



UNIVERSIDADE
ESTADUAL de LONDRINA

HÉLLEN MARIA LAMAR NISHIMURA

**ASSOCIAÇÃO DA SOBREVIDA COM O *STATUS* DA
MARGEM CIRÚRGICA EM CADELAS COM CÂNCER
MAMÁRIO SUBMETIDAS À MASTECTOMIA
UNILATERAL**

Londrina
2025

HÉLLEN MARIA LAMAR NISHIMURA

**ASSOCIAÇÃO DA SOBREVIDA COM O *STATUS* DA
MARGEM CIRÚRGICA EM CADELAS COM CÂNCER
MAMÁRIO SUBMETIDAS À MASTECTOMIA
UNILATERAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicina Veterinária.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Wingeter Di Santis

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

NISHIMURA, Héllen Maria Lamar.

Associação da sobrevida com o *status* da margem cirúrgica em cadelas com câncer mamário submetidas à mastectomia unilateral. / Héllen Maria Lamar NISHIMURA. - Londrina, 2025.
46 f.

Orientador: Giovana Wingeter Di Santis.

Dissertação (Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Agrárias, Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Prognóstico - Tese. 2. Oncologia veterinária - Tese. 3. Cirurgia oncológica - Tese. 4. Neoplasias mamárias - Tese. 5. Histopatologia - Tese. I. Di Santis, Giovana Wingeter. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Clínicas Veterinárias. IV. Título.

HÉLLEN MARIA LAMAR NISHIMURA

**ASSOCIAÇÃO DA SOBREVIDA COM O *STATUS* DA
MARGEM CIRÚRGICA EM CADELAS COM CÂNCER
MAMÁRIO SUBMETIDAS À MASTECTOMIA
UNILATERAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Clínicas Veterinárias do Departamento de Clínicas Veterinárias da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicina Veterinária.

BANCA EXAMINADORA

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

Profa. Dra. Celmira Calderón
Universidade Estadual do Norte do Paraná - UENP

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

Londrina, 10 de fevereiro de 2025

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus**, por ter me sustentado ao longo desta fase da minha vida, dando-me força, discernimento e capacidade para enfrentar os desafios diários (os quais foram muitos). Muito obrigada, Pai, sem Ti nada sou!

Agradeço a todos os meus familiares: minha mãe, Márcia Nishimura; meu pai, Hélio Nishimura; minha avó, Maria Helena Lamar; e ao meu esposo, Wagner Tamborin, pelo incentivo, cuidado, paciência, pelas vezes em que torceram por mim e não me deixaram desistir. Sou eternamente grata pelo amor e pela existência de todos em minha vida!

Agradeço a todos os meus amigos que se fazem presentes no meu dia a dia, dando-me força, conselhos, parceria, amor e respeito. Alguns estão longe fisicamente, mas sempre perto de alguma forma, cuidando, zelando e enviando boas energias. Vocês são a família que meu coração escolheu!

Agradeço a todos os professores da Universidade Estadual de Londrina, que agregaram conhecimento à minha vida profissional durante o período do mestrado, sempre estimulando a prática do constante aprimoramento. Agradeço em especial à minha orientadora, a Prof^a Dr^a Giovana Wingeter Di Santis, por aceitar o desafio de me orientar neste novo desafio. Agradeço pela sua disponibilidade, que, mesmo em um período conturbado de transição entre países, encontrou meios de me auxiliar durante todo o processo. Obrigada pelo incentivo e, principalmente, por compartilhar tanto conhecimento. Este aprendizado foi muito importante e jamais será esquecido. Afinal, já dizia Albert Einstein: “Lembre-se de que as pessoas podem tirar tudo de você, menos o seu conhecimento.”

Agradeço aos membros da banca de qualificação, Prof. Dr. Ademir Zacarias Júnior e Prof. Dr. Luiz Guilherme Corsi Trautwein, e da banca de defesa, Prof^a Dr^a Maria Isabel Mello Martins e Prof^a Dr^a Celmira Calderón, por aceitarem participar da minha formação, pela disponibilidade em contribuir, pelo conhecimento, orientações e sugestões durante a banca. Ter o auxílio de profissionais que tanto admiro é de extrema importância para mim. Obrigada! Deixo aqui minha honra em novamente estar diante dos mestres que formaram minha base profissional na graduação: Prof. Ademir (meu querido orientador e professor de clínica cirúrgica) e Prof^a Celmira (minha querida professora de patologia veterinária). Minha gratidão e admiração por ambos é imensa!

Agradeço à aluna do curso de Medicina Veterinária da UEL, Natália Moraes Meneguella, que me auxiliou grandemente neste projeto, por toda ajuda e parceria. Que a alegria, a paz e a generosidade floresçam em sua vida e que eu possa retribuir sua atitude!

Por fim, agradeço a todos que, de algum modo, fizeram parte deste processo tão desafiador, mas recompensante em minha vida!

“Pouco conhecimento faz com que as pessoas se sintam orgulhosas. Muito conhecimento, que se sintam humildes. É assim que as espigas sem grãos erguem desdenhosamente a cabeça para o céu, enquanto as cheias as baixam para a terra, sua mãe!”

(Leonardo Da Vinci)

NISHIMURA, Hellen Maria Lamar Nishimura. **Associação da sobrevida com o status da margem cirúrgica em cadelas com câncer mamário submetidas à mastectomia unilateral**. 2025. 47 f. Dissertação. Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2025.

RESUMO

Os tumores de mama são os mais comuns em cadelas, correspondem a mais de 50% de todas as neoplasias diagnosticadas e cerca de 70% são malignos. Essas neoplasias podem acometer uma ou mais glândulas mamárias, e a cirurgia é o tratamento de escolha na maioria dos casos. Este estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar a sobrevida de cadelas portadoras de neoplasias mamárias submetidas à mastectomia unilateral entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina, associando os dados de sobrevida com o *status* da margem cirúrgica (livre, exígua ou comprometida). Foram analisados 64 casos, com base em registros histopatológicos, dados clínicos e contato com tutores. A análise estatística incluiu o teste de Qui-quadrado e curvas de Kaplan-Meier, com teste logrank, que indicaram associação significativa entre o status da margem cirúrgica e a sobrevida ($p < 0,05$). A maioria das pacientes (70,3%) não possuía raça definida, e a média de idade de acometimento foi de 9,8 anos. Os resultados mostraram que 66,7% das cadelas com margens livres sobreviveram por mais de 24 meses, enquanto apenas 53,9% das com margens exíguas alcançaram o mesmo período. Por outro lado, 47,1% das cadelas com margens comprometidas viveram mais de 24 meses, mas 52,9% sobreviveram apenas até 12 meses. Este estudo reforça a importância da avaliação histopatológica das margens cirúrgicas para a obtenção de um prognóstico mais preciso e a definição de condutas terapêuticas adequadas. Os resultados sugerem que margens livres estão associadas a melhores desfechos e maior sobrevida.

Palavras-chave: Prognóstico, Oncologia veterinária, Cirurgia oncológica, Neoplasias mamárias, Histopatologia

NISHIMURA, Hellen Maria Lamar Nishimura. **Association of Survival with Surgical Margin Status in Female Dogs with Mammary Cancer Undergoing Unilateral Mastectomy**. 2025. 47 p. Dissertation. State University of Londrina, Londrina, 2025.

ABSTRACT

Mammary tumors are the most common in female dogs, accounting for more than 50% of diagnosed neoplasms, and with approximately 70% being malignant. These neoplasms can affect one or more mammary glands, and surgery is the treatment of choice in most cases. This retrospective study aimed to evaluate the survival of female dogs with mammary neoplasms subjected to unilateral mastectomy between 2017 and 2022 at the Veterinary Hospital of the State University of Londrina, correlating survival data with surgical margin status (clear, close, or involved). A total of 64 cases were analyzed based on histopathological records, clinical data, and contact with owners. Statistical analysis included the Chi-square test and Kaplan-Meier curves, with logrank test, which indicated a significant association between surgical margin status and survival ($p < 0.05$). The majority of patients (70.3%) were mixed-breed, and the average age of onset was 9.8 years. The results showed that 66.7% of female dogs with clear margins survived for more than 24 months, while only 53.9% of those with narrow margins reached the same period. On the other hand, 47.1% of female dogs with compromised margins lived beyond 24 months, but 52.9% survived only up to 12 months. This study highlights the importance of histopathological evaluation of surgical margins as a tool to guide prognosis and treatment. The findings suggest that clear margins are associated with better outcomes and longer survival.

Keywords: Prognosis, Veterinary oncology, Oncologic surgery, Mammary neoplasms, Histopathology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	Anatomia das glândulas mamárias das cadelas.....	16
FIGURA 2 -	Fêmea com nódulo único e ulcerado x fêmea com múltiplos nódulos.....	21
FIGURA 3 -	Desenho esquemático de biópsia excisional exemplificando margem de segurança	26
FIGURA 4 -	Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo margem cirúrgica....	34

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	Classificação histológica dos tumores mamários caninos.....	17
QUADRO 2 -	Prevalência dos tumores mamários caninos em fêmeas de raça pura e fêmeas sem raça definida (SRD).....	19
QUADRO 3 -	Estágio dos tumores mamários caninos de acordo com a classificação TNM.....	22
QUADRO 4 -	Diretrizes para determinar a técnica cirúrgica e extensão para tumores mamários caninos únicos, dependendo localização, conforme definido no Consenso 2019.....	24
QUADRO 5 -	Modo de classificação da margem cirúrgica das pacientes.....	30

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Idade e sobrevida média das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná.....	32
TABELA 2 -	Porcentagem (%) com relação a raça, estadiamento TNM e status margem cirúrgica das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná.....	32
TABELA 3 -	Associação entre margem cirúrgica e o tempo de sobrevida das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

% - por cento

= - igual

+ - mais

≥ - maior ou igual

> - maior

< - menor

± - desvio padrão

cm – centímetros quadrados

cm³ - centímetros cúbicos

COX-2 – Ciclo-oxigenase-2

DP – desvio padrão

DVM – Fundação Davis-Thompson

GH – hormônio do crescimento

HER2 – Fator de crescimento epidermal

Ki67 - biomarcador

La - Lateral

LAP – Laboratório de Anatomia Patológica

Me – Medial

m - Meses

M – metástase

M1 – mama torácica cranial

M2- mama torácica caudal

M3 – mama abdominal cranial

M4 – mama abdominal caudal

M5 – mama inguinal

N – linfonodo

n - número

OMS – Organização Mundial da Saúde

p – p valor

Pr – Profunda

RE – Receptor de estrógeno

RP – Receptor de progesterona

SRD – sem raça definida

T – tumor

TAC – Teriogenologia de Animais de Companhia

TNM – estadiamento

UEL – Universidade Estadual de Londrina

UENP – Universidade Estadual do Norte do Paraná

VEGF – Fator de crescimento vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
2.1	Glândula mamária.....	16
2.2	Aspectos epidemiológicos.....	16
2.3	Tipos de tumores.....	17
2.4	Fatores de risco.....	19
2.5	Histórico e apresentação clínica.....	21
2.6	Diagnóstico e estadiamento clínico.....	22
2.7	Tratamento.....	24
2.8	Margem cirúrgica e margem de segurança.....	25
2.9	Sobrevida e prognóstico.....	27
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	OBJETIVO GERAL.....	28
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
5	RESULTADOS.....	32
6	DISCUSSÃO.....	36
7	LIMITAÇÕES DE ESTUDO.....	40
8	CONCLUSÃO.....	41
	REFERÊNCIAS.....	42

1. INTRODUÇÃO

Os tumores mamários são frequentes em fêmeas caninas, representando cerca de 50% a 70% de todas as neoplasias que afetam as cadelas (VAZQUEZ *et al.*, 2023). São mais prevalentes em fêmeas idosas, e os tumores malignos ocorrem com maior frequência do que os benignos (SRISAWAT *et al.*, 2024). Esses tumores possuem a capacidade de invadir tecidos locais, afetar linfonodos regionais e resultar em metástases à distância (DOLKA *et al.*, 2024).

