

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DE  
NEOPLASIAS DA PORÇÃO EXÓCRINA DO PÂNCREAS DE GATOS**

FERNANDA GENRO CONY

PORTO ALEGRE

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE VETERINÁRIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS VETERINÁRIAS

**CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DE  
NEOPLASIAS DA PORÇÃO EXÓCRINA DO PÂNCREAS DE GATOS**

Autora: Fernanda Genro Cony

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção de grau de Mestre em Ciências Veterinárias na área de concentração em Patologia Animal e Patologia Clínica, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientador: David Driemeier

Coorientador: Saulo Petinatti Pavarini

PORTO ALEGRE

2022

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001

### CIP - Catalogação na Publicação

Genro Cony, Fernanda  
Caracterização anatomopatológica e  
imuno-histoquímica das neoplasias da porção exócrina  
do pâncreas de gatos / Fernanda Genro Cony. -- 2022.  
36 f.

Orientador: David Driemeier.

Coorientador: Saulo Petinatti Pavarini.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Veterinária, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Porto  
Alegre, BR-RS, 2022.

1. neoplasias pancreáticas. 2. felinos. 3.  
marcadores ductais. I. Driemeier, David, orient. II.  
Petinatti Pavarini, Saulo, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Fernanda Genro Cony

CARACTERIZAÇÃO ANATOMOPATOLÓGICA E IMUNO-HISTOQUÍMICA DE  
NEOPLASIAS DA PORÇÃO EXÓCRINA DO PÂNCREAS DE GATOS

APROVADO POR:

---

Prof. Dr. David Driemeier  
Orientador e Presidente da Comissão

---

Prof. Dra. Luciana Sonne  
Membro da Comissão

---

Prof. Dra. Fernanda Vieira Amorim da Costa  
Membro da Comissão

---

Prof. Dra. Paula Roberta Giaretta  
Membro da Comissão

## RESUMO

As neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos são mais frequentes em animais idosos e geriátricos, e raras em pacientes mais jovens. Há poucos trabalhos na literatura que realizam um estudo retrospectivo de necropsias de gatos com neoplasia pancreática. O objetivo deste trabalho foi fazer uma caracterização epidemiológica, anatomopatológica e imuno-histoquímica das neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos, através de um estudo retrospectivo. No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021, foram realizadas 1.908 necropsias em gatos. A neoplasia da porção exócrina do pâncreas foi diagnosticada em 20 felinos (1,04%). Os gatos eram idosos e geriátricos, com exceção de um gato com um ano de idade. Onze gatos eram machos e nove eram fêmeas. Todos eram Sem Raça Definida (SRD). Em 11 casos, a neoplasia apresentava-se como um nódulo focal, de consistência macia, e estava localizada no polo cranial do pâncreas (8/11) ou polo caudal (3/11). Nove casos apresentavam nódulos multifocais distribuídos por todo o parênquima pancreático. O tamanho das massas únicas variou de 2,0 cm a 12 cm (média 7 cm, mediana 6 cm), enquanto as massas multifocais variaram de 0,5 cm a 2 cm (média 1,25 cm, mediana 0,75 cm). A principal neoplasia encontrada foi o adenocarcinoma acinar (11/20), seguido do adenocarcinoma ductal (8/20), adenocarcinoma indiferenciado (1/20) e carcinossarcoma (1/20). Na avaliação imuno-histoquímica, todas as neoplasias marcaram fortemente para pancitoqueratina. Os adenocarcinomas ductais marcaram fortemente para citoqueratina 7 e citoqueratina 20, que se mostrou um bom marcador para neoplasias pancreáticas de origem ductal na espécie. A principal forma de metástase encontrada foi a carcinomatose abdominal com acentuada invasão de células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos na cavidade abdominal. Os achados deste trabalho reforçam que as neoplasias pancreáticas devem ser consideradas um diferencial em gatos idosos e geriátricos. Além disso, deve-se considerar a metástase por via vascular como uma forma importante de metástase nas neoplasias pancreáticas, além da via transcelômica.

Palavras chaves: felinos, tumores pancreáticos, marcadores ductais, metástases.

## ABSTRACT

*Exocrine pancreatic neoplasia in cats are more frequent in older animals, and rare in young patients. There are few retrospective necropsy studies in cats with pancreatic neoplasia. The aim of this study is to characterize the epidemiological, pathological and immunohistochemistry aspects of exocrine pancreatic neoplasia in cats, through a retrospective study. From January 2010 to December 2021, 1,908 post mortem examinations of cats were performed, of which 20 cases of exocrine pancreatic neoplasia were diagnosed (1,04%). Cats were elderly and geriatric, with exception of a one year old cat. Eleven cats were male and nine were female. All of them were mixed breed. In 11 cases, the neoplasia were a focal nodule, soft, and were located at the left lobe (8/11) or the right lobe (3/11). In nine cases there were multifocal nodules through the pancreatic parenchyma. The size of the single masses ranged from 2 to 12 cm, and the multifocal masses ranged from 0,5 to 2 cm. The main neoplasia were the acinar adenocarcinoma (11/20), followed by ductal adenocarcinoma, undifferentiated adenocarcinoma (1/20) and carcinosarcoma (1/20). On immunohistochemical evaluation, all neoplasia were remarkably reactive for pancytokeratin. The ductal adenocarcinomas were remarkably reactive for pancytokeratin 7 and 20, which proved to be a good marker for pancreatic ductal neoplasia in cats. The main forms of metastasis were abdominal carcinomatosis, with marked invasion of neoplastic cells within blood and lymphatic vessels. The findings of this study reinforce that pancreatic neoplasia should be considered a differential in elderly and geriatric cats. Vascular metastasis should be considered an important form of metastasis in pancreatic neoplasms.*

*Key words: feline, pancreatic tumors, ductal markers, metastasis.*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	5
<b>2 ARTIGO</b> .....	8
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	31
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	32

## 1 INTRODUÇÃO

O pâncreas é uma glândula mista (exócrina e endócrina) responsável pela produção de enzimas digestivas e de hormônios (JUBB & STENT 2016). As lesões tumoriformes pancreáticas são comuns em gatos idosos e na sua maioria são classificadas como processos hiperplásicos. Já as neoplasias pancreáticas são consideradas raras nessa espécie (JUBB & STENT 2016). Sua frequência foi avaliada em um levantamento de 20 anos, em que os históricos médicos de 15.764 gatos foram avaliados; dois gatos foram diagnosticados com adenoma pancreático e oito com adenocarcinoma pancreático (SEAMAN *et al.*, 2004). Mais recentemente, um estudo foi realizado com 70 gatos com neoplasia pancreática, com o intuito de classificar os subtipos da neoplasia e o carcinoma acinar foi o mais frequente (TORNER *et al.*, 2019).

Os sinais clínicos observados em animais com neoplasia pancreática tendem a ser semelhantes àqueles observados em outras doenças pancreáticas. Perda de peso, anorexia, vômito, icterícia e efusão torácica e/ou abdominal são algumas das alterações que podem ser observadas em gatos com esse neoplasma (SEAMAN *et al.*, 2004). Alguns gatos tendem a apresentar alopecia, especialmente na face e porção medial dos membros em decorrência da neoplasia pancreática (síndrome paraneoplásica cutânea) (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). O diagnóstico ultrassonográfico pode ser desafiador, pois a diferenciação entre uma neoplasia pancreática de outra condição pode ser difícil (HECHT *et al.*, 2007). Desta forma, os exames citológico ou histopatológico são essenciais para a confirmação da neoplasia pancreática (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017).

