

NEOPLASIA MAMÁRIA EM CADELAS – REVISÃO DE LITERATURA
MAMMARY NEOPLASM IN BITCHES – A LITERATURE REVIEW

Marcus Antonio Rossi FELICIANO¹, Calorina Franchi JOÃO², Diogo José CARDILLI³, Roberta Martins CRIVELARO⁴, Wilter Ricardo Russiano VICENTE⁵

¹ Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária UNESP/Jaboticabal, São Paulo, Brasil. Endereço para correspondência: Avenida Pedro Marques 282, CEP: 14882-222, Jaboticabal, SP, email: marcusfeliciano@yahoo.com.br

² Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária UNESP/Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

³ Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária UNESP/Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

⁴ Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária UNESP/Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

⁵ Departamento de Reprodução Animal, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinária UNESP/Jaboticabal, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo revisar e atualizar os principais conceitos sobre a neoplasia mamária em cadelas. Esta neoplasia apresenta grande importância na rotina da clínica médica de pequenos animais devido à sua alta casuística e também por ser considerado um modelo no estudo do câncer de mama em mulheres. Devido aos novos conceitos sobre a enfermidade, pode-se concluir que a realização da revisão de literatura vem acrescentar ao médico veterinário informações que auxiliam no acompanhamento clínico da neoplasia mamária de cadelas.

Palavras-chave: cadelas, neoplasia mamária

ABSTRACT

This study aims to review and update the main concepts of mammary tumors in bitches. The mammary tumor in bitches is quite important in routine clinical care of small animals due to its high sample and also for being a model for the study of breast cancer in women. Due to new concepts about the disease, we can conclude that the completion of a literature review adds to the veterinary information that assist in clinical monitoring of breast cancer in bitches.

Key words: bitches, mammary neoplasm

INTRODUÇÃO

A neoplasia mamária em cadela apresenta uma significativa importância em medicina veterinária e tem sido muito investigada, principalmente por servir de modelo para o estudo do câncer de mama na mulher (MARTINS & FERREIRA, 2003). Os tumores mamários dos caninos apresentam várias características epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas semelhantes aos da espécie humana. Entre estas, podem ser citadas: faixa etária de aparecimento, morfologia, efeito protetor da ovariectomia, presença de receptores de estrógeno e progesterona na massa tumoral, órgãos alvo de metástase, evolução clínica e a hereditariedade em alguns casos. Também foi demonstrado que neoplasias mamárias de cadelas apresentam genótipo antigênico comparável àquele observado em lesões de mama em seres humanos com homologia entre ambos os genes (SILVA et al., 2004).

O objetivo desse trabalho é revisar e atualizar os principais conceitos sobre a neoplasia mamária em cadelas, enfatizando a importância clínica dessa enfermidade.

DESENVOLVIMENTO

Os tumores mamários caninos constituem, aproximadamente, 52% de todas as neoplasias que afetam as fêmeas desta espécie, com cerca de 50% dos tumores mamários apresentando características de malignidade (QUEIROGA & LOPES, 2002).

Na gênese das neoplasias mamárias em cadelas estão envolvidos fatores de natureza genética, ambiental e hormonal.

Fatores predisponentes

O conceito da influência hormonal no tumor de mama em mulheres foi primeiramente descrito por Cooper em 1836, o qual observou que os tumores variavam em tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando pequeno tamanho macroscópico no início do ciclo menstrual e na menopausa. Em 1896, Beatson observou remissão dos tumores mamários em mulheres submetidas à ovariectomia (FONSECA & DALECK, 2000).

Um forte indicativo do fator hormonal contribuindo para o desenvolvimento de neoplasias mamárias é a diferente incidência que ela apresenta entre cadelas inteiras e castradas em diferentes tempos. A ovariosterectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamaria para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8,0%) e o segundo (26%). A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito é obtido (FONSECA & DALECK, 2000).

Alguns trabalhos apontam a possibilidade de hormônios esteróides desempenharem papel importante na etiologia dos tumores mamários. Tanto o estrógeno quanto a prolactina são necessários ao crescimento dessa enfermidade e a progesterona apresenta ação carcinogênica quando seus níveis estão aumentados por períodos prolongados (FONSECA & DALECK, 2000). Receptores para estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e para o fator de crescimento epidérmico já foram demonstrados nos tumores de mama de cadelas, havendo também a coexistência desses receptores numa mesma neoplasia. A função dos receptores hormonais nas neoplasias

tem sido exaustivamente estudada e acredita-se que exista relação entre o número desses receptores e a capacidade proliferativa das células neoplásicas (SILVA et al., 2004).

