



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

MAYARA CAMURI TEIXEIRA LOPES

**ESTUDO CLÍNICO, PATOLÓGICO, EPIDEMIOLÓGICO E DE  
SOBREVIDA DOS TUMORES MAMÁRIOS EM GATAS  
ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA**

MAYARA CAMURI TEIXEIRA LOPES

**ESTUDO CLÍNICO, PATOLÓGICO, EPIDEMIOLÓGICO E DE  
SOBREVIDA DOS TUMORES MAMÁRIOS EM GATAS  
ATENDIDAS NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínicas veterinárias.

Orientadora: Profa. Dra Giovana Wingeter Di Santis

Londrina  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Lopes, Mayara Camuri Teixeira.

Estudo clínico, patológico, epidemiológico e de sobrevida dos tumores mamários em gatas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina / Mayara Camuri Teixeira Lopes. - Londrina, 2017.  
45 f. : il.

Orientador: Giovana Winteger Di Santis.

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2017.

Inclui bibliografia.

1. Mamas - Câncer - Tese. 2. Gato - Doenças - Tese. 3. Tumores em animais - Tese. 4. Oncologia veterinária - Tese. I. Di Santis, Giovana Winteger. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. III. Título.

MAYARA CAMURI TEIXEIRA LOPES

**ESTUDO CLÍNICO, PATOLÓGICO, EPIDEMIOLÓGICO E DE  
SOBREVIDA DOS TUMORES MAMÁRIOS EM GATAS ATENDIDAS  
NO HOSPITAL VETERINÁRIO DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
LONDRINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínicas veterinárias.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Profa. Dra Giovana Wingeter Di  
Santis  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Mirian Siliane Batista de Souza  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

---

Profa. Dra. Maria Isabel Mello Martins  
Universidade Estadual de Londrina – UEL

Londrina, 15 de agosto de 2017.

Dedico este trabalho aos meus pais, Monica Camuri e Adoaldo Lopes, com todo meu amor e gratidão, por tudo que fizeram por mim ao longo de minha vida. Aos meus irmãos, por estarem sempre ao meu lado e meu eterno namorado Vinicius, por sua paciência e amor.

## **AGRADECIMENTO**

Agradeço a professora Dr<sup>a</sup> Giovana Wingeter Di Santis por pela orientação, paciência, ensinamentos e apoio.

Agradeço aos membros da banca: Mirian Siliane Batista de Souza e Maria Isabel Mello Martins.

A todos do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Estadual de Londrina: os residentes, técnicos e aos pós-graduandos.

A minha família, que eu amo muito, aos presentes e ausentes, sempre ajudando a me manter no caminho que escolhi.

Aos meus amados irmãos Danilo, Luma e Lunara por me deixar sempre presente através das ligações e fotos. Obrigada pelo apoio, amor e paciência nas horas de tensão e estresse.

Às minhas amigas/irmãs Verbena, Aila, Dayse, Moema e Yatta pela torcida e carinho sincero sempre presente.

Ao Vinicius, por todo amor e felicidade que me proporciona.

LOPES, Mayara Camuri Teixeira. **Estudo clínico, patológico, epidemiológico e de sobrevida dos tumores mamários em gatas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina**. 2017. 45 f. Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## RESUMO

Os tumores mamários em felinos compreendem cerca de 39 a 85 % das neoplasias nesta espécie. As neoplasias mamárias ocorrem geralmente em gatas idosas, não castradas e estão associados ao uso de progestágenos sintéticos. A maioria dos tumores mamários são malignos, invasivos e agressivos. Apresentam prognóstico desfavorável e grande capacidade de ocorrer recidiva local e metástase a distância. Objetivou-se, com este trabalho, caracterizar, sob ponto de vista epidemiológico, clínico e histopatológico as neoplasias mamárias de ocorrência espontânea em gatas (*Felis catus*). Foram revisados os arquivos do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Cinquenta e um exames histopatológicos relacionados aos tumores mamários de gatas, proveniente do tratamento cirúrgico, foram analisados, no período de tempo compreendido entre 2005 e 2016. As lâminas foram lidas novamente e colocados na mesma classificação histológica. A média da idade das gatas com tumores mamários foi de 9,7 anos e a maior frequência eram animais sem raça definida 72,5% (37/51), seguido da raça *Siamês* 23,5% (12/51) e *Persa* 4% (2/51). Os carcinomas mamários corresponderam 74%, (38/51), lesões não neoplásicas representaram 19,6% (10/51) e os tumores benignos com 5,8% (3/51). As lesões benignas foram classificadas em 100% como papilomas ductais, as lesões não neoplásicas compreenderam os fibroadenomatose com 70% (7/10), hiperplasia lobular, ductal e cisto cada um com 10% (1/10). Dentre as neoplasias malignas foram observados carcinomas cribiformes 40% (15/38), túbulos papilares 30% (12/38), carcinomas in situ 13,8% (4/38), carcinomas tubulares 7,8% (3/38), carcinomas sólidos 5,2% (2/38), carcinoma em tumor misto e carcinossarcoma com 2,6% (1/38). As metástases distantes foram encontradas principalmente nos pulmões. A maioria das neoplasias das glândulas mamárias em gatas apresentaram características malignas, evidenciando um mau prognóstico e menor tempo de sobrevida.

**Palavras-chave:** Felinos. Câncer. Neoplasia mamária. Prognóstico.

LOPES, Mayara Camuri Teixeira. **Clinical–pathological, epidemiological and survival study of mammary tumors in cats treated at the veterinary hospital of the Universidade Estadual de Londrina.** 2017. 45 p. 2017. Dissertation (Professional Master's degree in Veterinary Clinics) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2017.

## ABSTRACT

Mammary tumors in felines comprise about 39 to 85% of neoplasms in this species. These neoplasms usually occur in elderly, uncastrated cats and are associated with the use of synthetic progestogens. Most mammary tumors are malignant, invasive and aggressive. They present an unfavorable prognosis and great capacity of local recurrence and distant metastasis. The objective of this study was to characterize, from an epidemiological, clinical and histopathological point of view, the spontaneous mammary neoplasms of cats (*Felis catus*). The files of the Laboratory of Animal Pathology of the Universidade Estadual de Londrina (UEL) were reviewed. Fifty–one histopathological exams related to mammary glands from the surgical treatment were analyzed in the period between 2005 and 2016. The slides were read again and placed in the same histological classification. The mean age of cats with mammary tumors was 9.7 years and the highest frequency were non–breed animals (72.5%) (37/51), followed by the 23.5% (12/51) Siamese and Persian 4% (2/51). Mammary carcinomas accounted for 74%, (38/51), non–neoplastic lesions represented 19.6% (10/51) and benign tumors with 5.8% (3/51). The benign lesions were classified as 100% as ductal papillomas; non–neoplastic lesions comprised fibroadenomatosis with 70% (7/10), lobular, ductal and cyst hyperplasia each with 10% (1/10). Cribiform carcinoma was found in 40% (15/38), tubulopapillary 30% (12/38), ductal carcinoma in situ 13.8% (4/38), tubular carcinoma 7.8% (3/38), solid carcinoma 5.2% (2/38), carcinoma in mixed tumor and carcinosarcoma with 2.6% (1/38). Distant metastases were found mainly in the lungs. Most of the glandular neoplasms of the mammary glands presented malignant characteristics, evidencing a poor prognosis and shorter survival time.

**Keywords:** Felines. Cancer. Mammary neoplasm. Prognosis.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação de tumores mamários em gatas segundo a Organização Mundial de Saúde, citada por Misdorp e colaboradores (1999) e adaptada por Campos e colaboradores (2015).....	19
Quadro 2 – Classificação do estadiamento de tumores mamários em gatas segundo a Organização Mundial de Saúde, citada por Misdorp e colaboradores (1999) e adaptada por Mcneill e colaboradores (2009).....	21
Quadro 3 – Critério de avaliação para a graduação histológica dos carcinomas mamários de gatas, baseado na avaliação de três características morfológicas: índice de formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e contagem mitótica (ELSTON e ELLIS, 1998).....	22

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 –	Características clínico–patológicas dos tumores mamários malignos diagnosticados em gatas entre 2005 e 2016 (n=38) e avaliação estatística das características associadas aos carcinomas túbulo–papilares e cribriformes (n=29) .....37
Figura 1 –	Sobrevida global de gatas ( <i>Felis catus</i> ) com neoplasias mamárias malignas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016 .....34
Figura 2 –	Apresentação histopatológica dos tipos tumorais das neoplasias mamárias espontâneas de gatas ( <i>Felis catus</i> ) oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016 .....38
Figura 3 –	Representação da graduação histológica dos tumores mamários malignos em gatas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016. Baseado na avaliação de três características morfológicas: índice de formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e contagem mitótica (ELSTON e ELLIS, 1998) .....39
Figura 4 –	Representação do estadiamento tumoral das neoplasias mamárias malignas das gatas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016, classificação adaptada (MCNEILL <i>et al.</i> , 2009) .....40

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>13</b>
2.1	ANATOMIA.....	13
2.2	EPIDEMIOLOGIA .....	14
2.3	ASPECTOS CLÍNICOS .....	16
2.4	DIAGNÓSTICO.....	17
2.5	ESTADIAMENTO CLÍNICO.....	20
2.6	TRATAMENTO .....	23
2.7	PROGNÓSTICO.....	24
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b> .....	<b>27</b>
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os avanços crescentes na medicina veterinária, principalmente na prevenção, métodos de diagnóstico das doenças e tratamentos, contribuem para o aumento da expectativa de vida dos animais, e com isso, observa-se a elevação da ocorrência das doenças relacionadas à idade, como por exemplo, o câncer (MAGALHÃES *et al.*, 2009). Além disso, os guardiões demonstram mais cuidados com os animais, surgindo um maior interesse em manter a qualidade de vida e aumentar a expectativa de vida dos mesmos (COSTA, 2010).

As neoplasias mamárias em mulheres possuem mais aspectos semelhantes com os tumores mamários nas gatas, que nas cadelas, por exemplo, o tipo histológico, metastatização, recorrência e taxa de crescimento tumoral. Podendo assim ser considerado como um modelo para o estudo da oncologia comparada, principalmente para os tumores invasivos e estrogênio negativo (PEREZ-ALENZA *et al.*, 2004; ZAPPULLI *et al.*, 2005; SHAFIEE *et al.*, 2013). Porém, na literatura disponível, há maior número de trabalhos correlacionando os tumores mamários das mulheres com os das cadelas (CASSALI *et al.*, 2007; ZUCCARI *et al.*, 2008; COSTA, 2010; SCHIRATO *et al.*, 2012).

As avaliações das neoplasias mamárias felinas, quanto às características clínicas, histopatológicas e sobrevida global, visam contribuir com a conduta clínica e o tratamento mais indicado para aumentar a sobrevida do animal e proporcionar maior qualidade de vida.

