

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**BETHÂNIA ALMEIDA GOUVEIA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DO CARCINOMA INFLAMATÓRIO  
MAMÁRIO CANINO E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

**UBERLÂNDIA - MG**

**2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA**

**BETHÂNIA ALMEIDA GOUVEIA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DO CARCINOMA INFLAMATÓRIO  
MAMÁRIO CANINO E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
Veterinária, da Universidade Federal de  
Uberlândia, como requisito à aprovação  
na disciplina Trabalho de Conclusão de  
Curso II.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Alessandra  
Aparecida Medeiros-Ronchi

**UBERLÂNDIA - MG**

**2018**

**BETHÂNIA ALMEIDA GOUVEIA**

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICO-PATOLÓGICA DO CARCINOMA INFLAMATÓRIO  
MAMÁRIO CANINO E ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Faculdade de Medicina  
Veterinária, da Universidade Federal de  
Uberlândia, como requisito à aprovação  
na disciplina Trabalho de Conclusão de  
Curso II.

Uberlândia, 17 de dezembro de 2018

Banca Examinadora:

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Alessandra Aparecida Medeiros-Ronchi  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Prof. Dr. Márcio de Barros Bandarra  
Universidade Federal de Uberlândia

---

Profa. Me. Lígia Fernandes Gundim  
Faculdade Cidade de Coromandel

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar a Deus, por me amparar durante toda essa caminhada, pelas oportunidades e conquistas até o momento, mas principalmente por me abençoar com família e amigos maravilhosos.

Aos meus pais, Rosânia e Alberto (famoso Betão), por serem os melhores pais do mundo! Por todo amor incondicional, por nunca medirem esforços para fazer o melhor por mim, por todo apoio e incentivo de sempre. Sou grata a vocês por toda sabedoria e valores passados, vocês são a razão de tudo e o motivo dessa conquista, afinal sem vocês nada seria possível. Não existem palavras no mundo que descrevam toda minha gratidão e amor por vocês!

Aos meus padrinhos, e segundos pais, Rejânia e Jair, por me acolherem em sua casa durante três anos e por todo apoio, suporte e preocupação de sempre. Agradeço por tudo que fizeram e ainda fazem por mim.

À Alessandra, minha professora, orientadora e mãe postiça, minha querida “profa”, impossível descrever você e tudo que representa em poucas palavras. Só me resta agradecer por todos os conselhos, ensinamentos e puxões de orelha. Por ter acreditado em mim, realizado os sonhos de criar o GEPAV, organizar o SIMPAVE, mas principalmente pelo apoio em todos os momentos difíceis na graduação e na vida. Minha gratidão será eterna!

Ao Matheus, companheiro de todas as horas, dono de um coração enorme, sempre paciente, atencioso e disposto a fazer qualquer coisa para ajudar. Obrigada por tudo!

Ao professor Márcio, que sempre esteve comigo, um grande amigo, conselheiro, que vou levar para sempre! Obrigada por todo ensinamento, incentivo, por ouvir meus problemas e sempre ter uma solução, mas principalmente por todo apoio e toda confiança depositada em mim! Também sou grata por você confiar, se dedicar e acreditar de olhos fechados no nosso simpósio, 2020 está aí!

A todos os residentes, pós-graduandos do laboratório de patologia animal (Mari, Samylla, Érica, Alessandra, Lígia, Karina, Talita, Marco Aurélio) e ao técnico do laboratório de histopatologia (Sr. Igor), por toda ajuda durante esses anos. Aos demais professores do setor e aos queridos amigos agregados, especialmente ao Daniel e à Laís, minha amiga, parceira e confidente.

À minha amiga e co-orientadora Lígia Gundim, por toda ajuda, amizade, companheirismo e paciência!

À professora Bia, que nos últimos semestres se mostrou uma grande amiga, que acredita e confia em mim até mesmo quando eu não acredito, que me fez ver e entender as pessoas de uma nova forma e me mostrou que o único sentimento que devemos ter de sobra é o amor.

As maravilhosas, companheiras de estudo e sofrimento durante todos esses anos: Marina, Jéssica, Vitória, Pâmella, Thaís. Sofremos, mas também aprendemos bastante nas horas e horas sentadas na nossa mesa rosa.

À Mari, minha amiga, companheira, que mesmo de longe se faz tão presente no meu dia-a-dia que às vezes até esqueço que está do outro lado do continente. Você é um ser humano extraordinário e tenho muita sorte de tê-la comigo.

A todos os professores, residentes e funcionários da clínica médica de pequenos animais do HV-UFU que tornaram a realização desse trabalho possível. Em especial a nossa querida Sol, que sempre esteve disposta a ir ao arquivo olhar as fichas clínicas quantas vezes fosse preciso!

## RESUMO

O carcinoma inflamatório (CI) mamário é uma neoplasia, altamente agressiva, invasiva e metastática, não só em animais, como também em seres humanos. Os objetivos deste estudo foram: avaliar as características clínicas, epidemiológicas e patológicas do CI canino; determinar a sobrevida e verificar a influência das variáveis idade, tratamento com quimioterápicos, sítio anatômico do tumor, tipo de CI, exérese cirúrgica, metástases à distância e tipo histológico na sobrevida de cadelas portadoras de CI. Foram revisados os prontuários de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia, identificando cadelas com carcinoma inflamatório mamário entre os anos de 2014 a 2018. Apresentação de sinais clínicos e achados histológicos compatíveis com diagnóstico de CI foram os critérios de inclusão no estudo. Foram confeccionadas lâminas histológicas de rotina coradas em hematoxilina e eosina para análise histológica das neoplasias. Foi utilizado o método de Kaplan-Meier seguido pelo teste de Log-Rank, Breslow e Tarone-Ware para determinar a influência de variáveis no tempo de sobrevida. Foram diagnosticados onze casos de CI no período estudado, que correspondeu a 0,1% das neoplasias mamárias em cadelas. Macroscopicamente o CI apresentou-se como massas em placa, firmes, aderidos, ulcerados, com edema de tecidos adjacentes. A idade média das cadelas com CI foi de 11,75 anos ( $\pm 3,4$ ) e animais sem raça definida (SRD) foram os mais acometidos (54,5%). Foram diagnosticados 45,5% casos de CI primário e 36,4% de CI secundário. Metástases à distância foram identificadas em 91% dos casos, principalmente em pulmão (81%) e o tipo histológico predominante foi carcinoma micropapilar. Na análise de Kaplan-Meier a média de sobrevida das cadelas com CI foi de 3,5 meses, no entanto, apenas 27,3% sobrevivem mais de um mês. Não houve influência das variáveis estudadas na sobrevida das cadelas com CI. Os resultados do trabalho mostram que o CI é uma enfermidade rara, agressiva, de evolução rápida, que afeta principalmente cadelas idosas, com elevadas taxas de metástases à distância. Ainda não há uma abordagem terapêutica bem estabelecida, e novos protocolos quimioterápicos podem ser uma alternativa no aumento da sobrevida.

Palavras-chave: Neoplasia mamária. Cadelas. Achados clínicos. Sobrevida.

## **ABSTRACT**

The inflammatory mammary carcinoma (IC) is a neoplasia, highly aggressive, present a invasive character and suffer metastasis easily, in animals and also human beings. The objectives of this study were to characterize the IC histologically, to study the correlation between clinical presentations and the neoplasia histological features, and finally to evaluate the survival rates based on factors as age, chemotherapy treatment done or not, anatomical location of the mass, type of inflammatory carcinoma, surgical removal, distant metastasis, and the histological type of the mammary tumor on the survival rate of the animal diagnosed with IC. The animal's medical records at the Hospital Veterinario da Universidade Federal de Uberlandia was reviewed over 2014 to 2018, since this we selected the records with the IC diagnosis, in addition clinical signals and histological features of the inflammatory carcinoma were the inclusion criteria for this experiment. The samples were processed as the usual routine and slides were stained with hematoxylin and eosin. For the statistical analysis was used the Kaplan-Meier method, then the Log-Rank Test, Breslin and Tarone-Ware in order to determine the influence of the survival rate variables. Eleven cases of IC were diagnosed (0,1%) over the time mentioned, all of the cases presented plaques characterizing the mass, which was firm and solid, adhesion in adjacent tissues, ulcerative, and adjacent tissues with edema. The mean age of the female dogs with IC was 11.75 years old ( $\pm 3,4$ ) and mixed breed dogs were the most affected (54,5%). We diagnosed 45,5% of the total cases of primary IC and 36,4% with secondary IC. Distant metastasis were identified in 91% os the cases, it was mainly found in lungs (81%) and the histological type that was more found was the mammary micropapillary carcinoma. Kaplan-Meier method showed the mean survival rate is the animals diagnosed with IC was 3,5 months, however, only 27,3% of the animals survived more than one month. The results of this study show that IC is an uncommon type of mammary tumors in female dogs, aggressive clinical course, rapid evolution, which affect old female dogs causing high rates of distant metastasis due to the diagnosis. There is no treatment protocol well established yet, and new chemotherapeutic protocols can be used as a solution of increase the survival rate.

**Keywords:** Mammary neoplasia. Female dogs. Clinical findings. Survival rate.

## SUMÁRIO

|                                                         |           |
|---------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                               | <b>9</b>  |
| <b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                     | <b>10</b> |
| 2.1 Epidemiologia do Carcinoma Inflamatório Canino..... | 10        |
| 2.2 Etiologia .....                                     | 11        |
| 2.3 Carcinoma inflamatório em cadelas e mulheres .....  | 11        |
| 2.4 Apresentações clínicas .....                        | 12        |
| 2.5 Características Histológicas .....                  | 13        |
| 2.6 Diagnóstico .....                                   | 13        |
| 2.7 Fatores prognósticos e sobrevida .....              | 14        |
| 2.8 Tratamento.....                                     | 15        |
| <b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                      | <b>16</b> |
| 3.1 Amostras .....                                      | 16        |
| 3.2 Coleta de dados .....                               | 17        |
| 3.3 Avaliação Histológica .....                         | 17        |
| 3.5 Análise Estatística .....                           | 18        |
| <b>4 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>                   | <b>18</b> |
| <b>5 CONCLUSÃO.....</b>                                 | <b>33</b> |
| <b>6 REFERÊNCIAS .....</b>                              | <b>34</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Os tumores de mama são frequentemente diagnosticados em cadelas (GOLDSCHMIDT et al., 2017), sendo que mais de 75% dos casos são considerados malignos (OLIVEIRA FILHO et al., 2010; CASSALI et al., 2013). As neoplasias de mama de cadelas constituem um grupo heterogêneo de tumores quanto aos padrões histológicos e comportamento biológico (QUEIROGA et al., 2011; SORENMO et al., 2011) e, dentre eles, destaca-se o carcinoma inflamatório (CI).

