠEK et al., 2012).

GOLDSCHMIDT et al. (2011) cita como critérios a serem avaliados para classificação histológica: tipo de tumor, pleomorfismo nuclear e celular significativo, índice mitótico, presença de áreas necróticas distribuídas dentro da neoplasia, invasão peritumoral e linfática, e metástase de linfonodos regionais.

De acordo com Elston e Ellis (1991), a classificação quanto ao grau histológico em grau I, II ou III dos tumores mamários é baseada na formação dos túbulos, pleomorfismo nuclear e número de figuras mitóticas em relação a formação de túbulos. Quando mais de 75% da área do tumor é composto de túbulos definidos, é dada uma pontuação de um ponto. Dois pontos são apropriados para tumores nos quais entre 10 e 75% da área mostra formação de túbulos. Onde os túbulos ocupam 10% ou menos do tumor 3 pontos são atribuídos. Quanto ao pleomorfismo nuclear, os autores consideram que núcleos pequenos (com pouco aumento de tamanho em comparação com núcleo de células normais), com contornos regulares e uniformidade de cromatina, atribui-se um ponto. Dois pontos quando as células parecem maiores que o normal, têm núcleos vesiculares abertos com nucléolos visíveis, e há variabilidade moderada de tamanho e forma. Uma variação acentuada no tamanho e forma, nucléolos visíveis e múltiplos, especialmente com núcleos muito grandes e aberrantes, atribui-se três pontos. A avaliação da contagem mitótica deve ser realizada na periferia do tumor onde ocorre crescimento ativo. No mínimo dez campos são avaliados, sendo que acima a 9 mitoses

em 10 campos pontua 1 ponto, 10 – 19 mitoses pontuam 2 pontos e mais de 20, 3 pontos. Por fim, os autores propõem a somatória dos pontos e graduação: 3 – 5 pontos correspondem ao grau I (bem diferenciado), 6 – 7 pontos ao grau II (moderadamente diferenciado) e 8 – 9 pontos ao grau III (pouco diferenciado).

3. MATERIAL E METODOS

3.1 Seleção dos Animais

Foi realizado estudo retrospectivo, com seleção de cadelas portadoras de neoplasias mamárias, de variadas raças e idades, castradas ou não, sem outras doenças graves ou qualquer história anterior de tumor mamário que foram encaminhadas voluntariamente para atendimento clínico-cirúrgico no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (UFU), no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019. Como consideração adicional para inclusão no estudo, os proprietários tiveram que assinar um termo de consentimento por escrito concordando com a utilização dos dados clínicos do animal para fins de pesquisa científica.

Este projeto não foi analisado pela Comissão de Ética na Utilização de Animais – CEUA, pois não manipulou diretamente animais vivos com colheita de amostras. Foram coletados somente dados e a avaliação histológica foi realizada em material proveniente de biópsia realizada como tratamento para neoplasia mamária, estando de acordo com a legislação federal pertinente ao uso científico de animais, não precisando passar pela aprovação da CEUA.

Foram incluídas no estudo cadelas avaliadas clinicamente e submetidas a exame radiográfico de tórax para pesquisa de metástase pulmonar e que, 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. Foram excluídas do estudo cadelas com histórico de uso de tratamento adjuvante.

3.2 Estadiamento

Para determinar o estágio clínico dos tumores, as radiografias do tórax foram realizadas nas posições ventrodorsal e laterolateral direito e esquerdo. Os animais também foram submetidos a um exame físico completo, incluindo a palpação minuciosa das glândulas mamárias e verificação da condição clínica geral do animal. Durante o exame clínico, tanto as cadeias mamárias quanto as regionais linfonodos foram explorados. O tamanho do tumor foi determinado como sendo o maior diâmetro medido com o uso de paquímetro. Todos os cães foram submetidos à remoção cirúrgica da mama e linfonodos regionais. A cirurgia foi realizada

de acordo com princípios cirúrgicos padrão e foi realizada com excisão de todos os tumores com margens. A extensão da cirurgia dependeu do tamanho e o número de tumores mamários. Fragmentos desses tecidos foram coletados e submetidos a avaliação histopatológica. As amostras foram fixadas em formalina 10% tamponada e submetidas a processamento histológico, seguido pela preparação das lâminas histopatológicas coradas com coloração de hematoxilina-eosina. A partir dos dados sobre tamanhos dos tumores, achados radiológicos e avaliação da presença de metástase em linfonodos pela histopatológica, as cadelas foram estadiadas de acordo com o sistema TNM (OWEN, 1980).