Histologicamente, as neoplasias pancreáticas exócrinas de gatos podem ser classificadas em adenoma e adenocarcinoma e sub classificadas em acinar ou ductal (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Os adenomas pancreáticos são raros e comumente observados em cães e gatos idosos (JUBB & STENT 2016), e são menos comuns que os adenocarcinomas pancreáticos em todas as espécies (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). São considerados achados incidentais de necropsia e, em decorrência da sua raridade, não são considerados como um estágio prévio do adenocarcinoma pancreático (JUBB & STENT 2016). Sua origem pode ser da superfície pancreática e, macroscopicamente, é mais semelhante ao parênquima normal do que os nódulos hiperplásicos (JUBB & STENT 2016). Adenomas ductais são proliferações benignas de células cuboidais a colunares arranjadas em túbulos ou ductos, os quais frequentemente exibem vacuolização citoplasmática no ápice das células colunares (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Já os adenomas acinares, arranjam-se em ácinos e são sustentadas por delicado estroma

fibrovascular, cujos citoplasmas podem ou não exibir grânulos de zimogênio (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017).

Os adenocarcinomas pancreáticos da porção exócrina são considerados incomuns em todas as espécies domésticas, no entanto, cães e gatos são os mais frequentemente afetados (JUBB & STENT 2016). Eles são classificados de acordo com o arranjo predominante de células, porém, ainda é incerta a relação entre o subtipo da neoplasia e seu grau de diferenciação com seu prognóstico (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Macroscopicamente, os adenocarcinomas podem apresentar-se como massas únicas e bem circunscritas ou múltiplas massas distribuídas pelo órgão (JUBB & STENT 2016). O adenocarcinoma ductal é caracterizado por uma proliferação de células epiteliais malignas cuboidais a colunares que se arranjam em túbulos ou ductos, frequentemente, com formações císticas. A forma acinar apresenta células poligonais arranjadas em ácinos, lóbulos sólidos ou em pacotes. Há, ainda, o carcinoma pancreático indiferenciado, caracterizado por células pouco diferenciadas que se arranjam em pacotes sólidos com raras formações ductais (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017).

As neoplasias da porção endócrina se originam das ilhotas pancreáticas e o insulinoma, com origem nas células beta, é o mais comum (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). O insulinoma é frequentemente funcional e está associado a quadros de hipoglicemia (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). É observado principalmente em cães com idade de cinco a 12 anos (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017), com poucos relatos em gatos (GREENE & BRIGHT, 2007; GIFFORD *et al.*, 2020). Há, ainda, os tumores originários das ilhotas pancreáticas de células não-beta, como o gastrinoma, glucagonoma, somatostatina e o carcinoma pancreático secretor de polipeptídeos (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Todos os tumores originários das ilhotas pancreáticas são semelhantes macroscopicamente e histologicamente, desta forma, é importante diferenciá-los a partir dos sinais clínicos, a técnica de imuno-histoquímica e análise hormonal (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017).

Com o auxílio da técnica de imuno-histoquímica é possível realizar um diagnóstico mais preciso das neoplasias, além de auxiliar na diferenciação entre uma neoplasia pancreática exócrina pouco diferenciada de uma neoplasia de origem endócrina (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Os adenocarcinomas ductais de felinos podem marcar na IHQ para citoqueratina 7 e 20 (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Para neoplasmas originários de ácinos, os anticorpos citoqueratina 8 ou 18, amilase, carboxipeptidase, alfa 1-antitripsina e claudin 4 e 5 podem ser utilizados (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017). Há, ainda, a possibilidade do neoplasma ter origem em células glandulares produtoras de muco

(KRASINSKAS & GOLDSMITH 2010). O anticorpo mucina 1 (MUC1) é utilizado na marcação de neoplasias pancreáticas em humanos, e sua eficácia já foi testada em medicina veterinária com boa marcação no pâncreas de gatos (LACUNZA *et al.*, 2009). Tumores da porção endócrina podem marcar na IHQ para cromogranina A, sinaptofisina, enolase específica neuronal e somatostatina (MUNDAY, LÖHR & KIUPEL 2017).

O objetivo deste trabalho é caracterizar, através de um estudo retrospectivo, as características macroscópicas, histopatológicas e imuno-histoquímicas de neoplasias pancreáticas exócrinas em gatos.

## 2 ARTIGO

Nesse item é apresentado o artigo intitulado “Caracterização epidemiológica, anatomopatológica e imuno-histoquímica das neoplasias do pâncreas exócrino de gatos”, o qual foi redigido segundo as normas do periódico *Journal of Comparative Pathology* para ser submetido após as correções da banca.

1 **DOENÇAS NEOPLÁSICAS**

2

3

**Artigo original de pesquisa**

4

**Título curto: Neoplasias pancreáticas em gatos**

5

**Caracterização epidemiológica, anatomopatológica e imuno-histoquímica das neoplasias**

6

**da porção exócrina do pâncreas de gatos**

7

8

**F.G. Cony\*, M. Slaviero\*, I.R. dos Santos\*, M. B. Bandinelli\*, W. Panziera\*, L. Sonne\*,**

9

**S.P. Pavarini\* and D. Driemeier\***

10

11

12

*\*Setor de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia Clínica Veterinária, Faculdade*

13

*de Veterinária (FAVET), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Bento*

14

*Gonçalves 9090, Prédio 42505, Porto Alegre, RS 91540-000, Brasil.*

15

16

17

18

Autor de Correspondência: F.G. Cony (e-mail: [fgcony@gmail.com](mailto:fgcony@gmail.com))

19

Telefone: (+55) (51) 33086107

20

Fundo: Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq) e pela

21

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

22

## Resumo

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

O presente estudo descreve as características epidemiológicas, anatomopatológicas e imuno-histoquímicas das neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos, através de um estudo retrospectivo. No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2021, foram realizadas 1.908 necropsias em gatos e a neoplasia da porção exócrina do pâncreas foi diagnosticada em 20 felinos (1,04%). Os gatos eram idosos e geriátricos, com exceção de um gato com um ano de idade. Onze gatos eram machos e nove eram fêmeas e todos eram Sem Raça Definida (SRD). Em 11 casos, a neoplasia apresentava-se como um nódulo focal, de consistência macia, e estava localizada no polo cranial do pâncreas (8/11) ou polo caudal (3/11). Nove casos apresentavam nódulos multifocais distribuídos por todo o parênquima pancreático. O tamanho das massas únicas variou de 2,0 cm a 12 cm (média 7 cm, mediana 6 cm), enquanto as massas multifocais variaram de 0,5 cm a 2 cm (média 1,25 cm, mediana 0,75 cm). A principal neoplasia encontrada foi o adenocarcinoma acinar (11/20), seguido do adenocarcinoma ductal (8/20), adenocarcinoma indiferenciado (1/20) e carcinossarcoma (1/20). Na avaliação imuno-histoquímica, todas as neoplasias marcaram fortemente para pancitoqueratina. Os adenocarcinomas ductais marcaram fortemente para citoqueratina 7 e citoqueratina 20, que se mostrou um bom marcador para neoplasias pancreáticas de origem ductal na espécie. A principal forma de metástase encontrada foi a carcinomatose abdominal com acentuada invasão de células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos na cavidade abdominal. Desta forma, deve-se considerar a metástase por via vascular como uma forma importante de metástase nas neoplasias pancreáticas. Os achados deste trabalho reforçam que as neoplasias pancreáticas devem ser consideradas um diferencial em gatos idosos e geriátricos.

Palavras chaves: felinos, tumores pancreáticos, marcadores ductais, metástases.