Este tumor é considerado altamente agressivo e raro (BERTUCCI et al., 2005), com uma frequência de 7,6% em cadelas (PÉREZ-ALENZA, 2001) e 2 a 5% em humanos (VERMEULEN et al., 2009). Caracteriza-se macroscopicamente pela presença de lesões em placas que crescem de forma contínua, firmes, avermelhadas e sem limites específicos (CASTELLANO et al., 1994). Pode exibir ulcerações superficiais, o que favorece uma contaminação bacteriana secundária e consequente exsudato purulento (CASSALI et al., 2011).

Estudos sobre CI em cães revelam que a maioria das cadelas afetadas apresentam uma sobrevida de aproximadamente 30 dias após o estabelecimento do diagnóstico (SUSANECK et al., 1983; MARCONATO et al., 2009). E ao serem submetidas ao exame necroscópico os achados mais frequentes são metástases para linfonodos regionais, infiltrado de células tumorais em tecido adiposo e muscular, edema de subcutâneo, além de metástases à distância para órgãos como pulmões, coração, útero e vesícula urinária (PÉREZ-ALENZA, 2001).

A formação de metástases à distância é muito precoce, devido à alta capacidade destas neoplasias em promover angiogênese e linfangiogênese, e encontra-se presente em aproximadamente 30% dos casos no momento do diagnóstico (VAN DER AUWERA et al., 2006).

Dessa maneira, este trabalho teve como objetivos: avaliar as características clínicas, epidemiológicas e patológicas do CI canino; determinar a sobrevida e verificar a influência das variáveis idade, tratamento com quimioterápicos, sítio anatômico do tumor, tipo de CI, exérese cirúrgica, metástases à distância e tipo histológico na sobrevida de cadelas portadoras de CI.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia do Carcinoma Inflamatório Canino

As neoplasias mamárias são comumente diagnosticadas em cadelas (GOLDSCHMIDT et al., 2017) com ocorrência duas a três vezes maior na espécie canina quando comparado com humanos (CASSALI, 2000). Cerca de 50% dos tumores mamários em cães (TMC) são malignos (SORENMO, 2013), porém no Brasil a incidência é maior, com cerca de 90% dos TMC malignos (GAMBA et al., 2017).

Dentre os tumores malignos o carcinoma inflamatório (CI) é a variante mais agressiva das neoplasias mamárias invasivas em cães e também em humanos, sendo caracterizado por doença progressiva fulminante e alta mortalidade (PÉREZ ALENZA, 2001; SINGLETARY e CRISTOFANILLI, 2008; RIBEIRO et al., 2017). O CI em mulheres também é associado a uma alta taxa de metástases regionais e à distancia que ocorrem rapidamente (SINGLETARY e CRISTOFANILLI, 2008) e alta taxa de recorrência local no caso de adoção de tratamento cirúrgico em cadelas (LANA et al., 2007).

As células metastáticas do CI podem infiltrar linfonodos inguinais, axilares e ilíacos internos mais frequentemente, no entanto, órgãos como pulmão, rins, fígado e ossos, também podem apresentar metástases (DALECK et al., 2009). A formação de metástases à distância é muito precoce, devido à alta capacidade destas neoplasias em promover angiogênese e linfangiogênese, e encontra-se presente em aproximadamente 30% dos casos no momento do diagnóstico (VAN DER AUWERA et al., 2006).

A incidência do CI em caninos tem aumentado ao longo dos anos, acompanhando a tendência observada no carcinoma inflamatório de humanos (QUEIROGA, 2005; VERMEULEN et al., 2009). Aproximadamente 7,6% dos TMC são classificados como carcinoma inflamatório mamário, sendo que o aumento na incidência pode ser atribuído à alterações ambientais que interferem com a etiologia multifatorial dessas neoplasias, ou apenas um diagnóstico mais acurado (PÉREZ ALENZA, 2001). Esta neoplasia é comum em animais idosos, assim como relatado por Pérez-Alenza (2001), que observou que a idade média de animais acometidos por CI foi de 11,4 anos. Com relação à raça, animais SRD foram os mais acometidos

por este tipo de neoplasia (PÉREZ-ALENZA, 2001; MARCONATO et al., 2009; CLEMENTE et al.; 2010).

## **2.2 Etiologia**

A etiologia do CI é desconhecida e pesquisas têm sido direcionadas para identificação de alterações genéticas. Aumento na angiogênese (VAN GOLEN et al., 2000) e fenótipos agressivos e invasivos do CI têm sido relacionados a alterações nos genes RhoC e LIBC (VAN GOLEN et al., 1999).

O estrógeno, assim como outros hormônios esteroides sexuais femininos, apresenta um importante papel no desenvolvimento de neoplasias mamárias em cadelas (FONSECA & DALECK, 2000; SILVA et al., 2004). Através de um processo passivo o estrógeno e a progesterona passam pela membrana celular ligando-se a receptores específicos presentes no citoplasma da célula alvo. O conjunto esteróide-receptor vai em direção ao núcleo, ligando-se à cromatina, o que leva a um aumento na síntese de RNA mensageiro, RNA ribossômico e síntese proteica, modificando o funcionamento normal da célula (JOHNSTON, 1998; FONSECA & DALECK, 2000). Peña et al. (2003) sugerem que estes mecanismos hormonais possam ter relação com o surgimento do CI em cadelas.

## **2.3 Carcinoma inflamatório em cadelas e mulheres**

As pacientes apresentam um prognóstico desfavorável, e o tempo de sobrevida livre de doença para um período de cinco anos é possível somente em 34% das mulheres (DAWOOD et al., 2011). Estudos prévios de CI em cães demonstraram que a maioria das cadelas afetadas não sobrevive mais de 30 dias após o estabelecimento do diagnóstico (SUSANECK et al., 1983; MARCONATO et al., 2009).

Em humanos, o CI constitui 2 a 5% dos tumores mamários malignos, e é considerado uma forma rara de neoplasia mamária de rápido e progressivo desenvolvimento (VERMEULEN et al., 2009; MAKOWER e SPARANO, 2013). Inúmeras características clínicas, genéticas, biológicas e epidemiológicas do CI em cadelas se assemelham ao humano. Dessa maneira, o cão torna-se um excelente

modelo para estudos comparativos com o CI da mulher (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; BENTUBO et al., 2006; GOMES et al., 2006; MILLANTA et al., 2010).

## **2.4 Apresentações clínicas**

O diagnóstico é realizado considerando-se os achados clínicos e histológicos. Clinicamente, o CI é caracterizado por rápido crescimento de massas em placas, distribuídas ao longo da cadeia mamária da cadela, podendo acometer ambas as cadeias, com invasão do tecido adjacente como pele, subcutâneo e musculatura e pouca demarcação entre o tecido normal e anormal (HEDLUND, 2005). Pode exibir ulcerações superficiais, o que favorece uma contaminação bacteriana secundária e consequente exsudato purulento (CASSALI et al., 2011).

Em cadelas, comumente o CI ultrapassa os bordos tóraco-abdominais ventrais e acomete as regiões laterais adjacentes ao sítio tumoral, apresentando aspecto clínico de inflamação associado à presença de êmbolos de células tumorais em vasos linfáticos da derme, ocasionando edema cutâneo, eritema, dor e aumento de temperatura local, como sinais clínicos (PÉREZ-ALENZA et al., 2001).

Clinicamente foram identificadas duas formas de apresentação do CI: primário e secundário. O CI primário ocorre em animais que não apresentaram tumores mamários anteriormente, ao passo que o CI secundário desenvolve-se a partir de tumores mamários pré-existentes e ocorre após a excisão cirúrgica de tais neoplasias (RIBEIRO et al., 2017). De acordo Pérez-Alenza et al. (2001) em cadelas o carcinoma inflamatório primário é mais agressivo, apresentando taxa de crescimento e pior condição clínica. Já o carcinoma inflamatório secundário é a forma mais comum, apresenta um maior número de metástases, e acredita-se que também seja o mais frequente em mulheres, representando 70% dos casos desse tumor.

Animais com CI podem ainda apresentar alterações laboratoriais como anemia, leucocitose, com desvio à esquerda e coagulação intravascular disseminada (CID), sendo importante a inserção de coagulograma nos exames complementares de pacientes com este tipo de neoplasia (CASSALI et al., 2017).

## 2.5 Características Histológicas

Histologicamente o CI caracteriza-se como carcinoma anaplásico indiferenciado na maioria das vezes (KUBOTA et al., 2016), apesar do CI não se referir a nenhum tipo histológico específico (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; CASSALI et al., 2017). De acordo com Pérez-Alenza (2001) os tipos histológicos mais comuns são carcinomas tubulares e sólidos. No entanto, Cassali et al. (2017) afirmam que o carcinoma micropapilar também tem sido frequentemente descrito.

Nas cadelas, assim como em mulheres, a principal característica histológica do CI é a invasão dos vasos linfáticos da derme por células neoplásicas (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; KUBOTA et al. 2016; GAMBA et al., 2017). A característica de inflamação existente na pele da mama com CI ocorre devido a esta invasão, resultando em obstrução linfática, e é também responsável pela alta capacidade de promover metástase (CASSALI et al., 2017).

Microscopicamente o CI é agressivo, com células neoplásicas pleomórficas e grande quantidade de mitoses atípicas (CAMACHO et al., 2013), que são características marcantes do CI tanto em cadela, quanto em mulheres (KLEER et al., 2000; PEÑA et al., 2003).

## 2.6 Diagnóstico

Um aspecto importante para o diagnóstico do CI em mulheres é a associação entre os sinais macroscópicos de inflamação e o diagnóstico histopatológico de carcinoma (KUBOTA et al., 2016). Esse mesmo aspecto é considerado para diagnóstico em cadelas, o que pode dificultar sua identificação, devido à semelhança com processos inflamatórios como mastites (SOUZA et al., 2009), abscessos, dermatite ou infiltração de outras neoplasias para a pele, o que pode retardar o diagnóstico (RIBEIRO et al., 2017).

A citologia é sempre aconselhada em casos de tumores na mama, já que permite diferenciar processos inflamatórios de outras neoplasias que podem surgir próximas à glândula mamária (DE NARDI et al., 2008). Em animais com CI, o material obtido por citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) apresenta um acentuado processo inflamatório neutrofílico e linfocítico, com grandes células epiteliais isoladas, por vezes agrupadas, com características de malignidade (ZUCCARI et al., 2001; PÉREZ-ALENZA et al., 2004). Contudo, o diagnóstico

definitivo é obtido por meio do exame histopatológico (WITHROW & MACEWEN, 1989; DE NARDI et al., 2008).

## **2.7 Fatores prognósticos e sobrevida**

Os fatores prognósticos já estabelecidos para neoplasias mamárias em cães são tamanho tumoral, tipo e grau histológico, metástase em linfonodo, índice proliferativo, COX-2, receptor de estrógeno e de progesterona (CASSALI et al., 2017).

As características imunohistoquímicas dos CI estão relacionadas a um pior prognóstico e geralmente são negativos ou pouco positivos para receptores de estrógeno e progesterona, com superexpressão de COX-2 (CASSALI et al., 2017). De acordo com Peña et al. (2003) em 21 casos de CI diagnosticados, nenhum expressou receptores de estrógeno, o que representa um prognóstico desfavorável.

