

## Caracterização clínico-patológica e pesquisa de COX-2, CEA e CA15.3 em gatas com neoplasias mamárias

Clinical-pathological characterization and research of COX-2, CEA and CA15.3 in cats with breast cancer

Caracterización e investigación clínico-patológica de COX-2, CEA y CA15.3 en gatos con neoplasias mamarias

Recebido: 20/02/2022 | Revisado: 01/03/2022 | Aceito: 06/03/2022 | Publicado: 12/03/2022

### **Amanda de Deus Ferreira Alves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3111-7917>  
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil  
E-mail: amanda\_dedeus@hotmail.com

### **Márcia de Figueiredo Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-4768>  
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil  
E-mail: marcia.vet-ufirpe@hotmail.com

### **José dos Passos Queiroz Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4532-5699>  
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil  
E-mail: jpqcaetano@gmail.com

### **Saulo Romero Félix Gonçalves**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-4675>  
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil  
E-mail: saulofelix.vet@gmail.com

### **Ana Paula Veras Sobral**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0801-9385>  
Universidade de Pernambuco, Brasil  
E-mail: ana.sobral@upe.br

### **Márcia Bersane Araújo de Medeiros Torres**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-7183>  
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Brasil  
E-mail: marcia.bersane@ufape.edu.br

### **Valdemiro Amaro da Silva Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1894-7337>  
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil  
E-mail: valdemiroamaro@gmail.com

### **Resumo**

As neoplasias da glândula mamária têm origem multifatorial e são classificadas como o principal tipo de neoformação que acomete as gatas. O diagnóstico é obtido a partir da análise histopatológica, onde é possível determinar o tipo e o grau histológico do tumor mamário. Mais recentemente, os biomarcadores teciduais permitiram análises mais precisas quanto ao grau de malignidade dos tumores, havendo uma tentativa de utilizar marcadores séricos para diagnosticar precocemente micronódulos e metástases. Assim, este estudo teve como objetivo caracterizar o perfil clínico e avaliar os níveis séricos de antígeno carcinoembrionário (CEA) e antígeno cancerígeno 15.3 (CA15.3), quantificados por ELISA. Além disso, objetivou-se definir o diagnóstico histopatológico e identificar o perfil imuno-histoquímico da ciclooxigenase-2 (COX-2) nas neoplasias mamárias. O estudo foi realizado em 49 gatas, 38,78% não eram castradas e 59,18% já haviam sido submetidas a hormônios contraceptivos. As neoplasias malignas representaram 76,92%, sendo os tipos cribriforme, tubulopapilar e tubular os mais frequentes. Os níveis séricos médios de CA15,3 e CEA foram  $2,4108 \pm 0,4748$  U/mL e  $0,0024$  µg/L, respectivamente. O tumor mamário nas gatas possui alta malignidade, podendo coexistir mais de um tipo histológico em gatas com múltiplos nódulos. A imunexpressão de COX-2 e não mostrou associação significativa com o aparecimento de tumores mamários. O uso dos marcadores tumorais CEA e CA15.3 não foi eficiente em gatas com lesões mamárias.

**Palavras-chave:** Tumor; Carcinoma; Glândula mamária; *Felis catus*.

### Abstract

Mammary gland neoplasms have a multifactorial origin and are classified as the main type of neof ormation that affects cats. The diagnosis is obtained from histopathological analysis, where it is possible to determine the type and histological grade of the breast tumor. More recently, tissue biomarkers have allowed more accurate analyzes of the degree of malignancy of tumors, with an attempt to use serum markers to diagnose micronodules and metastases early. Thus, this study aimed to characterize the clinical profile and evaluate the serum levels of carcinoembryonic antigen (CEA) and carcinogen antigen 15.3 (CA15.3), quantified by ELISA. In addition, the objective was to define the histopathological diagnosis and identify the immunohistochemical profile of cyclooxygenase-2 (COX-2) in breast neoplasms. The study was carried out in 49 cats, 38.78% were not neutered and 59.18% had already been submitted to contraceptive hormones. Malignant neoplasms accounted for 76.92%, with the cribriform, tubulopapillary and tubular types being the most frequent. The mean serum levels of CA15.3 and CEA were  $2.4108 \pm 0.4748$  U/mL and  $0.0024$  µg/L, respectively. The mammary tumor in cats is highly malignant, and more than one histological type can coexist in cats with multiple nodules. The immunoe xpression of COX-2 and showed no significant association with the appearance of breast tumors. The use of tumor markers CEA and CA15.3 was not efficient in cats with mammary lesions.

