



Carcinoma inflamatório mamário com apresentação histológica de tumor misto maligno bem diferenciado – Relato de caso

Inflammatory mammary carcinoma with histological presentation of a well-differentiated mixed malignant tumor – Case report

Felipe Noleto de Paiva¹, Juliana Pereira do Nascimento², Rafaela da Silva Goes³, Andressa Florentino Bulgaro⁴, Mair Luce Figueredo Porto⁵, Júlio Israel Fernandes⁶.

Resumo: Os tumores de mamaríios são as neoplasias mais frequentes nas cadelas, e possuem grande importância na clínica médica e cirúrgica dos animais de companhia. Sua ocorrência é descrita principalmente em fêmeas adultas a idosas, não castradas, podendo ocorrer em machos com menor frequência. Sua etiologia está intimamente ligada a influência hormonal, principalmente do estrogênio e progesterona, podendo ser prevenida através da ovariectomia (OSH) precoce. O carcinoma inflamatório é uma forma de manifestação dos carcinomas mamaríios, marcada por uma intensa reação inflamatória e comportamento agressivo, com incidência considerada rara. Clinicamente se manifesta de forma difusa, em placas distribuídas ao longo da cadeia mamaría, com presença de hiperemia, hipertermia, edema e ulceração. O diagnóstico das neoplasias mamarías, assim como do carcinoma inflamatório, é realizado mediante exame histopatológico. O tratamento cirúrgico, indicado para os tumores mamaríios comuns, não é indicado nos casos de carcinoma inflamatório, em que o prognóstico é extremamente desfavorável. O objetivo do trabalho foi relatar um caso de carcinoma inflamatório mamarío manifestado em um carcinoma mamarío classificado histopatologicamente como tumor misto maligno bem diferenciado, com evolução aguda levando ao óbito.

Palavras chave: canino, neoplasia, mama, inflamação.

Abstract: Mammary tumors are the most common neoplasms in female dogs, presenting high importance in the medical and surgical clinic of companion animals. It occurrence is mainly described in adult to elderly, non-castrated female dogs, occurring in males less frequently. The etiology is closely linked to hormonal influence, especially estrogen and progesterone, and can be prevented through early ovariectomomy (OSH). Inflammatory carcinoma is a form of manifestation of mammary carcinomas, marked by an intense inflammatory reaction and aggressive behavior, with rare incidence. Clinically it is diffuse in plaques distributed along the mammary chain, with presence of hyperemia, hyperthermia, edema and ulceration. The diagnosis of mammary neoplasms, as well as inflammatory carcinoma, should be made by histopathology examination. Surgical treatment, indicated for common breast tumors, is not indicated in these cases. The prognosis for inflammatory carcinomas is extremely unfavorable. The aim of this study is to report a case of inflammatory mammary carcinoma manifested in a mammary carcinoma classified as a well-differentiated mixed malignant tumor, with acute evolution leading to death.

Keywords: canine, neoplasm, breast, inflammation.

*Autor para correspondência: n-paiva@hotmail.com

Recebido em 22.11.2019. Aceito em 01.12.2019

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20190037>

¹Médico Veterinário Residente do Serviço de Oncologia em Animais de Companhia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – n-paiva@hotmail.com

²Médico Veterinário Residente do Serviço de Oncologia em Animais de Companhia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – jujunascimento@gmail.com

³ Médico Veterinário Residente do Serviço de Oncologia em Animais de Companhia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – rafaella.goess@gmail.com

⁴ Médico Veterinário Residente do Serviço de Oncologia em Animais de Companhia da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro – andressabulgaro@gmail.com

⁵ Médica Veterinária graduada pela Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO – mairporto@gmail.com

⁶ Professor Associado da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Departamento de Clínica Médica de Animais de Companhia – vetjulio@yahoo.com.br

I Introdução

Os tumores mamários são de grande importância no contexto atual, e a medicina veterinária constitui modelo experimental para as neoplasias mamárias nos seres humanos (Martins & Ferreira, 2003), e representam mais de 50% de todos os tumores em cadelas, sendo que cerca de 50% são malignas, sendo o câncer mais comum em cadelas (FELICIANO et al., 2012; DALEK et al., 2016). Sua incidência está relacionada às fêmeas de meia idade a idosas, geralmente não castradas, sem predisposição racial confirmada (OLIVEIRA et al., 2003; WITHROW & MACEWEN, 2013; DALEK et al., 2016).