Em cães e gatos, a progesterona exógena estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e conseqüente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo a formação de nódulos benignos em animais jovens (SILVA et al., 2004). Lespagnard et al. (1987) estudaram a influência dos hormônios estrógeno e progesterona sobre os parâmetros cinéticos celulares em tumores de mama, induzidos *in vitro*, e concluíram que o estrógeno e em menor grau a progesterona podem estimular a replicação celular tanto em tumores que expressam receptores de estrógeno e receptores de progesterona quanto naqueles que não os expressam. Segundo SILVA et al. (2004), a prolactina facilita a ação mitótica do estrógeno, aumentando o número de seus receptores. Em seres humanos, hiperprolactinemia pode ser um indicador de prognóstico desfavorável em tumores de mama, pois tem sido associada com a agressividade do tumor e o aparecimento precoce de metástases (VONDERHAAR, 1999).

Fatores nutricionais também têm sido apontados como promotores da carcinogênese. Esta correlação entre os fatores nutricionais e neoplasias mamárias está diretamente relacionada a obesidade. Queiroga & Lopes (2002) mostraram que cadelas obesas entre os nove e 11 meses de idade, têm maior risco de desenvolvimento de tumores de mama na idade adulta que cadelas não obesas.

Segundo Lana et al. (2007), a probabilidade de desenvolvimento de tumores mamários aumenta com a idade do animal, situando-se a idade média de manifestação tumoral, nas cadelas, entre 10 e 11 anos.

Não existe predisposição racial evidente, embora as raças de caça sejam apontadas como tendo uma possível predisposição para esta enfermidade. Sabe-se apenas que os animais das raças Boxer e Beagle são referidos como aqueles que apresentam menor risco de desenvolverem tumores de mama (QUEIROGA & LOPES, 2002).

A neovascularização facilita o crescimento tumoral, por meio do suprimento de nutrientes e oxigênio, além de remover catabólitos celulares. Margi & Newland (2000) comentam que em 1945, Algire & Chalkley iniciaram a quantificação de vasos

associados ao crescimento tumoral, verificando que a fase de crescimento acelerado do tumor é precedida por um aumento local na densidade de vasos.

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é uma proteína dimérica produzida por células neoplásicas, macrófagos e, às vezes, também por linfócitos. Entre as múltiplas ações nas células endoteliais, o VEGF age como um mitógeno específico em veias, artérias e vasos linfáticos, além de se constituir em um fator inibidor de apoptose (por meio de estimulação da produção da proteína antiapoptótica Bcl-2, nestas células). Também pode afetar a permeabilidade do endotélio, porém para sua ação angiogênica atuar, não é necessário que ocorra a ação de aumento de permeabilidade endotelial (PLATE, 2001). Restucci et al. (2002) desenvolveram um estudo comparativo da expressão do VEGF entre diversos tumores mamários caninos benignos e de malignidade graus 1, 2 e 3. O resultado mostrou um aumento progressivo da expressão do VEGF concordante com o aumento do grau de malignidade desses tumores. Também mostrou que a densidade da microvasculatura nesses tumores teve o mesmo comportamento da expressão do VEGF, concluindo que a malignidade e a angiogênese aumentam juntas.

Outro trabalho dos mesmos autores correlaciona o aumento da expressão do VEGF com o aumento do seu receptor específico (Flk-1) nos tumores mamários caninos, mostrando também aumento progressivo, de acordo com a malignidade do tumor, o que sugere a ação local do VEGF estimulando o crescimento do tumor (FELICIANO, 2010).

Considerações de exame físico

As neoplasias da glândula mamária da cadela surgem como nódulos associados ao mamilo ou, mais freqüentemente, ao tecido glandular. Cerca de 50% dos casos clínicos de neoplasias mamárias em cadelas aparecem em consulta apresentando lesões múltiplas, não apenas devido à rapidez de progressão do tumor, mas também devido ao adiamento na apresentação dos animais à avaliação clínica do médico veterinário (LANA et al., 2007).