## 47 **Introdução**

48           As lesões tumoriformes pancreáticas são comuns em cães e gatos idosos e na maioria  
49 das vezes são classificados como hiperplasias. As neoplasias de pâncreas são raras em ambas  
50 as espécies (Munday, Löhr & Kiupel 2017). Em um levantamento de 20 anos, em que os  
51 históricos de 15.764 gatos avaliados, apenas dois tiveram diagnóstico de adenoma pancreático  
52 (0,013%) e oito de adenocarcinoma pancreático (0,05%) (Seaman, 2004). Mais recentemente,  
53 foi realizado um estudo com 70 gatos previamente diagnosticados com neoplasia pancreática,  
54 com o intuito de classificar os subtipos do tumor e o carcinoma acinar foi o mais frequentemente  
55 diagnosticado (Törner *et al.* 2019).

56           As neoplasias pancreáticas de gatos podem ser subclassificadas histologicamente em  
57 ductal, acinar ou indiferenciado (Munday, Löhr & Kiupel 2017). Além disso, recentemente  
58 foram diagnosticados outros tipos de neoplasias pancreáticas em gatos como: carcinossarcoma  
59 pancreático (Yamamoto *et al.* 2012), carcinoma neuroendócrino com diferenciação exócrina  
60 (Michishita *et al.* 2017), carcinoma coloide (Hagiwara *et al.* 2017), histiocitose pancreática de  
61 células de Langerhans (Rissi *et al.*, 2019) e carcinoma adenoescamoso (Ogihara *et al.* 2020).  
62 Embora estudos anteriores tenham relatado a frequência das neoplasias pancreáticas em gatos  
63 (Seaman, 2004; Törner *et al.* 2019), não há trabalhos que realizam um estudo descritivo das  
64 lesões, dos achados macro e microscópicos, metástases e de imuno-histoquímica. Desta forma,  
65 o objetivo deste trabalho é realizar uma caracterização epidemiológica, anatomopatológica e  
66 imuno-histoquímica das neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos submetidos a  
67 necropsia na região sul do Brasil.

## 68 **Materiais e Métodos**

69           Os registros de todos os gatos submetidos a exame *post-mortem* no Setor de Patologia  
70 Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul foram revisados, no período de  
71 janeiro de 2010 a dezembro de 2021, totalizando 1.908 gatos. Os casos que apresentavam

72 diagnóstico de neoplasia pancreática foram separados. Foram excluídos casos cuja origem da  
73 neoplasia era outro órgão, ou cuja origem era a porção endócrina do pâncreas, e casos em que  
74 os blocos de parafina não foram encontrados (2 casos). Desta forma, foram selecionados para  
75 este estudo 20 gatos.

76 Os padrões macroscópicos foram avaliados através de registros fotográficos e dos  
77 relatórios de necropsia. Foram avaliados a localização anatômica da neoplasia no pâncreas,  
78 consistência, tamanho e padrão de distribuição (massas únicas ou multinodulares). As lâminas  
79 histológicas foram confeccionadas a partir de blocos de parafina arquivados, com cortes de 3µm  
80 e posterior coloração pela técnica de hematoxilina e eosina (HE). De acordo com as  
81 características histopatológicas predominantemente observadas, as neoplasias foram  
82 classificadas segundo Munday, Löhr & Kiupel 2017: “ductal”, “acinar”, “indiferenciado”.  
83 Houve, ainda, um caso classificado como “carcinossarcoma”. Os carcinomas foram  
84 classificados quando a maior parte do tecido (aproximadamente 75%) apresentou morfologia  
85 compatível com um padrão. Foram observados padrões histopatológicos seguindo os protocolos  
86 do *Veterinary Cancer Guidelines and Protocols*: mitoses em 2,37mm<sup>2</sup> (Meuten *et al.* 2021);  
87 necrose (Moore *et al.* 2021) e invasão linfovascular (Moore *et al.* 2021).

88 Adicionalmente, foi realizada a técnica de imuno-histoquímica em 13 casos. Em sete  
89 casos a imuno-histoquímica não foi realizada, por apresentarem artefatos de congelamento e  
90 alterações histológicas de autólise. Nos 13 casos foram realizadas imuno-histoquímicas para  
91 pancitoqueratina, vimentina e sinaptofisina. Nas neoplasias classificadas histologicamente  
92 como acinares, foram realizadas também citoqueratina 8/18. Nas ductais, foram realizadas  
93 citoqueratina 7 e citoqueratina 20. Os anticorpos utilizados e seus protocolos foram descritos  
94 na Tabela 1. Na marcação imuno-histoquímica foram observadas a intensidade da imuno  
95 marcação (0: ausência de reação; 1: reação fraca; 2: reação moderada; 3: reação acentuada) e

96 porcentagem de imuno marcação (0: ausência de marcação; 1: marcação fraca; 2: marcação  
97 moderada; 3: marcação acentuada). Os casos foram avaliados visualmente por três patologistas.

## 98 **Resultados**

99        Dos 1.908 exames *post-mortem* de gatos realizados entre janeiro de 2010 a dezembro  
100 de 2021, 20 casos de neoplasia da porção exócrina do pâncreas foram selecionados,  
101 correspondendo a 1,04% dos diagnósticos na espécie. Na tabela 2 estão agrupados os casos e  
102 suas características epidemiológicas, bem como a classificação das neoplasias e demais achados  
103 macroscópicos e histológicos.

104        Em relação ao sexo, 11 (55%) gatos eram machos e nove (45%) eram fêmeas. Os  
105 animais foram agrupados em categorias etárias de acordo com Quimby *et al.* 2021: 1 “filhote”  
106 (< 1 ano), 4 “adultos maduros” (7-10 anos) e 15 “sênior” (> 10 anos). Dentre as comorbidades,  
107 a doença renal crônica foi a mais frequente (5/20), seguida da amiloidose pancreática (4/20) e  
108 o linfoma intestinal (4/20). Foi observado ainda casos de enterite linfoplasmocítica (1/20),  
109 tríade felina (1/20), broncopneumonia supurativa (1/20), torção de lobo pulmonar secundário à  
110 hidrotórax (1/20) e adenocarcinoma nasal (1/20). Animais idosos e geriátricos apresentaram  
111 mais de uma comorbidade.

### 112 ***Achados macroscópicos***

113        Em 11 casos, a neoplasia apresentava-se como um nódulo focal, de consistência macia,  
114 e estava localizada no polo esquerdo do pâncreas (8/11) ou polo direito (3/11). Nove casos  
115 apresentavam nódulos multifocais distribuídos por todo o parênquima pancreático. Um deles  
116 apresentou área cística de 0,5 cm. O tamanho das massas únicas variou de 2,0 cm a 12 cm  
117 (média 7 cm, mediana 6 cm), enquanto as massas multifocais variaram de 0,5 cm a 2 cm (média  
118 1,25 cm, mediana 0,75 cm). Em onze gatos (11/20) foi observada acentuada quantidade de  
119 líquido em cavidade abdominal (ascite) e quatro gatos apresentaram icterícia acentuada.

120 Na maioria dos casos (14/20) foi observada a presença de metástases. A principal forma  
121 observada foi a carcinomatose abdominal (7/14), e um caso (1/7) apresentou também  
122 carcinomatose torácica. A carcinomatose era caracterizada por múltiplos nódulos multifocais a  
123 coalescentes, esbranquiçados, que mediam entre 0,5 a 2 cm (média 1,25cm, mediana 0,75 cm).  
124 Estes nódulos estavam distribuídos de forma difusa pela cavidade abdominal, na superfície do  
125 omento e na serosa de órgãos abdominais, como diafragma, fígado, baço, intestinos, bexiga e  
126 rins. A gordura apresentava circunvoluções e, por vezes, envolvia o pâncreas e demais órgãos  
127 abdominais. Na carcinomatose torácica, os nódulos estavam distribuídos também de forma  
128 difusa pelo diafragma e musculatura costal.

