



AVALIAÇÃO COMPARATIVA ENTRE OS SISTEMAS HISTOLÓGICO DESCRITIVO E DE GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA PARA NEOPLASMAS MAMÁRIOS EM FELINOS

Melissa Spader¹, Josiane Bonel-Raposo^{*2}, Cristina Gevehr Fernandes², Michele Berselli¹, Bernardo Schmitt³

1. Programa de Pós-Graduação em Veterinária (PPGV) da Universidade Federal de Pelotas
2. Departamento de Patologia Animal da Universidade Federal de Pelotas (jbonel-raposo@hotmail.com)
3. Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Pelotas
*Faculdade de Veterinária – UFPel
Campus Universitário s/n 96010-900
Capão do Leão – RS

Recebido em: 06/10/2012 – Aprovado em: 15/11/2012 – Publicado em: 30/11/2012

RESUMO

Este trabalho consiste da avaliação comparativa de dois métodos de classificação histológica para tumores: 1) a histologia descritiva da Organização Mundial da Saúde/Instituto de Patologia das Forças Armadas Americana (OSM/AFIP – MISDORP, 2002) e o 2) sistema de graduação histológica proposto por ELSTON & ELLIS (1991). Estas duas classificações foram aplicadas em 55 casos neoplasmas mamários felinos, comparando-as, com o objetivo de evidenciar se ambos os métodos se equivalem, se contrapõem ou se complementam na determinação do potencial de malignidade desses tumores. Considerando o primeiro sistema (OMS/AFIP) os tumores foram classificados como carcinoma tubulopapilar 37,8% (17/45), carcinoma sólido 24,5% (11/45), carcinoma cribriforme 24,5% (11/45), carcinoma mucinoso 2,2% (1/45), carcinoma fusiforme 4,4% (2/45), carcinoma com diferenciação escamosa 4,4% (2/45) e 2,2% carcinossarcoma (1/45). Por outro lado, considerando o sistema de ELSTON & ELLIS (1991) verificou-se que a maioria dos neoplasmas pertencia ao grau II 57,8% (26/45), seguido pelo grau I 28,9% (13/45) e por último grau III 13,3% (6/45). Ao proceder à análise dos escores, foi observado que a maioria dos tumores, 37,8% (17/45), encontrava-se concentrada no escore 6, que é limítrofe do grau I, e o restante estava distribuído entre os outros escores. Pode-se concluir que os dois sistemas são importantes e se complementam, e a graduação histológica fornece informação mais completa sobre o comportamento biológico desses neoplasmas.

PALAVRAS-CHAVE: neoplasma, carcinomas mamários, felinos.

A COMPARATIVE EVALUATION BETWEEN DESCRIPTIVE HISTOLOGICAL SYSTEM AND CATS MAMMARY NEOPLASM HISTORICAL GRADUATION

ABSTRACT

This paper critically evaluates two methods of histological classification of tumors: 1) descriptive histology of the World Health Organization/Armed Forces Institute of Pathology (OSM/AFIP – MISDORP, 2002) and 2) histological grading system proposed by ELSTON & ELLIS (1991). These two classifications were applied in 45 cases diagnosed as breast carcinomas in cats, comparing them with the aim of showing that both methods are equivalent, oppose or complement each other in determining the malignant potential of mammary tumors in cats. Those tumors were classified as carcinoma tubulopapilar 37.8% (17/45), solid carcinoma 24.5% (11/45), cribriform carcinoma 24.5% (11/45), mucinous carcinoma 2.2% (1 / 45), spindle carcinoma 4.4% (2/45) carcinoma, squamous differentiation with 4.4% (2/45) and 2.2% carcinosarcoma (1/45). It was found that most carcinomas belonged to grade II 57.8% (26/45), followed by grade I 28.9% (13/45) and finally grade III 13.3% (6/45). By analyzing the scores, it was observed that most tumors, 37.8% (17/45), was concentrated in the score 6, which is adjacent to the Grade I, and the rest were distributed among the other scores. We can conclude that these two systems are important and complement each other, and the histological grading, providing more comprehensive information on the biological behavior of these tumors.

KEYWORDS: neoplasm, mammary carcinomas, cats.

INTRODUÇÃO

As neoplasias têm surgido em grande quantidade, não só em humanos, como também em animais, sendo indicada como uma das maiores causas de óbito em cães e gatos (BALDIN *et al.*, 2005). Neoplasmas são problemas comuns na clínica veterinária de pequenos animais, e com a melhoria das práticas e métodos investigativos, doenças neoplásicas em cães e gatos são cada vez mais diagnosticadas. Embora dados sobre incidência de tumores em cães e gatos sejam escassos, estimativas conservadoras sugerem que 1 entre cada 10 gatos ou cães irão desenvolvê-los durante sua vida natural (COTRAN *et al.*, 1999).

