

ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO ACINAR SÓLIDO EM FELINO JOVEM, TRATADO COM QUIMIOTERAPIAS CONVENCIONAL E METRONÔMICA: RELATO DE CASO

SOLID ACINAR PANCREATIC ADENOCARCINOMA IN A YOUNG FELINE TREATED WITH CONVENTIONAL AND METRONOMIC CHEMOTHERAPIES: CASE REPORT

J. M. ROZOLEN¹; D. G. CARVALHO²; T. B. SANTOS³; T. F. TEIXEIRA⁴

RESUMO

O câncer pancreático é diagnosticado com baixa frequência em gatos, tendo como diagnósticos diferenciais pancreatites e adenomas. Foi atendido uma gata de 3 anos de idade, sem raça definida, com hiporexia, prostração e dor epigástrica. Pelo ultrassom de abdome observou-se uma formação sólida e contornos irregulares em região hipogástrica direita, vascularização ao doppler, sem plano de separação com duodeno e efusão abdominal. Foi realizada a Tomografia Computadorizada, onde confirmou-se a presença de área tumoral de 9 cm caudal ao processo caudado do lobo hepático, em íntimo contato com as veias esplênica e porta. A paciente foi submetida a pancreatectomia parcial para diagnóstico morfológico e alívio. O material extraído foi fixado em formaldeído e o diagnóstico morfológico inicial foi carcinoma indiferenciado padrão sólido. Posteriormente, realizou-se a imuno-histoquímica para definição da histogênese, sendo positivo para os marcadores AE1/AE3, CDX2, CK8/18, CK20 e Ki67 para prognóstico, que favoreceram carcinoma pancreático sólido acinar, com 80% das células em divisão celular. Iniciou-se o tratamento com quimioterapia adjuvante doxorubicina e carboplatina alternadas a cada 28 dias. Após 4 meses de tratamento a paciente ganhou peso, se manteve ativa, com normorexia, mas verificou-se recidiva tumoral com carcinomatose em peritônio. Foi associada a quimioterapia metronômica com prednisona diariamente e ciclofosfamida em dias alternados. O tratamento instituído foi bem tolerado pela paciente e parece ser uma opção no controle desse tipo de doença. O baixo número de diagnóstico e escassez de informações nas literaturas, limitam as opções de tratamento e possibilidades terapêuticas. O adenocarcinoma pancreático acinar é de ocorrência rara entre os felinos, com grandes chances de metástase e sobrevida de dias a poucos meses após o diagnóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Tomografia computadorizada. Pancreatectomia parcial. Doxorubicina. Carboplatina.

SUMMARY

Pancreatic cancer is diagnosed infrequently in cats, with pancreatitis and adenomas as differential diagnoses. A 3-year-old cat, mixed breed, was treated with hyporexia, prostration and epigastric pain. The abdominal ultrasound showed a solid formation and irregular contours in the right hypogastric region, vascularity on Doppler, without separation plane with duodenum and abdominal effusion. Computed tomography was performed, which confirmed the presence of a 9-cm tumor area caudal to the caudate process of the hepatic lobe, in close contact with the splenic and portal veins. The patient underwent partial pancreatectomy for morphological diagnosis and relief. The extracted material was fixed in formaldehyde and the initial morphological diagnosis was solid standard undifferentiated carcinoma. Subsequently, immunohistochemistry was performed to define histogenesis, being positive for markers AE1/AE3; CDX2, CK8/18, CK20 and Ki67 for prognosis, which favored solid acinar pancreatic carcinoma, with 80% of cells in cell division. Treatment was started with adjuvant chemotherapy, alternating doxorubicin and carboplatin every 28 days. After 4 months of treatment, the patient gained weight, remained active, with normorexia, but there was tumor recurrence with peritoneal carcinomatosis. It was associated with metronomic chemotherapy with daily prednisone and cyclophosphamide every other day. The low number of diagnoses and scarcity of information in the literature limit treatment options and therapeutic possibilities. Acinar pancreatic adenocarcinoma is a rare occurrence among cats, with a high chance of metastasis and survival from days to a few months after diagnosis. The established treatment was well tolerated by the patient and seems to be an option in the control of this type of disease.

KEY-WORDS: Computed tomography. Partial pancreatectomy. Doxorubicin. Carboplatin.

¹Professora Mestre UNICSUL, Universidade Braz Cubas e ANHANGUERA (SJC) - Email: juliana.rozolen@cruzeirosul.edu.br

²Gato Mia, Clínica Veterinária especializada em felinos.