Objetivou-se com este estudo caracterizar os tipos histopatológicos das neoplasias mamárias de ocorrência espontânea em gatas, oriundas da casuística do atendimento clínico do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina no período de 2005 a 2016 e verificar a sobrevida global das gatas acometidas por câncer mamário e detectar influência do tipo e grau histológicos e do estadiamento clínico na sobrevida das mesmas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 ANATOMIA

As glândulas mamárias são formadas por lóbulos de glândulas túbulo-alveolares compostas e tem como função principal a produção de leite. Os lóbulos apresentam-se separados entre si por septos de tecido conjuntivo denso e por tecido adiposo, drenando para um ducto excretor, o ducto interlobular. Os ductos interlobulares confluem para formar o ducto lobar, também denominado de galactóforo. As características histológicas das glândulas mamárias variam de acordo com a maturidade sexual e estado fisiológico (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013).

As glândulas mamárias das gatas estão dispostas em duas cadeias bilaterais simétricas, que se estendem a partir do tórax ventral até a região inguinal, e são denominadas, em função da sua posição, como torácica cranial (T1), torácica caudal (T2), abdominal cranial (A1), caudal (A2) e inguinal (I). A mama inguinal, quando é existente, é rudimentar e, portanto, não é considerada (RAHARISON e SAUTET, 2005).

A drenagem linfática das glândulas mamárias é de grande importância, devido a ligação com o sistema imunológico e o circulatório, e também ao fato que os tumores malignos metastatizam pelo sistema linfático, sendo os linfonodos um ponto de partida para o desenvolvimento das metástases à distância (DEZDROBITU *et al.*, 2011). Estudo de Campos e colaboradores (2015) confirmaram que 35,13% das gatas com tumores mamários possuíam metástases em linfonodos regionais.

Raharison e Sautet (2005) pesquisaram a drenagem linfática da cadeia mamária de gatas, aplicando tinta nanquim no interior do parênquima mamário e concluíram que as glândulas mamárias torácicas craniais (T1) drenam exclusivamente para os linfonodos axilares e as mamas abdominais caudais (A2) drenam exclusivamente para os linfonodos inguinais superficiais, as glândulas mamárias torácicas caudais (T2) e abdominais craniais (A1) possuem as drenagens linfáticas direcionadas tanto para os linfonodos axilares como inguinais, esta pesquisa demonstrou também que não há conexões linfáticas entre as cadeias mamárias direita e esquerda.

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA

Na espécie felina, os tumores mamários representam aproximadamente 39% a 85% da totalidade das neoplasias, estima-se que no momento do diagnóstico cerca de 90% dos tumores mamários são malignos (NUNES *et al.*, 2011; SCHIRATO *et al.*, 2012; ALVES, 2014).

O tumor mamário é o terceiro neoplasma mais comum nas gatas, sua incidência só é menor que a neoplasia hematopoiética e cutânea (NELSON e COUTO, 2010). Entretanto, Togni e colaboradores (2013) verificaram que neoplasias mamárias foram a segunda neoplasia mais frequente nos felinos domésticos, ficando atrás somente das neoplasias cutâneas, revelando a importância desses tumores nas gatas.

O desenvolvimento do câncer de mama é descrito predominantemente em fêmeas, sendo que o risco de desenvolvimento aumenta, proporcionalmente, com a idade, principalmente em gatas não castradas (MANISCALO *et al.*, 2012). A frequência desta neoplasia ocorre predominantemente em gatas idosas, seguida das adultas e jovens. A média de idade situa-se entre 8 e 11 anos (VISTE *et al.*, 2002; OVERLEY *et al.*, 2005; COSTA, 2010; NELSON e COUTO, 2010; SEIXAS *et al.*, 2011; MANISCALO *et al.*, 2012; ALVES, 2014; SOUSA, 2015). No entanto, podem ser observados em gatas com idade entre 6 meses a 20 anos (COSTA, 2010; BOSS *et al.*, 2011; CAIXINHA, 2011; MANISCALO *et al.*, 2012; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014; MILLS *et al.*, 2015). Cerca de 95% dos felinos diagnosticados com essa enfermidade estão na faixa etária entre os 5 e 16 anos (COSTA, 2010). A malignidade tumoral também está relacionada com a idade, pois animais mais velhos apresentam o maior percentual das neoplasias malignas (SCHIRATO *et al.*, 2012).

Nos gatos machos os tumores mamários são raros, geralmente ocorrem em felinos com média de idade de 12 anos, sem raça definida e não castrados. Apresentam o curso clínico agressivo, semelhante às fêmeas, possuem o tamanho do tumor e invasão linfática como prognóstico negativo (SKORUPSKI *et al.*, 2005; NELSON e COUTO, 2010; SOLANO-GALLEGO, 2011; TOGNI *et al.*, 2013).

A prevalência da raça varia de acordo com a população felina de cada região estudada. Na Europa, estudos retrospectivos demonstraram maior prevalência de tumores mamários em raças puras como *Domestic Short Hair* e *Siamês* (VISTE, *et al.*,

2002; COSTA, 2010; SEIXAS, *et al.*, 2011; MILLS, *et al.*, 2015; SOUSA, 2015). Uma pesquisa realizada no Brasil, no estado do Rio Grande do Sul (TOGNI *et al.*, 2013), revelou que gatas sem raça definida foram mais comumente diagnosticadas com 54%, seguidos pela raça *Siamês* com 25% e *Persa* com 8%. Essas variações devem-se, possivelmente, às diferenças na população felina regional.

A etiologia do câncer de mama é multifatorial, com a participação de componentes genéticos, ambientais, nutricionais e principalmente hormonais (ANDRADE, *et al.*, 2010).

Estudos sugerem que as raças puras possuem predisposição genética para desenvolver neoplasia mamária, sendo a raça *Siamês* a principal (SORENMO *et al.*, 2013; TOGNI *et al.*, 2013; SOUSA, 2015).

A frequência do tumor de mama nas fêmeas não castradas e nas submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH) tardia é maior do que nas castradas antes do primeiro cio (NELSON e COUTO, 2010; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014). Alguns estudos indicam que a OSH precoce é protetora contra o desenvolvimento do tumor da glândula mamária de gatas. Aquelas castradas antes de um ano de idade tem uma diminuição significativa, de 86%, do risco de desenvolver carcinoma mamário em comparação às não castradas (OVERLY *et al.*, 2005; NELSON e COUTO, 2010; HENRY, 2013). Se castradas antes dos seis meses de idade tem uma redução ainda maior, de 91%, do risco de desenvolver carcinoma mamário, porém o efeito protetor da OSH após um ano de idade é de apenas 11% (OVERLY *et al.*, 2005).

O efeito preventivo da OSH quando realizada após o primeiro cio ou após o desenvolvimento neoplásico ainda é assunto controverso (COSTA, 2010; MILLS *et al.*, 2015).

A administração de progesterona exógena ou combinações de estrógeno e progesterona em cães e gatos para suprimir o estro, podem promover alterações hiperplásicas e neoplásicas nas glândulas mamárias, pela estimulação do hormônio de crescimento, resultando na proliferação lóbulo-alveolar e, conseqüente, hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios (RODASKI e PIEKARZ, 2009; NELSON e COUTO, 2010).

## 2.3 ASPECTOS CLÍNICOS

Os tumores mamários podem ocorrer em qualquer região da cadeia mamária, podem ser massas únicas ou múltiplas, firmes e nodulares, podem estar aderidas à pele e à parede abdominal adjacente, impedindo sua mobilidade, o tamanho é extremamente variável, podendo ter alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro, sendo que os tumores grandes, geralmente, tornam-se ulcerados (NELSON, COUTO, 2010; SCHIRATO *et al.*, 2012; TOGNI *et al.*, 2013).

Os felinos também podem apresentar sinais sistêmicos, como diminuição do apetite, apatia, fraqueza, dor na região tumoral e desconforto (NELSON, COUTO, 2010).

Não existe um consenso em gatas sobre quais são as glândulas mais afetadas, alguns autores relatam a maior ocorrência nas glândulas abdominais (NELSON, COUTO, 2010; CAMPOS *et al.* 2015), outros afirmam que a maioria dos tumores acometem as glândulas mamárias torácicas (VISTE *et al.*, 2002; COSTA, 2010).

As metástases são diagnosticadas principalmente nos linfonodos e pulmões, podendo ser encontradas, também, na pele, no baço, na pleura, no fígado, no diafragma, na glândula adrenal e nos rins (NELSON e COUTO, 2010; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014). A metástase em linfonodo regional ocorre em 35 a 60% das gatas com neoplasia mamária maligna (COSTA, 2010; CAMPOS *et al.* 2015).

Dentre as neoplasias mamárias, os tumores malignos são mais prevalentes, seguidos das alterações não neoplásicas e neoplasmas benignos (COSTA, 2010; MANISCALO *et al.*, 2012; SCHIRATO *et al.* 2012; TOGNI *et al.*, 2013). Os tumores mamários malignos, correspondem, aproximadamente, 70 a 97%, e os tumores benignos entre 3 a 30% (COSTA, 2010; NELSON, COUTO, 2010; MANISCALO *et al.*, 2012; SCHIRATO *et al.*, 2012; ALVES, 2014).

Segundo Costa (2010) e Togni e colaboradores (2013), a relação entre as neoplasias malignas e benignas é estimada na proporção de 31:1 e 14:1, respectivamente. A maior quantidade de tumores malignos observada poderia ainda ser o reflexo de uma seleção por parte dos clínicos veterinários, ao encaminhar para exame histopatológico, aqueles tumores com características indicadoras de

malignidade e também pelo fato de massas pequenas não serem alvo de atenção e preocupação por parte dos proprietários (COSTA, 2010).

## 2.4 DIAGNÓSTICO

O aumento das glândulas mamárias pode estar relacionado a uma variedade de doenças, incluindo cistos, processos inflamatórios, hiperplasias e neoplasias. A anamnese deve conter informações sobre raça e idade, histórico clínico, último cio, gestação, terapia hormonal, taxa de crescimento da massa e castração. Ao exame físico, deve-se observar se há ulceração nos nódulos, necrose, aderência aos tecidos adjacentes, o número de glândulas afetadas, o tamanho e a consistência destas, e se os linfonodos apresentam alguma alteração (SEIXAS *et al.*, 2011; SOLANO-GALLENO, 2011)

Exames auxiliares para diagnosticar e avaliar o paciente com lesões mamárias incluem: Hemograma, perfil bioquímico sérico, diagnóstico por imagem, citologia e histopatologia (SOLANO-GALLENO, 2011). A radiografia torácica tem grande importância, e recomenda-se fazê-la antes do tratamento, pois se o animal apresentar metástase pulmonar o prognóstico é considerado reservado a ruim (NELSON e COUTO, 2010).

A tomografia computadorizada tem um papel importante no estadiamento clínico, auxiliando nas estratégias terapêuticas e no estabelecimento do prognóstico mais preciso, pois é um método mais sensível para detecção de metástase pulmonares (MIRANDA *et al.*, 2012; JARDIM *et al.*, 2016).