Em felinos domésticos, neoplasmas mamários ocupam o terceiro lugar em frequência, depois dos tumores cutâneos e dos linfomas (CASTAGNARO *et al.*, 1998; MISDORP *et al.*, 1999; MISDORP, 2002). Eles representam 12% da totalidade dos neoplasmas dos felinos e 17% dos neoplasmas das gatas (MISDORP, 2002). Nos felinos a frequência de neoplasias mamárias é menor que na cadela, mas a menor frequência é contrabalançada com uma maior agressividade biológica (MOULTON, 1990). A relação entre os neoplasmas malignos e benignos varia de 4:1 a 9:1, (CASTAGNARO *et al.*, 1998; RUTTEMAN *et al.*, 2001; MISDORP, 2002). Os neoplasmas benignos constituem apenas 15-20% dos tumores de mama (JONES *et al.*, 2003). Os neoplasmas mamários podem ser únicos ou múltiplos, e possuem uma histomorfologia intrincada, pois ocorrem como tumores epiteliais, mesenquimais e/ou

mistos (MISDORP, 2002). Devido à sua heterogeneidade, nem sempre a evidência histológica de malignidade, implica em um curso clínico maligno (MISDORP, 2002; MULAS *et al.*, 2005) O uso de sistemas de classificação com valor prognóstico é de grande importância para estimar o risco individual (MULAS *et al.*, 2005).

O objetivo do presente estudo foi de comparar a eficiência de dois métodos de classificação histológica para estes tumores: 1) a histologia descritiva da Organização Mundial da Saúde/Instituto de Patologia das Forças Armadas Americana (OSM/AFIP), revisada por MISDORP (2002) e 2) a graduação histológica proposta por ELSTON & ELLIS (1991). Busca-se assim evidenciar se ambos os métodos se equivalem, se contrapõem ou se complementam na determinação do potencial maligno de tumores mamários felinos.

METODOLOGIA

Para realização deste estudo, foram utilizados neoplasmas mamários obtidos a partir de levantamento da casuística dos arquivos do Laboratório Regional de Diagnóstico da Universidade Federal de Pelotas (LRD/UFPel). Nesse estudo foram incluídos casos de tumores mamários em gatas, sem qualquer restrição para raça ou idade, ou localização do neoplasma na cadeia mamária.

Foram resgatados blocos de parafina de cada um desses casos nos arquivos do LRD/UFPel. A partir desses blocos foram realizados cortes histológicos (5 µm) que foram corados pela hematoxilina e eosina (H & E) e avaliados por microscopia de luz.

Os neoplasmas foram classificados por dois diferentes métodos. O primeiro foi o sistema histológico descritivo preconizado pela OSM/AFIP (MISDORP *et al.*, 1999; MISDORP, 2002), que categoriza os tumores em: em neoplasmas malignos, neoplasmas benignos, hiperplasias e alterações fibroadenomatosas da glândula mamária. Os neoplasmas malignos foram, por sua vez, classificados na seguinte ordem crescente de malignidade: carcinoma não infiltrativo (*in situ*), carcinoma complexo, carcinoma simples (subtipos tubulopapilar, sólido, cribriforme e anaplásico), sarcomas (subtipos fibrossarcoma, osteossarcoma, carcinossarcoma e outros sarcomas), carcinoma de tipos especiais (subtipos fusiforme, com diferenciação escamosa e mucinoso) e carcinoma ou sarcoma em tumor benigno. Já o segundo sistema de classificação consistiu no método proposto por ELSTON & ELLIS (1991), que se baseia numa análise histológica semi-quantitativa e considera essencialmente três parâmetros (Figura 1). De acordo com esse método, foram atribuídos escores para cada um dos parâmetros a partir do somatório desses, os neoplasmas foram classificados como de grau I, grau II ou grau III, os quais se referem a graus crescentes de malignidade.