O surgimento nas neoplasias mamárias está relacionado diversos fatores como escore corporal (MARCHI *et al.*, 2022) e envolvimento hormonal (ARAÚJO *et al.*, 2018). O diagnóstico precoce das neoplasias mamárias tem impacto significativo no prognóstico (NOSALOVA *et al.*, 2024).

A excisão cirúrgica das neoplasias mamárias continua sendo o tratamento de escolha na maioria dos casos (CASSALI *et al.*, 2020). Além disso, ela permite a realização do exame histopatológico, que é fundamental para o diagnóstico preciso e para a avaliação das condições das margens cirúrgicas (FOSSUM, 2019). A cirurgia pode ser curativa em grande parte dos pacientes, e obter margens cirúrgicas limpas também impacta diretamente em um prognóstico favorável e maior sobrevida (KIM *et al.*, 2024). Em contrapartida, margens comprometidas resultam em terapias complementares, como reintervenções cirúrgicas e quimioterapia adjuvante (DALECK & DE NARDI, 2016), o que pode acarretar consequências adversas para a evolução do quadro (KARAYANNOPOULOU *et al.*, 2022).

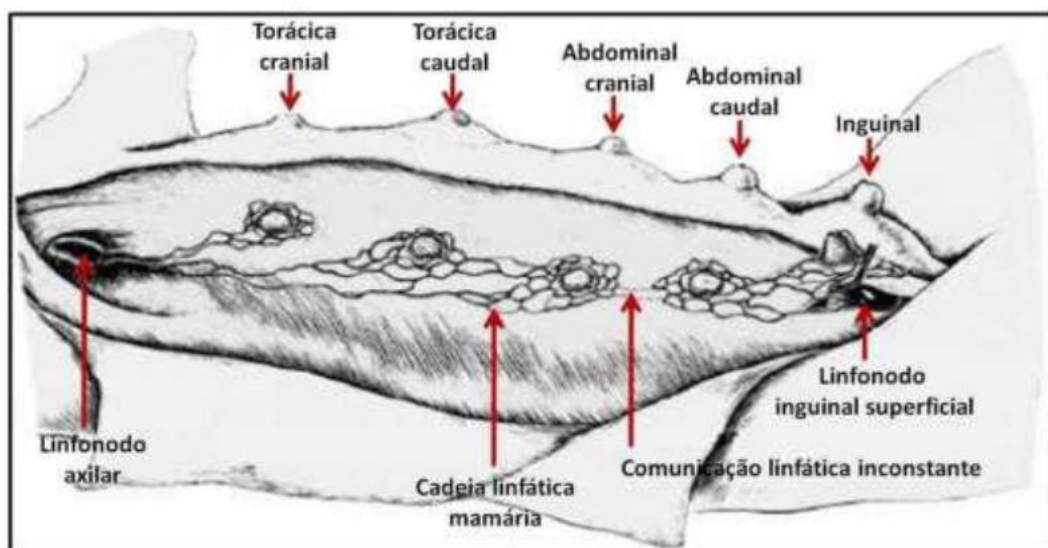
O objetivo deste trabalho foi verificar se há associação entre a sobrevida de cadelas que apresentaram câncer mamário, submetidas à mastectomia unilateral, e o estado da margem cirúrgica (livre, exígua ou comprometida), avaliada histologicamente.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 GLÂNDULA MAMÁRIA

As cadelas apresentam 5 pares de mamas, sendo definidas como torácicas craniais (ou M1) e torácicas caudais (ou M2), abdominais craniais (ou M3) e abdominais caudais (ou M4) e inguinais (ou M5) (Figura 1) (DALECK & DE NARDI, 2016).

Figura 1 – Anatomia das glândulas mamárias das cadelas



Fonte: Adaptado de Queiroga e Lopes (2002)

O suprimento sanguíneo das glândulas mamárias é fornecido principalmente pelas artérias pudendas externas, torácica interna e torácica lateral. Quanto à drenagem linfática, as três glândulas mamárias craniais direcionam a linfa para os linfonodos axilar, axilar acessório e esternal. O terceiro par de glândulas mamárias geralmente drena para o linfonodo axilar, mas pode ocasionalmente drenar caudalmente. Já os pares caudais drenam para os linfonodos inguinais (DYCE, 2019).

2.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A incidência dos tumores mamários varia conforme a região de ocorrência. Um estudo realizado no Reino Unido reportou uma incidência de 1.340 casos por 100.000 animais (VARNER *et al.*, 2023), enquanto uma pesquisa conduzida na Tailândia observou uma incidência de 24.666 por 100.000 animais (SRISAWAT *et al.*, 2023). No Brasil, estima-se que os tumores mamários representem de 50% a 70% de todas as neoplasias diagnosticadas em cães (DALECK & DE NARDI, 2016).

Cerca de 84% das lesões mamárias são neoplásicas (ARIYARATHNA *et al.*, 2022), das quais aproximadamente 44% são benignas, enquanto a taxa de malignidade varia entre 51,5% e 85,5% (ARIYARATHNA *et al.*, 2022; RODRIGUEZ *et al.*, 2022; SRISAWAT *et al.*, 2023; ZHENG *et al.*, 2022). No Brasil, estima-se que de 84% a 87% das lesões mamárias sejam neoplásicas (SILVA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2022), com a taxa de tumores benignos variando entre 13% e 47%, enquanto os tumores malignos apresentam uma taxa de incidência que varia de 37% a 85% (NUNES *et al.*, 2018b; SILVA *et al.*, 2019; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

2.3 TIPOS DE TUMORES

Os tumores mamários podem constituir-se de lesões não neoplásicas ou neoplásicas, estas últimas são classificadas como malignas ou benignas, mas a nomenclatura também reflete a histogênese tumoral e o padrão morfológico presente (CASSALI *et al.*, 2020) (Quadro 1). Já a graduação histológica dos carcinomas invasivos em cadelas é realizada de acordo os critérios descritos por Elston e Ellis (1998) para os tumores mamários da mulher, a qual considera a arquitetura tecidual (formação tubular), pleomorfismo celular e contagem de mitoses.

Quadro 1. Classificação histológica dos tumores mamários caninos

1. Lesões epiteliais não neoplásicas 1.1 Hiperplasia ductal 1.2 Hiperplasia lobular 1.3 Adenose 1.4 Ectasia ductal 1.5 Lesões de células colunares 1.5.1 Alteração de células colunares 1.5.2 Hiperplasia de células colunares 1.5.3 Lesões atípicas de células colunares
2. Tumores benignos 2.1 Adenoma 2.2 Adenomioepitelioma 2.3 Mioepitelioma 2.4 Adenoma basaloide 2.5 Fibroadenoma 2.6 Tumor misto benigno 2.7 Papiloma ductal 2.8 Tumor filoide

3. Tumores malignos

3.1 Carcinomas

3.1.1 Carcinoma in situ

3.1.1.1 Carcinoma ductal in situ

3.1.1.2 Carcinoma lobular in situ

3.1.2 Carcinoma em tumor misto

3.1.3 Carcinoma papilar (invasivo e não invasivo)

3.1.4 Carcinoma tubular

3.1.5 Carcinoma sólido

3.1.6 Carcinoma basaloide

3.1.7 Carcinoma cribriforme

3.1.8 Carcinomas de tipo especial

3.1.8.1 Carcinoma micropapilar

3.1.8.2 Carcinoma lobular pleomórfico

3.1.8.3 Carcinoma secretor

3.1.8.4 Carcinoma mucinoso

3.1.8.5 Carcinoma rico em lipídios

3.1.8.6 Carcinoma rico em glicogênio

3.1.8.7 Carcinoma de células escamosas

3.1.8.8 Carcinoma de células fusiformes

3.1.8.9 Carcinoma com diferenciação sebácea

3.2 Neoplasias mioepiteliais

3.2.1 Adenomioepitelioma maligno

3.2.2 Mioepitelioma maligno

3.3 Sarcomas

3.3.1 Fibrossarcoma

3.3.2 Osteossarcoma

3.3.3 Carcinosarcoma

3.3.4 Sarcoma em tumor misto

3.3.5 Outros sarcomas

3.3.5.1 Condrossarcoma

3.3.5.2 Lipossarcoma

3.3.5.3 Hemangiossarcoma

3.3.5.4 Sarcoma filóide

Adaptado de Cassali *et al.* (2020)

O tipo mais frequentemente identificado foi o carcinoma em tumor misto, seguido pelo carcinoma sólido e pelo carcinoma papilar invasivo. Dentre os tipos especiais de carcinoma, o carcinoma micropapilar destacou-se como o mais prevalente (NUNES *et al.*, 2018b).

2.4 FATORES DE RISCO

A idade é considerada um fator preditivo significativo para o desenvolvimento de neoplasias mamárias (SANTOS *et al.*, 2020). Esses tumores ocorrem em fêmeas entre 2 e 20 anos (NUNES *et al.*, 2018b), e são mais comuns em pacientes de idade avançada, com uma média em torno de 10 anos (DOLKA *et al.*, 2024; KIM *et al.*, 2024; PASTOR *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

Há uma correlação significativa entre a idade e o surgimento de neoplasias mamárias (JING *et al.*, 2024). Estima-se que o risco de desenvolvimento de tumores aumente 1,625 vezes a cada ano adicional de vida da paciente (SANTOS *et al.*, 2020). Em geral, tumores benignos são mais comuns em fêmeas mais jovens, enquanto tumores malignos tendem a ocorrer em fêmeas mais idosas (DOLKA *et al.*, 2024; JING *et al.*, 2024).

As neoplasias mamárias apresentam maior prevalência em pacientes de raças puras (entre 61% e 77%) em comparação com aqueles sem raça definida (SRD) (entre 23% e 39%). Essa diferença, embora discreta, varia entre os países, conforme ilustrado no Quadro 2.

Quadro 2 – Prevalência dos tumores mamários caninos em fêmeas de raça pura e fêmeas sem raça definida (SRD)

Autor	País	Raças puras	SRD
Burrai <i>et al.</i> (2020)	Itália	61%	39%
Dolka <i>et al.</i> (2024)	Polônia	72,8%	27,2%
Nunes <i>et al.</i> (2018b)	Brasil	77%	23%
Oliveira <i>et al.</i> (2022)	Brasil	67%	33%
Pastor <i>et al.</i> (2020)	Espanha	62,3%	37,7%

Acometem com maior frequência pacientes de porte pequeno (43%), em comparação com aqueles de porte grande (40%) e médio (17%) (DOLKA *et al.*, 2024). Além disso, algumas raças demonstram maior susceptibilidade genética, como o poodle (JING *et al.*, 2024), o pinscher (OLIVEIRA *et al.*, 2022) e o cocker spaniel (JING *et al.*, 2024). Tumores mamários malignos tendem a ocorrer em pacientes de grande porte mais jovens, em comparação com cães de pequeno e médio porte, provavelmente devido à expectativa de vida mais curta e à taxa de envelhecimento acelerada, fatores que aumentam a predisposição a problemas de saúde relacionados à idade (DOLKA *et al.*, 2024).