O exame citológico dos aspirados mamários é importante para diferenciar entre doenças neoplásicas, lesões císticas, ou mastite. A citologia aspirativa por agulha fina dos linfonodos é importante para detectar metástase (SOLANO-GALLENO, 2011). Esta é uma opção de diagnóstico rápido e de baixo custo, simples e pouco invasivo, seus resultados podem guiar o clínico quanto ao planejamento da ressecção cirúrgica e possíveis tratamentos (BOFIN *et al.*, 2004; CASSALI *et al.*, 2007; ROSOLEM *et al.*, 2013).

Na avaliação de Cassali e colaboradores (2007) sobre a concordância do diagnóstico entre a citologia e histologia dos tumores mamários de cadelas, obteve-se uma concordância de 93% dos exames citológicos e histológicos quando excluídas amostras insuficientes e suspeitas dos tumores mamários caninos. A sensibilidade e

a especificidade foram de 88% e 100% para tumores malignos, respectivamente. No entanto, o diagnóstico definitivo das neoplasias mamárias deve ser através do exame histopatológico das biopsias (NELSON e COUTO, 2010).

As neoplasias mamárias são classificadas histologicamente de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) (Quadro 1) para as lesões mamárias em felinos (MISDORP *et al.*, 1999) com base no padrão histológico observado em mais de 50% da massa tumoral (MILLS *et al.*, 2015). Quando os tumores apresentam vários padrões morfológicos, sem um padrão proeminente, são classificados como mistos (SEIXAS *et al.*, 2011).

São avaliadas características nos tumores como formação de túbulos, necrose, diferenciação escamosa, inflamação, invasão linfática, resposta estromal, vesiculação da cromatina, morfologia, ansicocariose, tamanho nuclear e nucleolar e contagem mitótica (MILLS *et al.*, 2015).

Na avaliação dos tipos histológicos, a maioria dos tumores das gatas são diagnosticados como malignos (VISTE *et al.*, 2002), sendo os carcinomas invasivos os tumores mais frequentes com 89,28% dos casos, seguidos dos carcinomas *in situ* com 10,72% (CAMPOS *et al.*, 2015). Dentre os carcinomas invasivos, os subtipos tubulopapilar, cribriforme e sólido são mais prevalentes (SCHIRATO *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014). Tumores com diagnósticos de carcinoma mucinoso, anaplásico e tumor misto maligno são raros nesta espécie (SEIXAS *et al.*, 2011; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014).

Mais da metade dos felinos diagnosticados com carcinomas mamários apresentam invasão linfática (MILLANTA *et al.*, 2006).

Entres os tumores benignos mais diagnosticados estão os adenomas simples, adenomas complexos e tumores mistos benignos. Quanto às alterações não neoplásicas, a hiperplasia fibroepitelial é o tipo predominante, seguido das displasias císticas, e ectasias ductais (SCHIRATO *et al.*, 2012; MANISCALO *et al.*, 2012; TOGNI *et al.*, 2013).

Quadro 1- Classificação de tumores mamários em gatas segundo a Organização Mundial de Saúde.

<b>NEOPLASIAS MALIGNAS</b>	Carcinoma in situ
	Carcinoma tubulopapilar
	Carcinoma tubular
	Carcinoma papilífero
	Carcinoma sólido
	Carcinoma cribiforme
	Carcinoma de células escamosas
	Carcinoma mucinoso
	Carcinoma rico em glicogênio
	Carcinossarcoma
	Ademioepitelioma Maligno
	Carcinoma em tumor misto
<b>NEOPLASIAS BENIGNAS</b>	Adenoma simples
	Adenoma complexo / Adenomioepitelioma
	Fibroadenoma
	Tumor misto benigno
	Papiloma ductal
	Adenoma basalóide
<b>HIPERPLASIAS/ DISPLASIAS</b>	Hiperplasia ductal
	Hiperplasia lobular
	Cistos
	Ectasia ductal
	Hiperplasia fibroepitelial

Fonte: Misdorp e colaboradores (1999), adaptada por Campos e colaboradores (2015).

## 2.5 ESTADIAMENTO CLÍNICO

O estadiamento clínico das neoplasias é importante para indicar um prognóstico e definir um protocolo de tratamento (LANA *et al.*, 2009). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu um sistema de estadiamento Tumor-Nódulo-Metástase (TNM), para ser aplicado nas neoplasias de glândula mamária, que possibilita a determinação do estado ou fase de evolução do processo neoplásico (OWEN, 1980).

Para a classificação são observados três parâmetros, o tamanho do tumor primário (T), presença ou ausência de metástase nos linfonodos regionais (N) (inguinais superficiais e axilares) e a presença ou ausência de metastatização à distância (M) (OWEN, 1980).

Os tumores podem ser classificados em quatro estádios: I para nódulo menores até dois centímetros e sem evidências de metástases em linfonodos ou em outros órgãos; II para nódulo entre dois e três centímetros, sem metástases em linfonodos ou em outros órgãos; III para tumores maiores que três centímetros, com ou sem metástases em linfonodos, mas sem metástases em outros órgãos e IV para tumores de qualquer tamanho, com ou sem metástases em linfonodos, mas com metástases em outros órgãos (Quadro 2) (MCNEILL *et al.*, 2009).

Quadro 2- Classificação do estadiamento de tumores mamários em gatas segundo a Organização Mundial de Saúde.

Estadiamento TNM- GATOS			
Estadiamento	Classificação T	Classificação N	Classificação M
I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
III	T <sub>1,2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0,1</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Qualquer T	Qualquer N	M <sub>1</sub>

Fonte: Misdorp e colaboradores (1999) e adaptada por Mcneill e colaboradores (2009).

Legenda: T- tumor primário; T1 <2 cm de diâmetro máximo; T2 = 2-3 cm de diâmetro; T3 >3cm de diâmetro; N- linfonodo regional; N0, sem metástase no linfonodo regional; N1, com metástase no linfonodo regional; M- metástase à distância; M0, sem metástase à distância; M1, com metástase à distância.

A determinação do estadiamento clínico pode ser usada para estimar o tempo de sobrevida médio dos felinos acometidos. Pesquisadores relataram que o tempo de sobrevida em média, para os estádios I, II, III e IV, são de 29 meses, 12 meses, 9 meses e 1 mês, respectivamente (ITO *et al.*, 1996). Sousa (2015) e Campos e colaboradores (2015), observaram que mais da metade dos tumores são classificados nos estádios III seguidos dos estádios II e por último os estádios I.

O exame histopatológico permite além de classificar as lesões avaliar a arquitetura tecidual, infiltração dos tecidos adjacentes e dos vasos sanguíneos, fornecendo informações para realização da graduação histológica das neoplasias e estimar o tempo de sobrevida (CASSALI *et al.*, 2007).

Os carcinomas *in situ* podem ser subdivididos em baixo grau (células sem alterações de tamanho, cromatina difusa, raros nucléolos proeminentes e/ou figuras de mitose), grau intermediário (características intermediarias entre o baixo e o alto grau) e alto grau (pleomorfismo celular, diâmetro do núcleo > 2,5 que a célula epitelial normal, cromatina vesicular, nucléolo proeminente e múltiplas figuras de mitose) (ANTUOFERMO *et al.*, 2007).

Nos humanos os carcinomas mamários invasivos são graduados pelo método proposto por Elston e Ellis (1998), sistema de classificação conhecido por *Nottingham Grading System*, que tem sido amplamente adotado por pesquisadores na medicina veterinária, para graduar os carcinomas mamários, como objetivo de determinar o diagnóstico, o melhor tratamento e prognóstico de sobrevivência (CASSALI *et al.*, 2007; SEIXAS *et al.*, 2011; MATOS *et al.*, 2012; MILLS *et al.*, 2015).

Este método é baseado na avaliação de três características morfológicas: índice de formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e a contagem mitótica. A cada um destes critérios são atribuídos pontos de 1 a 3, de acordo com as características evidenciadas, que serão somadas de forma a obter o grau de malignidade histológica (Quadro 3) (ELSTON, ELLIS, 1998).

Quadro 3- Critério de avaliação para a graduação histológica dos carcinomas mamários de gatas, baseado na avaliação de três características morfológicas: índice de formação de túbulos, o pleomorfismo nuclear e contagem mitótica.

Critério		Score
<b>Formação de túbulos</b>	> 75% do tumor	1
	10 – 75% do tumor	2
	< 10% do tumor	3
<b>Pleomorfismo nuclear</b>	Núcleo pequeno e regular	1
	Moderada variação no tamanho da célula e núcleo	2
	Acentuada variação do tamanho da célula e núcleo	3
<b>Contagem de mitoses</b>	0-8 mitoses/10HPF	1
	9-16 mitoses/10HPF	2
	>17 mitoses/10HPF	3

HPF= *high-power field*, campos de maior aumento.

Fonte: ELSTON, ELLIS, 1998.

Ao número total de pontos obtidos é atribuído um grau de malignidade, assim uma pontuação de 3 a 5 pontos corresponde ao grau I de malignidade (tumor bem diferenciado), de 6 ou 7 pontos correspondem a grau II (moderadamente diferenciado) e 8 ou 9 pontos equivalem ao grau III de malignidade (tumor pouco diferenciado) (ELSTON, ELLIS, 1998).

Os tumores mamários malignos de gatas são agressivos, geralmente são classificados como grau II ou III, apresentando um mau prognóstico e, conseqüentemente, menor tempo de sobrevivência pós-cirúrgico (COSTA, 2010; SEIXAS *et al.*, 2011; SCHIRATO *et al.*, 2012; ALVES, 2014; CAMPOS *et al.*, 2015; MILLS *et al.*, 2015)

O grau histológico está fortemente relacionado com a idade, tamanho do tumor e o tipo histológico. Gatas com menos de um ano de idade, apresentam, geralmente, neoplasias de grau I, sendo tumores não ulcerados e menores que 2 cm e dos tipos histológicos tubulopapilar ou complexo, e gatas com idade superior a 10 anos apresentam tumores de grau III, tumores maiores que 3 cm dos tipos histológicos sólido ou micropapilar (SEIXAS *et al.*, 2011).

## 2.6 TRATAMENTO

A cirurgia é o tratamento de escolha para neoplasias mamárias. Pode ser isolada ou associada à quimioterapia. A mastectomia da cadeia unilateral é o método cirúrgico mais seguro, pois reduz a recorrência do tumor (LAVALLE *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014).

O carcinoma mamário em gatas tem alto potencial metastático, a utilização da quimioterapia adjunta, pode prevenir a disseminação tumoral e aumentar a sobrevivência, proporcionando melhor qualidade de vida (NOVOSAD *et al.*, 2006; SORENMO *et al.*, 2013). A administração dos quimioterápicos, como doxorrubicina e carboplatina, são bem tolerados pelas gatas e cadelas, observam-se efeitos colaterais mínimos, tais como mielossupressão e complicações gastrointestinais discretas (NOVOSAD *et al.*, 2006; LAVALLE *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014).