Aspecto	Escore
Formação tubular	
Boa formação tubular (+ 75%)	1
Moderada formação tubular (+ 75%)	2
Pouca formação tubular (+ 75%)	3
Pleomorfismo nuclear	
Pequeno, uniforme e regular	1
Moderado aumento de tamanho	2
Marcada variação	3
Contagem mitótica	
0-7	1
8-10	2
+ 17	3
Total do escore	Grau de malignidade
3-5	I
6-7	II
8-9	III

Figura 1. Critérios semi-quantitativo para a avaliação do grau histológico em carcinomas mamários proposto por Elston e Ellis (1991).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Verificou-se, após a reavaliação dos neoplasmas, que desses 55 neoplasmas, 45/55 (81,8%) eram neoplasmas malignos, 3/55 (5,5%) neoplasmas benignos e 7/55 (12,7%) alterações fibroadenomatosas. A avaliação pelo método de ELSTON & ELLIS (1991) foi realizada somente nos tumores malignos (45/55).

Dentre os neoplasmas malignos, observou-se que 37,8% (17/45) eram carcinomas tubulopapilares; 24,5% (11/45) carcinomas sólidos; 24,5% (11/45) carcinomas cribriformes; 4,4% (2/45), carcinomas fusiformes; 4,4% (2/45), carcinomas com diferenciação escamosa; 2,2% (1/45) carcinomas mucinosos; e 2,2% (1/45) carcinossarcomas.

Realizou-se então a graduação dos 45 neoplasmas malignos pelo sistema de ELSTON & ELLIS (1991). Verificou-se que 28,9% (13/45) pertenciam ao grau I; 57,8% (26/45) ao grau II; e 13,3% (6/45) ao grau III. Dos 13 neoplasmas grau I dois possuíam escore 3, três escore 4 e oito escore 5. Já os neoplasmas grau II, dezessete obtiveram escore 6 e nove escore 7. Os neoplasmas grau III, cinco foram categorizados com escore 8 e um com escore 9 (Tabela 1).

TABELA 1. Resumo comparativo da distribuição dos carcinomas mamários, de acordo com parâmetros histológicos descritivos e graduação pelos critérios de Elston & Ellis (1991)

Tipos	Grau I			Grau II		Grau III		Total (%)
	3	4	5	6	7	8	9	
Ca tubulopapilar	1	3	2	9	2	-	-	17 (37,8)
Ca sólido	1	-	-	3	4	2	1	11 (24,5)
Ca cribriforme	-	-	5	3	2	1	-	11 (24,5)
Ca mucinoso	-	-	1	-	-	-	-	1 (2,2)
Ca fusiforme	-	-	-	1	-	1	-	2 (4,4)
Ca diferenciação escamosa	-	-	-	1	-	1	-	2 (4,4)
Carcinossarcoma	-	-	-	-	1	-	-	1 (2,2)
Total	2	3	8	17	9	5	1	45 (100%)

Ao comparar os achados da classificação pela morfologia descritiva com os da graduação histológica, observou-se que dos 17 carcinomas tubulopapilares, 11 apresentaram grau II, sendo que a maioria destes (9/17) encontrou-se concentrada no escore 6, que é limítrofe do grau I para o grau II de malignidade. Além disso, 6 tumores apresentaram grau I, com maior número concentrado no escore 4. Não foi observado nenhum carcinoma tubulopapilar com grau III. Entre os carcinomas sólidos o grau II de malignidade foi o mais observado, seguido do grau III e um caso de grau I com escore 3. Os carcinomas cribriformes que tiveram uma boa representação (11) apresentaram números equivalentes no grau I e II de malignidade e somente um caso apresentou grau III concentrado no escore 8. Já os carcinomas fusiformes e os carcinomas com diferenciação escamosa apresentaram grau II concentrados no escore 6 e grau III com escore 8. Ainda, observou-se que o único carcinossarcoma apresentou grau II de malignidade concentrado no escore 7 e o carcinoma mucinoso (1) classificou-se no grau I com concentração no escore 5.

RUTTEMAN *et al.* (2001) e MISDORP (2002) relatam que os tumores de mama representam 12% da totalidade das neoplasias dos felinos e 17% das neoplasias das gatas. No presente estudo os neoplasmas mamários em felinos houve predomínio pelos tumores caracterizados como malignos (81,8%), embora ainda se observem poucos estudos epidemiológicos abordando estes tópicos.

Carcinomas mamários felinos (CMF) são comuns em gatas, e representam uma causa importante de mortalidade nesta espécie (CASTAGNARO *et al.*, 1998). CMF ocorrem em maior número que tumores benignos numa proporção de 4:1 a 9:1 e são conhecidos por seu prognóstico desfavorável e forte tendência para recorrência local (MISDORP, 2002; QUEIROGA & LOPES, 2002; MILLANTA *et al.*, 2005). A incidência dos CMF é elevada e exibem um comportamento biológico caracterizado por crescimento celular rápido com alta taxa de proliferação celular (MENDES, 2006). A partir da classificação histológica descritiva dos casos

recuperados nesse trabalho, também podemos observar a maior ocorrência de neoplasmas malignos.

