

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 973 NEOPLASIAS EPITELIAIS EM CÃES

Estela Vieira de Souza Silva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura

GOIÂNIA

2020

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o(a) autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

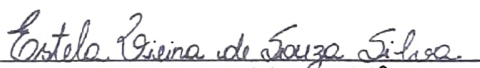
Nome completo do(a) autor(a): Estela Vieira de Souza Silva

Título do trabalho: Estudo Retrospectivo de 973 Neoplasias Epiteliais em Cães

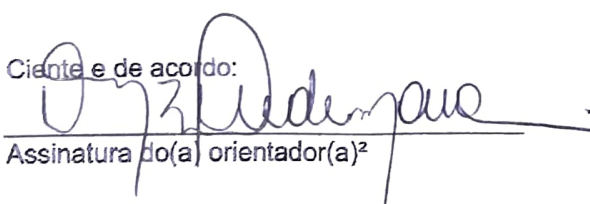
3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 30 / 03 / 2020

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à) autor(a) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

ESTELA VIEIRA DE SOUZA SILVA

ESTUDO RETROSPECTIVO DE 973 NEOPLASIAS EPITELIAIS EM CÃES

Dissertação apresentada para a obtenção do título de Mestre junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, nível Mestrado.

Área de Concentração:

Cirurgia, Patologia animal e Clínica médica - CiPAC

Linha de Pesquisa:

Patobiologia e morfofisiologia animal, experimental e comparada

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura - EVZ/UFG

Comitê de Orientação:

Prof.^a Dr.^a Marina Pacheco Miguel
Prof. Dr. Luiz Augusto Batista Brito

GOIÂNIA

2020

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

Silva, Estela Vieira de Souza
Estudo Retrospectivo de 973 Neoplasias Epiteliais em Cães
[manuscrito] / Estela Vieira de Souza Silva. - 2020.
vii, 32 f.

Orientador: Profa. Dra. Veridiana Moura, Maria Brianezi Dignani de ; co-orientadora Dra. Marina Miguel, Pacheco; co-orientador Dr. Luiz Brito, Augusto Batista .

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de Veterinária e Zootecnia (EVZ), Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Goiânia, 2020.

Bibliografia.

Inclui siglas, fotografias, abreviaturas, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Classificação histológica. 2. Tumores epiteliais. 3. Canino. 4. Pesquisa. I. Moura, Maria Brianezi Dignani de , Veridiana, orient. II. Título.

CDU 639.09



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Ata nº **542** da sessão de Defesa de Dissertação de **Estela Vieira de Souza Silva**, que confere o título de Mestre em **Ciência Animal**, na área de concentração em **Cirurgia, Patologia Animal e Clínica Médica**.

Aos **vinte e um dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte**, a partir das **14h00min**, na **sala 01 do setor de Pós-Graduação da EVZ/UFG**, realizou-se a sessão pública de Defesa de Dissertação intitulada **“Estudo retrospectivo de 973 neoplasias epiteliais em cães”**. Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, **Prof.ª Dr.ª Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura (EVZ/UFG)**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof.ª Dr.ª Regiani Nascimento Gagno Porto (EVZ/UFG)**, membro titular externo ao programa; **Prof.ª Dr.ª Mariana Batista Rodrigues Faleiro (FO/UFG)**, membro titular externo ao programa. Durante a arguição, os membros da banca **não fizeram** sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta, a fim de concluir o julgamento da Dissertação, sendo a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela **Prof.ª Dr.ª Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, aos vinte e um dias do mês de fevereiro de dois mil e vinte.

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA



Documento assinado eletronicamente por **Veridiana Maria Brianezi Dignani De Moura, Professora do Magistério Superior**, em 21/02/2020, às 15:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Regiani Nascimento Gagno Porto, Professora do Magistério Superior**, em 21/02/2020, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Batista Rodrigues Faleiro, Técnica de Laboratório**, em 21/02/2020, às 15:46, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1171461** e o código CRC **086A310F**.

Referência: Processo nº 23070.003325/2020-78

SEI nº 1171461

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	3
2.1. Neoplasias Epiteliais.....	3
2.1.1. Comportamento e nomenclatura das neoplasias epiteliais	4
2.2. Origem e desenvolvimento neoplásico	6
2.2.1. Mutações gênicas e alterações epigenéticas	6
2.2.2. Proliferação e crescimento neoplásico.....	8
2.2.3. Heterogeneidade neoplásica	10
2.2.4. Etapas do desenvolvimento neoplásico em células epiteliais.....	12
REFERÊNCIAS	13
CAPÍTULO 2 – NEOPLASIAS EPITELIAIS CANINAS: UM PERFIL DE 973 CASOS (2006-2018) EM GOIÂNIA, GOIÁS	16
Delineamento Experimental	19
Categorização dos dados	19
Análise Imunoistoquímica.....	20
RESULTADOS	21
DISCUSSÃO.....	26
CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS	28
CAPÍTULO 3- CONSIDERAÇÕES FINAIS	31

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

- FIGURA 1- Hallmarks of Cancer. Capacidades funcionais adquiridas pelas células neoplásicas que permitem seu desenvolvimento, proliferação e disseminação. Essas funções são adquiridas pelas diversas neoplasias através de mecanismos distintos que ocorrem múltiplas vezes durante o processo de tumorigênese. Instabilidade genômica e mutações, assim como a promoção inflamatória ocasionada no microambiente neoplásico são consideradas as duas características ativadoras das demais: sinalização proliferativa continuada, evasão dos supressores de crescimento, evasão dos mecanismos imunes de destruição, imortalidade replicativa, ativação de mecanismos de infiltração e metástase, indução da angiogênese, resistência à morte celular e reprogramação do metabolismo celular..... 5
- FIGURA 2- Etapas do desenvolvimento neoplásico. Células normais são iniciadas a partir de danos genéticos irreversíveis. Frente a agentes promotores, as células iniciadas replicam e dão origem a uma lesão pré-neoplásica ou a uma neoplasia benigna. Durante a progressão, subclones neoplásicos mais agressivos são selecionados, levando à transformação maligna..... 13

CAPÍTULO 2

- FIGURA 1- Fotomicrografia de neoplasia mamária em cão, SRD, fêmea, 13 anos. À análise imunoistoquímica as células neoplásicas apresentaram imunomarcagem para anti-pancitoqueratina (C11/sc-8018), evidenciada pela coloração acastanhada do citoplasma, confirmando a origem embriológica epitelial. IHQ, objetiva 20x..... 21
- FIGURA 2- Fotomicrografias das neoplasias de maior frequência no estudo retrospectivo das neoplasias epiteliais caninas no SPA-EVZ-UFG, no período de 2006-2018. A- Carcinoma em Tumor Misto. B- Carcinoma Complexo de Glândula Mamária. C- Carcinosarcoma. D- Tumor Misto Benigno. E- Carcinoma Sólido de Glândula Mamária. F- Carcinoma de Células Escamosas. G- Adenoma de Glândula Sebácea. H- Ameloblastoma. HE, objetiva 2,5x (D); objetiva 5x (A, B, E, G e H); objetiva 10x (C e F)..... 23

LISTA DE TABELAS**CAPÍTULO 2**

TABELA 1-	Diagnóstico histológico das neoplasias epiteliais mamárias em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018).....	22
TABELA 2-	Diagnóstico histológico das neoplasias epiteliais mamárias em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018).....	24
TABELA 3-	Diagnóstico histológico das neoplasias epiteliais mamárias em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018).....	25

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CCE	- carcinoma de células escamosas
CEUA	- Comitê de Ética no Uso de Animais
Cm	- centímetros
DAB	- diaminobenzidina
DNA	- ácido desoxirribonucleico
EVZ	- Escola de Veterinária e Zootecnia
FA	- frequência absoluta
GO	- Goiás
HE	- hematoxilina e eosina
IHQ	- imunohistoquímica
Kg	- quilogramas
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PCR	- reação em cadeia da polimerase
SPA	- Setor de Patologia Animal
SRD	- sem raça definida
UFG	- Universidade Federal de Goiás

RESUMO

Neoplasias acometem humanos e animais desde os tempos da Pré-História e, na atualidade, estão entre as enfermidades de maior impacto na saúde dessas espécies. Há séculos, estudiosos procuram desvendar o processo de oncogênese, buscando determinar fatores desencadeantes associados à doença, a fim de preveni-la e melhor combatê-la. Na espécie canina, dentre as neoplasias de maior ocorrência figuram aquelas de origem epitelial, as quais representam 50% dos tumores diagnosticados na espécie. Destes, a grande maioria apresenta comportamento maligno, comprometendo a qualidade de vida dos animais acometidos e, frequentemente, cursando com o óbito. Diante disso, este estudo retrospectivo teve por objetivo analisar o arquivo de dados do Setor de Patologia Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (SPA-EVZ-UFG), no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2018, selecionando os diagnósticos de neoplasias epiteliais em cães. Dessa forma, foram catalogados 973 casos, compreendendo 66 diagnósticos distintos, dos quais tumores malignos (73,8%) prevaleceram. Tumores nas glândulas mamárias obtiveram maior frequência (72,7%), seguidos dos cutâneos (20,5%) e demais regiões (6,8%). Cadelas representaram 85,9% dos animais, enquanto os machos 14,1%. Houve predominância de animais idosos (68,6%) e cães sem raça definida (SRD) (30,2%). Contudo, entre cães de raça definida, destacaram-se aqueles das raças Poodle (15,4%) e Dachshund (10,1%). Dentre os tumores mamários, carcinoma em tumor misto (14,9%), carcinoma complexo (12,6%), carcinossarcoma (11,9%), tumor misto benigno (9,8%) e carcinoma sólido (8,9%) foram os de maior representatividade. O carcinoma de células escamosas (CCE) (34,7%) e o adenoma de glândula sebácea (11,6%) se destacaram entre os tumores cutâneos, e o ameloblastoma (38,8%), por sua vez, apresentou maior frequência entre as demais neoplasias epiteliais. Em conclusão, neoplasias de glândula mamária e pele obtiveram maior representatividade entre os tumores epiteliais, com maior incidência daqueles de comportamento maligno, sendo os cães sem raça definida os mais acometidos.

Palavras-chave: classificação histológica, tumores epiteliais, canino, pesquisa.

ABSTRACT

Neoplasms have afflicted humans and animals since Prehistorical times and are now among the illness of major impact on the health of both species. For centuries, scholars have been trying to unravel the oncogenesis process seeking to determine the triggering factors associated to the disease in order to better fight it and prevent it. In the canine species, among the neoplasms of major occurrence are those of epithelial origin which represent 50% of all the diagnosed tumors of the specie. Of these tumors, the majority present aggressive behavior, compromising the life quality of the afflicted animals and, frequently, leading to death. Before that, this retrospective study aimed analyze the data files of Setor de Patologia Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (SPA-EVZ-UFG), in the period of January, 2006 to December, 2018, selecting all the epithelial neoplasm diagnoses in dogs. Thus, were cataloged 973 cases, comprehending 66 distinct diagnoses from which malignant tumors prevailed (73,8%). Tumors of the mammary gland obtained higher frequency (72,7%), followed by the cutaneous tumors (20,5%) and tumors in other regions (6,8%). Bitches represented 85,9% of all animals, while only 14,1% corresponded to males. There was prevalence of elderly animals (68,6%) and dogs without defined breed (30,2%). However, among the dogs with defined breed, the Poodle (15,4%) and the Dachshund (10,1%) highlighted. Among the mammary tumors the carcinoma in mixed tumor (14,9%), complex carcinoma (12,6%), carcinosarcoma (11,9%), benign mixed tumor (9,8%) and the solid carcinoma (8,9%) had major representativity. The squamous cell carcinoma (34,7%) and sebaceous adenoma (11,6%) featured between the cutaneous tumors, in its turn the ameloblastoma (38,8%) presented higher frequency among the other epithelial neoplasms observed. In conclusion, skin and mammary gland neoplasms obtained higher representativity between the epithelial tumors observed, with higher incidence of those with malignant behavior, being dogs without defined breed more afflicted.

Keywords: histological classification, epithelial tumors, canine, survey.