3.3 Classificação Histológica

Os tumores mamários foram classificados histologicamente segundo Goldschmidt et al. (2017). As neoplasias foram agrupadas de acordo com histogênese em carcinomas complexos, carcinomas simples (tubulares, carcinomas papilar, sólido e anaplásico) e tumores mistos. Os carcinomas lobulares invasivos, carcinomas inflamatórios, carcinossarcomas, carcinomas *in situ*, osteosarcoma e fibrossarcomas foram classificados como outros tipos de tumores.

3.4 Graduação Histológica

A classificação histológica dos tumores de mama foi realizada por dois observadores de acordo com o sistema de Nottingham (Elston e Ellis, 1991), em grau I, II ou III, com base na formação dos túbulos, pleomorfismo nuclear e número de mitoses.

3.5 Acompanhamento dos Animais

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 se apareceram novos nódulos após a cirurgia, data do novo aparecimento, se o animal veio a óbito, data do óbito. Para verificação da sobrevivência da cadela, foi considerado como dia zero a data em que foi realizado o procedimento cirúrgico.

3.6 Análise Estatística

O Método de Kaplan-Meier foi utilizado no cálculo da curva de sobrevivência, por meio do Software Statistics Base para Windows. As curvas foram comparadas usando os testes de Log Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) e Tarone-Ware. O nível de significância

mínima foi $p < 0,05$. A sobrevida global (SG) foi definida como o período em dias desde a data do procedimento cirúrgico até a data da morte pela doença. Os animais que estavam vivos foram censurados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliado o estadiamento clínico enquanto fator prognóstico de 100 cadelas diagnosticadas com carcinoma mamário, por meio de exame histopatológico, no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2019 no Laboratório de Patologia Animal do HV–UFU.

A idade média das cadelas com carcinoma mamário foi de 10,31 ($\pm 4,8$) anos (Tabela 1), variando entre dois e 16 anos, resultado semelhante aos de Toríbio et al. (2012), que relataram idade média de 10,17 variando de três a 18 anos. Neste estudo, 82,7% das cadelas avaliadas apresentavam idade superior a oito anos no momento do diagnóstico; resultado semelhante ao descrito por Pastor et al. (2018) que constataram maior incidência de carcinomas mamários em animais com idade superior a oito anos.

Toríbio et al. (2012) descreveram uma correlação positiva entre idade média e estágio clínico, onde animais com estádios I e II apresentaram idade média inferior aqueles com estádios III, IV e V. No presente estudo, não foi observada diferença significativa entre a idade média dos animais de estádios I, II e III ($10,14 \pm 3,3$ anos) e aqueles com estágio IV e V ($10,76 \pm 2,1$ anos)

A maioria das cadelas era de raça pura (56,1%), enquanto os animais mestiços totalizaram 43,9% (Tabela 1). A raça Poodle foi a mais frequente (27,27%), seguida das raças Shih Tzu (16,36%) e Basset (16,36%) (Tabela 2). Salas et al. (2015) já haviam observado maior prevalência em fêmeas de raças de pequeno porte, bem como em cadelas Poodle. Entretanto, como evidenciado por Alenza et al. (1997) e Toríbio et al. (2012), poucos autores consideram existir predisposição racial ou relação dessa variável com a sobrevida.

Das 100 cadelas avaliadas, apenas sete haviam realizado ovariectomia, enquanto 35 não eram castradas (Tabela 1). De acordo com Schneider et al. (1969), a incidência de tumores mamários malignos é menor quando a castração é realizada antes do primeiro cio; entretanto, não há fator de proteção associado à castração após o segundo cio, sendo a incidência de neoplasias semelhantes à de cadelas não castradas.

Tabela 1- Descrição das características epidemiológicas e clinicopatológicas de 100 cães com carcinomas mamários.