Os canídeos possuem duas cadeias mamárias, esquerda e direita, cada uma delas com cinco glândulas: duas torácicas (torácica cranial – T1; torácica caudal – T2), duas abdominais (abdominal cranial – A1; abdominal caudal – A2) e uma inguinal (I1), podendo qualquer uma delas ser foco de um ou mais tumores. A primeira abordagem de

paciente com nódulos mamários deve consistir em exame físico minucioso, não apenas das glândulas mamárias, mas também de características gerais que permitam avaliar o estado geral do animal. Ao exame físico da cadeia mamária, devem ser registrados os seguintes aspectos das lesões: consistência, número, localização e tamanho, assim como eventuais sinais de aderência aos tecidos adjacentes, deformações das mamas e ulceração em pele (LANA et al., 2007).

Sessenta e cinco a 75% das neoplasias ocorrem nas glândulas mamárias A2 e I1, provavelmente, por terem mais volume de tecido glandular que as demais (LANA et al., 2007).

A consistência das massas pode ser maciça ou flutuante; as massas podem ser únicas ou múltiplas; a localização anatômica deve ser descrita de acordo com a cadeia mamária acometida; e o tamanho das massas, por meio da mensuração com paquímetros, 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 (FELICIANO et al., 2008).

Ao avaliar a malignidade das neoplasias mamárias, de acordo com os achados de exame físico, Feliciano (2010) verificou que apenas o tamanho entre as massas é uma característica que pode ser utilizada nessa diferenciação, sendo que tumores maiores apresentam maior malignidade que menores.

Os linfonodos regionais (axilares e inguinais superficiais) devem sempre ser examinados quanto ao tamanho e consistência e, caso sejam considerados suspeitos, devem ser analisados, por punção aspirativa por agulha fina ou biópsia, para pesquisa de infiltração tumoral (LANA et al., 2007).

A avaliação dos linfonodos está diretamente relacionada com sua função de drenagem linfática do tecido mamário, sendo possível direcionar a avaliação dos linfonodos de acordo com a localização tumoral. De acordo com Patsikas et al. (2006) drenagem linfática para os linfonodos ipsilateral, axilar e esternal, quando as glândulas mamárias torácica cranial e caudal estão afetadas pela neoplasia. A drenagem da terceira glândula (abdominal cranial) é realizada pelos linfonodos ipsilaterais axilar e inguinal (SAUTET et al. 1992). A drenagem da glândula abdominal caudal ocorre para os linfonodos ipsilaterais inguinal superficial e ilíaco medial, simultaneamente. A

drenagem da quinta e última glândula, a inguinal, segue para o linfonodo superficial inguinal (PATSIKAS, 2006).

Quanto à formação de metástases, as neoplasias mamárias podem ser classificadas como: regional (nos linfonodos regionais) ou à distância (ocorrendo por via linfática ou sanguínea). A metastização à distância pode ocorrer primeiramente no pulmão, posteriormente em linfonodos cervicais superficiais, esternais ou inguinais profundos e/ou em tecido hepático, renal e, menos freqüentemente, ósseo, cardíaco ou pele (LANA et al., 2007).

Exames complementares

Ao exame radiográfico deve-se realizar de três projeções radiográficas do tórax (ventrodorsal e laterolaterais esquerda e direita) para avaliar a presença de metástases pulmonares e pleurais. Ao exame radiográfico, as áreas de metástase pulmonar surgem como áreas de densidade intersticial (LANA et al., 2007).

O exame ultrassonográfico das mamas afetadas pode ser útil para o estudo de características como ecogenicidade, ecotextura, limites, compressibilidade, tamanho, arquitetura do parênquima e alterações em tecidos vizinhos. Entretanto devido à grande variedade de tipos tumorais é baixa a especificidade desse exame para diferenciar entre tumores malignos e benignos. Ao modo Doppler em cores, pode-se verificar a presença e características de vascularização nos tumores mamários. Além disso, ao Doppler Power, o pico de velocidade sistólica (velocidade máxima), em tumores de mama, pode indicar a malignidade do tecido onde, picos de velocidade sistólica maiores que 20cm/s são característicos de malignidade (FELICIANO, 2010)

Embora não seja possível estabelecer um diagnóstico de malignidade exclusivamente com base no aspecto macroscópico da neoplasia, existem algumas características, que isoladas ou em conjunto, podem ser usadas como indicadores de um comportamento maligno: 1) o crescimento rápido; 2) as margens mal definidas; 3) aderência à pele e aos tecidos adjacentes; 4) presença de ulceração e inflamação intensa; 5) linfadenomegalia regional; e 6) sinais de dificuldade respiratória (dispnéia), o que é sugestivo de metástase pulmonar (LANA et al., 2007).