**Keywords:** Tumour; Carcinoma; Mammary gland; *Felis catus*.

### Resumen

Las neoplasias de las glándulas mamarias tienen un origen multifactorial y se clasifican como el principal tipo de neof ormación que afecta a las gatas. El diagnóstico se obtiene a partir del análisis histopatológico, donde es posible determinar el tipo y grado histológico del tumor mamario. Más recientemente, los biomarcadores tisulares han permitido análisis más precisos del grado de malignidad de los tumores, con un intento de usar marcadores séricos para diagnosticar micronódulos y metástasis de manera temprana. Así, este estudio tuvo como objetivo caracterizar el cuadro clínico y evaluar los niveles séricos de antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno carcinógeno 15.3 (CA15.3), cuantificados por ELISA. Además, el objetivo fue definir el diagnóstico histopatológico e identificar el perfil inmunohistoquímico de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) en las neoplasias de mama. El estudio se realizó en 49 gatas, el 38,78% no estaban esterilizadas y el 59,18% ya habían sido sometidas a hormonas anticonceptivas. Las neoplasias malignas representaron el 76,92%, siendo las más frecuentes las de tipo cribiforme, tubulopapilar y tubular. Los niveles séricos medios de CA15.3 y CEA fueron  $2,4108 \pm 0,4748$  U/mL y  $0,0024$  µg/L, respectivamente. El tumor mamario en gatas es altamente maligno, pudiendo coexistir más de un tipo histológico en gatas con múltiples nódulos. La inmunoe xpresión de COX-2 ya no mostró asociación significativa con la aparición de tumores de mama. El uso de los marcadores tumorales CEA y CA15.3 no fue eficaz en gatas con lesiones mamarias.

**Palabras clave:** Tumor; Carcinoma; Glándula mamaria; *Felis catus*.

## 1. Introdução

As neoplasias mamárias representam o principal tipo de neof ormación em gatas, sendo os carcinomas os mais prevalentes (Togni et al., 2013). O processo neoplásico é multifatorial, envolve alterações genéticas, influência hormonal e tem importância crescente com influências do microambiente tumoral relacionados aos fatores pró e anti-inflamatórios, sendo a ciclo-oxigenase-2 uma enzima pró-inflamatória que pode participar deste processo (Pierce et al., 2009).

Com os avanços da biologia molecular, surgem novas perspectivas visando a prevenção, o diagnóstico precoce e tratamentos mais eficazes para as neoplasias mamárias. Nesse contexto, os biomarcadores tumorais produzidos primariamente por células ou pelo tecido normal em resposta à presença do tumor, vêm sendo utilizados para monitoramento de recidivas e metástases em pacientes com neoplasias mamárias (Mata, 2017).

Desse modo, este trabalho teve por objetivo caracterizar o perfil clínico, avaliação do nível sérico do Antígeno Carcinoembrionário (CEA) e do Antígeno do Câncer 15.3 (CA15.3). Bem como, o perfil imuno-histoquímico de Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) em neoplasias mamárias de gatas.

## 2. Metodologia

Foram coletadas amostras de tumores mamários de gatas atendidas no Hospital Veterinário da UFRPE e em clínicas particulares, durante o período de junho a dezembro de 2017. Essas amostras foram obtidas de modo não probabilístico por conveniência. Para cada animal foram coletadas informações como raça, idade, histórico de castração, aspectos reprodutivos e

evolução da doença.

O estadiamento clínico das pacientes com lesões neoplásicas foi realizado através do método TNM (Borrego et al., 2009; Mcneill et al., 2009). As amostras eram provenientes de excisão cirúrgica realizada por lumpectomia, mastectomia regional e mastectomia total, por vezes acompanhadas da retirada dos linfonodos axilares e/ou inguinais. As amostras foram identificadas, mensuradas, fixadas em formol 10% tamponado e processadas com técnica rotineira pelo H.E. Foi realizada classificação do tipo histológico (Cassali et al., 2018) e a gradação histopatológica dos carcinomas (Elston & Ellis, 1998), sendo todos os casos analisados por três avaliadores, com experiência na área por mais de 20 anos, de forma independente. Para verificação de associação entre as variáveis de interesse e o resultado do exame histopatológico, os diagnósticos foram divididos em lesões benignas (hiperplasias e neoplasias benignas) e lesões malignas.

A técnica de imuno-histoquímica consistiu do método da estreptoavidinabiotina, utilizando Trilogy (1:100, 2', Panela Pascoal, Cell Marque, Rocklin, USA) para tratamento dos espécimes. Foi utilizado o anticorpo primário monoclonal anti COX-2 (1:80, 60', TA, clone SP21, ThermoFisher). A amplificação foi realizada com polímero marcado com a enzima Horseradish Peroxidase (30', TA, EnVision™ + Dual Link System-HRP). Revelado pelo cromógeno DAB (3,3-diaminobenzidina; Sigma Chemical CO, USA) e contra corada com Hematoxilina de Harris. Para a determinação da imunomarcagem avaliou-se a distribuição (0 = ausente; 1 = <10%; 2 = 10-30%; 3 = 31 a 60%; 4 > 61%) e a intensidade (0 = ausente; 1 = fraco; 2 = moderado; 3 = forte). O escore final da imunomarcagem se deu pela multiplicação dos escores de distribuição e intensidade, sendo considerada: marcação baixa: 0-5 e marcação alta: 6-12 (Lavelle et al., 2012).