CAPÍTULO 1- CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, avanços nas ciências médicas culminaram no aumento da expectativa de vida do homem e dos animais domésticos. Concomitante a isso, diversas enfermidades associadas ao envelhecimento também despontaram, dentre as quais, as neoplasias que, atualmente, representam uma das principais causas de óbito em ambas as espécies¹. O impacto do câncer para a saúde humana e animal redobrou os esforços da comunidade científica na busca de melhor compreender sua origem e desenvolvimento, visando formas de prevenção e combate mais eficientes^{2,3}.

Apesar do recente destaque, enfermidades neoplásicas possuem origem tão remota quanto os primórdios da humanidade. Ao longo da História, há relatos da ocorrência de tumores em seres humanos e animais. As primeiras descrições acerca da doença em ambas as espécies ocorreram no Egito e datam de 1.600 a.C⁴. Em seres humanos, as mais antigas evidências de lesões atualmente conhecidas como neoplásicas datam de 8.000 a.C, sendo encontradas em fragmentos de esqueletos fossilizados^{4,5}. O mais antigo relato neoplásico foi descoberto em manuscritos egípcios que datam de 3.000 a.C., o qual descreve a retirada de oito casos de lesões mamárias ulceradas para as quais o autor afirmava não haver tratamento⁶.

Em 2003, o grupo de pesquisa do radiologista Bruce Rothschild avaliou mais de dez mil vértebras de dinossauros em busca de lesões neoplásicas. A equipe encontrou 29 lesões em ossos de 97 indivíduos que viveram no período Cretáceo, mais de 70 milhões de anos atrás⁷. Evidências de tumores ósseos, assim como metástases de neoplasias vasculares foram confirmadas^{7,8}. Recentemente, o mesmo grupo confirmou a ocorrência do primeiro caso de Ameloblastoma, neoplasia benigna oriunda do epitélio odontogênico, na mandíbula de um dinossauro também do período Cretáceo⁹.

Nesse contexto, neoplasias são enfermidades passíveis de acometer qualquer organismo multicelular, sendo os mecanismos relacionados a sua origem estudados há séculos¹⁰⁻¹³. Progressos consideráveis para a melhor compreensão da oncogênese, processo pelo qual uma neoplasia se desenvolve, vêm sendo alcançados com os avanços da Ciência e do desenvolvimento de ferramentas que possibilitam análises detalhadas das células neoplásicas e dos princípios que culminam em sua proliferação^{10,14}.

Em geral, as neoplasias são caracterizadas pela replicação descontrolada e contínua de células atípicas^{10,15}. Em 2011, Hanahan e Weinberg¹⁵, definiram

características comuns ligadas ao processo de evolução neoplásica, denominando-os *Hallmarks of Cancer*, “os marcos do câncer”. Segundo os autores, são propriedades observadas nas células neoplásicas em geral: sinalização proliferativa continuada, evasão aos supressores de crescimento, resistência à morte celular, desenvolvimento de imortalidade replicativa, indução da angiogênese, ativação de mecanismos de infiltração e metástase, reprogramação do metabolismo celular e evasão do sistema imune¹⁵⁻¹⁷

É conhecida, atualmente, uma variedade significativa de tipos neoplásicos, dentre os quais grande parte é de origem epitelial¹⁴, o que talvez possa ser explicado pela versatilidade dessas células, sua difusão pelos diversos tecidos do organismo e sua alta taxa de renovação celular¹⁸. Os diferentes tumores de origem epitelial apresentam características comportamentais variáveis entre si. A maioria, no entanto, possui sequência evolutiva similar, sendo, por isso, considerados modelos explicativos ao desenvolvimento neoplásico em geral^{10,14}.

Na espécie canina, aproximadamente 50% das neoplasias possuem origem epitelial, sendo a maioria oriunda dos tecidos cutâneo e mamário¹⁰. Neoplasias mamárias são os tumores de maior incidência em cadelas não castradas, correspondendo de 50-70% de todas as lesões neoplásicas nessa população^{5,19}. Apesar de fundamentais ao normal desenvolvimento e maturação do tecido mamário, sabe-se que os hormônios ovarianos desempenham papel essencial na oncogênese mamária, atuando sobre as células epiteliais que constituem esses tecidos. Estrógenos e progestágenos induzem a proliferação do epitélio que constitui os ductos mamários, contribuindo com uma série de alterações moleculares que, eventualmente, podem culminar em alterações genéticas e epigenéticas e, assim, desencadear o desenvolvimento neoplásico⁵.

Frente à sua importância, o processo de origem e desenvolvimento das neoplasias epiteliais é abordado no capítulo 1 desta dissertação de forma sistemática, ressaltando termos e conceitos importantes à compreensão dos mecanismos envolvidos em sua gênese. Ressalte-se que apesar dos princípios básicos comuns a qualquer processo neoplásico, diante da constante dinâmica genética e epigenética associada às neoplasias, há diferenças relevantes quanto ao desenvolvimento entre os tipos tumorais e até mesmo em um único tumor.

Este trabalho teve por objetivo a realização de um estudo retrospectivo das neoplasias epiteliais caninas diagnosticadas no SPA/EVZ/UFG no período de 2006 a 2018, visando a coleta de informações epidemiológicas acerca dessas neoplasias na população canina atendida pelo respectivo serviço.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Neoplasias Epiteliais

Os diferentes tecidos saudáveis do organismo são compostos por células bem diferenciadas que possuem características morfológicas específicas. Isso não ocorre nos tecidos neoplásicos, os quais se tornam indiferenciados em múltiplos níveis^{10,11,20}. Enfermidades provenientes de alterações genômicas, as neoplasias, do grego “novo crescimento”, são consequentes de danos cumulativos ao material genético celular. Danos estes que resultam na desestruturação dos componentes do DNA e ocorrência de mutações gênicas diversas, o que leva a alterações no metabolismo e função celular, e aquisição de características histomorfológicas dissonantes do tecido de origem^{12,21,22}.

As alterações do componente genético conferem à célula neoplásica e à sua progênie a capacidade de evasão do sistema imune do hospedeiro, não mais respondendo aos mecanismos de controle de crescimento celular, culminando em proliferação descontrolada e, por conseguinte, em neoplasia^{11,20}.

Neoplasias epiteliais, assim como o termo informa, são aquelas oriundas das células epiteliais constantes no organismo¹⁰. Derivadas dos três folhetos germinativos (endoderma, mesoderma e ectoderma), as células epiteliais estão distribuídas por praticamente todos os tecidos, seja revestindo órgãos e cavidades ou constituindo estruturas glandulares. Portanto, podem dar origem a uma variedade de tumores^{18,23,24}.

Em cães, tumores cutâneos podem se desenvolver a partir das camadas epiteliais que constituem a pele, a exemplo dos papilomas e carcinomas de células escamosas, assim como a partir das estruturas anexas deste tecido, as quais também possuem uma variedade de células epiteliais. Neoplasias provenientes de folículos pilosos, como tricoepiteliomas e tricoblastomas, ou originárias de estruturas glandulares, como adenomas sebáceos e carcinomas de glândula hepatóide, representam alguns dos mais frequentes diagnósticos neoplásicos em cães¹³.

Tecidos epiteliais são altamente dinâmicos, pois suas células possuem sobrevida relativamente curta em comparação a outros tipos celulares, sendo necessária constante renovação a partir da atividade mitótica. Essa taxa de renovação celular varia de acordo com o tecido, podendo ser rápida, como no intestino, onde todo o epitélio é substituído em uma semana; ou lenta, como no pâncreas, onde a completa renovação ocorre em aproximadamente dois meses. Em estruturas compostas por epitélio de revestimento estratificado e pseudoestratificado, como epiderme, brônquios e bexiga, a

proliferação celular ocorre a partir da camada basal, próximo à lâmina própria, onde se localizam as células-tronco desses tecidos, células estas que também desempenham importante papel no desenvolvimento de inúmeras neoplasias^{1,18,25,26}.

Na espécie humana, células-tronco maduras podem ser encontradas no bulbo do folículo capilar, em regiões interfoliculares da superfície da epiderme e nas glândulas sebáceas. De fato, essas células estão relacionadas à oncogêneses de diversos tumores que ocorrem em humanos^{27,28}. Na espécie canina, células-tronco também foram confirmadas na epiderme e folículos pilosos e estudos imunoistoquímicos envolvendo a expressão de marcadores para essas sugerem sua atuação na oncogênese de tumores como tricoblastomas, tricolemomas e tricoepiteliomas^{27,29,30}.

Diante da necessidade contínua de renovação das células epiteliais, é natural que, ao longo da vida, uma quantidade significativa de mutações seja acumulada no material genético dessas células, mutações estas que podem ou não dar origem a fenótipos neoplásicos²⁵.

2.1.1. Comportamento e nomenclatura das neoplasias epiteliais

Assim como a maioria das neoplasias, as epiteliais podem apresentar comportamento biológico benigno ou maligno, a depender do grau de diferenciação e potencial de agressividade das células que as compõem³. São classificados como benignos tumores que apresentam células bem diferenciadas, que se assemelham àquelas do tecido de origem. É comum que essas neoplasias apresentem pouca ou nenhuma invasão tecidual e que não produzam focos de metástase, respondendo bem aos tratamentos antineoplásicos e raramente ocasionando a morte do hospedeiro^{11,13,23}.

Por outro lado, tumores classificados como malignos, também reconhecidos a partir do termo câncer, são pouco diferenciados e, em certos casos, a determinação de sua origem é possível apenas a partir de técnicas diagnósticas específicas, como a imunoistoquímica (IHQ) e reação em cadeia da polimerase (PCR). Devido à alta capacidade infiltrativa e metastática, as neoplasias malignas quando não tratadas frequentemente ocasionam a morte do hospedeiro^{10,13}.

Apesar das neoplasias apresentarem padrões evolutivos únicos quando comparadas entre si, o estudo do desenvolvimento de tumores malignos possibilitou delinear características comuns ligadas a evolução e que têm por objetivo facilitar a compreensão do processo de carcinogênese. Em conjunto, essas características foram denominadas *Hallmarks of Cancer*, traduzido livremente como “marcos do câncer”

(Figura 1) e dentre as quais se encontram a constante instabilidade genômica e os elementos inflamatórios que ocorrem nos tumores^{15,17}

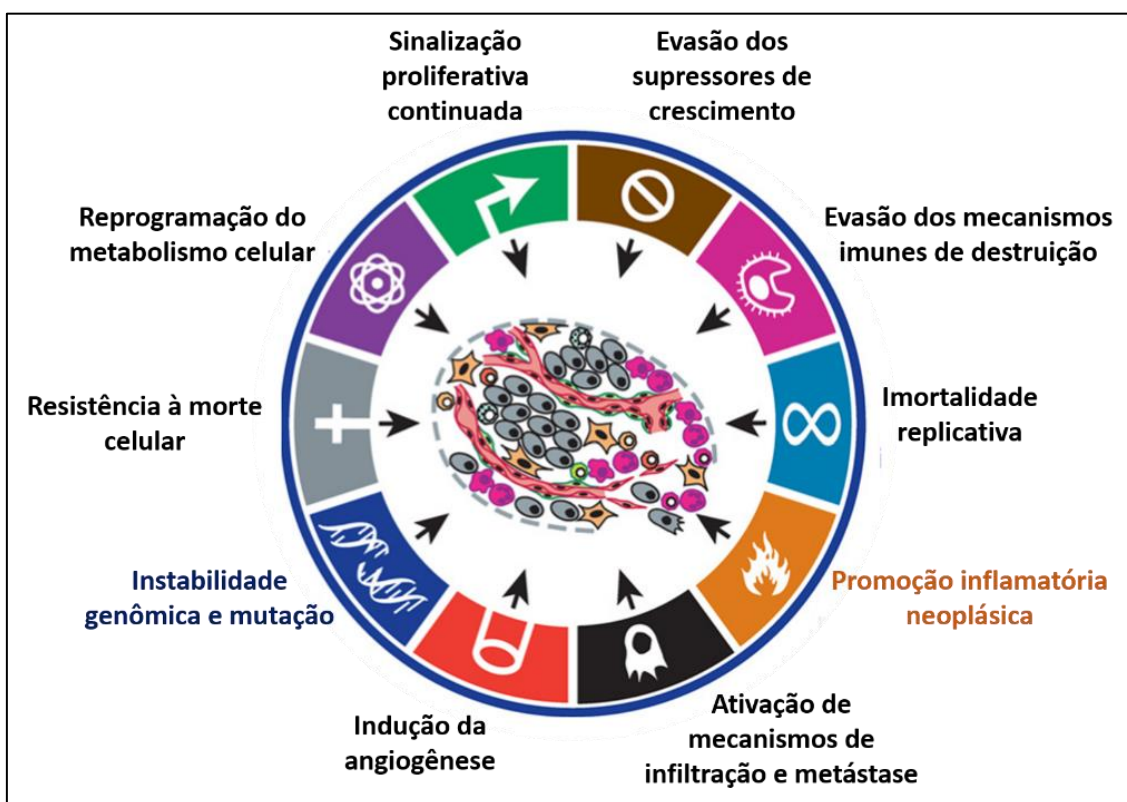


FIGURA 1- *Hallmarks of Cancer*. Capacidades funcionais adquiridas pelas células neoplásicas que permitem seu desenvolvimento, proliferação e disseminação. Essas funções são adquiridas pelas diversas neoplasias através de mecanismos distintos que ocorrem múltiplas vezes durante o processo de tumorigênese. Instabilidade genômica e mutações, assim como a promoção inflamatória ocasionada no microambiente neoplásico são consideradas as duas características ativadoras das demais: sinalização proliferativa continuada, evasão dos supressores de crescimento, evasão dos mecanismos imunes de destruição, imortalidade replicativa, ativação de mecanismos de infiltração e metástase, indução da angiogênese, resistência à morte celular e reprogramação do metabolismo celular. Fonte: Adaptado de Hanahan e Weinberg¹⁵.