A obesidade provoca um estado inflamatório crônico no organismo, resultando em alterações endócrinas no tecido adiposo e favorecem a carcinogênese (MARCHI *et al.*,

2022). Fêmeas com alto escore corporal têm de 1,4 a 2,3 vezes mais chances de desenvolver neoplasias malignas (BILYI & KHOMUTENKO, 2024; SANTOS *et al.*, 2020).

Existem evidências do envolvimento de hormônios, especialmente estrógeno e progesterona, na carcinogênese mamária (DALECK & DE NARDI, 2016). Fêmeas com neoplasias malignas apresentaram níveis séricos mais altos de estrógeno, associados a características de malignidade, estágio clínico avançado, e neoplasias ulceradas e vascularizadas (ARAÚJO *et al.*, 2018). Progesterona e hormônio do crescimento (GH) também atuam predispondo o surgimento de neoplasias mamárias (DALECK & DE NARDI, 2016). Dados indicam que fêmeas sem neoplasias apresentam níveis séricos mais elevados de prolactina em comparação às portadoras de tumores mamários, fenômeno explicado pela capacidade das glândulas mamárias neoplásicas de sintetizar prolactina, gerando um feedback negativo que reduz a secreção desse hormônio pela glândula pituitária (ARAÚJO *et al.*, 2018; GOFFIN, 2002; VONDERHAAR, 1999).

Um estudo realizado no final da década de 1960 evidenciou a relação entre a exposição endógena a hormônios esteroides e o desenvolvimento de tumores mamários. Os resultados mostraram que pacientes submetidas à ovariectomia (OHE) antes do primeiro ciclo estral apresentavam cerca de 0,5% de risco de desenvolver neoplasias mamárias. Esse risco aumentava para 8% em pacientes castradas após um ciclo estral e alcançava 26% em pacientes castradas após dois ou mais ciclos estrais (SCHNEIDER *et al.*, 1969). Ou seja, existem evidências de que a castração está associada a uma redução considerável do risco de tumores mamários caninos (BEAUVEAIS *et al.*, 2012; BURRAI *et al.*, 2020).

Atualmente a esterelização precoce está se tornando menos popular, ao ser ponderado os benefícios e possíveis efeitos adversos da mesma (BANCHI *et al.*, 2021). Apesar de ser um importante método de contracepção e prevenção das neoplasias mamárias, outros fatores devem ser levados em consideração ao se decidir a idade de esterelização (MARCHINI *et al.*, 2021), pois as pacientes podem apresentar consequências devido a esterelização precoce, como incontinência urinária (COIT *et al.*, 2008), e doenças musculoesqueléticas em raças grandes, como displasia coxofemoral, displasia de cotovelo e ruptura do ligamento cruzado (HART *et al.*, 2020; KUSTRITZ, 2014). Há também indícios de maior risco de desenvolvimento de neoplasias como linfoma, mastocitoma, hemangiossarcoma e osteossarcoma (HART *et al.*, 2020).

A indicação de esterilização deve ser avaliada individualmente, considerando fatores como o sexo e a raça do paciente. Por exemplo, cães da raça Border Collie devem ser castrados após 1 ano de idade, uma vez que fêmeas esterilizadas entre 6 e 11 meses

apresentaram um aumento de 13% no risco de desenvolvimento de neoplasias, enquanto nos machos esse aumento foi de 11%. Da mesma forma, fêmeas da raça Collie devem ser castradas somente após 1 ano de idade, pois aquelas esterilizadas antes dos 6 meses apresentaram um aumento de 40% no risco de neoplasias. Além disso, quando castradas entre 6 e 11 meses, houve um aumento de 13% no risco de incontinência urinária (HART *et al.*, 2020).

Hormônios exógenos também podem induzir lesões hiperplásicas e neoplásicas, apresentando efeito tumorigênico independente e dose-dependente no desenvolvimento de tumores mamários em cães e gatos (MEUTEN *et al.*, 2016). Este dado reforça a importância da conscientização pública sobre o uso indiscriminado de contraceptivos e suas consequências (GUEDES *et al.*, 2020).

2.5 HISTÓRICO E APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os tumores mamários geralmente se manifestam como nódulos firmes e bem definidos, de tamanhos variados (VAZQUEZ *et al.*, 2023), podem apresentar ulcerações (SOARES *et al.*, 2023) além de ocorrer em mais de uma mama e ter tipos histológicos diferentes (DOLKA *et al.*, 2024; KIM *et al.*, 2024). Existe ainda um tipo agressivo de tumor denominado carcinoma mamário inflamatório, que apresenta características distintas como eritema cutâneo, inchaço, aumento de temperatura e dor nas áreas afetadas da pele e das glândulas mamárias (PIRVU *et al.*, 2024).

Figura 2 – Fêmea com nódulo único e ulcerado x fêmea com múltiplos nódulos



Imagem: Arquivo pessoal / I Campanha de combate ao câncer da UENP (2018)

Cerca de 26,6% a 85% das pacientes apresentam mais de um nódulo no momento do diagnóstico (DOLKA *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2020). As pacientes devem ser submetidas a exame clínico minucioso, principalmente as idosas e não castradas por apresentarem maior risco (DALECK & DENARDI, 2016).

As mamas abdominais caudais e inguinais são mais acometidas (cerca de 56,9%) por terem maior quantidade de tecido mamário, seguidas das mamas torácicas craniais e torácicas caudais (DOLKA *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2022).

2.6 DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

O diagnóstico deve ser iniciado com exame físico da paciente e avaliação minuciosa das mamas (DALECK & DE NARDI, 2016). A citologia por agulha fina é um método auxiliar na triagem de tumores mamários caninos, ela proporciona um diagnóstico simples e eficaz na detecção de lesões mamárias (BEZERRA *et al.*, 2024). Sua especificidade varia entre 57,14% a 100%, sensibilidade em torno de 93%, e valor preditivo positivo em torno de 71,87% a 100%, ou seja, lesões diagnosticadas geralmente são verdadeiramente positivas (CUELAR *et al.*, 2024, CHEN *et al.*, 2022).

Já o exame histopatológico é o método conclusivo, deve ser realizado após a cirurgia avaliando todas as glândulas mamárias, incluindo os linfonodos regionais (CASSALI *et al.*, 2020).

Todo paciente deve ser submetido a estadiamento clínico e posteriormente classificação de acordo com o estadiamento clínico TNM, que leva em conta o tamanho tumoral, o acometimento de linfonodos regionais e a presença de metástase a distância (Quadro 3). A elevação do estadiamento clínico TNM está associada a um pior valor preditivo de sobrevida (KIM *et al.*, 2024).

Quadro 3 – Estágio dos tumores mamários caninos de acordo com a classificação TNM

Estágio	Tamanho do tumor (T)	Acometimento de linfonodo (N)	Metástase (M)
1	< 3 cm ³	Não acometido	Ausente
2	Entre 3 e 5 cm ³	Não acometido	Ausente
3	> 5 cm ³	Não acometido	Ausente
4	Indiferente	Acometido	Ausente
5	Indiferente	Indiferente	Presente

Fonte: Adaptado de Sonremo *et al.*, (2019).

O tamanho do tumor é uma das características fortemente correlacionadas ao prognóstico clínico do paciente (BURRAI *et al.*, 2020). Tumores malignos tendem a ser significativamente maiores quando comparados a tumores benignos (DOLKA *et al.*, 2024). Quando o tumor ultrapassa 3 centímetros, as chances de ser maligno aumentam para cerca de 70% (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Cadelas com neoplasias mamárias malignas de maior tamanho apresentam um risco 4,6 vezes maior de óbito em comparação com aquelas que possuem tumores inferiores a 3 centímetros (DOLKA *et al.*, 2024). Além disso, estudos demonstram um aumento de 25% nas chances de malignidade a cada 1 centímetro de aumento no tamanho tumoral (BURRAI *et al.*, 2020).

Os linfonodos regionais também devem ser investigados por meio de exames complementares, pois a palpação isolada apresenta baixa precisão diagnóstica (DOLKA *et al.*, 2024). Além disso, linfonodos que não apresentam alterações no tamanho e na consistência podem estar comprometidos, sendo, portanto, essencial sua remoção e avaliação histopatológica para determinar a presença de metástases (BIANCHI *et al.*, 2018).

Cerca de 22,45% das pacientes apresentam metástases nos linfonodos regionais no momento do diagnóstico. Quando a neoplasia afeta as mamas craniais (M1), esse percentual sobe para 36,7% nos linfonodos axilares (BIANCHI *et al.*, 2018). O comprometimento linfonodal tem um impacto negativo na sobrevida da paciente, resultando em um tempo de vida significativamente menor em comparação com aquelas sem envolvimento, com uma média de 331 dias (NUNES *et al.*, 2018b).

Todos os pacientes devem ser submetidos a exames complementares de imagem, como radiografia de tórax em três planos, para avaliação da presença de metástases à distância, além de ultrassonografia para investigação de metástases em órgãos abdominais (NUNES *et al.*, 2018b; CASSALI *et al.*, 2020). Pacientes com metástases à distância apresentam menor tempo de sobrevida, com uma média relatada de 266 dias. Os locais mais comuns para a ocorrência de metástases incluem pulmão, tecido ósseo, sistema nervoso central, linfonodos, fígado e rim (PASTOR *et al.*, 2020; NUNES *et al.*, 2018b).

É importante destacar que o diagnóstico do carcinoma mamário inflamatório é baseado na combinação dos aspectos clínicos e dos achados histológicos, como pleomorfismo acentuado, perda de diferenciação celular, atividade fagocítica e invasão dos vasos linfáticos dérmicos por células neoplásicas (PÍRVU *et al.*, 2024).

2.7 TRATAMENTO

Com excessão do carcinoma mamário inflamatório, a remoção cirúrgica de neoplasias sem envolvimento metastático, é o procedimento terapêutico que confere maior probabilidade de cura dos tumores mamários, e a ressecção tumoral permite ainda análise histopatológica das neoplasias (DALECK & DE NARDI, 2016).

Existem divergências quanto à extensão cirúrgica a ser adotada no tratamento dos pacientes. Muitos cirurgiões defendem a realização de um procedimento mais abrangente e radical, associando essa abordagem a taxas mais altas de margens limpas e maior sobrevida, apesar das desvantagens conhecidas, como hospitalização prolongada, dor intensa que requer analgésicos opioides, e complicações pós-operatórias, incluindo aumento no tamanho da ferida cirúrgica, maior duração do procedimento, infecções no local cirúrgico e uma maior taxa de mortalidade pós-operatória (KIM *et al.*, 2024).