Animais tratados com cirurgia associada ao protocolo quimioterápico (carboplatina 200mg/m<sup>2</sup>), tiveram tempo de sobrevivência maior do que os animais tratados apenas com cirurgia (CAMPOS *et al.*, 2014). O uso da quimioterapia associada a cirurgia no tratamento da neoplasia mamária em cadelas aumentou o tempo de sobrevivência global (LAVALLE *et al.*, 2012).

A ciclo-oxigenase 2 (cox-2) e a prostaglandina desempenham um papel importante na inflamação e na progressão do câncer. A cox-2 tem sido estudada em várias espécies e tipos de câncer. Estudos apresentaram resultados conflitantes,

Beam e colaboradores (2003) relataram a inexistência da expressão de cox-2 em carcinomas mamários felinos, enquanto Millanta e colaboradores (2006) encontraram cox-2 em 96% dos tumores mamários felinos, sendo que a maioria (81%) apresentava uma forte imunorreatividade.

O nível aumentado de cox-2 nos tecidos mamários nas neoplasias está associado a um pior prognóstico em cadelas e gatas. Essa correlação fornece um suporte para um papel potencial dos inibidores de cox-2 na prevenção de neoplasia mamária e no tratamento de carcinoma mamário (SAYASITH *et al.*, 2009; MILLANTA *et al.*, 2006).

A caracterização molecular da cox-2 dos felinos é semelhante a outras espécies, principalmente, à canina, chegando a 96% de identidade com essa espécie (SAYASITH *et al.*, 2009).

Na espécie canina, a elevada expressão de cox-2 é mais comum em tumores menos diferenciados e que tenham a sobre-expressão de her-2, já nos felinos a elevada expressão de cox-2 está associada a receptor estrógeno negativo e receptor progesterógeno positivo nos tumores (MILLANTA *et al.*, 2006).

O uso de inibidores de cox-2 e das prostaglandinas no tratamento do câncer, tem sido documentado em várias espécies, o uso de piroxicam diário a longo prazo em gatos, é bem tolerado com poucos efeitos adversos e baixa toxicidade. O efeito colateral mais comum em gatos foram os vômitos, enquanto recebiam piroxicam concomitante à quimioterapia. Esses vômitos cessaram rapidamente sem a necessidade de intervenção terapêutica (BULMAN-FLEMING *et al.*, 2010).

Millanta e colaboradores (2006) sugerem que a cox-2 seja um alvo potencial para a terapêutica e a estratégia de prevenção dos tumores mamários de felinos.

## 2.7 PROGNÓSTICO

O câncer mamário felino apresenta evolução e prognóstico variado, e as análises dos fatores que influenciam o desenvolvimento da doença são importantes para determinar o tratamento e estimar a sobrevida. Os principais fatores relacionados ao tumor são o tipo histológico, grau de diferenciação, tamanho tumoral, presença de receptores hormonais e metástase para o linfonodo. Os fatores relacionados com o

paciente são a idade ao diagnóstico e a genética (HUGHES e DOBSON, 2012; MANISCALCO *et al.*, 2012; STAFIN *et al.*, 2014).

O tempo de sobrevida livre da doença é definido em dias ou meses compreendendo o período entre a exérese cirúrgica do tumor primário e a recorrência local ou metástase à distância, enquanto a sobrevida global é definida em dias ou meses como sendo o período entre a exérese cirúrgica do tumor primário e a data de óbito pela doença (ESTRELA-LIMA *et al.*, 2010; SEIXAS *et al.*, 2011).

Seixas *et al* (2011), no estudo de gatas com neoplasia mamária, observaram uma relação significativa entre a sobrevida global e grau histológico, quanto maior o grau histológico, menor tempo de sobrevida global. A sobrevida global mediana foi de 6 meses para o grau III enquanto para o grau I foi de 36 meses.

O tempo de sobrevida global para uma gata com tumor maligno geralmente está entre 3 a 24 meses (VISTE *et al.*, 2002; ALVES, 2014). As gatas com carcinoma mamário com subtipos tubulopapilar e complexo possuem maior sobrevida, quase o dobro de meses, em comparação com as que apresentam o carcinoma sólido, cribiforme e micropapilar; tumores com êmbolos ou invasão de linfonodos apresentam menor sobrevida (SEIXAS *et al.*, 2011).

Há um alto valor preditivo e uma forte correlação do sistema de graduação histológica com o prognóstico, considerando-se este um dos melhores indicadores para determinação da evolução clínica e sobrevida (SEIXAS *et al.*, 2011; SCHIRATO *et al.*, 2012)

Existem controvérsias quanto à esta relação. Em pesquisa recente, Mills e colaboradores (2015), avaliaram a graduação de ELSTON, ELLIS (1998) como fator prognóstico e não resultou em correlação significativa com a sobrevida global, propondo uma modificação no sistema de Elston e Ellis, e adoção de um sistema específico para espécie felina e visando melhorar o valor prognóstico da graduação histológica do carcinoma mamário.

Várias pesquisas vêm sendo realizadas para estabelecer fatores prognósticos do tumor mamário em cães e gatos, e com isso instituir protocolos terapêuticos mais eficazes, determinar o comportamento, evolução clínica e estimar o tempo de sobrevida do animal (MATOS *et al.*, 20012; SEIXAS *et al.*, 2011; HUGHES e DOBSON 2012; MILLS *et al.*, 2015). Interpretar essas informações se torna difícil devido ao fato da utilização de diferentes métodos aplicados aos estudos. Matos e colaboradores

(2012) e Zappulli e colaboradores (2015) sugerem que sejam criadas diretrizes para a condução e avaliação de estudos de prognóstico em oncologia veterinária a fim de evitar distorções entre as pesquisas e padronizar os estudos sobre os tumores mamários.

O tamanho do tumor varia muito no momento do diagnóstico. Sousa (2015) obteve a maioria das neoplasias medindo cerca de 2 a 3cm seguido das massas maiores que 3 cm e, por último, as menores que 2 cm de diâmetro. Outras pesquisas mostram a maioria das neoplasias menores que 2 cm de diâmetro (CAMPOS *et al.*, 2015; MILLS *et al.*, 2015).

O tamanho do tumor é um fator clínico importante para a avaliação do prognóstico das neoplasias mamárias. Tumores com diâmetro superior a 3 cm são, na grande maioria, malignos com invasão vascular (ALVES, 2014). O prognóstico em gatas com neoplasia mamária é influenciado pelo diâmetro do tumor. Massas maiores que 3 cm de diâmetro estão associadas com o tempo de sobrevida menor variando de 4 a 12 meses e prognóstico ruim (VISTE *et al.*, 2002; MILLS *et al.*, 2015).

O período de sobrevivência de gatas com tumor mamário é inversamente proporcional ao tamanho do tumor. No estudo de Viste e colaboradores (2002), o tamanho do tumor foi dividido em duas categorias, menores que 3 cm e maiores que 3 cm. Os maiores que 3 cm tiveram o período de sobrevida de 12 meses e aqueles tumores menores que 3 cm período de sobrevida entre 3 a 54 meses, portanto, o tamanho do tumor tem valor limitado quanto ao prognóstico, para tumores menores que 3 cm, porém, para tumores maiores que 3 cm, o tamanho influencia negativamente o prognóstico.

A invasão linfática, o comprometimento dos linfonodos, a contagem mitótica e a forma nuclear podem ser considerados fatores prognósticos independentes (ZAPPULLI *et al.*, 2015)

Ulceração cutânea dos tumores também tem sido usada como um fator prognóstico, cerca de 18% a 25% apresentam lesões ulceradas, sendo correlacionadas com o tamanho tumoral, pois quanto maior o tumor, maior será chances de manifestar ulceração, pior será prognóstico e menor a sobrevida (CAMPOS *et al.*, 2015; MILLS *et a.*, 2015; ZAPPULLI *et al.*, 2015).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Geral**

Realizar um estudo retrospectivo dos casos de tumores mamários de gatas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, avaliando os aspectos clínico-patológicos e epidemiológicos.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

1. Determinar a idade e raça das gatas com neoplasias mamárias.
2. Caracterizar os aspectos macroscópicos (tamanho, ulceração) das neoplasias mamárias felinas.
3. Classificar histopatologicamente as neoplasias mamárias felinas, utilizando-se graduação nos casos de tumores invasivos.
4. Realizar estadiamento clínico-patológico das gatas com neoplasias mamárias.
5. Determinar a sobrevida global das gatas com neoplasias mamárias.
6. Verificar se há associação entre grau histológico, estadiamento clínico, classificação histológica e tratamento, com a sobrevida das gatas com neoplasias mamárias.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho foi desenvolvido nas dependências do Laboratório de Patologia Animal da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os dados utilizados para a realização deste estudo foram obtidos por meio de uma análise retrospectiva dos casos de tumores mamários felinos, diagnosticados pelo setor de Patologia Animal da Universidade Estadual de Londrina, no período de tempo compreendido entre janeiro de 2005 e novembro de 2016.

Para tanto, foram utilizados os livros de registros do laboratório, partindo-se do critério de inclusão primário: gata com tumoração mamária.

As análises foram realizadas a partir do material processado, o qual era constituído por fragmentos representativos das amostras de glândula mamária, obtidas por ressecção cirúrgica de gatas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da UEL (HV-UEL), enviadas, para o laboratório, sempre que possível, acompanhadas por um linfonodo regional. Nos casos em que as lâminas não estavam disponíveis, os blocos de parafina eram cortados novamente com 5 micrômetros de espessura e as lâminas eram coradas com hematoxilina e eosina (HE) para o exame histopatológico.

As lâminas foram revisadas para padronização do diagnóstico histopatológico, de acordo com Organização Mundial da Saúde (MISDORP *et al.*, 1999) e adaptada por Campos e colaboradores (2015) para classificar em neoplasia benigna ou maligna ou processo não neoplásico. As neoplasias de pele foram excluídas do estudo. A partir da análise histopatológica do tecido foi determinado se o tumor maligno era invasivo, com microinvasão ou *in situ*, se apresentava necrose, qual o grau histopatológico (para tumores invasivos) e o estadiamento tumoral.

Os tumores invasivos foram graduados de acordo com critérios histológicos propostos no sistema de Nottingham (ELSTON e ELLIS, 1998). Este sistema avalia formação de túbulos (1 ponto: mais de 75% do tumor é composto pelos túbulos, 2 pontos: entre 10% e 75% de formações tubulares e 3 pontos: túbulos ocupam 10% ou menos do tumor), pleomorfismo nuclear (1 ponto: núcleos pequenos e regulares, 2 pontos: aumento de tamanho moderado e variação de núcleos, 3 pontos: marcado pleomorfismo com grande variação em tamanho e forma do núcleo) e contagem mitótica em 10 campos de maior aumento (1 ponto: 0 a 8 mitoses, 2 pontos: 9 a 16

mitose e 3 pontos: acima de 17 mitoses). O grau histológico do tumor foi obtido por meio da soma das pontuações que resultou em um valor total que varia de 3 a 9. Em seguida, o tumor foi classificado como grau I (3 a 5 pontos) carcinoma bem diferenciado, grau II (6 a 7 pontos) carcinoma moderadamente diferenciado e grau III (8 a 9 pontos) carcinoma pouco diferenciado ou indiferenciado.

