

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE 1.647 TUMORES
MAMÁRIOS EM CÃES**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

José Carlos de Oliveira Filho

**Santa Maria, RS, Brasil
2010**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE 1.647 TUMORES
MAMÁRIOS EM CÃES**

por

José Carlos de Oliveira Filho

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Medicina Veterinária**

Orientadora: Profa. Glaucia Denise Kommers

Santa Maria, RS, Brasil
2010

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Rurais
Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE 1.647 TUMORES MAMÁRIOS EM
CÃES**

elaborada por

José Carlos de Oliveira Filho

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Veterinária

COMISSÃO EXAMINADORA:

Glauca Denise Kommers, PhD, (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Cristina Gevehr Fernandes, Dra, (UFPEL)

Luiz Francisco Irigoyen, PhD, (UFSM)

Santa Maria, 22 de janeiro de 2010

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

Universidade Federal de Santa Maria

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 1.647 TUMORES MAMÁRIOS EM CÃES

AUTOR: JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA FILHO

ORIENTADORA: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 22 de janeiro de 2010.

Tumores mamários são comuns em cães, sendo o tipo mais comum de neoplasma em cadelas. Esta dissertação tem como objetivos principais estabelecer a prevalência dos tumores mamários, bem como dos diferentes tipos histológicos (neoplásicos e não-neoplásicos), diagnosticados em cães no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria. Foram analisados 1.304 protocolos de exames histopatológicos recebidos entre 1990-2008 e 132 protocolos de necropsias realizadas entre 2000-2008. Deles foram computados raça, sexo e idade dos cães, localização do tumor na cadeia mamária, diagnóstico morfológico e ocorrência de metástases. Nos protocolos de exame histopatológico, foram diagnosticados 1.495 tumores, considerando que alguns cães tinham mais de um tipo de tumor, sendo 1.465 neoplásicos e 30 não-neoplásicos. Dos neoplásicos, 390 (26,6%) eram benignos e 1.075 (73,3%) eram malignos, estabelecendo-se uma relação benigno:maligno de 1:2,75. Das 1.125 necropsias de cães realizadas entre 2000-2008, 132 (11,64%) protocolos tinham descrições de tumor de mama, perfazendo 152 diagnósticos morfológicos, dos quais 150 eram neoplásicos e dois não-neoplásicos. Carcinoma simples foi o tipo histológico mais prevalente tanto em biópsias como em necropsias. Nas necropsias, foram observadas metástases para linfonodos em 39 casos (29,5%) e para órgãos distantes em 64 casos (53,3%).

Palavras-chave: tumores da glândula mamária; doenças de cães; patologia; oncologia.

ABSTRACT

Master's Dissertation

Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária

Universidade Federal de Santa Maria

**RETROSPECTIVE STUDY OF 1,647 MAMMARY GLAND TUMORS IN
DOGS**

AUTHOR: JOSÉ CARLOS DE OLIVEIRA FILHO

ADVISER: GLAUCIA DENISE KOMMERS

Local and Date of Presentation: Santa Maria, January 22th 2010.

Mammary gland tumors are common in dogs and are the most common type of neoplasms of female dogs. The main purposes of this study were to establish the prevalence of the mammary gland tumors, as well as of its different histologic types (neoplastic and non-neoplastic), diagnosed in the Laboratório de Patologia Veterinária of the Universidade Federal de Santa Maria. There were 1,304 biopsy reports of mammary gland tumors between 1990-2008 and 132 necropsy reports of dogs with mammary tumors between 2000-2008. Data about breed, gender, and age of dogs, tumor localization, morphologic diagnosis, and metastasis occurrence were analyzed. In the biopsy cases, 1,495 tumors were diagnosed, considering the presence of more than one type of tumor in some of the dogs. From those, 1,465 were neoplastic and 30 were non-neoplastic. Within the neoplasms, 390 (26.6%) were benign and 1,075 (73.3%) were malignant. The benign/malignant ratio was 1:2.75. Between the years 2000-2008, 1,125 necropsies of dogs were performed, 132 (11.64%) of which had mammary gland tumors. There were 152 morphologic diagnoses, being 150 of neoplastic and 2 of non-neoplastic lesions. Simple carcinoma was the most prevalent histologic type, both among biopsy and necropsy cases. On necropsy cases, metastases to lymph nodes and distant organs were seen in 39 (29.5%) and 64 (53,3%) cases, respectively.

Key-words: mammary gland tumors; diseases of dogs; pathology; oncology.

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 – Carcinoma simples mamário. Na superfície externa do nódulo há úlceras multifocais.....41
- FIGURA 2 – Carcinoma simples mamário. Na superfície de corte, a massa é multilobulada com áreas císticas.....41
- FIGURA 3 – Carcinossarcoma mamário, superfície de corte evidenciando múltiplos lóbulos do neoplasma com áreas pálidas (cartilagem).....43
- FIGURA 4 – Carcinossarcoma mamário. A superfície de corte é multilobulada. Os lóbulos são brancos, firmes e de diferentes tamanhos. Os centros desses lóbulos têm tecido ósseo circundado por cartilagem.....43
- FIGURA 5 – Cadeias mamárias de uma cadela com múltiplos nódulos mamários grandes.....45
- FIGURA 6 – Cadeias mamárias de uma cadela com nódulo (carcinossarcoma) grande e firme na mama abdominal caudal esquerda. Os membros pélvicos estão acentuadamente edemaciados.....45
- FIGURA 7 – Cadeias mamárias de uma cadela com nódulo grande (carcinoma complexo) entre as mamas torácica caudal e a mama abdominal cranial esquerdas. O nódulo têm aproximadamente 6cm de diâmetro. Nas mamas abominais caudais e inguinais há pequenos nódulos distribuídos aleatoriamente, que por vezes estão ulcerados.....47

FIGURA 8 – Glândulas mamárias de uma cadela com nódulos grandes. A epiderme sobre um deles está extensamente ulcerada.....	47
FIGURA 9 – Superfície de corte de um nódulo mamário (tumor misto benigno). Nódulo multilobulado e lineado por um material branco e firme; o centro do nódulo é vermelho-claro (medula óssea).....	49
FIGURA 10 – Superfície de corte de nódulo mamário (adenoma complexo). A superfície de corte do nódulo é marrom-avermelhada.....	49
FIGURA 11 – Superfície de corte do linfonodo axilar, que está aumentado de volume, com marcada obliteração do parênquima nodal devido à infiltração metastática de carcinossarcoma.....	51
FIGURA 12 – Superfície de corte de linfonodo evidenciando múltiplos nódulos que obliteram parcialmente o parênquima nodal (metástase de carcinoma túbulo-papilar)..	51
FIGURA 13 – Metástase pulmonar de carcinossarcoma mamário. Na cavidade torácica observam-se numerosos nódulos de diferentes tamanhos, distribuídos aleatoriamente na superfície pleural pulmonar.....	52
FIGURA 14 – Carcinoma simples mamário metastático no pulmão. Há múltiplos nódulos brancos e firmes, alguns umbilicados na superfície pleural pulmonar. Os pulmões estão armados e vermelhos.....	54
FIGURA 15 – Superfície de corte do pulmão da figura 14, evidenciando obliteração acentuada do parênquima devido à infiltração metastática de carcinoma simples caracterizado por nódulos brancos multifocais e coalescentes.....	54
FIGURA 16 – Metástase hepática de carcinoma simples mamário. Nódulos multifocais brancos estão distribuídos aleatoriamente pela superfície capsular do fígado.....	56

- FIGURA 17 – Metástase hepática de carcinoma túbulo-papilar mamário. Pequenos nódulos multifocais e coalescentes são observados aleatoriamente pela superfície capsular do fígado. Observa-se o centro umbilicado (deprimido) da maioria dos nódulos.....56
- FIGURA 18 – Metástase cardíaca de carcinoma simples mamário. Na superfície epicárdica (paredes ventriculares) há três nódulos brancos e firmes.....58
- FIGURA 19 – Metástase cardíaca de carcinoma túbulo-papilar mamário. Uma massa branca e firme é observada protruindo da superfície endocárdica do ventrículo esquerdo que oblitera parte da câmara cardíaca ventricular esquerda.....58
- FIGURA 20 – Superfície capsular dos rins com carcinossarcoma mamário metastático. Nódulos tumorais brancos que variam de poucos milímetros até 1,5cm estão distribuídos aleatoriamente. Um desses nódulos protrui na superfície capsular.....60
- FIGURA 21 – Superfície de corte da adrenal evidenciando múltiplos nódulos metastáticos de carcinoma túbulo-papilar mamário.....60
- FIGURA 22 – Metástase esplênica de carcinoma túbulo-papilar mamário. Nódulos brancos multifocais e coalescentes são observados distribuídos aleatoriamente pela superfície capsular.....61

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Número de exames histopatológicos realizados e de casos de tumores mamários diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 2004 e 2008..... 31

TABELA 2 - Prevalência dos tipos histológicos nos casos de espécimes de biópsias de cadelas com tumores mamários diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (1990-2008).....36

TABELA 3 - Prevalência dos tipos histológicos nos casos de necropsias de cadelas com tumores mamários diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (2000-2008).....38

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Classificação histológica dos tumores mamários de cães, segundo a Organização Mundial da Saúde – Armed Forces Institute of Pathology (1999).....18

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
2.1 Anatomia e histofisiologia da glândula mamária	14
2.2 Tumores da glândula mamária em cães	15
2.2.1 Aspectos gerais.....	15
2.2.2 Epidemiologia.....	16
2.2.3 Localização na cadeia mamária.....	17
2.2.4 Classificação histológica dos tumores mamários de cães.....	17
2.2.5 Etiopatogênese.....	19
2.2.6 Fatores prognósticos.....	23
2.2.7 Progressão tumoral.....	27
2.2.8 Ocorrência de neoplasmas mamários benignos e malignos.....	27
3 MATERIAIS E MÉTODOS	29
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
5 CONCLUSÕES	62
6 REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

Tumores mamários são comuns em cães e gatos (RUTTEMAN et al., 2001; MISDORP, 2002). Em cadelas, os tumores mamários correspondem a cerca de 52% de todos os tumores que acometem fêmeas (QUEIROGA; LOPES, 2002a).

Em um estudo realizado na Mesorregião Centro Ocidental Rio-Grandense, os neoplasmas foram a principal causa de morte de cães idosos. Dos 4.844 cães necropsiados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), no período de 1965 a 2004, 7,8% morreram em consequência de neoplasmas, sendo 25,4 % decorrentes de neoplasmas malignos de mama (FIGHERA et al., 2008).

Tipos histológicos múltiplos podem ocorrer em uma ou mais glândulas mamárias de forma simultânea, sendo que 60% das cadelas têm tumores em mais de uma mama (BENJAMIN et al., 1999). Recidivas e metástases são esperadas para a maioria dos neoplasmas mamários malignos. Metástases são mais frequentemente observadas em linfonodos regionais (axilares e inguinais) e em localizações distantes como outros linfonodos, pulmões, coração, baço, adrenais e encéfalo (MISDORP, 2002).

Há evidências da participação hormonal na patogênese dos tumores de mama em cadelas (MISDORP, 2002). O índice de risco de desenvolvimento de tumor mamário varia entre fêmeas castradas e não-castradas e depende ainda da fase em que a castração é efetuada (FONSECA; DALECK, 2000).

O uso de progestinas injetáveis utilizadas para prevenir o estro também parece aumentar o risco de desenvolvimento de tumores mamários (RUTTEMAN et al., 2001; MISDORP, 2002). Além disso, a associação destas com estrógenos ou a administração de altas doses de progesterona parecem aumentar a prevalência de neoplasmas malignos (MISDORP, 2002).

Os principais objetivos deste estudo retrospectivo foram determinar a prevalência dos tumores da glândula mamária, e de seus diferentes tipos histológicos, recebidos como espécimes de biópsias no LPV-UFSM e determinar a prevalência dos tumores e a distribuição de metástases em casos da rotina de necropsias de cães realizadas nesse laboratório.

Informações adicionais referentes a aspectos epidemiológicos e clínico-patológicos também foram computadas, quando disponíveis.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Anatomia e histofisiologia da glândula mamária

As cadelas têm, em média, cinco pares de glândulas mamárias. Entretanto, esse número pode variar de quatro a seis pares de glândulas (BRAGULLA; KÖNING, 1999; QUEIROGA; LOPES, 2002a). Nos machos, as glândulas mamárias são rudimentares e consistem apenas de alguns ductos primários e secundários (CALHOUN; STINSON, 1982; BRAGULLA; KÖNING, 1999; CASSALI, 2003).

As glândulas mamárias são glândulas sudoríparas modificadas e são consideradas como órgãos especializados da pele. Elas se desenvolvem lentamente desde a fase embrionária, a partir da invaginação de brotos ectodérmicos para o interior do mesoderma adjacente e alcançam sua maturação morfológica e funcional no início da gestação (CASSALI, 2003).

São glândulas túbulo-acinares compostas e a unidade secretora consiste de um alvéolo e um ducto. Grupos de unidades secretoras formam lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo. Um ducto intralobular abre-se em um ducto interlobular nos septos de tecido conjuntivo, onde diversos deles convergem para formar o ducto lactífero que drena um lobo da glândula (CALHOUN; STINSON, 1982; BANKS, 1992; BRAGULLA; KÖNING, 1999). Não há consenso entre os autores quanto ao número total de ductos lactíferos que se abrem separadamente para o exterior, podendo variar de sete a 16 ductos (CALHOUN; STINSON, 1982), de oito a 20 (BANKS, 1992) ou de 12 a 16 ductos (BRAGULLA; KÖNING, 1999).

O ácino glandular ou alvéolo é revestido por uma camada de epitélio simples cúbico que varia na altura durante os diferentes estágios da atividade secretora (CALHOUN; STINSON, 1982; BANKS, 1992; CASSALI, 2003). Células mioepiteliais estreladas e fusiformes são encontradas entre as células epiteliais e a lâmina basal do ácino. Essas se contraem sob a ação da oxitocina, liberada pela neuro-hipófise, forçando a saída do leite das unidades secretoras para o sistema de ductos (CASSALI, 2003).