129 O pulmão foi o órgão que mais apresentou metástases (6/14), seguido do linfonodo  
130 duodeno-pancreático (3/14), linfonodo mesentérico (2/14), fígado (2/14) e baço (1/14).  
131 Macroscopicamente, o pulmão, fígado e baço estavam moderadamente aumentados de  
132 tamanho. O pulmão e o fígado apresentaram nódulos multifocais de coloração esbranquiçada,  
133 de 0,5 a 3 cm. Em dois casos de metástase pulmonar (2/6) foi observado nódulo de 3 cm,  
134 esbranquiçado, em lobo pulmonar médio. Nos demais casos, os nódulos eram distribuídos  
135 difusamente pelo órgão. O baço apresentava-se difusamente aumentado e de coloração  
136 vermelha-escura com linhas irregulares esbranquiçadas. Ao corte, observou-se múltiplos  
137 nódulos de 2 cm, esbranquiçados e firmes. Microscopicamente, foi observada acentuada  
138 quantidade de células neoplásicas no interior de vasos, bem como moderada quantidade de  
139 células na serosa dos órgãos. Estas células eram semelhantes às observadas no foco primário  
140 da neoplasia e apresentavam acentuada desmoplasia, bem como acentuada necrose.

#### 141 *Achados microscópicos*

142 Dos 20 casos, 10 foram classificados como acinares, oito como ductais e ainda, um caso  
143 de carcinoma indiferenciado e um caso de carcinossarcoma.

#### 144 *Adenocarcinoma acinar*

145 As neoplasias acinares (10/20) eram caracterizadas por proliferação de células epiteliais  
146 arranjadas em ácinos bem diferenciados e sustentadas predominantemente por discreto, por  
147 vezes moderado, estroma fibrovascular. As células eram poligonais, com citoplasma amplo  
148 eosinofílico, núcleo oval, cromatina pontilhada e nucléolo único. Anisocitose e anisocariose  
149 eram predominantemente moderadas. Dois casos apresentaram discreta anisocitose. Havia,  
150 ainda, moderada quantidade de células binucleadas e discreta macrocariose. Em um caso,  
151 observou-se moderada quantidade de cristais de colesterol em meio ao estroma. As figuras de  
152 mitoses em  $2,37\text{mm}^2$  variaram de 7 a 31 (média 24). Todos os casos apresentaram mais de 50%  
153 de necrose e moderado infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos. Em dois casos, havia  
154 moderado infiltrado inflamatório composto por neutrófilos associado à necrose. Na maioria dos  
155 casos (8/10), foi observada acentuada invasão de células neoplásicas no interior de vasos  
156 sanguíneos e linfáticos ( $> 10$  focos), intra e extra tumoral.

#### 157 *Adenocarcinoma ductal*

158 As neoplasias ductais (8/20) eram caracterizadas por proliferação de células epiteliais  
159 arranjadas em ductos bem diferenciados e sustentadas por moderado a acentuado estroma  
160 fibrovascular. As células eram cuboidais a colunares, com citoplasma amplo eosinofílico, por  
161 vezes indistintos. O núcleo era redondo a oval, cromatina finamente pontilhada e nucléolo  
162 evidente. Anisocitose e anisocariose eram moderadas, com exceção de um caso, em que  
163 anisocitose era moderada e a anisocitose era acentuada. Foram observadas, ainda, moderadas  
164 macrocariose e macronucleólise, além de células multinucleadas. Em dois casos, foi observada  
165 acentuada quantidade de células individualizadas. Por vezes, no interior dos ductos, observou-  
166 se discreta a moderada quantidade de material amorfo basofílico. As mitoses em  $2,37\text{mm}^2$   
167 variaram de 17 a 45 (média 29). Todos os casos apresentaram mais de 50% de necrose,  
168 moderado infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos e acentuada invasão de células  
169 neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos ( $> 10$  focos), intra e extra tumoral.

170 *Carcinossarcoma:*

171 O carcinossarcoma apresentou proliferação neoplásica de células epiteliais e  
172 mesenquimais. O componente epitelial arranjava-se em ninhos com moderada necrose central  
173 e era sustentado por moderado estroma fibrovascular. As células eram poligonais, com  
174 citoplasma amplo eosinofílico, núcleo redondo a oval, cromatina grosseira e nucléolo  
175 inconspícuo. Havia moderadas anisocitose e anisocariose e 21 mitoses em 2,37mm<sup>2</sup>. O  
176 componente mesenquimal arranjava-se em feixes em várias direções e era sustentado por  
177 moderado estroma fibrovascular. As células eram fusiformes, com citoplasma discreto, núcleo  
178 oval, cromatina pontilhada e nucléolo único evidente. Havia moderadas anisocitose e  
179 anisocariose e 13 figuras de mitose em 2,37mm<sup>2</sup>. Havia, ainda, focos de moderada  
180 diferenciação cartilaginosa e mineralização. Em meio ao tumor, havia 50% de necrose e  
181 discreto infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos. Foi observada acentuada invasão de  
182 células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos (> 10 focos), intra e extra  
183 tumoral.

184 *Adenocarcinoma indiferenciado*

185 O carcinoma indiferenciado era caracterizado por proliferação de células epiteliais  
186 pouco diferenciadas arranjadas de forma sólida, com raros ductos e ácinos pouco diferenciados,  
187 sustentados por moderado estroma fibrovascular. As células eram poligonais, com citoplasma  
188 amplo eosinofílico e indistinto. O núcleo era redondo a oval, cromatina finamente pontilhada e  
189 nucléolo inconspícuo. Havia acentuadas anisocitose e anisocariose, além de acentuadas  
190 macrocariose, macronucleólise e células bi e multinucleadas. Foram observadas 46 mitoses em  
191 2,37mm<sup>2</sup>, menos de 10% de necrose e moderado infiltrado inflamatório de linfócitos e  
192 plasmócitos. Foi observada acentuada invasão de células neoplásicas no interior de vasos  
193 sanguíneos e linfáticos (> 10 focos), intra e extra tumoral. No omento, foi observada acentuada

194 proliferação de tecido conjuntivo fibroso associado a focos de células neoplásicas no interior  
195 de vasos linfáticos.

### 196 *Achados imuno-histoquímicos*

197 As neoplasias acinares e ductais apresentaram forte marcação difusa citoplasmática para  
198 pancitoqueratina. As neoplasias acinares marcaram fracamente, de forma difusa citoplasmática,  
199 para citoqueratina 8/18. As neoplasias ductais apresentaram forte marcação difusa  
200 citoplasmática para pancitoqueratina, citoqueratina 7 e citoqueratina 20. Em uma neoplasia de  
201 origem ductal, houve moderada marcação granular citoplasmática para sinaptofisina. Dois  
202 casos de origem ductal apresentaram células individualizadas que demonstraram moderada  
203 marcação difusa citoplasmática para vimentina. No carcinoma indiferenciado, houve acentuada  
204 marcação difusa citoplasmática para pancitoqueratina e moderada marcação difusa  
205 citoplasmática para vimentina. Nas células epiteliais do carcinossarcoma houve forte marcação  
206 difusa citoplasmática para pancitoqueratina, enquanto as células mesenquimais apresentaram  
207 forte marcação difusa citoplasmática para vimentina. Na Tabela 3 estão agrupados os achados  
208 imuno-histoquímicos das neoplasias.

209

### 210 **Discussão**

211 O diagnóstico e a caracterização das neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos  
212 do presente estudo basearam-se nos achados macroscópicos, histológicos e de imuno-  
213 histoquímica. As neoplasias pancreáticas corresponderam a 1,04% das causas de morte de  
214 gatos. Estudos anteriores encontraram uma frequência que variou de 0,5% a 12,6% (Priester *et*  
215 *al.*, 1974, Owens *et al.*, 1975, Seaman, 2004).