A avaliação histológica do grau de diferenciação fornece informação prognóstica útil. Seu valor como um fator prognóstico foi demonstrado por um estudo em um grande número de pacientes humanos, com acompanhamento durante um período de 10 anos (DALTON *et al.*, 1994). CASTAGNARO *et al.* (1998) realizou um trabalho semelhante para investigar se o grau de diferenciação do CMF poderia sugerir o tempo de sobrevida pós-cirúrgico (TSP). No presente estudo, foram avaliados tumores mamários retirados de gatas, os quais foram graduados de acordo com o método proposto por ELSTON & ELLIS (1991). No seu estudo concluiu que o sistema de graduação pareceu ter um bom valor preditivo e prognóstico desfavorável para o grau III de CMF (CASTAGNARO *et al.*, 1998). SEIXAS *et al.* (2011) em seu estudo de sobrevida pós cirúrgica de 64 gatas, observou que houve uma significativa menor sobrevida global de gatas com tumores de grau III, os índices de mortalidade pós cirúrgica foram de 0 em felinos grau I após o primeiro ano, 8 (30%) naqueles grau II e 27 (90%) naqueles com carcinoma grau III.

MENDES (2006) em seu trabalho avaliou 87 tumores mamários de cães e observou que a maioria desses animais encontrava-se na faixa do grau I e II, onde o prognóstico é reservado. Estes resultados são semelhantes aos encontrados no presente estudo, onde o grau II ocorreu no maior número de casos. Dados semelhantes foram encontrados por KARAYANNOPOULOU *et al.*, (2005) onde houve diferenças significativas de sobrevida cães com carcinomas de grau III do que em aqueles com grau II ou grau I. No entanto, em cães com carcinomas simples, tiveram um prognóstico menos favorável do que a de outros carcinomas.

Mais de 80% dos tumores mamários felinos correspondem a carcinoma simples (PATNAIK *et al.*, 1975), sendo que as apresentações histológicas mais frequentes são os carcinomas tubulopapilar, sólidos e cribriforme (MACEWEN & WITHROW, 1996). Ao analisar a classificação histológica descritiva dos CMF, juntamente com a graduação histológica, evidenciou-se que os carcinomas tubulopapilares distribuíram-se somente pelos graus I e II. Ocorreram 35,3% (6/17) no grau I e com 64,7% (11/17) no grau II. Considerando que nenhuma amostra de carcinoma tubulopapilar foi classificada no grau III, pode-se concluir que esse é um subtipo de menor malignidade.

Por outro lado os carcinomas sólidos se distribuíam nos graus I em 9,1% (1/11) dos casos nos graus II, 63,6% (7/11) e III 27,3% (3/11), indicando um prognóstico mais desfavorável, concordando com MISDORP (2002), que afirma que, dentre os carcinomas simples, o sólido é o subtipo histológico de maior potencial malignidade. No que tange aos carcinomas cribriformes, foram observados graus I em 45,4% (5/11) dos tumores, grau II em 45,4% (5/11) e grau III apenas em 9,2% (1/11) das amostras classificadas. Não houve diferença significativa nos graus de malignidade entre os subtipos sólido e cribriforme, ambos apresentam um comportamento biológico semelhante. Sarcomas, carcinomas de células escamosas e carcinomas mucinosos são menos comuns (MacEWEN & WITHROW, 1996). Os carcinomas fusiformes juntamente com os carcinomas com diferenciação escamosa compreenderam graus II e III. Mesmo levando-se em consideração que o número de amostras relativamente pequeno, ou seja, duas amostras de cada subtipo, estes também foram considerados de malignidade elevada, já que em ambos nenhuma amostra foi graduada como grau I. A única amostra de carcinosarcoma foi

classificada como grau II, e carcinoma mucinoso (uma amostra) como grau I, porém de escore 5. Esses neoplasmas são extremamente raros e foram considerados de malignidade alta.

Estudos relatam que a sobrevida maior está relacionada com a graduação histológica, onde maior o grau menor a sobrevida: grau I (carcinoma bem diferenciado); grau II (moderadamente diferenciado) e grau III (pouco diferenciado) (JUNIOR, 2001).

A graduação histológica também é importante na avaliação prognóstica, pois influencia na escolha das modalidades terapêuticas como a cirurgia, quimioterapia, e radioterapia entre outras, utilizadas no tratamento, com a intensidade e a efetividade adequada e individualizada para o paciente específico contribuindo favoravelmente no tratamento (ABREU & KOIFMAN, 2002).