A nomenclatura de neoplasias epiteliais benignas e malignas segue o padrão da adição de prefixos ou adjetivos que têm por objetivo descrever o aspecto histomorfológico do tecido observado. Tumores epiteliais benignos originários de epitélios glandulares, por exemplo, são denominados adenomas, sendo o termo também aplicado a neoplasias não glandulares, mas que se assemelham ao tecido glandular, como o adenoma renal. Tumores benignos que se projetam da superfície epitelial são chamados papilomas e aqueles projetados de superfícies mucosas pólipos^{2,13}.

Neoplasias epiteliais malignas são denominadas carcinomas, podendo o termo ser modificado para indicar o órgão ou tecido de origem, como carcinoma de células escamosas, neste caso, originário do epitélio escamoso. O prefixo adeno- é adicionado a neoplasias malignas de padrão glandular, como no caso dos adenocarcinomas. Ressalte-se ainda que modificações da nomenclatura neoplásica estão sempre em discussão e adaptação frente a novas descobertas e estabelecimento de novos sistemas de classificação¹⁰.

2.2. Origem e desenvolvimento neoplásico

2.2.1. Mutações gênicas e alterações epigenéticas

As células epiteliais possuem alta taxa de renovação, o que naturalmente resulta no acúmulo de mutações gênicas. No processo de replicação do DNA, é estimada uma taxa de erro entre 10^{-10} a 10^{-9} por nucleotídeo, por célula, por divisão, o que, ao contrário do suposto, não reflete falha biológica, mas necessidade na evolução de qualquer ser vivo. Ao longo do processo evolutivo, intrincados mecanismos foram desenvolvidos na tentativa de minimizar mutações gênicas. No entanto, de certa forma, esses mecanismos contribuíram para o desenvolvimento dos mais letais tipos neoplásicos, pois uma vez que uma célula adquire capacidade de evadir tão complexa engenharia, dificilmente será eliminada do organismo por meios naturais^{14,32}.

De acordo com Holly²⁵ et al, 90% das neoplasias diagnosticadas em humanos são de origem epitelial, das quais a maioria tem origem na taxa de mutação celular normal do organismo^{16,25,33}. Contudo, para grande parte desses tumores ainda não há a determinação exata da quantidade de mutações necessárias à produção de uma célula neoplásica, ou da variedade e taxa mutacional entre os tipos tumorais³².

Grande número de células mutantes se acumula no organismo ao longo da vida. Ainda assim, apenas uma minoria das mutações adquiridas possui algum impacto no processo de desenvolvimento neoplásico^{10,12,13}. Dentre as mutações possíveis, há aquelas necessárias ao aperfeiçoamento do metabolismo celular, capazes de melhorar o índice proliferativo e aumentar a sobrevida; as mutações neutras, que não são expressas pelas células; as mutações deletérias, que podem resultar em morte e envelhecimento celular precoce; e mutações *driver* ou condutoras, que contribuem à expansão clonal e tornam as células incapazes de responder aos mecanismos de controle da proliferação celular, conferindo-as a capacidade de infiltração e disseminação pelo organismo^{25,32}.

Apesar de primordial ao desenvolvimento neoplásico, mutações gênicas isoladamente não são suficientes para dar continuidade à doença. Elementos diversos que compõem o ecossistema tecidual do indivíduo, assim como o ambiente, desempenham papel decisivo no desenvolvimento e progressão da neoplasia^{12,25,32}. Estímulos externos de origem biológica, física e química também atuam como agentes neoplásicos iniciantes e exercem influência direta no desenvolvimento tumoral³³⁻³⁵.

Dentre as diversas injúrias capazes de desencadear o desenvolvimento neoplásico, o componente epigenético é essencial e possui influência direta na manifestação tumoral. Esse componente, ao contrário das alterações gênicas, que são capazes de modificar a estrutura física do DNA, diz respeito a alterações reversíveis, não genéticas, que são adquiridas ao longo vida e que promovem sutis mudanças químicas no DNA e proteínas que o envolvem. Essas mudanças são capazes de influenciar a expressão ou inibição de certos genes, de modo que células com a mesma informação gênica expressam diferentes características e funções³⁵⁻³⁷.

Nos cromossomos há diversas marcas epigenéticas que, de acordo com sua disposição, atuarão de modo a ativar ou silenciar um gene³⁵. A metilação do DNA é um dos principais fatores epigenéticos envolvidos na regulação dos mecanismos celulares normais, como a expressão gênica, inativação cromossômica, silenciamento de retrovírus e elementos de transposição presentes no DNA, influenciando também na organização da cromatina. O processo de metilação diz respeito à adição de um grupo metil em uma citosina e, para isso, uma série de proteínas especializadas são envolvidas^{36,37}. Assim, qualquer alteração capaz de interferir no processo de metilação natural pode contribuir para o desenvolvimento de uma célula neoplásica. Hipermetilação de genes promotores, hipometilação genômica e mutação de dinucleotídeos CpG, essenciais ao processo, são as principais alterações epigenéticas relatadas em células neoplásicas³⁶.

Nas células normais, a maioria das ilhas de CpG não são metiladas, permitindo a transcrição de genes a essas associadas. Em células neoplásicas, a hipermetilação dessas ilhas resulta na perda da expressão de genes diversos, muitos dos quais responsáveis pela regulação do ciclo celular, reparo do DNA e promoção da apoptose, favorecendo a proliferação desenfreada de células com danos gênicos diversos³⁷. Já a hipometilação genômica, caracterizada pela acentuada redução do processo de metilação do DNA, é um dos principais defeitos encontrados em carcinomas prostáticos e hepatocelulares³⁶⁻³⁸. Além disso, estudos indicam que a

hipometilação promove ativação de oncogenes associados à progressão neoplásica. Assim, a origem de uma população celular neoplásica provém da combinação de mutações gênicas e mecanismos epigenéticos indesejáveis ao organismo^{10,36,38}.

2.2.2. Proliferação e crescimento neoplásico

Frente às necessidades orgânicas, como reparação ou reposição tecidual, são ativados fatores de crescimento capazes de combinar receptores celulares específicos, promover cascatas de sinalização intracelular e desencadear a proliferação das células desejadas. Esse processo é firmemente controlado e regulado, visando a homeostase do indivíduo. Todavia, isso não ocorre nas neoplasias, onde o processo proliferativo das células alteradas torna-se persistente e incontrolável^{10,32}.

A proliferação e a maturação celular são controladas por genes denominados proto-oncogenes. Quando esses genes ou as proteínas resultantes de sua expressão sofrem alteração estrutural ou mutação, perdem a capacidade do controle proliferativo e podem mediar a transformação neoplásica, sendo então denominados oncogenes. Centenas de oncogenes são conhecidos atualmente. No entanto, apenas proteínas codificadas por um oncogene são capazes de promover a transformação neoplásica de uma célula, sendo essas conhecidas como oncoproteínas^{16,32}.

De acordo com a função da oncoproteína produzida, os oncogenes são classificados em fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, tradutores de sinalização intracelular, proteínas nucleares reguladoras e ciclinas. Quando ativadas, as oncoproteínas desregulam de maneiras diversas o metabolismo celular e, a partir disso, podem desencadear o processo oncogênico³². A exemplo, as ciclinas, quando anormalmente expressas, são comprovadamente associadas ao desenvolvimento de carcinomas mamários e neoplasias de células basais em cães e gatos¹⁰.

A maioria das células com alguma mutação é eliminada do organismo durante a regulação do ciclo celular, através de potentes sinalizações inibitórias de crescimento promovidas por genes nomeados supressores tumorais ou inibitórios de crescimento tumoral. Quando, por alguma razão, esses genes são inativados, ocorre perda do controle do crescimento celular, de modo que as células adquirem potencial proliferativo ilimitado. Diversas neoplasias hereditárias em humanos e animais ocorrem pela inativação de genes supressores tumorais, a exemplo dos carcinomas renais^{32,39}.

O ciclo celular, um conjunto de etapas que culmina na proliferação das células, é composto pelas fases G1 (pré-síntese), S (síntese de DNA), G2 (pré-mitose) e

M (mitose). Ao finalizar a etapa da mitose, as células podem reiniciar no ciclo ou se manter na fase G0 ou de quiescência, onde paralisam o crescimento por tempo ilimitado. Em tecidos maduros, grande parte das células encontra-se em G0, retornando à proliferação somente sob estímulos específicos. A expressão de genes supressores tumorais, ao promover a interrupção do ciclo, visa reparar lesões no material genético e bloquear replicações incontroláveis e, por isso, possui importante papel na regulação do ciclo celular e prevenção do desenvolvimento neoplásico. Por não mais expressar genes supressórios funcionais, como o P53, a maioria das células neoplásicas não responde aos estímulos de entrada ou permanência na fase G0, avançando descontrolada e ininterruptamente no ciclo celular, o que leva ainda ao acúmulo de danos potencialmente mutagênicos no DNA e, conseqüentemente, a evolução da neoplasia^{32,39}.

Estima-se que um tumor seja clinicamente detectável quando passa a conter, pelo menos, 10⁹ células em sua estrutura, o que mede aproximadamente um cm de diâmetro. O período anterior à aquisição dessa proporção tumoral é denominado período latente. Para que o tamanho neoplásico mencionado seja alcançado é necessário que a célula primordial neoplásica se replique aproximadamente trinta vezes e que toda a progênie gerada seja capaz de se multiplicar, processo este que pode levar anos^{11,25}. De outra parte, no momento em que a neoplasia apresenta tamanho mínimo detectável, o crescimento torna-se acelerado, uma vez que apenas dez ciclos de replicação serão necessários para que o tumor adquira medida próxima a 1 kg. Contudo, essa estimativa pode variar consideravelmente de um tipo neoplásico a outro, tendo em vista o potencial proliferativo e a taxa de morte da população celular tumoral¹⁰.

Células não neoplásicas têm seu crescimento controlado por fatores solúveis no meio em que se encontram, fatores estes hormonais, estimulantes ou inibitórios, capazes de manter a comunicação intercelular e a homeostase do organismo. Células neoplásicas, entretanto, tornam-se refratárias tanto à ação dos fatores estimulantes quanto inibitórios de crescimento, desenvolvem seu próprio sistema proliferativo e se multiplicam independente do estímulo enviado e das necessidades do organismo^{10,24}.

