

CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA – UMA ABORDAGEM COMPARADA

Lincoln Eidi Kubota¹
 Georgia Mode Magalhães²
 Priscila Pavini Cintra²
 Sabryna Gouveia Calazans²
 Fabiana Elias³
 Carlos Eduardo Fonseca-Alves⁴

KUBOTA, L. E.; MAGALHÃES, G. M.; CINTRA, P. P.; CALAZANS, S. G.; ELIAS, F.; FONSECA-ALVES, C. E. Carcinoma inflamatório de mama – uma abordagem comparada. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 19, n. 3, p. 187-194, jul./set. 2016.

RESUMO: O Carcinoma Inflamatório de Mama (CIM) é um neoplasma maligno de rápida evolução que apresenta baixa ocorrência tanto em cadelas quanto em mulheres. É pouco relatado pelos médicos veterinários no Brasil, fato que pode ser relacionado à falta de conhecimento da doença associado à necessidade da relação dos achados clínicos com exame histopatológico para o diagnóstico definitivo. Esse neoplasma também acomete a glândula mamária de mulheres, nas quais demonstra características clássicas de inflamação como dor, turgor de pele e aumento de temperatura local. Para diagnóstico definitivo é considerado a presença de êmbolos de células tumorais em canais linfáticos da derme associados aos sinais clínicos de inflamação. Devido ao grau de infiltração local, os sinais de inflamação e a presença de êmbolos em linfáticos, o paciente humano e veterinário apresentam prognóstico desfavorável. O CIM é pouco responsivo à quimioterapia e devido às características de inflamação, não apresenta indicação cirúrgica na maioria dos casos. Devido à agressividade do CIM em mulheres e nas cadelas, do prognóstico desfavorável e das restritas opções terapêuticas essa revisão objetiva descrever os avanços das opções terapêuticas além do tratamento paliativo na literatura atual além de apresentar uma abordagem comparada, considerando a cadela um modelo de estudo para a doença na mulher.

PALAVRAS-CHAVE: Cães. Carcinoma mamário. Vasos linfáticos.

INFLAMMATORY MAMMARY CARCINOMA - A COMPARATIVE APPROACH

ABSTRACT: The Inflammatory Mammary Carcinoma (IMC) is a low-occurrence malignant neoplasm with rapid evolution that affects dogs and women. There are few reports of this disease in the Brazilian veterinary literature, which may be related to the lack of knowledge of the disease associated with the need of relating clinical findings to histopathology exams for definitive diagnosis. This neoplasm also affects the mammary glands in women, which demonstrates classical signs of inflammation such as pain, skin turgor and increased local temperature. The diagnosis considers the presence of tumor cell emboli in the lymph vessels in the dermis associated with clinical signs of inflammation. Due to the degree of local infiltration, signs of inflammation and the presence of lymph emboli, both human and veterinary patients have unfavorable prognosis. The IMC is poorly responsive to chemotherapy and due to its inflammation characteristics, in most cases, surgical removal is not recommended. Due to the aggressiveness of the IMC on women and bitches, poor prognosis and limited therapeutic options, this paper aims to describe the advances of therapeutic options beyond palliative care in current literature, as well as presenting a comparative approach considering the bitch as a study model for treating the disease in women.

KEYWORDS: Dogs. Lymph vessels. Mammary carcinoma.

CARCINOMA INFLAMATÓRIO DE MAMA - UN ENFOQUE COMPARATIVO

RESUMEN: El carcinoma inflamatorio de mama (CIM) es una neoplasia maligna de evolución rápida que tiene una baja incidencia tanto en perras como en mujeres. Es poco relatado por médicos veterinarios en Brasil, hecho que puede estar relacionado a la falta de conocimiento de la enfermedad, asociada a la necesidad de la relación de los hallazgos clínicos con examen histopatológico para el diagnóstico definitivo. Esta neoplasia también afecta a las glándulas mamarias de mujeres, lo que demuestra características clásicas de inflamación, como dolor, la turgencia de la piel y el aumento de la temperatura local. Para el diagnóstico definitivo se considera la presencia de émbolos de células tumorales en los canales dermis ganglios, asociados con los signos clínicos de inflamación. Debido al grado de infiltración local, los signos de inflamación y la presencia de embolias en el linfático, el paciente humano y veterinario presentan pronóstico desfavorable. El CIM es poco sensible

DOI: <https://doi.org/10.25110/arqvet.v19i3.2016.6094>

¹Hospital Veterinário Clemenceau. Endereço: SAIS - setor de áreas isoladas sul n.14 lote B - Setor Policial Sul CEP: 70610-000

²Universidade de Franca – UNIFRAN. Programa de de pós-graduação em Ciência Animal. Av Armando Salles de Oliveira, 201. Parque Universitário, Franca-SP. 14 404-600.