O desenvolvimento e a estrutura do parênquima da glândula mamária são acentuadamente dependentes de múltiplas influências hormonais. Durante o desenvolvimento, o crescimento do sistema de ductos primários e secundários é proporcional ao crescimento de todo o organismo do indivíduo. Após a puberdade, o crescimento do sistema de ductos depende do estrogênio e o crescimento acinar da progesterona. A hipófise atua sobre o crescimento da glândula mamária através da influência da prolactina e da somatotrofina. A prolactina além de atuar sobre o crescimento, também regula a manutenção da lactação (CALHOUN; STINSON, 1982; CASSALI, 2003).

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

2.2 Tumores da glândula mamária em cães

2.2.1 Aspectos gerais

Neoplasma da glândula mamária é o tipo mais comum de tumor em cadelas inteiras (SORENMO, 2003), com uma média estimada de incidência anual de 198/100,000 cadelas (MISDORP, 2002).

Fatores como a nutrição com dietas balanceadas, as vacinações que previnem precocemente as doenças infecto-contagiosas, os métodos de diagnóstico mais precisos e também os protocolos terapêuticos cada vez mais específicos e eficazes contribuem para a maior longevidade dos cães, aumentando assim sua expectativa de vida. Conseqüentemente, a incidência de tumores em cães também aumentou, sendo considerada por alguns autores como a principal causa de morte em animais de companhia (RUTTEMAN et al., 2001).

Em um estudo retrospectivo realizado no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), os neoplasmas em geral foram a

principal causa de morte ou razão para eutanásia em cães idosos e a segunda causa de morte ou razão para eutanásia em cães (FIGHERA et al., 2008).

Na espécie canina, os tumores de pele são os mais comuns, seguidos pelos tumores da glândula mamária (CASSALI, 2003). Em cadelas, os neoplasmas mamários são o tipo mais comum de neoplasia, perfazendo 52% de todos os tumores (QUEIROGA; LOPES, 2002a). Os neoplasmas mamários são três vezes mais frequentes em cadelas do que em mulheres (CASSALI, 2003).

2.2.2 Epidemiologia

Quanto ao sexo, os tumores mamários são quase que uma exclusividade das fêmeas. A ocorrência de tumores mamários em cães machos é rara, tendo esses geralmente menos de 1% de chance de desenvolvê-los (RUTTEMAN et al., 2001). Em um estudo retrospectivo verificou-se que, dos 357 cães acometidos por neoplasmas mamários, apenas 1,7% eram machos (MITCHELL, 1974). Alterações da glândula mamária em cães machos estão geralmente associadas com anormalidades hormonais, como tumores testiculares de células de Sertoli secretoras de estrógenos (MISDORP, 2002), causando principalmente ginecomastia (MISDORP et al., 1999; MACLACHALAN; KENNEDY, 2002; CASSALI, 2003).

Não há um consenso na literatura quanto à predisposição racial. Alguns autores afirmam que esta não existe (CASSALI, 2003). Outros autores afirmam que raças puras e endogâmicas são mais acometidas (MISDORP, 2002). Há indicação de algumas raças com maior risco de desenvolver neoplasmas mamários. Poodle Miniatura e Toy, English Springer Spaniel, Brittany Spaniel, Cocker Spaniel, Setter Inglês, Pointer, Pastor Alemão, Maltês, Yorkshire Terrier e Dachshund (Teckel) tem sido apontadas como raças com maior risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários (SORENMO, 2003).

A determinação do risco em relação à raça varia dependendo da metodologia do estudo e da localização geográfica (EGENVALL et al., 2005). No Japão foi relatada a incidência de 25% de neoplasmas malignos em cães de raças de pequeno porte e de 58,5% de neoplasmas malignos em cães de raças de grande porte (ITOH et al., 2005).

Em um estudo que acompanhou duas colônias de Beagles, verificou-se que as colônias apresentaram diferentes fenótipos. Uma delas foi tida como susceptível e a outra como resistente a neoplasmas mamários (MISDORP, 2002).

Os cães que apresentam neoplasmas mamários têm em média entre 10 e 11 anos, com rara ocorrência em animais com menos de quatro anos (RUTTEMAN et al., 2001). Porém, alguns autores relatam médias de idade mais baixas tais como 7,3 anos (EGENVALL et al., 2005), 8,7 anos (STRATMANN et al., 2008), 9 anos (YAMAGAMI et al., 1996; MORRIS et al., 1998) e 9,5 anos (SORENMO et al., 2009). No Brasil, médias de idade de 8,5 (OLIVEIRA et al., 2003) e 10 anos (DALECK et al., 1998) também foram relatadas.

2.2.3 Localização na cadeia mamária

Uma grande porcentagem de tumores (aproximadamente 60%) localiza-se nas mamas inguinais. Segundo alguns autores, este aspecto não estaria relacionado com o comportamento tumoral, mas com o maior volume de parênquima destas glândulas (QUEIROGA; LOPES, 2002a). Entretanto, a explicação mais plausível parece ser de que receptores hormonais são mais abundantes nessas mamas, favorecendo assim a ocorrência dos neoplasmas (DONNAY et al., 1995).

2.2.4 Classificação histológica dos tumores mamários de cães

Os três métodos principais utilizados para classificar os tumores mamários são: a) histogenético; b) histológico descritivo e c) prognóstico. De acordo com Misdorp (2002), o método histogenético é limitado pela incerteza da origem celular específica de vários neoplasmas mamários. O método histológico (morfológico) descritivo adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (HAMPE; MISDORP, 1974) inicialmente parecia ser muito complexo, a menos que diferenças comportamentais entre os neoplasmas pudessem vir a ser correlacionadas com os tipos histológicos (MISDORP, 2002). Mais tarde, isso acabou ocorrendo baseado em resultados de estudos prospectivos, o que possibilitou uma nova classificação dos carcinomas mamários caninos em ordem crescente de malignidade adotada pela OMS-Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) (MISDORP et al., 1999) e por um dos livros-texto de oncologia mais utilizados internacionalmente (MISDORP, 2002). Essa nova classificação é então baseada no método histológico/morfológico descritivo e parcialmente no

prognóstico dos carcinomas (incluindo, em ordem crescente de malignidade, o carcinoma não-infiltrativo (*in situ*), carcinoma complexo, carcinoma simples túbulo-papilar, carcinoma simples sólido e carcinoma simples anaplásico) (MISDORP et al., 1999; MISDORP, 2002). Um versão em português da tabela original de classificação dos neoplasmas mamários caninos segundo a OMS-AFIP na íntegra (MISDORP et al., 1999) é apresentada no Quadro 1.

1 Tumores Malignos	2 Tumores Benignos
1.1 Carcinoma não-infiltrativo (<i>in situ</i>)	2.1 Adenoma
1.2 Carcinoma complexo	2.1.1 Adenoma simples
1.3 Carcinoma simples	2.1.2 Adenoma complexo
1.3.1 Carcinoma túbulo-papilar	2.1.3 Adenoma basaloide
1.3.2 Carcinoma sólido	2.2 Fibroadenoma
1.3.3 Carcinoma anaplásico	2.2.1 Fibroadenoma de baixa celularidade
1.4 Tipos especiais de carcinomas	2.2.2 Fibroadenoma de alta celularidade
1.4.1 Carcinoma de células fusiformes	2.3 Tumor misto benigno
1.4.2 Carcinoma de células escamosas	2.4 Papiloma ductal
1.4.3 Carcinoma mucinoso	3 Tumores Não Classificados
1.4.4 Carcinoma rico em lipídeos	4 Hiperplasias e Displasias Mamárias
1.5 Sarcomas	4.1 Hiperplasia ductal
1.5.1 Fibrossarcoma	4.2 Hiperplasia lobular
1.5.2 Osteossarcoma	4.2.1 Hiperplasia epitelial
1.5.3 Outros sarcomas	4.2.2 Adenose
1.6 Carcinossarcoma	4.3 Cistos
1.7 Carcinoma ou sarcoma em tumor benigno	4.4 Ectasia ductal
	4.5 Fibrose focal (fibroesclerose)
	4.6 Ginecomastia

Quadro 1- Classificação histológica dos tumores mamários de cães, segundo a Organização Mundial da Saúde – Armed Forces Institute of Pathology (1999).

No mesmo ano da publicação da nova classificação OMS-AFIP (1999), porém provavelmente antecedendo-a, Benjamin et al. (1999), estudando neoplasmas mamários em colônias de Beagles, publicaram algumas modificações (adotadas por eles na Colorado State University) aos sistemas até então adotados pelas duas publicações mais utilizadas internacionalmente (HAMPE; MISDORP, 1974; MOULTON et al., 1990). Uma das considerações mais interessantes refere-se à utilização do termo “tumor misto maligno” (TMM), descartada por eles, por ter uma utilização muito confusa. Os autores argumentaram o seguinte: a) o termo TMM às vezes é utilizado por patologistas para descrever tumores mistos “com um único componente maligno” (epitelial ou mesenquimal); b) outros autores (incluindo HAMPE; MISDORP, 1974; MOULTON et al., 1990) o utilizam para tumores mistos onde “um ou ambos os componentes são malignos”; e c) a classificação antiga da OMS (HAMPE; MISDORP, 1974) utiliza os termos carcinossarcoma e TMM como

sinônimos, apesar da conotação do termo “carcinossarcoma”, que implica na presença de ambos os componentes, carcinomatosos e sarcomatosos (BENJAMIN et al., 1999).

Em face disso, lesões que tinham somente um componente maligno (epitelial ou mesenquimal) em um tumor misto, foram por eles denominadas “carcinoma ou sarcoma em tumor misto”. Os autores justificaram esta denominação (separação), pois observaram que esses neoplasmas tinham melhor prognóstico que os verdadeiros carcinossarcomas, onde ambos os componentes são malignos (BENJAMIN et al., 1999).

Vale ressaltar que a última classificação da OMS-AFIP (1999) não utiliza mais o termo TMM e considera a presença de ambos os componentes epitelial e mesenquimal malignos na definição de carcinossarcoma. Entretanto, os diagnósticos morfológicos de “carcinoma ou sarcoma em tumor benigno” foram adicionados a esta última classificação, (MISDORP et al., 1999), sendo definidos como tumores com focos de células malignas ou nódulos distintos de tais células ocorrendo em adenomas complexos ou em tumores mistos benignos.

2.2.5 Etiopatogênese

Vários aspectos, incluindo fatores hormonais, de crescimento (endógenos, exógenos e receptores), nutricionais e genéticos têm sido relacionados com o desenvolvimento de tumores mamários (MISDORP, 2002).

Os hormônios esteróides sexuais femininos desempenham papel fundamental no desenvolvimento dos tumores de mama em mamíferos, incluindo as cadelas (FONSECA; DALECK, 2000). O índice de risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários varia entre cadelas castradas e não-castradas e depende ainda da fase em que a castração é efetuada (FONSECA; DALECK, 2000). A ovário-histerectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro (8,0%) e o segundo (26%) ciclos estrais (RUTTEMAN et al., 2001).

O efeito protetor conferido pela castração desaparece se a mesma for realizada após os dois anos e meio de idade ou após o terceiro ciclo estral (MORRIS et al., 1998; FONSECA; DALECK, 2000). Apesar de não ter efeito protetor contra o desenvolvimento de neoplasmas

mamários, a OH tardia pode sim diminuir o uso de contraceptivos, o que é visto por alguns autores como um ponto positivo (SOTVRING et al., 1997), além de diminuir o risco de problemas reprodutivos como a piometrite (FONSECA; DALECK, 2000).

Estudos comparativos realizados com cadelas inteiras, cadelas previamente castradas e cadelas que foram castradas no mesmo procedimento cirúrgico da excisão de neoplasmas mamários, indicam que não há efeito benéfico da OH nessas últimas, no que diz respeito ao prognóstico (YAMAGAMI et al., 1996; MORRIS et al., 1998). Entretanto, o valor da supressão hormonal através da OH como tratamento adjuvante do tumor de mama em cadelas permanece controverso (FONSECA; DALECK, 2000).

Dados sobre a relação da pseudociese com o desenvolvimento de tumores mamários são conflitantes (MISDORP, 2002). Em um levantamento realizado no Brasil, foi observado que cadelas que tiveram pseudociese apresentaram, mesmo que em uma diferença ínfima, um número maior de neoplasmas malignos do que aquelas cadelas que não tiveram pseudociese (OLIVEIRA et al., 2003). Porém, após estudar dados comparativos de cadelas com neoplasmas mamários que tiveram pseudociese com cadelas que não tiveram pseudociese, alguns autores afirmam que a pseudociese não tem relação alguma com o desenvolvimento de neoplasmas mamários (MORRIS et al., 1998).

Poucos são os estudos citogenéticos de neoplasmas mamários e os relatos de alterações cromossômicas são divergentes e complexos. Aneuploidia cromossômica é vista em neoplasmas mamários, seu número é maior em neoplasmas malignos do que em benignos. Linhagens celulares de células derivadas de metástases de carcinomas mamários apresentaram aberrações cromossômicas incluindo deleção e amplificação. Também foi observado que a fase S do ciclo celular é significativamente maior em neoplasmas malignos do que em neoplasmas benignos (MISDORP, 2002).

Muita atenção tem sido dada aos efeitos da administração de estrogênio e progesterona a cadelas e gatas, como método contraceptivo (MISDORP, 2002), pois esses hormônios têm um papel importante no desenvolvimento normal da glândula mamária e têm sido relacionados com o desenvolvimento de neoplasmas mamários (SORENMO, 2003). Apesar de não haver um consenso na literatura, não foi observada relação entre o uso de contraceptivos e a expressão de receptores hormonais nos neoplasmas mamários (MARTÍN DE LAS MULAS et al., 2005). Apesar disso, um incremento na incidência de neoplasmas mamários em cadelas que usam contraceptivos é descrito (RUTTEMAN et al., 2001).

Na carcinogênese hormonal, a proliferação celular antecede ou sucede as mutações genéticas (SILVA et al., 2004). Os estrógenos frequentemente são relacionados ao

desenvolvimento de tumores mamários, pois esses estimulam a proliferação do epitélio da mama e aumentam a chance de ocorrerem erros genéticos e, conseqüentemente, a replicação de clones de células com mutações potencialmente oncogênicas (DICKON; STANCEL, 1999).

