



# ANÁLISE DE CORRELAÇÃO FENOTÍPICA ENTRE AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA E HISTOPATOLÓGICA DE TUMORES MAMÁRIOS EM CADELAS E FATORES RELACIONADOS À IDADE E PORTE DO ANIMAL

Dayne Loraine Hedler<sup>1</sup>; Stefania C. C. da Silva<sup>2</sup>; Daniele Portela de Oliveira<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina Veterinária, UNICESUMAR, Maringá-PR. Bolsista PIBIC/UniCesumar.

<sup>2</sup>Orientadora, Doutora, Docente no departamento de Medicina Veterinária, UNICESUMAR, Maringá-PR.

<sup>3</sup>Co-orientadora, Doutora, Docente no departamento de Zootecnia da Universidade Estadual do Mato Grosso do Sul – UEMS.

**RESUMO:** Neoplasias de glândulas mamárias são responsáveis por aproximadamente 50% dos tumores que acometem os cães, sendo essa a espécie doméstica que apresenta a maior incidência de tumores de mama. A idade representa um dos fatores de risco mais importantes. Além disso, fêmeas não castradas são mais susceptíveis a desenvolver tumores e outros fatores como alimentação, utilização de anticoncepcional e a condição racial podem interferir na susceptibilidade do animal em desenvolver tumores em mama. O conhecimento da natureza histopatológica de neoplasias mamárias é o principal guia que orienta os procedimentos cirúrgicos e quimioterápicos. O primeiro sistema de classificação histológica de neoplasias mamárias em cães foi publicado pela Organização Mundial de Saúde em 1974. Existem diversos estudos que sugerem fatores que interferem no prognóstico de neoplasias mamárias em cães, sendo o tamanho do tumor, o estágio clínico e a condição do linfonodo regional os fatores mais encontrados na literatura. Em tumores mamários, caracteres fenotípicos como idade, porte, morfologia tumoral e classificação histopatológica podem ou não estar correlacionados. Estudos epidemiológicos em animais são utilizados visando a obtenção de dados sobre a prevalência de várias doenças compiladas de acordo com raça, sexo, idade ou o ambiente, contribuindo com a identificação de fatores de risco. Dessa forma, o objetivo desta pesquisa é avaliar a correlação entre caracteres fenotípicos associados ao tumor de mama em cadelas submetidas à mastectomia entre os anos de 2015 e 2018 no hospital veterinário da instituição de ensino Unicesumar em busca de elucidar fatores de risco de fácil visualização.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cães; Caracteres fenotípicos; Epidemiologia; Neoplasias mamárias.

## 1 INTRODUÇÃO

Neoplasias de glândulas mamárias são responsáveis por aproximadamente a metade dos tumores que acometem os cães, sendo essa a espécie doméstica que apresenta a maior incidência de tumor mamário. As neoplasias mamárias são mais observadas em pacientes idosos, a idade representa um dos fatores de risco mais importantes. Outros fatores como alimentação, utilização de acetato de medroxiprogesterona como anticoncepcional e a condição racial podem interferir na susceptibilidade do animal em desenvolver tumores em mama (FONSECA & DALECK, 2000; NELSON & COUTO, 2001; SONREMO *et al.*, 2011; MCGAVIN & ZACHARY, 2013; YAMAGAMI *et al.*, 1996).

Os tumores mamários podem ocorrer em qualquer região da cadeia mamária, sendo as glândulas mamárias abdominais caudais e inguinais as mais afetadas e em mais 50% dos casos mais de uma glândula é acometida. Os nódulos possuem tamanho bastante variável, de milímetros a vários centímetros de diâmetro e em geral são discretos, firmes e nodulares, podendo ser ulcerados e estar aderidos ou não à pele ou à parede do corpo. Nódulos aderidos à parede do corpo e ulcerados costumam ser malignos (NELSON & COUTO, 2001; SORENMO *et al.*, 2011; SLEECKX *et al.*, 2011).

As neoplasias estão associadas a uma perda no controle da proliferação celular, sendo o potencial proliferativo ilimitado uma característica das neoplasias malignas. (MCGAVIN & ZACHARY, 2013; ROSENTHAL, 2004). Aproximadamente 50% dos tumores mamários em cadelas são benignos, podendo apresentar alguma atipia celular, sendo considerados pré-cancerosos e representando um risco



nove vezes maior de desenvolver adenocarcinoma mamário do que animais que apresentam nódulos com características celulares típicas (NELSON & COUTO, 2001).