³Discente curso de Medicina Veterinária - UNICSUL

⁴Professor Doutor Universidade Brasil, UNICSUL e FAM - Email: tarsofelipe@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de adenocarcinoma pancreático em gatos ainda permanece raro na rotina dos médicos veterinários de pequenos animais (BENNETTE et al., 2001; KATO et al., 2013). Há alguns anos a estimativa era de que aproximadamente 12 entre 100.000 gatos desenvolvessem a enfermidade (MAYER, 1991), ou seja, neoplasia responsável por menos de 0,5% dos cânceres em felinos (HECHT et al., 2007), ao contrário de humanos, cuja incidência é muito maior (MAYER, 1991). O que se assemelha entre as duas espécies é o fato de que quando ele é descoberto, já se encontra em estágios avançados (JOHANNA e TODD, 2020). A confirmação dessas neoplasias tem se tornado um desafio, pois os sinais clínicos manifestados pelos pacientes acometidos são inespecíficos, tais como perda de peso, emêse, anorexia, dor epigástrica abdominal, em alguns casos podem ocorrer icterícia, efusão peritoneal e diabetes mellitus (SEAMAN, 2004). Os exames laboratoriais nem sempre ajudam a elucidar o diagnóstico, pois os principais indicativos, tais como as enzimas pancreáticas, podem permanecer inalteradas na maioria das vezes. Quanto ao exame ultrassonográfico, o pâncreas é considerado um órgão de difícil avaliação (MATTOON e NYLAND, 2015), pois devido as sobreposições dos órgãos abdominais adjacentes, muitas vezes não é possível fazer distinção entre as enfermidades pancreáticas (ARMSTRONG e WILLIAMS, 2012) e outras doenças, exigindo experiência e cautela do médico veterinário que realiza o exame. Entre os diagnósticos diferenciais destacam-se as pancreatites, hiperplasia nodular, adenomas, pseudocistos, linfoma pancreático, metástases oriundas de outros sítios (LINDERMAN, et al., 2012), tumores renais e do epiplon. Baseado nessas premissas, a tomografia computadorizada (TC) é considerada um exame de imagem mais sensível e complemento fundamental no auxílio à diferenciação dos tumores pancreáticos, além de contribuir ao planejamento cirúrgico, caso seja realizado. Macroscopicamente, é uma massa sólida, de consistência firme, solitária, escuríssima e no momento do diagnóstico geralmente está infiltrado difusamente no pâncreas (JUBB; STENT, 2015). O diagnóstico é confirmado principalmente por meio do exame histopatológico, uma vez que a citopatologia pode gerar conclusões equivocadas ou inconclusivas devido as extensas áreas de necrose e inflamações que estão associadas ao parênquima neoplásico na maioria das vezes (LINDERMAN et al., 2012). De acordo com o boletim médico veterinário da Organização Mundial da Saúde (OMS) (HEAD et al., 2003), as neoplasias pancreáticas malignas podem ser classificadas morfológicamente entre adenocarcinoma ductal, carcinoma de células acinares, indiferenciados e células de ilhotas. Gatos com tumores pancreáticos de origem epitelial ductais ou acinares, são os mais atendidos na rotina clínica (SEAMAN, 2004), no entanto, não parece haver diferença de prognóstico entre eles (MUNDAY et al., 2017). Uma vez em que o histopatológico é presuntivo, na sua maioria devido a indiferenciação celular e estágio avançado do câncer, o