³Universidade Federal da Fronteira Sul –UFFS Professora Adjunto III (não ligada à pos-graduação). Endereço: Departamento de Medicina Veterinária, Rua Edmundo Gaievsk, 1000 - Zona Rural, Realeza - PR, 85770-000

⁴Universidade Estadual Paulista – UNESP Departamento de Clínica Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Estadual Paulista - UNESP. Rua: Prof. Dr. Homero Moraes Barros s/n. Bairro: Unesp Campus de Botucatu. CEP: 18618-683 - Botucatu/SP

a la quimioterapia y debido a las características de inflamación no presenta indicación quirúrgica en la mayoría de los casos. Debido a la agresividad del CIM en mujeres y perras, del pronóstico desfavorable y de las restrictas opciones terapéuticas, esa investigación tuvo como objetivo revisar el progreso de las opciones terapéuticas además del tratamiento paliativo en la literatura actual, allende presentar un enfoque comparativo, teniendo en cuenta que la perra es un modelo de estudios para la enfermedad en mujeres.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de mama. Perras. Vasos linfáticos.

Introdução

O Carcinoma Inflamatório de Mama (CIM) em cadelas é uma neoplasia caracterizada histopatologicamente como carcinoma anaplásico indiferenciado na maioria das vezes, apresentando aspecto clínico de inflamação associado à presença de êmbolos de células tumorais em canais linfáticos da derme; ocasionando turgor de pele com edema, eritema, dor e aumento de temperatura local, como sinais clínicos (PÉREZ-ALENZA et al., 2001). Esse tumor apresenta crescimento rápido de neoformações em placas distribuídas difusamente ao longo da cadeia mamária da cadela, podendo acometer ambas as cadeias, com grande 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 CIM ultrapassa os bordos tóraco-abdominais ventrais e acomete as regiões laterais adjacentes ao sítio tumoral no corpo do paciente (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; HEDLUND, 2005; BENTUBO et al., 2006; GOMES et al., 2006; CASSALI et al., 2011).

O CIM em mulheres é considerado um neoplasma raro, e constitui menos de 5% dos diagnósticos anuais de câncer de mama em todo o mundo (DANG et al., 2004). 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 pacientes (MAGNÉ et al., 2005; DAWOOD et al., 2011). Assim, aproximadamente 66% das pacientes apresentam doença residual em um período menor que cinco anos (DANG et al., 2004). Em 2007, foram estabelecidos critérios para tratamento das mulheres com CIM segundo a *National Comprehensive Cancer Network*.

Assim como nas cadelas, em mulheres o CIM é caracterizado pela invasão dos vasos linfáticos da derme por células neoplásicas associado aos sinais clássicos de inflamação. Segundo o Instituto Nacional do câncer dos Estados Unidos, um aspecto importante para o diagnóstico deste neoplasma em mulheres é a associação entre os sinais macroscópicos de inflamação associado a um diagnóstico histopatológico de carcinoma. 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).

Várias características epidemiológicas, clínicas, biológicas e genéticas desta neoplasma em cadelas, são semelhantes ao humano, o que torna o cão, um potencial modelo de estudo comparativo para o CIM da mulher (MILLANTA et al., 2010; PÉREZ-ALENZA et al., 2001; BENTUBO et al., 2006; GOMES et al., 2006). No Brasil, O CIM é relatado com baixa frequência na medicina veterinária, este fato pode se relacionar devido a sua baixa incidência, associada

à falta de conhecimento sobre esse diagnóstico (ESTRELA-LIMA, 2010; CASSALI et al., 2014). Na veterinária o CIM é considerado uma entidade neoplásica peculiar devido a suas características clínicas e seu comportamento biológico extremamente maligno que não possui tratamento efetivo conhecido até o momento (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; BENTUBO et al., 2006). Na espécie humana o CIM é frequentemente considerado como um tumor mamário inoperável no momento do diagnóstico ou que possui prognóstico desfavorável frente a tratamentos locais como única abordagem terapêutica. A incidência desse tipo tumoral em mulheres americanas foi de 1,3% de todos os carcinomas mamários diagnosticados entre 1992 e 1999. Entretanto, em nações não industrializadas a incidência é maior (CHIA et al., 2008). A doença em cadelas foi descrita pela primeira vez em 1983 (SUSANECK et al., 1983; citado por BENTUBO et al., 2006); e em mulheres foi descrita em 1814 (BELL, 1814; citado por CHIA et al., 2008).