Estradiol e estrógenos sintéticos como dietilestilbestrol, podem induzir aberrações cromossômicas numéricas e estruturais, além de vários tipos de mutações genéticas em células de cultivo e *in vivo*, pois seu metabolismo oxidativo gera vários metabólitos genotóxicos potentes que podem agir como iniciadores de mutações genéticas. Por isso, podem ser considerados como carcinógenos genotóxicos (CAVALIERE et al., 2000).

Estudos relacionando o polimorfismo genético ao metabolismo do estrógeno têm sido realizados. Alterações genéticas no gene que transcreve a catecol-O-metiltransferase (COMT), enzima responsável por parte da inativação dos metabólitos oriundos do metabolismo oxidativo do estrógeno, têm sido relacionados com o desenvolvimento de neoplasmas mamários em cadelas com idade inferior à média (PEREIRA et al., 2008).

Uma correlação positiva entre a expressão de receptores de estrógeno e o fator de crescimento epidermal (“epidermal growth factor”; EGF) é observada em neoplasmas malignos (ALENZA et al., 2000).

Apesar do conhecido potencial carcinogênico do estrógeno, alguns autores afirmam que a administração prolongada de dietilestilbestrol ou outro estrógeno sintético sozinho não aumenta a incidência de neoplasmas mamários (MISDORP, 2002).

Progestinas sintéticas também são comumente usadas por clínicos veterinários para a prevenção de estro (SELMAN et al., 1996). É bem conhecido que, em cadelas, progestinas sintéticas induzem o desenvolvimento lóbulo-alveolar da glândula mamária com hiperplasia secretória e de elementos mioepiteliais (RUTTEMAN et al., 2001).

Em cães, progesterona endógena e progestinas sintéticas podem incrementar a produção do hormônio de crescimento (“growth hormone”; GH) (MISDORP, 2002) e este pode agir de forma autócrina ou parácrina, estimulando a hiperplasia do epitélio da glândula mamária (GARDEREN et al., 1997).

Para estimular a proliferação do epitélio mamário, o GH age através da indução de fatores de crescimento semelhantes à insulina 1 e 2 (“insulin-like growth factor I and II”; IGF-I e IGF 2), esses fatores já foram isolados de células mamárias estromais de mulheres e, quando da administração de progestinas, esses fatores também aumentam sua concentração sanguínea (GARDEREN et al., 1997; KHANDWALA et al., 2000).

O epitélio que tem seu crescimento estimulado pelo GH, por vezes pode estar transformado, promovendo assim a formação de tumores (GARDEREN et al., 1997), o que reforça a possibilidade de relação do GH com desenvolvimento tumoral. Logo, de forma indireta, a progesterona também está relacionada (RUTTEMAN et al., 2001).

Em um estudo clínico-patológico foi observado que 39% das cadelas com neoplasmas mamários foram tratadas previamente com acetato de medroxiprogesterona, enquanto que apenas 21% das cadelas livres de neoplasmas foram tratadas. Isso é um forte indício da associação do tratamento de prevenção ao estro com progestinas sintéticas com o desenvolvimento de neoplasmas mamários (SOTVRING et al., 1997).

O tratamento prolongado com progesterona ou progestinas sintéticas tem sido associado ao aumento no número de casos de hiperplasias e neoplasmas benignos de mama. A administração de progestinas combinadas a estrógenos ou altas doses de progesterona estão associadas particularmente à ocorrência de neoplasmas malignos (MISDORP, 2002).

O possível papel da glândula pituitária no desenvolvimento de tumores de mama tem sido estudado. A prolactina está relacionada à capacidade secretória da glândula mamária e não à proliferação celular. Porém, esta é responsável pela sensibilização das células epiteliais da glândula mamária ao estrógeno, estimulando assim o crescimento dos tumores mamários. Entretanto, os relatos sobre o efeito carcinogênico da prolactina na literatura são conflitantes (FONSECA; DALECK, 2000).

Vários estudos têm avaliado o efeito da obesidade e fatores dietéticos sobre o risco de desenvolvimento de tumores na glândula mamária em cães (SORENMO, 2003). Experimentos em animais e estudos epidemiológicos em humanos têm sugerido que dietas ricas em gordura e obesidade aumentam o risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários (MISDORP, 2002).

Já foi observado que cadelas alimentadas com dietas com baixos teores de gordura e altos teores de proteínas tiveram uma sobrevida significativamente maior em comparação com cadelas alimentadas com dietas com baixos teores de gorduras e pobres em proteínas (SORENMO, 2003).

Em mulheres, acredita-se que a influência da obesidade e das dietas ricas em gordura sobre o desenvolvimento dos neoplasmas mamários esteja ligado à hiperinsulinemia, aumento nos níveis de IGF-1 e diminuição nos níveis séricos do hormônio sexual ligado à globulina (SHBG), o que resulta em um aumento nos níveis séricos de estrógeno livre e conseqüentemente em aumento do risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários (SORENMO, 2003).

Em um estudo realizado na Espanha, sem relacionar com OH, foi observado que a obesidade antes de um ano de vida está ligada ao aumento no risco de desenvolvimento de neoplasmas malignos e benignos. Também é citado que a ingestão de comida caseira em relação à comercial e a ingestão de carne suína em relação à de aves, aumentam o risco do desenvolvimento de neoplasmas mamários em cadelas (ALENZA et al., 1998).

2.2.6 Fatores prognósticos

Em medicina veterinária, a incidência crescente e a complexidade na evolução clínica de tumores de mama nas cadelas têm despertado um interesse especial no estudo de fatores prognósticos (CAVALCANTI; CASSALI, 2006).

A idade é considerada por alguns autores como um fator prognóstico. Cães mais velhos teriam pior prognóstico, uma vez que esses têm uma maior incidência de neoplasmas malignos (CHANG et al., 2005). A média de idade de cães com neoplasmas malignos foi superior à média de idade de cães com neoplasmas benignos em alguns estudos (OLIVEIRA et al., 2003; SORENMO et al., 2009).

Alguns dos fatores prognósticos clássicos fazem parte do sistema de estadiamento clínico proposto pela OMS, conhecido como TNM, o qual utiliza dados de tamanho (T), metástases para linfonodos (N) e metástases para órgãos distantes (M). Nesse sistema, T1 são tumores < 3 cm, T2 são tumores com 3 - 5cm e T3 são tumores > 5cm (MISDORP, 2002).

O tamanho dos tumores mamários teve valor prognóstico na maioria dos estudos prospectivos (MISDORP, 2002). Em um estudo realizado com 236 neoplasmas mamários, os neoplasmas malignos foram significativamente maiores do que os neoplasmas benignos, com um diâmetro médio de 4,7cm versus 2,1cm, respectivamente. Além disso, apenas 1% dos neoplasmas malignos tinham menos de 1 cm de diâmetro, enquanto entre os benignos, 48% tinham menos que 1cm (SORENMO et al., 2009). Em um estudo brasileiro, os tumores T3 foram os mais prevalentes (OLIVEIRA et al., 2003). No entanto, tumores T1 perfizeram 77,6% (ITOH et al., 2005) e 80,6% dos casos (HASHIMOTO et al., 2002) em estudos realizados no Japão.

O tamanho do tumor apresenta associação estatisticamente significativa com a sobrevida total (QUEIROGA; LOPES, 2002b). O tamanho dos neoplasmas também está relacionado com o risco de metástases para linfonodos regionais e órgãos a distância. Em 86%

dos cães com metástases para linfonodos, os tumores tinham mais de 5cm (T3) de diâmetro (CHANG et al., 2005).

A metastatização para linfonodos regionais (axilares e/ou inguinais) é um fator de prognóstico clássico que está associado de forma significativa com a sobrevida total numa série de casos estudados (QUEIROGA; LOPES, 2002b). Assim sendo, os linfonodos devem ser examinados de forma sistemática em cadelas com neoplasmas mamários malignos. Os métodos utilizados para inspeção dos linfonodos são palpação, citologia aspirativa, biópsias incisional e excisional (SORENMO, 2003).

A drenagem linfática dos tumores mamários caninos é complexa. Tem sido demonstrado que podem existir comunicações linfáticas entre as cadeias mamárias direita e esquerda e entre glândulas adjacentes de uma mesma cadeia, em direção cranial e caudal (QUEIROGA; LOPES, 2002a; PEREIRA et al., 2003). Comunicações linfáticas com linfonodos poplíteo, esternal cranial e linfonodos do linfocentro iliofemoral, além de anastomoses com glândulas contralaterais, são descritas em algumas cadelas com tumores de mama (PEREIRA et al., 2003).

A existência de comunicações linfáticas inconstantes parece contribuir para que as metástases linfáticas possam ocorrer sem respeitar o sentido habitual da corrente linfática (BRAGULLA; KÖNING, 1999; QUEIROGA; LOPES, 2002a). Além disso, foi observado que há em algumas cadelas com tumor de mama, comunicações linfático-venosas localizadas principalmente próximo à glândula abdominal cranial e menos frequentemente à glândula abdominal caudal. Essas comunicações explicariam, em parte, as metástases linfáticas e vasculares, tanto nos carcinomas quanto nos sarcomas (PEREIRA et al., 2003).

Foi observado em um estudo que 85,7% dos cães com neoplasmas mamários malignos que tinham linfonodos positivos para metástases morreram em até dois anos após a mastectomia, enquanto apenas 21% dos cães com neoplasmas mamários malignos com linfonodos negativos para metástases morreram neste mesmo período de tempo (KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

Metástase à distância é um importante fator prognóstico e está diretamente relacionada com a diminuição da sobrevida total dos cães. Em medicina veterinária, a incidência de animais portadores de neoplasmas mamários malignos com metástases à distância é baixa, comparativamente ao observado em medicina humana, pois é comum proceder-se a eutanásia de animais afetados a pedido dos proprietários, interrompendo assim a evolução da doença (QUEIROGA; LOPES, 2002b).

Incidência simultânea de neoplasmas mamários e metástases pulmonares variam de 6 a 35% na literatura, sendo o pulmão o sítio mais comum de metástase à distância. Em todas as cadelas com neoplasmas mamários malignos, deve-se realizar radiografias torácicas em pelo menos três posições, a fim de detectar metástases (SORENMO, 2003).

Outro fator importante no prognóstico dos neoplasmas mamários é a ulceração cutânea. Esta foi observada exclusivamente em neoplasmas malignos em um estudo e também foi relacionada com a sobrevida total (QUEIROGA; LOPES, 2002b). Em um estudo realizado no Brasil, 72,2% dos neoplasmas ulcerados eram malignos (OLIVEIRA et al., 2003).

A gradação histológica também é importante para o prognóstico. Esse sistema, além do tipo histológico, quantifica anaplasia, formação de túbulos, atividade mitótica e pleomorfismo nuclear. A invasão da pele, tecidos moles, vasos linfáticos e sanguíneos foram os melhores fatores prognósticos microscópicos em um estudo de uma família de cães Beagle (MISDORP, 2002).

Há um esforço crescente na tentativa de acrescentar novos parâmetros de natureza molecular aos fatores de prognóstico clássicos, que auxiliem a decisão clínica, à semelhança do verificado em medicina humana (QUEIROGA; LOPES, 2002b).

Com o avanço da biologia molecular, novos métodos prognósticos potenciais, alguns já estabelecidos na medicina humana têm sido estudados em medicina veterinária. A técnica de imuno-histoquímica permite determinar com boa precisão a presença de receptores hormonais (receptores de estrógeno e progesterona), taxa de proliferação celular (MIB-1, PCNA), angiogênese (CD31, CD34), produtos de oncogene (*c-erbB-2*) e gene supressor tumoral (*p53*) (CASSALI, 2003).

Foi verificado que neoplasmas malignos com imunomarcagem negativa para receptores hormonais crescem a uma taxa mais alta do que neoplasmas positivos, sugerindo assim que a progressão tumoral em neoplasmas mamários espontâneos é acompanhada pela diminuição da dependência hormonal (GERALDES et al., 2000). Esse aspecto é reforçado uma vez que se tem relacionado uma maior marcação imuno-histoquímica para receptores hormonais em neoplasmas de menor tamanho (MARTÍN DE LAS MULAS et al., 2005).

Lesões hiperplásicas de mama tiveram de 50 a 90% de suas células fortemente marcadas para receptores de estrógeno, enquanto que no carcinoma *in situ* a marcação variou de 0 a 5% (AUTUOFERMO et al., 2007). Metástases regionais e distantes tem marcação negativa para receptores hormonais (MISDORP, 2002).

A marcação para receptores de progesterona variou entre os tumores, porém não se conseguiu uma correlação entre o tipo de lesão ou risco de malignidade (AUTUOFERMO et al., 2007).

Não foi observada relação entre a marcação de receptores hormonais com o estado reprodutivo das cadelas (castrada ou não, número de partos e tratamentos com contraceptivos) pseudociese, número e localização dos tumores (MARTÍN DE LAS MULAS et al., 2005).

Tumores malignos têm marcação para CD-31 (marcador de angiogênese) significativamente maior do que tumores benignos. Além disso, a densidade de microvasos foi associada de forma altamente significativa à sobrevida total. Esses resultados sugerem que a vascularização do tumor e a angiogênese podem ter papel muito importante no processo de metastatização nos neoplasmas mamários caninos, à semelhança do que acontece no câncer de mama da mulher (QUEIROGA; LOPES, 2002b).

Proto-oncogenes são os genes responsáveis pela regulação da proliferação celular. Mutações nesses genes podem promover neoplasmas. O *c-erbB-2*, *c-MYC*, *c-RAS*, e *RR1* são exemplos de genes envolvidos na carcinogênese dos tumores de mama. A relação entre a imunorreatividade para *c-erbB-2* e um pior prognóstico nos tumores mamários em humanos tem sido relatada desde 1987 (DUTRA et al., 2004).