O termo ‘carcinoma inflamatório’ refere-se à uma forma de manifestação dos carcinomas mamários, caracterizada pelo desenvolvimento de uma acentuada reação inflamatória, e não configura um tipo histológico propriamente dito (Amorim et al., 2017; De Sá & Repetti, 2011), mas sim a apresentação histológica da presença de êmbolos de células tumorais em vasos linfáticos da derme, levando a manifestação de edema, eritema, dor e hipertermia local (KUBOTA et al., 2016). É considerado raro, altamente agressivo, com evolução rápida e elevado potencial metastático (WITHROW & MACEWEN, 2013; DALEK et al., 2016).

Clinicamente, o carcinoma inflamatório apresenta formação em placas distribuídas de forma difusa ao longo da cadeia mamária, podendo ser uni ou bilateral, com propagação em tecidos adjacentes como pele, tecido subcutâneo e musculatura (KUBOTA et al., 2016). Podem apresentar lesões superficiais e ulceradas, podendo ocorrer infecções secundárias e por conseguinte, a formação de exsudato seropurulento (CASSALI et al., 2011).

Deve-se suspeitar dessas neoplasias através do histórico de crescimento rápido e difuso do tumor e pela manifestação clínica característica (De Sá & Repetti, 2011), porém o diagnóstico é realizado através de exames anatomopatológicos. O diagnóstico pode ser sugerido por exame de citopatologia (Kubota et al., 2016), porém sua aparência citológica pode assemelhar-se à da mastite (RASKIN & MEYER, 2012). A confirmação é feita através de exame histopatológico após coleta de material por meio da biópsia incisional preferencialmente (KUBOTA et al., 2016). O tratamento cirúrgico não é indicado devido ao elevado potencial invasivo, metastático e recidivante (De Sá & Repetti, 2011; Kubota et al., 2016), e o prognóstico é considerado extremamente desfavorável (CASSALI et al., 2011; DE SÁ &

REPETTI, 2011; KUBOTA et al., 2016.

Materiais e métodos

Foi atendido no Hospital Veterinário de Pequenos Animais (HVPA) da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) pelo Serviço de Oncologia Veterinária, uma cadela de 10 anos, sem raça definida (SRD), pesando 9,7kg, castrada tardiamente, com histórico de neoplasia mamária, manifestada inicialmente com a presença de um nódulo de tamanho ‘pequeno’ e estático, com posterior crescimento e ulceração. A paciente já havia sido submetida a tratamento cirúrgico de mastectomia regional para exérese de nódulo em clínica externa, sendo o material removido e encaminhado para análise histopatológica (Figura 1).



Figura 1 - Amostra removida cirurgicamente e encaminhada para análise histopatológica.

A descrição microscópica relatava uma proliferação neoplásica formada por células epiteliais arranjadas em túbulos e, por vezes, em áreas sólidas, ambas sustentadas por estroma fibroso. As células variavam entre redondas, ovais e poliédricas e tinham tamanhos diferentes. O citoplasma era moderado, eosinofílico e, por vezes levemente granular, pleomorfismo leve a moderado, e anisocitose e anisocariose leves a

moderadas. Continham áreas de proliferação mioepitelial com diferenciação condroide e óssea, além de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com raras figuras de mitose. Sendo, portanto, classificado como tumor misto maligno bem diferenciado.

Durante anamnese o tutor relatou que o quadro teve início dois anos antes, com o animal submetido ao procedimento cirúrgico, manifestando a recidiva cerca de 3 semanas após a excisão. No histórico foi descrito que os tutores fizeram uso de tratamento hormonal anticoncepcional em diversas aplicações, e que o animal não apresentava quadros de pseudociese. Ao exame físico o animal se apresentava alerta, com 148 batimentos cardíacos por minuto, 38,7°C de temperatura corpórea, 28 movimentos respiratórios por minuto, tempo de preenchimento capilar de 2 segundos, e mucosas normocoradas. O animal estava em normofagia, normoquezia, nomodipsia e normoúria.