CONCLUSÕES

A graduação histológica fornece informações prognósticas sobre os neoplasmas, porém, este estudo permite concluir que os dois sistemas de classificação: o sistema histológico descritivo e o sistema de graduação são de grande importância prognóstica e quando usados concomitantemente aumentam a eficácia do diagnóstico e prognóstico. Sendo que o nível de malignidade pelo sistema de graduação nunca substituirá o sistema histológico descritivo.

REFERÊNCIAS

ABREU, E.; KOIFMAN, S. Fatores prognósticos no câncer da mama feminina. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, p.113-31, 2002.

BALDIN, J. C.; FISCHER, I. C. C.; MORAES, J.; GIOPATO, G.; RAMALHO, M. F. P. D.; CONTIERI, M. B. Importância do estudo das neoplasias em medicina veterinária: Conceitos atuais. In: **Anuário da Produção de Iniciação Científica Discente**, São Paulo, v.3, n.9, p.9-13, 2005.

CASTAGNARO, M.; CASALONE, C.; BOZZETTA, E.; De MARI, R.; BIOLATTI B.; CAMELLI M. Tumour Grading and the One-year Post-surgical Prognosis in Feline Mammary Carcinomas, **Journal of Comparative Pathology**, v.119, p.263-275, 1998.

COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. Neoplasia. In: COTRAN, R. S.; KUMAR, V.; COLLINS, T. **Robbins Pathologic Basis of Diseases**. 6 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999, p. 260–327.

DALTON, L. W.; PAGE, D. L.; DUPONT, W. D. Histologic grading of breast carcinoma. **Cancer**, v.73, p.2765-70, 1994.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. **Histopathology**, v.19 (5), p.403-410, 1991.

JONES, J. L.; SHAW, J. A.; PRINGLE, J. H.; WALKER, R. A. Primary breast myoepithelial cells exert an invasionsupressor effect on breast cancer cells via paracrine down-regulation of MMP expression in fibroblasts and tumour cells. **Journal of Pathol**, v.201(4), p.562-572, 2003.

JUNIOR, O. P. C. **Fatores prognósticos clínicos, anatomopatológicos e biomoleculares do câncer de mama - estágio clínico II**. Tese de Doutorado, 2001. 93f. Tese (Doutorado em Tocoginecologia) - Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia, Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP-SP.

KARAYANNOPOULOU, M.; KALDRYMIDOU, E.; CONSTANTINIDIS, T. C.; DESSIRIS, A. Histological Grading and Prognosis in Dogs with Mammary Carcinomas: Application of a Human Grading Method. **Journal of Comparative Pathology**, v.133, p. 246–252, 2005.

MacEWEN, E. G.; WITHROW, S. J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small animal clinical oncology**, 2 ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996, p.356-372.

MENDES, T. C. **Avaliação comparativa de dois sistemas de classificação histológica e da validade da quantificação da AgNOR para adenomas e carcinomas mamários caninos**. 2006. 73f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas.

MILLANTA, F.; CALANDRELLA, M.; CITI, S.; DELLA SANTA, D.; POLI, A. Over expression of HER-2 in Feline Invasive Mammary Carcinomas: An Immunohistochemical Survey Evaluation of Its Prognostic Potential. **Veterinary Pathology**, v.42 (1), p.30-34, 2005.

MISDORP, W. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in Domestic Animals**. 4 ed. Iowa: Editor Iowa State Press, 2002, p.575-606.

MISDORP, W.; ELSE, W.; HELLMEN, E.; LIPSCOMB, T. P. Histological classification of mammary tumors of the dog and cat. **Armed Forces of Pathology**, 2rd ed. Washington, v.7, 1999. 58p.

MOULTON, J. E. Tumors of the mammary gland. In: **Tumors in domestic animals**. Berkeley: California Press, 3rd ed. p.518-552, 1990.

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

PATNAIK, A. K.; LIU, S.K.; HURVITZ, A. I.; MCCLELLAND, A. J. Non-hematopoietic neoplasms in cats. **Journal of the National Cancer Institute**, v.54, p.855-860, 1975.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos, pesquisa de novos factores de prognóstico. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.97, p.119-27, 2002.

RUTTEMAN, G. R.; WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. W.; MACEWEN, E. G. E. **Small Animal Clinical Oncology** 3rd ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2001, p.455-477.

SEIXAS, F.; PALMEIRA, C.; PIRES, M. A.; BENTO, M. J.; LOPES, C. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: A clinicopathological and survival analysis. **The Veterinary Journal**, v.187, p.65-71, 2011.