As neoplasias foram estadiadas de acordo com a classificação TNM da Organização Mundial de Saúde para tumores mamários felinos (OWEN, 1980), com adaptação de MCNEILL et al. (2009). Este sistema avalia o tamanho do tumor, (T1- inferior a 2 centímetros; T2- de 2 a 3 centímetros e T3- superior a 3 centímetros), o comprometimento neoplásico dos linfonodos regionais (N0- ausência de metástase e M1- presença de metástase) e a presença de metástase à distância (M0- ausência de metástase e M1- presença de metástase). Posteriormente, os casos foram divididos em quatro estádios: I (T1N0M0), II (T2N0M0), III (T3N0M) e (T1-2N1M0) e IV (T1,2,3N0-1M1).

Os prontuários referentes das gatas com diagnóstico de tumor mamário foram examinados, coletadas informações referentes à idade, raça, estado reprodutivo (inteiras/castradas), uso de contraceptivos, tamanho do tumor, localização, tratamento, recidiva e óbito. Também foram pesquisados os resultados dos exames de imagem, como radiografias e ultrassom. Para complementação das informações foram realizadas entrevistas com os proprietários por telefone, afim de complementar dados sobre a evolução da doença, possíveis recidivas, presença de metástase e a sobrevida do animal.

A sobrevida global foi definida como o período (em dias) entre a data de remoção cirúrgica do tumor e a morte ou a eutanásia causada pelo tumor mamário. As gatas que foram a óbito por causas desconhecidas ou causas não relacionadas ao tumor foram censuradas. Para tanto, utilizou-se a análise de sobrevida pelo gráfico de Kaplan-Mayer. A comparação entre as curvas de sobrevida global em função do grau histológico, estadiamento clínico, classificação histopatológica e tratamento foram realizadas pelo teste long-rank. O software MedCalc versão 17.9 foi utilizado para tais análises.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Caracterização da população

O estudo epidemiológico realizado teve como objetivo caracterizar a amostra populacional dos felinos domésticos com tumores mamários. A amostra foi composta por 51 animais, todas do sexo feminino.

Verificou-se que o intervalo correspondente à faixa etária das gatas com tumorações mamárias, variava entre 6 meses e 17 anos. A média das idades correspondeu a 9,7 anos com o desvio padrão de 3,6 anos, conforme descrito na literatura (COSTA, 2010; NELSO e COUTO, 2010; SEIXAS *et al.*, 2011; MANISCALO *et al.*, 2012; ALVES, 2014; SOUSA, 2015; VISTE *et al.*, 2002; OVERLEY *et al.*, 2005).

Islam e colaboradores (2012) e Alves (2014) não observaram neoplasias em animais jovens com menos de 6 anos, no presente estudo, foram diagnosticadas 8 gatas com alteração mamária com idade inferior a 6 anos, sendo que 87,5% (7 casos) eram alterações não neoplásicas e 12,5% (1 caso) era neoplasia benigna. As idades dos indivíduos afetados por neoplasias benignas (3 casos) corresponderam a 4, 9 e 10 anos. Os tumores não neoplásicos, que somaram 10 casos, apresentaram o intervalo de idade entre 6 meses e 10 anos, com a média de 4 anos de idade.

Os valores mínimo e máximo das idades observados nos casos correspondentes aos tumores malignos (38 casos) foram 6 e 17 anos de idade com a média de 11 anos (desvio padrão de 2,7). É notório o fato que 38,8% dos casos de tumores mamários em gatas encontraram-se entre a faixa etária de 9 a 11 anos. A média das idades das gatas que apresentavam neoplasias malignas foi superior às gatas com tumores benignos, corresponderam 11 anos e 7,6 anos respectivamente.

Schirato e colaboradores (2012), observaram que as idades das gatas com tumores malignos foram superiores em comparação àquelas com tumores benignos, porém a média de idade dos tumores benignos nas gatas na literatura citada foi 2,5 anos, inferior ao encontrado neste estudo, embora nossa amostra tenha sido composta de apenas 3 casos.

Quanto à distribuição das raças, observou-se uma maior frequência em animais sem raça definida 72,5% (37/51), seguido da raça *Siamês* 23,5% (12/51) e Persa 4%

(2/51). De acordo com a literatura pesquisada, alguns autores relatam que não há predisposição racial para a ocorrência de câncer mamário (AMORIM *et al.*, 2006).

A amostra populacional deste estudo é proveniente de uma população desconhecida, visto que não é de nosso conhecimento a distribuição racial das gatas atendidas no HV-UEL no período que engloba os casos aqui apresentados, como na pesquisa de Costa (2010), embora Sorenmo e colaboradores (2013); Togni e colaboradores (2013); e Sousa, (2015), tenham afirmado a existência da predisposição genética das raças puras para desenvolver neoplasia mamária e principalmente da raça *Siamês*.

Quanto ao uso de fármacos contraceptivos, foram administrados em 29 gatas do estudo. Dos 38 casos de carcinomas mamários diagnosticados, 20 destes haviam recebidos hormônios controladores de cio. Estudos demonstram que gatas não castradas que recebem hormônios esteroidogênicos apresentam risco maior para o desenvolvimento de câncer mamário (HENRY, 2013; TOGNI *et al.*, 2013; SOUSA, 2015).

A análise da amostra populacional de felinos, permitiu verificar que das 50 gatas com informações nos prontuários, quase metade dos animais com tumores mamários eram fêmeas não castradas, perfazendo 48% do total (24/50). No entanto, foi também observada uma percentagem considerável de fêmeas castradas, 52% (26/50), sendo somente uma gata castrada antes do primeiro cio, esta foi diagnosticada com fibroadenoma. Os resultados assemelham-se a outras pesquisas, que revelam que há maior frequência do tumor de mama em fêmeas não castradas e/ou as gatas submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH) após o primeiro cio (NELSON e COUTO, 2010; ISLAM *et al.*, 2012; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014).

Os hormônios reprodutivos têm uma grande influência no desenvolvimento de tumor mamário em gatas, alguns autores revelam que a OSH precoce, antes de um ano de idade, reduz cerca de 86% do risco de desenvolver carcinoma mamário em comparação com gatas não castradas (OVERLY *et al.*, 2005; NELSON e COUTO, 2010; HENRY, 2013), e que gatas castradas antes dos 6 meses de idade tem uma redução de 91% do risco de desenvolver tumor mamário maligno enquanto as castradas depois de 13 meses a proteção diminui para cerca de 11% (OVERLY *et al.*, 2005).

Na literatura não há consenso sobre o efeito preventivo da OSH quando é realizada após o desenvolvimento tumoral ou após o segundo cio (COSTA, 2010 e MILLS *et al.*, 2015).

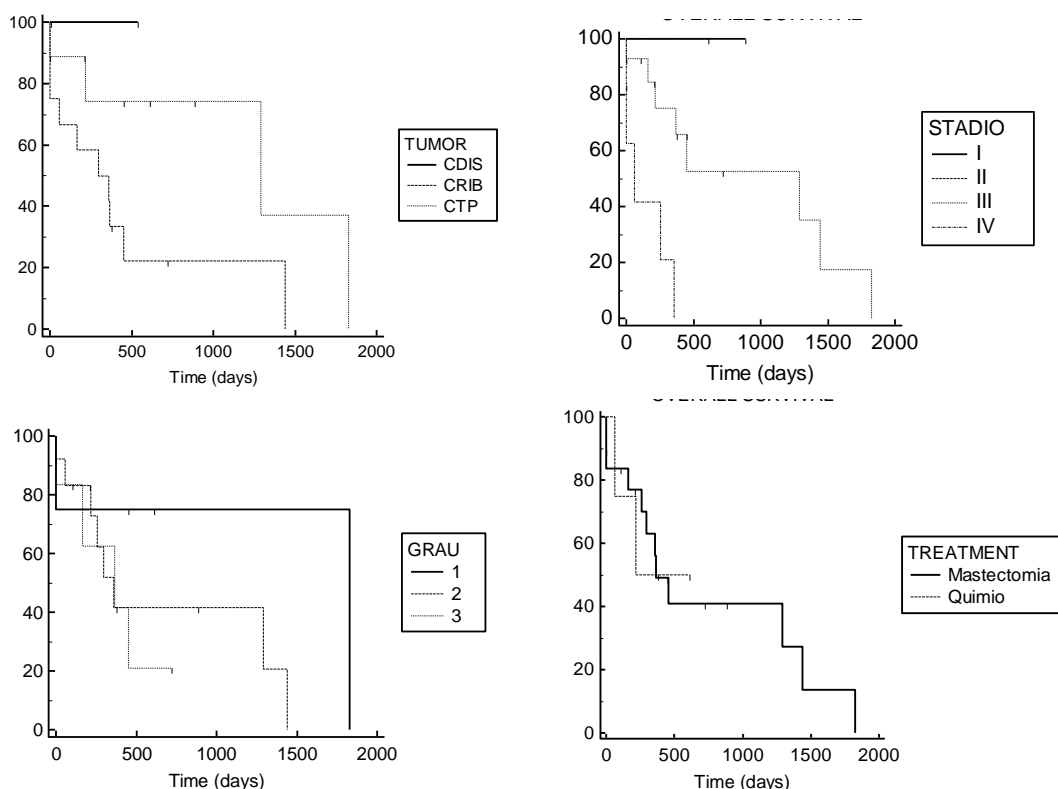
A mastectomia foi instituída como principal tratamento para as gatas com tumores malignos. Foram obtidas informações de 35 animais, sendo que 100% fizeram mastectomia e apenas 5 gatas realizaram quimioterapia adjuvante. A literatura é unânime que a cirurgia seja o principal método de tratamento para tumores malignos em mamas, podendo ser utilizada isoladamente ou associada à quimioterapia. (LAVALLE *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014).

Autores relatam que o uso de protocolo quimioterápico como a carboplatina 200mg/m<sup>2</sup>, associado à cirurgia aumenta o tempo de sobrevida dos animais em comparação aqueles tratados apenas com cirurgia (LAVALLE *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014).

A sobrevida global das gatas com tumores malignos foi calculada para 24 gatas, pois estas possuíam informações sobre as datas da cirurgia e do óbito ou se estavam vivas durante a pesquisa. Os animais que tiveram como tratamento apenas a ressecção cirúrgica (19 gatas), apresentaram média de sobrevida 461 dias, enquanto os tratados com cirurgia associada à quimioterapia (5 gatas), apresentaram uma sobrevida média de 163 dias, e destas 3 gatas estavam vivas até o final da pesquisa.

Na figura 1 é possível observar a determinação da sobrevida dos animais relacionada ao diagnóstico histopatológico, estadiamento clínico, grau histológico e tratamento preconizado.