VARIAVEIS	N	FREQUENCIA (%)
Média da Idade (DP)	N=93	
	10,312 (\pm 4,8)	
Raça	N=98	
Pura	55	56,10%
Mestiça	43	43,90%
Tamanho	N=100	
< 3.0 cm	56	56,00%
3.0–5.0 cm	18	18,00%
> 5.0 cm	26	26,00%
Localização	N=98	
Torácica Cranial	3	3,05%
Torácica Caudal	8	8,16%
Abdominal Cranial	17	17,34%
Abdominal Caudal	28	28,60%
Inguinal	42	42,85%
Castração	N=42	
Sim	7	16,70%
Não	35	83,30%
Estadiamento Clínico (TNM)	N=100	
I	46	46%
II	15	15%
III	14	14%
IV	10	10%
V	15	15%
Gradação Histológica	N=98	
I	48	49%
II	48	49%
III	2	2%
Tipos Histológicos	N=100	
Carcinoma em Tumor Misto	18	18%
Carcinoma Complexo	29	29%
Carcinoma Túbulopapilar	24	24%
Carcinoma Sólido	8	8%
Carcinoma Tubular	15	15%
Carcinoma Papilar	1	1%
Comedocarcinoma	1	1%
Carcinoma Cribriforme	1	1%
Carcinoma Micropapilar	2	2%
Carcinossarcoma	1	1%

DP: desvio padrão.

As mamas mais afetadas pelo carcinoma mamário foram as mamas inguinais (28,1%) e abdominais caudais (22%), sendo que 25% das cadelas apresentaram tumor em múltiplas mamas (Tabela 1). Resultados semelhantes foram observados por outros autores (BOSTOCK, 1975; CASSALI et al. 2019; MITCHELL et al. 1974; MOULTON et al. 1990; RÊGO et al., 2015). De acordo com Moulton et al. (1990), a maior incidência em mamas caudais está associada a maior capacidade secretora e maior presença de tecido glandular.

Tabela 2 – Frequência das raças de cadelas portadoras de carcinoma mamário.

Raças	N=55	Frequência (%)
Poodle	15	27,27%
Shih Tzu	9	16,36%
Basset	9	16,36%
Pinscher	7	12,72%
Pit Bull	3	5,45%
Yorkshire	3	5,45%
Cocker	2	3,63%
Labrador	2	3,63%
Rottweiler	1	1,81%
Beagle	1	1,81%
Lhasa Apso	1	1,81%
Boxer	1	1,81%
Dálmata	1	1,81%

Em relação ao tamanho do tumor primário, a maioria dos tumores mamários malignos eram menores que 3,0 cm (56%) (Tabela 1), tal fato se deu provavelmente pela avaliação minuciosa da cadeia mamária fazer parte da anamnese feita no HV-UFU favorecendo a descoberta precoce dos tumores. Karayannopoulou et al. (2005) observaram que a maioria dos carcinomas mamários eram maiores que 5,0 cm (62,3%) e Ferreira et al. (2009) observaram dados semelhantes (87,1%) considerando tumores malignos e benignos.

Cerovšek et al. (2012) relataram sobrevida menor em animais com tumores maiores que 5,0 cm, Toríbio et al. (2012) ainda relatam em seu estudo uma correlação positiva entre a ocorrência de metástase pulmonar e o tamanho do tumor. Além disso, Rêgo et al. (2015) relacionam o tamanho tumoral à busca tardia de tratamento pela maioria dos proprietários. Na rotina do Hospital Veterinário da UFU faz parte do protocolo de atendimento de fêmeas caninas

a minuciosa avaliação da cadeia mamária por palpação e, caso sejam identificados nódulos, é realizado exame citopatológico e se confirmada a suspeita de neoplasia mamária, a exérese cirúrgica é recomendada.

Tabela 3 – Frequência de tipos histológicos de carcinomas mamários caninos em relação à graduação histológica (Elston and Ellis (1998)).