Vários marcadores de proliferação celular têm sido usados na pesquisa de neoplasmas mamários como o Ki-67 e PCNA. O PCNA (clone PC10) é um dos marcadores de proliferação celular mais usados para obter informações acerca da cinética celular. O índice de proliferação do PCNA tem valor prognóstico, pois sua associação com a sobrevida total é estatisticamente significativa (QUEIROGA; LOPES, 2002b). O Ki-67 tem sua expressão diretamente proporcional com o grau de malignidade do neoplasma e inversamente proporcional à expressão de receptores de estrógeno (AUTUOFERMO et al., 2007).

Mutações podem ocorrer nos genes supressores tumorais e isso pode iniciar a carcinogênese, essas mutações são mais frequentemente observadas no gene *p53* (SORENMO, 2003). O gene *p53* é importante na carcinogênese, pois regula a proliferação celular, estabilidade genômica e morte programada das células (TODOROVA, 2006). Entretanto, a incidência de mutações nesse gene citada na literatura varia entre 15-63% (SORENMO, 2003). A incidência da marcação de *p53* mutado normalmente é maior em neoplasmas malignos, porém em um estudo recente não houve diferença significativa entre a expressão de *p53* entre tumores mistos benignos e carcinomas em tumores mistos (BERTAGNOLLI et al., 2009).

2.2.7 Progressão tumoral

Em um estudo recente, foram mostradas evidências significativas de que alguns neoplasmas malignos são frutos de progressão tumoral, a partir de neoplasmas benignos. Esses autores mostraram que cinco em seis carcinomas *in situ*, surgiram de dentro de adenomas complexos e sugeriram que neoplasmas que passam um longo período de tempo com baixa taxa de crescimento e subitamente começam a crescer rápido, podem ter sofrido transformação maligna espontânea (SORENMO et al., 2009). Outro indício é que cadelas com neoplasmas mamários malignos têm a média de idade superior a cadelas com neoplasmas benignos (OLIVEIRA et al., 2003; SORENMO et al., 2009). Dados sobre o tempo entre a observação do neoplasma e a remoção do mesmo corroboram com a idéia de progressão tumoral. Em 86% dos cães com neoplasmas com diâmetro superior a 5cm e metástases para linfonodos regionais, tinham mais do que seis meses de intervalo entre a observação do neoplasmas mamário e a remoção do mesmo (CHANG et al., 2005).

2.2.8 Ocorrência de neoplasmas mamários benignos e malignos

A frequência de ocorrência de neoplasmas benignos e malignos varia consideravelmente nos dados disponíveis na literatura devido, principalmente, à existência de diferentes métodos de classificação dos tumores e ausência de critérios uniformes para diferenciar os tipos tumorais (CASSALI, 2003).

Na grande massa de dados oriundos de trabalhos internacionais sobre a prevalência de tumores mamários malignos, a porcentagem é inferior a 54% (MORRIS et al., 1998; RUTTEMAN et al., 2001; MISDORP, 2002; ITOH et al., 2005). Porém, prevalências completamente opostas também são citadas e essas variam em até 93% de neoplasmas malignos (HASHIMOTO et al., 2002; MARTINS et al., 2002).

Nos levantamentos brasileiros sobre neoplasmas mamários, as prevalências de neoplasmas malignos foram de 68,4% (DE NARDI et al., 2002), 71,8% (OLIVEIRA et al., 2003), 74% (ZUCCARI et al., 2001) e 91% (MARTINS et al., 2002).

A grande discrepância entre a prevalência de neoplasmas malignos e benignos em parte pode ser explicada pela forma de colheita de dados. Estudos baseados na submissão de exames a laboratórios tendem a ter uma maior prevalência de neoplasmas malignos uma vez que muitos nódulos mamários pequenos, não são removidos ou remetidos aos laboratórios pelos médicos veterinários e proprietários (MORRIS et al., 1998).

A prevalência dos tipos histológicos, bem como a proporção maligno:benigno, variam muito entre os estudos. Em um estudo brasileiro, o carcinoma foi o neoplasma maligno mais prevalente e o adenoma foi o neoplasma benigno mais prevalente (OLIVEIRA et al., 2003). Porém, diferentes tipos histológicos são citados como mais frequentes por outros autores. O carcinoma sólido e o tumor misto benigno foram os mais prevalentes em outro estudo (MORRIS et al., 1998). Entre os neoplasmas benignos, os mais comuns são o adenoma complexo e o tumor misto benigno (MISDORP, 2002). Tumor misto maligno e tumor misto benigno foram os mais prevalentes entre malignos e benignos em outros estudos (HASHIMOTO et al., 2002; QUEIROGA; LOPES, 2002b).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram analisados os protocolos de exame histopatológico de espécimes de biópsia de tumores da glândula mamária de cães, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2008 (19 anos) e os protocolos de necropsias de cadelas com tumores mamários no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2008 (9 anos), arquivados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV- UFSM). Para fins comparativos, foram computados também o total de exames histopatológicos realizados entre todas as espécies animais, o total de cães e o total de cadelas nos últimos cinco anos (2004-2008).

Informações quanto à raça, ao sexo, à idade, à localização do tumor na cadeia mamária, ao tamanho dos nódulos tumorais, à presença de ulceração e ao diagnóstico morfológico foram extraídas dos protocolos de exames histopatológicos. A ocorrência de pseudociese e o uso de contraceptivos foram também computados, sempre que informados.

Quanto à idade, os cães foram agrupados em três grandes grupos: filhotes (menos de um ano), adultos (de um a nove anos) e idosos (dez anos ou mais), de acordo com faixas etárias anteriormente estabelecidas (FIGHERA et al., 2008).

Quanto ao tamanho dos tumores, esses foram agrupados de acordo com o sistema TNM proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (MISDORP, 2002), no qual T1 são tumores < 3 cm, T2 são tumores com 3 - 5cm e T3 são tumores > 5cm.

Quanto à localização, foram divididos nos grupos A (1,2,3) e B (4,5), onde 1 corresponde à mama torácica cranial, 2 à mama torácica caudal, 3 à mama abdominal cranial, 4 à mama abdominal caudal e 5 à mama inguinal.

Foram considerados como “tumores mamários” todos os distúrbios do crescimento da glândula mamária, sendo os tumores classificados em neoplásicos (compreendendo neoplasmas benignos e malignos) e em não-neoplásicos (compreendendo as alterações hiperplásicas, cistos, ectasia ductal e fibroesclerose).

Neste levantamento, foram considerados os diagnósticos morfológicos que constavam nos protocolos originais de exames histopatológicos, buscando-se quando necessário, a padronização dos mesmos com o sistema atual de classificação dos tipos histológicos, conforme preconizado pela Organização Mundial de Saúde – Armed Forces Institute of

Pathology (OMS-AFIP) (MISDORP et al., 1999). Foram contempladas algumas exceções, tais como o “carcinoma em tumor misto”, cuja classificação foi de acordo com Benjamin et al. (1999), e o “tumor misto maligno”, classificado de acordo com Hampe & Misdorp (1974).

Após a classificação dos tumores, foi calculada a prevalência de cada tipo histológico em relação ao total de tumores mamários diagnosticados.

Nos casos de necropsias, a ênfase do levantamento foi quanto ao diagnóstico morfológico (observando-se os mesmos critérios de colheita de dados e de classificação dos tumores descritos para os exames histopatológicos), ocorrência e distribuição de metástases e se os tumores mamários estiveram implicados como causa da morte do cão ou se foram achados incidentais.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 1990-2008, foram computados 1.304 exames histopatológicos de espécimes de biópsia de tumores mamários de cães na rotina do LPV-UFSM. É muito importante salientar que, dos 1.304 exames histopatológicos realizados nos 19 anos revisados, 873 (67%) deles foram recebidos nos últimos cinco anos, revelando um aumento acentuado na prevalência desta entidade.

O número total de exames histopatológicos realizados (entre todas as espécies animais recebidas), o número total de exames histopatológicos de materiais de cães, o número total de exames histopatológicos de materiais de cadelas, o número total de casos de tumor mamário em cães e as prevalências de tumores mamários em cães e em cadelas nos últimos cinco anos (2004-2008) estão detalhados na Tabela 1. Dentre os aspectos mais relevantes observa-se que, dos exames histopatológicos realizados em materiais de cadelas, a prevalência de tumores mamários variou entre 36,33% e 49,24%, demonstrando mais uma vez a grande importância dos neoplasmas mamários em fêmeas da espécie canina.

Tabela 1 – Número de exames histopatológicos realizados e de casos de tumores mamários

Ano	Nº de EHVE	Nº de cães	Nº de cadelas	Nº de cães com TM	Prevalência de TM em cães (%)	Prevalência de TM em cadelas (%)
2004	1.207	449	311	113	25,17	36,33
2005	1.145	539	339	133	24,68	39,23
2006	1.361	675	470	204	30,22	43,40
2007	1.402	695	498	197	28,35	39,56
2008	1.265	724	459	226	31,22	49,24
Total/média (%)	6.380	3.082	2077	873	28,33	42,03

diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria entre 2004 e 2008.

EHVE = exames histopatológicos em materiais de várias espécies animais; TM = tumor de mama

Dos 1.304 cães, 1.299 (99,7%) eram cadelas e quatro (0,3%) eram machos. Este resultado está de acordo com a literatura, onde o risco de cães machos desenvolverem tumores mamários é considerado menor ou igual a 1% em relação às fêmeas (RUTTEMAN et al.,

2001). As alterações observadas nos machos foram adenoma simples, carcinoma de células escamosas, carcinoma túbulo-papilar e cistos.

Nos casos de cães (incluindo machos e fêmeas) com tumor de mama remetidos como espécimes de biópsia, a idade dos animais variou de um ano e quatro meses a 19 anos e a média de idade foi de 9,2 anos. Filhotes não foram acometidos e 48 casos não tiveram a idade informada. Cães adultos e idosos perfizeram 675 e 581 casos, respectivamente. A média de idade descrita para a manifestação dos tumores mamários está entre 10 e 11 anos (RUTTEMAN et al., 2001). Porém médias mais baixas (entre 7,3 e 9,5 anos) já foram relatadas (YAMAGAMI et al., 1996; MORRIS et al., 1998; EGENVALL et al., 2005; STRATMANN et al., 2008; SORENMO et al., 2009).

Neste estudo, cães idosos tiveram mais neoplasmas malignos (79,86%) que os adultos (67,85%). A média de idade dos cães com neoplasmas malignos foi maior (9,5 anos) que a dos com neoplasmas benignos (8,5 anos). Relação semelhante também foi relatada por outros autores (OLIVEIRA et al., 2003; SORENMO et al., 2009).

As cinco raças mais prevalentes dos 759 cães com raça definida informada deste levantamento foram: Poodle (180; 23,71%), Cocker Spaniel (89; 11,72%), Teckel (88; 11,59%), Pastor Alemão (82; 10,8%) e Pinscher (49; 6,45%). A discussão da prevalência das raças mais acometidas neste levantamento fica muito limitada, pois não se conhece a população canina total. Entretanto, algumas observações são relevantes. Quatro das cinco raças supracitadas (com exceção da raça Pinscher) foram apontadas como tendo maior risco de desenvolvimento de tumores mamários em um estudo (SORENMO, 2003).

Dentre as raças mais prevalentes neste estudo, 79,27% dos neoplasmas do Pastor Alemão foram malignos, enquanto que apenas 59,44% foram malignos no Poodle. No Japão, uma diferença semelhante entre raças de pequeno e grande porte também foi observada (ITOH et al., 2005). Acredita-se que isso se deve, em parte, ao contato mais próximo de cães de raças pequenas com os proprietários, possibilitando a detecção mais precoce de nódulos mamários, o que favoreceria o diagnóstico de alterações benignas.

Considerando-se o grande número de protocolos de exames histopatológicos deste estudo, informações adicionais quanto à castração, ocorrência de pseudociese e uso de contraceptivos foram fornecidas em um número bastante limitado de protocolos. Isto se deve, possivelmente, ao fato de que essas informações muitas vezes não acompanham o histórico clínico fornecido ou nem mesmo são indagadas aos proprietários.

Castração prévia à exereses tumoral foi relatada em 123 (9,4%) casos. Entretanto, não foi informada a época em que ela foi realizada. Neste estudo, não foram computados os casos

em que a castração foi realizada simultaneamente com a biópsia mamária, mas essa prática se mostrou relativamente frequente durante a avaliação dos protocolos. O índice de risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários varia entre cadelas castradas e não-castradas e depende ainda da fase em que a castração é efetuada (FONSECA; DALECK, 2000). Uma redução no risco de desenvolvimento de neoplasmas mamários é observada se a ovariectomia (OH) for realizada precocemente; antes do primeiro estro o risco é de 0,5%, após o primeiro estro é de 8% e após o segundo estro é de 26% (RUTTEMAN et al., 2001). A perda do efeito protetor ocorre se a OH for realizada após o terceiro ciclo estral ou após dois anos e meio de idade (FONSECA; DALECK, 2000).

Pseudociese foi relatada em 38 (2,9%) casos. Destes, 24 (63,16%) cães apresentaram neoplasmas malignos, 13 (34,21%) apresentaram neoplasmas benignos e em um (2,63%) cão foi observado tumor não-neoplásico. Dados sobre a relação da pseudociese com o desenvolvimento de tumores mamários são conflitantes (MISDORP, 2002). Porém, alguns autores que compararam dados de cadelas que tiveram pseudociese com cadelas que não tiveram, afirmam que esta não tem relação com o desenvolvimento de neoplasmas mamários. (MORRIS et al., 1998).

O uso de contraceptivos foi informado em 120 (9,2 %) casos. Destes, 68,33% tinham neoplasmas malignos e 30,83% tinham neoplasmas benignos. Entretanto, não foi informado o tipo de contraceptivo administrado aos animais deste levantamento, o que limita muito a discussão dos dados aqui obtidos. É sabido que o tratamento com progesterona ou progestinas sintéticas está associado ao aumento no número de casos de hiperplasias e neoplasmas benignos de mama. Por outro lado, a administração de progestinas combinadas a estrógenos ou de altas doses de progesterona estão associadas ao aumento no número de casos de neoplasmas malignos (MISDORP, 2002).