Estímulos proliferativos externos e internos das células neoplásicas podem ser sinalizados de, pelo menos, quatro formas distintas, incluindo estimulação autócrina excessiva de fatores de crescimento pelas próprias células tumorais; estimulação parácrina induzida por fatores de crescimento secretados por células estromais do microambiente neoplásico; resposta excessiva aos níveis basais de hormônios proliferativos devido ao aumento de receptores dessas substâncias ou perda de

receptores inibitórios; e ligação independente de receptores ativadores em consequência de mutações. Esses mecanismos são frequentes durante o desenvolvimento e a progressão de qualquer neoplasia. Carcinomas mamários em cadelas, por exemplo, apresentam redução ou ausência de receptores de estrógeno e progesterona quando comparados a adenomas. Esses receptores estão diretamente envolvidos nos eventos de proliferação das células mamárias, mas, considerando o contexto do microambiente tumoral, mesmo com menor número de receptores, carcinomas tendem a evoluir de forma mais agressiva que os adenomas¹³.

É esperado que o processo de apoptose ou morte celular programada ocorra em qualquer célula do organismo frente a danos ao DNA, desregulação dos mecanismos proliferativos, aumento do estresse celular ou mesmo desbalanceamento metabólico. Todavia, as células neoplásicas possuem alterações ou desenvolvem mecanismos capazes de torná-las refratárias aos estímulos apoptóticos, o que aumenta de forma significativa a taxa de crescimento neoplásico^{22,40,41}.

A apoptose em tecidos saudáveis pode ser induzida por duas vias, uma extrínseca, promovida a partir da sinalização de células do sistema imune, e outra intrínseca, induzida por cascatas de sinais intracelulares em decorrência de danos genéticos ou mitocondriais. No processo de oncogênese, alterações na via intrínseca do processo de apoptose são as mais frequentes. Ainda, alterações em proteínas gênicas como p53 e bcl-2 são frequentemente relatadas nos diferentes tipos neoplásicos. A redução na expressão da p53, por exemplo, impossibilita a detecção de anomalias no DNA e, como consequência, a sinalização à apoptose; enquanto o aumento na expressão da bcl-2 promove supressão da apoptose através de estímulo a ligações proteicas, como detectado em grande número de carcinomas cutâneos¹³.

2.2.3. Heterogeneidade neoplásica

Oriundas da expansão clonal, em sua fase inicial todas as células que compõem a massa neoplásica são idênticas. Contudo, com o passar do tempo, alterações genéticas e epigenéticas aumentam de forma significativa a heterogeneidade tumoral, o que contribui para a progressão neoplásica, processo pelo qual as células tumorais podem adquirir cada vez mais características de malignidade. Nesse âmbito, a partir da replicação celular é gerado crescente número de subclones agressivos, que apresentam maior potencial infiltrativo e metastático, e menor resposta aos tratamentos^{11,25,42,43}.

A heterogeneidade entre os diferentes tipos neoplásicos, entre a neoplasia primária e seus focos de metástase, e em uma única massa, pode ser extremamente variável, demandando longos períodos para se desenvolver. Estudos em pacientes humanos com câncer colorretal indicam que o processo de transição de um adenoma a um carcinoma pode levar de dez a 20 anos, período no qual a heterogeneidade neoplásica adquire significativo aumento. Essas pesquisas evidenciam também que pacientes com neoplasias epiteliais possuem de dezenas a centenas de “subgenomas” neoplásicos e que o genoma identificado em uma biopsia inicial pode não ser aquele que representará uma ameaça a sua vida³².

Levando em consideração que organismos complexos, formados por bilhões de células que apresentam diversas propriedades e funções, são originários de um único genótipo, não há razões para acreditar que o mesmo processo não ocorra em células neoplásicas. Naturalmente, um único genótipo é capaz de dar origem a uma variedade de fenótipos. Células epiteliais neoplásicas de tumores mamários apresentam sutis diferenças fenotípicas quando comparadas a células mamárias não neoplásicas, não sendo fundamental a existência de mutações gênicas envolvidas no processo^{32,44}.

A heterogeneidade intratumoral pode ser ainda consequente a alterações e adaptações epigenéticas capazes, por exemplo, de inativar genes supressores tumorais⁵. Ressalte-se que as alterações epigenéticas podem ser reversíveis, hereditárias e consequentes de exposição a agentes ou meios^{15,44}. Outra possível explicação às diferenças fenotípicas entre células da mesma neoplasia provém das células-tronco preservadas nos tecidos maduros e seu processo de diferenciação. Teorias atuais acerca da origem do câncer sugerem a existência de células neoplásicas com propriedades de células-tronco, como capacidade de divisão assimétrica e auto-renovação^{32,41}.

Diante de sua flexibilidade e intrincados mecanismos de desenvolvimento, dos quais grande parte ainda pouco elucidada, a heterogeneidade tumoral representa significativo desafio à conduta terapêutica de pacientes portadores de doença neoplásica. Mesmo diante de um tratamento efetivo em eliminar a maioria das células neoplásicas, ainda é possível a manutenção de um subclone resistente e capaz de voltar a proliferar, culminando em recidiva da neoplasia de forma ainda mais agressiva³².

2.2.4. Etapas do desenvolvimento neoplásico em células epiteliais

A evolução neoplásica ou carcinogênese ocorre de forma gradual e pode ser dividida em etapas. Os carcinomas são amplamente utilizados como modelo para o estudo detalhado do passo a passo da evolução tumoral por demonstrar, em sua maioria, desenvolvimento ordenado e previsível. Em geral, esse processo é dividido em três etapas, incluindo iniciação, promoção e progressão neoplásica^{13,34,35,41}.

Na fase de iniciação ocorrem modificações genéticas irreversíveis em células normais por agentes iniciadores, frequentemente referidos como carcinógenos, capazes de danificar o DNA. Contudo, a indução isolada de mutação não é suficiente para desencadear o processo neoplásico, sendo necessária a replicação do material genético lesado durante a proliferação celular. Portanto, é preciso, no mínimo, uma rodada de replicação celular para fixar uma mutação com potencial neoplásico no material genético de uma célula. O fato de haver células iniciadas não necessariamente implica no desenvolvimento neoplásico, já que estas podem permanecer quiescentes por anos ou durante toda a vida de seu hospedeiro. Contudo, essas células possuem vantagens proliferativas em relação àquelas não iniciadas, as quais incluem desde mecanismos de evasão da apoptose a promotores de crescimento independentes⁴¹.

A fase de promoção se refere à multiplicação das células iniciadas por meio de estímulos seletivos denominados agentes promotores que, em geral, não são mutagênicos, mas capazes de alterar o microambiente tecidual de modo a torná-lo propício ao desenvolvimento das células iniciadas. Durante a promoção de neoplasias epiteliais como papilomas ou adenomas, o tumor resultante desse processo possui comportamento benigno, pouco agressivo. Nesses casos, é possível que os efeitos dos estímulos promotores sejam reversíveis se removidos ou neutralizados os agentes promotores, de modo que, em sua ausência, pode ocorrer regressão da neoplasia^{32,35}.

Na fase de progressão neoplásica ocorre aumento da agressividade tumoral e, por vezes, conseqüente conversão de uma neoplasia benigna a maligna com alto potencial metastático. Ainda pouco elucidado, o processo de progressão é irreversível, conseqüente da instabilidade genômica neoplásica e sua heterogeneidade, sendo comum a manutenção e proliferação de células com maior potencial maligno^{24,41,45}.

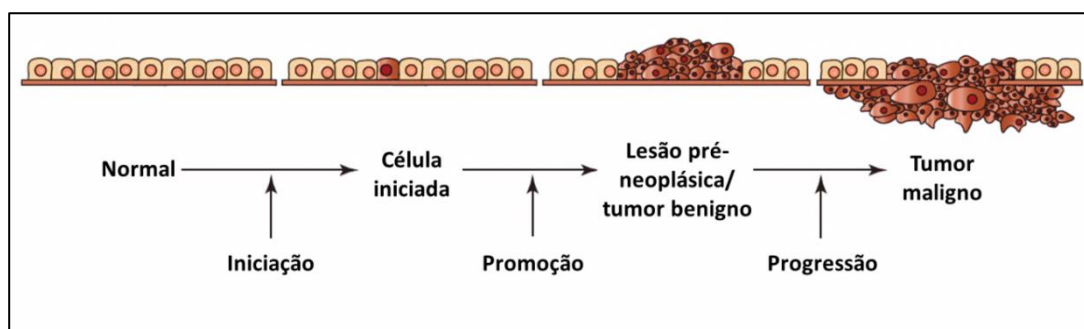


FIGURA 2- Prováveis etapas do desenvolvimento neoplásico. Células normais são iniciadas a partir de danos genéticos irreversíveis. Frente a agentes promotores, as células iniciadas replicam e dão origem a uma lesão pré-neoplásica ou a uma neoplasia benigna. Durante a progressão, subclones neoplásicos mais agressivos são selecionados, levando à transformação maligna.

Fonte: Adaptado de Zachary¹¹.

REFERÊNCIAS

1. Pang LY, Argyle DJ. The evolving cancer stem cell paradigm: Implications in veterinary oncology. *Vet J.* 2019];205(2):154–60. DOI: S1090023314005279
2. Albuquerque TAF, Drummond do Val L, Doherty A, de Magalhães JP. From humans to hydra: patterns of cancer across the tree of life: Cancer across the tree of life. *Biol Ver.* 2018. 93(3):1715–34. DOI: 10.1111/brv.12415
3. O'Brien DJ, Kaneene JB, Getis A, Lloyd JW, Swanson GM, Leader RW. Spatial and temporal comparison of selected cancers in dogs and humans, Michigan, USA, 1964–1994. *Prev Vet Med.* 2000;47(3):187–204. DOI: S0167587700001689
4. A SHORT HISTORY OF ANIMAL CANCER. [citado em 11 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.csuanimalcancercenter.org/135/history-of-animal-cancer>
5. Withrow SJ, Page R, Vail DM. Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 6ed. Maryland Heights: Saunders; 2019.768p.
6. Early History of Cancer - American Cancer Society [citado 11 de novembro de 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>
7. Rothschild BM, Tanke DH, Helbling M, Martin LD. Epidemiologic study of tumors in dinosaurs. *Nature.* 2003;90(11):495–500.
8. Whitfield J. Dinosaurs got cancer. *Nature.* 2003. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/news031020-2>
9. Dumbravă MD, Rothschild BM, Weishampel DB, Csiki-Sava Z, Andrei RA, Acheson KA, et al. A dinosaurian facial deformity and the first occurrence of ameloblastoma in the fossil record. *Sci Rep.* 2016;6. DOI: PMC4932493/
10. Meuten DJ. Tumors in Domestic Animals. Wiley; 2016.
11. Zachary JF. Bases da patologia em veterinária. Edição: 6ed. Guanabara Koogan; 2018. 1394p.
12. Morris J, Dobson J. Small Animal Oncology. London, UK ; Wiley-Blackwell; 2001. 304 p.
13. Klopffleisch R, organizador. Veterinary Oncology: A Short Textbook. 2016. Springer; 2016. 316 p.