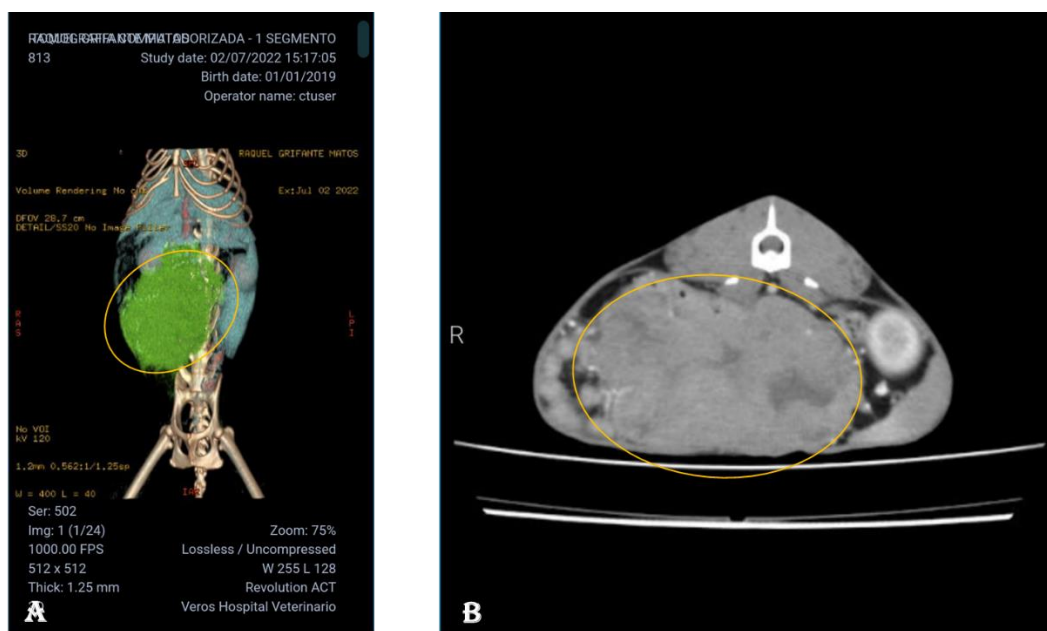
patologista deverá lançar mão de um exame imuno-histoquímico com marcadores específicos, para reconhecimento e conclusão da histogênese. Quanto ao comportamento, eles apresentam grande capacidade de realizar metástase (32-50% dos casos), tendo como principais sítios secundários, pulmões, fígado e intestinos (LINDERMAN et al., 2012), além de causarem alta mortalidade, sobrevida baixa e com prognóstico reservado (OGIHARA; MADARAME, 2020). Em alguns casos, os adenocarcinomas pancreáticos podem fazer carcinomatose abdominal, ou seja, uma disseminação generalizada na própria cavidade (ETTINGER; BARRET, 1995) e suas células neoplásicas podem se implantar em todo peritônio, mesentério e epiplon (FABBRINI et al., 2005). Baseado em estudos epidemiológicos, não parece haver predileção por raça ou sexo, entretanto, quanto a faixa etária os animais de meia idade a idosos (HECHT et al., 2007) são os principais atendidos nas clínicas. O tratamento de eleição é a pancreatectomia parcial, com excisão tumoral associada à quimioterapia adjuvante, embora poucos estudos tenham sido realizados com quimioterápicos nesse tipo de doença (MARTINEZ-RUSAFÁ et al., 2009), devido sua baixa frequência. Mais recentemente alguns autores têm utilizado inibidores da Tirosina Cinase (c-kit) tal como o Fosfato de Toceranib de forma experimental (MERRICK et al., 2016; TODD e NGUYEN, 2020), devido sua alta toxicidade para essa espécie.