Para quantificação do CA 15.3 e CEA utilizou-se os testes ELISA IBL humano e ELISA CanAg CEA EIA humano, a partir de 25 amostras de soro obtidas de modo não probabilístico por conveniência. O grupo controle negativo foi formado por soro de dez gatas híbridas, sem raça definida sem histórico de neoplasias, com idade variando de um a 14 anos. Os testes foram executados em duplicata. A leitura das microplacas de ELISA foi realizada no equipamento Thermo Scientific Multiskan Go, a 450nm para o CA 15.3 e 620nm para o CEA. A execução do teste e cálculo dos resultados foram executadas de acordo com as recomendações do fabricante.

Foi utilizada a análise descritiva para cálculos das frequências relativa e absoluta dos dados clínicos e patológicos. O teste Qui-quadrado de Pearson e/ou Exato de Fisher foi aplicado, quando necessário, para verificar a associação entre as variáveis clínicas e o tipo histopatológico tumoral, com nível de significância de 5% (Zar, 1998).

### 3. Resultados

A amostra foi constituída por 49 gatas, das quais 93,88% (46/49) possuíam raça indefinida e 6,12% (3/49) eram siameses. A idade variou de seis meses a 16 anos, sendo a média 8,5 anos. Verificamos 61,22% (30/49) das gatas eram castradas, sendo este procedimento cirúrgico realizado em sua maioria como medida terapêutica para resolução de alterações reprodutivas como a piometra (5/30) ou ainda durante a mastectomia (9/30). Os tutores relataram uso de hormônios anticoncepcional em 59,18% (29/49) das gatas, em 82,75% (24/29) destas, foram realizadas pelo menos três aplicações. Contudo, não houve evidência suficiente para demonstrar associação entre o uso do hormônio anticoncepcional e o desenvolvimento de lesões mamárias (P 0,569).

Gatas acima de oito anos demonstraram associação significativa para o desenvolvimento de lesões malignas, P 0,000\*. Na tabela 1 estão os resultados em relação a secreção láctea, castração, ciclo estral, prenhez, pseudogestação, estadiamento clínico, quantidade de nódulos e tempo de evolução.

**Tabela 1:** Análise descritiva dos resultados histopatológicos. Teste Qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher, nível de significância de 5%. FA - frequência absoluta. FR – frequência relativa. \*Associação significativa 5%.

Variável	Diagnóstico				Valor de <i>p</i>
	Malignos		Benignos		
	FA	FR	FA	FR	
<i>Idade</i>					
< 8 anos	6	50,0%	6	50,0%	0,000*
≥ 8 anos	32	97,0%	1	3,0%	
<i>Uso de hormônios</i>					
Sim	23	79,3%	6	20,7%	0,569
Não	10	83,3%	2	16,7%	
<i>Secreção láctea</i>					
Sim	2	100%	-	-	0,645
Não	23	79,3%	6	20,7%	
<i>Castração</i>					
Sim	27	90,0%	3	10,0%	0,051
Não	6	60,0%	4	40,0%	
<i>Período da castração</i>					
Durante cesariana	5	100%	-	-	0,194
Eletiva	6	100%	-	-	
Junto com mastectomia	6	66,7%	3	33,3%	
Piometra	5	100%	-	-	
<i>Ciclo estral</i>					
Regular	10	76,9%	3	23,1%	0,510
Irregular	3	100%	-	-	
<i>Gestação</i>					
Sim	20	87,0%	3	13,0%	0,195
Não	9	69,2%	4	30,8%	
<i>Pseudociese</i>					
Sim	3	100%	-	-	0,536
Não	24	80,0%	6	20,0%	
<i>Estágio clínico</i>					
1	10	83,3%	2	16,7%	0,881
2	6	85,7%	1	14,3%	
3	24	88,9%	3	11,1%	
<i>Número de nódulos</i>					
1	22	78,6%	6	21,4%	0,804
2	11	84,6%	2	15,4%	
3	7	87,5%	1	12,5%	
<i>Tempo de evolução</i>					
< 6 meses	14	77,8%	4	22,2%	0,279
≥ 6 meses	18	90,0%	2	10,0%	

Fonte: Autores.

Os animais com múltiplos tumores na cadeia mamária no momento do diagnóstico representaram 42,85% (21/49), desse modo, a quantidade total de amostras analisadas foi de 78 nódulos. As lesões benignas representaram 23,08% (18/78), sendo composta por sete lesões não neoplásicas e 11 neoplasias benignas. As lesões malignas representaram 76,92% (60/78), destas os carcinomas cribriforme 25,64% (20/78), tubulopapilar 15,38% (12/78) e tubular 15,38% (12/78) foram os mais frequentes. Em 42,85% (9/21) das gatas com múltiplos nódulos, coexistiam mais de um tipo histológico de neoplasia. Os demais tipos histológicos estão dispostos na Tabela 2 e Figura 1.