14. Holly JMP, Zeng L, Perks CM. Epithelial cancers in the post-genomic era: should we reconsider our life style? *Cancer Metastasis Rev.* 2013; 32(3-4):673-705. DOI: 10.1007/s10555-013-9445-5.
15. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74. DOI: S0092867411001279
16. Horne SD, Pollick SA, Heng HHQ. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer: Hallmarks of cancer. *Int J Cancer.* 2015;136(9):2012–21. DOI: 0.1002/ijc.29031
17. Hanahan D, Weinberg RA. Biological hallmarks of cancer. *Holland-Frei Cancer Medicine*2017;10(9). DOI:10.1002/9781119000822.hfcm002.
18. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica - Texto & Atlas: Texto e Atlas.* 13ed. Guanabara Koogan; 2017.
19. Rybicka A, Król M. Identification and characterization of cancer stem cells in canine mammary tumors. *Acta Vet Scand.* 2016;58(1):86. DOI: 10.1186/s13028-016-0268-6
20. Sebastian C. Tracking Down the Origin of Cancer: Metabolic Reprogramming as a Driver of Stemness and Tumorigenesis. *Crit Rev Oncog.* 2014;19(5):363–82.
21. Klopfenstein M, Howard J, Rossetti M, Geissbuhler U. Life expectancy and causes of death in Bernese mountain dogs in Switzerland. *BMC Vet Res.* 2016. 12(1):153. DOI:10.1186/s12917-016-0782.
22. Lever E, Sheer D. The role of nuclear organization in cancer. *J Pathol.* 2009. DOI: 10.1002/path.2651
23. Fantinato E, Milani L, Sironi G. Sox9 expression in canine epithelial skin tumors. *Eur J Histochem.* 2015;59(3).
24. Wang ZA, Mitrofanova A, Bergren SK, Abate-Shen C, Cardiff RD, Califano A, et al. Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity. *Nat Cell Biol.* 2013;15(3):274–83.
25. Holly JMP, Zeng L, Perks CM. Epithelial cancers in the post-genomic era: should we reconsider our lifestyle? *Cancer Metastasis Ver.* 2013;32(3–4):673–705. DOI:10.1007/s10555-013-9445-5
26. Martin MT, Vulin A, Hendry JH. Human epidermal stem cells: Role in adverse skin reactions and carcinogenesis from radiation. *Mutat Res Mutat Res.* 2016;770:349–68. DOI:S1383574216300977
27. Brachelente C, Porcellato I, Sforma M, Lepri E, Mechelli L, Bongiovanni L. The contribution of stem cells to epidermal and hair follicle tumours in the dog: Stem cells in epidermal/follicular tumours. *Vet Dermatol.* 2013;24(1):188-e41. DOI: 0.1111/j.1365-3164.2012.01101.x
28. Wiener DJ, Doherr MG, Müller EJ, Welle MM. Spatial Distribution of Stem Cell-Like Keratinocytes in Dissected Compound Hair Follicles of the Dog. Ambrósio CE, organizador. *PLOS ONE.* 2016;11(1):e0146937. DOI: 10.1371/journal.pone.0146937
29. Kobayashi T, Shimizu A, Nishifuji K, Amagai M, Iwasaki T, Ohyama M. Canine hair-follicle keratinocytes enriched with bulge cells have the highly proliferative characteristic of stem cells: Highly proliferative canine bulge cells. *Vet Dermatol.* 2009;20(5–6):338–46. DOI:10.1111/j.1365-3164.2009.00815.x
30. Kobayashi T, Iwasaki T, Amagai M, Ohyama M. Canine Follicle Stem Cell Candidates Reside in the Bulge and Share Characteristic Features with Human Bulge Cells. *J Invest Dermatol.* 2010;130(8):1988–95. DOI:S0022202X15349198

31. Bauer V, Papaconstantinou H. Management of Serrated Adenomas and Hyperplastic Polyps. *Clin Colon Rectal Surg.* 2008;21(04):273–9. DOI:10.1055/s-0028-1089942
32. Martincorena I, Keiran M, Gerstung M. Universal Patterns of Selection in Cancer and Somatic Tissues. *Cell.* 2017; 171:1029-1041. DOI:10.1016/j.cell.2017.09.042
33. The Making of a PreCancer Atlas: Promises, Challenges, and Opportunities. *Trends Cancer.* 2018;4(8):523–36. DOI:S2405803318301535
34. The secretome in cancer progression. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics.* 2013;1834(11):2233–41. DOI:S1570963913001271
35. Interplay Between Inflammation and Epigenetic Changes in Cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2016;144:69–117. DOI:S1877117316300606
36. Kankava K, Kvaratskhelia E, Burkadze G, Kokhraidze I, Gogokhia N, Abzianidze E. LINE-1 METHYLATION IN BLOOD AND TISSUES OF PATIENTS WITH BREAST CANCER. *Georgian Med News.* 2018;(276):107–12.
37. Ehrlich M, Lacey M. DNA hypomethylation and hemimethylation in cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2013;754:31–56.
38. Cheishvili D, Stefanska B, Yi C, Li CC, Yu P, Arakelian A, et al. A common promoter hypomethylation signature in invasive breast, liver and prostate cancer cell lines reveals novel targets involved in cancer invasiveness. *Oncotarget.* 2015;6(32):33253–68.
39. Haga S, Nakayama M, Tatsumi K, Maeda M, Imai S, Umesako S, et al. Overexpression of the p53 gene product in canine mammary tumors. *Oncol Rep.* 2001;8(6):1215–9.
40. Matos AJF, Santos AA. Advances in the understanding of the clinically relevant genetic pathways and molecular aspects of canine mammary tumours: part 1. Proliferation, apoptosis and DNA repair. *Vet J Lond Engl* 1997. 2015;205(2):136–43.
41. Galadari S, Rahman A, Pallichankandy S, Thayyullathil F. Reactive oxygen species and cancer paradox: To promote or to suppress? *Free Radic Biol Med.* 2017;104:144–64.
42. Smith HA, Kang Y. The metastasis-promoting roles of tumor-associated immune cells. *J Mol Med.* 2013;91(4):411–29. DOI:10.1007/s00109-013-1021-5
43. Case A, Brisson BK, Durham AC, Rosen S, Monslow J, Buza E, et al. Identification of prognostic collagen signatures and potential therapeutic stromal targets in canine mammary gland carcinoma. Thamm D, organizador. *PLOS ONE.* 2017;12(7). DOI:10.1371/journal.pone.0180448
44. Vakili-Ghartavol R, Mombeiny R, Salmaninejad A, Sorkhabadi SMR, Faridi-Majidi R, Jaafari MR, et al. Tumor-associated macrophages and epithelial–mesenchymal transition in cancer: Nanotechnology comes into view. *J Cell Physiol.* 2018;233(12):9223–36. DOI:10.1002/jcp.27027
45. Horta RS, Lavallo GE, Monteiro LN, Souza MCC, Cassali GD, Araújo RB. Assessment of Canine Mast Cell Tumor Mortality Risk Based on Clinical, Histologic, Immunohistochemical, and Molecular Features. *Vet Pathol.* 2018;55(2):212–23.

CAPÍTULO 2 – NEOPLASIAS EPITELIAIS CANINAS: UM PERFIL DE 973 CASOS (2006-2018) EM GOIÂNIA, GOIÁS

CANINE EPITHELIAL NEOPLASIAS: A PROFILE OF 973 CASES (2006-2018) IN GOIÂNIA, GOIÁS

RESUMO

Neste estudo retrospectivo foi analisado o arquivo de diagnósticos do Setor de Patologia Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (SPA/EVZ/UFG), no período de janeiro de 2006 a dezembro de 2018, sendo selecionados os casos de neoplasias epiteliais em cães. Foram recolhidas informações acerca do diagnóstico morfológico, comportamento neoplásico, localização e tamanho, assim como raça, idade e sexo dos animais acometidos. Ao fim do estudo foram levantados 973 casos e 66 diagnósticos, com prevalência de tumores malignos (73,8%). Do total de neoplasias, 72,7% ocorreram nas glândulas mamárias, 20,5% na pele e 6,8% em outras regiões. Dentre os cães acometidos, 85,9% eram fêmeas e 14,1% machos, correspondendo, a grande maioria destes, a animais idosos (68,6%), e cães sem raça definida (SRD) (30,2%). Dentre os animais com raça definida, destacaram-se aqueles das raças Poodle (15,4%) e Dachshund (10,1%). Em meio às neoplasias mamárias predominaram o carcinoma em tumor misto (14,9%), carcinoma complexo (12,6%), carcinosarcoma (11,9%), tumor misto benigno (9,8%) e carcinoma sólido (8,9%). Entre os tumores cutâneos, o carcinoma de células escamosas (CCE) (34,7%) e o adenoma de glândula sebácea (11,6%) prevaleceram, enquanto que dentre os outros tipos neoplásicos a maior frequência foi de ameloblastoma (38,8%). Conclui-se que tumores mamários e cutâneos apresentam maior representatividade entre as neoplasias epiteliais caninas, com destaque àqueles de comportamento maligno, sendo os cães SRD os mais acometidos.

Palavras-chave: oncologia, neoplasmas, cão, epidemiologia.

ABSTRACT

In this retrospective study were analyzed the files of the Setor de Patologia Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás (SPA/EVZ/UFG) going by January of 2006 to December of 2018, selecting all the diagnostics presenting epithelial neoplasia in dogs. Information about the morphological diagnostic, neoplastic behavior, location and size of the neoplasm were collected, as well breed, age and sex of the afflicted animals. By the end of the study, 973 cases were lifted, encompassing 66 diagnosis with prevalence of malignant tumors (73,8%). Between all neoplasms, 72,7% occur on the mammary glands, 20,5% occur on the skin and 6,8% in other regions. Thus, the tumors were grouped in: Mammary Epithelial Neoplasms, Cutaneous Epithelial Neoplasm and Other Epithelial Neoplasm. Between the afflicted dogs, 85,9% were females and 14,1% males, being the majority of them elderly animals (68,6%) and mixed breed dogs (30,2%). Between the dogs of defined breed, the Poodle (15,4%) and the Dachshund (10,1%) prevailed. Among the mammary neoplasms predominated the carcinoma in mixed tumor (14,9%), complex carcinoma (12,6%), carcinosarcoma (11,9%), benign mixed tumor (9,8%) and the solid carcinoma (8,9%). Among the cutaneous tumors the squamous cell carcinoma (34,7%) and the sebaceous gland adenoma (11,6%) prevailed, while between the other epithelial tumors the ameloblastoma (38,8%) stood out. In conclusion, mammary tumors and cutaneous tumors present greater representativeness among all the canine neoplasms observed, highlighting those of malignant behavior, being dog of non-defined breed more afflicted.

Keywords: oncology, neoplasm, dog, epidemiology.

INTRODUÇÃO

Neoplasias são processos patológicos complexos que figuram entre as enfermidades de maior importância nas espécies humana e canina¹, representando uma das principais causas de óbito em ambas¹⁻³. Apesar dos constantes avanços científicos na área, a melhor compreensão da biologia tumoral ainda demanda extensos estudos³.

Roedores constituem a espécie animal que maior contribuiu para o atual conhecimento acerca das enfermidades neoplásicas. Contudo, devido às particularidades desses animais, estudos prolongados envolvendo a evolução neoplásica natural se tornam limitados^{1,2}. Em busca de modelos experimentais nos quais o desenvolvimento tumoral mais se assemelhasse ao observado no homem, o foco científico se voltou aos animais de companhia, particularmente à espécie canina, cujo genoma mais se assemelha ao humano do que aquele dos roedores^{4,5}. Outros fatores que contribuem para estudos comparados entre as espécies são a resposta similar aos tratamentos antitumorais^{1,6} e o fato de a busca por assistência à saúde na espécie canina se equiparar à do ser humano, aumentando sua longevidade⁶.

Neoplasias de ocorrência natural em cães detêm grandes semelhanças epidemiológicas, biológicas e clínicas com neoplasias da espécie humana. Por compartilhar o mesmo ambiente e estilo de vida dos tutores, cães figuram como excelentes modelos de estudo para a ocorrência natural da doença, assim como importantes sentinelas de fatores ambientais envolvidos na oncogênese^{1,2,7}. Nesse sentido, a coleta e estudo de dados acerca dos diversos tipos tumorais que acometem a espécie canina beneficia tanto cães quanto seres humanos¹. Entretanto, registros epidemiológicos precisos acerca da população canina e suas enfermidades ainda são relativamente escassos⁸. Ainda assim, estudos pontuais realizados no território brasileiro revelam dados semelhantes àqueles da espécie humana, dentre os quais, a grande ocorrência de tumores de origem epitelial^{2,9-12}. É estimado que metade das neoplasias diagnosticadas em cães possua origem epitelial, grande parte destas apresentando comportamento biológico maligno e cursando com o óbito¹³⁻¹⁵.

Assim, este estudo teve por objetivo o estudo retrospectivo das neoplasias epiteliais caninas diagnosticadas no SPA/EVZ/UFG, Goiânia, GO, período de 2006-2018, apresentando informações epidemiológicas acerca dessas neoplasias na população canina atendida no âmbito do referido serviço de diagnóstico anatomopatológico.

MATERIAL E MÉTODOS

Delineamento Experimental

As análises experimentais relativas a esta pesquisa foram conduzidas mediante aprovação pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil, em documento número 010/2019.

Visando o levantamento das neoplasias caninas de origem epitelial diagnosticadas no Setor de Patologia Animal (SPA) da Escola de Veterinária e Zootecnia da UFG, foram utilizados todos os registros de dados disponíveis no Setor, incluindo livros de registro, resultados de exames histopatológicos e anatomopatológicos, lâminas histológicas e blocos de parafina.