216 Quinze gatos tinham idade entre 11 a >15 anos, considerados sênior (Quimby *et al.*  
217 2021). Estudos anteriores também demonstraram uma maior quantidade de gatos idosos a  
218 geriátricos diagnosticados com carcinoma pancreático (Linderman *et al.*, 2012; Törner *et al.*,

219 2019). No entanto, um gato diagnosticado com adenocarcinoma pancreático indiferenciado  
220 deste trabalho tinha um ano de idade. Desta forma, é importante considerar a neoplasia  
221 pancreática como um diferencial em gatos jovens.

222 Como os gatos idosos forma os mais afetados, muitos apresentaram comorbidades,  
223 muitas dessas inerentes à idade, como a doença renal crônica. Além disso, quatro gatos  
224 apresentaram amiloidose pancreática. Diversos fatores já foram relacionados ao  
225 desenvolvimento de neoplasia pancreática nos animais (Jubb & Stent., 2016). Em gatos, uma  
226 associação com o *diabetes mellitus* foi sugerida, ainda que não tenha sido comprovada  
227 (Goossens *et al.*, 1998; Jubb & Stent., 2016). A amiloidose pancreática em gatos pode ser bom  
228 indicativo da disfunção das células beta pancreáticas (Jubb & Stent, 2016) e sua detecção em  
229 gatos com glicemia dentro dos parâmetros normais pode indicar um estado pré-diabético (Jubb  
230 & Stent, 2016). Nos gatos com amiloidose do presente estudo, no entanto, não havia  
231 informações clínicas, ou diagnóstico clínico de diabetes.

232 A metástase foi observada em 80% dos gatos com neoplasia pancreática e a  
233 carcinomatose abdominal foi uma das mais frequentes (Seaman, 2004; Linderman *et al.*, 2012).  
234 Sabe-se que as neoplasias pancreáticas fazem, principalmente, metástase por implantação,  
235 também chamada de carcinomatose (Newkirk, Brannik & Kusewitt, 2018). No presente estudo,  
236 a carcinomatose foi frequentemente observada. No entanto, em todos os casos, houve acentuada  
237 invasão de células neoplásicas no interior de vasos sanguíneos e linfáticos, intra e extra tumoral.  
238 A carcinomatose estava distribuída de forma difusa pelas cavidades abdominal e torácica,  
239 inclusive em órgãos anatomicamente afastados do pâncreas, o que corrobora com a teoria de  
240 que a metástase não ocorreu por implantação, mas sim através da distribuição sanguínea e  
241 linfática. Desta forma, é importante considerar que as neoplasias pancreáticas fazem outras  
242 formas de metástase, por via linfática e sanguínea, não apenas por implantação. Após o pulmão,  
243 os linfonodos duodeno-pancreático e o linfonodo mesentérico foram os órgãos que mais

244 apresentaram metástases. Sabe-se que a maioria dos carcinomas e alguns sarcomas  
245 metastatizam através do sistema linfático, e o linfonodo mais próximo da neoplasia é  
246 frequentemente afetado antes de outros órgãos. (Newkirk, Brannik & Kusewitt, 2018).

247 Estudos anteriores relataram a síndrome paraneoplásica cutânea relacionada à neoplasia  
248 pancreática em gatos, em que os animais desenvolvem alopecia principalmente na face, região  
249 ventral e membros pélvicos (Seaman, 2004; Linderman *et al.*, 2012). No entanto, nenhum gato  
250 do presente trabalho apresentou alopecia à necropsia, bem como os gatos descritos por  
251 Linderman e colaboradores (2012).

252 As neoplasias pancreáticas em gatos podem apresentar-se principalmente como massas  
253 solitárias e, menos comumente, como massas multifocais pelo parênquima pancreático  
254 (Seaman, 2004). Na maioria dos casos, a neoplasia se apresentou como um nódulo focal, e a  
255 principal localização foi o polo esquerdo do pâncreas. O tamanho das massas variou de 2 a 12  
256 cm. Na literatura há descrito que as massas medem  $> 1$  cm (Seaman, 2004). No entanto, de  
257 acordo com as pesquisas anteriores dos autores, este é o primeiro trabalho que avalia a  
258 ocorrência das neoplasias pancreáticas em gatos através da necropsia do paciente. Sendo assim,  
259 foi possível avaliar a real distribuição dos tumores pelo pâncreas, bem como o tamanho da  
260 neoplasia. A icterícia é considerada um sinal clínico de neoplasia pancreática, assim como perda  
261 de peso, anorexia e vômito (Seaman, 2004; Linderman *et al.*, 2012). Há uma tendência destes  
262 tumores se desenvolverem na região central do pâncreas ou na papila duodenal (Jubb & Stent,  
263 2016), com sinais clínicos de obstrução biliar (Jubb & Stent, 2016). Em humanos, 78% das  
264 neoplasias pancreáticas se localizam no polo esquerdo do pâncreas (Sharma *et al.* 2011) e os  
265 sinais clínicos são semelhantes aos observados em gatos, como perda de peso, anorexia e  
266 icterícia (Sharma *et al.* 2011).

267 No presente estudo as neoplasias foram classificadas como “acinar”, “ductal”,  
268 “indiferenciada” e “carcinossarcoma”. Estudos anteriores relataram o carcinoma acinar

269 pancreático como o mais frequente em gatos (Linderman *et al.*, 2012; Törner *et al.*, 2019),  
270 semelhante aos achados do presente trabalho, em que os carcinomas acinares foram mais  
271 frequentes que os carcinomas ductais. Em humanos, os carcinomas de origem acinar são raros,  
272 com uma frequência de aproximadamente 1 – 2% (Klimstra *et al.*, 2010) e marcam  
273 positivamente para citoqueratina 8/18 e tripsina (Luchini, 2022). Na avaliação imuno-  
274 histoquímica do presente trabalho, houve forte marcação para pancitoqueratina e discreta para  
275 citoqueratina 8/18. Desta forma, em gatos, a citoqueratina 8/18 não se mostrou um bom  
276 marcador para o adenocarcinoma de origem acinar, o que demonstra a necessidade de mais  
277 estudos que testem outros marcadores na espécie.

278 Os adenocarcinomas ductais foram a segunda neoplasia mais frequente, semelhante a  
279 estudos anteriores (Türner *et al.*, 2019). Em humanos, as neoplasias de origem ductal são mais  
280 comuns (Hruban & Fukushima, 2007, Sharma *et al.* 2011). No presente estudo, os  
281 adenocarcinomas ductais marcaram fortemente para citoqueratina 7 e 20. Matros e  
282 colaboradores (2006) testaram a expressão de citoqueratina 7 e citoqueratina 20 em  
283 adenocarcinomas ductais de humanos, demonstrando 96% e 63% de marcação,  
284 respectivamente. A expressão para CK 20 não foi associada a nenhum parâmetro  
285 histopatológico, no entanto, a marcação foi relacionada a um pior prognóstico (Matros *et al.*,  
286 2006). No geral, os adenocarcinomas ductais do presente trabalho apresentaram maior índice  
287 mitótico e maior frequência de metástases, o que sugere um prognóstico pior destes pacientes.  
288 Dois casos de adenocarcinoma ductal apresentaram, também, marcação positiva para vimentina  
289 e um deles marcou positivamente para sinaptofisina. Acredita-se que seja um exemplo do  
290 conceito de transição de célula epitelial para mesenquimal (Yamamoto *et al.*, 2012), uma  
291 forma da neoplasia de adquirir habilidades invasivas e migratórias, bem como ser um exemplo  
292 de maior malignidade. Em humanos, neoplasias de origem acinar podem marcar positivamente  
293 para sinaptofisina e, quando a marcação excede 30% do tumor, este passa a ser um carcinoma

294 misto acinar-neuroendócrino (Jakobsen *et al.*, 2016). Em cães, há um relato de carcinoma misto  
295 acinar-endócrino (Belshaw *et al.*, 2005). Ainda que o caso do presente estudo seja de origem  
296 ductal, deve-se considerar que carcinomas pancreáticos desta origem também apresentam  
297 componentes neuroendócrinos.