RELATO DE CASO E RESULTADOS

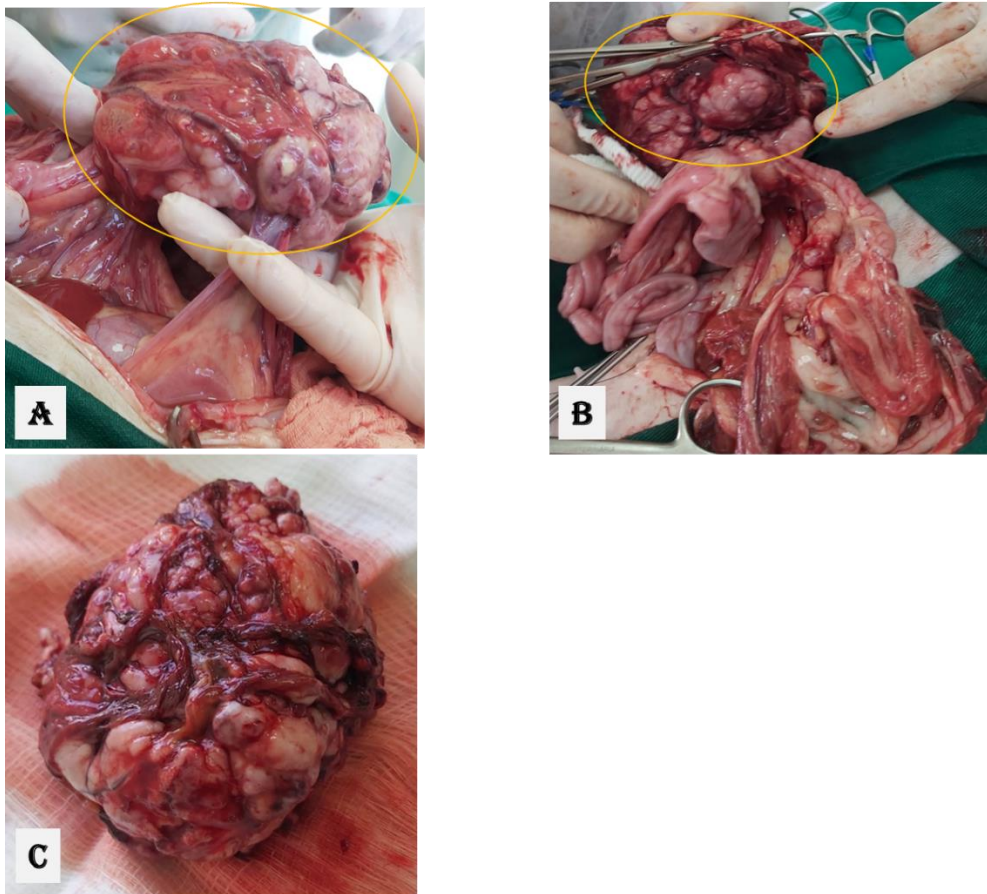
Foi atendida em clínica veterinária especializada em felinos, uma paciente de 3 anos de idade com quadro de hiporexia, prostração, abdome distendido, mucosas hipocoradas e dificuldade para defecar. A fim de se investigar os órgãos abdominais internos, realizou-se a ultrassonografia que identificou a presença de uma massa tumoral de aproximadamente 8 cm em topografia epigástrica caudal ao rim direito e lobo hepático e íntimo contato ao duodeno, de aspecto heterogêneo, vascularizada ao doppler, além de ter sido observado epiplon reativo e presença de líquido livre em cavidade abdominal, compatível com ascite. Foi realizada punção do tumor por aspiração (guiado por US), tendo como diagnóstico presuntivo a presença de células epiteliais com moderada atipia, associadas ao processo inflamatório crônico ativo. Baseado nos resultados iniciais, foi solicitada a Tomografia computadorizada abdominal, com reconstrução tridimensional (Figuras 1 A e B), tendo sido observado a presença de extensa formação oval, com margens irregulares (9,44 cm de comprimento x 4,19 cm de altura x 7,94 cm de largura). A neoformação supracitada fazia íntimo contato, sem plano de separação com as veias porta e esplênica e margeava o processo caudado do lobo hepático caudado e rim direito, não sendo possível evidenciar plano de separação entre as veias cava caudal e renais, tendo como sugestão inicial o diagnóstico inicial neoformação pancreática. Após realização dos exames pré-cirúrgicos tais como avaliação cardiológica e testes laboratoriais (hemograma completo, funções

renal e hepática) que se mostraram normais para idade e espécie, a paciente foi submetida ao procedimento cirúrgico para ressecção do tumor (Figuras 2 A, B e C). Imediatamente a peça cirúrgica extirpada foi fixada em formaldeído 10% e encaminhada ao serviço de patologia para exame histopatológico, tendo como diagnóstico presuntivo carcinoma indiferenciado de padrão sólido (Figuras 3 A e B). Baseado nesse resultado, foi solicitado a imuno-histoquímica, onde a recuperação antigênica foi realizada pelo método de calor úmido, posteriormente incubado com os anticorpos primários *overnight*, as lâminas foram coradas com 3,3 Diaminobenzidina e contra coradas com hematoxilina. Os painéis de anticorpos utilizados estão listados na Tabela-1, onde se destacam as marcações positivas para citoqueratinas: AE1/AE3 (marcação epitelial); CDX2 e CK8/18 para adenocarcinomas e CK20 (epitélio gastrointestinal) que favoreceram o diagnóstico de adenocarcinoma pancreático padrão sólido. Para prognóstico utilizou-se o marcador Ki-67, cuja marcação celular nas fases S e GAP 2 da interfase favoreceu 80% das células neoplásicas. Os demais anticorpos primários utilizados CK7, CK19, Cromogranina e Sinaptofisina não tiveram suas marcações expressadas pelas células tumorais. Após o procedimento cirúrgico, a paciente teve uma boa recuperação e voltou a comer, recuperou o peso gradativamente, exercendo as funções vitais normalmente. Após 15 dias da cirurgia e baseado nos resultados da imuno-histoquímica, instituiu-se o tratamento com quimioterapia convencional, tendo como primeira opção de protocolo a Doxorrubicina intravenosa (dose 1 mg/kg) associada a fluidoterapia preventiva por 5 dias (devido potencial nefrotóxico) e