A presente revisão tem por objetivo comparar características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas do carcinoma inflamatório de mama em cadelas e mulheres.

Incidência

A incidência desta neoplasia em caninos tem aumentado nos últimos tempos, acompanhando a tendência observada no carcinoma inflamatório de humanos (QUEIROGA, 2005; VERMEULEN et al., 2009). Aproximadamente 7,6% dos tumores mamários caninos 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 et al., 2001). Em humanos, o CIM constitui cerca de dois a cinco por cento dos tumores mamários malignos, e é considerado uma forma rara de neoplasia mamária de rápido e progressivo desenvolvimento (BROOKS et al., 1998; VERMEULEN et al., 2009; MAKOWER; SPARANO, 2013). O CIM é o tipo espontâneo mais agressivo entre os tumores mamários, tanto em mulheres quanto em cadelas (PEÑA et al., 2003; GOMES et al., 2006; MUELLER et al., 2007).

Apresentação Clínica

Um estudo feito no Hospital Escola Veterinário de Madri (VTHM) em 2001 mostrou que 17% dos casos de tumores mamários malignos caninos, foram classificados como CIM. Neste estudo, 94% das cadelas portadoras de CIM apresentaram fraqueza generalizada, descrita como uma falta de energia, e prostração do animal comparado com apenas 18% dos pacientes portadores de outros tumores malignos. Todos os animais portadores de CIM apresentaram sinais de dor segundo os proprietários, e inicialmente muitos foram diagnosticados como mastite inflamatória ou derma-

tite. Os sinais clínicos mais importantes nos cães portadores de CIM foram sinais de dor em região mamária, axilas, virilha e partes internas e proximais dos membros, juntamente com edema e sinais de inflamação (PÉREZ-ALENZA et al., 2001). Sinais de dor também são frequentemente observados nos casos de CIM em humanos (VERMEULEN et al., 2009).

Outros sinais clínicos como linfadenopatia com aumento dos linfonodos regionais; linfedemas extensos nos membros, secundário à oclusão ou infiltração linfática promovendo hipofuncionalidade ou impotência funcional do membro afetado resultando em claudicação; disquesia devido à compressão do cólon; anorexia e/ou vômito resultado do comprometimento hepático, podem ocorrer nos pacientes acometidos por CIM (HEDLUND, 2005; BENTUBO et al., 2006).

Em humanos, o CIM possui uma incidência de 1-2% entre todos os carcinomas de mama, acredita-se que em mulheres grávidas ou em período de lactação parece haver um maior risco de carcinoma inflamatório (RESTREPO; PUERTA, 2013). É caracterizada como uma entidade clínico-patológica eritematosa com edema difuso da mama, que muitas vezes não apresenta massa palpável subjacente (DAWOOD et al., 2011).

O eritema é um dos sinais mais comum do CIM, acometendo mais de um terço de toda a mama. A pele que a recobre mostra-se rosa ou avermelhada, associada a uma sensação de calor e muitas vezes acompanhada de dor. A aparência de casca de laranja (*peau d'orange*) é atribuído ao edema exagerado na pele subjacente (ROBERTSON et al., 2010; DAWOOD et al., 2011; MAKOWER; SPARANO, 2013). Massa palpável é encontrada em mais de 75% dos casos, o adicional de 25% é o endurecimento difuso da mama, que se mostra geralmente acentuado em zonas de declive. O prognóstico tende a ser pior naquelas mulheres com CIM que possuem endurecimento difuso em relação àquelas que apresentam nódulos palpáveis (RESTREPO; PUERTA, 2013). As alterações inflamatórias presentes na pele da mama com CIM é devido à presença de invasão linfática dérmica, um estado onde os espaços linfovasculares dérmicos são preenchidos com êmbolos tumorais levando a obstrução linfática, e é responsável pelo potencial altamente metastático do carcinoma inflamatório. Êmbolos tumorais encontrados nos vasos linfáticos dérmicos estão presentes em 80% dos casos de CIM (DAWOOD et al., 2011; RESTREPO; PUERTA, 2013). É importante diferenciar a mastite inflamatória do carcinoma inflamatório, estes costumam ser firmes e provocam turgidez difusa, enquanto que a mastite inflamatória tende a ser mais localizada e geralmente ocorre após pseudociese, pós-parto ou após o estro (BICHARD; SHERDING, 1998; HEDLUND, 2005; GOMES et al., 2006; DALECK et al., 2009).

