

Tumores mamários caninos – Novas perspectivas **[Canine mammary tumors- New perspectives]**

Felisbina Queiroga* & Carlos Lopes**

* *Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro*

** *Instituto Português de Oncologia – Núcleo de Porto*

Summary

Canine mammary tumors are the second most frequent tumor in canines (25% a 50%). They affect almost exclusively individuals of the female sex, with an increasing of incidence from 6-7 years of age. Canine mammary tumors are clearly a hormonally dependent tumor. The risk of developing mammary tumors in dogs spayed prior the first estrus is 0,05%, 8% after the first estrus, and after the second estrus the risk will increase to 26%.

The dog has five pairs of glands, all of which can develop one or more benign or malignant tumors. The most definitive way to obtain a diagnosis is through an excisional biopsy. If lymph node metastasis is suspected, cytology can be used to assess these nodes for metastasis. Surgery remains the treatment of choice for all dogs with mammary gland tumors, with the exception of those with inflammatory carcinomas and distant metastasis. The type of surgery will depend on the extent of disease. In canine mammary tumors the significant prognostic factors are: histologic type; degree of invasion, degree of nuclear differentiation, tumor size, ulceration, lymph node metastasis and distant metastases.

New prognostic factors in molecular biology have been developed (hormonal receptors, proliferation rates, microvascularization density, etc.), but they remain as investigation techniques. Further pathologic and clinical studies are need to evaluate their prognostic value allowing the use of these techniques in the routinary pathologic diagnosis.

Introdução

Os tumores mamários caninos (TMC) constituem aproximadamente 52% de todos os tumores que afectam as fêmeas desta espécie, embora a incidência mostre tendência para diminuir, uma vez que a prática da ovariectomia em fêmeas jovens é cada vez mais comum.

A cadela apresenta, em média, cinco pares de glândulas mamárias, como pode ser observado na figura 1, no entanto o seu número pode variar de 4 a 6 pares de glândulas.

A drenagem linfática dos tumores mamários caninos é complexa, tendo sido demonstrado que podem existir comunicações linfáticas entre a cadeia mamária direita e a cadeia mamária esquerda e entre glândulas adjacentes de uma mesma cadeia, em direcção cranial e caudal. As comunicações mais comuns são entre as glândulas 1 e 2, drenadas pelo gânglio linfático axilar, e entre as glândulas 4 e 5 drenadas pelo gânglio linfático inguinal superficial. A glândula mamária 3 (abdominal cranial) é drenada pelo gânglio axilar mas é frequente ser drenada em simultâneo pelo gânglio inguinal superficial. A existência de comunicações linfáticas inconstantes, parece contribuir para que as metástases linfáticas possam ocorrer sem respeitar o sentido habitual da corrente linfática.

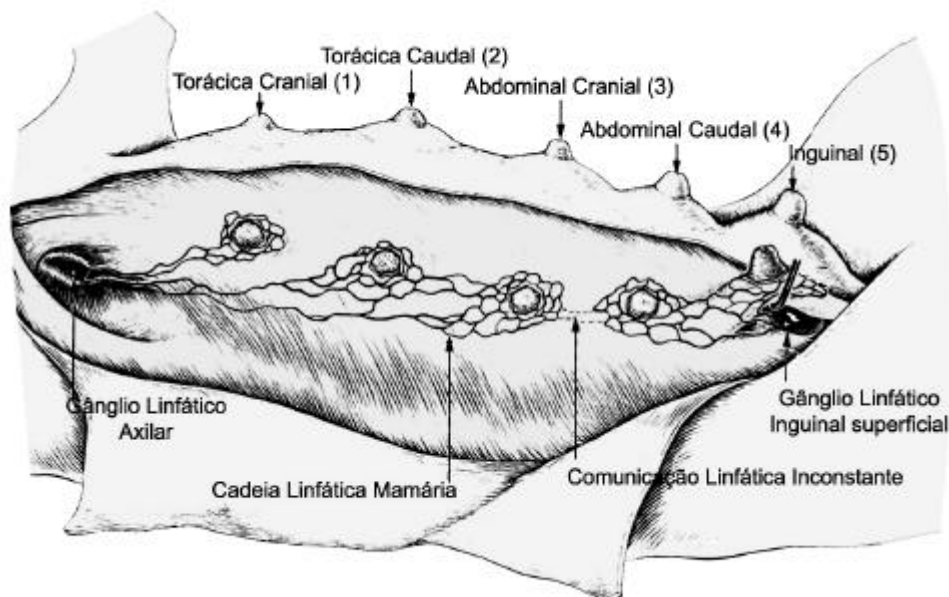


Fig.1 – Cadeia mamária e respectiva drenagem linfática (Adaptado de Evans, 1993).