O diagnóstico definitivo do tipo de neoplasia é possível por meio da avaliação microscópica, por citologia ou histopatologia (MISDROP et al., 1999).

Os tumores benignos podem ser classificados em adenoma simples, adenoma complexo, adenoma basalóide, fibroadenoma de baixa celularidade, fibroadenoma de alta celularidade, tumor misto benigno e papiloma ductal. Constituem cerca de 50% das neoplasias mamárias caninas, dentre os quais adenomas complexos, fibroadenomas e tumores mistos benignos constituem os grupos mais representativos. Adenomas simples, adenomas basalóides e papilomas ductais são neoplasias benignas raras desta espécie animal (MISDROP et al., 1999).

As neoplasias mamárias malignas podem ser classificadas em carcinoma não infiltrativo (*in situ*), carcinoma complexo, carcinoma túbulo papilífero simples, carcinoma sólido simples, carcinoma anaplásico simples, carcinoma de célula escamosa, carcinoma mucoso, carcinoma lipídico, fibrossarcoma, osteosarcoma, carcinosarcomas e carcinoma ou sarcoma em tumor benigno (MISDROP et al., 1999).

Misdrop et al. (1999) comentam a presença das seguintes características microscópicas para caracterização histopatológica da malignidade em neoplasia mamária: 1) crescimento infiltrativo e/ou destrutivo para os tecidos adjacentes; 2) invasão dos vasos sanguíneos e linfáticos; 3) marcação imunoistoquímica do fator de Von Willebrand; 4) descontinuidade ou ausência das membranas basais; 5) focos de necrose; 6) elevados índices de figuras mitóticas; 7) elevadas quantidades de marcadores de proliferação *AgNORs* (Regiões Organizadoras Nucleolares Argirofílicas) e *PCNA* (Antígeno Nuclear de Proliferação Celular); 8) grande proporção de aneuploidia do DNA; 9) presença de anaplasia e pleomorfismo celular e nuclear. Para Rutteman & Kirpensteijn (2003), a ausência de sinais para malignidade não garante a benignidade da lesão.

O estadiamento do tumor deve ser feito antes do início do tratamento para avaliar a fase de evolução tumoral, bem como as possibilidades de progressão do tumor, no seu sítio de origem e em outros territórios (metástases). Este estadiamento baseia-se no sistema TNM modificado (Tumor/ Nódulo (Linfonodo)/ Metástase) do proposto pela OMS.

Tratamento

A remoção cirúrgica completa, com amplas margens de segurança, quando não existe envolvimento metastático, ainda é o tratamento de escolha, exceto para animais

com diagnóstico de carcinoma inflamatório ou com a presença de metástases distantes (LANA et al., 2007).

A escolha da técnica cirúrgica para a remoção do tumor e a quantidade de tecido mamário depende do tamanho do tumor, localização e consistência. As técnicas vão desde a lumpectomia ou mamectomia parcial até a mastectomia radical. A lumpectomia é uma excisão de uma massa e margem de tecido mamário grosseiramente normal, utilizada em massas tumorais pequenas (< 5mm), encapsuladas e não invasivas, que estejam na periferia da glândula (HEDLUND, 2008).

A mastectomia simples é utilizada quando a neoplasia mamária acomete a região central da glândula ou a maior parte dela. Retirar a glândula inteira pode ser mais fácil do que fazer uma incisão no tecido mamário, evitando complicações pós-operatórias causadas por extravasamento de leite e linfa. A mastectomia regional compreende a excisão da glândula acometida e das glândulas adjacentes. A mastectomia unilateral é realizada quando numerosos tumores são encontrados ao longo da cadeia. A mastectomia bilateral pode ser realizada quando numerosas massas aparecem nas duas cadeias mamárias, entretanto, o fechamento da pele pode ser limitado, aumentando o tempo cirúrgico (HEDLUND, 2008).