A COX-2 é reconhecida como uma enzima indutora, já que necessita de estímulos por vários agonistas para ser identificável nos tecidos. Seu metabólito mais importante é a PGE<sub>2</sub>, que favorece maior número de mitose nas células epiteliais da mama e tem efeitos na proliferação celular, inibição da apoptose e angiogênese, o que favorece a tumorigênese (BRUNELLE et al., 2006). Foram identificados níveis elevados de COX-2 em CI (QUEIROGA et al., 2005; SELMI et al., 2007), dessa maneira, é sugerido o uso de fármacos inibidores desta enzima no tratamento de pacientes com CI (QUEIROGA et al., 2005). Assim, a resposta antineoplásica do piroxicam pode ter relação com a inibição desta enzima, diminuindo proliferação celular e angiogênese, ou também promovendo um aumento na resposta imune regional (KNOTTENBELT et al., 2006).

Além disso, foi sugerido que os andrógenos podem atuar diretamente sobre a mama, por meio da junção a seus receptores (DIÁZ-CHICO et al., 2007), ou de forma indireta por meio de sua conversão em estradiol por ação da enzima aromatase (MAGGIOLINI et al., 2001). Segundo Camacho et al. (2013), a neoplasia canina e a maioria dos xenoenxertos (91,7%) realizados por eles neste estudo expressaram aromatase com intensidade leve a moderada.

Estudos sobre CI em cães mostram que a maioria das cadelas afetadas apresentam uma sobrevida de aproximadamente 30 dias após o estabelecimento do

diagnóstico (SUSANECK et al., 1983; MARCONATO et al., 2009). Já Toríbio et al. (2012) constatou que animais portadores de CI apresentaram, em média, uma sobrevida de 60 dias.

Animais que apresentam CI primário possuem pior sobrevida (PÉREZ-ALENZA, 2001), assim como àqueles com metástases à distância, o que promove graves alterações de sinais clínicos, dependendo do órgão acometido (ROBERTSON et al., 2010; CASSALI et al., 2017). Além disso, algumas características específicas como a extensão da lesão corroboram com a baixa sobrevida, contribuindo com o mau prognóstico de pacientes com CI (SUSANECK et al., 1983; ROBERTSON et al., 2010; RIBEIRO et al. 2017).

Outro fator relacionado a um menor tempo de sobrevida em cadelas com CI é a presença de coagulopatia. De acordo com Marconato et al. (2009), cadelas com coagulopatia sobreviveram por um tempo menor, quando comparadas àquelas que não apresentavam coagulopatia. Stockhaus et al. (1999) verificaram maior frequência de anomalias hemostáticas em animais com metástases à distância ou CI, no entanto, o mecanismo subjacente não foi precisamente esclarecido.

Marconato et al. (2009) relataram que animais mais jovens (<10 anos) apresentaram maior sobrevida. Além disso, os mesmos autores relataram que dois cães que foram submetidos à exérese cirúrgica e em seguida receberam administração de piroxicam e/ou quimioterápicos foram os segundo e terceiro animais com maior sobrevida. Clemente et al. (2009) também observaram que animais que foram tratados com quimioterápicos apresentaram maior sobrevida, quando comparados àqueles que receberam apenas tratamento paliativo.

## **2.8 Tratamento**

A mastectomia consiste na terapia de escolha para as neoplasias de mama em cadelas, exceto em situações onde o paciente encontra-se com carcinoma inflamatório e metástases à distância (WITHROW e VAIL, 2007), pois existe uma grande possibilidade de recorrência do tumor na região caso a cirurgia seja realizada (LANA et al., 2007). Essa recorrência ocorre dentro de semanas a um mês depois de realizada a exérese cirúrgica (WITHROW & MACEWEN, 1989).

Além disso, durante a cirurgia, ocorre grande hemorragia, por essa razão muitas dessas neoplasias não são indicadas para excisão cirúrgica em cadelas

(DALECK et al., 2009). No pós-operatório complicações como eritema, ulceração, reação inflamatória intensa, cicatrização incompleta e deiscência de pontos também são observadas com frequência (CASSALI et al., 2017).

Os carcinomas inflamatórios são extremamente agressivos e uma cirurgia não tem valor nenhum no controle ou efeito paliativo na doença (QUEIROGA; LOPES, 2002; HEDLUND, 2005). Na medicina veterinária, atualmente preconiza-se apenas tratamento sintomático, com o objetivo de oferecer ao paciente uma melhor qualidade de vida (LAVALLE et al., 2008). Entretanto, alguns autores sugerem o uso do piroxicam, um antiinflamatório não esteroideal que possui efeito antineoplásico, na dose de 0,3 mg/Kg a cada 24 horas por via oral (QUEIROGA e LOPES, 2002; PAPICH, 2009).

Além disso, protocolos quimioterápicos mais eficazes no controle local do CI poderão ser eficientes para o tratamento desta rara enfermidade (KUBOTA et al., 2016). Clemente et al. (2009) usaram um protocolo quimioterápico para cadelas com CI com mitoxantrone (5,5mg/m<sup>2</sup>, IV, dia 01), vincristina (0,75mg/m<sup>2</sup>, IV, dia 07) e ciclofosfamida (200mg/m<sup>2</sup>, IV, dia 15) repetidos a cada 21 dias, ou somente mitoxantrone (5,5mg/m<sup>2</sup>, IV, repetido a cada 21 dias) e observaram que os pacientes que foram tratados com mitoxantrone associados ou não aos outros quimioterápicos apresentaram uma maior sobrevida.

Bons resultados também foram encontrados por Marconato et al. (2009) ao tratar cadelas com CI combinando piroxicam (0,3mg/kg, VO, SID) com carboplatina (300mg/m<sup>2</sup>, IV, a cada 21 dias) ou doxorubicina (30mg/m<sup>2</sup>, IV, a cada 21 dias), apresentando uma sobrevida maior se comparado aos pacientes que não receberam nenhum tipo de tratamento.

### **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1 Amostras**

Foram revisados os prontuários de cadelas atendidas no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia (HV–UFU) e diagnosticadas no Laboratório de Patologia Animal do HV–UFU, identificando cadelas com carcinoma inflamatório mamário, no período de janeiro de 2014 a outubro de 2018. Os critérios de inclusão

no estudo foram apresentação de sinais clínicos e achados histológicos compatíveis com diagnóstico de CI, de acordo com Marconato et al. (2009). Foram considerados como sinais clínicos característicos a presença de massa na mama juntamente com edema, calor e eritema nas glândulas mamárias e, histologicamente, a presença de invasão dos vasos linfáticos da derme por êmbolos neoplásicos e presença de carcinoma mamário.

### **3.2 Coleta de dados**

Foram obtidas informações sobre a idade, raça e histórico dos animais a partir dos prontuários. As cadelas foram agrupadas em adultas (<8 anos) e idosas (>8 anos) de acordo com Moraillon et al. (2013).

Para caracterização de CI primário ou secundário foram coletadas informações sobre se o animal havia sido diagnosticado previamente com tumor de mama e se mastectomia havia sido realizada anteriormente.

Sobre as características tumorais foram coletadas informações sobre localização anatômica dentro da cadeia mamária, tamanho dos nódulos e mobilidade. Informações clínicas como linfadenomegalia e edema de extremidades também foram coletadas.

As cadelas foram estadiadas de acordo com exames de imagem (raio X de tórax e ultrassonografia abdominal) para verificação de metástases à distância, segundo Sorenmo et al. (2013).

Quanto ao tratamento, foram selecionadas cadelas que foram submetidas ou não a tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico. Avaliou-se a influência da adoção de tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico sobre a sobrevida.

### **3.3 Avaliação Histológica**

As amostras para avaliação histológica foram obtidas por biópsia incisional ou excisional da massa tumoral incluindo pele ou coletadas durante necropsia. Foram confeccionadas lâminas histológicas de rotina coradas em hematoxilina e eosina que foram avaliadas em microscopia de luz por dois patologistas em estudo duplo cego. O tipo de carcinoma mamário associado ao CI foi determinado de acordo com Goldschmidt et al. (2017).

### **3.4 Acompanhamento dos casos**

Para determinação da sobrevida, as cadelas foram avaliadas trimestralmente até a data do óbito ou informações foram obtidas por contato telefônico com os respectivos proprietários. Dados sobre o estado geral do paciente, ocorrência ou não de recidivas, surgimento de novos tumores em glândulas mamárias remanescentes ou ocorrência de metástases foram registrados. Foram necropsiadas aquelas que vieram a óbito no decorrer do estudo e foram voluntariamente encaminhadas pelos tutores ao Setor de Patologia Animal - UFU.

A sobrevida foi definida como o tempo compreendido desde o diagnóstico até a data da morte.

### **3.5 Análise Estatística**

Foi utilizado o método de Kaplan-Meier para determinação da sobrevida das cadelas com CI, seguido pelo teste de Log-Rank, Breslow e Tarone-Ware para comparação das curvas associadas aos seguintes fatores na análise univariada: idade (até 10 anos ou > de 10 anos), tratamento com quimioterápicos (gencitabina + carboplatina e doxorubicina + ciclofosfamida), sítio anatômico do tumor (axilar, inguinal ou ambos), tipo de CI (primário e secundário), exérese cirúrgica (mastectomia unilateral ou regional), metástases à distância (identificadas por radiografia e ultrassonografia) e tipo histológico (considerando três grupos: carcinomas especiais com carcinoma anaplásico e rico em lipídeos; carcinoma simples incluindo carcinoma sólido e comedocarcinoma e um terceiro grupo composto pelo carcinoma micropapilar).

Foram censuradas cadelas que ainda estavam vivas ou que tiveram a causa do óbito não relacionada à neoplasia mamária. Fatores cujo valor de  $p$  foi  $< 0,15$  na análise univariada foram analisados pelo modelo de risco proporcional de Cox para avaliar sua independência. Foram considerados significantes valores de  $p < 0,05$ .

## **4 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

No período de janeiro de 2014 a outubro de 2018 foram diagnosticadas 1415 lesões mamárias, por meio de exame histopatológico, em 873 cadelas no

Laboratório de Patologia Animal do HV–UFU. Destas lesões, 1132 (80%) eram neoplasias malignas, e destas, onze foram CI correspondendo à apenas 0,1% das neoplasias malignas, demonstrando que o CI é uma neoplasia de ocorrência rara. Pérez-Alenza (2001) verificaram que o CI corresponde a 7,6% dos tumores de mama em cães e Carvalho et al. (2016) relataram ocorrência de 3,12%. De acordo com Cassali et al. (2017) menos de 10% das neoplasias malignas são consideradas CI.

As amostras foram obtidas por necropsias (6/11), biopsia excisional (3/11) e biopsia incisional (1/11). Um caso recebeu somente diagnóstico clínico e foi realizado exame citopatológico (1/11).