Aproximadamente 50 % dos TMC são malignos. A maioria afecta cadelas com idades compreendidas entre os 8 e os 10 anos, no entanto, podem surgir tumores malignos em cadelas com menos de 5 anos. Não existe uma predisposição racial evidente, embora as raças de caça sejam apontadas por alguns autores como tendo uma maior predisposição para esta patologia. Os animais das raças Boxer e Beagle são referidos como aqueles que apresentam menor risco de contrair tumores de mama.

Na génese destas neoplasias estão envolvidos factores de natureza genética, ambiental e hormonal. O papel das hormonas sexuais na génese destas neoplasias está extensamente estudado e estabelecido. Esta hipótese é suportada pelo facto da incidência destes tumores aumentar de forma pronunciada quando a castração se efectua após o 2º ciclo éstrico. Quando as cadelas são castradas antes do 1º cio o risco de desenvolverem tumores de mama é de 0,05%. Se a castração é efectuada após o 1º cio o risco é de 8%, aumentando para 26% se a castração for efectuada após o 2º ciclo éstrico. No entanto, quando a ovariectomia é efectuada após o desenvolvimento de um tumor mamário não apresenta benefícios acrescidos, a não ser diminuir o risco de doenças do foro ginecológico.

Recentemente têm sido apontados alguns factores nutricionais, nomeadamente a obesidade, como promotores da carcinogénese. Um estudo realizado por Sonnenschein e colaboradores em 1991, mostra que cadelas obesas entre os 9 e os 11 meses de idade apresentam risco acrescido de desenvolverem tumores de mama na idade adulta.

Apresentação clínica

Como referido anteriormente, as cadelas têm 5 pares de glândulas mamárias, podendo cada destas apresentar um ou mais tumores de natureza benigna e/ou maligna.

Em regra, o tamanho dos tumores pode variar, desde pequenos nódulos com 0,5 cm de diâmetro até tumores com mais de 15 cm no seu maior diâmetro. Em alguns animais o tumor pode apresentar ulceração cutânea ou sinais evidentes de inflamação, como é o caso do carcinoma inflamatório.

Quando estamos perante um carcinoma inflamatório, este apresenta geralmente uma aspecto infiltrativo, quente ao toque, podendo apresentar-se associado a edema das extremidades.

A maioria dos tumores benignos são pequenos (< 3 cm), bem circunscritos e firmes à palpação. Os tumores malignos apresentam na maioria dos casos tamanho superior a 5 cm, aderências a planos profundos, podendo apresentar por vezes, ulceração cutânea.

Uma grande percentagem de tumores (\cong 60%) localiza-se nas mamas inguinais. Este aspecto não está relacionado com o comportamento tumoral, mas com o maior volume destas glândulas e com as correspondentes alterações proliferativas em resposta aos estrogénios. De facto, a localização tumoral na cadeia mamária não parece ter qualquer relação com o comportamento tumoral.

Avaliação clínica

Durante o exame físico devem explorar-se as duas cadeias mamárias e os gânglios linfáticos regionais. Para proceder ao correcto estadiamento clínico da doença devem realizar-se radiografias torácicas (projecção direita e esquerda e ventrodorsal), a fim de avaliar a existência de metastização a nível dos pulmões e gânglios linfáticos esternais. Por vezes é aconselhável avaliar a região sublombar (quando o tumor envolve as mamas abdominal caudal e inguinal), realizando radiografias abdominais caudais e ecografia abdominal.

Estádio clínico

A determinação do estágio clínico (Quadro 1) permite definir a extensão do processo tumoral e deve ser estabelecido antes de se proceder a qualquer opção terapêutica. Os critérios que se devem avaliar são:

- Tumor primário (tamanho; presença de aderências; ulceração; crescimento rápido recente; evidências de inflamação)
- Gânglios linfáticos regionais (axilares e inguinais)
- Verificar a existência de metástases à distância (pulmão; fígado; gânglios linfáticos esternais e sublobares).

Quadro 1- Obtenção do estágio clínico segundo a O.M.S (Owen, 1980).