A quimioterapia pode ser benéfica no controle de alguns tumores malignos sendo que antiestrogênicos, antiprogesterina ou drogas antiprolactinas são as drogas mais utilizadas (HEDLUND, 2008). Entretanto, de acordo com Lana et al. (2007), os protocolos de quimioterapia antineoplásica e radioterapia apresentam baixa atividade anti-tumoral para as neoplasias mamárias em animais de companhia.

CONCLUSÕES

Conclui-se que essa revisão de literatura acrescenta, ao médico veterinário, novos conceitos em relação ao exame clínico da neoplasia mamária em cadelas, principalmente no que diz respeito às novas técnicas de exames complementares e no diagnóstico diferencial de tumores malignos e benignos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPESP pela concessão de bolsa e auxílio pesquisa de doutorado (número de processos 2008/08180-0 e 2009/51195-0).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

FELICIANO, M.A.R.; VICENTE, W.R.R.; LEITE, C.A.L.; et al. Abordagem ultrassonográfica da neoplasia mamária em cadelas: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v.32, n.3, p.197-201, 2008.

FELICIANO, M.A.R., **Ultrassonografia convencional e modo Doppler em cores e Power na avaliação da neoplasia mamárias em cadelas**. 50f. Tese (Doutorado). UNESP, Jaboticabal, 2010.

FONSECA, C.S.; DALECK, C.R. Neoplasias mamárias em cadelas: influência hormonal e efeitos da ovariectomia como terapia adjuvante. **Ciência Rural**, v.30, n.4, p.731-735, 2000.

HEDLUND, C.S. Cirurgias do Sistema Reprodutor. **Cirurgia de Pequenos Animais**. 3ed. Mosby Elsevier, p.731-732, 2008.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J. & VAIL, D.M., **Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology** 4.ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2007. p.619-636.

LESPAGNARD, L.; KISS, R.; DANGUY, A. et al. In vitro studies of canine mammary tumors: influence of 17 beta estradiol and progesterone on cell kinetics parameters. **Oncology**, v.44, p.292-301, 1987.

MARGI M.H.; NEWLAND A.C. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematologic malignancies. **British Journal of Haematology**, v.1, n.111, p.43-51, 2000.

MARTINS, D.C.; FERREIRA, A.M.R. Marcadores prognósticos como um auxílio à conduta clínico-cirúrgica em uma cadela apresentando múltiplos nódulos mamários. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.31, p.189-191, 2003.

MISDROP, W.; ELSE, R.W.; HELLMÉN, E.; et al. Histological classification of mammary tumors of the dog and the cat. In: **World Health Organization international histological classification of tumors of domestic animals** 2ed. v.VII. Washington, D.C. Armed Forces Institute of Pathology in cooperation with the American Registry of Pathology and the World Health Organization Collaborating Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, 1999.

PATSIKAS, M.N.; KARAYANPOULOU, M.; KALDRYMIDOY, E.; et al. The Lymph Drainage of the Neoplastic Mammary Glands in the Bitch: A Lymphographic Study. **Anatomia, Histologia e Embryologia**, v.35, p.228–234, 2006.

PLATE K.H.; From angiogenesis to lymphoangiogenesis. **Nature Medicine**, v.2, n.7, p.151- 152, 2001.

QUEIROGA, F.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: Congresso de Ciências Veterinárias, Oeiras, 2002. **Anais...** p.183-190, 2002.

RESTUCCI, B.; PAPPARELLA, S.; MAIOLINO, P.; et al. Expression of vascular endothelial growth factor in canine mammary tumors. **Veterinary Pathology**, v.39, p.488–493, 2002.

RUBERTE, J., J. V. SAUTET, J. M. GINE, C. LOPEZ, and A. RODRIGUEZ, 1990: Topographie des collecteurs lymphatiques mammaires de la chienne. **Anat. Histol. Embryol.** 19, 347–358.

RUTTEMAN, G.R.; KIRPENSTEIJN, J. Tumours of the mammary glands. In: DOBSON, J.M. & LASCELLES, B.D.X., **BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology**, 2ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association, 2003. p. 234-242.

SAUTET, J.Y.; RUBERTE, J.C; LOPEZ, J.M.; et al. Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment and malignant mammary tumors. **Canine Practice**, v.17, p.30–33, 1992.

SILVA, A.E.; SERAKIDES, R.; CASSALI, G.D. Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, v.34, n.2, p.625-633, 2004.

VONDERHAAR, B.K. Prolactin involvement in breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v.6, p.389-404, 1999.