A seleção das neoplasias epiteliais foi realizada de forma metódica, a fim de catalogá-las de forma adequada. Inicialmente foram identificados todos os diagnósticos de neoplasias epiteliais caninas nos livros de registros correspondentes a cada ano do período de estudo e determinado o número de registro dos resultados de exames equivalentes. Posteriormente, foram separados os resultados de exames com diagnóstico de neoplasia epitelial canina para, a partir destes, obter informações pertinentes ao estudo, incluindo raça, sexo e idade dos cães; bem como localização e tamanho da neoplasia. Em seguida, foi realizada a seleção e revisão das lâminas histológicas coradas com hematoxilina e eosina (HE), referentes aos resultados de exames selecionados para a leitura e classificação histológica das neoplasias. Por fim, foram selecionados os blocos de parafina para a confecção de novas lâminas dos casos para os quais não foi possível determinar a origem neoplásica à avaliação histomorfológica (epitelial ou mesenquimal), e realizados os testes imunohistoquímicos para a determinação da origem imunofenotípica da neoplasia.

Categorização dos dados

Os dados foram organizados de acordo com as características morfológicas da neoplasia e dados epidemiológicos do animal acometido. Para isso, foi considerado o diagnóstico histopatológico constante nos arquivos originais e, quando necessário, foi realizada a adequação do mesmo ao sistema atual de classificação histopatológica de neoplasias epiteliais estabelecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

De acordo com o diagnóstico histopatológico, as neoplasias foram categorizadas quanto ao comportamento neoplásico (benigno ou maligno); localização

anatômica (mamário, cutâneo e outros), e outros, incluindo tumores do sistema geniturinário, respiratório, esquelético e endócrino; e ainda quanto ao tamanho da neoplásico (pequeno, médio e grande), sendo pequeno até 2,0 cm, médio entre 2,1 e 4,9 cm, e grande maior ou igual a 5 cm.

De acordo com os dados epidemiológicos dos cães acometidos, estes foram classificados conforme raça, sexo e idade (jovem, adulto e idoso), sendo considerados jovens cães até dois anos, adultos entre três e sete anos, e idosos os acima de oito anos.

Análise Imunoistoquímica

Diagnósticos de neoplasias caninas indiferenciadas à análise histopatológica foram submetidos à análise imunoistoquímica com o objetivo de identificar aquelas de origem epitelial para inclusão neste estudo. Os blocos de parafina respectivos a essas neoplasias foram separados e cortes histológicos duplos de 3µm foram confeccionados, distendidos sobre lâminas histológicas positivamente carregadas (Startfrost®). Em seguida, os cortes foram mantidos em estufa a 56°C, por 18 horas, desparafinizados, hidratados, lavados em água corrente e submetidos à recuperação antigênica em banho-maria à 96°C, com citrato pH 6,0, por 40 minutos. Após arrefecimento, foram realizados o bloqueio da peroxidase endógena e o bloqueio de fundo (Kit EasyLink One, EasyPath Diagnósticos®, #EP-12-20506) por 10 minutos cada. A etapa seguida compreendeu a incubação com anticorpo primário anti-pancitoqueratina (Santa Cruz Biotechnology®, #C11/sc-8018), à concentração 1:50, e anti-vimentina (Santa Cruz Biotechnology®, #V9/sc-6260), à concentração 1:500, em câmara úmida, durante 18 horas à 4°C. Os cortes foram lavados com solução tampão de TRIS pH 7,4 sendo consecutivamente realizada a incubação em sistema de amplificação de sinais (Kit EasyLink One, EasyPath Diagnósticos®, #EP-12-20506) durante 30 minutos. Para as lavagens entre as etapas foi utilizada solução tampão TRIS pH 7,4.

Para a visualização da reação, os cortes foram submersos em solução de diaminobenzidina (DAB) (Dako®, #K3468-1) por cinco minutos, e contracolorados com hematoxilina de Meyer. Seguiram-se as etapas de lavagem em água corrente, desidratação, diafinização e montagem com resina sintética.

Os dados tabulados foram submetidos à análise descritiva a partir do software R¹⁶.

RESULTADOS

Ao todo, foram obtidos 973 casos de neoplasias epiteliais caninas no período de 2006-2018. Destes, 707 (72,7%) corresponderam a neoplasias mamárias, 199 (20,5%) a neoplasias cutâneas e 67 (6,8%) a outras neoplasias. Do total, 66 diagnósticos neoplásicos distintos foram identificados: 25 mamários, 21 cutâneos e 20 diversos. Ressalta-se que neoplasias mamárias com componentes mistos (epitelial e mesenquimal) foram inclusas no grupo das neoplasias epiteliais mamárias.

Quanto às neoplasias indiferenciadas, 30 casos foram indiferenciadas, sendo estes submetidos à análise imunoistoquímica. Apenas uma das amostras foi positiva na imunomarcagem para citoqueratina (Figura 1), confirmando sua origem epitelial e inclusão no estudo. As demais amostras foram positivas para vimentina.

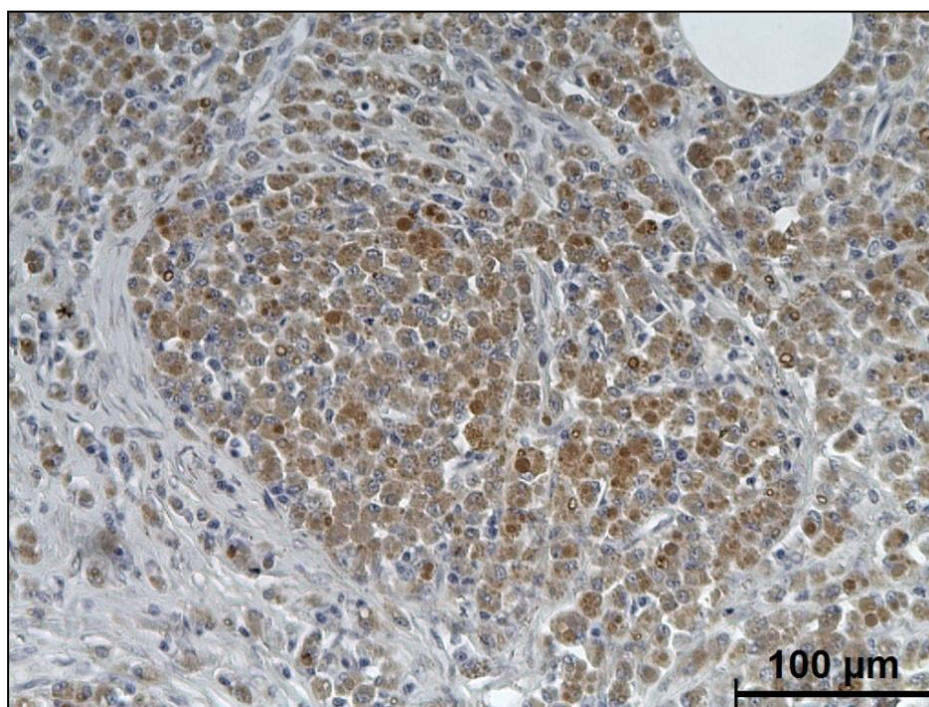


FIGURA 1- Fotomicrografia de neoplasia mamária em cão, SRD, fêmea, 13 anos. À análise imunoistoquímica as células neoplásicas apresentaram imunomarcagem para anti-pancitoqueratina (C11/sc-8018), evidenciada pela coloração acastanhada do citoplasma, confirmando a origem embriológica epitelial. IHQ, objetiva 20x.

As neoplasias de maior frequência dentre as mamárias incluíram carcinoma em tumor misto (14,9%), carcinoma complexo (12,6%), carcinossarcoma (11,7%), tumor misto benigno (9,8%) e carcinoma sólido (8,9%) (Tabela 1 e Figura 2), com

predomínio daquelas de comportamento maligno (81,3%). Nesta categoria, somente fêmeas foram acometidas, com destaque às cadelas idosas (71,9%).

TABELA 1- Diagnóstico histológico das neoplasias epiteliais mamárias em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018)

Diagnóstico	FA	Categoria (%)	Geral (%)	Idade		
				J	A	I
NEOPLASIAS MAMÁRIAS				J	A	I
Carcinoma em Tumor Misto	106	14,9	10,9	4	25	77
Carcinoma Complexo	90	12,6	9,3	1	25	64
Carcinosarcoma	84	11,7	8,6	-	20	64
Tumor Misto Benigno	69	9,8	7,1	-	19	50
Carcinoma Sólido	63	8,9	6,5	-	15	48
Carcinoma Túbulo Papilar	53	7,5	5,5	-	14	39
Carcinoma Tubular	42	5,4	4,4	-	12	30
Adenoma Simples	41	5,5	4,3	1	21	19
Carcinoma Anaplásico	29	4,1	2,9	1	3	25
Carcinoma Micropapilar Invasivo	19	2,7	1,9	0	4	15
Carcinoma de Células Escamosas	17	2,4	1,8	1	3	13
Carcinoma papilar cístico	15	2,2	1,6	-	6	9
Mioepitelioma maligno	15	2,2	1,5	-	5	10
Adenoma complexo	14	2,1	1,4	-	4	10
Mioepitelioma	10	1,4	1,0	-	3	7
Carcinoma simples	10	1,4	1,0	-	4	6
Carcinoma rico em lipídeos	6	0,8	0,6	-	2	4
Carcinoma inflamatório	5	0,7	0,5	-	1	4
Fibroadenoma	5	0,7	0,5	-	3	2
Carcinoma in situ	4	0,6	0,4	-	-	4
Carcinoma secretório	3	0,4	0,3	-	1	2
Adenoma papilar intraductal	2	0,3	0,2	-	-	2
Carcinoma cribiforme	2	0,3	0,2	-	-	2
Carcinoma papilar invasivo	2	0,3	0,2	-	-	2
Carcinoma indiferenciado	1	0,1	0,1	-	-	1
TOTAL	707	100	72,7	8	190	509

FA= frequência absoluta; J= jovem (dois anos); A= adulto (três a sete anos); I= idoso (oito anos ou mais).