Figura1: Sobrevida global de gatas (*Felis catus*) com neoplasias mamárias malignas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016



Sobrevida global de gatas com câncer mamário em função da classificação histológica (A,  $p=0,103$ ); do estadiamento clínico (B,  $p=0,009$ ); do grau histológico (C,  $p=0,318$ ) e da terapêutica instituída (D,  $p=0,982$ ).

Na avaliação do estadiamento clínico e grau tumoral, observou-se que gatas no estágio IV e graduação III, apresentaram os menores tempos de sobrevida, embora apenas o estadiamento tenha sido significativo.

Sobre a relação entre o tipo de tratamento e a sobrevida, observou-se que a sobrevida foi maior nas gatas tratadas somente com ressecção cirúrgica em comparação com as gatas que tiveram tratamento cirúrgico e quimioterápico. A sobrevida menor das gatas que receberam a quimioterapia, provavelmente se deve ao fato, de que três gatas foram diagnosticadas em 2016, tendo menor intervalo na avaliação da sobrevida global, sendo que essas gatas continuavam vivas até o final da pesquisa. Novasad e colaboradores (2006), observaram que a associação da quimioterapia, a base de doxorrubicina, associada com a mastectomia, proporcionou maior tempo de sobrevida.

## Caracterização do tumor

Com relação ao tamanho dos tumores mamários, dos 51 casos avaliados neste estudo, apenas um prontuário não continha informações, 74% (37/50) possuíam tumores acima de 3 cm de diâmetro, 16% (8/50) apresentaram massas com diâmetro menor que 2 cm, 10% (5/50) exibiam diâmetro entre 2 a 3 cm.

Neste estudo a maioria das massas eram múltiplas com tamanho superior a 3 cm diâmetro, sendo que as lesões benignas eram geralmente menores que 2 cm (2/3), enquanto as malignas eram maiores que 3 cm, em sua maioria (27/37). Com relação somente aos tumores malignos, 13,5% (5/37) apresentaram tamanho menor que 2 cm, 13,5% (5/37) com tamanho entre 2 e 3 cm, e 72,9% (27/37) dos casos eram maiores que 3 cm.

Zappulli e colaboradores (2015) consideram o tamanho do tumor como um parâmetro para avaliar a sobrevida, sendo que tumores menores estão correlacionados com melhores prognósticos.

Sobre a localização de todas as alterações nas glândulas mamária incluídas neste estudo, 42,5% (20/47) estavam nas mamas abdominais, 42,5% (20/47) nas mamas abdominais e torácicas e apenas 14,8% (7/47) apresentavam localização somente nas mamas torácicas. Sobre a localização dos tumores malignos, 44,4% (16/36) possuíam nódulos múltiplos nas mamas torácicas e abdominais, 41,6% (15/36) dos nódulos se localizavam apenas nas mamas abdominais e somente 13,8% (5/36) afetava a glândula torácica. A informação exata sobre a mama em que se encontrava a neoformação, nos casos de neoplasias malignas, estava disponível em 32 prontuários. Entre estas, considerando as neoformações isoladas, a localização dos tumores e o número de casos em relação ao total de gatas com tumores únicos foi: M1 (3/14), M2 (1/14), M3 (4/14) e M4 (6/14). Já entre os tumores múltiplos observaram-se: M1M2 (1/18), M1M2M3 (2/18), M1M2M3M4 (3/18), M1M3 (3/18), M1M3M4 (2/18), M1M4 (2/18), M2M3 (2/18), M3M4 (3/18).

Não existe um consenso sobre quais são as glândulas mais afetadas, alguns autores relatam a maior ocorrência nas glândulas abdominais (NELSON e COUTO, 2010; CAMPOS, *et al.*, 2015), outros afirmam que a maioria dos tumores acometem as glândulas mamárias torácicas (VISTE *et al.*, 2002; COSTA, 2010).

Neste estudo, dos 38 animais diagnósticos com carcinoma mamário verificou-se que 44%(15/38) tiveram recidivas tumorais, com a média de 15 meses após a cirurgia, o que está de acordo com a literatura que relata que 50% dos carcinomas mamários apresentam recidivas a partir do terceiro mês ao décimo oitavo mês após a cirurgia (MANISCALO *et al.*, 2012).

Os tumores mamários malignos carregam um mau prognóstico atribuído a uma alta probabilidade de recorrência local e metástase (HUGHES e DOBSON, 2012). O diagnóstico precoce e a mastectomia são os métodos mais eficazes para prevenir a recorrência (MANISCALO *et al.*, 2012).

Das gatas que apresentaram recidiva, cinco possuíam metástases em linfonodos regionais e três metástases nos pulmões. A metástase em linfonodo é comum em carcinomas mamários felinos. Maniscalco e colaboradores (2012) verificaram que 22,7% dos tumores mamários malignos apresentaram metástase em linfonodo regional, porém não foi encontrada nenhuma metástase a distância. De acordo com Zappulli e colaboradores (2015) o pulmão era o órgão mais afetado por metástases além de linfonodos não regionais e fígado, sendo que a maioria dos animais apresentam mais de um órgão envolvido, revelando o alto potencial metastático desse tipo de carcinoma.

Nesta pesquisa, os animais tratados somente com cirurgia apresentaram taxa de recidiva de 34,4%, e entre os casos que receberam quimioterapia (n=5) associada à cirurgia, ocorreram recidivas em todos os casos, porém a informação sobre a margem cirúrgica não foi disponibilizada. Recidivas tumorais são esperadas em gatas com tumores mamários malignos, considerando a alta frequência de infiltração na musculatura abdominal (SEIXAS *et al.*, 2011).

### **Caracterização histológica**

Após a análise histopatológica dos 51 tumores mamários incluídos neste estudo, verificou-se que as neoplasias mamárias malignas constituíam a alteração observada com maior frequência, com 74,5% (38/51). Observou-se que a segunda mais frequente englobava as lesões não neoplásicas, correspondendo a 19,6% (10/51) dos diagnósticos, sendo sete casos de hiperplasia fibroepitelial, um de cistos, um de hiperplasia lobular e um de hiperplasia ductal. Em menor número de casos, os

tumores benignos corresponderam a apenas 5,8% do total (três casos de papilomas ductais), resultados semelhantes aos encontrados por outros autores (VISTE *et al.*, 2002; MANISCALCO *et al.*, 2012).

Neste estudo, dos 38 cânceres mamários felinos avaliados, verificou-se que o tipo histológico predominante era o carcinoma cribiforme com 39,4% (15/38), seguido do carcinoma túbulopapilar com 29% (11/38), carcinoma tubular com 7,8% (3/38), carcinoma ductal *in situ* com 13,8% (5/38), carcinoma sólido com 5,2% (2/38) e carcinossarcoma e carcinoma em tumor misto com 2,6% (1/38) cada, tais achados encontram-se ilustrados na tabela 1, juntamente com as outras características avaliadas dos tumores malignos. Estes resultados corroboram com dados da literatura (MILLANTA *et al.*, 2006; SCHIRATO *et al.*, 2012; CAMPOS *et al.*, 2014). Os tumores com diagnósticos de carcinoma mucinoso, anaplásico e tumor misto maligno são raros nesta espécie (SEIXAS *et al.*, 2011; TOGNI *et al.*, 2013; ALVES, 2014).

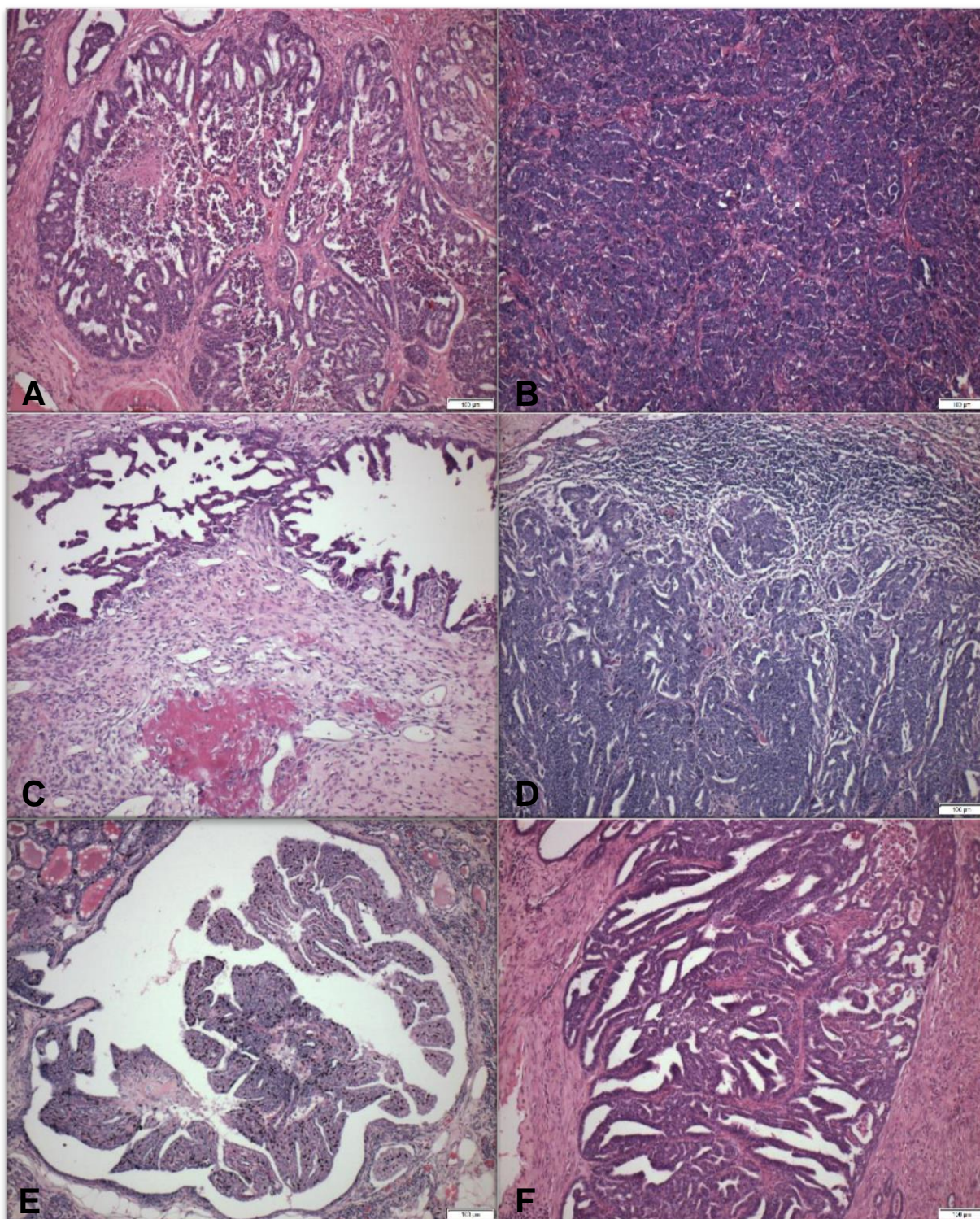
Neste trabalho foi diagnosticado um caso de carcinossarcoma que é considerado raro em felinos, e também ocorre com baixa frequência em cães (SÁNCHEZ *et al.*, 2005; PANIAGO *et al.*, 2010; BOSS *et al.*, 2011). Caracteriza-se por apresentar células mesenquimais e epiteliais malignas, podendo haver formação de cartilagem e osso. O diagnóstico confirmatório é feito através do exame imuno-histoquímico (IHQ) para verificar expressão de vimentina e citoqueratina, nos casos indiferenciados (PANIAGO *et al.*, 2010; BOSS *et al.*, 2011).