Tipo Histológico	Grau I	Grau II	Grau III	Total
Carcinoma em Tumor Misto	11 (61%)	6 (33%)	1 (6%)	18%
Carcinoma Complexo	13 (45%)	16 (55%)	-	29%
Carcinoma Túbulopapilar	15 (62,5%)	9 (60)	-	24%
Carcinoma Sólido	-	7 (87,5%)	1 (12,5%)	8%
Carcinoma Tubular	9 (60%)	6 (40%)	-	15%
Carcinoma Papilar	-	1 (100%)	-	1%
Comedocarcinoma	-	1 (100%)	-	1%
Carcinoma Cribriforme	-	1 (100%)	-	1%
Carcinoma Micropapilar	-	1 (50%)	-	2%
Carcinossarcoma	-	-	-	1%
Total	48%	48%	2%	100%

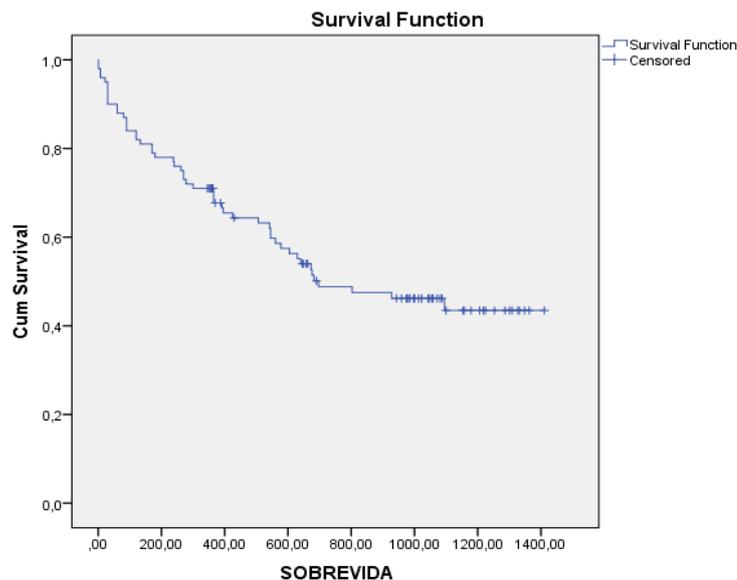
O tipo histológico mais frequente nesse estudo foi o carcinoma complexo (29%), seguido por carcinoma túbulopapilar (24%). Apesar de ser relatado como predominante por Toríbio et al. (2012), o carcinoma em tumor misto foi o terceiro mais frequente neste estudo (18%). Já Hellmen et al. (1993) encontraram em seu estudo maior prevalência de carcinoma sólido. A existência de vários sistemas de classificação histológica torna difícil a comparação entre estudos conduzidos por grupos de pesquisa diferentes. Neste estudo utilizou-se classificação de Goldschmidt et al. (2017), que faz distinção entre carcinoma complexo e carcinoma em tumor misto. Já Cassali et al. (2017) considera os carcinomas mistos como carcinomas em tumor misto.

Cassali et al. (2019) verificaram que o carcinoma tubular, quando em alto grau, e o carcinoma sólido são mais agressivos e tais tipos histológicos foram observados em 15% e 8% das cadelas avaliadas, respectivamente.

Quanto ao grau, 98% dos carcinomas foram classificados como sendo de grau I ou II (Tabela 1). Karayannopoulou et al. (2005) verificaram maior ocorrência de tumores grau II e III para tipos histológicos considerados mais malignos. O pequeno número de carcinomas classificados como grau III neste estudo tornou impossível qualquer associação entre grau III e tipo histológico (Tabela 3). Já Cerovšek et al. (2012) relataram 30% dos carcinomas com grau III.

Dos 100 animais avaliados, constatou-se que 51 vieram à óbito e 49 permaneceram vivos. A mediana de sobrevida das cadelas com carcinoma mamário foi de 697 dias (DP: 209,936), sendo que apenas quatro animais apresentaram sobrevida menor que sete dias, enquanto a maior sobrevida registrada foi de 1411 dias (Figura 1).

Figura 1 - Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier de cadelas com carcinoma mamário.