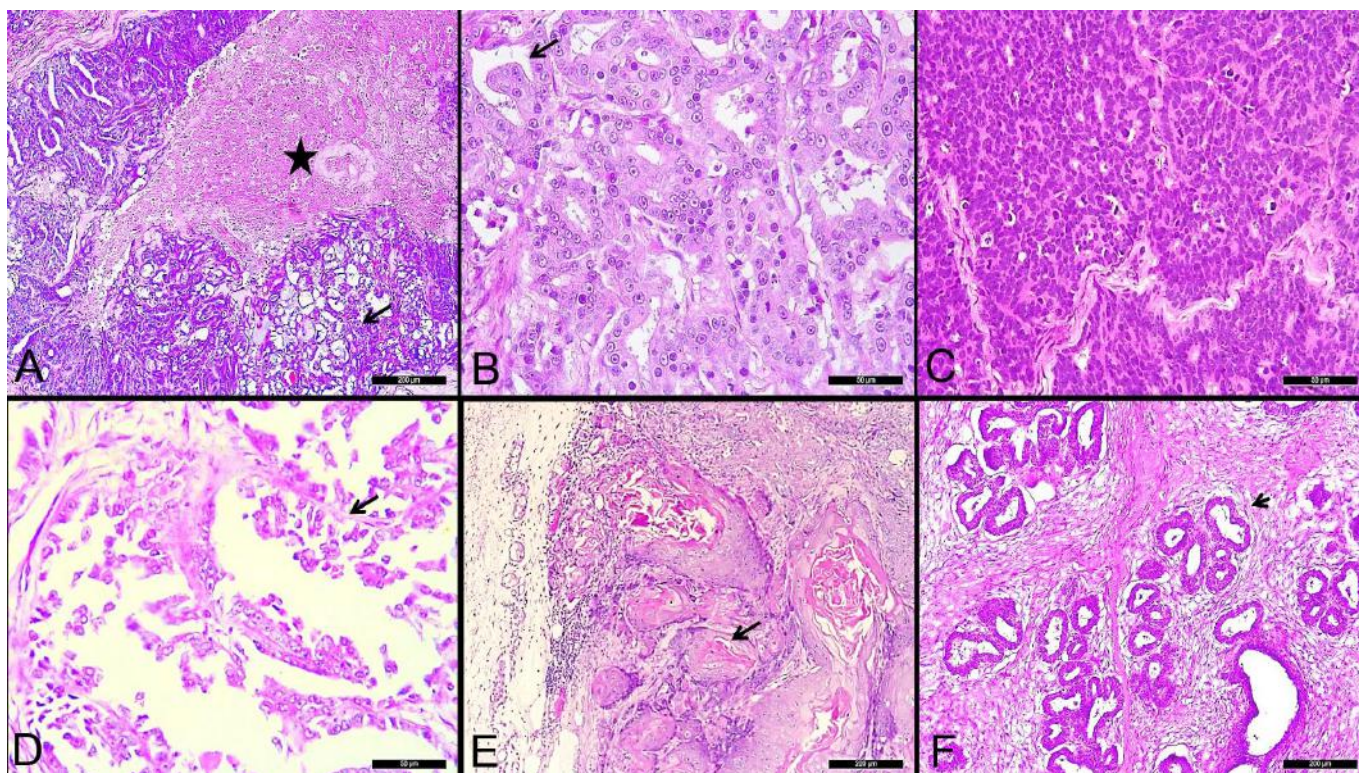


**Tabela 2:** Diagnóstico histopatológico de tumores mamários em gatas. FA – frequência absoluta. FR – frequência relativa.

Classificação histopatológica	FA	Malignos FR	Benignos FR
Carcinoma cribriforme	20	25,64	-
Carcinoma tubulopapilar	12	15,38	-
Carcinoma tubular	12	15,38	-
Carcinoma sólido	6	7,69	-
Adenomioepitelioma maligno	3	3,85	-
Carcinoma micropapilar	2	2,56	-
Carcinoma papilar	2	2,56	-
Carcinosarcoma	1	1,28	-
Carcinoma de células escamosas	1	1,28	-
Carcinoma com diferenciação sebácea	1	1,28	-
Fibroadenoma	7	-	8,97
Adenoma tubular	4	-	5,13
Hiperplasia lobular	3	-	3,85
Hiperplasia ductal	2	-	2,56
Hiperplasia fibroepitelial	1	-	1,28
Ectasia ductal	1	-	1,28
Total	8	76,92	23,08

Fonte: Autores.

**Figura 1:** Fotomicrografia de tumores mamários em gatas. (A) Carcinoma cribriforme. Proliferação epitelial dando origem a pseudolúmens (seta) com extensa área de necrose (estrela). HE, 100×. (B) Carcinoma tubulopapilar. Células epiteliais dando origem a estruturas tubulares com projeções papilares (seta). HE, 400×. (C) Carcinoma sólido. Células epiteliais distribuídas em manto. HE, 400×. (D) Carcinoma micropapilar. Projeções de micropapilas de um delicado feixe fibroso (seta). HE, 400×. (E) Carcinoma de células escamosas. Formação de pérolas córneas (seta). HE, 100×. (F) Hiperplasia fibroepitelial. Estroma fibroso com proliferação epitelial levando a estruturas tubulares (cabeça de seta). HE, 100×.



Fonte: Autores.

Em 53,06% (26/49) foi encaminhado além do tumor mamário, os linfonodos regionais, 92,30% (24/26) localizados na região inguinal e 7,70% (2/26) na região axilar. Em 12 linfonodos (46,15%) foi detectada a presença de metástase de carcinoma mamário, sendo observados 41,67% (5/12) para o tipo cribriforme, 25% (3/12) tubulopapilar, 16,67% (2/12) tubular e 8,34% (1/12) para sólido e papilar.