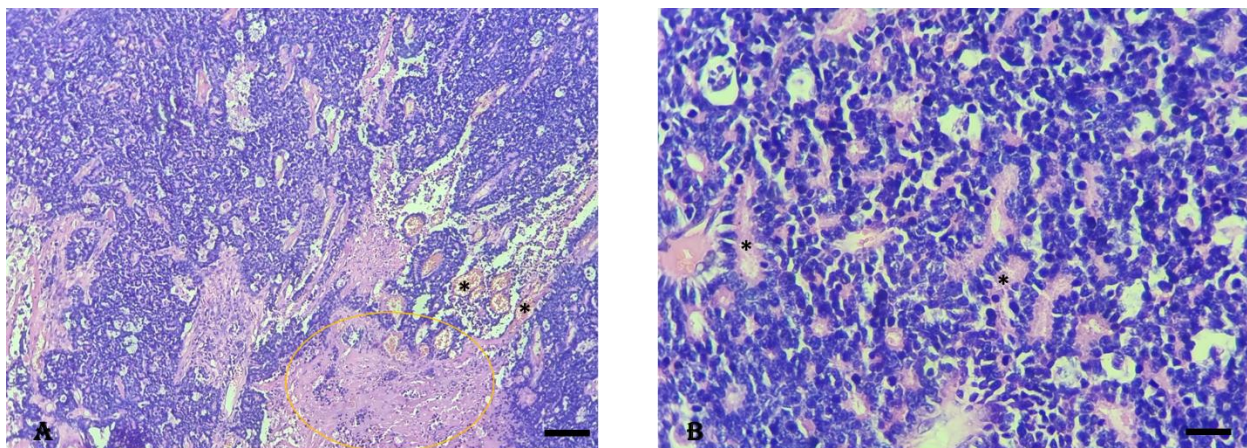
Carboplatina intravenosa (200 mg/m²) aplicadas de forma alternadas, uma vez a cada 28 dias. Paralelamente a paciente era monitorada por meio de exames de imagem, sendo realizados exames ultrassonográficos a cada 2 meses e radiografia de tórax em três projeções a cada 3 meses, a fim de se identificar recidiva ou metástase. No segundo exame ultrassonográfico, após 4 meses de tratamento e quatro sessões de quimioterapia, verificou-se a presença de três áreas nodulares, sendo uma de aproximadamente 2,42 cm x 2,90 cm em topografia de pâncreas, o que caracterizou uma recidiva; uma segunda formação (1,69 cm x 2,66 cm) em região mesogástrica em topografia de jejuno e a terceira neoformação em região e hipogástrica cranial a vesícula urinária. Embora os aspectos ultrassonográficos entre eles eram similares ou compatíveis com o tumor pancreático, as segunda e terceira imagens se confundiam com linfonodos, entretanto, a principal suspeita de origem era o mesentério, não se descartando a possibilidade de carcinomatose peritoneal. Baseado nesses achados, foi associado um segundo protocolo com quimioterapia metronômica, que consiste na utilização de antineoplásicos em baixas doses associadas ao anti-inflamatório não esteróide (AINE), sendo administrado de forma contínua a fim de evitar angiogênese e retardar o crescimento tumoral. Todavia baseado no perfil da paciente, optou-se por um anti-inflamatório esteroide (prednisona 0,25 mg / kg, via oral) uma vez ao dia, associado a ciclofosfamida (10 mg/m² via oral) a cada 48 horas. A paciente respondeu ao tratamento com boa tolerância, tendo uma sobrevivência de 8 meses e após esse período a doença evoluiu com metástase pulmonar e a paciente veio a óbito.



Figuras 1 - Tomografia Computadorizada de Cavidade Abdominal de paciente canino. **A:** Animal em decúbito dorsal, imagem com reconstrução Tri-Dimensional (3-D), plano. A área tumoral está demarcada pela coloração verde, em região epigástrica direita e limitada pelo círculo amarelo. **B:** Após utilização de contraste, paciente na posição ventro-dorsal, plano transversal, janela de tecidos moles. Observa-se extensa formação tumoral, em captação homogênea, delimitada pelo círculo amarelo (Imagens cedidas pelo HOVET – VEROS).



Figuras 2A e 2B - Foto macroscópica do tumor durante o procedimento cirúrgico. **C**: Foto macroscópica do tumor após exérese total. Tamanho: 12 cm de diâmetro, de consistência dura, friável e com margens irregulares. Autor: Tarso F Teixeira.



Figuras 3 - Fotomicrografia de lâmina histopatológica de tecido pancreático de cão. **A**: O exame microscópico das amostras revela uma proliferação neoplásica epitelial sólida exibindo amplas áreas de necrose fibrinóide (círculo amarelo) e hemorragia (asteriscos). Barra corresponde a objetiva de 4X, coloração por HE. **B**: Componente epitelial em alguns campos exibem estruturas semelhantes a ácinos e rosetas (asteriscos). As células neoplásicas revelam um discreto a moderado pleomorfismo e anisocariose, variando de arredondadas a poliédricas. Os núcleos são arredondados, hiper cromáticos, com nucléolos ora inconspícuos ora evidentes. Barra corresponde a objetiva de 20X. Coloração por HE. Fonte: HISTOPET.