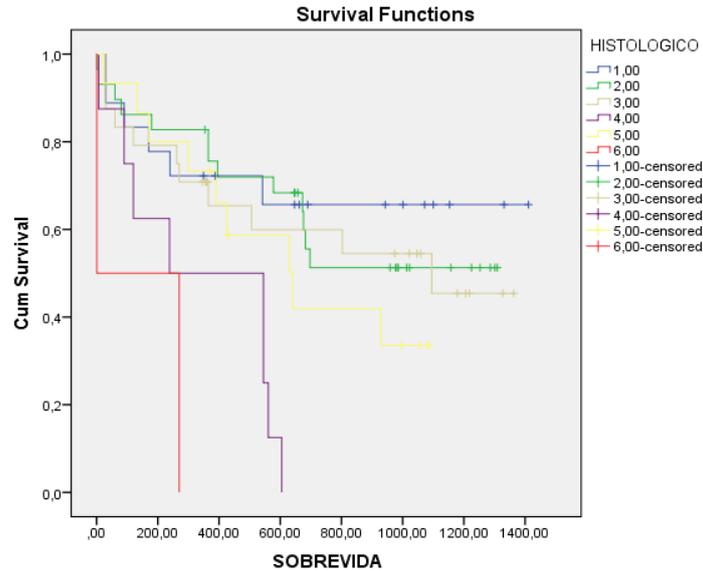


Na análise da sobrevida de acordo com o tipo histológico (Figura 2), verificou-se que as cadelas diagnosticadas com carcinomas mistos (carcinoma em tumor misto e carcinoma complexo) e carcinoma túbulopapilar tiveram maior sobrevida, segundo Log Rank ($p=0,001$), Breslow ($p=0,005$) e Tarone-Ware ($p=0,002$). Segundo Rasotto et al. (2017) os cães com carcinoma complexo e carcinoma tubular simples também tiveram sobrevida prolongada.

A sobrevida média dos cães com carcinoma em tumor misto foi de 993 dias, com carcinoma complexo 860 dias e carcinoma túbulopapilar 842 dias. Dias et al. (2016) observaram 480 dias de sobrevida para cães com carcinoma em tumor misto. Hellmen et al. (1993) constataram sobrevida menor para o carcinoma complexo (159 dias), assim como Dias et al. (2016) que obtiveram 360 dias de sobrevida para o carcinoma túbulopapilar.

Rasotto et al. (2017) também relataram que cães com carcinoma túbulopapilar simples, juntamente com carcinoma papilar intraductal e mioepitelioma maligno, tinham risco 10 vezes maior de morte relacionada ao tumor, discordando dos resultados do presente estudo.

Figura 2 - Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier de cadelas com carcinoma mamário em função do tipo histológico.



Legenda: 1,0 – Carcinoma em tumor misto; 2,0 – Carcinoma Complexo; 3,0 – Carcinoma; Tubulopapilar; 4,0 – Carcinoma Sólido; 5,0 – Carcinoma Tubular; 6,0 – Carcinoma Micropapilar.

No presente estudo, cães portadores de carcinoma micropapilar e carcinoma sólido tiveram pior sobrevida (135 e 338 dias respectivamente) e não alcançaram a mediana da sobrevida global (MSG) que foi de 667 dias, assim como cães portadores de carcinoma tubular que também não alcançaram a MSG, apesar da mediana de sobrevida destes cães ter se apresentado próxima da MSG com 640 dias. Estes resultados corroboram os achados de Rasotto et al. (2017) que relataram que cães com comedocarcinoma, carcinoma sólido, carcinosarcoma e carcinoma anaplásico tiveram pior sobrevida, sendo os tipos histológicos mais agressivos. Goldschmidt et al. (2011) relataram que o carcinoma micropapilar apresenta alto potencial metastático devido ao fato de, frequentemente, apresentar invasão vascular. Segundo Bostock (1975) o tipo sólido apresenta sobrevida significativamente menor.

No presente estudo, a mediana de sobrevida dos animais diagnosticados com carcinoma sólido foi de 238 dias. Cassali et al. (2019) relatam maior risco de desenvolvimento metastático para tipos tumorais mais agressivos, como carcinoma micropapilar invasor e carcinoma sólido, o que contribui para menor sobrevida destes animais.