A graduação histopatológica para as lesões malignas classificadas como carcinomas mamários, tiveram 75% (42/56) dos casos concentrado no grau II, 16,07% (9/56) no grau I e 8,92% (5/56) no grau III. A imunoposição intracitoplasmática para COX-2 foi observada em 24,48% (12/49) dos casos, o que representou 27,50% (11/40) dentre as lesões malignas e 11,11% (1/9) dentre as lesões benignas (Tabela 3).

**Tabela 3:** Análise descritiva dos resultados da COX-2. O teste Exato de Fisher, adotou um nível de significância de 5%. FA – frequência absoluta. FR – frequência relativa.

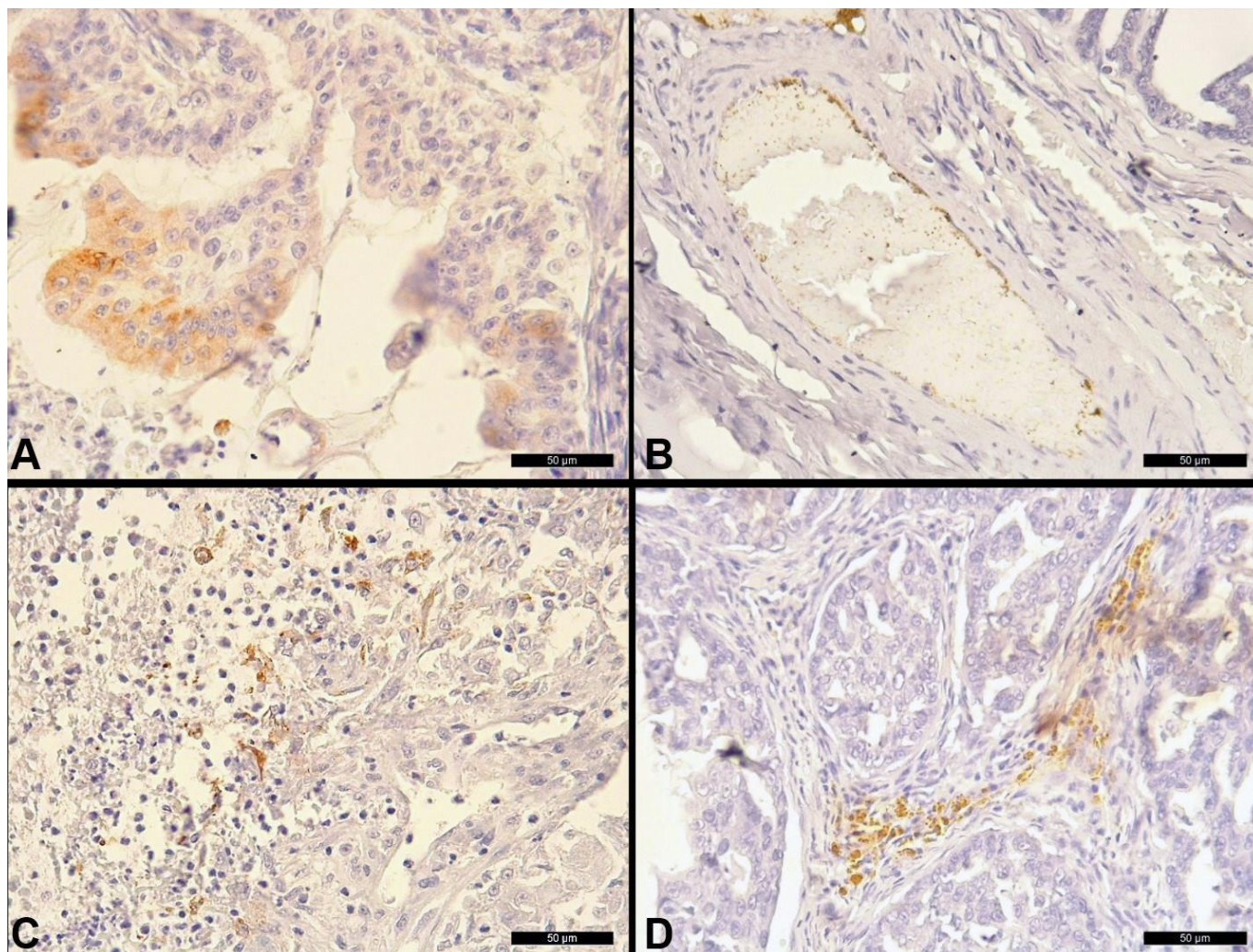
Variável	Diagnóstico				Valor de <i>p</i>
	Malignos		Benignos		
	FA	FR	FA	FR	
<i>COX-2</i>					
Marcação ausente	29	72,50%	8	88,89%	0.286
Baixa marcação	11	27,50%	1	11,11%	
Alta marcação	0	00,00%	0	00,00%	

Fonte: Autores.