298 O carcinossarcoma pancreático é raro em humanos e tem prognóstico ruim, com uma  
299 expectativa de vida de poucos meses (Oymaci *et al.*, 2013). Yamamoto e colaboradores (2012)  
300 descreveram um caso de carcinossarcoma pancreático em uma gata de 10 anos. O  
301 carcinossarcoma do presente estudo também ocorreu em uma fêmea, de 18 anos. Um diferencial  
302 importante neste caso, ainda que raro em gatos, seria o carcinossarcoma mamário com  
303 metástase pancreática (Zappulli *et al.*, 2019). Outros diferenciais para carcinossarcoma em  
304 gatos seria de origem pulmonar (Ghisleni *et al.*, 2003), de glândulas salivares (Kim *et al.*, 2008)  
305 e tireoide (Rich *et al.*, 2019). No entanto, a paciente foi internada em decorrência da  
306 insuficiência renal crônica, e não tinha diagnóstico anterior de neoplasia mamária, ou de outra  
307 origem. Desta forma, o carcinossarcoma pancreático era a neoplasia primária, um importante  
308 diferencial em gatos idosos.

309 De acordo com os autores, este é o primeiro trabalho que descreve um adenocarcinoma  
310 pancreático indiferenciado em um gato. O diagnóstico foi confirmado através do aspecto  
311 histológico e da marcação positiva para pancitoqueratina e vimentina. O gene KRAS  
312 desempenha um papel importante na regularização de várias ações responsável pela  
313 proliferação celular. A mutação nesse gene pode levar a uma desregulação nessas ações, sendo  
314 comumente encontrada em casos de adenocarcinoma ductal pancreático em humanos e  
315 raramente nas neoplasias de origem acinar (Forbes *et al.*, 2015). A mesma mutação foi  
316 encontrada em neoplasias pancreáticas de cães e gatos, porém o trabalho não deixou claro a  
317 subclassificação das neoplasias (Mayr *et al.*, 2003a; Mayr *et al.*, 2003a, b). Crozier e  
318 colaboradores (2016) procuraram a mesma mutação em adenocarcinomas pancreáticos acinares

319 de cães e gatos, e não encontraram em nenhuma amostra. Pela idade do gato do presente  
320 trabalho, sugere-se um componente genético para o desenvolvimento da neoplasia, ainda que a  
321 mutação do gene KRAS não tenha sido comprovada na espécie. Mais pesquisas sobre mutações  
322 que podem causar neoplasias são necessárias em medicina veterinária.  
323

324

### Agradecimentos

325

326

327

328

329

### Declaração de conflito de interesses

330

331

332

333

### Referências

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

Os autores agradecem ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio nesse estudo.

Os autores declaram não ter conflitos de interesse em relação à publicação do presente manuscrito.

Crozier C., Wood G. A., Foster R. A., Stasi S., Liu J. H. W., Bartlett J. M. S., Coomber B. L., Sabine V. S. (2016). KRAS Mutations in Canine and Feline Pancreatic Acinar Cell Carcinoma. *Journal of Comparative Pathology*. **155**. 24-28.

Donald J. Meuten, Christof A. Bertram, Frances M. Moore, Marc Aubreville, Taryn A. Donovan, Robert Klopfleisch, Richard Luong. (2021). Mitotic Count Guideline, version 1.0. Veterinary Cancer Guidelines and Protocols. <http://vetcancerprotocols.org>. Accessed on November/2021.

Espinosa de los Monteros, A., Fernandez, A., et al. (1999) Coordinate expression of cytokeratins 7 and 20 in feline and canine carcinomas. *Vet Pathol* 36:179–190

Forbes S. A., Beare D., Gunasekaran P., Leung K., Bindal N. (2015). COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutarions in human câncer. *Nucleic Acids Research*, **43**, D805-D811.

Frances M. Moore, Bruce Williams, Christof A. Bertram, Taryn A. Donovan, Robert Klopfleisch, Donald J. Meuten, Renato L. Santos. (2021). Tumor Necrosis Guideline, version 1.1. Veterinary Cancer Guidelines and Protocols. <http://vetcancerprotocols.org>. Accessed on November/2021.

354

355 Frances M. Moore; Linden Craig, Taryn A. Donovan, Donald J. Meuten,  
356 Margaret Miller, John S. Munday, Paola Roccabianca. (2021). Lymphovascular Invasion  
357 Guideline, version 1.0. Veterinary Cancer Guidelines and Protocols.  
358 <http://vetcancerprotocols.org>. Accessed on November/2021.

359

360 Frances M. Moore, Bruce Williams, Christof A. Bertram, Taryn A. Donovan,  
361 Robert Klopfleisch, Donald J. Meuten, Renato L. Santos. (2021). Tumor Necrosis Guideline,  
362 version 1.1. Veterinary Cancer Guidelines and Protocols. <http://vetcancerprotocols.org>.  
363 Accessed on November/2021.

364

365 Goossens M. M., Nelson R. W., Feldman E. C., et al. (1998). Response to insulin treatment and  
366 survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985- 1995). *J Vet Intern Med.* **12**:1-6.

367

368 Ghisleni G., Grieco V., Mazzotti M., Caniatti M., Roccabianca P. (2003) Pulmonary  
369 carcinossarcoma in a cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, **15**, 170-173.

370

371 Jemal a., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E. Global câncer statistics. (2011). *CA Cancer*  
372 *Journal for Clinicians*, **61**, 69-90.

373

374 Kenneth V.F. Jubb & Andrew W. Stent. (2016). Pancreas, p.353-373. In: Maxie M.G. (Ed),  
375 Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals. Vol.2. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, St Louis.

376

377 Kim H., Nakaichi M., Itamoto K., Taura Y. (2008) Malignant mixed tumor in the salivar gland  
378 of a cat. *Journal of Veterinary Science*, **9**, 331-333.

379

380 Klimstra D. S., Hruban R. H., Kloppel G, et al. (2010) Acinar cell carcinoma of the pancreas.  
381 In: Bosman FT, Carneiro F, Hurban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumors of the  
382 Digestive System. Lyon: IARC, 2010:314e21.

383

384 Linderman M. J., Brodsky E. M., de Lorimier L. P., Clifford C. A., Post G. S. (2012). Feline  
385 Exocrine Pancreatic Carcinoma: a Retrospective study of 24 cases. *Veterinary and*  
386 *Comparative Oncology*.