O exame histopatológico é realizado em casos de neoplasias para identificar a possível histogênese do tumor, além disso, é feita a diferenciação entre condições benignas e malignas e, dependendo da neoplasia, é possível aferir uma graduação histológica que colabora na determinação do prognóstico e na escolha da terapia que será adotada. O conhecimento da natureza histopatológica de neoplasias mamárias é o principal guia que orienta os procedimentos oncológicos cirúrgicos e farmacológicos. As margens cirúrgicas também podem ser examinadas para avaliar a extensão da infiltração. O ideal é que toda massa que mereça ser submetida à excisão cirúrgica seja enviada para avaliação histopatológica, mesmo em casos onde o histórico clínico e o aspecto macroscópico do tumor sejam característicos de determinada condição, pois em alguns casos doenças atípicas podem mimetizar uma lesão comum (ROSENTHAL, 2004; CALDAS *et al.*, 2016).

Existem diversos estudos que sugerem fatores que interferem no prognóstico de neoplasias mamárias em cães, sendo o tamanho do tumor, o estágio clínico e a condição do linfonodo regional os fatores mais encontrados na literatura. A maioria dos estudos que consideram o tamanho dos tumores os classifica em três tamanhos: T1: menores que 3 cm de diâmetro, T2: tumores entre 3 e 5 cm de diâmetro e T3: tumores maiores que 5 cm de diâmetro. No entanto, mesmo que haja consenso de que o tamanho tenha relevância no prognóstico, há conflito no que diz respeito a qual categoria mostra uma diferença significativa de prognóstico que demonstre em qual tamanho há um risco importante (SORENMO *et al.*, 2011). Um estudo de Kurzman&Gilbertson, 1986 sugere um risco significativo em neoplasias mamárias maiores que 3 cm em cães e, ainda de acordo com este estudo, cães acometidos por tumores classificados como T1 possuem um prognóstico melhor que em cães que apresentam tumores classificados como T2 ou T3, não havendo diferença significativa entre T2 e T3.

A condição do linfonodo regional é classificada de acordo com a presença ou ausência de metástase observada em exame citológico ou histopatológico. O estágio do tumor, determinado de acordo com o sistema original ou modificado de classificação de tumores em animais domésticos publicados pela Organização Mundial de Saúde, também é utilizado como fator prognóstico em neoplasias mamárias em cães (SORENMO *et al.*, 2011). Em estudos realizados por Yamagamiet al., 1996 foram apontadas diferenças significantes no prognóstico entre animais cujos tumores foram classificados nos estágios 1, 3 e 4. O número de animais com tumores estágio 2 foi insuficiente neste estudo para determinar uma diferença relevante.

Estudos epidemiológicos em animais são utilizados visando a obtenção de dados sobre a prevalência de várias doenças compiladas de acordo com raça, sexo, idade ou o ambiente, contribuindo com a identificação de fatores de risco para essas doenças. Dessa forma, os resultados podem influenciar planos de pesquisas, o desenvolvimento de produtos, bem como a prática da medicina veterinária propriamente dita. A maioria dos estudos epidemiológicos são casos controles ou estudos retrospectivos utilizando algumas fontes de dados, tais como os registros de hospitais, questionários e laudos de necropsia. A epidemiologia contribui fornecendo informações que resultam em condutas clínicas visando a prevenção, por exemplo, prevenir o câncer de mama por meio da indicação da OHE precoce (ROSENTHAL, 2004).

Em tumores mamários, caracteres fenotípicos como idade, porte, morfologia tumoral e classificação histopatológica podem ou não estar correlacionados. A expressão fenotípica destas características é dependente de diversos fatores, como pleiotropia genética, responsável pela correlação genética entre fenótipos distintos; fatores ambientais, que podem ou não exercer efeitos distintos sobre as características por meio da correlação ambiental; ou ainda, a interação entre ambas, genética e ambiente, culminando nas características fenotípicas. A estimação de componentes de variância, em sua maioria, é dependente de dados de progênie, entretanto, a estimação de componentes como a correlação fenotípica podem ser adquiridos de forma direta pela mensuração dos fenótipos de interesse e a avaliação por meio de correlação de Pearson (FALCONER, 1987).