A idade média das cadelas com CI foi de 11,75 anos ( $\pm 3,4$ ), variando entre sete e 17 anos. Dados semelhantes foram relatados por Pérez-Alenza (2001) com idade média de 11,4 anos e Clemente et al. (2010) com média de 10,68 anos, ambos com idade variando entre sete e 15 anos. Já Marconato et al. (2009) encontraram uma idade média de 10,5 anos, com intervalo de seis a 15 anos.

Neste estudo, 36,4% das cadelas eram adultas e 63,6% idosas. As chances de desenvolvimento de neoplasias mamárias aumentam de forma significativa com a idade, sendo mais frequentes em cadelas que possuem de nove a onze anos (CAVALCANTI e CASSALI, 2006). O mesmo foi relatado por Peña et al. (1998) e Nieto et al. (2000) que mostraram que a idade é um fator independentemente relacionado com o prognóstico desfavorável de cadelas portadoras de neoplasias mamárias.

Com relação às raças, a maioria das cadelas era sem raça definida (SRD) (54,5%) (Tabela 1). Pérez-Alenza (2001), Marconato et al. (2009), Clemente et al. (2010) também verificaram maior frequência de CI em cadelas SRD, no entanto, de acordo com Ribeiro et al. (2017) a raça mais acometida foi a Poodle, seguida pelos animais mestiços. Neste estudo apenas uma cadela era da raça Poodle (9,1%).

Até o momento não foi estabelecida predisposição racial ao CI e Pérez-Alenza (2001) relataram que a distribuição das raças de animais com CI não apresentou diferença significativa de cães com outros tumores mamários malignos.

**Tabela 1** – Frequência de cadelas portadoras de carcinoma inflamatório de acordo com a idade, raça e características tumorais.

|                                  |                   |
|----------------------------------|-------------------|
| <i>Número de pacientes</i>       | 11                |
| Idade ± DP, Mínimo/Máximo (anos) | 11,7 ± 3,4 (7-17) |
| Idosas                           | 7 (63,6%)         |
| Adultas                          | 4 (36,4%)         |
| <i>Raça</i>                      |                   |
| SRD                              | 6 (54,5%)         |
| Poodle                           | 1 (9,1%)          |
| Basset                           | 1 (9,1%)          |
| Pastor alemão                    | 1 (9,1%)          |
| Cocker                           | 1 (9,1%)          |
| NI                               | 1 (9,1%)          |
| <i>Tamanho tumoral</i>           |                   |
| T1 (< 3 cm)                      | 0 (0%)            |
| T2 (3 a 5 cm)                    | 0 (0%)            |
| T3 (> 5 cm)                      | 10 (91%)          |
| NI                               | 1 (9%)            |
| <i>Tipo histológico</i>          |                   |
| Carcinoma micropapilar invasor   | 4 (40%)           |
| Carcinoma sólido                 | 2 (20%)           |
| Carcinoma rico em lipídeos       | 1 (10%)           |
| Carcinoma anaplásico             | 1 (10%)           |
| Comedocarcinoma                  | 1 (10%)           |
| Carcinoma complexo               | 1 (10%)           |

Fonte: A autora.

Quanto ao tamanho tumoral, em 91% dos casos os tumores eram T3 (> 5cm) (Tabela 1). Lesões em placa foram identificadas em 10/11 casos (91%) (Figura 1A), acometendo mais de uma glândula mamária e as massas tumorais se estendiam para a região axilar ou inguinal, ultrapassando a cadeia mamária e apenas uma das lesões era nodular. O CI exibe rápido crescimento, com formação de placas que são distribuídas de forma difusa por toda extensão da cadeia mamária da cadela e ainda podem acometer ambos os lados (PÉREZ-ALENZA et al., 2004; HEDLUND, 2005; CASSALI et al., 2017).

Em 7/11 casos (64%) as glândulas inguinais estavam acometidas, assim como relatado por Marconato et al. (2009) que observaram 70% dos casos de CI localizados na região inguinal. Andrade et al. (2017) afirmaram que as glândulas inguinais são as mais afetadas por neoplasias mamárias malignas.

Com relação à mobilidade, todas as lesões estavam aderidos à pele ou à musculatura e um caso não continha essa informação. Todas as lesões também eram firmes à palpação e em um caso essa característica não foi informada. Uma das características clínico-patológicas do CI é a consistência firme ao toque (CASSALI et al., 2017; GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Em 5/11 casos (45,5%) a cor da pele que recobria os nódulos era avermelhada (Figura 1B) e a maioria dos casos não continha esta informação. Goldschmidt et al. (2017) relatou que em casos de CI a região de pele da glândula mamária atingida apresenta-se eritematosa, inchada, sensível e quente ao toque. O aspecto de casca de laranja é decorrente do edema exagerado na pele subjacente (DAWOOD et al., 2011; MAKOWER; SPARANO, 2013). A característica de inflamação existente na pele da mama com CI ocorre devido à invasão de vasos linfáticos da derme, resultando em obstrução linfática, e é também responsável pela alta capacidade de promover metástase (CASSALI et al., 2017).

A superfície era irregular e ulcerada em 9/11 casos (82%) (Figura 1B). De acordo com Cassali et al. (2011), o CI pode apresentar úlceras na superfície, isso propicia uma contaminação bacteriana secundária, o que resulta em exsudato purulento. Goldschmidt et al. (2017) também relataram que uma das características do CI é ulceração.

Aumento de linfonodos regionais foi informado em 8/11 casos (72,7%). Em 2/11 (18,2%) casos não havia linfadenomegalia e um caso não continha esta informação. Dados semelhantes foram relatados por Marconato et al. (2009), em que 63% dos animais apresentavam linfadenomegalia no momento do exame físico. O aumento de volume dos linfonodos locais é facilmente identificado por inspeção e palpação dos mesmos (BENTUBO et al., 2006) devido ao envolvimento de células neoplásicas (CASSALI et al., 2017). Durante o diagnóstico de CI grande parte das cadelas possuem linfonodos reativos, sendo aconselhável analisar linfonodos axilares, inguinais, poplíteos e pré-escapulares (CASSALI et al., 2017).

Edema de extremidades foi informado em 5/11 (45,5%) casos, acometendo apenas membro pélvico esquerdo em dois deles (40%), membro pélvico esquerdo e torácico esquerdo concomitantemente em um caso (20%), acometimento da região torácica direita até região abdominal direita em outro (20%) (Figura 1C) e apenas a região abdominal também estava edemaciada em um caso (20%). Os animais com CI tem edema em um ou mais membros em decorrência de invasão neoplásica em vasos linfáticos aferentes, resultando em hipofunção dos mesmos (BENTUBO et al., 2006; ROSEN, 2009, GOLDSCHMIDT et al., 2017).

Neste trabalho, 7/11 cadelas com CI eram castradas (64%), duas não eram castradas (18%) e dois casos não continham esta informação. Marconato et al. (2009) também identificaram maior ocorrência de CI em cadelas castradas (70%), contra 30% de fêmeas não castradas. O desenvolvimento de CI foi associado a uma fase do ciclo ovariano, especialmente a fase lútea (PÉREZ-ALENZA, 2001; CASSALI et al., 2017) e nesta fase, há elevadas concentrações de progesterona. Dessa forma, esse hormônio pode exercer um papel direto ou indireto (através da indução do hormônio do crescimento) no desenvolvimento da CI em cadelas.

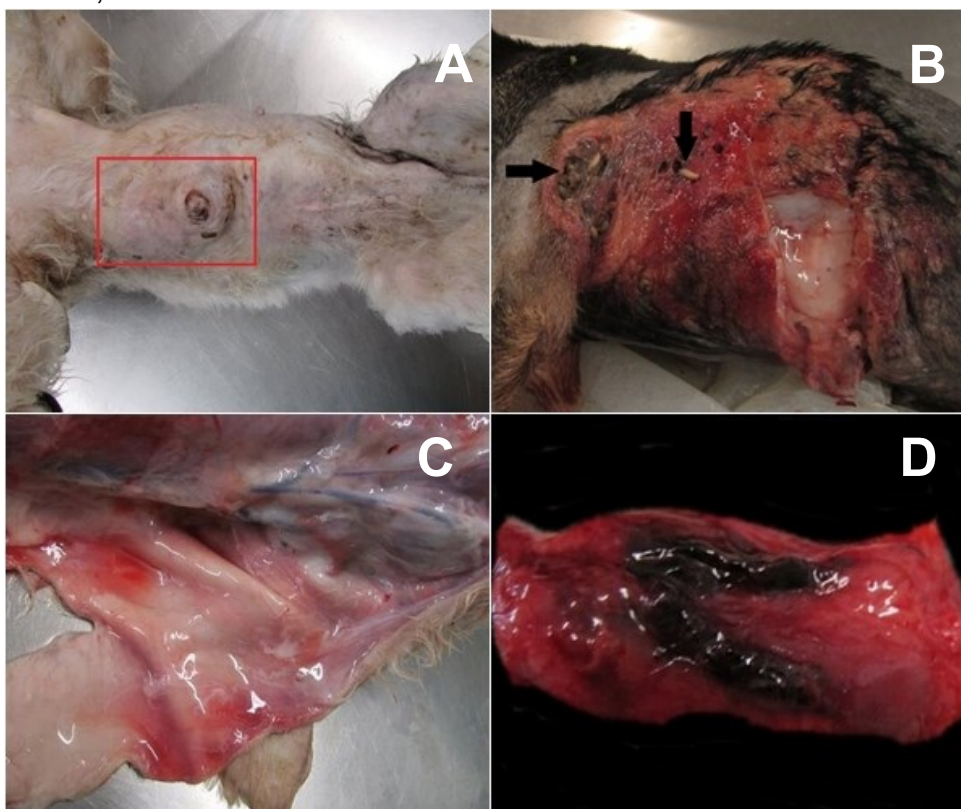
No entanto, não existem relatos sobre o efeito preventivo da ovariectomia em relação ao desenvolvimento de CI em cadelas adultas (PÉREZ-ALENZA, 2001). Além disso, a ovariectomia durante a ressecção cirúrgica de neoplasias mamárias malignas não tem influência sobre o prognóstico (YAMAGAMI et al., 1996; MORRIS et al., 1998).

Foram identificados cinco casos de carcinoma inflamatório primário (45,5%) e quatro de carcinoma inflamatório secundário (36,4%) e em dois casos não foi possível determinar o tipo de CI pela escassez de informações. Marconato et al. (2009), também encontraram maior ocorrência de CI primário (60%) e de acordo com Pérez-Alenza et al. (2001) o CI primário é mais agressivo, possui crescimento mais acelerado e está relacionado a pior prognóstico quando comparado ao CI secundário. No entanto, estes mesmos autores afirmaram que este último é mais comum, representando 70% dos casos de CI.

Animais com CI apresentam coagulação intravascular disseminada (CID), sendo importante a inserção de coagulograma nos exames complementares de pacientes com este tipo de neoplasia (CASSALI et al., 2017). Neste trabalho foi identificado um trombo na veia jugular direita durante a necropsia de uma cadela

(Figura 1D). De acordo com Cassali et al. (2017), na necropsia é possível localizar trombos de fibrina em decorrência da ativação do sistema de coagulação por ação das células tumorais.