ESTÁDIO	T	N	M
I	T ₁	N ₀	M ₀
II	T ₀	N ₁	M ₀
	T ₁ T ₂	N ₁	
III	T ₃	∇N	M ₀
	∇T	∇N fixo	
IV	∇T	∇N	M ₁

T – tamanho; N - invasão de gânglios linfáticos; M – metástases à distância; ∇ - Qualquer

O Quadro 1 apresenta o sistema TNM estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (O.M.S) para os tumores mamários caninos, em que T é o diâmetro máximo do tumor primário (T₁-menor que 3 cm; T₂-3-5 cm; T₃-maior que 5 cm), N é o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (N₀-não evidente; N₁-ipsilateral; N₂-bilateral) e M é a presença de metástases à distância: (M₀-ausente; M₁-presente). A classificação original do sistema TNM exige a confirmação histológica dos gânglios linfáticos regionais (axilares e/ou inguinais) para se poder

estabelecer o critério de estágio clínico mais adequado. Na prática Médico-Veterinária, no entanto, a excisão dos gânglios linfáticos regionais, principalmente os axilares só se efectua quando o seu envolvimento é clinicamente evidente. Uma forma de ultrapassar esta limitação consiste em avaliar estes gânglios por citologia aspirativa que tem demonstrado ser muito útil para confirmar metástases ganglionares.

As características tumorais que indiciam malignidade são o crescimento rápido e infiltrativo com aderência a tecidos circundantes e o tamanho tumoral. Tumores com mais de 5 cm de diâmetro têm uma grande probabilidade de ser malignos. A ulceração cutânea é outro dado sugestivo de malignidade clínica.

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo baseia-se no resultado histopatológico da biópsia.

O exame citológico só é conclusivo se indicar malignidade, uma vez que tem sido demonstrado não haver correlação entre os resultados da citologia e do exame histopatológico em tumores mamários caninos. Este facto atribui-se, em parte, à grande complexidade histológica destas neoplasias e à grande percentagem de tumores que apresenta proliferação de células mioepiteliais e áreas de tecido cartilaginoso e ósseo de muito difícil diagnóstico citológico. Por outro lado, o exame histopatológico permite avaliar outro tipo de critérios de importância prognóstica como a presença de necrose tumoral ou a arquitectura tecidular, importantes para a avaliação do grau de malignidade do tumor. No entanto, o exame citológico pode ser útil para descartar possíveis diagnósticos diferenciais como mastites, lipomas, mastocitomas, entre outros, assim como para diagnosticar a presença de metástases ganglionares.

Tratamento

A cirurgia é o tratamento de eleição para todos os tumores mamários caninos, excepto para o carcinoma inflamatório. A excisão cirúrgica permite o exame histopatológico do tumor, podendo ser curativa e ainda melhorar a qualidade de vida do doente.

A selecção da técnica cirúrgica (mais ou menos agressiva) depende do número de tumores e da sua localização na cadeia mamária, das características clínicas do tumor (tamanho, aderência, ulceração), do estado clínico do doente e da preferência do cirurgião.

Não há estudos que confirmem o benefício de uma cirurgia radical ou radical modificada em relação à mastectomia simples, desde que as margens de segurança sejam respeitadas (2 cm em torno do tumor). A escolha da melhor abordagem cirúrgica depende principalmente do número de tumores e das suas características clínicas, assim como da sua localização na cadeia mamária, tendo sempre presente que a abordagem mais radical poderá não trazer benefícios acrescidos em termos de sobrevida total.

É muito importante que sejam retirados todos os tumores e enviados (devidamente identificados) para exame histopatológico. Nas cadelas é comum coexistirem nódulos de diferentes tipos histológicos e com comportamento biológico distinto, pelo que um único nódulo pode não ser representativo do tumor de maior agressividade clínica.

Os gânglios linfáticos regionais (axilares e inguinais), devem ser avaliados clinicamente e por citologia e removidos caso estejam afectados.

Existem dois métodos classicamente aceites na abordagem cirúrgica dos TMC, tendo por base a drenagem linfática das cadeias mamárias (Quadro 2).