A aparência citológica do carcinoma inflamatório pode ser semelhante à da mastite inflamatória, porém, a história, os sinais clínicos, e a presença de várias células epiteliais neoplásicas devem ser usadas para diferenciar as duas doenças. Na avaliação citopatológica do CIM observa-se grandes células epiteliais apresentando acentuado pleomorfismo e características de malignidade (RASKIN; MAYER, 2003). A maioria dos tumores mamários possui difícil avaliação histológica, no entanto, esse exame é útil na diferenciação de CIM com mastite inflamatória em cadelas (SLATER, 2007). Também pode ser difícil diferenciar CIM de

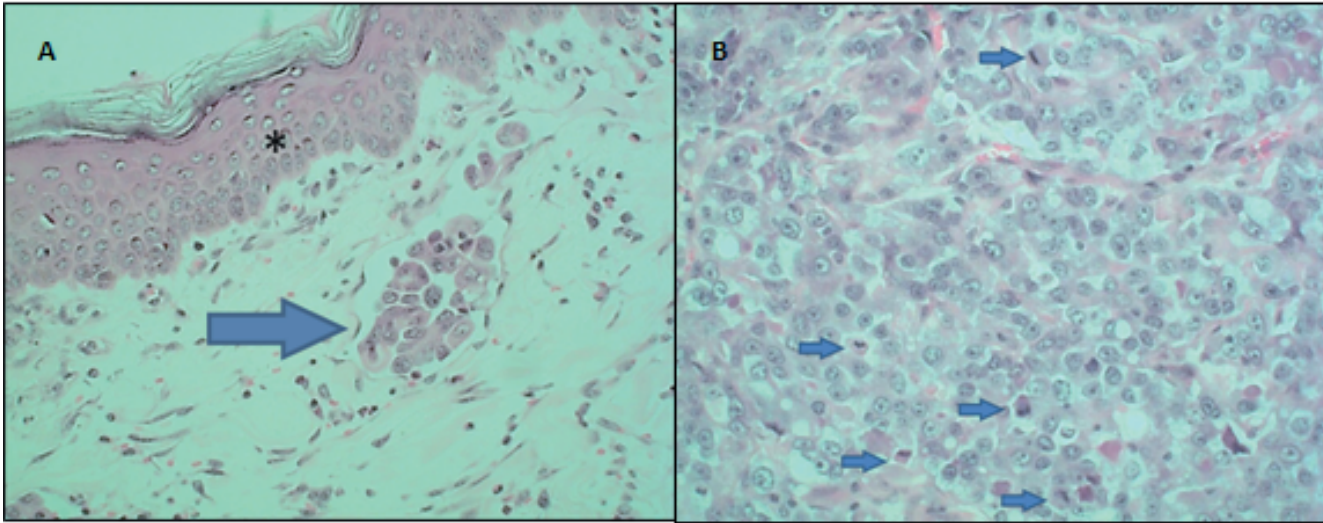
tumor mamário localmente avançado, embora esse tumor geralmente possua evolução lenta antes de exibir envolvimento cutâneo em mulheres (BROOKS et al., 1998). Em contraste, outros autores afirmam que o CIM é uma forma de tumor mamário localmente avançado com sintomas específicos (VERMEULEN et al., 2009) ou caracterizada pela associação entre qualquer subtipo de carcinoma e uma reação inflamatória intensa (MORRIS & DOBSON, 2007).