Tabela 1. Características clínico-patológicas dos tumores mamários malignos diagnosticados em gatas entre 2005 e 2016 (n=38), número de ocorrências e percentual.

	CTP		CRIB		CT		CS		CaSa		Situ		CTM	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total de animais	11	29	15	39	3	7,8	2	5,2	1	2,6	5	13	1	2,6
<b>Fatores do animal</b>														
Raça														
SRD	7	63	10	66,6	2	66,6	2	100	1		5	100	1	100
<i>Siamês</i>	4	36	5	33,3	1	33,3	0		0		0		0	
<i>Persa</i>	0		0		0		0		0		0		0	
Castração														
Sim	6	54	10	66,6	3	100	1	50	1	100	2	33,3	0	
Não	5	45	5	33,3	0		1	50	0		3	66,6	1	100
Idade média (anos)	11,8		10		12		12		16		9,8		10	
Terapia Hormonal														
Sim	4	66	7	87,5	3	100	1	100	1	100	3	100	1	100
Não	2	33	1	12,5	0		0		0				0	
<b>Fatores do tumor</b>														
Ulceração														
Sim	6	54	10	71,4	1	33,3	1	50	0		2	40	0	
Não	5	45	4	28,6	2	66,6	1	50	1	100	3	60	1	100
<b>Tamanho (cm)</b>														
≤2	1	9	1	6,6	1	50	1	50	0		1	20	0	
2<x≤3	3	27	1	6,6	0		0		0		1	20	0	
>3	7	63	13	86,6	1	50	1	50	1	100	3	60	1	100
Necrose														
Sim	8	72	11	78,5	0		2	100	1	100	1	20	0	
Não	3	27	3	21,4	3	100	0		0		4	80	0	
<b>Grau Histológico</b>														
I	5	45	1	6,6	0		0		0				0	
II	4	36	9	60	2	66,6	1	50	0				0	
III	2	18	5	33,3	1	33,3	1	50					0	
Metástase Linfonodo	1		9		2		1		0		0		1	
Metástase Pulmão	0		5		2		0		1		0		0	
<b>Estadiamento</b>														
I	1	9	0	0	0		0		0		1	20	0	
II	1	9	1	6,6	0		0		0		1	20	0	
III	9	81	9	60	1	33,3	2	100	1	100	3	60	1	100
IV	0		5	33,3	2	66,6	0		0		0		0	
<b>Recidivas</b>														
Sim	5	50	4	28,5	2	100	0		0		4	80	0	
Não	5	50	10	71,4	0		2	100	0		1	20	0	
Média em meses	6		6		9,6		0				34			
<b>Sobrevida</b>														
Dias	659		189		215		105		1		990		0	

CTP- carcinoma túbulopapilar; CRIB- carcinoma cribiforme; CT- carcinoma tubular; CaSa- carcinossarcoma; SITU- carcinoma *in situ*; CTM- carcinoma em tumor misto.

Figura 2- Apresentação histopatológica dos tipos tumorais de neoplasias mamárias espontâneas de gatas (*Felis catus*) oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade estadual de Londrina (UEL), no período de 2005 a 2016.



Fotomicrografias digitais de lesões proliferativas de glândulas mamárias de gatas. A) Carcinoma cribriforme com comedonecrose (HE, 10x). B) Carcinoma sólido (HE, 10x). C) Carcinosarcoma com ilha de matriz osteóide (HE, 20x). D) Linfonodo acometido por

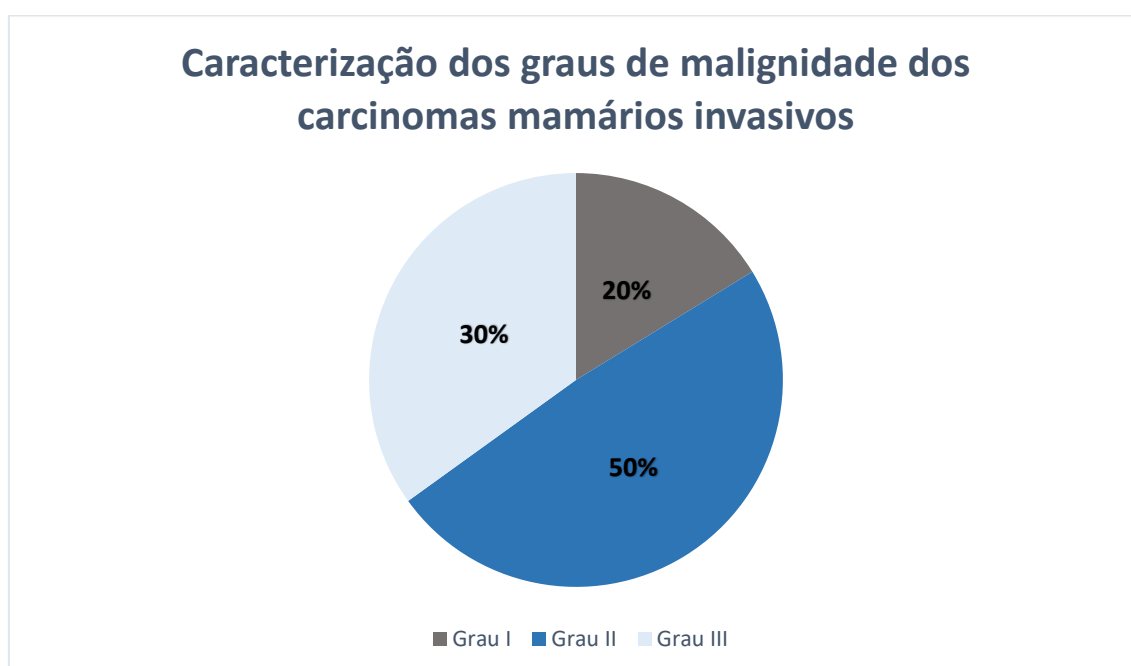
metástase de carcinoma mamário (HE, 10x). E) Papiloma ductal (HE, 10x). F) Carcinoma túbulo-papilar (HE, 10x).

Quanto à relação entre o tipo histológico e a ocorrência de metástase à distância dos tumores mamários malignos verificou-se que a maioria das metástases (86%) foram em gatas diagnosticadas com carcinoma cribiforme e somente uma com carcinoma tubular.

Em relação ao grau histológico, dos 30 carcinomas invasivos avaliados, 6 casos (20%) foram de baixo grau, 15 casos (50%) apresentaram grau intermediário e 9 (30%) eram de alto grau (figura 3). A relação entre o grau histológico e o tamanho do tumor maligno revelou que em todos os graus histológicos, a maioria dos tumores apresentava diâmetro superior a três centímetros.

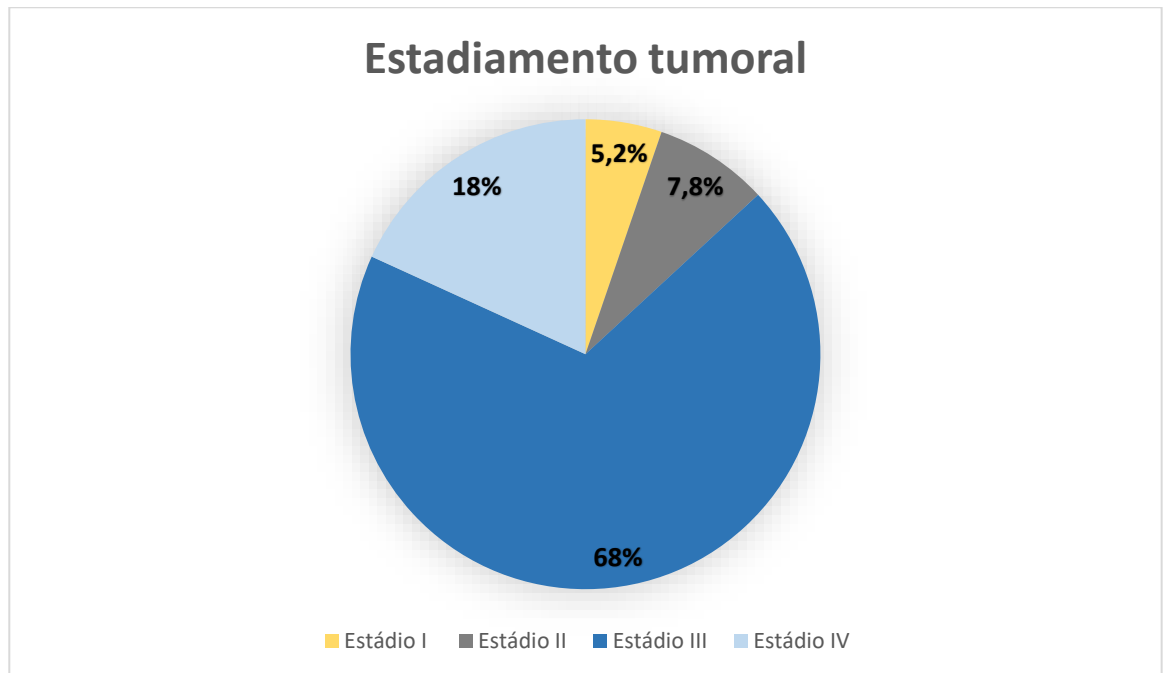
A graduação histológica classifica de acordo com o comportamento biológico sendo fortemente relacionada com o prognóstico, os tumores classificados como grau I apresentam prognóstico melhor que aqueles de grau II ou III, estes últimos são considerados altamente agressivos, apresentando um mau prognóstico e conseqüentemente menor tempo de sobrevivência pós-cirúrgico. (COSTA, 2010; SEIXAS *et al.*, 2011; SCHIRATO *et al.*, 2012; ALVES, 2014; CAMPOS *et al.*, 2015; MILLS *et al.*, 2015). Tais resultados corroboram com os encontrados no presente estudo.

Figura 3- Representação da graduação histológica dos tumores mamários malignos em gatas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade estadual de Londrina, no período de 2005 a 2016 (ELSTON, ELLIS, 1998)



Os tumores malignos avaliados apresentaram estadiamento clínico variável, 5,2% (2/38) foram classificados como estágio I, 7,8% (3/38) no estágio II, 68%(26/38) no estágio III e 18% (7/38) no estágio IV (figura 4). Acima de 50% dos casos de neoplasias malignas foram estadiadas na fase III, caracterizadas por tumores maiores que três cm e/ou com presença de metástase em linfonodos regionais. Campos *et al.* (2015), observaram que acima de 50% dos tumores em gatas são classificados no estágio III (17/25) seguidos do estágio II (4/25) e por último o estágio I (4/25).