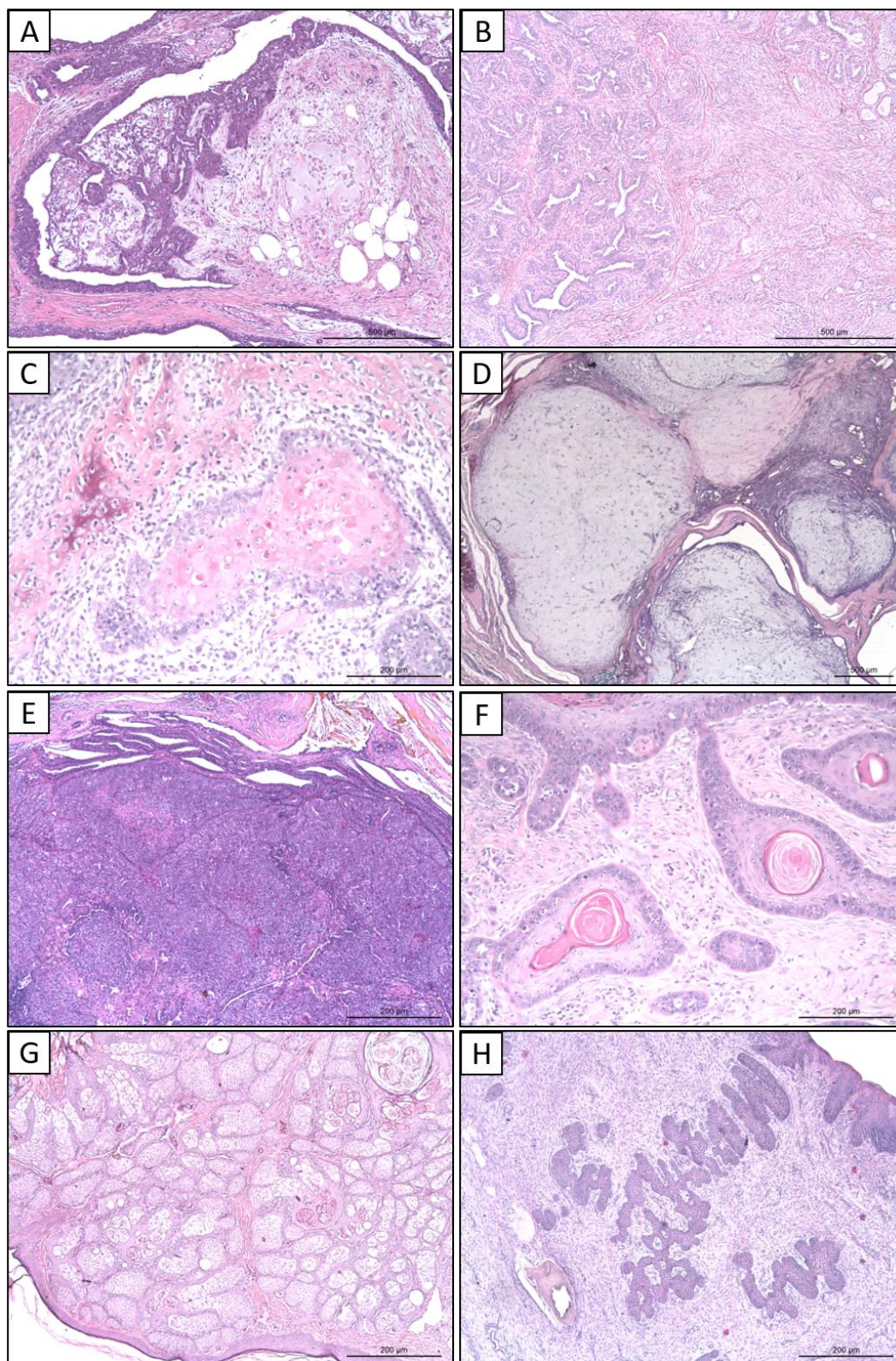


FIGURA 2- Fotomicrografias das neoplasias de maior frequência no estudo retrospectivo das neoplasias epiteliais caninas no SPA-EVZ-UFG, no período de 2006-2018. A- Carcinoma em Tumor Misto. B- Carcinoma Complexo de Glândula Mamária. C- Carcinosarcoma. D- Tumor Misto Benigno. E- Carcinoma Sólido de Glândula Mamária. F- Carcinoma de Células Escamosas. G- Adenoma de Glândula Sebácea. H- Ameloblastoma. HE, objetiva 2,5x (D); objetiva 5x (A, B, E, G e H); objetiva 10x (C e F).

Dentre as neoplasias cutâneas, as mais frequentes foram carcinoma de células escamosas (34,7%) e adenoma de glândula sebácea (11,6%) (Tabela 2 e Figura 2), com predomínio de tumores malignos (59,8%). Cães machos (51,3%) e idosos (60,3%) foram os mais acometidos.

TABELA 2- Diagnóstico histológico das neoplasias epiteliais cutâneas em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018)

Diagnóstico	FA	Categoria (%)	Geral (%)	Idade			
				J	A	I	NI
NEOPLASIAS CUTÂNEAS							
Carcinoma de Células Escamosas	69	34,8	7,3	3	30	29	10
Adenoma de Glândula Sebácea	23	11,6	2,6	-	3	19	1
Carcinoma de Glândula Hepatóide	13	6,5	1,5	-	2	11	-
Adenoma de Glândulas Hepatóide	12	6,0	1,4	-	2	10	-
Carcinoma Basoescamoso	11	5,5	1,2	-	2	9	-
Papiloma	9	4,5	0,9	-	3	6	-
Epitelioma de Glândula Sebácea	8	4,0	0,8	1	1	5	1
Carcinoma de Glândula Apócrina	8	4,0	0,8	-	2	5	1
Carcinoma de Células Basais	7	3,5	0,7	2	4	1	-
Tricoblastoma	6	3,0	0,6	-	2	3	1
Carcinoma de Glândula Sebácea	6	3,0	0,6	-	-	6	-
Adenoma de Meibômio	5	2,5	0,5	-	2	3	-
Tricoepitelima	4	2,0	0,4	-	3	1	-
Epitelioma de Meibômio	3	1,5	0,3	-	-	3	-
Acantoma Infundibular Queratinizante	2	1,0	0,2	-	2	-	-
Pilomatricoma	2	1,0	0,2	-	1	1	-
Tricoepitelioma maligno	2	1,0	0,2	-	1	1	-
Epitelioma de Glândula Hepatóide	2	1,0	0,2	-	-	2	-
Adenoma de Glândula de Terceira Pálpebra	1	0,5	0,1	-	-	1	-
Adenoma de Glândula Apócrina	1	0,5	0,1	-	1	-	-
Carcinoma Mucoepidermoide	1	0,5	0,1	-	1	-	-
TOTAL	199	100	20,5	6	62	117	14

FA= frequência absoluta; J= jovem (dois anos); A= adulto (três a sete anos); I= idoso (oito anos ou mais); NI= não informado.

Para os outros tipos de neoplasias epiteliais, o mais frequente foi o ameloblastoma (38,8%) (Tabela 3 e Figura 2), com destaque para as neoplasias benignas (64,2%). Nesta categoria, animais do sexo masculino (52,24%) e os idosos (61%) também se destacaram.

TABELA 3- Diagnóstico histológico das outras neoplasias epiteliais em função da idade das cadelas acometidas, com base no estudo realizado no SPA/EVZ/UFG (2006-2018)

Diagnóstico	FA	Geral (%)	Categoria (%)	Idade		
OUTRAS NEOPLASIAS*				J	A	I
Ameloblastoma	26	34,7	2,3	1	8	17
Papiloma	8	10,7	0,8	3	3	2
Pólipo urinário	4	5,3	0,4	-	2	2
Carcinoma de células escamosas	4	5,3	0,4	-	3	1
Colangiocarcinoma	4	5,3	0,4	-	2	2
Carcinoma de células transicionais	3	4,0	0,3	-	1	2
Adenocarcinoma ovariano	2	2,7	0,2	-	-	2
Colangioma	2	2,7	0,2	-	2	-
Adenocarcinoma metastático	2	2,7	0,2	-	-	2
Carcinoma renal	2	2,7	0,2	-	2	-
Adenocarcinoma intestinal tipo cinete	1	1,3	0,1	-	-	1
Adenocarcinoma de tireóide	1	1,3	0,1	-	-	1
Adenocarcinoma intestinal	1	1,3	0,1	-	1	-
Adenocarcinoma prostático	1	1,3	0,1	-	1	-
Carcinoma hepatocelular	1	1,3	0,1	-	-	1
Cistoadenoma ovariano	1	1,3	0,1	-	-	1
Pólipo nasal	1	1,3	0,1	-	1	-
Adenocarcinoma papilar	1	1,3	0,1	-	-	1
Insulinoma	1	1,3	0,1	-	1	-
Pólipo Retal	1	1,3	0,1	-	1	-
TOTAL	67	100	6,8	4	28	35

*Inclusas neoplasias dos sistemas digestório (n=49), geniturinário (n=13), respiratório (n=3), esquelético (n=1) e endócrino (n=1). FA= frequência absoluta; J= jovem (dois anos); A= adulto (três a sete anos); I= idoso (oito anos ou mais).

Cães sem raça definida (SRD) foram os predominantes no estudo (30,2%), ocorrendo o mesmo em todos grupos neoplásicos. Entre os animais de raças definidas, 36 raças foram observadas. Dentro da categoria de neoplasias mamárias tiveram destaque o Poodle (16,7%) e o Dachshund (11,6%). Quanto aos tumores cutâneos, o

PitBull (19,1%) e o Cocker Spaniel (8,5%) foram os mais acometidos. Para outros tipos neoplásicos o Poodle (16,4%) e o Pinscher (14,9%) tiveram prevalência.

DISCUSSÃO

No presente levantamento, os tumores mamários foram os de maior relevância, correspondendo a mais da metade de todos os catalogados. Neoplasias mamárias ocorrem com frequência na espécie canina, representando 50-70% de todas as neoplasias em cadelas inteiras^{13,17,18}. Destaque-se que apesar dos relatos, neste estudo não foram observados cães machos portadores de neoplasias mamárias¹⁹.

Neoplasias mamárias de comportamento maligno prevaleceram, sendo as de maior frequência o carcinoma em tumor misto, carcinoma complexo, carcinosarcoma e o carcinoma sólido. Dentre as neoplasias benignas, o tumor misto benigno e o adenoma simples foram os mais representativos. Dados similares foram obtidos por Viana⁹ et al., quando analisaram 336 tumores mamários, dos quais 52,98% apresentaram comportamento maligno, tendo o carcinoma em tumor misto a maior frequência (51,69%). Nesse mesmo estudo, a neoplasia mamária benigna de maior ocorrência foi o tumor misto benigno (59,49%). Andrade¹² et al., que realizaram levantamento de 911 neoplasias mamárias, das quais 81,42% com comportamento maligno, observaram o adenoma simples (48,09%) entre os tumores benignos de maior ocorrência. No mesmo estudo, assim como observado nesta pesquisa, o carcinoma em tumor misto (25,92%) foi o tumor maligno mais frequente.

Cães SRD foram os mais acometidos, o que corrobora os achados de Barboza² et al. e Andrade¹² et al. A ampla variedade genética dos cães de raça indefinida torna praticamente impossível determinar fatores comuns relacionados ao desenvolvimento neoplásico nesse grupamento de animais. No Brasil, cães SRD correspondem a 41% da população canina de estimação, o que resulta em maior número destes nos atendimentos e explica a predominância desses animais nesta pesquisa¹⁹. Dentre os cães de raça definida destacaram-se aqueles das raças Poodle e Dachshund o que corrobora com Meuten²⁰ et al., o qual descreve que neoplasias mamárias tendem a acometer cães de raças puras e porte pequeno com maior frequência, dentre as quais Poodle e Daschound^{9,13,20}.

Cadelas idosas apresentaram maior incidência de neoplasias mamárias quando comparada àquelas jovens e adultas. Neoplasias mamárias são raramente relatadas em animais jovens^{13,21}, contudo, os riscos aumentam significativamente após

os seis anos de idade⁹, sendo o pico de incidência relatado em animais entre sete e 13 anos^{12,13}, o que corrobora os dados aqui encontrados.

Tumores cutâneos são as lesões neoplásicas caninas submetidas à análise histopatológica com maior frequência na medicina veterinária⁸, sendo o principal tipo de tumor em machos e o segundo mais relatado nas fêmeas, atrás apenas das neoplasias de glândula mamária^{1,22-24}. Neste estudo, as neoplasias cutâneas de maior frequência foram o carcinoma de células escamosas (CCE) e o adenoma de glândula sebácea. Achados similares foram observados em um estudo retrospectivo realizado na Universidade Federal de Mato Grosso, no qual os CCE corresponderam a 27,4% das 208 neoplasias epiteliais analisadas, e adenomas de glândula sebácea a 9,6%²⁵. Em âmbito internacional, uma ampla pesquisa sueca abrangendo mais de 120 mil diagnósticos e visando determinar os tipos tumorais mais frequentes em cães, reportou que o CCE foi a neoplasia epitelial de maior incidência, sendo 45,4% dos casos oriundos da pele¹⁵. Ainda em outro estudo, o adenoma de glândula sebácea foi uma das cinco neoplasias epiteliais cutâneas de maior incidência, correspondendo a 5,57% de 26.122 casos¹.

A maioria dos tumores epiteliais apresentou comportamento biológico maligno, o que corrobora com dados encontrados em pesquisas diversas^{8,25,26}. Um estudo retrospectivo realizado na Búlgaria²⁷, por exemplo, evidenciou 51,86% de tumores malignos dentre 250 casos de neoplasias epiteliais cutâneas. Outra pesquisa realizada na Suíça, abrangendo 7300 tumores epiteliais cutâneos, constatou que 56,9% destes apresentaram comportamento maligno¹.

Cães sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos, seguidos daqueles das raças PitBull e Cocker Spaniel. Fernandes²⁸ et al. e Andrade²⁹ et al., observaram que o PitBull encontra-se entre as cinco raças de cães mais acometidas por neoplasias cutâneas, sendo o CCE uma das principais relatadas, dados estes que corroboram os achados deste estudo. Cocker Spaniels se encontram entre as raças de cães nas quais os tumores cutâneos são frequentemente descritos^{8,25,26}. A raça apresenta ainda predisposição ao desenvolvimento de epiteliomas e neoplasias de origem glandular, com destaque aos tumores de glândula hepatoide e glândula sebácea^{13-15,30}, o que reafirma os dados aqui levantados.