Quadro 2: Abordagem cirúrgica em canídeos com tumores mamários

Tumor	Mastectomia radical modificada	Mastectomia radical
Glândula 1 (torácica cranial)	Remover 1	Remover 1, 2, 3
2 (torácica caudal)	1, 2	1, 2, 3
3 (abdominal cranial)	1, 2, 3	1, 2, 3, 4, 5
4 (abdominal caudal)	4, 5	3, 4, 5
5 (inguinal)	4, 5	3, 4, 5

Alguns autores defendem abordagens mais conservadoras, principalmente quando se trata de tumores de pequenas dimensões (< 1 cm) e com localização central na glândula mamária. De facto esta poderá ser a abordagem correcta quando se trata de tumores únicos, uma vez que a maioria das vezes não conhecemos a natureza do tumor (benigno ou maligno). No caso de tumores múltiplos que afectam várias glândulas de uma mesma cadeia mamária, devido à complexa drenagem linfática, deve optar-se pela mastectomia radical ou radical modificada. Quando for necessário proceder a uma mastectomia total bilateral, esta deverá ser efectuada em dois tempos operatórios, intercalados, se possível, de 3 a 4 semanas, uma vez que a cicatrização será mais fácil e as complicações pós-cirúrgicas menores.

Em conclusão podemos dizer que a sobrevida total dos animais após cirurgia a tumores mamários, não depende da técnica cirúrgica utilizada, mas da completa remoção de todos os tumores respeitando em todos eles margens de segurança correctas.

No caso particular do carcinoma inflamatório, devido ao seu comportamento agressivo e à forte capacidade infiltrativa nos tecidos subcutâneos, a cirurgia por si só não permite controlar a doença. Alguns autores defendem, neste caso, o uso de tratamentos anti-inflamatórios, nomeadamente com piroxican (0,3 mg/Kg PO SID), que actua como antagonista da PGE2. Esta droga tem mostrado actividade anti-tumoral em carcinomas de bexiga nesta espécie, no entanto, serão necessários mais estudos para clarificar o seu valor terapêutico no tratamento médico do carcinoma inflamatório, assim como em outros tipos de tumores mamários.

Quimioterapia

Por norma, a quimioterapia não está recomendada no tratamento dos tumores mamários na cadela. Certas drogas (Doxorrubicina-30 mg/m²; Mitoxantrona-6mg/m²), têm mostrado alguma eficácia, mas não há estudos clínicos que demonstrem qual a melhor droga ou o melhor protocolo terapêutico para estes tumores. Na realidade, devido à extrema heterogeneidade dos tumores mamários da cadela, é muito difícil prever ou caracterizar a quimiossensibilidade dos diferentes tipos histológicos. Este quadro é ainda complicado pelo facto de nem sempre as metástases à distância terem as mesmas características do tumor primário, nem reagirem da mesma forma à quimioterapia.

Terapia hormonal

Drogas antiestrogénicas como o tamoxifen, foram testadas em cadelas com tumores mamários malignos num número reduzido de estudos (2 estudos). Apesar do êxito terapêutico observado em Medicina Humana, os estudos realizados em Medicina Veterinária não demonstraram qualquer actividade anti-tumoral ou alteração no tempo livre de doença ou na sobrevida total. Os dois estudos demonstraram que as cadelas sujeitas a tratamento com tamoxifen desenvolviam muitos efeitos secundários, alguns do tipo estrogénico (descarga vulvar, incontinência urinária, piómetra, sinais característicos de cio), pelo que, enquanto não se esclarecer o valor terapêutico desta droga em cadelas, o seu uso não é recomendado. Recentemente, alguns estudos demonstraram que a presença de receptores hormonais também apresentava relação com o prognóstico mas, dada a

limitação de muitos laboratórios em determinar a presença de receptores hormonais, este não é um parâmetro usado com frequência na avaliação do prognóstico.

A castração, no momento da cirurgia, não tem demonstrado vantagens adicionais no que respeita ao tempo livre de doença ou à sobrevida total. No entanto, está recomendada em fêmeas de idade não muito avançada (menos de 10 anos) que sofram de tumores benignos, uma vez que esta cirurgia pode evitar o aparecimento de novas neoplasias mamárias benignas e em todas as fêmeas, sem limite de idade, para prevenir patologias do foro ginecológico. Quando se optar por realizar a ovariosterectomia numa fêmea com tumores mamários, esta deve ser efectuada antes da cirurgia mamária, num tempo operatório distinto, a fim de evitar que as células neoplásicas sejam introduzidas de forma iatrogénica na cavidade abdominal.