Ao inspecionar a região abdominal observou-se áreas de hiperemia no entorno da cicatriz cirúrgica (Figura 2A). Foram solicitados exames complementares laboratoriais e de imagem, de hemograma e perfil bioquímico sérico (com análise de ureia, creatinina, alanina amino transferase, fosfatase alcalina e albumina), ultrassonografia abdominal e radiografia torácica nas posições ventro-dorsal, latero-lateral direita e latero-lateral esquerda. Foi prescrito tratamento suporte com carprofeno 2,2mg/kg, BID; ranitidina 1,5mg/kg, BID; dipirona 25mg/kg, TID; cloridrato de tramadol 3mg/kg, BID.

Nos resultados laboratoriais foi observado quadro de trombocitose e aumento da enzima alanina amino transferase (ALT). Nos exames de radiografia torácica e ultrassonografia abdominal não havia alterações sugestivas de metástases ou quaisquer outras alterações.

No retorno o animal apresentava piora do quadro clínico geral. Ao exame físico foi observada presença de edema, hiperemia, hipertermia em toda a região ventral, com maior intensidade na região da cicatriz cirúrgica (Figura 2B). Foi constatado a presença de um nódulo bem delimitado, de aproximadamente 3,5cm, aderido, de consistência fibroelástica em região de M3 esquerda; um aumento de volume não delimitável, medindo aproximadamente 5cm em sua menor dimensão, firme e aderido em região de M4 esquerda; além de um aumento de volume generalizado e bilateral em região de M5, com presença de ulceração e secreção. O paciente se encontrava apático e prostrado, porém ainda com os parâmetros vitais dentro dos valores de normalidade. Diante da manifestação clínica de carcinoma inflamatório foi instituído tratamento quimioterápico com protocolo de quimioterapia convencional utilizando a Carboplatina como agente único, na dose de 200 a 300mg/m², por via intravenosa, em intervalos de 21 dias, associado ao protocolo metronômico de Ciclofosfamida na dose de 15mg/m², por vi oral, e ao Piroxicam na dose de 0,3mg/kg, por via oral, diário. Como terapia suporte foi mantido o uso de analgésico, protetor gástrico e acrescentado suplementação polivitamínica.

O paciente retornou para início do protocolo quimioterápico, sendo realizado hemograma prévio que evidenciou presença de anemia normocítica hipocrômica, leucocitose com neutrofilia e linfopenia relativa, trombocitose e hipoproteïnemia caracterizando uma piora significativa do quadro. Clinicamente foi constatado aumento generalizado em todas as lesões (Figura 2C).