Tabela 1 - demarcação dos anticorpos primários utilizados no exame de imuno-histoquímica em fragmento de nódulo de tecido pancreático de cão. Diagnóstico compatível com adenocarcinoma pancreático.

ANTICORPOS	IMUNO-EXPRESSION
AE1/AE3	positivo
CDX2	positivo
CK8/18	positivo
CK20	positivo
CK7	Não expressa
CK19	Não expressa
Cromogranina e Sinaptofisina	Não expressa
KI 67	80% das células marcadas

DISCUSSÃO

O adenocarcinoma pancreático é considerado um câncer de baixa incidência entre os felinos como supracitado, tendo como principal característica seu comportamento extremamente agressivo, com altas chances de metástases e baixa sobrevida (LINDERMAN, et al., 2012; TODD e NGUYEN, 2020). Quanto a faixa etária dos animais, a literatura apontou maior prevalência entre 11 e 12 anos e variação de 4 a 20 anos (TORNER et al., 2019), o que não corrobora com nosso estudo uma vez que a paciente relatada tem somente 3 anos de vida. Outra questão a ser mencionada é a presença de derrame abdominal, pois de acordo com Linderman (2012) pacientes que no momento do diagnóstico apresentavam esse quadro, tiveram pior prognóstico com sobrevida de até 30 dias, fato esse não observado nesse relato, uma vez que a paciente foi submetida ao primeiro exame ultrassonográfico em junho / 2022, já havia sido identificado moderada quantidade de líquido livre no abdome, tendo sido operada em julho e apresentado boa recuperação satisfatória, portanto, a efusão peritoneal não parece ser um fator determinante ao prognóstico. Quanto ao exame ultrassonográfico, é um bom exame para triagem de diagnósticos diferenciais, uma vez que por meio desse exame, suspeitou-se da neoformação em região epigástrica, além de auxiliar nas punções guiadas para diagnóstico morfológico, tal como a citopatologia, oferecendo mais segurança no momento de guiar a agulha e não aumentando o risco de hemorragia abdominal ou trazendo novas complicações ao paciente (CRAIN et al., 2015). Embora a citopatologia seja um exame morfológico importante para o diagnóstico diferencial, nesses estudo ele foi inconclusivo uma vez que realizado, fato esse que é discordado por Bell et al. (2019) que afirmaram ser um exame eficaz no diagnóstico de distúrbios pancreáticos e Munday et al. (2017) que concluíram que o diagnóstico dos adenocarcinomas pancreáticos acinares por meio de aspiração costumam ser precisos; o exame histopatológico ainda permanece sendo o padrão ouro para diagnóstico certo dos tumores pancreáticos (GRIFFIN, 2020). O tratamento mais indicado ainda continua sendo o procedimento cirúrgico (SOBRAL, 2010), pois pode trazer alívio ao paciente, evitar constipação e se aproximar da cura. Para realização do ato cirúrgico, os autores acreditam ser fundamental seu planejamento, para tanto optou-se pela tomografia

computadorizada (TC), uma vez que as imagens ultrassonográficas do parênquima pancreático são similares entre diferentes doenças que surgem na cavidade abdominal (HECHT et al., 2006), fato esse que pode confundir o cirurgião no momento do procedimento. A TC tem se tornado uma importante ferramenta de trabalho devido a sua alta sensibilidade, que além de permitir melhor definição das estruturas internas, tem cada vez mais auxiliado os médicos veterinários ao planejamento cirúrgico. Uma vez realizada a pancreatectomia pela técnica de guilhotina, o tumor foi encaminhado ao serviço de patologia e o diagnóstico presuntivo foi carcinoma indiferenciado sólido. Devido ao seu rápido crescimento, é comum encontrar entre a infiltração neoplásica pancreática, extensas áreas de necrose, além de processos inflamatórios, fibrose, hemorragia e mineralização (TÖRNER et al., 2019), fato esse que dificulta o diagnóstico no primeiro momento, fazendo-se necessário a realização da imuno-histoquímica para confirmação da histogênese. Baseado nesse histórico morfológico, dado aos fatos de não ter concluído o diagnóstico pela avaliação histopatológica corada com hematoxilina-eosina (HE), devido a indiferenciação celular, além da marcação para KI-67 positiva em 80% das células nos permite afirmar que é uma neoplasia maligna de características bem agressivas, corroborando com Ogihara e Madarame (2020), que afirmam que o adenocarcinoma pancreático possui alta agressividade, alto risco de metástase e o paciente tem uma baixa sobrevida, mesmo tratando. Quanto a classificação histopatológica, embora os adenocarcinomas de origem ductal sejam mais comuns entre os felinos (NEWMAN; MRKONJICH, 2006), no caso desse estudo foi encontrado o padrão acinar, o que o torna ainda mais raro. De acordo com Seaman (2004), o prognóstico é desfavorável uma vez que os cuidados de suporte são ineficazes, pois a maioria dos gatos que desenvolve essa neoplasia são eutanasiados sete dias após o diagnóstico, devido a piora do quadro clínico. Embora os autores corroborem com o prognóstico reservado, a paciente estudada já completou 6 meses de vida entre o primeiro ultrassom e a quinta sessão de quimioterapia adjuvante, fato esse que discorda de consagrada literatura. A quimioterapia geralmente não é oferecida por existirem poucas informações a respeito (LINDERMAN et al., 2012) e entre as mais utilizadas destacam-se gencitabina, carboplatina e mitoxantrona (TODD; NGUYEN, 2020). A fim de se aumentar a eficácia do