**Figura 1 – (A)** Cadela, SRD, com carcinoma inflamatório em mama torácica caudal direita, se estendendo cranialmente até mama torácica cranial direita, próximo à região axilar, medindo aproximadamente 10 cm de comprimento por 4 cm de largura, em placa, firme, aderida à pele e à musculatura. **(B)** Cadela, SRD, com carcinoma inflamatório estendendo-se por toda região torácica direita, até a porção lateral do tórax, de aspecto irregular, ulcerado, pele avermelhada. Nota-se ainda presença de míase (seta preta) e edema subcutâneo. **(C)** Cadela portadora de carcinoma inflamatório, SRD. Presença de material brilhante e gelatinoso, característico de edema, em tecido subcutâneo, se estendendo da região torácica direita até região abdominal direita. Notam-se ainda áreas avermelhadas, difusas, de entremeio à região. **(D)** Bifurcação da veia jugular direita com presença de material vermelho enegrecido, opaco, aderido à parede do vaso e friável, característico de trombo.



Fonte: A autora.

Com relação ao tipo histológico, os mais frequentes foram carcinoma micropapilar invasor (40%) (Figura 2A) e carcinoma sólido (20%) (Tabela 1).

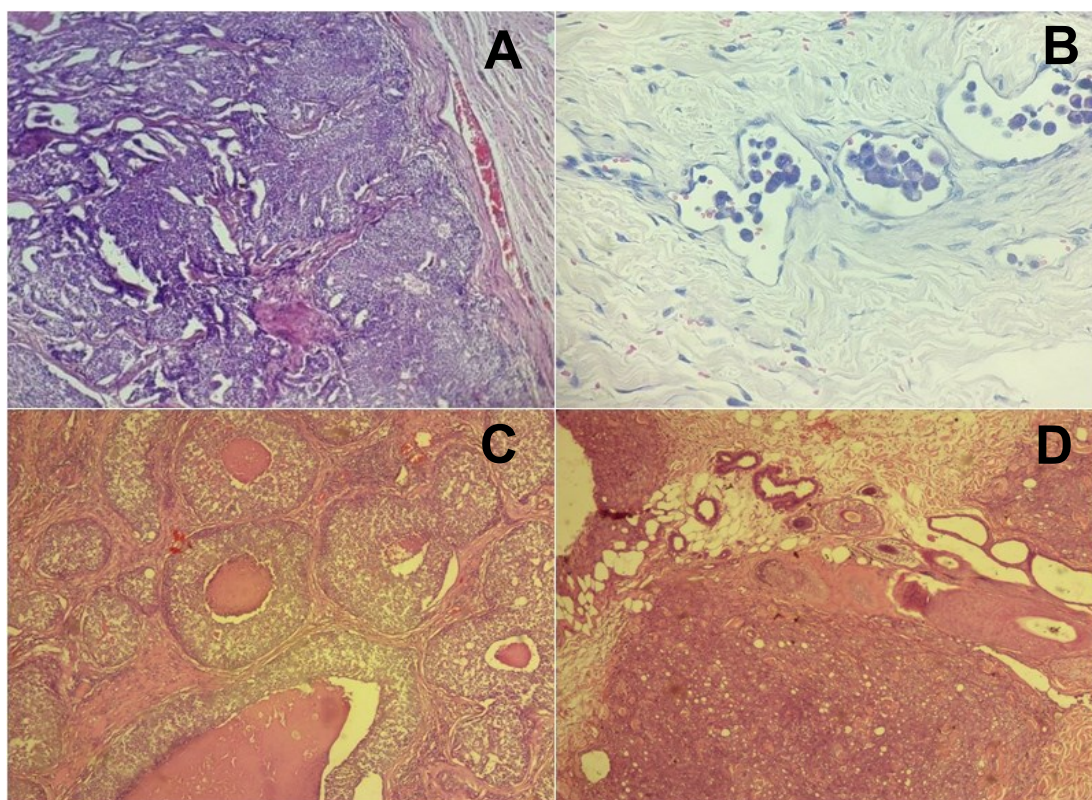
Histologicamente o CI caracteriza-se como carcinoma anaplásico indiferenciado na maioria das vezes (KUBOTA et al., 2016), apesar de não se referir a nenhum tipo histológico específico (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; CASSALI et al., 2017).

De acordo com Cassali et al. (2017), apesar do CI não possuir um subtipo histológico específico, os carcinomas micropapilar e sólido tem sido descritos com frequência. Já Millanta et al. (2010) relataram que o carcinoma túbulo-papilar como o tipo histológico mais frequente nos casos de CI, seguido por carcinoma sólido.

De acordo com Goldschmidt et al. (2017) diferentes tipos histológicos de carcinoma mamário, bastante agressivos, têm sido identificados nos casos de CI, especialmente comedocarcinoma, carcinoma anaplásico e carcinoma rico em lipídeos. Esses três tipos histológicos foram identificados neste trabalho (Figura 2).

Nas cadelas, assim como em mulheres, a principal característica histológica do CI é a invasão dos vasos linfáticos da derme por células neoplásicas (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; KUBOTA et al., 2016; GAMBA et al., 2017) e este critério foi utilizado neste estudo para caracterização do CI (Figura 3A).

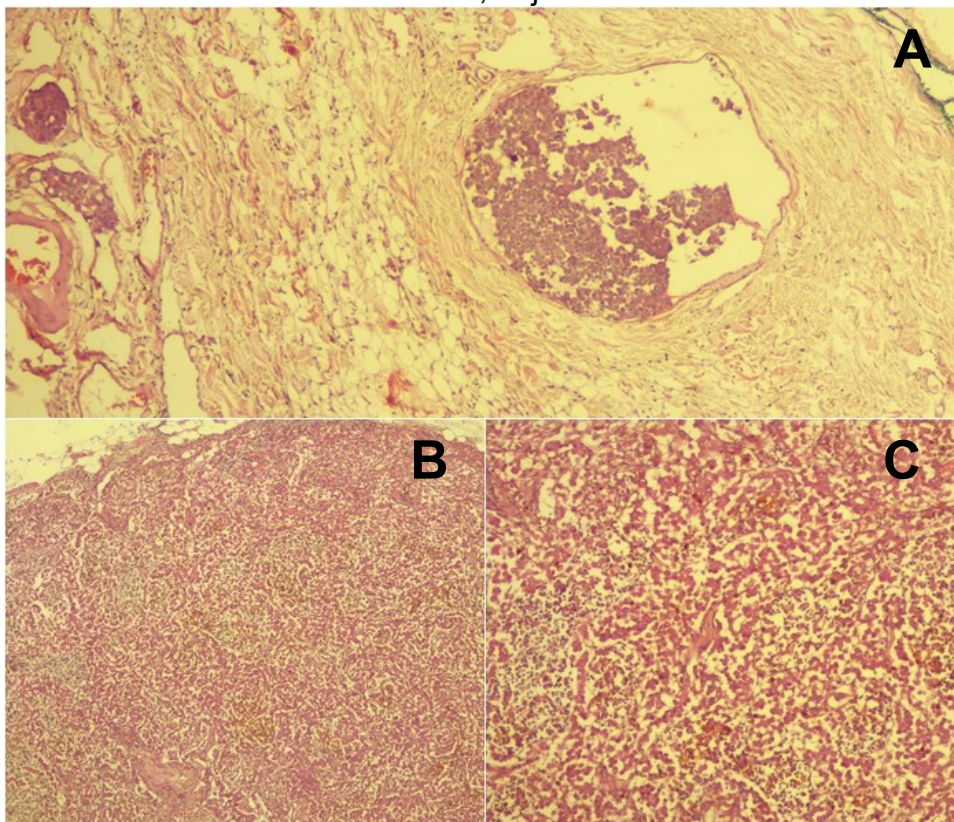
**Figura 2** – Tipos histológicos de carcinoma inflamatório em cadela. **(A)** Carcinoma mamário micropapilar. Células epiteliais neoplásicas, formando agregados de células intraluminais, pequenas papilas, sem tecido fibrovascular de suporte. Hematoxilina eosina (HE), objetiva 4x. **(B)** Carcinoma mamário anaplásico. Células epiteliais neoplásicas invadindo vasos linfáticos da derme, com elevado pleomorfismo celular, citoplasma moderado, núcleo central, ovalado, cromatina frouxa e nucléolo evidente. Hematoxilina eosina (HE), objetiva 40x. **(C)** Comedocarcinoma. Arranjos de células epiteliais com centros necróticos, caracterizado por uma substância eosinofílica e amorfa (\*). Hematoxilina eosina (HE), objetiva 4x. **(D)** Carcinoma rico em lipídeos. Proliferação neoplásica de células epiteliais, arranjadas em manto, separadas por fino tecido conjuntivo no tecido mamário e também infiltrando a derme. Células apresentando citoplasma moderado a amplo, com presença de vacúolos de tamanhos variados, que não se coram.



Fonte: A autora.

Microscopicamente um dos achados mais comuns desta neoplasia são metástases para linfonodos regionais (PÉREZ-ALENZA, 2001), sendo esta característica um dos achados deste estudo. No entanto apenas três linfonodos foram avaliados, correspondendo a 27,3% dos casos (Figura 3B e 3C).

**Figura 3** – Fotomicrografias de carcinoma inflamatório mamário em cadela. **(A)** Êmbolo neoplásico em vaso linfático da derme. Hematoxilina eosina, objetiva 4x. **(B)** Linfonodo regional com invasão de células epiteliais neoplásicas e perda de arquitetura, com atrofia de nódulos linfóides. Hematoxilina eosina, objetiva 4x. **(C)** Linfonodo com invasão de células epiteliais neoplásicas, perda de arquitetura do órgão e por vezes linfócitos de entremeio. Hematoxilina eosina, objetiva 10x.

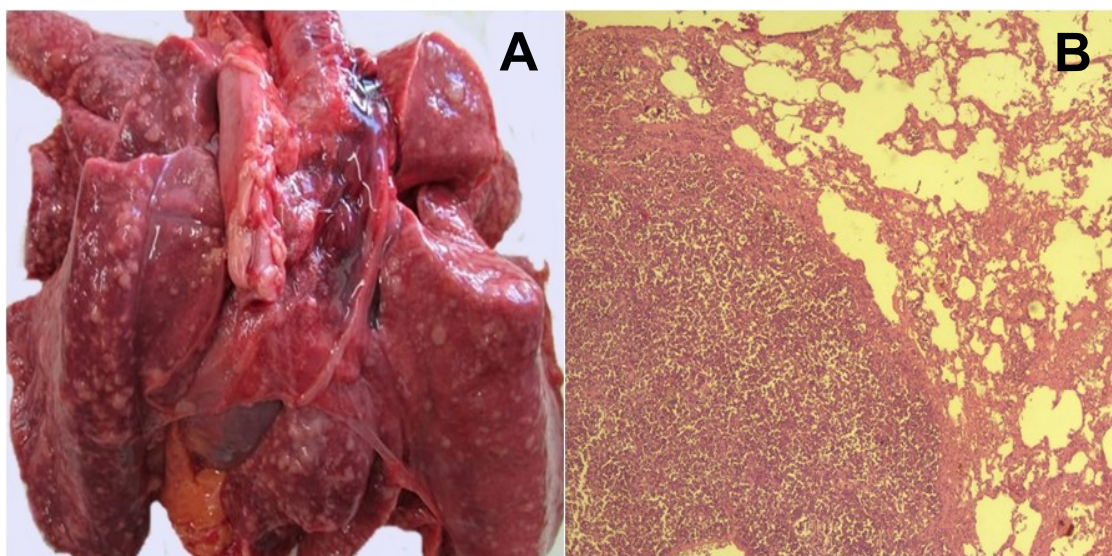


Fonte: A autora.