Outros profissionais optam por procedimentos menos radicais e individualizados, como sugerido no consenso publicado por Cassali *et al.* (2020), no qual a extensão da cirurgia pode ser definida de acordo com os estágios de classificação na tabela TNM e localização do tumor (Quadro 4).

Quadro 4 - Diretrizes para determinar a técnica cirúrgica e extensão para tumores mamários caninos únicos, dependendo localização, conforme definido no Consenso 2019.

Localização do tumor único	Tamanho do tumor	Tipo de cirurgia
Mama torácica cranial (M1)*	< 3 cm (T1) > 3 cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M1 + M2 + linfonodo axilar) Mastectomia unilateral
Mama torácica caudal (M2)*	< 3 cm (T1) > 3 cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M1 + M2 + M3 + linfonodo axilar) Mastectomia unilateral
Mama abdominal cranial (M3)*	Qualquer tamanho (T1 ou T2 ou T3)	Mastectomia unilateral
Mama abdominal caudal (M4)*	< 3 cm (T1) > 3 cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M3 + M4 + M5+ linfonodo inguinal) Mastectomia unilateral
Mama inguinal (M5)*	< 3 cm (T1) > 3 cm (T2 ou T3)	Mastectomia regional (M4 + M5+ linfonodo inguinal) Mastectomia unilateral

* tumores associados a outros fatores de prognóstico negativo devem ser submetidos à mastectomia unilateral.

Adaptado de Cassali *et al.*, (2020)

De acordo com o consenso, a mastectomia unilateral é indicada para pacientes com tumores localizados em M3, tumores com mau prognóstico clínico, lesões com crescimento rápido ou que sejam maiores que 3 cm. Quando as lesões acometem as duas cadeias mamárias, recomenda-se dois procedimentos de mastectomia unilateral com intervalo de 4 a 6 semanas entre eles. A mastectomia regional foi pensada baseada no conceito de drenagem linfática das glândulas mamárias, e deve ser considerada em tumores com bom prognóstico clínico e menores do que 3 cm, não aderidos, não ulcerados e que apresentam crescimento lento. A mastectomia bilateral deve ser evitada, pois causa grande dano tecidual, exceto quando o tumor invada a cadeia contralateral (CASSALI *et al.*, 2020).

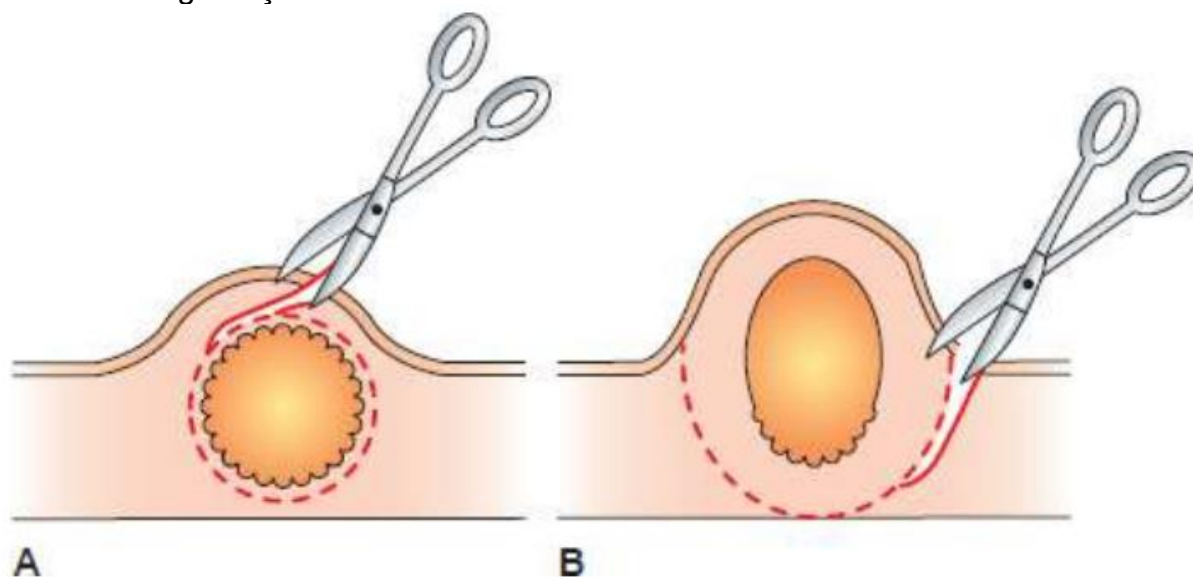
A extensão da cirurgia tem relação direta com a imunidade do animal. Estudos revelam que pacientes classificadas como estadiamento clínico II e III tiveram a imunidade inata preservada de maneira eficaz, em cirurgias de pequena extensão quando comparada a cirurgias de grande extensão (KARAYANNOPOULOU *et al.*, 2022). Além da realização da mastectomia, indica-se também a realização de linfadenectomia regional, o que influencia positivamente o prognóstico e a tomada de decisão clínica em tumores da glândula mamária canina (PIMENTEL *et al.*, 2024).

Ainda existe a possibilidade de implementação de protocolos quimioterápicos (DALECK & DE NARDI, 2016). Contudo, é importante destacar que a quimioterapia em cães apresenta eficácia limitada quando comparada à quimioterapia em humanos. Um estudo recente não identificou benefícios significativos da quimioterapia, seja de forma geral ou com os medicamentos mais comumente utilizados, como carboplatina e doxorrubicina (KIM *et al.*, 2024).

2.8 MARGEM CIRÚRGICA E MARGEM DE SEGURANÇA

A excisão cirúrgica de uma neoplasia permite que seja realizado o diagnóstico histopatológico da mesma, além de poder ser um tratamento curativo se as margens estiverem limpas e ainda não houver ocorrência de metástase (FOSSUM, 2018). Na medicina humana margens cirúrgicas limpas possuem impacto significativo na taxa de recorrência local dos tumores, na sobrevida global da paciente e é um dos grandes objetivos cirúrgicos (PRIDY *et al.*, 2016).

Figura 3 – Desenho esquemático de biópsia excisional exemplificando margem de segurança



A – Excisão sem margem de segurança. B – Excisão com margem de segurança.
Daleck & De Nardi (2016)

As margens de segurança preconizadas para remoção de tumores mamários variam entre 1 a 3 cm de tecido circunjacente normal para reduzir o risco de recidivas locais. Ocasionalmente, pode haver necessidade de se obter mais margens profundas, incluindo a fáscia da musculatura abdominal e/ou parte da parede abdominal, a qual deve ser excisada em bloco com o tumor (DALECK & DE NARDI, 2016; WILEY, 2012).

Na medicina veterinária, a presença de margens cirúrgicas comprometidas também pode impactar negativamente a sobrevida das pacientes no período pós-operatório, além de aumentar o risco de recidiva local (MENDES *et al.*, 2023). Esse cenário também acarreta transtornos significativos para a paciente, como a necessidade de reintervenções cirúrgicas para a ampliação das margens acometidas, o que pode intensificar o estresse fisiológico. Reoperações estão associadas à supressão do sistema imunológico (KARAYANNOPOULOU *et al.*, 2022).

Além disso, em casos de margens comprometidas, a quimioterapia adjuvante pode ser necessária. Esse tratamento, geralmente indicado para tumores agressivos (como carcinoma micropapilar, carcinoma sólido e carcinosarcoma), altos graus histológicos (grau III), estádios clínicos avançados (IV e V) e fatores moleculares desfavoráveis (como expressão gênica), passa a ser indicado com objetivo de eliminar células tumorais residuais e reduzir o risco de recidiva (DALECK & DE NARDI, 2016).

2.9 SOBREVIDA E PROGNÓSTICO

Diversos fatores impactam no prognóstico e sobrevida da pacientes, como tamanho tumoral (DOLKA *et al.*, 2024), envolvimento de linfonodos, presença de metástase a distância, tipo histológico, grau de malignidade, grau de diferenciação celular, índice mitótico, grau de invasão atividade de receptores hormonais, expressão de marcadores de proliferação celular, como o Ki67, os receptores hormonais (RE e RP), fator de crescimento epidermal humano (HER2), moléculas de adesão como a E-caderina, fator de crescimento epidermal (EGFR), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e COX2 (DALECK & DE NARDI, 2016).

Todavia o prognóstico também está diretamente relacionados ao diagnóstico precoce (NOSALOVA *et al.*, 2024). Mais de 50% dos tutores relataram que aguardaram mais de 1 ano para levar suas cadelas à consulta após notarem o surgimento de um tumor mamário (ARAÚJO *et al.*, 2018). Esse dado reforça a importância de um diagnóstico preciso das neoplasias mamárias, pois ele favorece uma resposta terapêutica mais eficaz (SANTOS *et al.*, 2020). É essencial que os tutores sejam devidamente informados sobre a gravidade das neoplasias mamárias e suas formas de prevenção, fatores que impactam positivamente no tempo de sobrevida do paciente (DIAS *et al.*, 2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um estudo retrospectivo sobre a sobrevida de cadelas portadoras de câncer de mama, que foram submetidas ao procedimento de mastectomia unilateral entre os anos de 2017 a 2022, realizadas pelo setor de Teriogenologia de Animais de Companhia (TAC) do Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina (UEL), e associar os dados de sobrevida com o status de comprometimento da margem cirúrgica, verificando se há diferença na sobrevida das pacientes que apresentaram margem cirúrgica livre, exígua ou comprometida.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar através da estatística descritiva as principais características das pacientes: raça, idade e classificação na tabela TNM;
- Classificar as pacientes em grupos de acordo com a margem cirúrgica livre, exígua ou comprometida;
- Classificar as pacientes em grupos de acordo com a sobrevida apresentada: até 12 meses, entre 12 e 24 meses, acima de 24 meses;
- Verificar se há associação da sobrevida da paciente com a classificação da margem cirúrgica (livre, exígua, acometida).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo retrospectivo avaliou dados obtidos dos registros de exames histopatológicos do Laboratório de Anatomia Patológica (LAP) da UEL, no período de janeiro de 2017 a maio de 2022. Foram selecionados resultados de exames pertencentes a fêmeas da espécie canina, cuja peça cirúrgica de mastectomia unilateral foi submetida ao exame histopatológico e à análise da margem cirúrgica. Foram consideradas as pacientes que apresentavam neoplasias mamárias malignas e primárias.

Das pacientes acima selecionadas, foram obtidos dados dos prontuários do Serviço de Arquivos do Hospital Veterinário da UEL, sobre raça, idade, data do procedimento cirúrgico de mastectomia, quantidade e localização dos nódulos, classificação histológica dos nódulos, resultado de exames de estadiamento clínico (ultrassom e radiografia), classificação da margem cirúrgica, e sobrevida das pacientes. Algumas pacientes não tinham dados de sobrevida no prontuário, nestes casos a informações foi obtida mediante contato telefônico com o tutor.

Não foram incluídas neste estudo fêmeas portadoras de neoplasias benignas, portadoras de neoplasias secundárias em mama, fêmeas que foram submetidas a outras técnicas cirúrgicas (mastectomia regional, lumpectomia, etc), e fêmeas que vieram a óbito por motivos secundários ao tumor de mama (como por exemplo, traumas e intoxicações). Inicialmente, foram analisados os dados de 297 pacientes. Após a aplicação dos critérios de exclusão e a realização de todas as etapas de coleta de dados, a pesquisa incluiu ao final, um total de 64 animais.