A localização na cadeia mamária foi informada em 812 tumores. Destes, 38,92% estavam compreendidos no grupo A e 61,08% no grupo B. Dados semelhantes foram obtidos em um estudo de neoplasmas mamários de cães no Japão (HASHIMOTO et al., 2002). O maior número de tumores nas mamas inguiniais tem sido atribuído a maior quantidade de parênquima nessas mamas por alguns autores (QUEIROGA; LOPES, 2002a). Entretanto, a explicação mais plausível possivelmente seja de que há maior abundância de receptores hormonais nessas mamas, favorecendo assim a ocorrência de neoplasmas (DONNAY et al., 1995).

Informações quanto ao tamanho dos nódulos mamários foram fornecidas em 1.380 tumores. Destes, 682 (49,42%) eram nódulos T1, 263 (19,06%) eram T2 e 434 (31,45%) eram

T3. Em estudo semelhante no Brasil, verificou-se que tumores T3 eram os mais prevalentes (OLIVEIRA et al., 2003). No entanto, tumores T1 perfizeram 77,6% (ITOH et al., 2005) e 80,6% dos casos (HASHIMOTO et al., 2002) em estudos realizados no Japão, revelando possivelmente maior preocupação com a remoção precoce de nódulos mamários. Neste estudo, malignidade foi observada em 66,61% dos nódulos T1, 77,56% dos T2 e 84,33% dos T3. O tamanho do neoplasma mamário teve valor prognóstico na maioria dos estudos prospectivos (MISDORP, 2002). Em um relato, 86% dos cães com metástases para linfonodos tinham tumores grandes (CHANG et al., 2005).

Foi relatada ulceração (Figura 1) em 168 neoplasmas. Destes 150 (89,28%) eram malignos e 18 (10,72%) eram benignos. Dados de estudo semelhante revelaram que 72,7% dos tumores ulcerados correspondiam a neoplasmas malignos (OLIVEIRA et al., 2003), confirmando a ulceração como indicativo de malignidade.

Nos 1.304 casos, foram computados 1.495 diagnósticos morfológicos, sendo que 1.145 (87,8%) cães tiveram apenas um tipo de tumor, 134 (10,3%) tiveram dois tipos de tumores e 25 (1,9%) tiveram mais de dois tipos de tumores. Dos 1.495 tumores, 1.465 (98%) eram neoplásicos e 30 (2%) não-neoplásicos (hiperplasias mamárias). Este resultado assemelha-se a um estudo realizado no Brasil, no qual lesões não-neoplásicas constituíram 1% dos 578 casos de tumores de mama em cães (MARTINS et al., 2002).

Dentro das alterações neoplásicas, 390 (26,62%) eram benignas e 1.075 (73,38%) eram malignas, estabelecendo-se uma relação benigno:maligno de 1:2,75. A frequência de ocorrência de neoplasmas benignos e malignos varia consideravelmente nos dados disponíveis na literatura devido, possivelmente, à existência de diferentes métodos de classificação dos tumores e ausência de critérios uniformes para diferenciar os tipos tumorais (CASSALI, 2003).

Na literatura internacional consultada as percentagens para neoplasmas malignos foram inferiores a 54% (RUTTEMAN et al., 2001; MISDORP, 2002; ITOH et al., 2005; SORENMO et al., 2009). Dados semelhantes aos deste estudo foram reportados por outros autores brasileiros, nos quais a prevalência dos neoplasmas malignos variou entre 68% e 91% (ZUCCARI et al., 2001; DE NARDI et al., 2002; MARTINS et al., 2002; OLIVEIRA et al., 2003). A grande discrepância entre a prevalência de neoplasmas malignos e benignos em diferentes estudos pode também ser explicada em parte pela forma de colheita de dados. Estudos baseados na submissão de exames a laboratórios tendem a ter uma maior prevalência de neoplasmas malignos, uma vez que muitos nódulos mamários pequenos, não são

removidos ou remetidos aos laboratórios pelos médicos veterinários e proprietários (MORRIS et al., 1998).

Por outro lado, outra possível causa para a alta prevalência dos neoplasmas malignos nos estudos realizados no Brasil é o tempo prolongado entre o aparecimento do tumor e a avaliação clínica (OLIVEIRA et al., 2003). O tempo prolongado possibilita a progressão de tumores benignos para malignos (SORENMO et al., 2009). A prevalência dos tipos histológicos de tumores dos casos de biópsias deste estudo está apresentada na Tabela 2.

O neoplasma mais prevalente foi o carcinoma simples (29,1%) (Figura 2), seguido pelos tumores mistos malignos (TMM) que juntos (compreendendo o carcinosarcoma, carcinoma em tumor misto e TMM) (Figura 3 e 4) perfizeram 21,88%. A alta prevalência de carcinomas simples e tumores mistos malignos também foi observada em outros estudos (DALECK et al., 1998; ZUCCARI et al., 2001; OLIVEIRA et al., 2003). Prevalência bem maior para o carcinoma simples também foi relatada (KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

Antes da nova classificação dos tumores mamários da Organização Mundial da Saúde – Armed Forces Institute of Pathology (OMS-AFIP) (MISDORP et al., 1999), a denominação tumor misto maligno (TMM) era utilizada como sinônimo de carcinosarcoma (HAMPE; MISDORP, 1974), tendo sido utilizada para descrever tumores mistos com um ou ambos componentes (epitelial e mesenquimal) malignos, independentemente da conotação de “carcinosarcoma”, que implica que ambos componentes carcinomatosos e sarcomatosos estejam envolvidos (BENJAMIN et al., 1999). Na atual classificação da OMS-AFIP, a designação TMM não é mais utilizada. São utilizadas denominações “carcinosarcoma” (quando ambos os componentes, epitelial e mesenquimal são malignos) e “carcinoma ou sarcoma em tumor benigno” (quando apenas um componente é maligno em focos ou nódulos distintos dentro de um adenoma complexo ou em um tumor misto benigno) (MISDORP et al., 1999).

Para Benjamin et al. (1999), lesões que tem somente um componente maligno em um tumor misto são denominadas “carcinoma” ou “sarcoma” em tumor misto. Segundo esses autores, o prognóstico para os carcinosarcomas é pior do que para os carcinomas ou sarcomas em tumores mistos (BENJAMIN et al., 1999).

A classificação segundo Benjamin et al. (1999) foi utilizada em muitos casos deste levantamento, particularmente quando o componente epitelial era abundante e maligno e havia ilhas de diferenciação cartilaginosa ou óssea benignas em meio ao neoplasma.

Tabela 2 - Prevalência dos tipos histológicos nos casos de espécimes de biópsias de cadelas com tumores mamários diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (1990-2008).

Classificação	N	% categoria	% total
1. Tumores malignos			
1.1 CA in situ	1	0,09	0,07
1.2 CA complexo	263	24,47	17,59
1.3 CA simples	(435)	(40,46)	(29,1)
1.3.1 CA túbulo-papilar	348	32,37	23,28
1.3.2 CA sólido	76	7,07	5,08
1.3.3 CA anaplásico	11	1,02	0,74
1.4 Mioepitelioma maligno	9	0,84	0,60
1.5 Tipos especiais de CA	(21)	(1,95)	(1,41)
1.5.1 CA de células fusiformes	8	0,74	0,54
1.5.2 CCE	12	1,12	0,80
1.5.3 CA mucinoso	1	0,09	0,07
1.6 Sarcoma	(19)	(1,76)	(1,28)
1.6.1 Fibrossarcoma	7	0,65	0,47
1.6.2 Osteossarcoma	7	0,65	0,47
1.6.3 Hemangiossarcoma	1	0,09	0,07
1.6.4 Osteocondrossarcoma	1	0,09	0,07
1.6.5 Sarcoma indiferenciado	3	0,28	0,20
1.7 Carcinossarcoma	107	9,95	7,16
1.8 CA em TM ^a	58	5,40	3,88
1.9 TMM ^b	162	15,07	10,84
Total de malignos	1075	100	71,90
2. Tumores benignos			
2.1 Adenoma	(218)	(55,9)	(14,58)
2.1.1 Adenoma simples	123	31,54	8,23
2.1.2 Adenoma complexo	95	24,36	6,35
2.2 Fibroadenoma	10	2,56	0,67
2.3 Mioepitelioma benigno	1	0,26	0,07
2.4 TMB	157	40,26	10,50
2.5 Papiloma ductal	1	0,26	0,07
2.6 Condroma ^c	1	0,26	0,07
2.7 Osteoma ^c	1	0,26	0,07
2.8 Hemangioma ^c	1	0,26	0,07
Total de benignos	390	100	26,09
3. Hiperplasias mamárias			
3.1 Hiperplasia ductal	1	3,33	0,07
3.2 Hiperplasia lobular	(17)	(56,66)	(1,14)
3.2.1 Hiperplasia epitelial	16	53,33	1,07
3.2.2 Adenose	1	3,33	0,07
3.3 Cistos	4	13,33	0,27
3.4 Ectasia ductal	7	23,33	0,47
3.5 Fibroesclerose	1	3,33	0,07
Total de hiperplasias mamárias	30	100	2,01

a = classificação segundo Benjamin et al. (1999).

b = classificação segundo Hampe & Misdorp (1974).

c = tumores não classificados segundo Misdorp et al. (1999).

CA = carcinoma; CCE = carcinoma de células escamosas; CA em TM = carcinoma em tumor misto; TMM = tumor misto maligno; TMB = tumor misto benigno.

Quando não foi possível depreender dos protocolos de exame histopatológico se um ou ambos os componentes eram malignos, optou-se por manter o diagnóstico morfológico original de “TMM” na Tabela 2 (e na Tabela 3 a seguir).

Nos casos de espécimes de biópsias, metástases foram raramente relatadas no histórico clínico do animal. Acredita-se que a prevalência destas nos casos de biópsias esteja subestimada, tanto pela falta de evidências clínicas como de avaliação radiográfica. A prevalência de metástases será abordada no levantamento dos casos de necropsias deste estudo.

Foram realizadas 1.125 necropsias de cadelas no LPV-UFSM entre 2000 e 2008. Destas, 132 (11,64%) tinham tumores de mama (Figuras 5-8). Em 37 (28%) casos os tumores mamários foram considerados achados incidentais e em 95 (72%) casos os cães morreram (ou foram submetidos à eutanásia) em consequência dos neoplasmas mamários.

Nos 132 casos, havia 152 diagnósticos morfológicos. Destes, 150 (98,68%) eram neoplásicos e 2 (1,32%) eram hiperplasias mamárias. A prevalência dos tipos histológicos dos tumores dos casos de necropsias encontra-se na Tabela 3. A idade das cadelas com tumor de mama nos casos de necropsia variou de quatro a 17 anos e a média de idade foi de 11,1 anos.

Quanto ao comportamento biológico, 10,67% eram neoplasmas benignos (Figuras 9 e 10) e 89,33% eram malignos. A grande percentagem de neoplasmas malignos se deve provavelmente ao fato de que a grande maioria dessas cadelas (72%) foram encaminhadas à necropsia em decorrência dos tumores mamários, conforme abordado anteriormente.

Metástases para linfonodos (Figuras 11 e 12) foram observadas na necropsia de 39 (29,54%) casos. Um linfonodo foi acometido em 33,33% dos casos. Mais de um linfonodo acometido foi observado em 66,67% dos casos. A condição dos linfonodos no exame clínico-patológico é um importante fator prognóstico, pois o tempo de sobrevivência é inferior a dois anos para 85,7% dos cães com metástases para linfonodos (KARAYANNOPOULOU et al., 2005).

Os linfonodos inguinais superficial (35,9%), intratorácicos (35,9%) e axilares (30,77%) foram os mais acometidos. A prevalência de metástases nesses linfonodos está de acordo com a drenagem linfática básica das glândulas mamárias (BRAGULLA; KÖNING, 1999; QUEIROGA; LOPES, 2002a) e, da mesma forma, com a alta prevalência de metástases pulmonares observada nos casos de necropsias deste estudo.

Os tipos histológicos mais prevalentes nas metástases para linfonodos foram: carcinoma simples (50%), carcinosarcoma (25%), tumor misto maligno (8,33%), carcinoma complexo (8,33%) e carcinoma em tumor misto (8,33%). Em 25 (64,1%) dos 39 casos com

Tabela 3 - Prevalência dos tipos histológicos nos casos de necropsias de cadelas com tumores mamários diagnosticados no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (2000-2008).

Classificação	N	% categoria	% Total
1. Tumores malignos			
1.1 CA complexo	23	17,16	15,13
1.2 CA simples	(63)	(47,01)	(41,45)
1.2.1 CA túbulo-papilar	48	35,82	31,58
1.2.2 CA sólido	7	5,22	4,61
1.2.3 CA anaplásico	8	5,97	5,26
1.3 Mioepitelioma maligno	2	1,49	1,32
1.4 Osteocondrossarcoma	1	0,75	0,66
1.5 Carcinossarcoma	27	20,15	17,76
1.6 CA em TM ^b	10	7,46	6,58
1.7 TMM ^a	8	5,97	5,26
Total de malignos	134	100	88,16
2 Tumores benignos			
2.1 Adenoma	(7)	(43,75)	(4,61)
2.1.1 Adenoma simples	5	31,25	3,29
2.1.2 Adenoma complexo	2	12,50	1,32
2.2 TMB	7	43,75	4,61
2.3 Papiloma ductal	2	12,50	1,32
Total de benignos	16	100%	10,52%
3 Hiperplasias	(2)	(100)	(1,32)
3.1 Hiperplasia lobular/epitelial	2	100	1,32
Total de Hiperplasias	2	100	1,32

a= classificação segundo Hampe & Misdorp (1974)

b= classificação segundo Benjamin et al. (1999)

CA= carcinoma; CA em TM = carcinoma em tumor misto; TMM = tumor misto maligno; TMB = tumor misto benigno

metástase para linfonodos, os nódulos tumorais eram T3, reafirmando a correlação entre tamanho do tumor e malignidade, também descrita por outros autores (CHANG et al., 2005).