tratamento e combater o maior número possível de células epiteliais malignas, os autores optaram pela associação de dois quimioterápicos convencionais distintos, conforme citado nos resultados e ambos se mostraram bem tolerados pela paciente, que não apresentou efeitos colaterais, manteve o apetite e a vida normal. Após quatro meses de tratamento e no segundo ultrassom de controle, observou-se recidiva local com outras formações no mesentério, sendo sugestivas de recidiva local e carcinomatose peritoneal (DEDEAUX et al., 2018), pois as imagens eram semelhantes a formação pancreática inicial, além da radiografia de tórax ter sido negativa para pesquisa de metástase. Baseado nesse achado, os autores optaram pela associação de quimioterapia metronômica adjuvante à convencional, mas substituindo o anti-inflamatório não esteróide pela prednisona a fim de fazer um melhor controle do processo inflamatório concomitante. Embora existam poucos estudos sobre a quimioterapia metronômica em felinos (SILVA et al., 2019), pode ser uma boa opção a ser associada a quimioterapia convencional, a fim de se melhor controlar o avanço da doença. Diante de todo quadro exposto, a paciente teve uma sobrevida após o início da quimioterapia metronômica de 8 meses, tendo sido demonstrado uma boa sobrevida e tolerância quando se analisa a gravidade do tumor em estudo.

CONCLUSÃO

O adenocarcinoma pancreático acinar de padrão sólido é um câncer raro entre os felinos, de comportamento muito agressivo, com altas chances de metástase e baixa sobrevida, entretanto, a utilização de quimioterápicos de ações diferentes associados a quimioterapia metronômica, foi bem tolerada pela paciente e podem aumentar a sobrevida.

REFERÊNCIAS

ARMSTRONG, P.J.; WILLIAMS, D.A. Pancreatitis in cats. **Topics in companion animal medicine**, v. 27, n. 3, p. 140-147, 2012.

BELL, R. W.; LATOUCHE, J. S.; BORJESSON, D. L. The Pancreas. In: VALENCIANO, A.C.; COWELL, R.I. **Cowell and Tyler's Diagnostic Cytology and Hematology of the Dog and Cat**. 5. ed. St. Louis: Mosby, 2019. cap. 19. p. 317-328.

BENNET, P. F.; HAHN, K. A.; TOAL, R. L.; LEGENDRE, A. M. Ultrasonographic and Cytopathological Diagnosis of Exocrine Pancreatic Carcinoma in the Dog and Cat. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 37, p. 466 -473, 2001.

CRAIN, S. K.; SHARKEY, L. C.; CORDNER, A. P.; KNUDSON, C.; ARMOSTRONG, J. P. Safety of ultrasound-guided fine-needle aspiration of the feline pancreas: a case-control study. **Journal of feline medicine and surgery**, v. 17, n. 10, p. 858-863, 2015.

DEDEAUX, A. M.; LANGOHR, I. M.; BOUDREAUX, B. B. Long-term clinical control of feline pancreatic carcinoma with toceranib phosphate. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 59, n. 7, p. 751, 2018.

ETTINGER, S.G.; BARRET, K.A. Ascites, peritonitis and other causes of abdominal

distention. In: ETTINGER S.G.; FELDMAN E.D. **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 4. ed. Philadelphia: Saunders, 1995. p. 64-71.

FABBRINI, F.; ANFRAY, P.; VIACAVA, P.; GREGORI M.; ABRAMO, F. Feline cutaneous and visceral necrotizing panniculitis and steatitis associated with a pancreatic tumour. **Veterinary dermatology**, v. 16, n. 6, p. 413-419, 2005.