A avaliação das margens seguiu metodologia adaptada de Meuten *et al.* (2016) quanto ao *status* das mesmas. As margens lateral, medial e profunda foram categorizadas em: margens livres (a célula marcada com nanquim fica a mais de 2 mm de distância da célula neoplásica mais próxima), margens exíguas (distância entre a célula marcada com nanquim e a célula neoplásica mais próxima é de ≤ 2 mm) e margens comprometidas (nanquim marca diretamente as células neoplásicas). A grande maioria das pacientes apresentava mais de uma classificação de margem na mesma peça anatômica, neste caso, considerava-se a margem com o pior prognóstico como sendo a margem cirúrgica da paciente. A representação deste modo de classificação das pacientes quanto as margens cirúrgicas se encontra no quadro 5. É importante destacar que no LAP-UEL as margens são sempre avaliadas seguindo a mesma metodologia: nanquim preto na margem profunda, azul na margem lateral e

amarelo na margem medial. As margens cranial e caudal, nos casos de neofomações em M1 ou M5 são referidas de acordo com a face (lateral e medial).

Quadro 5 – Modo de classificação das pacientes quanto a margem cirúrgica

Status da margem	Margem profunda livre	Margem profunda exígua	Margem profunda comprometida
Margem lateral ou medial livre			
Margem lateral ou medial exígua			
Margem lateral ou medial comprometida			

[] Margens livres [] Margens exíguas [] Margens acometidas

Foram realizadas coletas de dados acerca da sobrevida apresentada pelo paciente (em meses) após a realização do procedimento de mastectomia unilateral.

Os dados coletados foram tabulados em planilhas eletrônicas em Microsoft Excel e foram submetidos a análise estatísticas, realizadas no software R (R CORE TEAM, 2023). As pacientes foram classificadas segundo o tempo de sobrevida, a margem cirúrgica e o desfecho. Três grupos de sobrevida foram considerados, a saber, até 12 meses, entre 12 e 24 meses, e mais de 24 meses. Para a margem, foram agrupadas em livre, exígua e comprometida, enquanto para o desfecho, as pacientes foram identificadas segundo o desfecho de vida ou óbito.

Inicialmente, a análise estatística descritiva foi realizada para organizar, resumir e entender as variáveis do conjunto de dados do estudo, e os resultados foram expressos em termos de medidas de tendência central (média) e de dispersão para as variáveis quantitativas (desvio padrão), e de distribuições de frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas.

Para comparar as proporções pacientes que permaneceram vivas em até 12 meses, entre 12 e 24 meses e mais de 24 meses, em cada grupo de margem cirúrgica, o teste de homogeneidade de Qui-quadrado foi aplicado, sob a hipótese nula de que as proporções são iguais e a hipótese alternativa de que são diferentes. Em seguida, testes de independência para variáveis categóricas foram aplicados, a fim de investigar a associação entre as variáveis de interesse.

Por fim, a análise de sobrevivência avaliou a probabilidade de sobrevivência das pacientes ao longo do tempo nos diferentes grupos de margem cirúrgica, por meio da construção da Curva de Kaplan-Meier. Trata-se de um método não paramétrico para estimar a função de sobrevivência a partir de dados censurados, que permite visualizar

graficamente a sobrevivência acumulada em diferentes instantes de tempo. A comparação entre as curvas foi realizada utilizando o teste Log-rank, que avalia a hipótese nula de que não há diferença significativa entre as curvas de sobrevivência dos grupos analisados (MOORE, 2016). Todas as análises consideraram um nível de significância de 5%, de modo que se o valor de $p \geq 5\%$, não se deve rejeitar a hipótese nula. A análise de sobrevivência foi conduzida com o auxílio dos pacotes survival (THERNEAU, 2021) e survminer (KASSAMBARA *et al.*, 2021).

5 RESULTADOS

A Tabela 1 mostra as estatísticas descritivas das pacientes do estudo expressas pela média e desvio-padrão, onde a média de idade das pacientes foi de 9,8 anos, com um desvio-padrão de 2,1 anos, e a média de sobrevida foi de 29,6 meses (DP = 21,3), com 56,2% das pacientes sobrevivendo acima de 24 meses. A menor sobrevida observada foi de 1 mês, enquanto a maior atingiu 72 meses.

Tabela 1 - Idade e sobrevida média das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina - Paraná.

Variável	Média ± DP
Idade (anos)	9.8 ± 2.1
Sobrevida (meses)	29.6 ± 21.3

A Tabela 2 mostra as demais variáveis da estatísticas descritivas das pacientes do estudo expressas pela percentagem (%), como raça, estadiamento TNM e status margem cirúrgica. Na tabela, maioria das pacientes (70,3%) foi sem raça definida (SRD), seguidas por Teckel (10,9%) e Shih-tzu (6,2%). Quanto ao estadiamento clínico (TNM), a maioria das pacientes está na categoria 3 (37,5%). A maior proporção tem margens cirúrgicas exíguas (40,6%), seguidas por livres (32,8%) e comprometidas (26,6%).

Tabela 2 - Porcentagem (%) com relação a raça, estadiamento TNM e status margem cirúrgica das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná.
(Continua)

Variável	Raça	n (%)
Raça	Cocker	1 (1.6)
	Lhasa Apso	3 (4.7)
	Pastor Alemão	1 (1.6)
	Poodle	2 (3.1)
	Rotweiler	1 (1.6)
	SRD	45 (70.3)
	Shih-tzu	4 (6.2)
	Teckel	7 (10.9)
Variável	Estadiamento	n (%)
Estadiamento clínico TNM	1	13 (20.3)
	2	2 (3.1)
	3	24 (37.5)
	4	7 (10.9)
	5	1 (1.6)
	Indefinido	17 (26.6)

Tabela 2 - Porcentagem (%) com relação a raça, estadiamento TNM e status margem cirúrgica das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 na cidade de Londrina – PR.

(Continuação)		
Variável	Status da margem	n (%)
Margem cirúrgica	Livre	21 (32.8)
	Exígua	26 (40.6)
	Comprometida	17 (26.6)

As pacientes com margens livres apresentaram um tempo médio de sobrevida de 40,85 meses. As glândulas mamárias mais acometidas foram M5 e M4, ambas com 33% (7/21), seguidas por M3 com 23,8% (5/21) e, por fim, M2 e M1, ambas com 4,76% (1/21).

Nas pacientes com margens exíguas, o tempo médio de sobrevida foi de 26,65 meses. As glândulas mais acometidas foram M5 e M4, ambas com 35,48% (11/31), seguidas por M2 com 22,58% (7/31) e M3 com 6,41% (1/31). Quanto às bordas tumorais, observou-se maior acometimento da margem profunda (40,54% [15/37]), seguida da margem medial (32,43% [12/37]) e da margem lateral (27,03% [10/37]).

Nas pacientes com margens comprometidas, o tempo médio de sobrevida foi de 19,58 meses. As glândulas mais acometidas foram M4 (47,61% [10/21]), seguida por M5 (23,8% [5/21]), M3 (14,28% [3/21]), M2 (9,52% [2/21]) e M1 (4,76% [1/21]). Em relação às bordas tumorais, a margem profunda foi a mais acometida (68,18% [15/22]), seguida da margem medial (18,18% [4/22]) e da margem lateral (13,64% [3/22]).

A Tabela 3 mostra o resultado da análise de associação entre a margem cirúrgica e o tempo de sobrevida das pacientes.

Tabela 3 - Associação entre margem cirúrgica e o tempo de sobrevida das 64 pacientes utilizadas no estudo no período entre 2017 e 2022 no Hospital Veterinário da Universidade Estadual de Londrina – Paraná.

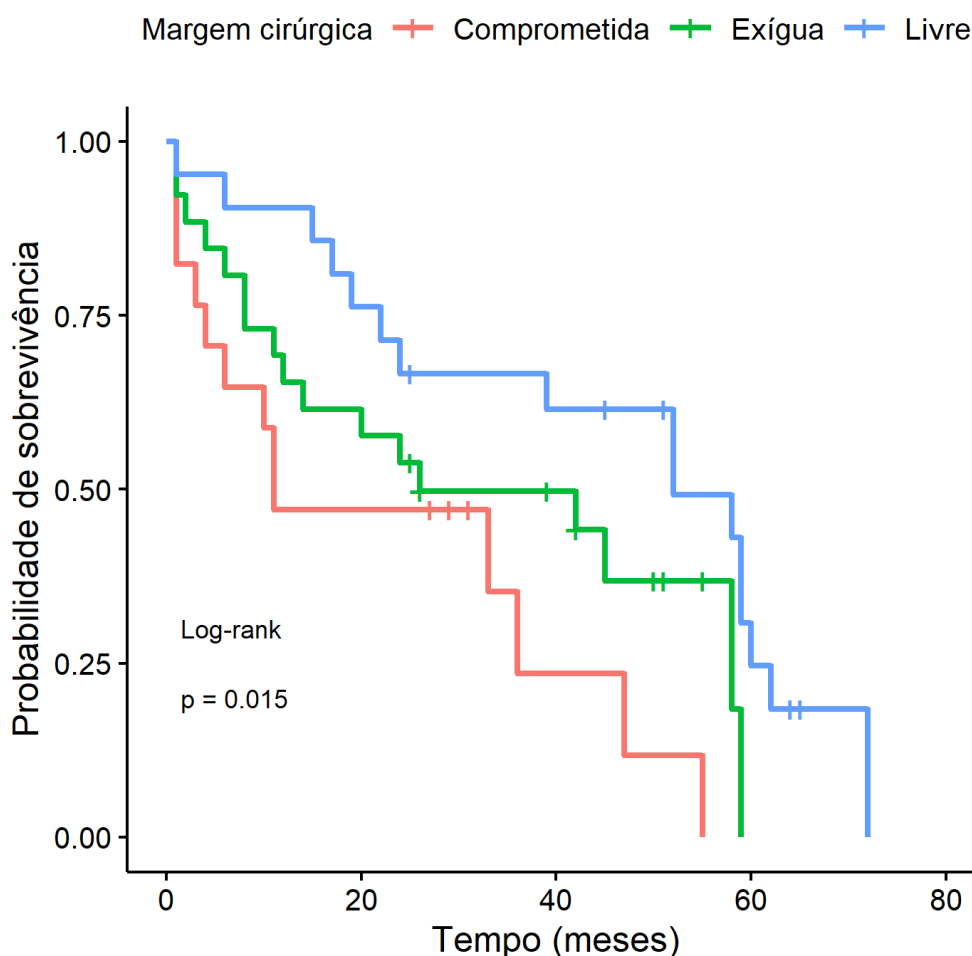
Margem	Total (%)	Até 12 meses (%)	Entre 12 e 24 meses (%)	Acima de 24 meses (%)	p
Livre	21 (100)	2 (9.5)	5 (23.8)	14 (66.7)	0,004
Exígua	26 (100)	9 (34.6)	3 (11.5)	14 (53.9)	0,030
Comprometida	17 (100)	9 (52.9)	0 (0.0)	8 (47.1)	0,014

Na tabela acima para cada grupo de margem cirúrgica, são mostradas a contagem e a proporção, entre parênteses, de pacientes que sobreviveram até cada faixa de tempo, além do valor p de homogeneidade de Qui-quadrado, indicando a significância estatística das diferenças entre as proporções ao longo do tempo. Entre as pacientes com margem

livre (n=21), 9,5% sobreviveram até 12 meses, 23,8% entre 12 e 24 meses, e 66,7% mais de 24 meses, com uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,004$). Para aquelas com margem exígua (n=26), 34,6% sobreviveram até 12 meses, 11,5% entre 12 e 24 meses, e 53,9% mais de 24 meses ($p = 0,030$). Já no grupo com margem comprometida (n=17), 52,9% sobreviveram até 12 meses e 47,1% mais de 24 meses, sem sobreviventes entre 12 e 24 meses ($p = 0,014$). Estes resultados indicam que a margem cirúrgica está significativamente associada ao tempo de sobrevida das pacientes, com margens livres estando associadas a melhores prognósticos de sobrevida a longo prazo.