Figura 4- Representação do estadiamento tumoral das neoplasias mamárias malignas das gatas oriundas da casuística do Hospital Veterinário da Universidade estadual de Londrina, no período de 2005 a 2016, classificação adaptada (MCNEILL *et al.*,2009)



## **6 CONCLUSÕES**

As gatas mais acometidas por tumores mamários não eram castradas ou foram castradas tardiamente e possuíam idade entre 9 a 11 anos, sendo principalmente sem raça definida.

Com a análise histopatológica, verificou-se que a maioria das alterações nas glândulas mamárias eram malignas, de alto grau histológico, com alta taxa de metástase e recidiva. Morfologicamente, predominaram tumores grandes, e como consequência estadiamentos elevados. Os tumores do tipo cribiforme e túbulopapilar foram os mais diagnosticados.

A sobrevida global das gatas com tumores malignos foi influenciada pelo estadiamento clínico e há uma tendência de que seja menor em graus histológicos mais altos.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, M. M. A. C. Estudo anatomopatológico de tumores mamários da gata – perspectivas e enquadramento clínico. 2014. f. 97. Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária - Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa. 2014.
- AMORIM, F. V. *et al* . clinical cytological and histopathological evaluation of mammary masses in cats from rio de janeiro, brazil. Journal of feline medicine and surgery, n. 8, v. 6, p. 379-388. 2006
- ANDRADE, F. H. E. *et al* . Malignant mammary tumor in female dogs: environmental contaminants. Diagnostic pathology, v. 45, p. 01- 05, 2010.
- ANTUOFERMO, E. *et al* . Spontaneous mammary intraepithelial lesions in dogs- A model of breast cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. v. 16, p. 2247-2256, 2007
- BEAM, S. L. *et al* . An Immunohistochemical Study of Cyclooxygenase-2 Expression in Various Feline Neoplasms. Vet Pathol 40, p. 496-500 (2003).
- BOFIN, A. M. *et al* . Interpretation of fine needle aspiration cytology of the breast: a comparison of cytological, frozen section, and final histological diagnoses. Cytopathology, 15, p. 297-304, 2004.
- BOSS, G.S. *et al* . Carcinossarcoma mamário em uma gata: caracterização anatomopatológica e imuno-histoquímica. Acta Scientiae Veterinariae. v.39, n.4, 2011.
- BULMAN-FLEMING, J. C; TURNER, T.R; ROSENBERG, M. P. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. Journal of Feline Medicine and Surgery, v. 12, p. 262 – 268, 2010.
- CAIXINHA, M. R. S. N. Estudo clínico e anatomopatológico de neoplasias mamárias na cadela e na gata. 2011. Dissertação de mestrado em medicina veterinária. f. 120. Universidade Técnica de Lisboa- Faculdade De Medicina Veterinária, Lisboa, 2011.
- CAMPOS, C. B. *et al* . Use of Surgery and Carboplatin in Feline Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging. In vivo, 28, p, 863-866, 2014.
- CAMPOS, C. B. Evaluation of pronostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. Journal of Feline Medicine and Surgery v.1, n. 10, p. 1-10, 2015.
- CASSALI, G. D. *et al* . Evaluation of accuracy of needle aspiration cytology for diagnosis of canine mammary tumours: comparative features with human tumours. Cytopathology, v.18, p. 191-196, 2007.

COSTA, M. M. Estudo epidemiológico e anatomo-patológico de tumores mamários na cadela e na gata. Dissertação de mestrado da Faculdade de Medicina Veterinária. 135f. Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, 2010.

DEZDROBITU, C. *et al.* Lymphatic Drainage of the Cranial Thoracic Mammary Gland in the Domestic Cat. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine*. n. 72, v.2,p. 242-249, 2015.

ELSTON, C.W.; ELLIS, I.O. Method for grading breast câncer. *Journal Clinical Pathology*, v.46, p. 189-190, 1998.

ESTRELA-LIMA, A. *et al.* Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, v. 10, n. 256, p. 1-14, 2010.

HENRY, C. J. (2013). The biology and pathogenesis of cancer. In Withrow, S. J e MacEwen's, D.V. *Small Animal Clinical Oncology*. 5<sup>a</sup> ed. St. Louis, Missouri. p. 15-34.

HUGHES, K. DOBSON, J. M. Prognostic histopathological and molecular markers in feline mammary neoplasia. *The veterinary journal*, v. 194, p. 19-26, 2012.

ISLAM, M. S. *et al.* Expression of NOS and VEGF in feline mammary tumours and their correlation with angiogenesis. *The Veterinary Journal*. n.192, p. 338–344, 2012

ITO, T. *et al.*, Prognosis of malignant mammary tumor in 53 cats. *Journal Veterinary Medical Science*, v. 58, n 8, p. 723-726, 1996.

JUNQUEIRA, L.C. e CARNEIRO, J. Aparelho reprodutor feminino. In: JUNQUEIRA, L.C. e CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2013. p. 427- 446.

LAVALLE, G. E. *et al.* Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxygenase inhibitors. *In Vivo* n. 26, v. 3, p. 375-379, 2012.

MAGALHÃES, M. *et al.* Neoplasmas mamários em gatas – revisão de literatura. *Revista Clínica Veterinária*. v. 79, p. 48-52, 2009.

MANISCALO L. *et al.* Activation of AKT in feline mammary carcinoma: A new prognostic factor for feline mammary tumours. *The Veterinary Journal*, 191, p 65-71, 2012.

MATOS, A. J. F. *et al.* Prognostic studies of canine and feline mammary tumours: The need for standardized procedures. *The veterinary journal*, v. 193, p. 24-31, 2012.

MCNEILL, C.J. *et al.* Evaluation of adjuvant doxorubicin-based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal medicine*, v. 23, p. 123–129, 2009.

MILLANTA, F. *et al.* COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 98, p. 115–120, 2006.

MILLS, S. W. *et al.* Prognostic value of histologic grading for feline mammary carcinoma: a retrospective survival analysis. *Veterinary pathology*, v. 52(2), p. 238-249, 2015.

MISDORP, W. *et al.* *Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and Cat*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology and World Health Organization. 1999.

NELSON RW, COUTO CG. Distúrbios do pós-parto e das glândulas mamárias. In: NELSON, R.W.; COUTO, C.G. *Medicina Interna de Pequenos Animais*. 4ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010, p.944-949.

NUNES, G. D. L. *et al.* Neoplasias mamárias em gatas domésticas: possível influência da dieta na etiologia. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 05, n. 02, p. 11 – 18, 2011.

OVERLEY, B *et al.* Association between Ovariectomy and Feline Mammary Carcinoma. *Journal Veterinary Intern Medicine*. v. 19, p. 560–563, 2005.

OWEN, L.N. *TNM Classification of tumors in Domestic Animals*. World Health Organization, Geneva, p.26-32. 1980

PANIAGO, J. D.G. *et al.* Mammary carcinosarcoma in cat: a case report. *Arquivo Brasileiro Medicina Veterinaria e Zootecnia*. v. 62, n.4, p. 812-815, 2010.

PÉREZ-ALENZA, M.D. *et al.* First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Res*. v. 6, n. 4, p. 300-307, 2004.

RAHARISON, F.; SAUTET, J. Lymph drainage of the mammary glands in female cats. *Journal Morphology*, v. 267, n. 3, p. 292-299, 2006.

RODASKI, S; PIEKARZ, C. H. Epidemiologia e etiologia do câncer. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. *Oncologia de cães e gatos*. 1. Ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 1-22

ROSOLEM, M. C. *et al.* Estudo retrospectivo de exames citológicos realizados em um hospital veterinário escola em um período de cinco anos. *Arq Bras. Med. Vet. Zootec*. V. 65, n.3, p.735-741, 2013.

SÁNCHEZ, J. *et al.* Canine Carcinosarcomas in the Head. *Vet Pathol*. v. 42, p. 828-833, 2005

SAYASITH, K.; SIROIS, J.; DORÉ, M. Molecular Characterization of Feline COX-2 and Expression in Feline Mammary Carcinomas. *Vet Pathol*, v. 46, p. 423–429, 2009.

SCHIRATO, G. V. *et al.* Caracterização histopatológica de tumores mamários espontâneos de gatas (*Felis catus*) atendidas no Hospital Veterinário da UFRPE, *Revista Brasileira Científica Veterinaria*, v. 19, n. 3, p. 203-205, 2012.

SEIXAS, F. *et al* . Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. *The Veterinary Journal*. v. 187, p. 65-71, 2011.

SHAFIEE, R. *et al* . Comparative value of clinical, cytological, and histopathological features in feline mammary gland tumors; an experimental model for the study of human breast cancer. *Diagnostic pathology*, v. 8, p. 1-8, 2013.

SKORUPSKI, K.A. *et al* . Clinical characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal medicine*, v.19, n.1, p. 52-55, 2005.

SOLANO-GALLEGO, L. Sistema Reprodutor. In: RASKIN, R.E, MEYER, D.J. *Citologia Clínica de cães e gatos. Atlas colorido e guia de interpretação*. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011. p. 274-282.

SORENMO, K. U *et al*. Tumor of the mammary gland. In *Withrow, S. J e MacEwen's, D.V. Small animal clinical oncology*. 5 ed. St. Louis, Missouri. 2013. p. 552-570.

SOUSA, I. C. Avaliação da resposta à terapêutica citotóxica em tumores mamários em gatas. Dissertação de mestrado em medicina veterinária. Universidade Lusófona de Humanidade e Tecnologias. 89 f. Lisboa, 2015.

STAFIN, I. *et al* . Fatores Prognóstico o câncer de mama. *Revista Patologia Tocantins*. v. 1, n. 01, p. 14-29, 2014.

TOGNI, M. *et al* ., Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, v. 33,n. 03, p. 353-358, 2013.

VISTE J. R. *et al* . Feline mammary adenocarcinoma: tumor size as a prognostic indicator. *Can Vet J*, 43, p. 33–372002

ZAPPULLI, V. *et al* . Prognostic Evaluation of Feline Mammary Carcinomas: A Review of the Literature. *Veterinary pathology*, v 52(1), p. 46-60, 2005.

ZUCCARI, D. A. P. C. *et al* . Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina- estudo comparativo. *Arquivo ciências e saúde*, v. 15, n. 4, p. 189-198, 2008.

JARDIM, M.P.B.; FELIX, A.O.; CADENA, S.M.R.; SCHEFFER, J.P.; OLIVEIRA, A.L.A. O uso da tomografia computadorizada no diagnóstico de neoplasias mamárias em cães. *Anais do Onco Rio*, p. 69-72, 2016.

Miranda, C. M. N. R.; SANTOS, C. J. J.; MARANHÃO, C. P. M.; FARIAS, L. P. G.; PADILHA, I. G.; ANDRADE, A. C. M.; JATOBÁ, M. S. A.N. A tomografia computadorizada multislice é ferramenta importante para o estadiamento e seguimento do câncer de mama? *Radiologia Brasileira*, v. 45, n. 2, p. 105-112, 2012.