Foram identificadas metástases à distância em 91% dos casos (10/11). Quanto ao estadiamento clínico, que consiste no sistema TNM (tamanho do tumor, acometimento do linfonodo e metástases à distância) (SORENMO et al., 2011) estes casos foram estadiados em estágio V. Cassali et al. (2017) afirmam que o desenvolvimento de metástases à distância neste tipo de neoplasia é extremamente precoce. Em 81% dos casos (9/11) havia metástase pulmonar, sendo o órgão com maior quantidade de metástases (Figura 4). Este dado se assemelha ao encontrado por Clemente et al. (2010) em que o pulmão estava acometido em 74,4% dos casos.

Pérez-Alenza (2001) também relatam presença de metástase pulmonar em 62% dos casos.

**Figura 4** – Carcinoma inflamatório mamário em cadelas. **(A)** Pulmão com nódulos milimétricos, arredondados, esbranquiçados e irregulares distribuídos por todo parênquima do órgão. **(B)** Fotomicrografia de fragmento de pulmão. Metástase de carcinoma mamário em pulmão. Hematoxilina eosina, objetiva 10x.

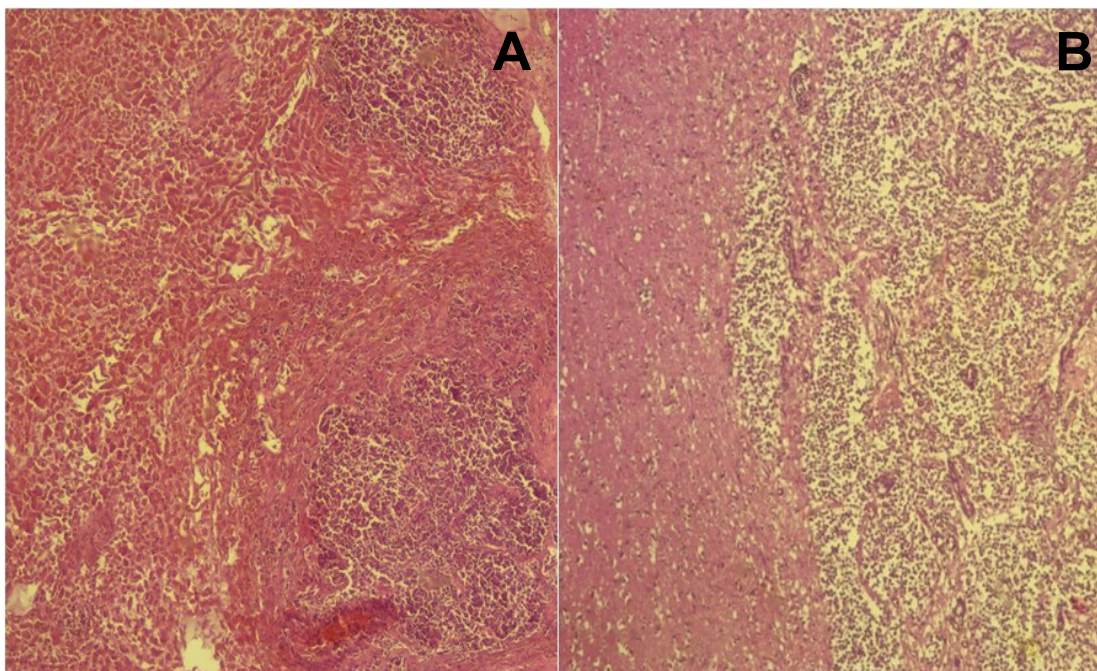


Fonte: A autora.

Foram identificadas também células neoplásicas em fígado (Figura 5A), rim, baço e cérebro (Figura 5B) em 2/11 casos cada (18%), enquanto metástase em músculo intercostal estava presente em um caso (9,1%). De acordo com Daleck et al. (2009) fígado e rim são exemplos de órgãos que podem ser acometidos por metástases. Ribeiro et al. (2017) identificaram metástases em baço em 2/14 casos, semelhante ao encontrado neste trabalho (2/11). Kim et al. (2011) relataram um caso de metástase em cérebro e Clemente et al. (2010) também relataram metástases de CI em cérebro em 9% dos casos. Além disso, Clemente et al. (2010) identificaram metástases em músculos também em 9% dos casos, semelhante ao observado neste trabalho (9,1%).

De todos os casos estudados, apenas um animal não apresentava metástase, no entanto, de acordo com Ellis et al. (1988) o carcinoma inflamatório de mama deve ser considerado uma doença de caráter sistêmico mesmo quando metástases não forem detectadas.

**Figura 5** – Fotomicrografias de metástases de carcinoma inflamatório mamário em cadelas. **(A)** Fígado. Células epiteliais neoplásicas invadindo o parênquima hepático. Hematoxilina eosina, objetiva 10x. **(B)** Encéfalo com metástase de carcinoma inflamatório mamário. Hematoxilina eosina, objetiva 4x.



Fonte: A autora.

A cirurgia foi o tratamento de escolha em 82% dos casos (9/11) e apenas dois animais não foram submetidos a este procedimento. Dos pacientes submetidos à exérese cirúrgica do CI, 4/9 (44,4%) animais foram submetidos à mastectomia uniltateral e 5/9 (55,5%) à nodulectomia. A exérese cirúrgica para cadelas com CI normalmente não é aconselhada (LANA et al., 2007), pois tendem a recidivar dentro de semanas a um mês após a cirurgia (DALECK et al., 2009). As cadelas podem ainda apresentar síndromes paraneoplásicas, como a coagulação intravascular disseminada (CID) desenvolvendo hemorragia excessiva no momento da cirurgia (WITHROW & MACEWEN, 1989). Além disso, no pós-operatório complicações como eritema, ulceração, reação infamatória intensa, cicatrização incompleta e deiscência de pontos são observadas com frequência (CASSALI et al., 2017).

Um dos animais que realizou mastectomia também foi tratado com quimioterápico e apresentou sobrevida de 540 dias. Neste caso o protocolo utilizado

foi gencitabina ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) com carboplatina ( $10 \text{ mg/kg}$ ) no dia um, apenas gentabina ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) no dia 8, descanso no dia 15 e reinício do ciclo do dia 22.

Uma cadela que não foi submetida a nenhum tipo de tratamento cirúrgico e que recebeu tratamento quimioterápico apresentou sobrevida de 60 dias, quando optou-se pela eutanásia do animal. O protocolo utilizado foi doxorubicina ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) nos dias um e 22 do ciclo e uma cápsula de ciclofosfamida ( $8 \text{ mg}$ ) a cada 24 horas por 15 dias.

Estes dois animais que receberam tratamento quimioterápico tiveram sobrevida média de 300 dias, que foi maior que a sobrevida média das cadelas com CI. Estes dados indicam que o tratamento com quimioterápicos pode ser uma alternativa para melhoria clínica de cadelas com CI. Kubota et al. (2016) afirmaram que protocolos quimioterápicos mais eficazes no controle local do CI poderão ser eficientes para o tratamento desta rara enfermidade.

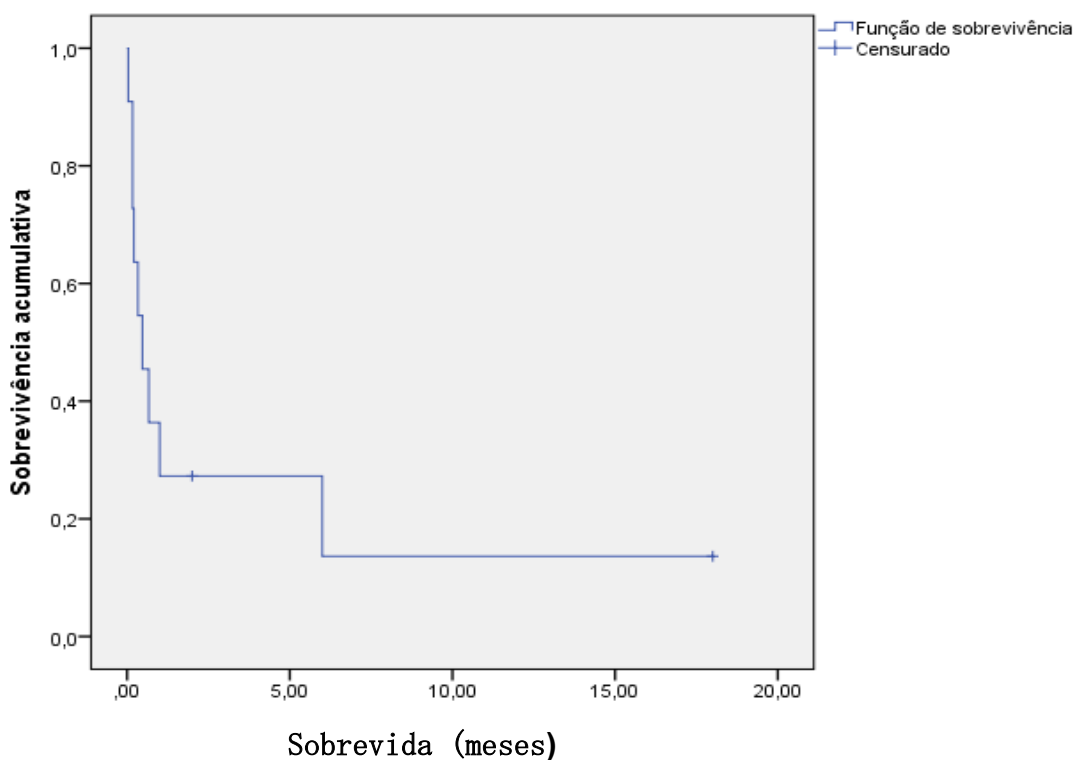
Dez cadelas (91%) foram medicadas com antibióticos (amoxicilina com clavulanato de potássio, enrofloxacina e metronidazol) e anti-inflamatório não esteroidal (piroxicam) em diferentes doses. Atualmente, os tratamentos para pacientes com CI são paliativos, como antibióticos, analgésicos, opióides e anti-inflamatórios não esteroidais, com o objetivo de propiciar uma melhor condição clínica (CASSALI et al., 2017).