A Figura 4 mostra as curvas de Kaplan-Meier com a probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo (em meses) para os três grupos baseadas nas margens cirúrgicas: Comprometida (em vermelho), Exígua (em verde) e Livre (em azul).

Figura 4 - Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier segundo a margem cirúrgica



Na figura, o eixo vertical representa a probabilidade de sobrevivência, variando de 0 a 1, enquanto o eixo horizontal mostra o tempo em meses. A análise da figura revela que pacientes com margens cirúrgicas livres tiveram a maior probabilidade de

sobrevivência ao longo do tempo, seguidos por aqueles com margens exíguas, e pacientes com margens comprometidas apresentaram a menor probabilidade de sobrevivência. O teste Log-rank foi aplicado, para comparar as curvas construídas, o que indicou que a diferença nas curvas de sobrevivência é estatisticamente significativa, com um valor de $p = 0.015$. Este resultado sugere que a margem cirúrgica é um fator significativo na probabilidade de sobrevivência dos pacientes.

6 DISCUSSÃO

Neste trabalho foi realizada uma análise de sobrevida de cadelas com câncer de mama e sua associação com o *status* da margem cirúrgica (livre, exígua ou comprometida) após mastectomia unilateral, além da avaliação de fatores epidemiológicos e clínico-patológicos das pacientes e dos tumores.

A maioria dos estudos sobre neoplasias mamárias revela maior prevalência em fêmeas de raça pura em comparação com aquelas sem raça definida (SRD) (BANCHI *et al.*, 2021; JING *et al.*, 2024; NUNES *et al.*, 2018; RODRIGUEZ *et al.*, 2022; SONREMO *et al.*, 2019). Nunes *et al.* (2018) relataram que apenas 23% das pacientes eram SRD, enquanto 77% pertenciam a raças puras, Srisawat *et al.* (2024) e Rodriguez *et al.* (2022), que registraram 42,6% e 37,74% de fêmeas SRD, respectivamente.

Os dados sobre a prevalência racial apresentam grande variabilidade, provavelmente refletindo a casuística específica de cada centro veterinário e o perfil socioeconômico de seu público-alvo, já que alguns locais atendem majoritariamente populações de baixa renda (OLIVEIRA *et al.*, 2022). Todavia é útil ao denotar a suscetibilidade das fêmeas caninas, com ou sem raça definida, aos tumores mamários.

A idade das fêmeas no momento do diagnóstico está de acordo com os dados disponíveis na literatura. Neste estudo, a média encontrada foi de 9,8 anos (desvio padrão de 2,1 anos), enquanto Sonremo *et al.* (2019) relatam que a idade média de ocorrência de tumores malignos varia entre 9 e 11 anos. De forma semelhante, Burrai *et al.* (2020) observaram uma maior casuística de neoplasias mamárias malignas em fêmeas mais velhas, com uma média de 9,61 anos (desvio padrão de 2,63 anos), o que reforça a tendência de maior frequência de neoplasias em animais de idade avançada.

Ao longo dos anos, diversas abordagens para o diagnóstico de tumores mamários em cadelas foram propostas, incluindo o uso da ultrassonografia para diferenciar características benignas e malignas (GUEDES *et al.*, 2020; NYMAN *et al.*, 2006), a detecção de marcadores sorológicos como a alfa-proteína (SENHORELLO *et al.*, 2024), até mesmo o exame citológico, um método de triagem simples (SONTAS *et al.*, 2012), também pode, em algumas situações pontuais pode fornecer um diagnóstico conclusivo (BEZERRA *et al.*, 2024). Apesar de promissores, esses métodos alternativos não oferecem uma informação importante: a avaliação da margem cirúrgica.

O exame histopatológico é uma técnica fundamental para determinar se a alteração é neoplásica, diferenciar tumores malignos de tumores benignos (TKACZYK-WLIZŁO *et al.*, 2023), além disso, é o único método capaz de fornecer uma avaliação precisa das

margens cirúrgicas (DALECK & DE NARDI, 2016) e prognóstico da paciente (RAUBER *et al.*, 2023). Se o patologista identificar uma ampla área de tecido saudável entre a neoplasia e as margens excisadas, pode-se concluir que a remoção da neoplasia foi adequada. Por outro lado, se a neoplasia alcançar a borda cirúrgica, isso indica que a excisão não foi completa (DALECK & DE NARDI, 2016).

Além dos fatores mencionados que ressaltam a importância da análise das margens cirúrgicas, este estudo demonstrou que identificar o status das margens também é um fator significativo na sobrevida das pacientes. A sobrevida média geral dos pacientes foi de 29,6 meses; contudo, pacientes com margens livres apresentaram uma sobrevida média significativamente superior (40,85 meses) em comparação àquelas com margens exíguas (26,65 meses) e comprometidas (19,58 meses). Esses achados corroboram o estudo conduzido por Kim *et al.* (2024), que também identificou uma maior sobrevida em pacientes com margens livres (média de 33 meses) em relação àquelas com margens comprometidas (média de 5,7 meses), independentemente do estadiamento TNM e da técnica cirúrgica adotada. Esse fator evidencia a importância da obtenção de margens livres, refletindo diretamente na redução da morbidade e mortalidade.

Todavia, é importante ressaltar que a margem cirúrgica não é o único fator relevante no prognóstico da paciente. Embora seja uma característica essencial, outros aspectos previamente descritos na literatura também desempenham um papel significativo. O tamanho tumoral, por exemplo, influencia diretamente o prognóstico e a sobrevida, uma vez que tumores maiores tendem a estar associados a maior malignidade (BURRAI *et al.*, 2020) e a um grau histológico elevado (III). Além disso, o tamanho do tumor impacta diretamente na obtenção de margens livres (DIAS *et al.*, 2016; CHOCTEAU *et al.*, 2021; NUNES *et al.*, 2018a), afetando, consequentemente, o prognóstico da paciente.

Neste estudo, a classificação TNM das pacientes revelou que 27% (13/47) estavam no estadiamento clínico 1 (tumores menores que 3 cm³), 4,2% (2/47) no estadiamento clínico 2 (tumores entre 3 e 5 cm³) e 51% (24/47) no estadiamento clínico 3 (tumores com 5 cm³ ou mais). Ou seja, mais da metade das pacientes apresentavam tumores com grande área de superfície, reforçando a importância do tamanho tumoral na avaliação prognóstica.

Vale ressaltar também o comprometimento dos linfonodos regionais (BIANCHI *et al.*, 2018), a invasão tecidual local (CHOCTEAU *et al.*, 2021), o grau histológico (NUNES *et al.*, 2018b) e o tipo histológico do tumor (CANADAS *et al.*, 2018; MENDES *et al.*, 2023; SEUNG *et al.*, 2021). Um exemplo significativo é o carcinoma anaplásico, que possui uma probabilidade oito vezes maior de resultar em margens comprometidas (MENDES *et al.*, 2023). É importante destacar que estudos mostraram que 51% dos cães com carcinomas

mamários invasivos faleceram no primeiro ano após o diagnóstico, enquanto 49% sobreviveram por pelo menos um ano (CHOCTEAU *et al.*, 2021).

Além disso, uma pesquisa avaliou o impacto das diferentes extensões cirúrgicas (lumpectomia, mastectomia simples, mastectomia regional e mastectomia radical) na sobrevida das pacientes. Esse estudo demonstrou que as cirurgias radicais estão associadas a uma maior probabilidade de sobrevida e a desfechos favoráveis, incluindo maior intervalo livre de doença. Esse efeito positivo ocorre, em grande parte, porque esses procedimentos aumentam a chance de obtenção de margens livres, o que contribui para um prognóstico mais favorável (KIM *et al.*, 2024). No entanto, a extensão da ressecção ainda é um tema controverso, pois alguns pesquisadores defendem abordagens mais conservadoras, alegando que reduzem os efeitos sistêmicos adversos para o paciente (KARAYANNOPOULOU *et al.*, 2022). Assim, esse é um tópico que requer mais estudos para elucidar a melhor estratégia cirúrgica.

A localização do tumor também pode influenciar o prognóstico, uma vez que neoplasias situadas na mama torácica cranial estão associadas a pior prognóstico, maior taxa de recorrência tumoral e menor intervalo livre de doença (BANCHI *et al.*, 2021). No presente estudo, observou-se que as mamas M4 e M5 foram as mais acometidas em todas as categorias de status da margem cirúrgica, o que está em concordância com a literatura, que aponta essas regiões como as mais afetadas devido à maior quantidade de parênquima mamário (DOLKA *et al.*, 2024; OLIVEIRA *et al.*, 2022). Esses achados reforçam a importância de considerar cuidadosamente a localização tumoral no planejamento cirúrgico, visando melhores desfechos para as pacientes (BANCHI *et al.*, 2021).

Ao analisar as frequências de acometimento das margens cirúrgicas, observou-se que a borda profunda foi a mais frequentemente acometida, tanto nas margens exíguas (40,54%) quanto nas margens comprometidas (68,18%), seguida pela borda medial (32,43% nas margens exíguas e 18,18% nas margens comprometidas) e pela borda lateral (21,03% nas margens exíguas e 13,64% nas margens comprometidas). O maior acometimento das bordas profundas pode ser atribuído à maior dificuldade técnica envolvida, que muitas vezes exige a remoção de fáscia e tecido muscular (FOSSUM, 2019) pois pode haver aderência às estruturas adjacentes (NGUYEN *et al.*, 2018).

Uma alternativa para facilitar a obtenção de margens cirúrgicas livres seria o uso das cirurgias reconstrutivas, que utilizam técnicas de reconstrução tecidual quando o fechamento primário não é possível devido ao excesso de tensão tecidual, por meio de padrões de suturas para alívio de tensão, incisões de relaxamento, retalhos e enxertos cutâneos. São técnicas extremamente úteis para reparar grandes defeitos teciduais, que

geram bom resultado estético, funcional, auxiliando na aceleração cicatricial e diminuindo as chances de infecção (FOSSUM, 2018; SCHEFFER *et al.*, 2013; SADHASIVAN *et al.*, 2017).

Esta pesquisa também evidencia a importância de novos estudos sobre técnicas que auxiliariam o cirurgião na realização da cirurgia tendo o devido cuidado com a margem cirúrgica. Um exemplo seria a pesquisa conduzida por Fabelo *et al.*, (2021), que avalia o uso da tomografia de coerência óptica (OCT), uma tecnologia que utiliza ondas de luz infravermelha para gerar imagens em tempo real, e é usada para avaliação de margens em tumores mamários durante o transcirúrgico, obtendo resultados promissores também nas neoplasias mamárias que acometem o pacientes veterinários.