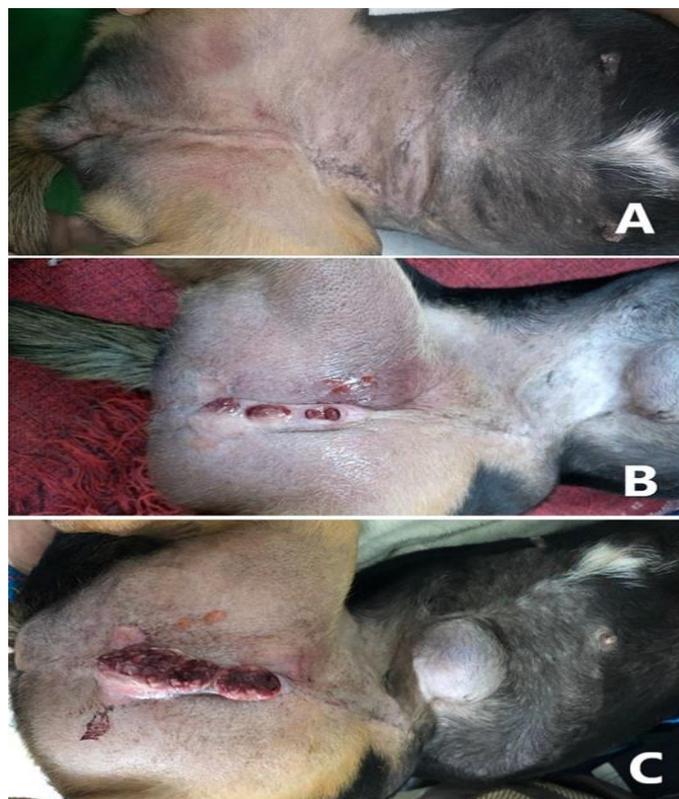


Figura 2 - Canino, SRD, fêmea, 10 anos de idade diagnosticado com neoplasia mamária. 2A: Presença de áreas hiperêmicas no entorno da cicatriz cirúrgica, no atendimento inicial. 2B: Presença de edema, hiperemia e hipertermia em toda a região ventral; nódulo de aproximadamente 3,5cm, em região de M3 esquerda; aumento de volume não delimitável em região de M4 esquerda; e aumento de volume generalizado bilateral em região de M5, com presença de ulceração e secreção. 2C: Presença de edema, hiperemia, hipertermia generalizados em região ventral; e nódulo com leve crescimento, medindo cerca de 4,0cm em M3.

A aplicação foi realizada pois apesar de haver alterações hematológicas, os parâmetros se encontravam dentro dos valores de segurança para a aplicação da quimioterapia. Entretanto, 15 dias após a primeira sessão, o animal veio a óbito em domicílio.

Resultados e discussão

As neoplasias mamárias são frequentes em fêmeas com ocorrência na faixa etária que abrange os 8 aos 10 anos de idade (DALEK et al., 2016). Não há predisposição racial clara, e apenas 1% dos casos ocorre em machos (Andrade et al., 2017; Neves, 2018), estando de acordo o presente relato, no qual o paciente atendido se tratava de uma fêmea, com 10 anos de idade e não apresentava raça definida.

Sua etiologia não está completamente elucidada estando relacionada a diversos fatores (WITHROW & MACEWEN, 2013; DALEK et al., 2016). O fator hormonal é o mais amplamente estudado, e apresenta grande importância no desenvolvimento dessa doença (AMORIM et al., 2017; DALEK et al., 2016; WITHROW & MACEWEN, 2013). Os hormônios sexuais femininos, principalmente o estrogênio tem papel importante nas neoplasias mamárias das cadelas. O estrogênio e a progesterona possuem a capacidade de atravessar a membrana celular e se ligar a receptores existentes no núcleo da célula alvo, induzindo alterações de na produção de RNA mensageiro, RNA ribossômico e síntese proteica, induzindo a diferenciação neoplásica (DE SÁ & REPETTI, 2011). A incidência de tumor de mama em cadelas castradas antes do

primeiro cio é de 0,5%, cerca de 8% após o primeiro cio e 26% após dois ou mais cios, até os dois primeiros anos de vida (OLIVEIRA et al., 2003). A pseudociese aumenta a chance de desenvolvimento de tumores de mama, bem como a aplicação de injeções anticoncepcionais a base de progestágenos (OLIVEIRA et al., 2003). Em contrapartida, sabe-se que o desenvolvimento é mais comum em cadelas que não foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia (OSH), devido ao envolvimento hormonal observado (OLIVEIRA, 2016; XAVIER et al., 2017). O animal relatado foi castrado tardiamente, já na fase adulta, quando não há fator preventivo em relação às neoplasias mamárias, e fez uso de progestágenos injetáveis com finalidade anticoncepcional em várias aplicações. Não foi relatado quadro de pseudociese.

Outro fator de elevada importância relacionado ao desenvolvimento das neoplasias mamárias é a enzima cicloxigenase-2 (COX-2), uma enzima que atua como regulador lipídico, envolvida em diversos processos biológicos fisiológicos e patológicos. As reações envolvendo a COX-2 tem como principal metabólito a prostaglandina E2 (PGE2) que favorece a mitose das células epiteliais mamárias e pode ser encontrada em altas concentrações em determinados tumores malignos, incluindo as neoplasias mamárias (DE SÁ & REPETTI, 2011).

Durante o exame físico, ao inspecionar a região abdominal da paciente foram observadas áreas hiperêmicas e hipertérmicas em toda a região abdominal e edema na região da cicatriz

cirúrgica. Kubota (2016) relatou em seu estudo que o carcinoma inflamatório tem como principal característica o desenvolvimento de inflamação local, levando a sintomatologia clínica de dor, turgor cutâneo e hipertermia. É descrito que o carcinoma inflamatório mamário possui duas formas clínicas: uma forma primária, de aparecimento repentino, sem um tumor pré-existente; e a forma secundária, ocorrendo em cães com histórico de nódulos prévios ou após retirada cirúrgica desses nódulos (KUBOTA et al., 2016). O caso relatado se enquadra na forma secundária, com a manifestação da síndrome após a instituição do tratamento cirúrgico em nódulos mamários prévios.