Quando presente, a imunomarcção foi classificada como baixa em decorrência da distribuição inferior a 30% do tecido (score 2) e uma intensidade variando de fraca a moderada (scores 1 e 2). Em 50 % dos casos que houveram imunomarcção, esta observada tanto em células neoplásicas quanto em infiltrado inflamatório, fibroblastos e endotélio vascular (Figura 2). Não houve associação significativa,  $p = 0.286$ , entre a imunoposição para COX-2 e o resultado histopatológico das lesões mamárias.



**Figura 2:** Fotomicrografia de imunomarcação de COX-2 em tumor mamário de gatas. (A) Marcação moderada no carcinoma papilar. (B) Marcação positiva no endotélio vascular. (C) Coloração positiva em células inflamatórias. (D) Marcação positiva em fibroblastos no espaço intersticial. 400×.



Fonte: Autores.

A média das concentrações séricas de CA 15.3 das gatas com neoplasias mamárias foi  $2,4108 \pm 0,4748$  U/ml, se equiparando ao calibrador zero do teste ( $2,3610$  U/ml). Já para os animais selecionados como controle negativo, a média de concentração foi igual a  $2,4628 \pm 0,3803$  U/ml. Comparando as médias dos animais testados e dos controles, não houve diferença expressiva entre os grupos. A média das concentrações séricas de CEA das gatas com neoplasias mamárias foi de  $0,0024$  µg/L, todos os animais testados e o controle negativo tiveram concentração de CEA abaixo do calibrador zero do teste.

#### 4. Discussão

Os carcinomas mamários felinos possuem prognóstico desfavorável devido a uma forte tendência para recidiva e metástase, podendo ainda coexistir mais de um tipo histológico em animais que possuem mais de um nódulo (Misdorp et al., 1999). Um elevado número de tumores mamários é associado a gatas não-castradas e que fizeram uso de progestinas sintéticas, o que demonstra a influência dos hormônios ovarianos em neoplasias mamárias felinas (Togni et al., 2013). No presente

estudo, 79,31% dos animais expostos aos contraceptivos hormonais desenvolveram neoplasia maligna, contudo, esta associação não foi estatisticamente evidenciada.

Segundo a literatura o surgimento de neoplasias mamárias em gatas é tardio (Togni et al., 2013), desse modo, fêmeas acima de oito anos são as mais acometidas, tendo uma associação significativa com o desenvolvimento de carcinomas mamários. A idade é um dos principais fatores de risco associados aos tumores mamários felinos, acredita-se que quanto maior a idade maior a probabilidade de mutações genéticas e exposição a fatores predisponentes (Sorenmo, 2011).

Durante a avaliação pelo sistema TNM, o tamanho do tumor é um dado clínico importante, uma vez que tumores com 3 cm já são considerados TNM III, independentemente de haver metástase regional ou a distância. Os dados encontrados referentes ao tamanho da lesão para os pacientes deste estudo foram semelhantes aos relatados por (De Campos et al., 2016), no qual o estágio III foi o mais frequente em pacientes felinos com tumor de mama. Acredita-se que o tempo percorrido desde a observação do tumor pelo tutor, até a procura pelo serviço veterinário tenha influência no tamanho tumoral, quanta maior o tempo de evolução, mais o tumor evolui.

Em gatas, a neoplasia mamária geralmente tem características malignas, sendo 76,93% dos casos classificados como carcinomas (Costa, 2010). Os tipos histológicos cribriforme, tubulopapilar, tubular e sólido foram os mais comuns em gatas, corroborando com (Togni et al., 2013). Por outro lado, o carcinoma micropapilar, carcinossarcoma e carcinoma de células escamosas são considerados mais raros (De Campos et al., 2016). O tipo histológico é um importante fator prognóstico (Ferreira et al., 2017). Segundo o Consenso para tumores mamários felinos, pacientes com tipos histológicos agressivos, como carcinoma micropapilar, carcinoma sólido, carcinoma cribriforme e carcinossarcoma têm necessidade de tratamento quimioterápico antineoplásico adjuvante (Cassali et al., 2018).

Os achados observados neste estudo estão de acordo com (De Campos et al., 2016) que verificaram que a gradação histológica da maioria dos carcinomas mamários é classificada como grau II. O grau histológico é indicado como fator prognóstico em carcinomas com forte correlação positiva entre alto grau e menor sobrevida das pacientes, gatas com diagnóstico de neoplasia mamária maligna classificada como grau I apresentaram sobrevida de 1628 dias, aquelas com grau II a sobrevida foi de 262 dias e com grau III foi de cerca de 78 dias.

Há também indicações de uma relação direta entre tumores de grau histológico mais agressivo e a ocorrência de invasão vascular e disseminação metastática (Elston & Ellis, 1998). O envolvimento linfático é considerado um dos mais importantes fatores prognóstico. O linfonodo regional é o primeiro local de desenvolvimento de metástases de carcinomas mamários, em decorrência da drenagem linfática local, onde células neoplásicas podem se implantar e estabelecer novos nódulos. As metástases para linfonodos regionais foram observadas comumente nos carcinomas cribriforme e tubulopapilar. Contudo, esses são os tipos mais comumente descritos de carcinomas mamários em gatas, o que poderia ser determinante para uma maior frequência de metástases.