Uma outra alternativa seria o uso da espectroscopia de infravermelho próximo (NIR), uma tecnologia que utiliza radiação eletromagnética, associada a aplicações sistêmicas de contraste que fluorescem em amostras positivas. Essa técnica tem grande potencial para identificar tumores, margens cirúrgicas e acometimentos de linfonodos. Em estudos *in vitro*, seus pontos positivos incluem a capacidade de identificar células neoplásicas nas margens da peça cirúrgica, com a vantagem de que todas as margens negativas apresentaram resultados limpos no exame histopatológico. No entanto, seu uso *in vivo* apresenta limitações, como a possibilidade de falsos positivos em tecido inflamado e falsos negativos em tumores de pequeno porte, sendo necessário a realização de maiores estudos acerca de sua aplicabilidade na rotina cirúrgica veterinária (NEWTON *et al.*, 2020).

7 LIMITAÇÕES DE ESTUDO

Este estudo apresenta como limitação o tamanho da amostra, já que o número de pacientes incluídos na pesquisa foi relativamente pequeno, o que pode limitar a generalização dos resultados. Essa limitação está relacionada à complexidade das etapas necessárias, como a coleta de informações que foi realizada a partir de prontuários médicos, o que pode resultar em perda de informações ou inconsistências devido à natureza retrospectiva dos registros.

Além disso, entre os pacientes inicialmente selecionados para o estudo, o contato com os tutores para a verificação da sobrevida foi efetivo em apenas 21,5% dos casos (64/297). Essa baixa taxa de resposta deveu-se, principalmente, à mudança de número de telefone dos tutores, dificultando o acompanhamento dos desfechos.

Esses fatores destacam a importância de estratégias mais eficazes para a coleta e manutenção de dados em estudos futuros, bem como a necessidade de amostras mais amplas e representativas.

8 CONCLUSÃO

Este estudo demonstra que o status da margem cirúrgica influencia a sobrevivência de pacientes com câncer mamário, evidenciando que aquelas com margens cirúrgicas livres apresentaram maior probabilidade de sobrevivência em comparação às pacientes com margens exíguas ou comprometidas. Esses achados reforçam a importância da atuação do médico-veterinário cirurgião em adotar técnicas cirúrgicas individualizadas, baseadas em exames pré-operatórios detalhados. Além disso, destaca-se a relevância da análise histopatológica sistemática do material excisado, não apenas para o diagnóstico, mas também para a avaliação criteriosa das margens cirúrgicas, permitindo um prognóstico mais preciso e a definição de condutas terapêuticas adequadas.

REFERÊNCIAS

- AGRESTI, A. **An introduction to categorical data analysis**. 2. ed. New Jersey: Wiley Interscience, 2007.
- ARAÚJO, P. B.; PEREIRA-CAMPINHO, D. S.; SILVA, D. M. F.; GONÇALVES, D. N. A.; MENDONÇA, F. S.; SOUZA, F. A. L.; EVÊNCIO-NETO, J. Influência da neoplasia mamária na concentração sérica de hormônios e na expressão de receptores de estrógeno e progesterona em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 5, p. 949-956, 2018.
- ARIYARATHNA, H.; ABERDEIN, D.; THOMSON, N.; GIBSON, I.; MUNDAY, J. S. Canine mammary gland disease in New Zealand: a review of samples from 797 dogs. **New Zealand Veterinary Journal**, v. 70, n. 2, p. 95-100, 2022.
- BANCHI, P.; MORELLO, E. M.; BERTERO, A.; RICCI, A.; ROTA, A. A retrospective study and survival analysis on bitches with mammary tumours spayed at the same time of mastectomy. **Veterinary and Comparative Oncology**, p. 1-7, 2021.
- BEAUVAIS, W.; CARDWELL, J. M.; BRODBELT, D. C. The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs: a systematic review. **Journal of Small Animal Practice**, v. 53, n. 6, p. 314-322, 2012.
- BEZERRA, C. R. S.; ALVES, F. W. S.; SILVA, M. C. e; FREIRES, W. C.; CAVALCANTE, F. E. P.; PINHEIRO, B. Q.; SILVA, I. N. G. Avaliação citológica e correlações histopatológicas em tumores mamários caninos: precisão diagnóstica. **Ciência Animal**, v. 34, n. 2, p. 1-10, abr./jun., 2024.
- BIANCHI, S. P.; GOMES, C.; PAVARINI, S. P.; MOMBACH, V. S.; SANTOS, F. R.; VIEIRA, L. C.; OLIVEIRA, L. O.; CONTESINI, E. A. Linfonodo axilar como sentinela de neoplasia mamária em cadelas. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 4, p. 692-695, abr. 2018.
- BILYI, D.; KHOMUTENKO, V. The influence of dog body conditions on the risk of mastopathy. **Acta Veterinaria Eurasia**, v. 50, n. 1, p. 37-46, 2024.
- BURRAI, G. P.; GABRIELI, A.; MOCCIA, V.; ZAPPULLI, V.; PORCELLATO, I.; BRACHELENTE, C.; PIRINO, S.; POLINAS, M.; ANTUOFERMO, E. A Statistical Analysis of Risk Factors and Biological Behavior in Canine Mammary Tumors: A Multicenter Study. **Animals**, v. 10, n. 9, p. 1687, 2020.
- CANADAS, A.; FRANÇA, M.; PEREIRA, C.; VILAÇA, R.; VILHENA, H.; TINOCO, F.; SANTOS, M. Canine mammary tumors: comparison of classification and grading methods in a survival study. **Veterinary Pathology**, 030098581880696, 2018.
- CASSALI, G. D.; JARK, P. C.; GAMBA, C.; DAMASCENO, K. A.; ESTRELA-LIMA, A.; DE NARDI, A. B.; FERREIRA, E.; HORTA, R. S.; FIRMO, B. F.; SUEIRO, F. A. R.; RODRIGUES, L. C. S.; NAKAGAKI, K. Y. R. Consensus regarding the diagnosis, prognosis and treatment of canine and feline mammary tumors-2019. **Brazilian**

Journal of Veterinary Pathology, v. 13, n. 3, p. 555–574, 2020.

CHEN, Z.; SALIBAY, C.; ELATRE, W.; NARITOKU, W. Y.; MA, Y.; MARTIN, S. E.; WANG, T. Performance of breast fine needle aspiration as an initial diagnostic tool: A large academic hospital experience. **Journal of Diagnostic Pathology**, v. 33, p. 707–715, 2022.

CHOCTEAU, F.; MORDELET, V.; DAGHER, E.; LOUSSOUARN, D.; ABADIE, J.; NGUYEN, F. One-year conditional survival of dogs and cats with invasive mammary carcinomas: A concept inspired from human breast cancer. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, p. 140–151, 2020.

COIT, V. A.; GIBSON, I. F.; EVANS, N. P.; DOWELL, F. J. Neutering affects urinary bladder function by different mechanisms in male and female dogs. **European Journal of Pharmacology**, v. 584, n. 1, p. 153–158, 2008.

CUELLAR, P. A. M.; ROCHA, N. S.; SOUZA, N. F.; DINAU, F. C. Breast carcinoma in a dog: sensitivity and specificity between cytopathology and histopathology. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 46, p. 1-9, 2024.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Neoplasias Mamárias**. In: DALECK, C. R.; DE NARDI, B. *Oncologia em cães e gatos*. 2. ed. São Paulo: Roca, 2016. p. 726-742.

DIAS, M. L. de M.; ANDRADE, J. M. L.; CASTRO, M. B. de; GALERA, P. D. Survival analysis of female dogs with mammary tumors after mastectomy: epidemiological, clinical and morphological aspects. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, p. 181-186, mar. 2016.

DOLKA, I.; KASZAK, I.; CZOPOWICZ, M.; STOPKA, D.; SAPIERZYŃSKI, R.; WOJTKOWSKA, A. Risk factor analysis and clinicopathological characteristics of female dogs with mammary tumours from a single-center retrospective study in Poland. **Scientific Reports**, v. 14, n. 5569, p. 1–19, 2024.

DYCE, K. M.; SACK, W. O.; WENSING, C. J. G. **Tratado de Anatomia Veterinária**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. Assessment of histological grade. In: ELSTON, C. W.; ELLIS, I. O. (Eds.). **The Breast: systemic pathology**. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998. p. 365-384.

FABELO, C.; SELMIC, L. E.; HUANG, P.-C.; SAMUELSON, J. P.; REAGAN, J. K.; KALAMARAS, A.; WAVREILLE, V.; MONROY, G. L.; MARJANOVIC, M.; BOPPART, S. A. Evaluating optical coherence tomography for surgical margin assessment of canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 19, n. 4, p. 697-706, dez. 2021.

FOSSUM, T. W. **Small Animal Surgery**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2018.

GOFFIN, V.; BINART, N.; TOURAIN, P.; KELLY, P. A. Prolactin: the new biology of an old hormone. **Annual Reviews Physiology**, v. 64, n. 1, p. 47-67, 2002.

GUEDES, P. E. B.; THAME DANIEL, H. B.; SAMPAIO, K. M. O. R.; SILVA, E. B. da; FERREIRA, M. L.; LIMA DE LAVOR, M. S.; CLARK, R. M. de O.; WENCESLAU, A. A.; SAID, R. A.; SILVA, F. L. Clinical and ultrasonographic aspects of benign and malignant mammary tumors in female dogs. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, p. 1723, 2020.

HART, B. L.; HART, L. A.; THIGPEN, A. P.; WILLITS, N. H. Assisting decision-making on age of neutering for 35 breeds of dogs: associated joint disorders, cancers, and urinary incontinence. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 7, 2020.

JING, Z.; FENG, J.; JIN, H. Epidemiological investigation and surgical treatment of canine mammary tumors in Dalian, China, from 2019 to 2023. **PLoS ONE**, v. 19, n. 11, p. 1–10, 2024.

KARAYANNOPOULOU, M.; ANAGNOSTOU, T.; KRITSEPI-KONSTANTINOY, M.; PSALLA, D.; THOMAS, A. L.; SAVVAS, L. Effect of major versus minor mastectomy on host immunity in canine mammary cancer. **Veterinary Immunology and Immunopathology**, v. 251, p. 1-4, 2022.

KASSAMBARA, A.; KOSINSKI, M.; BIECEK, P. **Survminer: Drawing survival curves using 'ggplot2'**. R package version 0.4, 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survminer/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

KIM, S.-H.; YOO, D.; PARK, C.-H.; LEE, S.-H.; LEE, J.-H.; AHN, T.; JUNG, B.-G.; PARK, J.-G.; PARK, S.-I.; BAE, C.-S. Radical mastectomy efficiently improves long-term clinical outcomes in dogs with malignant mammary tumors. **Animals**, v. 14, p. 3687, 2024.

KUSTRITZ, M. V. R. Pros, cons, and techniques of pediatric neutering. Veterinary Clinics of North America: **Small Animal Practice**, v. 44, n. 2, p. 221–233, 2014.