Metástases para outros órgãos foram observadas em 64 dos 120 casos com neoplasmas mamários malignos. Apenas um órgão estava afetado em 41% dos casos e múltiplos órgãos em 59%. Os cinco órgãos-alvo de metástases mais prevalentes foram: pulmão (85,94%) (Figuras 13- 15), fígado (23,44%) (Figuras 16 e 17), coração (21,88%) (Figuras 18 e 19), rim (20,31%) (Figura 20) e adrenal (15,63%) (Figura 21). Os linfonodos e o pulmão são os locais mais acometidos por metástases (MOULTON et al., 1986).

Metástase para o baço (Figura 22) também foi observada. Metástases ósseas só foram relatadas em quatro casos. Acredita-se que este número esteja sub-estimado, pois em poucas vezes na rotina os ossos são colhidos e examinados.

Os tipos histológicos mais prevalentes nos casos de metástases para órgãos distantes foram: carcinoma simples (57,38%), carcinossarcoma (21,13%), tumor misto maligno (8,2%),

carcinoma complexo (4,92%) e carcinoma em tumor misto (3,28%). Vale salientar que a frequência de metástases à distância em animais é mais baixa que em humanos, possivelmente devido à frequente interrupção da evolução da doença pela eutanásia dos animais afetados por neoplasmas malignos (QUEIROGA; LOPES, 2002b).

FIGURA 1 – Carcinoma simples mamário. Na superfície externa do nódulo há úlceras multifocais.

FIGURA 2 – Carcinoma simples mamário. Na superfície de corte, a massa é multilobulada com áreas císticas.



FIGURA 3 – Carcinossarcoma mamário, superfície de corte evidenciando múltiplos lóbulos do neoplasma com áreas pálidas (cartilagem).

FIGURA 4 – Carcinossarcoma mamário. A superfície de corte é multilobulada. Os lóbulos são brancos, firmes e de diferentes tamanhos. Os centros desses lóbulos têm tecido ósseo circundado por cartilagem.



FIGURA 5 – Cadeias mamárias de uma cadela com múltiplos nódulos mamários grandes.

FIGURA 6 – Cadeias mamárias de uma cadela com nódulo (carcinossarcoma) grande e firme na mama abdominal caudal esquerda. Os membros pélvicos estão acentuadamente edemaciados.





FIGURA 7 – Cadeias mamárias de uma cadela com nódulo grande (carcinoma complexo) entre as mamas torácica caudal e a mama abdominal cranial esquerdas. O nódulo têm aproximadamente 6cm de diâmetro. Nas mamas abominais caudais e inguinais há pequenos nódulos distribuídos aleatoriamente, que por vezes estão ulcerados.

FIGURA 8 – Glândulas mamárias de uma cadela com nódulos grandes. A epiderme sobre um deles está extensamente ulcerada



FIGURA 9 – Superfície de corte de um nódulo mamário (tumor misto benigno). Nódulo multilobulado e lineado por um material branco e firme; o centro do nódulo é vermelho-claro (medula óssea).

FIGURA 10 – Superfície de corte de nódulo mamário (adenoma complexo). A superfície de corte do nódulo é marrom-avermelhada.

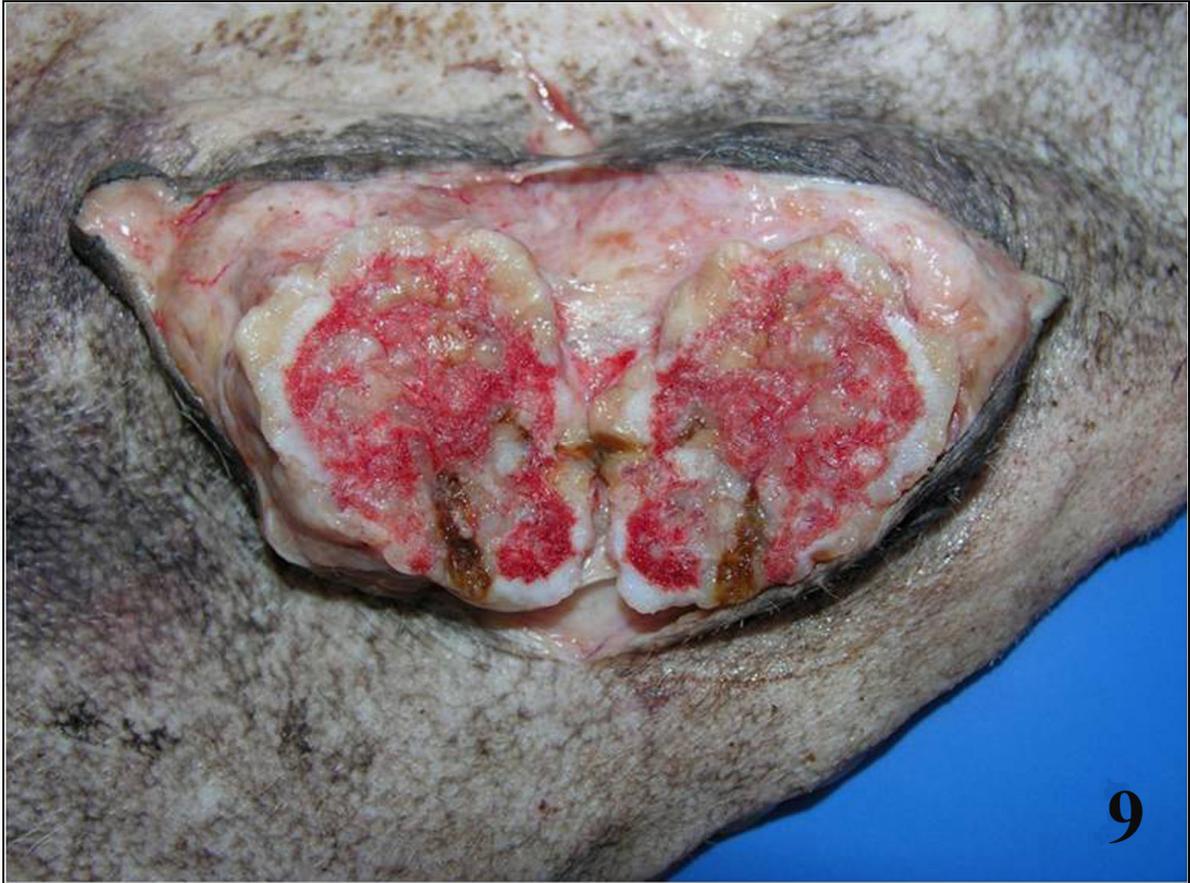
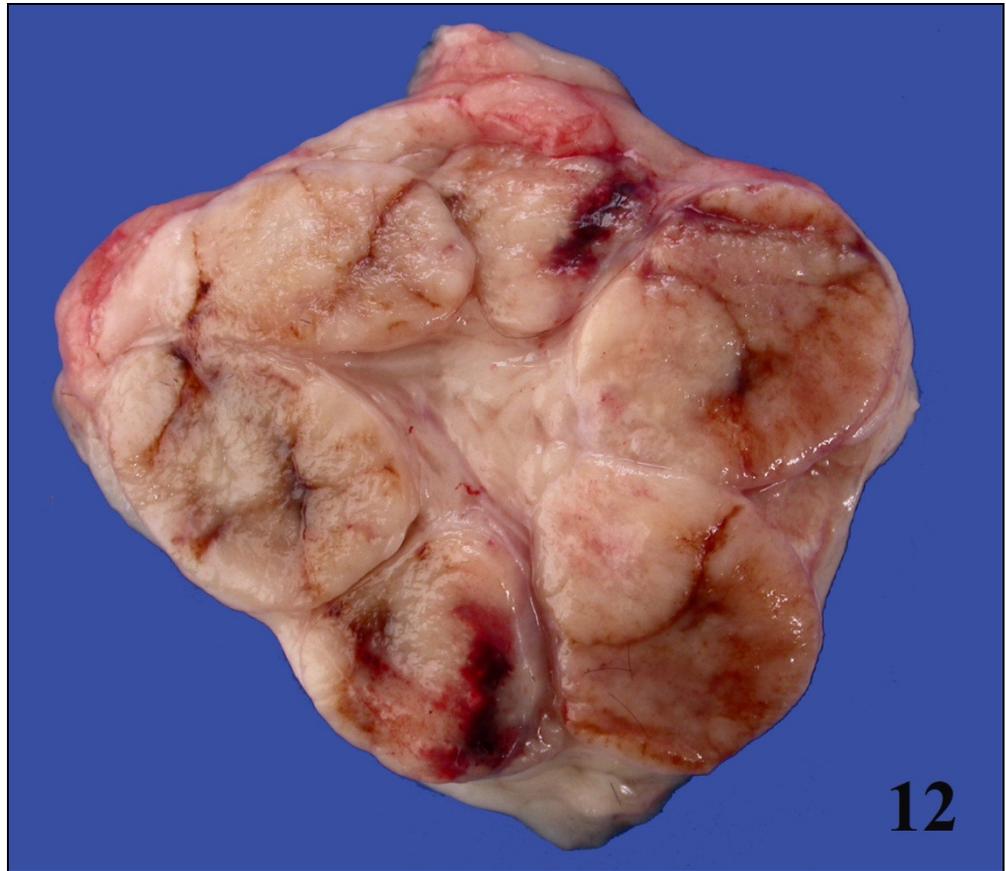
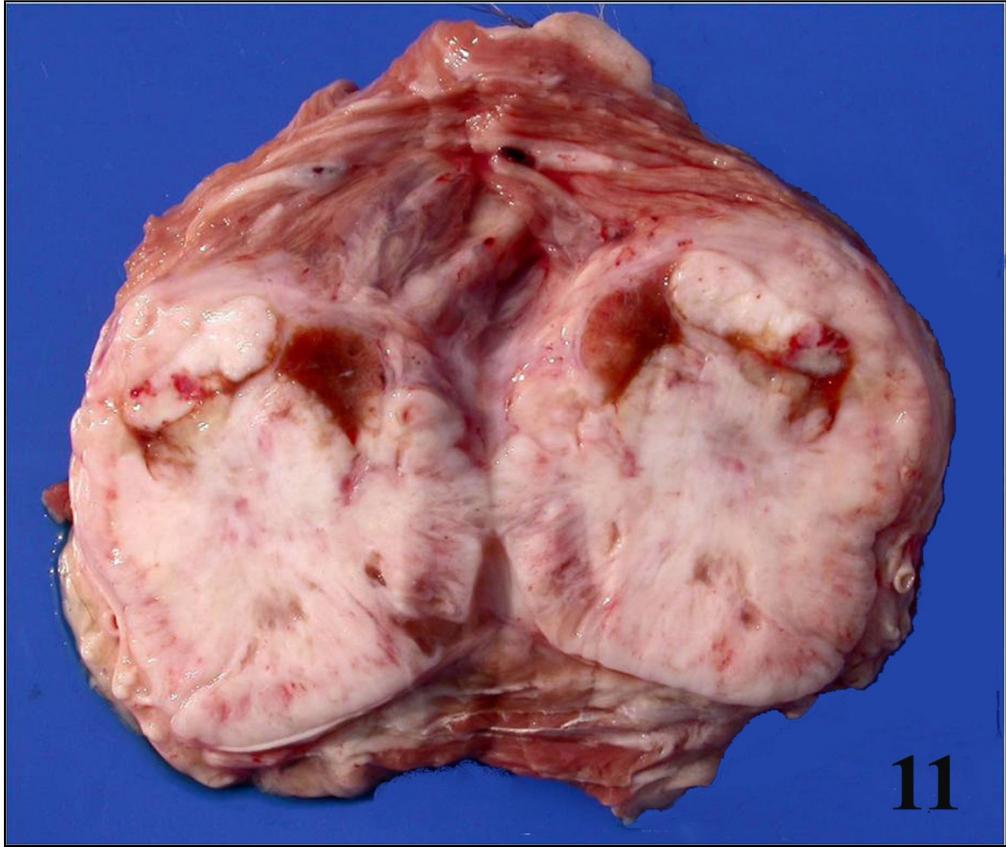




FIGURA 11 – Superfície de corte do linfonodo axilar, que está aumentado de volume, com marcada obliteração do parênquima nodal devido à infiltração metastática de carcinossarcoma.

FIGURA 12 – Superfície de corte de linfonodo evidenciando múltiplos nódulos que obliteram parcialmente o parênquima nodal (metástase de carcinoma túbulo-papilar).



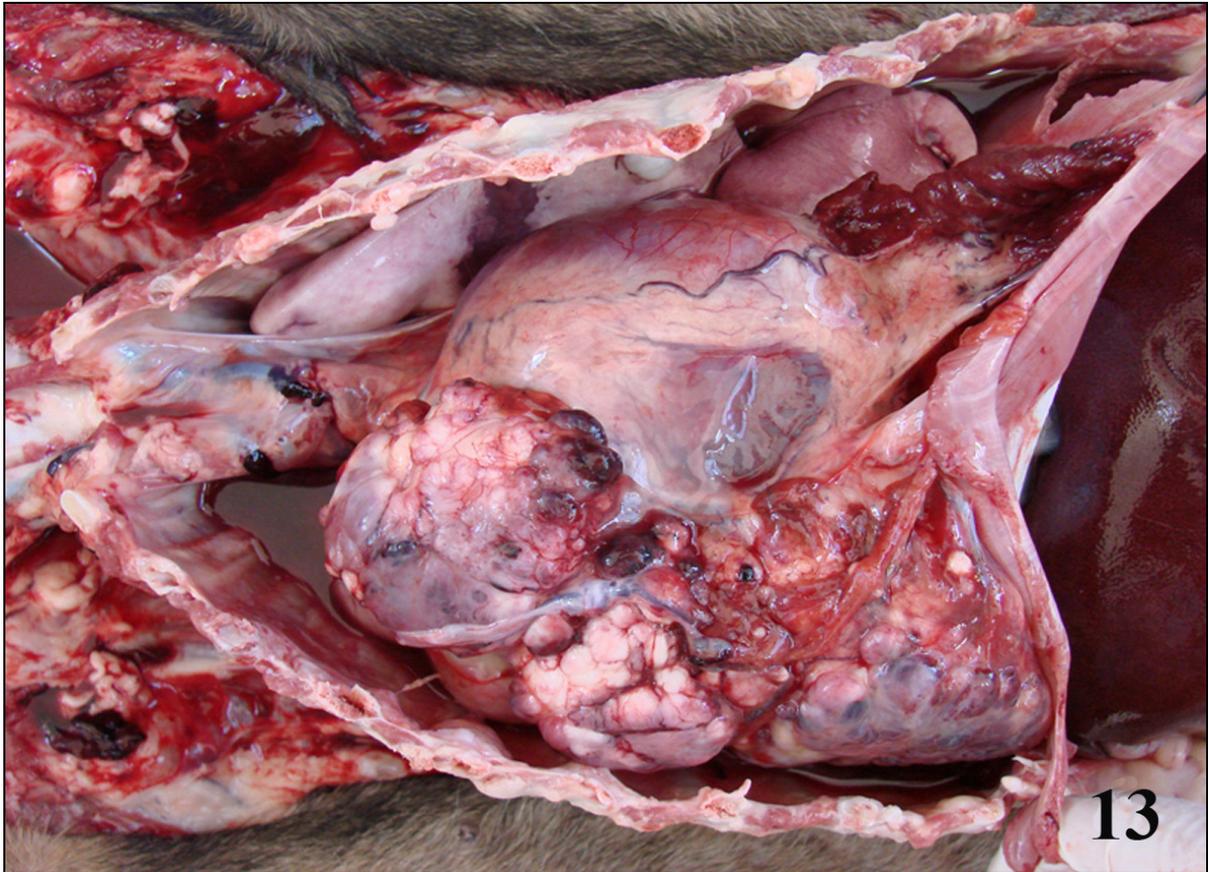


FIGURA 13 – Metástase pulmonar de carcinossarcoma mamário. Na cavidade torácica observam-se numerosos nódulos de diferentes tamanhos, distribuídos aleatoriamente na superfície pleural pulmonar.