O aumento na expressão imuno-histoquímica de COX-2 está relacionado a fatores prognósticos desfavoráveis, como tamanho tumoral, tipo histológico mais agressivo, maior potencial metastático para linfonodos e alto grau histológico (Ferreira et al., 2017), além da angiogênese tumoral e reação do endotélio vascular, facilitando o desenvolvimento e progressão neoplásica.

A imunomarcagem para COX-2 em tumores mamários de gatas pode variar de moderada a intensa em neoplasias benignas e malignas, respectivamente (Sousa, 2010). Em outro estudo, (De Campos et al., 2016) relataram que 71% das neoplasias mamárias malignas em gatas tiveram baixa marcação para COX-2. Desse modo, a imunexpressão para COX-2 se mostra bem variada nos diferentes estudos publicados.



A elevação dos marcadores tumorais séricos pode ser o primeiro sinal de recorrência. Em teste realizado em mulheres com carcinoma ductal invasor, foi verificada positividade do marcador CA 15.3 em 8% das pacientes e em 4,8% para o CEA (Mendes et al., 2010).

Em cadelas, os valores do marcador tumoral CA 15.3 obtidos na análise das amostras de cadelas com tumores mamários variaram entre 1 e 2,4 U/ml nas amostras pré-mastectomia, entre 0,09 e 0,9 U/ml nas pós-mastectomia, se equiparando aos valores do grupo controle (0,09 e 0,7 U/ml) (Roberto et al., 2018). Em outro estudo utilizando a mesma técnica, cadelas com neoplasias mamárias tiveram como média de concentração 1,868 U/ml  $\pm$  0,267 (Gelaleti, 2011).

O fato de não haver valor de referência pré-estabelecido na medicina veterinária para CA 15.3 e CEA (Campos, 2010; Campos et al., 2012), faz com que comparações sejam realizadas apenas entre animais com neoplasias mamárias e animais controles. Em gatas, a escassez de dados é ainda maior, e não foi encontrado nenhum outro trabalho que tenha pesquisado tais biomarcadores para o câncer de mama nesta espécie. Outro ponto relevante é a inexistência de kits comerciais ELISA voltados para mensuração de CA15.3 e CEA em caninos e felinos, e os testes são realizados com kits para humanos.

A baixa expressividade das concentrações de CA 15.3 e CEA encontradas neste estudo sugere que pode haver diferenças entre os antígenos humanos e de gatas, que seria a razão da baixa expressão. Também pode-se supor que o CA 15.3 e o CEA não são biomarcadores efetivos para diagnóstico e monitoramento de neoplasias mamárias em gatas.

Tratamentos mais eficazes e detecção precoce são recursos essenciais para a redução tanto da mortalidade quanto da morbidade decorrente dos processos neoplásicos. Neste sentido, os marcadores tumorais constituem importantes ferramentas auxiliares na oncologia (Mata, 2017).

## 5. Considerações Finais

Desse modo, as gatas idosas, SRD, não castradas, são as mais acometidas pelas neoplasias mamárias. O desenvolvimento destas independe do uso de hormônios anticoncepcionais. A avaliação histopatológica de toda a cadeia mamária é essencial, pois podem coexistir mais de um tipo histológico em gatas com múltiplos nódulos. A imunexpressão para COX-2 foi baixa e não demonstrou ter associação significativa com o surgimento e desenvolvimento das lesões na mama.

A utilização dos marcadores tumorais CEA e CA15.3 não foi eficiente em gatas com lesões mamárias, sendo então necessários mais estudos para o desenvolvimento de técnicas padronizadas, sensíveis para a espécie felina, que permitam avaliar a aplicabilidade destes marcadores séricos no diagnóstico e acompanhamento de pacientes. Pois, as neoplasias mamárias nas gatas se destacam pela alta malignidade, sendo de grande importância o diagnóstico e o tratamento precoce com o intuito de um melhor prognóstico para estas pacientes.

## Agradecimentos

Os autores reconhecem o financiamento da Bolsa de Pesquisa da Fundação Amparo em Ciência e Tecnologia de Pernambuco (número da bolsa: IBPG-1443-5.05/16). Agradecemos ao Dr. Sérgio Alves do Nascimento, Dr. André Mariano Batista, Dr. José Wilton Pinheiro Junior, Msc. Isabel Cristina Silva Greco e ao médico veterinário Mateus de Melo Lima Waterloo pela contribuição científica e técnica.

## Referências

- Borrego, J. F., Cartagena, J. C. & Engel, J. (2009). Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002–2007). *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4), 213-22. doi: 10.1111/j.1476-5829.2009.00194.x.
- Campos, L. C. (2010). *Avaliação de marcadores tumorais séricos em cadelas com e sem metástase em câncer de mama*. (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

Campos, L. C., Lavalle, G. E., Estrela-Lima, A., Melgaço de Faria, J. C., Guimarães, J. E., Dutra, A. P., Ferreira, E., Sousa, L.P., Rabelo, E. M. L., Viera da Costa, A. F. D. & Cassali, G. D. (2012). CA15.3, CEA, and LDH in dogs with malignant mammary tumors. *Journal of veterinary internal medicine*, 26, 1383-88. doi: 10.1111/j.1939-1676.2012.01014.x.