MARCHI, P. H.; VENDRAMINI, T. H. A.; PERINI, M. P.; ZAFALON, R. V. A.; AMARAL, A. R.; OCHAMOTTO, V. A.; DA SILVEIRA, J. C.; DAGLI, M. L. Z.; BRUNETTO, M. A. Obesity, inflammation, and cancer in dogs: Review and perspectives. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, p. 1-16, 2022.

MARCHINI, L. R.; CAMARGO, A. C. de A. L.; AMOROSO, L. Early neutering and its consequences: literature review. **Revista mv&z**, São Paulo, v. 19, n. 1, e38171, 2021.

MENDES, C. B. de M.; LARA, B. P.; LIMA, C. M.; PIÑEIRO, M. B. C.; BRUHN, F. R. P.; CAPELLA, S. O.; JORGE, S.; GUIM, Thomas N.; GRECCO, F. B.; NOBRE, M. O. Avaliação de margens cirúrgicas e prevalência de neoplasias mamárias em cadelas: um estudo retrospectivo. **Medicina Veterinária**, Recife, v. 17, n. 4, p. 217-224, outubro 2023.

MOORE, D. F. **Applied survival analysis using R**. Cham: Springer, 2016.

NEWTON, A.; PREDINA, J.; STEFANOVSKI, D.; MISON, M.; RUNGE, J.; SINGHAL, S.; HOLT, D. Intraoperative near-infrared imaging can identify canine mammary tumors, a spontaneously occurring, large animal model of human breast cancer. **PLOS**

ONE, 2020, p. 1-13.

NGUYEN, F.; PEÑA, L.; IBISCH, C.; LOUSSOURN, D.; GAMA, A.; RIEDER, N.; BELOUSOV, A.; CAMPONE, M.; ABADIE, J. Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 1: natural history and prognostic factors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 167, p. 635-648, 2018.

NOSALOVA, N.; HUNIADI, M.; HORŇÁKOVÁ, L.; NAGOOS, K.; VOZAR, J.; CIZKOVA, D. Canine Mammary Tumors: Classification, Biomarkers, Traditional and Personalized Therapies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, p. 2891, 2024.

NUNES, F. C.; CAMPOS, C. B.; TEIXEIRA, S. V.; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Epidemiological, clinical and pathological evaluation of overall survival in canines with mammary neoplasms. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinaria e Zootecnia**, v. 70, n. 6, p. 1714–1722, 2018b.

NUNES, F. C.; DAMASCENO, K. A.; BONOLO DE CAMPOS, C.; BERTAGNOLLI, A. C.; LAVALLE, G. E.; CASSALI, G. D. Mixed tumors of the canine mammary glands: evaluation of prognostic factors, treatment, and overall survival. **Veterinary and Animal Science**, v. 7, e100039, 2018a.

NYMAN, H. T.; NIELSEN, O. L.; MCEVOY, F. J.; LEE, M. H.; MARTINUSSEN, T.; HELLMÉN, E.; KRISTENSEN, A. T. Comparison of B-mode and Doppler ultrasonographic findings with histologic features of benign and malignant mammary tumors in dogs. **American Journal of Veterinary Research (AJVR)**, v. 67, n. 6, p. 965-972, jun. 2006.

OLIVEIRA, L. C.; FERNANDES, M. E. dos S. L.; PEIXOTO, A. J. R.; BARROS, F. F. P. da C.; COELHO, C. M. M.; NOGUEIRA, V. de A.; CALDAS, S. A. Clinical, epidemiological, and histopathological aspects of breast cancer in female dogs at Federal Rural University of Rio de Janeiro Veterinary Hospital. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 44, e000722, p. 1-8, 2022.

PASTOR, N.; EZQUERRA, L. J.; SANTELLA, M.; CABALLÉ, N. C.; TARAZONA, R.; DURÁN, M. E. Prognostic significance of immunohistochemical markers and histological classification in malignant canine mammary tumours. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 18, p. 753-762, 2020.

PIMENTEL, P. A. B.; SENNA, B. V.; SILVA, P. H. S.; FLECHER, M. C.; CASSALI, G. D.; HORTA, R. dos S. The role of lymph nodes and their drainage in canine mammary gland tumours: systematic review. **Research in Veterinary Science**, v. 168, p. 105139, 2024.

PÎRVU, A.-M.; CANIATTI, M.; PIERI, M.; ROCCABIANCA, P.; MILITARU, M. Cytological features of inflammatory mammary carcinoma in dogs. **Veterinary Sciences**, v. 11, p. 389, 2024.

PRIDDY, C. M. O. K.; FORTE, V. A.; LANG, J. E. The importance of surgical margins in breast cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 113, p. 256-263, 2016.

RAUBER, D.; GERARDI, D. G.; OLIVEIRA, L. O.; VIEIRA, L. C.; CAPRIOLI, R. A.; PAVARINI, S. P.; DRIEMEIER, D.; SONNE, L.; NUNES, F. C.; RODRIGUES, A. C. B. Clinical presentation, histological findings, and prognosis in female dogs with mixed mammary neoplasms. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 75, n. 2, p. 174-184, 2023.

R CORE TEAM. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, **Austria: R Foundation for Statistical Computing**, 2023. Disponível em: <https://www.R-project.org/>. Acesso em: 26 jun. 2024.

RODRÍGUEZ, J.; SANTANA, Á.; HERRÁEZ, P.; KILLICK, D. R.; ESPINOSA DE LOS MONTEROS, A. Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. **BMC Veterinary Research**, v. 18, n. 375, 2022.

RODRIGUEZ, J.; SANTANA, A.; HERRAEZ, P.; KILLICK, D. R.; MONTEROS, A. E. Epidemiology of canine mammary tumours on the Canary Archipelago in Spain. **BMC Veterinary research**, v. 18, n. 268, p. 1-14, 2022.

SADHASIVAN, S. B. M.; SHAFIUZAMA, M.; SHAMMI, M.; RAO, G. V. S.; D'SOUZA, N. J.; SENTHILNAYAGAM, H.; GEORGE, R. S.; PRABHAKAR, P. M. Studies on reconstruction of large skin defects following mammary tumor excision in dogs. **Veterinary World**, EISSN 2231-0916, v. 10, p. 1227-1233, dez. 2017.

SANTOS, T. R.; CASTRO, J. R.; ANDRADE, J. C.; SILVA, A. C. R.; SILVA, G. M. F.; FERREIRA, F. A.; HEADLEY, S. A.; SAUT, J. P. E. Risk factors associated with mammary tumors in female dogs. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 40, n. 6, p. 466-473, 2020.

SCHNEIDER, R.; DORN, C. R.; TAYLOR, D. O. N. Factors Influencing Canine Mammary Cancer Development and Postsurgical Survival. JNCI: **Journal of the National Cancer Institute**, v. 43, n. 6, p. 1249–1261, 1 dez. 1969.

SCHEFFER, J. P.; ATALLAH, F. A.; GOMES, C.; ESTUPÑAN, O. F. T.; SILVA, S. J. Q.; SILVA, T. I. R.; VALE, D. F.; OLIVEIRA, A. L. A. Cirurgia reconstrutiva no tratamento de feridas traumáticas em pequenos animais. **Revista Brasileira de Medicina Veterinária**, v. 35, supl. 1, p. 70-78, dez. 2013.

SENHORELLO, I.L.S.; TERRA, E.M.; SUEIRO, F.A.R.; PEREIRA, R.S.; FIRMO, B.F.; MARTINELLI, C.; TINUCCI-COSTA, M. Clinical value of alpha-fetoprotein in the detection of mammary carcinoma in female dogs. **Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 76, n. 5, e13231, 2024.

SEUNG, B. J.; CHO, S. H.; KIM, S. H.; BAE, M. K.; LIM, H. Y.; KWAK, S. W.; SUR, J. H. Impact of Histological Subtype on Survival in Canine Mammary Carcinomas: a Retrospective Analysis of 155 Cases. **Journal of Comparative Pathology**, n. 186, p. 23–30, 2021.

SILVA, H. D. C.; OLIVEIRA, Á. R. de; HORTA, R. S.; MERÍSIO, A. C. R.; SENA, B. V. de; SOUZA, M. C. C. de; FLECHER, M. C. Epidemiology of Canine Mammary Gland

Tumours in Espírito Santo, Brazil. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 47, n. 1, 2019.

SOARES, E. da S.; PEREIRA, C. E. R.; VALENTE, F. L.; ROCHA, C. C.; SARANDY, T. B.; OLIVEIRA, F. L. D.; BORGES, A. P. B.; SABRI. Prognostic factors for cancer-specific survival and disease-free interval of dogs with mammary carcinomas. **Veterinary Medicine International**, p. 1-12, 2023.

SONTAS, B. H.; OZTURK, G. Y.; TOYDEMIR, T. F. S.; ARUN, S. S.; EKICI, H. Fine-needle aspiration biopsy of canine mammary gland tumours: a comparison between cytology and histopathology. **Veterinary Clinical Pathology**, ISSN 0936-6768, 2020.

SORENMO, K. U.; WORLEY, D. R.; ZAPPULLI, V. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; MACEWEN, E. G. (Eds.). **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. Amsterdam: Elsevier, 2019. p. 604-625.

SRISAWAT, W.; PRINGPROA, K.; PRACHASILCHAI, W.; THONGTHARB, A.; STHITMATEE, N. Epidemiology and Classification for Canine and Feline Mammary Gland Tumors: A Histopathological Survey of 437 Mammary Gland Tumor Biopsies Performed in a Secondary Care Hospital in Chiang Mai, Thailand from 2012 to 2019. **PeerJ**, p. 1-22, 2023.

THERNEAU, T. **A package for survival analysis in R**. R package version 3.2-13, 2021. Disponível em: <https://CRAN.R-project.org/package=survival/>. Acesso em: 26 jun. 2024

TKACZYK-WLIZŁO, A.; ŚMIECH, A.; KOWAL, K.; RÓŻAŃSKA, D.; ŚLASKA, B. Histopathological evaluation of canine mammary gland tumours: a study of 92 cases. **Veterinary Pathology**, v. 92, n. 2, p. 174-184, 2023.

VARNEY, D.; O'NEILL, D.; O'NEILL, M.; CHURCH, D.; STELL, A.; BECK, S.; SMALLEY, M. J.; BRODBELT, D. Epidemiology of mammary tumours in bitches under veterinary care in the UK in 2016. **Veterinary Record**, v. 193, n. 5, e3054, 2023.

VAZQUEZ, E.; LIPOVKA, Y.; CERVANTES-ARIAS, A.; GARIBAY-ESCOBAR, A.; HABY, M. M.; QUEIROGA, F. L.; VELAZQUEZ, C. Canine Mammary Cancer: State of the Art and Future Perspectives. **Animals**, v. 13, p. 3147, 2023.

VONDERHAAR, B. Prolactin involvement in breast cancer. **Endocrine Related Cancer**, v. 6, n. 3, p. 389-404, 1999.

WILEY, J. **Veterinary Surgical Oncology**. 1. ed. Chichester: John Wiley & Sons, 2012.

ZHENG, H. H.; DU, C. T.; YU, C.; ZHANG, Y. Z.; HUANG, R. L.; TANG, X. Y.; XIE, G. H. Epidemiological Investigation of Canine Mammary Tumors in Mainland China Between 2017 and 2021. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 9, 2022.