Para animais que apresentam doença inflamatória estabelecida, o uso de antibióticos de amplo espectro como amoxicilina com clavulanato de potássio na dose 20 a  $22 \text{ mg/kg}$ , VO, BID e antiinflamatórios não esteroidais, como piroxicam na dose  $0,3 \text{ mg/kg}$ , VO, SID, são utilizados como tratamento paliativo (PÉREZ-ALENZA et al., 2004; BENTUBO et al., 2006; CLEMENTE et al., 2009).

O tempo médio de sobrevida foi analisado pelo teste de Kaplan-Meier e as duas cadelas submetidas à quimioterapia foram censuradas. A média de sobrevida das cadelas com CI foi de 3,5 meses, no entanto 91% das cadelas sobreviveram até um dia após o diagnóstico e somente 27,3% sobrevivem mais de um mês (Figura 6). De acordo com Susaneck et al. (1983) e Marconato et al. (2009) a maioria das cadelas afetadas apresentam uma sobrevida de aproximadamente 30 dias após o estabelecimento do diagnóstico.

Entretanto, o trabalho apresenta viés no cálculo da sobrevida, pois 7/11 (63,6%) animais foram eutanasiados. Marconato et al. (2009) também relataram em seu trabalho que a maioria dos cães foram eutanasiados (93%).

**Figura 6** – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de cadelas portadoras de carcinoma inflamatório.



Fonte: A autora.

Na análise univariada não houve influência das variáveis: idade, tratamento com quimioterápicos, sítio anatômico do tumor, tipo de CI, exérese cirúrgica, metástases à distância e tipo histológico no tempo de sobrevida (Tabela 2). Porém o pequeno número de amostras que pode ter influenciado neste trabalho e resultado em viés estatístico. A respeito do tipo de CI, segundo Pérez-Alenza (2001) cadelas com CI primário apresentam pior sobrevida, assim como aqueles animais com presença de metástases à distância, que apresentam graves alterações clínicas, dependendo do órgão acometido (ROBERTSON et al., 2010). Ribeiro et al. (2017) observaram ainda que vários cães foram a óbito em decorrência do elevado envolvimento de células neoplásicas em órgãos vitais.

Além disso, algumas características específicas como a extensão da lesão corroboram com a baixa sobrevida, contribuindo com o mau prognóstico de pacientes com CI (SUSANECK et al., 1983; ROBERTSON et al., 2010; RIBEIRO et al., 2017).

Marconato et al. (2009) verificaram que animais mais jovens (<10 anos) apresentaram maior sobrevida. Além disso, os mesmos autores relataram que dois animais que foram submetidos à exérese cirúrgica e em seguida receberam tratamento médico (administração de piroxicam e/ou quimioterápicos) foram os segundo e terceiro pacientes com maior tempo de sobrevida.

**Tabela 2** – Análise univariada da influência das variáveis idade, tratamento com quimioterápicos, sítio anatômico do tumor, tipo de carcinoma inflamatório (CI), exérese cirúrgica, metástases à distância e tipo histológico sobre a sobrevida de cadelas com CI pelos testes de Log Rank, Breslow e Tarone-Ware.

| Variável          | Tempo médio de sobrevida                                    | Significância pelos testes |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Idade             | Até 10 anos – 4,7 meses<br>> que 10 anos – 1,5 meses        | Log Rank – p=0,85          |
|                   |                                                             | Breslow – p=0,77           |
|                   |                                                             | Tarone-Ware – p=0,90       |
| Tratamento        | Com quimioterápico – 10 meses<br>Sem quimioterápico – 1 mês | Log Rank – p=0,076         |
|                   |                                                             | Breslow – p=0,091          |
|                   |                                                             | Tarone-Ware – p=0,076      |
| Tipo de CI        | Primário – 1,9 meses<br>Secundário – 4,8 meses              | Log Rank – p=0,72          |
|                   |                                                             | Breslow – p=0,81           |
|                   |                                                             | Tarone-Ware – p=0,80       |
| Exérese cirúrgica | Sim – 3 meses<br>Não – 1 mês                                | Log Rank – p=0,72          |
|                   |                                                             | Breslow – p=0,61           |
|                   |                                                             | Tarone-Ware – p=0,68       |
|                   |                                                             |                            |

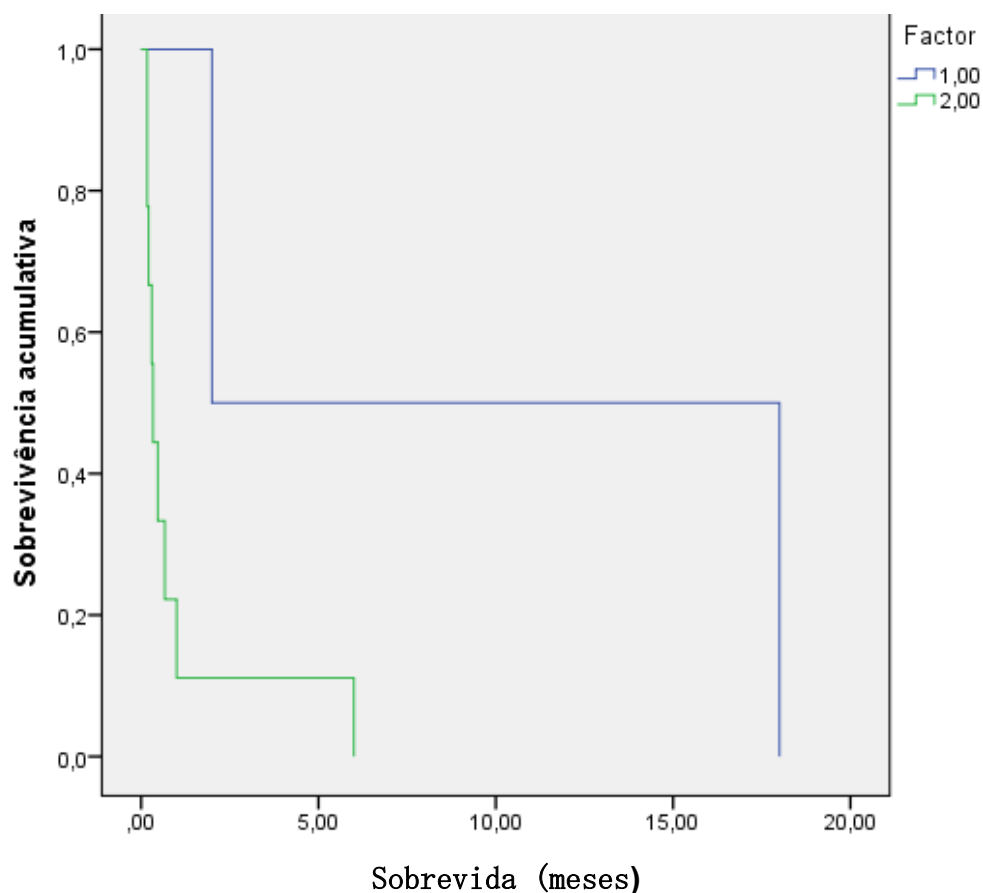
|                          |                                                                    |                      |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Metástase à distância    | Sim – 2,9 meses<br>Não – 7 dias                                    | Log Rank – p=0,32    |
|                          |                                                                    | Breslow – p=0,48     |
|                          |                                                                    | Tarone-Ware – p=0,40 |
| Sítio anatômico do tumor | Axilar – 6 meses<br>Inguinal – 13 dias<br>Ambos – 2,6 meses        | Log Rank – p=0,37    |
|                          |                                                                    | Breslow – p=0,28     |
|                          |                                                                    | Tarone-Ware – p=0,26 |
| Tipo histológico         | Especial – 6 dias<br>Simples – 6,4 meses<br>Micropapilar – 22 dias | Log Rank – p=0,23    |
|                          |                                                                    | Breslow – p=0,28     |
|                          |                                                                    | Tarone-Ware – p=0,26 |

Fonte: A autora.

Das variáveis estudadas somente a adoção de quimioterapia apresentou  $p < 0,15$ , mas como só esta variável apresentou esta característica não foi possível realizar análise multivariada pela regressão de Cox.

Na comparação entre cadelas tratadas ou não com quimioterápico, a média de sobrevida das cadelas tratadas foi de dez meses e das cadelas não tratadas de um mês. No entanto, 50% dos animais tratados sobreviveram até dois meses e somente 11,1% dos não tratadas sobrevivem até um mês (Figura 7). De acordo com Marconato et al. (2009) o uso de tratamento terapêutico foi um dos fatores significativamente relacionados a um maior tempo de sobrevida. Clemente et al. (2009) também observaram que animais que foram tratados com quimioterápicos apresentaram maior sobrevida, quando comparados àqueles que receberam apenas tratamento paliativo.

**Figura 7** – Curva de sobrevida de Kaplan-Meier de cadelas tratadas com quimioterápicos (Fator 1) e cadelas não tratadas com quimioterápicos (Fator 2).



Fonte: A autora.

## 5 CONCLUSÃO

O carcinoma inflamatório mamário canino é uma enfermidade rara, agressiva e de evolução rápida, que acomete em maior parte cadelas idosas e está associado a um alto índice de metástases à distância, principalmente pulmão.

Carcinoma micropapilar é o tipo histológico mais frequente na população estudada e cadelas portadoras deste tipo de CI e carcinomas especiais apresentam sobrevida menor que um mês.

Ainda não há uma abordagem terapêutica bem estabelecida em relação ao CI, no entanto, novos protocolos quimioterápicos, associados a um diagnóstico precoce, podem ser uma alternativa no aumento da sobrevida de cadelas portadoras de CI.

## 6 REFERÊNCIAS

ANDRADE M. B. et al. Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas - Uberlândia, MG, Brasil. **Acta Scientiae Veterinariae**. v. 45, p. 1509, 2017.

BENTUBO, H. D. L. et al. Carcinoma inflamatório de mama em cadela – relato de caso. **Clínica Veterinária**. n. 65, p.40 – 44, 2006.

BERTUCCI, F. et al. Gene Expression Profiling Identifies Molecular Subtypes of Inflammatory Breast Cancer. **Cancer Research**, v. 65, n. 6, p. 2170-8, 2005.

BRUNELE M. etl al. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. **Veterinary Pathology**. v. 43, p. 656-666, 2006.

CAMACHO L. et al. Establishment and characterization of a canine xenograft model of inflammatory mammary carcinoma. **Veterinary Science**. v. 95, p. 1068 – 1075, 2013

CARVALHO, C. J. S. **Tumor de Mama em Cadelas: epidemiologia, características clínicas e morfológicas**. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, núcleo de pós-graduação em ciências agrárias, Universidade Federal do Piauí, Teresina, PI), 2016.

CASSALI, G.D. **Estudos morfológicos, imunohistoquímicos e citométrico de tumores mamários da cadela – aspectos comparativos com neoplasias da mama humana**. 73f. Tese (Doutorado em Ciência Animal) - Patologia, Escola de Veterinária, UFMG, 2000.