Cassali, G.D., Campos, C. B., Bertagnolli, A. C., Lima, A. E., Lavalle, G. E., Damasceno, K. A., De Nardi, A. B., Cogliati, B., Costa, F. V. A., Sobral, R., Di Santis, G. W., Fernandes, C. G., Ferreira, E., Salgado, B. S., Vieira-Filho, C. H. C., Silva, D. N., Martins-Filho, E. F., Teixeira, S. V., Nunes, F. C. & Nakagaki, K. Y. R. (2018). Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of feline mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 55(2), 1-17. doi: 10.11606/issn.1678-4456.bjvras.2018.135084

Costa, M. M. (2010). *Estudo epidemiológico e anatomopatológico de tumores mamários na cadela e na gata*. (Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária). Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa, Portugal.

De Campos, C. B., Damasceno, K. A., Gamba, C. O., Ribeiro, A. M., Machado, C. J., Lavalle, G. E. & Cassali, G. D. (2016). Evaluation of prognostic factors and survival rates in malignant feline mammary gland neoplasms. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 18(12), 1003–1012. doi: 10.1177/1098612X15610367.

Elston, C. W. & Ellis, I. O. (1998). *The breast. Systemic pathology*. London: Churchill Livingstone.

Ferreira, E., Campos, M. R. A., Nakagaki, K. Y. R., Cassali, G. D. (2017). Marcadores prognósticos e preditivos no câncer de mama. In G. D. Cassali (Ed.), *Patologia mamária canina: Do diagnóstico ao tratamento* (pp. 141-49). São Paulo, SP: Medvet.

Gelaleti, G. B. (2011). *Avaliação da interleucinas 8 e 12, do CA 15-3 e DNA livre circulante como marcadores prognósticos no soro sanguíneo de cadelas com neoplasia mamária*. (Dissertação de mestrado em Genética). Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, Brasil.

Lavalle, G. E., Campos, C. B., Bertagnolli, A. C. & Cassali, G. D. (2012). Canine malignant mammary gland neoplasms with advanced clinical staging treated with carboplatin and cyclooxigenase inhibitors. *In Vivo*, 26(3), 375-79. Recuperado de <https://iv.iiarjournals.org/content/26/3/375.long>

Mata, L. C. C. (2017). Marcadores séricos no câncer de mama. In G. D. Cassali (Ed.). *Patologia mamária canina: Do diagnóstico ao tratamento* (pp. 189-92). São Paulo, SP: Medvet.

McNeill, C. J., Sorenmo, K. U., Shofer, F. S., Gibeon, L., Durham, A. C., Barber, L. G., Baez, J. L. & Overley, B. (2009). Evaluation of adjuvant doxorubicin based chemotherapy for the treatment of feline mammary carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(1), 123-29. doi: 10.1111/j.1939-1676.2008.0244.x.

Mendes, G. A., Sturmer, F. C. R. & Basegio, D. L. (2010). Utilização dos marcadores CA 15.3 e CEA no seguimento de pacientes com neoplasia mamária. *NewsLab*, 102, 120-26. Recuperado de [https://www.researchgate.net/publication/281747781\\_Use\\_of\\_CA153\\_e\\_CEA\\_markers\\_in\\_the\\_follow\\_up\\_of\\_breast\\_cancer\\_patients](https://www.researchgate.net/publication/281747781_Use_of_CA153_e_CEA_markers_in_the_follow_up_of_breast_cancer_patients)

Misdorp, W., Else, R. W., Hellmén, E. & Lipscomb, T.P. (1999). *International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*. Washington, D.C: World Health Organization.

Pierce, B. L., Ballard-Barbash, R., Bernstein, L., Baumgartner, R. N., Neuhausser, M. L., Wener, M. H., Baumgartner, K. B., Gilliland, F. D., Sorensen, B. E., McTiernan, A. & Ulrich, C. M. (2009). Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *Journal Clinical Oncology*, 27, 3437-3444. doi: 10.1200/JCO.2008.18.9068.

Roberto, G. B., Ziliotto, L. & Seki, M. C. (2018). Avaliação comparativa de dosagem do marcador tumoral CA 15-3 em cadelas hípidas ou com neoplasia mamária. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38(9), 1800-07. doi: 10.1590/1678-5150-PVB-5136

Sorenmo, K. U. (2011, outubro). Mammary gland tumors in cats: risk factors, clinical presentation, treatments and outcome. In *Proceedings of the 36th World Small Animal Veterinary Congress*. Jeju, Korea.

Sousa, R. P. M. (2010). *A expressão da COX-2 em patologias da glândula mamária da gata*. (Dissertação de mestrado em Métodos Biomoleculares). Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal.

Togni, M., Masuda, E. K., Kommers, G. D., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F. (2013). Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(3), 353-58. Recuperado de <https://www.scielo.br/j/pvb/a/YyvnGjfr3mS3gn7B5VZHz7P/?format=pdf&lang=pt>

Zar, J. H. (1998). *Biostatistical analysis*. New Jersey, United States of America: Pearson.