Em relação a classificação histopatológica, a maior parte dos casos de carcinoma inflamatório é caracterizado histologicamente como carcinoma anaplásico indiferenciado (Kubota et al., 2016) apesar da manifestação não se referir a nenhum tipo histológico específico (CASSALI, 2017). Pérez-Alenza et al. (2001) observou uma maior prevalência nos subtipos de carcinomas tubulares e carcinomas sólidos, enquanto Cassali (2017) relata que o carcinoma micropapilar tem sido descrito de forma frequente. De modo geral, o carcinoma inflamatório, quando observado na microscopia tende a se apresentar de forma bastante agressivo, com células epiteliais neoplásicas pleomórficas e grandes, inúmeras mitoses atípicas, grande número de neutrófilos e macrófagos não degenerados, além de inúmeros critérios de malignidade (CAMACHO et al., 2013, RASKIN & MEYER, 2012). A principal

característica histológica tanto nas cadelas como em mulheres é a invasão por células neoplásicas dos vasos linfáticos da derme (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; KUBOTA et al., 2016; CASSALI, 2017). Segundo Cassali et al. (2017) a característica inflamatória desenvolvida na pele da mama ocorre devido a essa invasão o que resulta na obstrução linfática, sendo também o responsável pelo desenvolvimento de metástases. No presente estudo o tipo histológico encontrando após a análise histopatológica foi tumor misto maligno bem diferenciado com raras mitoses, contrariando o que apresentam os principais estudos que descrevem tipos histológicos mais agressivos e apresentação histológica também agressiva.

O tratamento cirúrgico não é indicado nos casos de carcinoma inflamatório devido ao elevado potencial invasivo, metastático e recidivante. Quando realizada a exérese tumoral as recidivas podem ocorrer em algumas semanas até meses. No caso relatado a exérese foi realizada antes da manifestação clínica inflamatória, e a recidiva ocorreu em um curto período de tempo. O tratamento indicado é sintomático, porém alguns autores recomendam uso de antineoplásicos (DE SÁ & REPETTI, 2011; KUBOTA et al., 2016). No relato foi instituído tratamento quimioterápico utilizando a Carboplatina como agente único na dose de 200 a 300 mg/m² por via intravenosa com intervalos de 21 dias somado ao protocolo metronômico de ciclofosfamida na dose de 15mg/m² e piroxicam na dose antineoplásica de 0,3mg/kg por via oral. Diversos protocolos são

descritos na literatura (Dalek et al., 2016; Withrow & Macewen, 2013) tendo Santos et al. (2016) utilizando protocolo semelhante ao descrito no caso.

O prognóstico do carcinoma inflamatório é desfavorável devido ao seu potencial inflamatório, perfil infiltrativo local, elevado potencial metastático e presença de êmbolos linfáticos. Além disso, possui restritas opções terapêuticas, dificultado assim a sobrevida do paciente (KUBOTA et al., 2016). No presente relato o animal apresentou sobrevida curta com a doença manifestando curso agudo.

Conclusão

A manifestação de carcinoma inflamatório, apesar de mais comum em subtipos histológicos considerados agressivos, pode ocorrer em qualquer neoplasia mamária, e dessa forma deve-se atentar ao início dos sinais buscando a melhor chance de resposta e sobrevida ao animal. No entanto, mesmo nos casos diagnosticados precocemente o prognóstico permanece extremamente desfavorável, com baixas taxas de resposta aos tratamentos disponibilizados.

Referências bibliográficas

1. AMORIM, L.M., CAVALHEIRO, A.B., BRUM, M.P., SANTOS, M.T. 2017. Relato de Caso de Carcinoma Inflamatório Mamário na Clínica Quatro Patas, Porto Velho, Rondônia, Brasil. *Revista FIMCA*, 4, 1.
2. ANDRADE, M.B., GUIMARÃES, E.C., COLETO, A.F., SOARES, N.P., MEDEIROS-RONCHI, A.A. 2017. Estudo retrospectivo de lesões mamárias em cadelas - Uberlândia, MG, Brasil. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45, 1509.
3. ANDRADE, M.B. 2017. Neoplasias mamárias em cadelas: estudo epidemiológico e expressão de her-2 em carcinomas. Tese de Doutorado – Faculdade de

Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.