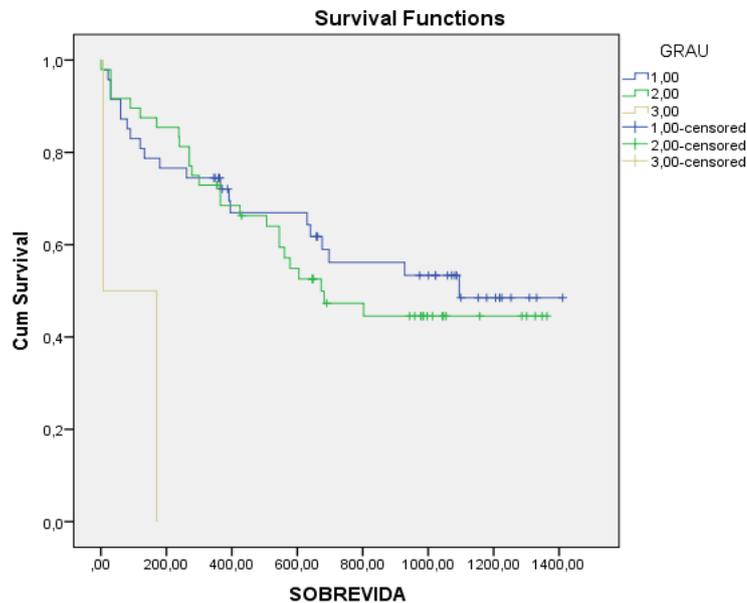
Quanto à graduação histológica, verificou-se que as cadelas diagnosticadas com carcinomas grau I e II tiveram maior sobrevida, segundo Log Rank ($p=0,001$), Breslow ($p=0,002$) e Tarone-Ware ($p=0,002$).

A sobrevida média dos cães portadores de carcinomas grau I e II foi de 886 e 809 dias, respectivamente, e aqueles classificados como grau III de somente 88 dias (Figura 3) apresentando pior sobrevida e não alcançaram a MSG que foi de 667 dias. Cerovšek et al. (2012) observaram resultados semelhantes onde animais que apresentavam tumores classificados como grau III apresentaram menor sobrevida média (200 dias). Outros autores também associaram o grau III a um pior prognóstico, além de observarem sua maior prevalência associado a tumores de maior malignidade (ALENZA et al., 2000; DIAS et al., 2016; KARAYANNOPOULOU et al., 2005; SLEECKX et al., 2011).

Neste estudo, o estágio clínico mais frequente foi o estágio I (46%) (Tabela 1). Já 10% dos cães apresentaram estágio IV e 15% estágio V, que correspondem a presença de metástase regional e à distância, respectivamente (Tabela 1). Cerovšek et al. (2012) relataram frequência similar para cães com estágio I (41%), porém em relação ao estágio V estes autores relataram apenas 1,8% dos cães. Já Toríbio et al. (2012) verificaram com maior frequência cães com estágio III (36,6%).

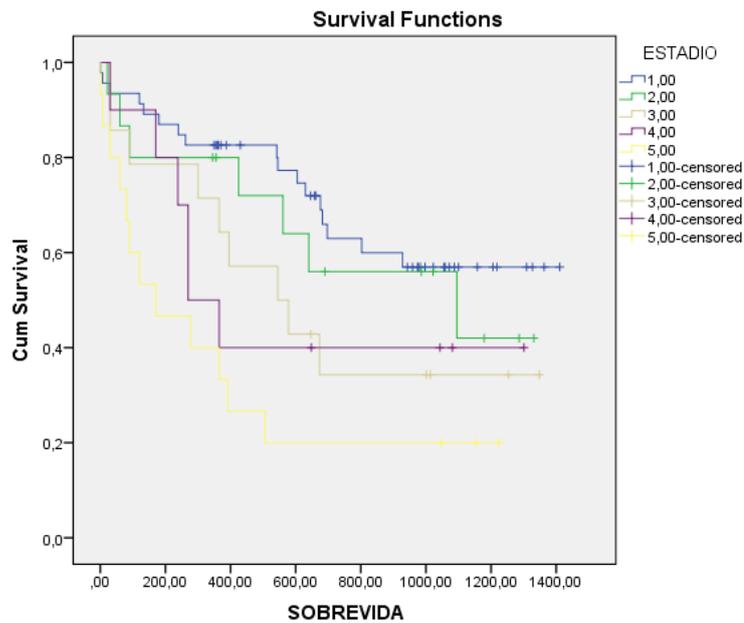
A sobrevida média dos cães com estágio I, II e III foi de 1000, 853 e 686 dias, respectivamente, e aqueles classificados como grau IV e V de 654 e 384 dias, respectivamente (Figura 3) apresentando pior sobrevida e não alcançaram a MSG, que foi de 667 dias.