Quanto ao sexo, a incidência de tumores cutâneos se revelou maior em machos do que em fêmeas, contudo, sem diferença estatística, o que é condizente com achados descritos por Catôï¹⁴ et al., Machado²⁶ et al. e Lima²⁵. Cães idosos, com idade

igual ou superior a oito anos, foram os mais acometidos, o que também é relatado por Graf⁸ et al. Células epiteliais na pele encontram-se em constante renovação, assim como diretamente expostas à ação de fatores externos o que, ao longo do tempo, pode favorecer o desenvolvimento de alterações e evolução a neoplasias^{13,31}, fato este que pode justificar a alta ocorrência desses tumores.

A extensa distribuição de células epiteliais pelo organismo, seja revestindo órgãos e cavidades, ou constituindo estruturas glandulares diversas, pode dar origem a uma ampla variedade de tumores³². Neste estudo, dentre os 973 diagnósticos levantados, 67 corresponderam a outros tipos de neoplasias epiteliais que não aqueles com origem nem na pele e seus constituintes ou no tecido glandular mamário. Ainda nessa categoria, o ameloblastoma foi a neoplasia epitelial a apresentar a maior incidência. Apesar de animais idosos terem demonstrado maior incidência do tumor, não houve diferenças relevantes entre raça ou sexo, o que corrobora os achados de Meuten²⁰, Schmidt²¹ et al. e Baioni³³ et al.

CONCLUSÃO

Neoplasias mamárias e cutâneas apresentam maior representatividade entre os tumores epiteliais caninos diagnosticados no SPA/EVZ/UFG, Goiânia, GO, com destaque àquelas de comportamento maligno.

REFERÊNCIAS

1. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, Welle M, Meier D, Lott G, et al. The Swiss Canine Cancer Registry: A Retrospective Study on the Occurrence of Tumours in Dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J Comp Pathol.* 2015;152(2–3):161–71.
2. Barboza DV, Grala CX, Silva ECD, Salame JP, Bernardi A, Silva CBD, et al. Estudo retrospectivo de neoplasmas em animais de companhia atendidos no hospital de clínicas veterinárias da universidade federal de Pelotas durante 2013 a 2017. *Pubvet.* 2019;14(4):1–12.
3. Klopfenstein M, Howard J, Rossetti M, Geissbühler U. Life expectancy and causes of death in Bernese mountain dogs in Switzerland. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):153. DOI: 10.1186/s12917-016-0782-9.
4. Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA, Gärtner F. Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Transl Res.* 2012;159(3):165–72. DOI: S1931524411004130.
5. Uva P, Aurisicchio L, Watters J, Loboda A, Kulkarni A, Castle J, et al. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors. *BMC Genomics.* 2009;10(1):135. DOI: 10.1186/1471-2164-10-135.
6. Sultan F, Ganaie BA. Comparative oncology: Integrating human and veterinary medicine. *Open Vet J.* 2018;8(1):25.

7. John A. Bukowski Daniel Wartenberg. Environmental Causes for sinonasal cancers in pet dogs, and their usefulness as sentinels of indoor cancer risk. *J Toxicol Environ Health A*. 1998; 54(7):579–91. DOI: 10.1080/009841098158719.
8. Graf R, Pospischil A, Guscetti F, Meier D, Welle M, Dettwiler M. Cutaneous Tumors in Swiss Dogs: Retrospective Data From the Swiss Canine Cancer Registry, 2008–2013. *Vet Pathol*. 2018;55(6):809–20. DOI: 10.1177/0300985818789466.
9. Viana D de A, Pinto JN, de SOUZA LP, Carolina A, Pacheco L, de MORAIS GB, et al. Estudo Retrospectivo das Neoplasias Mamárias Caninas em Fortaleza e Região Metropolitana de 2003 a 2011. *Ciência Animal*. 2014; 24(1):35-45.
10. Souza TM de, Figuera RA, Irigoyen LF, Barros CSL de. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciênc Rural*. 2006;36(2):555–60.
11. Oliveira Filho JC, Kommers GD, Masuda EK, Marques BMFPP, Figuera RA, Irigoyen LF, et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. *Pesqui Veterinária Bras*. 2010;30(2):177–85.
12. Andrade MB, Guimarães EC, Coletto AF, Soares NP, Medeiros-Ronchi AA. Retrospective Study of Mammary Lesions in Bitches - Uberlândia, MG, Brazil. *Acta Sci Vet*. 2017;45(1):8.
13. Meuten DJ. *Tumors in Domestic Animals*. Wiley; 2016.100p.
14. Ai B, Catôl C. Epithelial and Melanocytic Tumors of The Skin. In: Ai B, Catôl. *Comparative Oncology*. The Publishing House of The Romanian Academy. 2007. 66p. ISBN-13:978-073-27-1457-7.
15. Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, et al. Swiss Canine Cancer Registry 1955–2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J Comp Pathol*. 2016;155(2–3):156–70. DOI:S0021997516300500.
16. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [citado 14 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.r-project.org/>.
17. Ferreira E, Bertagnolli AC, Cavalcanti MF, Schmitt FC, Cassali GD. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Vet Comp Oncol*. 2009;7(4):230–5. DOI:10.1111/j.1476-5829.2009.00193.x.
18. Alonso-Diez Á, Ramos A, Roccabianca P, Barreno L, Pérez-Alenza MD, Tecilla M, et al. Canine Spindle Cell Mammary Tumor: A Retrospective Study of 67 Cases. *Vet Pathol*. 2019;56(4):526–35. DOI: 10.1177/0300985819829522.
19. Raças de cães: saiba quais são as mais populares no Brasil - Petz [Internet]. Blog Petz. 2019 [citado 14 de outubro de 2019]. Disponível em: <https://www.petz.com.br/blog/racas/caes-racas/conheca-agora-as-racas-de-caes-mais-populares-do-brasil/>.
20. Salas Y, Márquez A, Diaz D, Romero L. Epidemiological Study of Mammary Tumors in Female Dogs Diagnosed during the Period 2002-2012: A Growing Animal Health Problem. Seagroves T, organizador. *PLOS ONE*. 2015;10(5):e0127381.
21. Schmidt JM, Freeman KP, Ramiro-Ibáñez F. Canine paediatric oncology: retrospective assessment of 9522 tumours in dogs up to 12 months (1993–2008). *Vet Comp Oncol*. 2010. 8(4):283-292. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2010.00226.x.
22. Bronden LB, Nielsen SS, Toft N, Kristensen AT. Data from the Danish Veterinary Cancer Registry on the occurrence and distribution of neoplasms in dogs in Denmark. *Vet Rec*. 2010;166(19):586–90. DOI: 10.1136/vr.b4808.

23. Dobson JM, Samuel S, Milstein H, Rogers K, Wood JLN. Canine neoplasia in the UK: estimates of incidence rates from a population of insured dogs. *J Small Anim Pract.* 2002;43(6):240–6. DOI: 10.1111/j.1748-5827.2002.tb00066.x.
24. Vascellari M, Baioni E, Ru G, Carminato A, Mutinelli F. Animal tumour registry of two provinces in northern Italy: incidence of spontaneous tumours in dogs and cats. *BMC Vet Res.* 2009;5(1):39. DOI: 10.1186/1746-6148-5-39.
25. Lima SR, Stocco MB, Rondelli LAS, Silva GS, Lopes RS, Furlan FH, et al. Neoplasmas cutâneos em cães: 656 casos (2007-2014) em Cuiabá, MT. *Pesqui Veterinária Bras.* 2018;38(7):1405–11.
26. Machado GAC, Fontes TN, Larangeira DF, Estrela-Lima A, Moreira ELT, Ribeiro LS, et al. Incidence of skin tumors in dogs in Salvador, Bahia state, Brazil (2007-2016). *Pesqui Veterinária Bras.* 2018;38(11):2139–45.
27. Simeonov R, Dinev I, Simeonova G, Goranov N, Paskalev M, Krastev S, et al. Prevalence of Canine Epithelial, Melanocytic and Mesenchymal Tumours of The Skin and Soft Tissues: a 10 year study. *BJVM.* 2011; 14(3):171-178.
28. Fernandes CC, Aparecida Medeiros A, Magalhães GM, Juan Szabó MP, de Queiroz RP, Alves da Silva MV, et al. Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010. *Biosci J.* 2015;31(2):541–8.
29. Andrade RLFS, Oliveira DM, Dantas AFM, Souza AP de, Nóbrega Neto PI da, Riet-Correa F. Tumores de cães e gatos diagnosticados no semiárido da Paraíba. *Pesqui Veterinária Bras.* 2012;32(10):1037–40.
30. Kim S-H, Seung B-J, Cho S-H, Lim H-Y, Park H-M, Sur J-H. Increased p63 expression in canine perianal gland tumours. *J Vet Res.* 2018;62(2):229–35
31. Holly JMP, Zeng L, Perks CM. Epithelial cancers in the post-genomic era: should we reconsider our lifestyle? *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(3–4):673–705. DOI: 10.1007/s10555-013-9445-5.
32. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica - Texto & Atlas: Texto e Atlas.* Edição: 13ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2017. 568p.
33. Baioni E, Scanziani E, Vincenti MC, Leschiera M, Bozzetta E, Pezzolato M, et al. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):203. DOI: 10.1186/s12917-017-1126-0.

CAPÍTULO 3- CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neoplasias são enfermidades de ocorrência cada vez mais frequente em seres humanos e cães. A semelhança entre a fisiopatogenia desse grupo de doenças em ambas as espécies é tão grande que, atualmente, os cães têm sido amplamente utilizados como modelo experimental de ocorrência natural para diversos tipos neoplásicos comuns a esses e ao homem. Dentre as neoplasias de maior incidência, possuem importante destaque aquelas de origem epitelial, grande parte das quais apresentam comportamento agressivo, podendo, muitas vezes, levar ao óbito.

Informações a respeito da incidência neoplásica em humanos vêm sendo registradas há décadas por instituições de caráter governamental e privado, nos âmbitos nacional e internacional. Essas informações constituem bancos de dados detalhados que, com frequência, possuem conexão entre si. Isso facilita a realização de análises epidemiológicas minuciosas. Além do recolhimento de dados que contribuem para a determinação de fatores diversos que podem estar envolvidos com o desenvolvimento dos diferentes tipos tumorais, ainda se prestam a direcionar pesquisas científicas voltadas às áreas relacionadas à doença. Para animais domésticos, contudo, não há organização metódica de dados envolvendo a incidência de neoplasias, fato que dificulta análises de maior amplitude e profundidade, uma vez que os estudos e pesquisas envolvidos tornam-se limitados, principalmente de forma geográfica.

Este estudo, ao realizar o levantamento das neoplasias epiteliais caninas diagnosticadas no SPA-EVZ-UFG, contribui com dados de epidemiologia neoplásica de parte da população canina da cidade de Goiânia e região. Assim como observado em humanos, houve prevalência de tumores cutâneos e mamários, com maior ocorrência daqueles de comportamento biológico maligno. Cães idosos são os mais acometidos, assim como os SRD. Dentre os cães de raça definida, foi observado certo aumento na frequência de determinadas neoplasias em uma mesma raça, o que pode colaborar na busca e determinação de fatores desencadeantes neoplásicos nesses animais.

Diante disso, é imprescindível ressaltar que a análise epidemiológica dos tumores caninos oferece a oportunidade de obtenção de dados importantes não apenas à saúde dos animais, como também do homem. A oncologia comparada vem se consolidando e ganhando cada vez mais destaque na comunidade científica, tendo por base dados semelhantes àqueles analisados neste trabalho. Os mecanismos envolvidos na gênese e progressão neoplásica são complexos, havendo ainda um longo caminho a

ser percorrido no intuito de melhor compreender esses processos. Assim, estudos retrospectivos e epidemiológicos são essenciais à comunidade científica, constituindo pontos de partida para diversas pesquisas, sendo capazes de guiá-las e direcioná-las em busca de respostas às questões levantadas.