FIGURA 14 – Carcinoma simples mamário metastático no pulmão. Há múltiplos nódulos brancos e firmes, alguns umbilicados na superfície pleural pulmonar. Os pulmões estão armados e vermelhos.

FIGURA 15 – Superfície de corte do pulmão da figura 14, evidenciando obliteração acentuada do parênquima devido à infiltração metastática de carcinoma simples caracterizado por nódulos brancos multifocais e coalescentes.

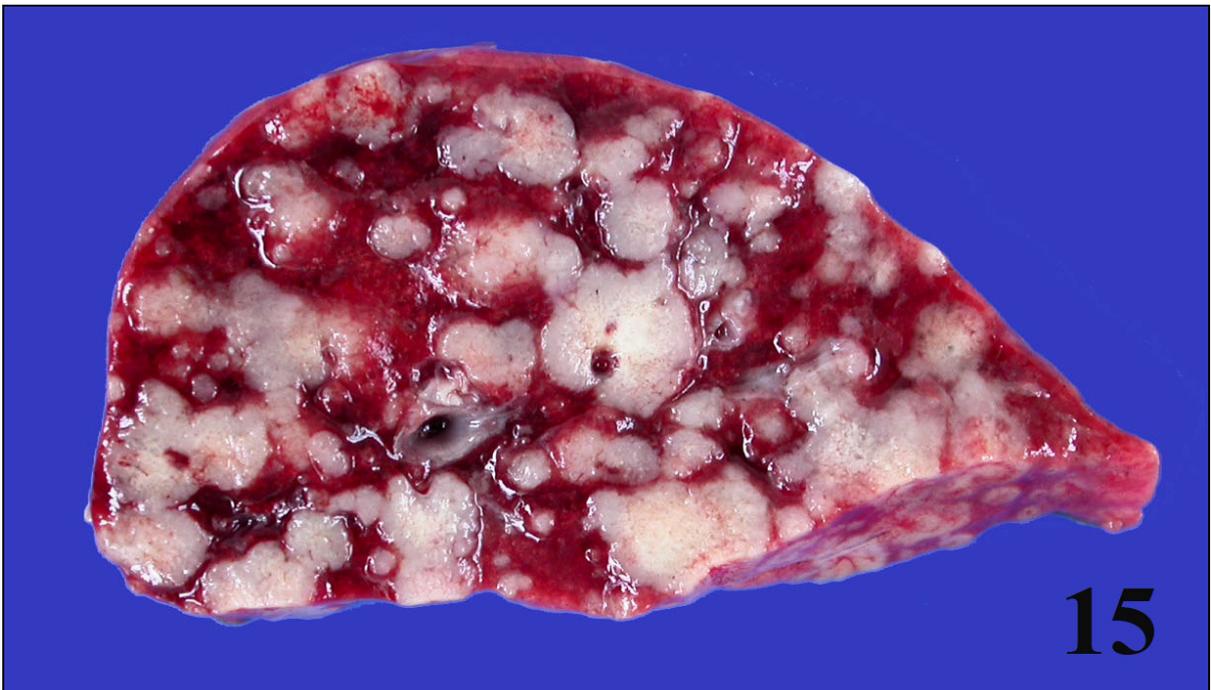
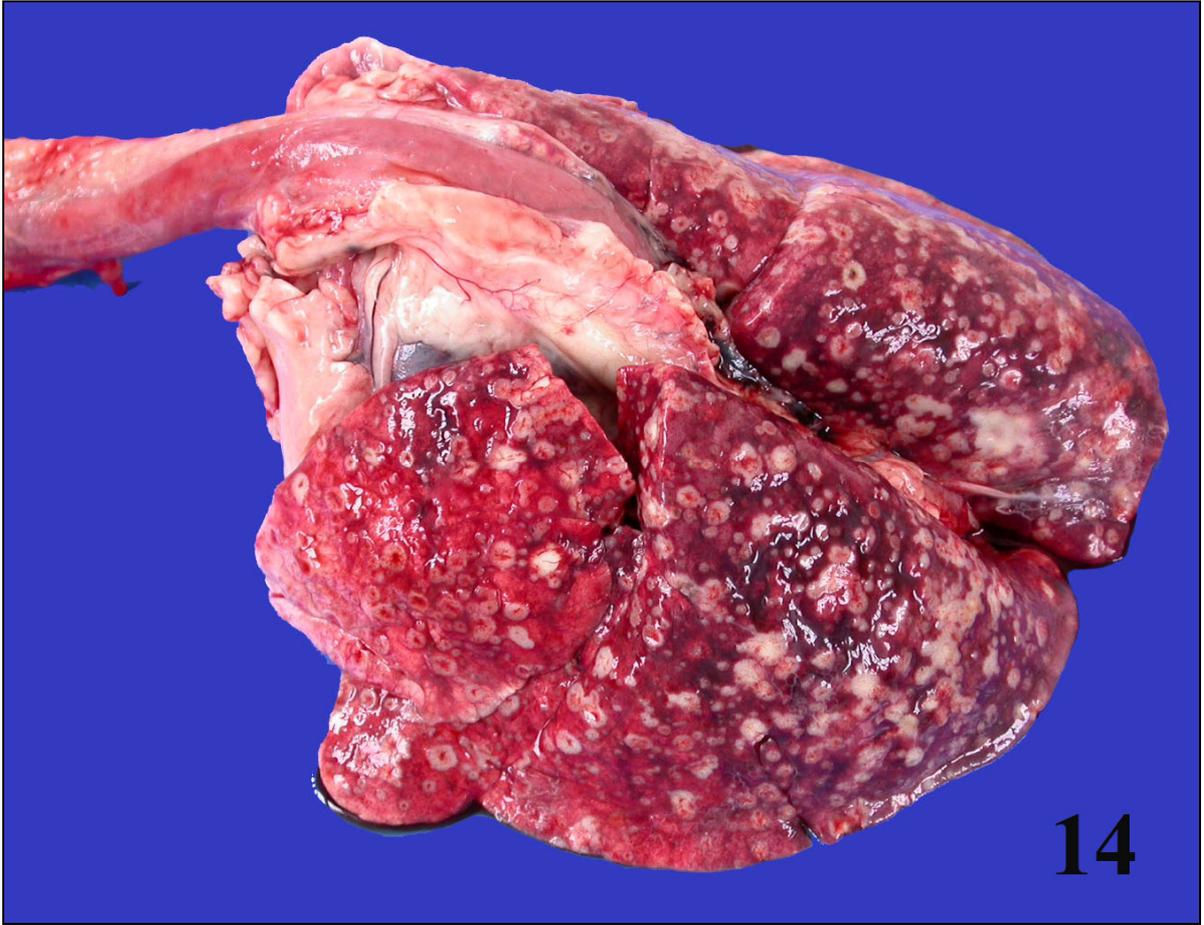


FIGURA 16 – Metástase hepática de carcinoma simples mamário. Nódulos multifocais brancos estão distribuídos aleatoriamente pela superfície capsular do fígado.

FIGURA 17 – Metástase hepática de carcinoma túbulo-papilar mamário. Pequenos nódulos multifocais e coalescentes são observados aleatoriamente pela superfície capsular do fígado. Observa-se o centro umbilicado (deprimido) da maioria dos nódulos.



FIGURA 18 – Metástase cardíaca de carcinoma simples mamário. Na superfície epicárdica (paredes ventriculares) há três nódulos brancos e firmes.

FIGURA 19 – Metástase cardíaca de carcinoma túbulo-papilar mamário. Uma massa branca e firme é observada protruindo da superfície endocárdica do ventrículo esquerdo que oblitera parte da câmara cardíaca ventricular esquerda.

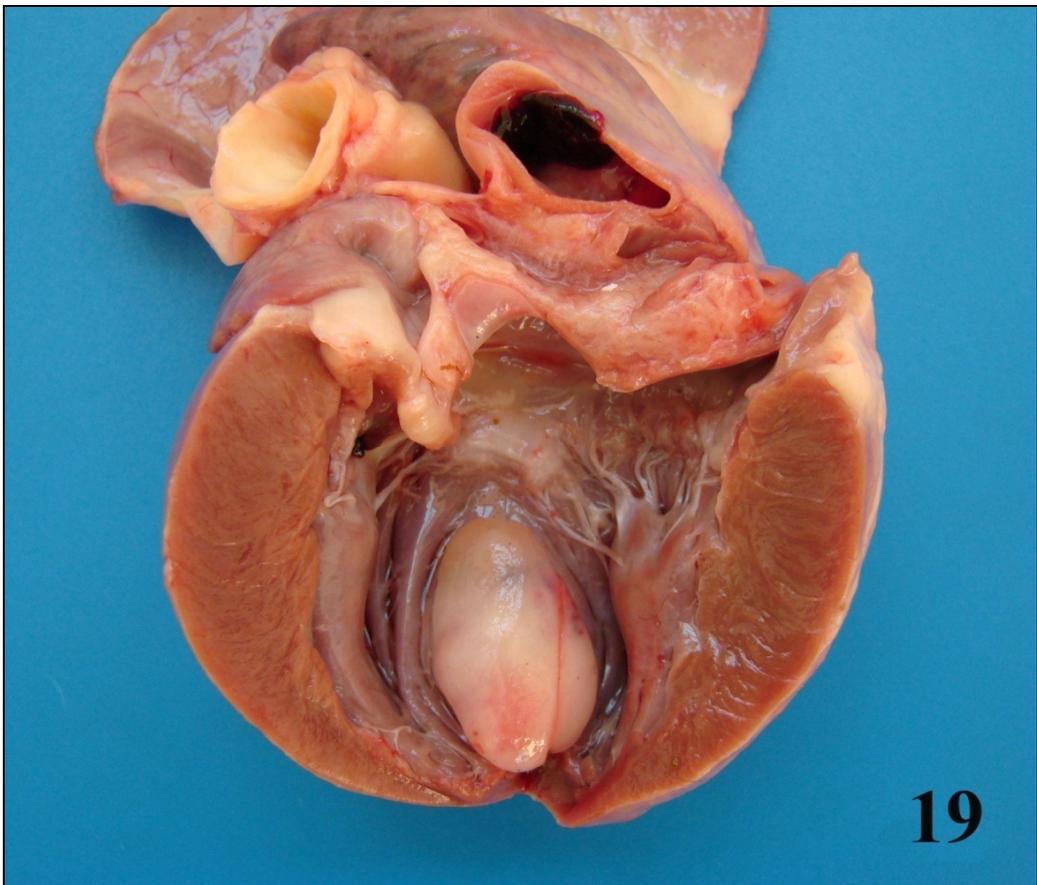
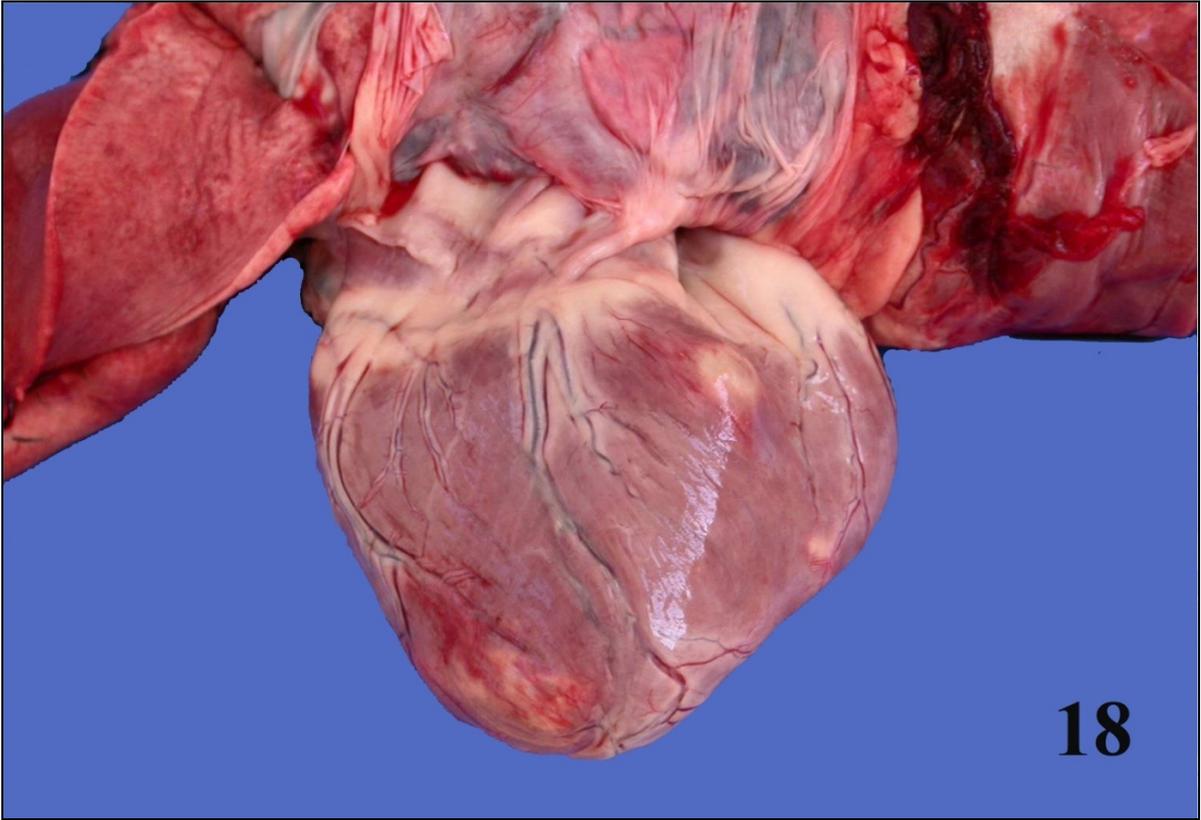


FIGURA 20 – Superfície capsular dos rins com carcinossarcoma mamário metastático. Nódulos tumorais brancos que variam de poucos milímetros até 1,5cm estão distribuídos aleatoriamente. Um desses nódulos protrui na superfície capsular.