387

- 388 Luchini C. Acinar cell carcinoma. Pathology Outlines website.  
389 <https://www.pathologyoutlines.com/topic/pancreasacinar.html>. Accessed on January/2022.  
390
- 391 Matros E., Bailey G., Clancy T., Zinner M., Ashley S., Whang E., Redston M. (2006).  
392 Cytokeratin 20 expression identifies a subtype of pancreatic adenocarcinoma with decreased  
393 overall survival. *American Cancer Society*, **106**, 693-702.  
394
- 395 Mayr B., Schaffner G., Reifinger M. (2003a). K-ras mutations in canine pancreatic cancers.  
396 *Veterinary Record*, **153**, 87-89.  
397
- 398 Mayr B., Schaffner G., Reifinger M., Loupal G. (2003b). K-ras protooncogene mutations in  
399 feline pancreatic adenocarcinomas. *Veterinary Record*, **153**, 468-469.  
400
- 401 Munday J.S., Löhr C.V. & Kiupel M. (2017). Tumors of the alimentary tract, p. 499-601. In:  
402 Wiley Blackwell (Ed), Tumors of domestic animals. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier, St Louis.  
403
- 404 Michishita M., Takagi M., Kishimoto E., Nakahira R., Nogami T., Yoshimura H., Hatakeyama  
405 H., Azakami D., Ochiai K., Takahashi K. (2017). Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma With  
406 Exocrine Differentiation in a Young Cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. **29**(3).  
407 325-330.  
408
- 409 Newkirk K. M., Brannick E. M., Kusewitt D. F. (2018). Neoplasia and Tumor Biology. p.286-  
410 321. In: Elsevier (Ed), Pathologic Basis of Veterinary Disease. 6th ed. Elsevier, St Louis.  
411
- 412 Ogihara K. & Madarame H. (2020). Pancreatic Adenosquamous Carcinoma with Invasion to  
413 the Spleen in a Cat. *The Journal Of Veterinary Medical Science*. **82**(9): 1395-1399.  
414
- 415 Oymaci E., Argon A., Coskun A., Uçar A. D., Carti E., Erkan N., Yildirim M. (2013).  
416 Pancreatic Carcinosarcoma: Case Reporto of a Rare Type of Pancreatic Neoplasia. *J Pancreas*  
417 *(Online)*. **14**(2): 212-215.  
418
- 419 Owens J. M., Drazner F. H., Gilbertson S. R. (1975). Pancreatic disease in the cat. *J Am Anim*  
420 *Hosp Assoc* **11**:83-89.

421

422 Priester W.A. (1974). Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary  
423 medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals. *Cancer Res* **34**:1372-1375.

424

425 Quimby J., Gowland S., Carney H. C., DePorter T., Plummer P., Westropp J. (2021) AAHP-  
426 AAHA Feline Life Stage Guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*,  
427 **57**, 51-72.

428

429 Rich A. F., Piviani M., Swales H., Finotello R., Blundell R. (2019). Bilateral Thyroid  
430 Carcinosarcoma in a Cat. *J. Comp Path*, **171**, 24-29.

431

432 Rissi D. R., Brown C. A., Gendron K., Good J., Lane S., Schmiedt C. W. (2019). Pancreatic  
433 Langerhans cell Histiocytosis in a Cat. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. **31**(6).  
434 859-863.

435

436 Seaman R.L. Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series. (2004). *Journal of the*  
437 *American Animal Hospital Association*, **40**, 238-245.

438

439 Sharma C., Eltawil K. M., Renfrew P. D., Walsh M. J., Molinari M. (2011). Advances in  
440 diagnosis, treatment and palliation of pancreatic carcinoma: 1990-2010. *Worlds Journal of*  
441 *Gastroenterology*. **17**(7): 867-897.

442

443 Yamamoto R., Suzuki K., Uchida K., Onda N., Shibutani., Mitsumori K. (2012). Pancreatic  
444 Carcinosarcoma in a Cat. *J. Comp. Path*. **147**. 223-226.

445

446 Zappulli L. P., Rasotto R., Goldschmidt M. H., Gama A., Scruggs J. L., Kiupel M. (2019).  
447 Mammary Tumors. Vol. 2. P. 238-239. Ed. M. Kiupel.

448

449 **Tabelas:**

450 **Tabela 1:** Anticorpos e protocolos imuno-histoquímicos utilizados em casos de neoplasias  
 451 pancreáticas em gatos

<i>Antígeno</i>	<i>Anticorpo/clone</i>	<i>Diluição</i>	<i>Recuperação antigênica</i>	<i>Método de detecção</i>	<i>Cromógeno</i>
Pancitoqueratina <sup>a</sup> (18-002)	Monoclonal (AE1/AE3)	1:80	40 min/90°C, citrato, pH 6.0	PowerVision Poly-HRP Detection System <sup>c</sup>	AEC <sup>a</sup>
Vimentina <sup>b</sup>	Monoclonal (v9)	1:200	40 min/90°C, citrato, pH 6.0	PowerVision Poly-HRP Detection System <sup>c</sup>	AEC <sup>a</sup>
Sinaptofisina <sup>c</sup>	Monoclonal (DAK-SYNAP)	1:100	40 min/90°C, citrato, pH 6.0	PowerVision Poly-HRP Detection System <sup>c</sup>	AEC <sup>a</sup>
Citoqueratina 8/18 <sup>b</sup>	Monoclonal (5D3)	1:40	40 min/90°C, citrato, pH 6.0	PowerVision Poly-HRP Detection System <sup>c</sup>	AEC <sup>a</sup>
Citoqueratina 7 <sup>c</sup>	Monoclonal (OV-TL 12/30)	1:40	40 min/90°C,	PowerVision Poly-HRP	AEC <sup>a</sup>

Citoqueratina 20	Monoclonal	1:40	40	citrato, pH	Detection	AEC <sup>a</sup>
				6.0	System <sup>c</sup>	
				min/96°C,	Poly-HRP	
				citrato, pH	Detection	
				6.0	System <sup>c</sup>	

452 Fontes de aquisição: <sup>a</sup>Dako. Carpinteria, California, USA; <sup>b</sup>Zymed; <sup>c</sup>Leica Microsystems, IL, USA;

453 AEC = 3-amino-9-ethylcarbazole.

454

455

456

457

458

459

**Tabela 2:** Achados epidemiológicos dos casos de neoplasia pancreática em gatos

<i>Caso</i>	<i>Classificação</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i> (anos)	<i>Comorbidade</i>	<i>Macroscopia</i>	<i>Metástases</i>	<i>Mitoses</i> em 2,37 mm <sup>2</sup>	<i>Necrose</i>	<i>Pleomorfismo</i> celular e nuclear
1	Acinar	M	15	Broncopneumonia supurativa bacteriana; Linfoma Intestinal; Peritonite.	Múltiplos nódulos multifocais a coalescentes.	Carcinomatose abdominal	20	>50%	++
2	Acinar	F	13	Amiloidose Pancreática	Nódulo irregular em polo esquerdo	Omento e linfonodo duodeno- pancreático	22	>50%	++
3	Acinar	M	12	Linfoma Intestinal	Nódulos multifocais a coalescentes	Carcinomatose abdominal, pulmões e linfonodo	16	>50%	++

4	Acinar	F	14	Linfoma Intestinal; Amiloidose Pancreática	Nódulo de 2 cm de polo direito	duodeno- pancreático X	15	>50%	++
5	Acinar	F	12	IRC*	Nódulo em polo cranial	X	31	>50%	++
6	Acinar	M	15	-	Múltiplos nódulos multifocais	Carcinomatose abdominal	11	>50%	+
7	Acinar	M	10	Linfoma Intestinal	Nódulo de 8 cm	X	15	>50%	++
8	Acinar	M	10	IRC*	Nódulo em polo direito de 8,5 cm	X	7	<50%	++
9	Acinar	M	12	-	Nódulos multifocais a coalescentes	X	25	>50%	++

10	Acinar	M	9	Adenocarcinoma nasal	Nódulo irregular de 3 cm em polo esquerdo	Baço	28	>50%	++
11	Ductal	F	15	Linfoma Intestinal	Dois nódulos em polo esquerdo, 1 com área cística	X	25	>50%	+
12	Ductal	F	7	-	Nódulos multifocais a coalescentes	Carcinomatose abdominal, linfonodo mesentérico e pulmões	17	>50%	+++
13	Ductal	M	18	-	Nódulo irregular de 5 cm	Carcinomatose abdominal e pulmões	32	>50%	++