Diagnóstico

O CIM poderá ser precocemente diagnosticado por meio de avaliação citopatológica, mas o diagnóstico definitivo só poderá ser estabelecido após biópsia incisional ou biópsia aspirativa por agulha de grosso calibre e posterior avaliação histopatológica. Uma vez que a citologia por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) não revelará o envolvimento linfático da derme com êmbolos neoplásicos (Figura 1), que é o achado histológico mais importante no CIM e irá determinar o diagnóstico patológico. O achado histopatológico se faz necessário para concluir o diagnóstico final, tanto na veterinária quanto na medicina humana (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; BENTUBO et al., 2006; KAMER et al., 2006; DALECK et al., 2009; CASSALI et al., 2011). Entretanto, para alguns autores quando houver a evidência de sinais clínicos clássicos de inflamação, o diagnóstico do CIM poderá ser clínico (PÉREZ-ALENZA et al., 2001; TORÍBIO, 2008). Essa conduta também é observada na medicina humana (BROOKS et al., 1998; KAMER et al., 2006; VERMEULEN et al., 2009). Em muitos casos, o diagnóstico pode ser difícil, especialmente em estágios iniciais da doença. Pode-se suspeitar de CIM quando observar alterações sistêmicas como perda de peso, ou sinais de dor e/ou claudicação; essas características ajudam no estabelecimento do diagnóstico, uma vez que esses sinais não são comumente observados em cães com outros tipos tumorais malignos de mama (PÉREZ-ALENZA et al., 2001). A biópsia

aspirativa por agulha de grosso calibre pode ser usada como uma alternativa a outras técnicas de biópsia no diagnóstico do CIM, uma vez que a técnica é simples, de fácil aplicação, possui baixo custo, e tem caráter minimamente invasivo (KAMER et al., 2006). Essa técnica diagnóstica em humanos permite a observação histopatológica do envolvimento ductal linfático por êmbolos neoplásicos na derme, além de outras evidências de malignidade (KAMER et al., 2006).

Figura 1: Técnica de hematoxilina e eosina (H&E). A: Note embolo neoplásico (seta) em derme superficial (asterisco) em uma cadela apresentando carcinoma inflamatório de mama. Esta cadela apresentou diagnóstico prévio de carcinoma sólido (B).



Fonte: Elaboração dos autores

Achados macroscópicos na necropsia podem incluir anormalidades cutâneas, metástases em linfonodos regionais, infiltração severa no tecido adiposo e muscular, e edema subcutâneo, assim como metástases distantes nos pulmões, coração, útero e vesícula urinária (PÉREZ-ALENZA et al., 2001).

Prognóstico

Foram identificadas duas formas clínicas de CIM tanto em cadelas quanto em mulheres, o primário e o secundário. O CIM primário é o tipo que se desenvolve repentinamente sem qualquer histórico de nódulos mamários. O CIM secundário se desenvolve em cães com nódulos prévios ou como recorrência local de tumores prévios tratados com cirurgia, como os “carcinomas inflamatórios ocultos” que possuem evidências histológicas de CIM (êmbolos neoplásicos em ductos linfáticos da derme), mas não apresentam os sinais clínicos típicos (PÉREZ-ALENZA et al., 2001).

Esses tumores possuem péssimo prognóstico, altas taxas de metástase e taxa de sobrevida extremamente baixa, tanto em mulheres quanto em cadelas (BROOKS et al., 1998; GOMES et al., 2006; DALECK et al., 2009; KIM et al., 2011). Uma pesquisa constatou que em 21 casos de CIM diagnosticados em cães, nenhum expressou receptores de estrogênio, o que reflete um mau prognóstico (PEÑA et al., 2003). De maneira inversa, estudos em humanos observaram que um prognóstico favorável pode ser sugerido quando o tumor expressar receptores estrogênicos (BROOKS et al., 1998). Em outro estudo com 33 cães apresentando CIM, o tempo médio de sobrevida foi de 25 dias com a utilização de tratamento paliativo com antibióticos e glicocorticóides (PÉREZ-ALENZA et al., 2001). Outros autores citam uma sobrevida média de no máximo 60 dias após o diagnóstico (TORÍBIO, 2008). A taxa de sobrevida média observada em mulheres vai de um ano até três anos (MILLEN, 2008).