Figura 3 - Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier de cadelas com carcinoma mamário em função do grau histológico.



Cadelas com estágio IV e V tiveram menor sobrevida, segundo Log Rank ($p=0,005$), Breslow ($p=0,002$) e Tarone-Ware ($p=0,002$). Observou-se nítida diminuição do tempo de sobrevida médio conforme maior o estágio (Figura 4). Estes resultados são semelhantes aos obtidos por Cerovšek et al. (2012), onde animais com estágio I tiveram sobrevida média de 700 dias e com estágio IV/V, de 303 dias.

Figura 4 - Curva de sobrevida global de Kaplan-Meier de cadelas com carcinoma mamário em função do estágio clínico.



Cassali et al. (2019) relataram sobrevida média de 331 dias em animais com estágio IV, além disso observaram que a quimioterapia em casos de tumores com graduação III ou de estágio clínico IV e V é sempre aconselhável. No presente estudo foi observado que das 25 cadelas que apresentaram estágios IV e V, sete permaneceram vivas, sendo que apenas quatro não relataram novos nódulos cutâneos ou em órgãos.

Tabela 4. Análise multivariada de regressão de Cox da sobrevida global de cadelas com carcinoma mamário em comparação às variáveis preditoras analisadas.

Variáveis	Erro Padrão	p-valor	Taxa de risco	IC (95%)
Tipo histológico	0,075	0,132	1,120	0,967 – 1,297
Grau histológico	0,277	0,330	1,310	0,761 – 2,257
Estádio	0,095	0,004	1,317	1,094 – 1,585

À análise multivariada entre a sobrevida global e as variáveis preditoras para carcinoma mamário, observou-se correlação entre a sobrevida e estágio ($p=0,004$). Não houve correlação entre sobrevida e as demais variáveis analisadas (Tabela 4). Com relação ao risco, a cada mudança de estágio o risco de morte aumenta 1,317 vezes.

5. CONCLUSÕES

O estágio, grau e tipo histológico influenciam a sobrevida de cadelas portadoras de carcinoma mamário na análise univariada. Porém quando considerados na análise multivariada, somente o estágio influencia a sobrevida levando a maior risco de morte. Assim, o estadiamento clínico deve fazer parte dos protocolos de avaliação de carcinomas mamários caninos, pois representa grande significado prognóstico e pode direcionar o melhor tratamento para o animal.

6. REFERÊNCIAS

ALENZA, M. D. Perez et al. Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. **Ann Ist Super Sanita**, v.33, n.4, p.581–585. 1997.

ALENZA, M. D. Perez et al. Relation between Habitual Diet and Canine Mammary Tumors in a Case-Control Study. **Journal Of Veterinary Internal Medicine**, v. 12, n. 3, p.132-139, 1998.

ALENZA, M. D. Perez et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 7, p.287-291, 2000.

BOSTOCK, D. E. The prognosis following the surgical excision of canine mammary neoplasms. **European Journal Of Cancer (1965)**, v. 11, n. 6, p.389-396, 1975.

CARVALHO, C. J. S. **Tumor de Mama em Cadelas: epidemiologia, características clínicas e morfológicas**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, núcleo de pós-graduação em ciências agrárias, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI, 2016.

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 (editor). **Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017, 224p.

CASSALI, G. D. et al. Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors 2019. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v.13, n. 3, p.87-99. 2020.

CEROVŠEK, M. et al. Clinicopathological survey of 56 canine malignant mammary tumours in slovenia-prognostic value of clinical stage and histological grade. **Slovenian Veterinary Research**, v.50 n.3, p.93-102. 2013.

COLETO, A. F. et al. Prognostic Value of Occult Isolated Tumour Cells within Regional Lymph Nodes of Dogs with Malignant Mammary Tumours. **Journal of Comparative Pathology**, v. 158, p. 32-38, 2018.