Deste modo, objetivamos com esta pesquisa avaliar a correlação fenotípica entre caracteres histopatológicos e morfológicos de tumores mamários em cadelas de diferentes idades e portes.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os dados de tumores mamários foram obtidos no hospital veterinário da instituição UniCesumar utilizando dados de prontuário. Foram selecionados para o estudo todos os animais submetidos à mastectomia com laudo histopatológico, entre os anos de 2015 e 2018, totalizando 66 animais. Foram avaliadas características tumorais histopatológicas e morfológicas associadas à idade e porte dos animais.

As características tumorais morfológicas avaliadas de acordo com as informações fornecidas nas fichas de atendimento foram o tamanho do tumor em milímetros (mm), aderência ou não à pele e à musculatura, presença ou não de superfície ulcerada e hemorrágica e classificação histopatológica, onde foram contemplados tumores malignos e benignos utilizando-se como base de comparação a classificação de subtipos proposta por Cassali *et al.* (2014), sendo a mesma referência utilizada pelo laboratório que realizou a avaliação histopatológica do tumor.

Os dados foram tabulados e avaliados a normalidade por meio do teste de Shapiro Wilk. O tamanho do tumor (mm) foi corrigido para o peso do animal para minimizar o efeito do padrão racial (tamanho corrigido = tamanho original/peso do animal). Os dados foram avaliados por correlação de Pearson e classificados como baixa (entre 0 a 0,4), moderada (0,4 a 0,7) e alta (0,7 a 1) correlação, sendo positiva quando diretamente relacionadas, e negativa quando inversamente relacionadas. A diferença entre os valores observados e esperados foi feita pelo teste Qui quadrado ( $\chi^2$ ) ao nível de 5% de significância. Dados não paramétricos independentes foram avaliados por meio do teste de Mann – Withney a 5% de significância.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

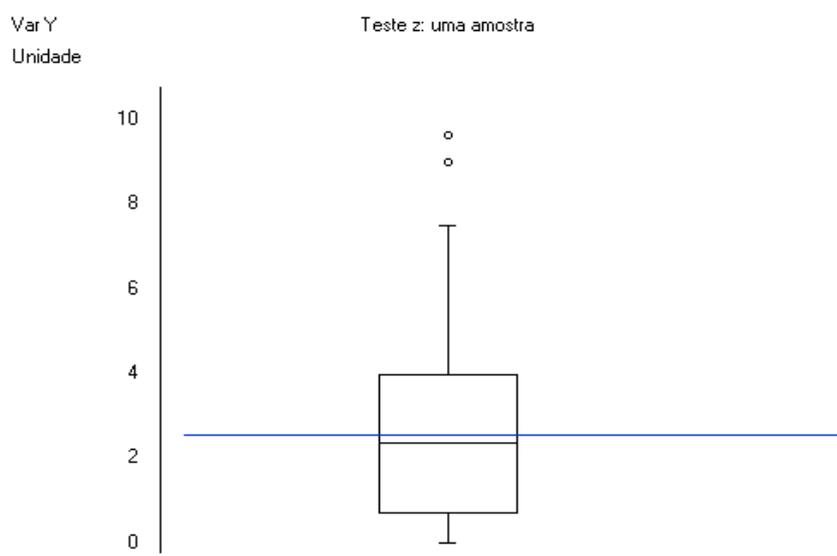
As variáveis idade (anos) e peso corrigido (mm) apresentou baixa correlação ( $r=0,104$ ) sugerindo pouca relação entre estas variáveis.

Não houve diferença estatística entre os valores observados entre mama esquerda e direita e os esperados dentro de raças pelo teste  $\chi^2$  ( $p=0,4593$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Teste  $\chi^2$  para localização do tumor mamário (direita e esquerda) dentro de raça.