14	Ductal	M	12	-	Nódulos multifocais a coalescentes	Carcinomatose abdominal e pulmões	41	>50%	++ anisocitose +++ anisocariose
15	Ductal	M	13	Amiloidose Pancreática	Nódulo de 5 cm	Carcinomatose abdominal	37	>50%	++
16	Ductal	F	15	Amiloidose Pancreática	Nódulos multifocais a coalescentes	Carcinomatose abdominal, pulmões e linfonodo mesentérico	45	>50%	++
17	Ductal	M	14	IRC*; Hidrotórax; Torção de lobo pulmonar; Tríade Felina	Nódulo irregular de 8 cm	Carcinomatose abdominal e torácica	35	>50%	++
18	Ductal	F	17	IRC*	Nódulo irregular de 12 cm	Carcinomatose abdominal	40	>50%	++

19	Carcinossarcoma	F	SRD	Nódulo irregular em polo direito	X	21	>50%	++
20	Indiferenciado	F	SRD	Nódulos multifocais a coalescentes	Carcinomatose abdominal, pulmões e linfonodo duodeno-pancreático	46	<50%	++

M: macho; F: fêmea. SRD: sem raça definida. \*IRC: Insuficiência Renal Crônica. -: sem comorbidades. x: sem metástases. +: discreta; +++ moderada; ++++ acentuada anisocitose e anisocariose.

453 **Tabela 3:** Achados imuno-histoquímicos dos casos de neoplasia pancreática em gatos

<i>Caso</i>	<i>Pan CK intensidade</i>	<i>Pan CK %</i>	<i>Vim intensidade</i>	<i>Vim %</i>	<i>Sinaptof intensidade</i>	<i>Sinaptof %</i>	<i>CK 7 intensidade</i>	<i>CK 7 %</i>	<i>CK 20 intensidade</i>	<i>CK 20 %</i>	<i>CK 8/18 intensidad e</i>	<i>CK 8/18 %</i>
1	2	3	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0
2	3	3	3	1	0	0	-	-	-	-	1	2
3	3	3	3	3	0	0	-	-	-	-	-	-
4	3	3	0	0	0	0	-	-	-	-	1	1
5	2	3	0	0	0	0	-	-	-	-	2	2
6	2	3	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0
7	3	3	0	0	0	0	-	-	-	-	0	0
8	3	3	3	3	0	0	1	2	0	0	-	-
9	3	3	2	3	0	0	3	3	3	3	-	-
10	3	2	0	0	0	0	3	1	2	3	-	-
11	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	-	-
12	3	3	0	0	0	0	-	-	-	-	2	3
13	3	3	0	0	0	0	-	-	-	-	1	2

454 0: ausência de marcação/reação; 1: marcação fraca; 2: marcação moderada; 3: marcação acentuada. -: não realizado.

455

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho descreveu características epidemiológicas, anatomopatológicas e imuno-histoquímicas das neoplasias da porção exócrina do pâncreas de gatos diagnosticados no Setor de Patologia Veterinária da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a partir de um estudo retrospectivo de 10 anos.

Os gatos eram idosos e geriátricos, Sem Raça Definida (SRD) e, em sua maioria, apresentaram comorbidades. Não foi observada predileção sexual. A neoplasia apresentou-se principalmente como um nódulo focal em polo cranial do pâncreas. A principal forma de metástase observada foi a carcinomatose abdominal. O adenocarcinoma acinar foi o mais frequente, seguido do adenocarcinoma ductal, indiferenciado e carcinossarcoma.

Todas as neoplasias marcaram fortemente para pancitoqueratina. As neoplasias de origem acinar marcaram fracamente para citoqueratina 8/18 e as neoplasias ductais apresentaram boa marcação para citoqueratina 7 e citoqueratina 20. A citoqueratina 20 se mostrou um bom marcador para os adenocarcinomas ductais pancreáticos em gatos, uma vez que ductos normais da espécie não apresentam marcação positiva para esta IHQ.

Os achados do presente trabalho reforçam que as neoplasias pancreáticas devem ser consideradas como um diagnóstico diferencial principalmente em gatos geriátricos e idosos, mas também em filhotes. Além disso, é importante a investigação da presença do tumor em animais sem sinais clínicos evidentes.

Através de achados de necropsia, este trabalho auxilia para um melhor conhecimento, e entendimento, das neoplasias da porção exócrina de pâncreas de gatos, o que é fundamental para o diagnóstico da enfermidade.

**REFERÊNCIAS**

ALISSA M. KRASINSKAS & JEFFREY D. GOLDSMITH. Immunohistology of the Gastrointestinal Tract,. **In: Diagnostic Immunohistochemistry**. Saunders Elsevier (Ed), 3th ed. Elsevier, Philadelphia. 2010. p. 500-540.

GIFFORD C. H., MORRIS A. P., KENNEY K. J., ESTEP J. S. Diagnosis of Insulinoma in a Maine Coon Cat. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**. 1-10. 2020.

GREENE S. N. & BRIGHT R. M. Insulinoma in a Cat. **Journal of Small Animal Practice**. 49, 38-40. 2008.

HECHT S., PENNINCK D. G., KEATING J. H. Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. **Vet Radiol Ultrasound**. 48, 45-50. 2007.

KENNETH V.F. JUBB & ANDREW W. STENT. Pancreas. In: **Maxie M.G. (Ed), Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals**. Vol.2. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier, St Louis. 2016. p.353-373.

LACUNZA E., ABBA M.C., SEGAL-EIRAS A., CROCE M.V. Identification and expression of the epithelial Muc1 mucin in normal feline tissues. **Veterinary Immunology and Immunopathology**. 130:17-24. 2009.

MICHISHITA M., TAKAGI M., KISHIMOTO E., NAKAHIRA R., NOGAMI T., YOSHIMURA H., HATAKEYAMA H., AZAKAMI D., OCHIAI K., TAKAHASHI K. Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma With Exocrine Differentiation in a Young Cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. 29(3). 325-330. 2017.

MUNDAY J.S., LÖHR C.V. & KIUPEL M. Tumors of the alimentary tract, **In: Wiley Blackwell (Ed), Tumors of domestic animals**. 5<sup>th</sup> ed. Elsevier, St Louis. 2017. p. 499-601.

OGIHARA K. & MADARAME H. Pancreatic Adenosquamous Carcinoma with Invasion to the Spleen in a Cat. **The Journal Of Veterinary Medical Science.** 82(9): 1395-1399. 2020.

PRIESTER, W.A. Data from eleven United States and Canadian colleges of veterinary medicine on pancreatic carcinoma in domestic animals, **Cancer Res** **34**:1372. 1974.

RISSI D. R., BROWN C. A., GENDRON K., GOOD J., LANE S., SCHMIEDT C. W. Pancreatic Langerhans cell Histiocytosis in a Cat. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.** 31(6). 859-863. 2019

SEAMAN R.L. Exocrine pancreatic neoplasia in the cat: a case series, **J Am Anim Hosp Assoc** 40:238. 2004.

TÖRNER K., AUPPERLE-LELLBACH H., STAUDACHER A., STAUDACHER M., TEIGER K. Primary solid and cystic tumors of the exocrine pancreas in cats. **J comp path** 169:5-19. 2019.

YAMAMOTO R., SUZUKI K., UCHIDA K., ONDA N., SHIBUTANI., MITSUMORI K. Pancreatic Carcinossarcoma in a Cat. **J. Comp. Path.** 147. 223-226. 2012.