CHANG, Shih-chieh 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.

- DALECK, Carlos Roberto et al. Aspectos clínico e cirúrgicos do tumor mamário canino: clinical and surgical evolution. **Ciência Rural**, v. 28, n. 1, p.95-100, 1998.
- DIAS, Maria Luíza 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, 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. **Histopathology**, v. 19, n. 5, p. 403-410, 1991.
- FERREIRA, E. et al. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. **Veterinary And Comparative Oncology**, v. 7, n. 4, p. 230-235, 2009.
- FONSECA, Cláudia Sampaio; DALECK, Carlos Roberto. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariário-histerectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v. 30, n. 4, p.731-735, 2000.
- GAMBA, C. O.; FERREIRA, E.; SALGADO, B. S.; et al. Neoplasias malignas. In: CASSALI, G. D. **Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, p. 91-116, 2017.
- GOLDSCHMIDT, M. et al. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. **Veterinary Pathology**, v. 48, n. 1, p.117-131, 2011.
- GUNDIM, L. F. et al. Clinical staging in bitches with mammary tumors: Influence of type and histological grade. **The Canadian Journal of Veterinary Research**. v. 80, n. 4, p. 318–322, 2016.
- GOLDSCHMIDT, M.H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. Wiley Blackwell, p.723-765, 2017.
- HELLMÉN, E. et al. Prognostic Factors in Canine Mammary Tumors: a multivariate study of 202 consecutive cases. **Veterinary Pathology**, v. 30, n. 1, p. 20-27, 1993.
- 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, 2005.
- LANGENBACH, A. et al. Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional methods for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors. **J Am Vet Med Assoc**. v.218, n.9, p.1424–1428, 2001.
- MATOS, A, J. F. et al. Detection of lymph node micrometastases in malignant mammary tumours in dogs by cytokeratin immunostaining. **The Veterinary Record**, v. 158, n. 18, p. 626–630, 2006.
- MITCHELL L. et al. Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics. **Can Vet Journal**, v.15, n.5, p.131-138, 1974.

- MOULTON, J. E. et al. Canine Mammary Tumors. **Pathologia Veterinaria**, v. 7, n. 4, p. 289-320, 1970.
- OLIVEIRA FILHO, José C. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 30, n. 2, p.177-185, 2010.
- OWEN, L. N. **TNM classification of tumors in domestic animals**. Geneva: World Health Organization, p.53, 1980.
- PASTOR, N. et al. Epidemiological study of canine mammary tumors: age, breed, size and malignancy. **Austral Journal Of Veterinary Sciences**, v. 50, n. 3, p. 143-147, 2018.
- QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v. 97, n. 543, p.119-127, 2002.
- RÊGO, M. S. A. Caracterização do perfil clínico, laboratorial, citológico e histopatológico em cadelas portadoras de tumor da mama submetidas à mastectomia. **Dissertação** (Programa de Pós-graduação em Ciência Veterinária, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife-PE, 2012.
- RÊGO, M. S. A. et al. Aspectos clínicos e histopatológicos de cadelas com neoplasia mamária submetidas à mastectomia. **Ciência Veterinária nos Trópicos**, v. 18, n. 1, p. 13-19, 2015.
- SALAS, Yaritza et al. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. **Plos One**, v. 10, n. 5, 2015.
- SCHNEIDER R., DORN C. R., TAYLOR D. O. N. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. **Journal of the National Cancer Institute**, v.43, n. 6, p.1249–1261, 1969.
- SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v. 34, n. 2, p.625-633, 2004.
- SLEECKX, N. et al. Canine Mammary Tumours, an Overview. **Reproduction In Domestic Animals**, v. 46, n. 6, p.1112-1131, 2011.
- SORENMO, Karin. Canine mammary gland tumors. **Veterinary Clinics Of North America: Small Animal Practice**, v. 33, n. 3, p.573-596, 2003.
- SORENMO, K. U. et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary And Comparative Oncology**, v. 7, n. 3, p.162-172, 2009.
- SORENMO, K. U. 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. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 553-571, 2013.

TORÍBIO, J. M. M. L. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**, v. 59, n. 4, p.427-433, 2012.

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