Prognóstico

Os principais factores de prognóstico estão relacionados com as características clínicas do tumor (tamanho, presença de ulceração cutânea, crescimento rápido recente), com o estágio clínico da doença (invasão regional ou à distância), e com as características histológicas (tipo histológico; grau nuclear e índice mitótico). Alguns estudos recentes apontam novos factores de prognóstico no âmbito da biologia molecular, nomeadamente o índice de proliferação tumoral e a densidade de microvasos no interior do tumor. Os animais com tumores muito proliferativos, assim como aqueles com uma maior densidade de microvasos no interior do tumor apresentam menor sobrevida após cirurgia. Infelizmente por limitações de ordem financeira estes parâmetros não são avaliados por rotina, encontrando-se ainda no domínio da investigação. No Quadro 3 estão resumidos os principais factores de prognóstico de ordem clínica.

Quadro 3: Características clínicas relacionadas com o prognóstico em tumores mamários caninos

Bom prognóstico	Mau prognóstico	Sem relação com prognóstico
Tamanho < 3 cm	Tamanho > 3cm	Idade
Bem circunscritos	Com aderências	Raça
Sem invasão ganglionar	Com invasão ganglionar	Peso
Sem ulceração cutânea	Com ulceração cutânea	Castração
	Carcinoma inflamatório	Tipo de cirurgia (simples/radical)
	Sarcomas	Número de tumores
		Localização dos tumores

Ainda existe alguma controvérsia em relação à influência da invasão ganglionar regional na sobrevida total após cirurgia. Num estudo que efectuamos em 36 animais com tumores mamários malignos verificámos que no grupo com invasão ganglionar a média de sobrevida total aos 18 meses foi de 25%, enquanto no grupo de animais sem invasão ganglionar a média de sobrevida aos 18 meses foi de 86%. Os nossos dados apoiam os mais recentes nesta área, pelo que gostaríamos de reforçar a ideia de que os gânglios linfáticos devem ser removidos sempre que apresentem sinais reactivos (hipertrofia, dor à palpação, aumento local da temperatura). A remoção dos gânglios linfáticos permite um estadiamento clínico mais rigoroso, uma vez que no exame histopatológico é possível detectar a presença de metástases ou micrometastases ganglionares.

Bibliografia

- Allen S.W., Prasse K.W., Mahaffey E.A. (1986). Citologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Veterinary pathology* 23:649-655.
- Evans H.E. (1993). *Miller's Anatomy of the Dog*. 3rd ed. W.B. Saunders Company. U.S.A. pp:549-555.

- Hellmén E., Bergstrom R., Holmberg L., Spangberg I., hansson K., Lindgren A. (1993). Prognostic factors in canine mammary tumors: A multivariate Study of 202 consecutive cases. *Veterinary Pathology* 30: 20-27.
- Kurzman I.D. e Gilbertson S. (1986). Prognostic factors in canine mammary tumors. *Seminars Veterinary Medicine and Surgery small Animal* 1, 25-32
- Misdorp W., Else R.W., Hellmen E., Lipscomb T.P. (1999). *Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. Vol. VII. Ed: Armed Forces Institute of Pathology & American Registry of Pathology & the World Health Organization Colaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, Washington D.C.*
- Morris J.S., Dobson J.M., Bostock D.E., O' Farrel E. (1998). Effect of ovariohysterectomy in bitches with mammary neoplasms. *Veterinary Record* 142, 656-658.
- Owen L.N. (1980). *TNM Classification of tumors of domestic animals, 1st ed. WHO, Geneva.*
- Peña L., Nieto A.I., Pérez-Alenza M.D., Cuesta P., Castaño M. (1998). Immunohistochemical detection of Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors: relationship to clinical and pathologic variables. *J. Vet. Diagn. Invest.* 10: 237-246.
- Pérez Alenza M.D., Peña L., Nieto A.I., Castaño M. (1997). Clinical and pathological prognostic factors in canine mammary tumors. *Annali Instituto Superiore di Sanità* 33, 581-585.
- Restucci B., De Vico G., Maiolino P. (2000) Evaluation of Angiogenesis in Canine Mammary tumors by quantitative platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule Immunohistochemistry. *Veterinary Pathology* 37: 297-301.
- Sonnenschein E.G., Glickman L.T., Goldschmidt M.H., McKee L.J. (1991). Body conformation, diet, and risk of breast cancer in pet dogs: a case-control study. *Am J Epidemiol* Apr 1;133(7):694-703