GRIFFIN, S. Feline abdominal ultrasonography: What's normal? What's abnormal? The pancreas. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v. 22, n. 3, p. 241-259, 2020.

HEAD, K. W. et al. Histological classification of tumors of the pancreas of domestic animals. In: HEAD, K.W. et al. **World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals: Histological Classification of Tumours of the Alimentary System**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2003. p. 111-118.

HECHT, S.; PENNINGCK, D. G.; KEATING, J. H. Imaging findings in pancreatic neoplasia and nodular hyperplasia in 19 cats. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, v. 48, n° 1, pp 45-50, 2007.

JUBB, K.V.F.; STENT, A.W. Pancreas. In: KENNEDY, J.; PALMER'S. **Pathology of Domestic Animals**. 6. ed. St. Louis: Elsevier Saunders, 2015. cap. 3. p. 353-375.

KATO, N.; YAMAMOTO, H.; ADACHI, Y.; OHASHI, H.; TANIGUCHI, H.; SUZUKI, H.; NAKAWAZA, M.; KANTEO, H.; SASAKI, S.; IMAI, K.; SHINOMURA, Y. Cancer detection by ubiquitin carboxyl-terminal esterase L1 methylation in pancreatobiliary fluids. **World Journal Gastroenterology**; 19 (11): 1718-1727, 2013.

LINDERMAN, M. J.; BROKSKY, E. M.; LORIMIER, L. P.; CLIFFORD, C. A.; POST, G. S. Feline exocrine pancreatic carcinoma: a retrospective study of 34 cases. **Veterinary Comparative Oncology**. 11: 208-218, 2012. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2012.00320.x

MARTINEZ-RUZAFÁ, I., DOMINGUEZ, P. A.; DERVISIS, N. G.; SARBU, L.; NEWMAN, R. G.; CADILE, C. D.; KITCHELL, B. E. Tolerability of gemcitabine and carboplatin doublet therapy in cats with carcinomas. **Journal of Veterinary Internal Medicine**. 23: 570-577, 2019.

- MATTOON, J.S.; NYLAND, T.G. Pancreas. In: MATTOON, J. S.; NYLAND, T. G. **Small Animal Diagnostic Ultrasound**. 3. ed. St. Louis: Elsevier, 2015. cap. 11. p.438.
- MAYER, R. J. Pancreatic neoplasia. In: Wilson J D, Braunwald E, Isselbacher K J, et al. **Harrison's principles of internal medicine**. New York: McGraw-Hill, 1991: 1383-1386.
- MERRICK, C. H.; PIERRO, J.; SCHLEI, S. E.; SONES, E. A.; WRIGHT, Z. M.; REGAN, R. C.; SIEDLECKIL, C. T.; BERGMAN, P. J. Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia®) toxicity in cats. **Veterinary and Comparative Oncology**. 15 (3):710-717, 2016. DOI: 10.1111/vco.12211
- MUNDAY, J. S.; LÖHR, C. V.; KIUPEL, M. Tumors of the Alimentary Tract. In: MEUTEN, D.J. **Tumors in Domestic Animals**. 5. ed. [S. l.]: Wiley-Blackwell, 2017. cap. 13. p. 597- 601.
- NEWMAN, S. J.; MRKONJICH, L. Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation** 18:590–593, 2006.
- 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.
- SEAMAN, R. L. Exocrine Pancreatic Neoplasia in the Cat: A Case Series. **Journal of the American Animal Hospital Association**. v. 40, pp 238 – 245, 2004.
- SILVA, P. C.; DE NARDI, A. B.; NAZILTON DE PAULA, R. F. Metronomic chemotherapy in dogs and cats: literature review. **Investigação**, 18(4): 11-21 2019.
- SOBRAL, R. A. Neoplasias do Sistema Digestório. In: DALECK, C.R.; NARDI, A.B.; RODASKI, S. **Oncologia em Cães e Gatos**. 1 ed. São Paulo: Roca, 2010. cap. 19. p. 324- 326.
- TODD, J. E.; NGUYEN, S.M. Long-term survival in a cat with pancreatic adenocarcinoma treated with surgical resection and toceranib phosphate. **Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports**. p: 1 a 5, 2020 - DOI: 10.1177/2055116920924911.
- TÖRNER, K.; STAUDACHER, M.; TRESS, U.; WEBER, C. N.; STADLER, C.; GRASSINGER, J. M.; MULLER, E.; AUPPERLE-LELLBACH, H. Histopathology and feline pancreatic lipase immunoreactivity in inflammatory, hyperplastic and neoplastic pancreatic diseases in cats. **Journal of Comparative Pathology**, v. 174, p. 63-72, 2020.