FIGURA 21 – Superfície de corte da adrenal evidenciando múltiplos nódulos metastáticos de carcinoma túbulo-papilar mamário.

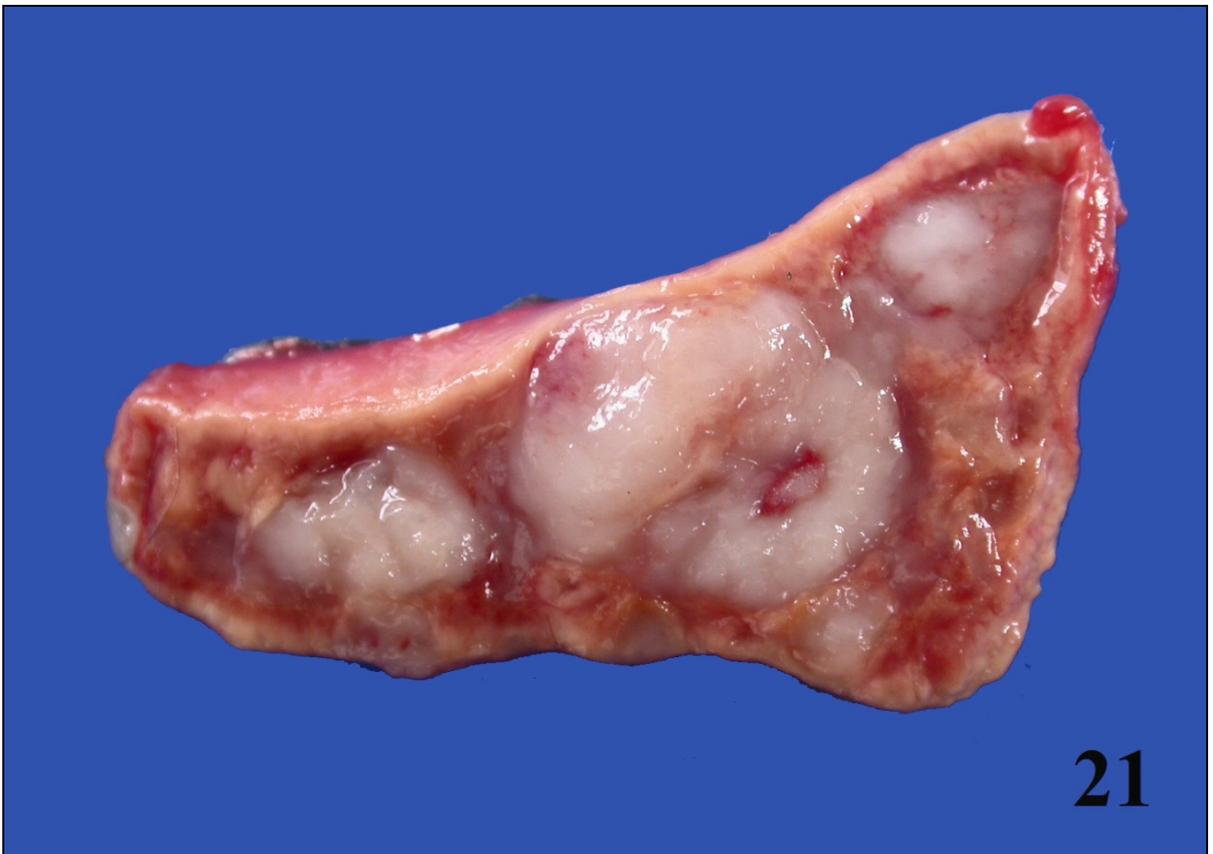




FIGURA 22 – Metástase esplênica de carcinoma túbulo-papilar mamário. Nódulos brancos multifocais e coalescentes são observados distribuídos aleatoriamente pela superfície capsular.

5 CONCLUSÕES

1. Na rotina de exames histopatológicos de espécimes de biópsias do LPV-UFSM, houve um aumento marcado na prevalência dos neoplasmas mamários em cadelas nos últimos cinco anos em relação ao período total estudado (19 anos).
2. A média de idade dos cães com neoplasmas malignos foi maior que a com neoplasmas benignos.
3. Houve correlação positiva entre o tamanho do nódulo e a malignidade.
4. Nas biópsias e necropsias a grande maioria das lesões mamárias eram neoplásicas.
5. Os neoplasmas malignos foram mais prevalentes que os neoplasmas benignos nas biópsias e necropsias.
6. Carcinoma simples foi o tipo histológico mais prevalente tanto em biópsias quanto em necropsias.
7. Metástases foram mais frequentes para linfonodos (regionais e intratorácicos) e para o pulmão nos casos de necropsias.

6 REFERÊNCIAS

ALENZA, D. P. et al. Relation between habitual diet and canine mammary tumors in a case - control study. **Journal Veterinary Internal Medicine**, Philadelphia, v. 12, p. 132-139,1998.

_____. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumors. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v. 41, p. 287-291, 2000

AUTUOFERMO, E. Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs - a model of breast cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v.16, n.11, p. 2247-2256, 2007.

BANKS, W. J. **Histologia veterinária aplicada**, 2. ed. São Paulo: Manole, 1992. cap. 20, p. 405- 410.

BENJAMIN, S. A. et al. Classification and behavior of canine mammary epithelial neoplasms based on life-span observations in beagles. **Veterinary Pathology**, Bagel, v. 36, p. 423–436, 1999.

BERTAGNOLLI, A. C. et al. Immunohistochemical expression of p63 and DNp63 in mixed tumors of canine mammary glands and its relation with p53 expression. **Veterinary Pathology**, Bagel, v. 46, p. 407–415, 2009.

BRAGULLA, H.; KÖNIG, H. E. Glândula mamária nos animais domésticos (Mamma). In: KÖNIG, H. E.; LIEBICH, H. **Anatomia dos animais domésticos**. 1. ed. São Paulo: Artmed, 1999. v. 2, cap. 18, p. 335-342

CALHOUN M. L.; STINSON A. W. Tegumento. In: DELLMANN, H.; BROWN E. M. **Histologia veterinária**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982. cap. 18, p. 378-382.

CASSALI, G. D. Patologia da glândula mamária. In: NASCIMENTO, E. F.; SANTOS R. L. **Patologia da reprodução dos animais domésticos**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. cap 12, p. 119-133.

- CAVALCANTI, M. F.; CASSALI, G. D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas – revisão. **Clínica Veterinária**, São Paulo, v. 11, n.61, p. 56-64, 2006.
- CAVALIERE, E. et al. Estrogens as endogenous genotoxic agents—DNA adducts and mutations. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, Washington, n. 27, cap. 4, p.75-93, 2000
- CHANG, S. 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**, Schaumburg, v. 227, n.10, p.1625-1629, 2005.
- DALECK, C. R. et al. Aspectos clínicos e cirúrgicos do tumor mamário canino. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v. 28, n. 1, p. 95-100, 1998.
- DE NARDI, A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 7, n. 2, p.15-26, 2002.
- DICKON, R. B.; STANCEL, M.S. Estrogen Receptor-Mediated Processes in Normal and Cancer Cells. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, Washington, n. 27, cap. 8, p.135-145, 1999.
- DONNAY, I. et al. Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. **American Journal Veterinary Research**, Chicago, v. 56, n.9, p.1188-1194, 1995.
- DUTRA, A. P. et al. c-erbB-2 expression and nuclear pleomorphism in canine mammary tumors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 37, p. 1673-1681, 2004.
- EGENVALL, A. et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80,000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. **Preventive Veterinary Medicine**, Amsterdam, v. 69, p. 109-127, 2005.
- FIGHERA, R.A. et al. Causas de morte e razões para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense (1965-2004). **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 28, n.4, p.223-230, 2008.

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

GARDEREN, E. V. et al. Expression of growth hormone in canine mammary tissue and mammary tumors: evidence for a potential autocrine/paracrine stimulatory loop. **American Journal of Pathology**, Philadelphia, v. 150, n. 3, 1997.

GERALDES, M.; GARTNER, F.; SCHMITT, F. Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. **Veterinary Record**, London, v. 146, p. 403-406, 2000.

HAMPE, J.F.; MISDORP, W. Tumours and dysplasias of the mammary gland. In:_____. **Bulletin of World Health Organization. International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. WHO, Geneva, Switzerland, v. 50, cap. 9, n. 12, p. 111-133, 1974.

HASHIMOTO, S. et al. Prevalence of mammary gland tumor of small breed dog in the Tokyo metropolitan area. **Journal of Veterinary Epidemiology**, Kannondai, v. 6, n. 2, p. 85-91, 2002.

ITOH, T. et al. Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 67, n. 3, p. 345-347, 2005.

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

KHANDWALA, H. M. et al. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. **Endocrine Reviews**, Baltimore, v. 21, n.3, p.215-244, 2000.

MACLACHALAN, N.J.; KENNEDY, P.C. Tumors of the genital systems. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Ames: Iowa State, 2002. cap.11, p. 547-573.

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

MARTINS, A. M. C. R. P. F. et al. Retrospective review and systematic study of mammary tumors in dogs and characteristics of the extracellular matrix. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 38-42, 2002.

MISDORP, W. et al. Histological classification of the mammary tumors of the dog and the cat. In:_____. **World Health Organization. International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals**. WHO, Geneva, Switzerland, v. 7, p. 11-58, second series, 1999.

MISDORP, W. Tumors of the mammary gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. 4. ed. Ames : Iowa State, 2002. cap.12, p.575-606.

MITCHELL, L. et al. Mammary tumors in dogs: survey of clinical and pathological characteristics. **The Canadian Veterinary Journal**, Guelph, v. 15, n. 5, p. 131-138, 1974.

MORRIS, J. S. et al. Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. **Veterinary Record**, London, v. 142, p. 656-658, 1998.

MOULTON, J. E.; ROSENBLATT, L. S.; GOLDMAN, M. Mammary tumors in a colony of Beagle dogs. **Veterinary Pathology**, Bagel, v.23, n.6, p.741-749, 1986.

MOULTON J. E. Tumors of the mammary gland. In:_____ **Tumors in domestic animals**. 3ª nd ed. Los Angeles: University of Califórnia, 1990. cap. 12, p. 518-552.

OLIVEIRA, L. O. et al. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. **Acta Scientiae Veterinariae**, Porto Alegre, v .31, n. 2, p. 105-110, 2003.

PEREIRA, C. T. et al. Lymphatic drainage on healthy and neoplastic mammary glands in female dogs: can it really be altered?. **Anatomy, Histology and Embryology**, Berlin, v. 32, p. 282-290, 2003

PEREIRA, P. D. et al. Estrogens metabolism associated with polymorphisms: influence of COMT G482a genotype on age at onset of canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, Bagel, v. 45, p. 124–130, 2008.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS = PROCEEDINGS OF THE VETERINARY SCIENCES CONGRESS, 2002, Oeiras, Portugal. **Anais...** [S.l.]: SPVC, p.183-190, 2002a.

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

RUTTEMAN, G. R. et al. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. **Small animal clinical oncology**. 3. nd ed.. Philadelphia: Saunders Company, 2001. cap. 23, p. 455-477.

SELMAN, P. J.; WOLFSWINKEL, J.; Mol, J. A. Binding specificity of medroxyprogesterone acetate and proligestone for the progesterone and glucocorticoid receptor in the dog. **Steroids**, Nova York, v. 61, p.133-137, 1996

SILVA, A. E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G. D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v. 34, n. 2, p.625-633, 2004.

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

_____. et al. Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. **Veterinary and Comparative Oncology**, Oxford, v.7, n. 3, p.162-172, 2009.

STOVRING, M.; MOE, L.; GLATTRE, E. A population-based case-control study of canine mammary tumours and clinical use of medroxyprogesterone acetate. **Acta Pathologica, Microbiologica et Immunologica Scandinavica**, Copenhagen, v. 105, p. 590-596, 1997.

STRATMANN, N. et al. Mammary tumor recurrence in bitches after regional mastectomy. **Veterinary Surgery**, Philadelphia, v. 37, p. 82–86, 2008.

TODOROVA, I. Prevalence and etiology of the most common malignant tumors in dogs and cats. **Bulgarian Journal of Veterinary Medicine**, Stara Zagora, Bulgaria, v. 9, n. 2, p. 85-98, 2006.

YAMAGAMI, T. et al. Influence of ovariectomy at the time of rnastectomy on the prognosis for canine malignant mammary turnours. **Journal of Small Animal Practice**, Oxford, v.37, p. 462-464, 1996.

ZUCCARI, D. A. P. C. et al. Correlação entre citologia aspirativa por agulha fina e histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 38-41, 2001.