CASSALI, G. D. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, p. 153- 180, 2011.

CASSALI G. D., et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. **Brazilian Journal Veterinary Pathology**. v. 7, n. 2, p. 38-69, 2013.

CASSALI, G. D., et al. **Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, 2017.

CASTELLANO M. C.; IDIART J. R. Carcinoma mamário inflamatório em la perra. **Revue de Médecine. Vétérinaire.**, v. 76, n. 4, p. 244- 248, 1994.

CAVALCANTI, M.F.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos no diagnóstico clínico e histopatológico dos tumores de mama em cadelas - revisão. **Revista Clínica Veterinária**, n. 61, p. 56-63, 2006.

CLEMENTE M.; DE ANDRÉS P.J.; PEÑA L. & PÉREZ-ALENZA M.D. Survival time of dogs with inflammatory mammary cancer treated with palliative therapy plus chemotherapy. **The Veterinary Record**. v.165, p.78-81, 2009.

CLEMENTE M.; PÉREZ-ALENZA AND L. PEÑA M. D. Metastasis of Canine Inflammatory versus. **Journal of Comparative Pathology**, v.143, p. 157 – 163, 2010.

DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. Ed. Roca: São Paulo, p. 632, 2009.

DAWOOD, S. et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. **Annals of Oncology**, v. 22, p. 515-523, 2011.

DE NARDI A. B. et al. Prevalência de neoplasias e modalidades de tratamentos em cães, atendidos no hospital veterinário da Universidade Federal do Paraná. **Archives of Veterinary Science**. v. 7, n.2, p. 15-26, 2002.

DÍAZ-CHICO, B., et al. Androgens and androgen receptors in breast cancer. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v. 105, p. 1–15, 2007..

ELLIS LM, BLAND KI, COPELAND EM III. Inflammatory breast cancer: advances in therapy. **Seminars in Surgical Oncology**. v. 4, p. 261–267, 1988.

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

GAMBA, C. O. et al. Neoplasias Malignas. In: **Patologia mamária canina, dos diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, p. 91-116, 2017.

GOLDSCHMIDT, M.H.; PEÑA, L.; ZAPPULLI, V. Tumors of the Mammary Gland. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals**. Wiley Blackwell, p.723-765, 2017.

GOMES, C. et al. Carcinoma inflamatório mamário canino. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 34, n. 2, p. 171-174, 2006.

HEDLUND, C. S. Cirurgia dos sistemas reprodutivo e genital. In: FOSSUM, T. W. **Cirurgia de pequenos animais**. 2 ed. São Paulo: Roca, p. 610-672, 2005.

JOHNSTON S. D. Sistemas Reprodutivos. p.2575-2581. In: **Slatter D. (ed.) Manual de Cirurgia de Pequenos Animais**.Vol. 2. 2ª ed. Editora Manole, São Paulo, 1998.

KIM, J. H. et al. Inflammatory mammary carcinoma with metastasis to the brain and distant organs in a spayed Shih Tzu dog. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 23, n. 5, p. 1079-1082, 2011.

KLEER, C.G.; VAN GOLEN, K.L., MERAJVER, S.D. Molecular biology of breast cancer metastasis. Inflammatory breast cancer: clinical syndrome and molecular determinants. **Breast Cancer Research**. v. 2, p. 423–429, 2000.

KNOTTENBELT C., CHAMBERS G., GAULT E. & ARGYLE D.J. The in vitro effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. **The Journal of Small Animal Practice**. v. 47, p.14-20, 2006.

KUBOTA, L. E. et al. Carcinoma inflamatório de mama – uma abordagem comparada. **Arquivos Ciências Veterinárias Zoologia**. UNIPAR, Umuarama, v. 19, n. 3, p. 187-194, 2016.

LANA, S.E.; RUTTEMAN, G.R.; WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J; VAIL, D.M. eds. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, p. 619–636, 2007.

LAVALLE G. E.; BERTAGNOLLI, A. C.; CASSALI G. D. Uso da carboplatina associada a inibidor de Cox-2 no tratamento de carcinoma da glândula mamária de cadela com metástase em linfonodo – relato de caso. **Clínica Veterinária**, n. 77, p. 80-84, 2008.

MAGGIOLINI, M., et al. The direct proliferative stimulus of dehydroepiandrosterone on MCF7 breast cancer cells is potentiated by overexpression of aromatase. **Molecular and Cellular Endocrinology**. v. 184, p. 163–171, 2001.

MAKOWER, D; SPARANO, J. A. How do I treat inflammatory breast cancer? **Breast Cancer**, v. 14, p. 66-74, 2013.

MARCONATO, L et al. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 235, n. 8, 2009.

MILLANTA, F. et al. Expression of vascular endothelial growth factor in canine inflammatory and non-inflammatory mammary carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 142, p. 36-42, 2010.

MORAILLON, R.; LEGEAY Y; BOUSSAIRE, D.; SÉNÉCAT, O. **Manual Elsevier de Veterinária. Diagnóstico e tratamento de cães, gatos e animais exóticos**. 7ed. Elsevier: Rio de Janeiro, p. 1008, 2013.

MORRIS J. S. et al. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. **Veterinary Record**. v. 142, p. 656–658, 1998.

NIETO A. et al. Immunohistologic detection of estrogen receptor alpha in canine mammary tumors: clinical and pathologic associations and prognostic significance. **Veterinary Pathology**. v. 37, p. 239–247, 2000.

OLIVEIRA FILHO J.C. et al. Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães. **Pesquisa Veterinária Brasileira**. v. 30, n. 2, p. 177-185, 2010.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders terapêutico veterinário**. 2.ed. São Paulo: MedVet, p.774, 2009.

PEÑA L. et al. Ki-67 and PCNA in canine mammary tumors. Relationship with clinical and pathological variables. Prognostic value. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**. v. 10, p. 237–246, 1998.

PEÑA, L. et al. Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. **Breast Cancer Research Treatment**. v. 78, p. 141–148, 2003.

PÉREZ-ALENZA, M.D.; TABANERA E.; PEÑA, L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995–1999). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 219, p. 1110–1114, 2001.

PÉREZ-ALENZA M.D., JIMÉNEZ A., NIETO A.I. & PEÑA L. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. **Breast Cancer Research**. v. 6, n.4, p. 300-307, 2004.

QUEIROGA, F. L.; LOPES, C. Tumores mamários caninos – novas perspectivas. In: CONGRESSO DE CIÊNCIAS VETERINÁRIAS, 100. 2002, Portugal. **Proceedings...** Portugal: SPCV, p. 183-190, 2002.

QUEIROGA F.L., et al. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. **Anticancer Research**. v. 25, n.6b, p. 4269-4275, 2005.

QUEIROGA F.L. et al. Canine Mammary Tumours as a model to study human breast cancer: most recent findings. **In Vivo**. v. 25, n. 3, p. 455-465, 2011.

RIBEIRO, L. G. R.; ESTRELA-LIMA, A.; CASSALI, G. D. Apresentações clinicopatológicas de carcinomas mamários. In: CASSALI, G. D. **Patologia mamária canina, do diagnóstico ao tratamento**. São Paulo: Medvet, p. 116-124, 2017.

ROBERTSON, F. M et al. Inflammatory breast cancer: the disease, the biology, the treatment. **Cancer Journal for Clinicians**, v. 60, n. 6, p. 351-375, 2010.

ROSEN, P.P. Inflammatory breast cancer. In: **Rosen's Breast Pathology** 3ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

SELMÍ A.L., et al. **Correlation between cyclooxygenase-2 and ki-67 in the mammary neoplasias of dogs**. WSAVA Congress, Sydney, Australia, 2007.

SINGLETERY, S.E.; CRISTOFANILLI, M. Defining the clinical diagnosis of inflammatory breast cancer. **Seminars in Oncology**, n. 35, p.7–10, 2008.

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

SORENMO K.U., RASOTTO R., ZAPPULLI V. & GOLDSCHMIDT M.H. Development, anatomy, histology, lymphatic drainage, clinical features, and cell differentiation markers of canine mammary gland neoplasms. **Veterinary Pathology**. v. 48, n. 1, p. 85-97, 2011.

SORENMO, K. U.; DEANNA, R. W.; GOLDSMIDT, R. H. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M. **Withrow and MacEwen`s Small Animal Clinical Oncology**. 5. ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, p. 553-571, 2013.

SOUZA, C. H. M. et al. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. **Canadian Veterinary Journal**, v. 50, n. 5, p. 506-10, 2009.

STOCKHAUS C. et al. Correlation of haemostatic abnormalities with tumour stage and characteristics in dogs with mammary carcinoma. **Jornal of Small Animal Practice**. v. 40, p. 326–331, 1999.

SUSANECK, S.J.; ALLEN, T.A.; HOOPES, J., et al. Inflammatory mammary carcinoma in the dog. **Journal of American Animal Hospital Associatio**, v. 9, p. 971–976, 1983.

TORÍBIO, J. M. M. L. et al. Caracterização clínica, diagnóstico histopatológico e distribuição geográfica das neoplasias mamárias em cadelas de Salvador, Bahia. **Revista Ceres**. v. 59, n.4, p. 427-433, 2012.

VAN DER AUWERA, I.; VAN DEN EYNDEN, G.G.; VAN LAERE, S.J.; VAN DAM, P.; et al. Tumor Lymphangiogenesis in Inflammatory Breast Carcinoma: AHistomorphometric Study. **Clinical Cancer Research**, v. 11, n. 21, p. 7637-42, 2006.

VAN GOLEN, K.L. et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factorbinding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. **Clinical Cancer Research**, v.5, n.9, p. 2511–2519, 1999.

VAN GOLEN, K.L. RhoC GTPase overexpression modulates induction of angiogenic factors in breast cells. **Neoplasia** v.2, n.5, p. 418–425, 2000.

VERMEULEN, P.; VAN-GOLEN, K.; DIRIX, L. Angiogenesis, lymphangiogenesis, growth pattern and tumor emboli in inflammatory breast câncer: a review of the current knowledge. **Belgian Journal of Medical Oncology**, v. 3, n. 2, p. 49-56, 2009.

aq S.J. & Macewen E.G. Small animal clinical oncology. 2<sup>a</sup>ed. W. B. **Saunders Company**, Philadelphia. p. 589, 1989.

WITHROW S. J.; VAIL, D. M. **Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology**. 4. ed. Philadelphia: W. B Saunders. p. 844, 2007.

YAMAGAMI T et al. Prognosis for canine malignant mammary tumors based on TNM and histologic classification. **The Journal of Veterinary Medicine Science**. v. 58, p. 1079–1083, 1996.

ZUCCARI D.A.P.C., SANTANA A.E. & ROCHA N.S. Correlação entre citologia aspirativa por agulha fina e a histologia no diagnóstico de tumores mamários de cadelas. **Brazilian Journal of Veterinary Research in Animal Science**. v. 38, n.1, p. 8-41, 2001.