4. CAMACHO, L., PEÑA, L., GONZÁLEZ, G. A., CÁCERES, S., DÍEZ, L., ILLERA, J. C. 2013. Establishment and characterization of a canine xenograft model of inflammatory mammary carcinoma. *Veterinary Science*, 95,1068 – 1075.
5. CASSALI, G.D., LAVALLE, G.E., NARDI, A.B., FRREIRA, E., BERTAGNOLLI, A.C., EESTRELA-LIMA, A., ALESSI, A.C., DALECK, C.R., SALGADO, B.S., FERNANDES, C.G., SOBRAL, R.A., AMORIM, R.L., GAMBA, C.O., DAMASCENO, K.A., AULER, P.A., MAGALHÃES, G.M., SILVA, J.O., RAPOSO, J. B., FERREIRA, A. M. R., OLIVEIRA, L.O., MALM, C. ZUCCARI, D.A.P.C., TANAKA, N.M., RIBEIRO, L.R., CAMPOS, L.C., SOUZA, C.M. 2011. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 4, 2, 153-180.
6. CASSALI, G.D. 2017. Patologia mamária canina: do diagnóstico ao tratamento. 1.ed. São Paulo: Medvet.
7. DALEK, C.R., NARDI, A.B., RODASKI, S. 2016. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. São Paulo: ROCA.
8. DE SÁ, S.S. & REPETTI, C.S.F. 2011. Carcinoma inflamatório mamário canino – revisão de literatura. *Acta Veterinaria Brasilica*, 5, 1, 8-14.
9. FELICIANO, M.A.R., SILVA, A.S., PEIXOTO, R.V.R., GALERA, P.D., VICENTE, W.R.R. 2012. Estudo clínico, histopatológico e imunoistoquímico de neoplasias mamárias em cadelas. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 64, 5, 1094-1100.
10. KUBOTA, L.E., MAGALHÃES, G.M., CINTRA, P.P., CALAZANS, S.G., ELIAS, F., FONSECA-ALVES, C.E. 2016. Carcinoma inflamatório de mama – uma abordagem comparada. *Arquivos Ciências Veterinárias Zoologia*, 19, 3, 187-194.
11. MARTINS, D.C. & FERREIRA A.M.R. 2003. Marcadores prognósticos como um auxílio à conduta clínico-cirúrgica em uma cadela apresentando múltiplos nódulos mamários. *Acta Scientiae Veterinariae*, 31, 3, 189 -191.
12. NEVES, J.M.S.R. 2018. Neoplasias mamárias em cadelas: estudo descritivo de 29 casos clínicos. Tese de Mestrado – Faculdade de Medicina Veterinária,

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa.

13. OLIVEIRA, L.O., OLIVEIRA, R.T., LORETTI, A.P., RODRIGUES, R., DRIEMEIER, D. 2003. Aspectos epidemiológicos da neoplasia mamária canina. *Acta Scientiae Veterinariae*, 31, 2, 105-110.

14. OLIVEIRA, J.R. 2016. Perfis hemostático e hematológico de cadelas acometidas por carcinoma mamário. Tese de Mestrado – Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

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

16. RASKIN, R.E. & MEYER, D.J. 2012. *Citologia Clínica de Cães & Gatos – Atlas Colorido e Guia de Interpretação*. 2.ed. São Paulo: Saunders Elsevier.

17. SANTOS, K.C., REQUIÃO, L.G.T., RIBEIRO L.G.R., D’ASSIS, M.J.M.H., VIEIRA-FILHO, C.H.C., DAMASCENO, K.A., MOREIRA, E.L.T., ESTRELA-LIMA, A. 2016. Quimioterapia convencional e metronômica no tratamento de cadela com carcinoma em tumor misto em estadio avançado - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38, 131-138.

18. WITHROW, S.J. & MACEWEN, E.G. 2013. *Small Animal Clinical Oncology*. 5.ed. St. Louis: Elsevier.

19. XAVIER, R.G.C., LIMA, M.O., FARIA, D.J. 2017. Mammary neoplasms in dogs: Literature review. *Scientific Electronic Archives*, 10, 5, 133- 149.