RAÇA	VALORES OBSERVADOS			VALORES ESPERADOS PELO TESTE $\chi^2$		
	ESQUERDA	DIREITA	TOTAL	ESQUERDA	DIREITA	p - valor
BassetHound	0	2	2	0.58	1.42	0.37
Beagle	1	1	2	0.58	1.42	0.51
BorderCollie	1	0	1	0.29	0.71	0.12
Cocker	1	0	1	0.29	0.71	0.12
Daschund	0	1	1	0.29	0.71	0.52
Labrador	1	2	3	0.86	2.14	0.86
Lhasaapso	1	7	8	2.30	5.70	0.31
Pinscher	1	6	7	2.02	4.98	0.40
Pit Bull	0	3	3	0.86	2.14	0.27
Poodle	3	7	10	2.88	7.12	0.93
Shihtzu	1	2	3	0.86	2.14	0.86
SRD	7	15	22	6.33	15.67	0.75
Teckel	2	1	3	0.86	2.14	0.15
<b>total</b>	<b>19</b>	<b>47</b>	<b>66</b>	<b>19</b>	<b>47</b>	p – valor geral 0.4593

Os dados de peso corrigido apresentaram distribuição normal por meio do teste de Shapiro-Wilk (0.0093). A análise de variância foi realizada considerando *outliers* valores fora da amplitude da estatística Z, como demonstrado no *boxplot* a seguir:



**Figura 1.** *Outliers* para tamanho do tumor corrigidos pelo teste Z. A linha Azul representa a média e os pontos circulares fora da amplitude do desvio padrão representam *outliers* observados.

Não houve diferença estatística entre raças para tamanho de tumor corrigido por meio de análise de variância a 5% de significância. A variável superfície foi categorizada em regular (64,70%), multilobulada (19,60%), lisa (9,80%), circular (1,96%), cisto (1,96%) e irregular (1,96%). Já a variável consistência foi categorizada em firme (61,22%) e macia (38,77%). A correlação entre o tipo de superfície e a consistência foi baixa ( $r=0,198$ ) evidenciando a baixa relação entre as duas variáveis. As correlações entre superfície x laudos histopatológicos ( $r=0,05$ ), e consistência x laudos histopatológicos ( $r=0,116$ ) também foram baixas sugerindo ausência de relação entre as variáveis.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concluiu-se através das análises de dados obtidos em prontuários de cadelas atendidas e submetidas à mastectomia com laudo histopatológico que a correlação entre as características fenotípicas observadas foi baixa, não sendo significativas estatisticamente. Os resultados observados não descartam a importância desta pesquisa, tendo em vista que a existência ou ausência da correlação fenotípica se mostra uma informação válida em estudos epidemiológicos que podem contribuir para o delineamento de condutas clínicas.

#### REFERÊNCIAS

CALDAS, S. A. *et al.* **Aspectos clínico-patológicos das neoplasias mamárias em cadelas.** Rev. Bras. Med. Vet., 38(Supl.2):81-85, 2016.

CASSALI, G. D. *et al.*; **Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors - 2013.** Braz J Vet Pathol, 2014, 7(2), 38 - 69

FALCONER, D. S. **Introdução à genética quantitativa.** 1 ed. Viçosa: UFV, 1987.



- FONSECA, C. S.; DALECK, C. R. **Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante.** Cienc.Rural, v. 30, n.4.Santa Maria, 2000.
- KURZMAN, I. D.; GILBERTSON, S. R. **Prognostic factors in canine mammary tumors.**SeminVetMedSurg. 1:25, p.25-32. 1986.
- MCGAVIN, M. D.; ZACHARY, J. F. **Bases da patologia em veterinária.** 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. **Medicina interna de pequenos animais.** 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- ROSENTHAL, Robert C. **Segredos em oncologia veterinária.** Porto Alegre: Artmed, 2004.
- SLEECKX, N. *et al.* **Canine mammary tumors, an overview.**Reproduction in domestic animals.vol. 46. p. 1112-1131. 2011.
- SORENMO, K. U. *et al.* **Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms.** Vet. Pathol. 48(1), p. 85-97. 2011.
- YAMAGAMI, T. *et al.* **Influency of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumors.** J. Small Animal Pract. 37(10). p. 462-464. 1996.
- YAMAGAMI, T. *et al.* **Prognosis for canine malignant mammary tumors based on the TNM and histologic classification.** J Vet Med Sci. 58, p. 1079-1083. 1996.