A presença do CIM está associada com tumores intravasculares microscópicos ou a doença metastática, de recidiva rápida local ou à distância após tentativas de ressecções

cirúrgicas (WITHROW; MACEWEN, 2007). Os CIM tendem a recidivar dentro de semanas a um mês após a cirurgia. Durante a cirurgia, geralmente apresentam sangramentos excessivos. Dessa maneira, muitos desses tumores não são indicados para excisão cirúrgica em cães (DALECK et al., 2009). As anormalidades na hemostasia de animais portadores de neoplasias podem ser relacionadas à presença do tumor, aos efeitos da quimioterapia, ou à disfunção orgânica secundária ao tumor primário ou metastático. Essas anormalidades podem envolver tanto mecanismos primários de hemostasia quanto os secundários, ou ambos, dando origem a diferentes distúrbios, com tendência a formação de trombos ou hemorragias. A trombocitopenia e a CID (coagulação intravascular disseminada) são as anormalidades mais comuns. A CID é bastante comum em cães, não somente portadores do CIM (GOBELLO; CORRADA, 2001; HEDLUND, 2005), mas também em pacientes portadores de carcinoma de tireoide e hemangiossarcoma (O'KEEFE; COUTO, 1988).

As metástases do carcinoma inflamatório podem invadir linfonodos axilares, inguinais e ilíacos internos com mais frequência, porém, órgãos como pulmão, fígado, rins e ossos, este último com frequência mais rara, podem ser acometidos pelas células metastáticas (DALECK et al., 2009). Muitas vezes é difícil detectar metástases pulmonares, principalmente quando as formações são menores que 0,5 cm de diâmetro, ou apresentarem-se como micrometástases. Desse modo, um exame radiográfico negativo não confirma a inexistência de generalização do processo (MUELLER et al., 2007). A maioria dos pacientes humanos portadores de CIM também apresentam metástases nos linfonodos e metástases distantes na ocasião do diagnóstico (VERMEULEN et al., 2009). Kim et al (2011) relataram um caso de metástases em cérebro, cerebelo e órgãos distantes em um cão de 10 anos de idade diagnosticado com CIM secundário. O animal desenvolveu sinais de depressão, anorexia, dispneia e sinais neurológicos, incluindo inclinação da cabeça. Além disso, dor, eritema e edema na região inguinal direita foram evidenciados.

Tratamento

Os carcinomas inflamatórios são extremamente agressivos e uma cirurgia não tem valor nenhum no controle ou palição da 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; TORÍBIO, 2008). Entretanto, alguns autores sugerem o uso do piroxicam, um antiinflamatório não esteroide que possui efeito antineoplásico, na dose de 0,3 mg/Kg a cada 24 horas por via oral (QUEIROGA; LOPES, 2002; PAPICH, 2009). Souza et al. (2009), encontraram altas taxas de sobrevida em cães tratados com piroxicam em relação a cães tratados com protocolo de doxorubicina. Os animais que receberam piroxicam na dose de 0,3 mg/kg a cada 24 h por via oral, obtiveram uma média de sobrevida de 185 dias após o início do tratamento, sendo significativamente maior em relação aos cães tratados com doxorubicina que apresentaram uma taxa de sobrevida de sete dias. Os autores concluem que o piroxicam deve ser considerado como um agente único para o tratamento de cães com carcinoma mamário inflamatório. O CIM em humanos é tratado com abordagem multimodal envolvendo quimioterapia neoadjuvante, cirurgia, radioterapia e hormonioterapia (ROBERTSON et al., 2010). O procedimento inicial é a biópsia com agulha grossa ou a biópsia incisional, para a confirmação patológica de malignidade e avaliação os receptores hormonais (tanto RE quanto RP), seguida de quimioterapia neoadjuvante com quatro ciclos de doxorubicina como agente isolado (DANG et al., 2004). Se ocorrer resposta objetiva a essa indução quimioterápica, poderá ser indicada a mastectomia com esvaziamento axilar, seguida de radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia adjuvantes (ROBERTSON et al., 2010). Caso não se observe resposta à indução quimioterápica ou no caso de progressão tumoral na vigência dessa quimioterapia, a radioterapia pode ser indicada com finalidade neoadjuvante, caso torne o tumor operável; se isso não ocorrer, a radioterapia terá finalidade de controle local ou função paliativa (MAGNÉ et al., 2005). Em casos excepcionais de falha ou contra-indicação à quimioterapia, poderá ser tentada a hormonioterapia neoadjuvante, combinada ou não à radioterapia, desde que tenha expressão positiva para RE ou RP (INCA/MS, 2005).

A inclusão da cirurgia na abordagem multimodal demonstrou aumento na taxa de controle local, taxa de sobrevida livre de doença e taxa de sobrevida total, em humanos (ROBERTSON et al., 2010). A resposta à quimioterapia neoadjuvante demonstrou ser um bom fator no prognóstico de pacientes portadoras de CIM MAGNÉ et al., 2005. A indução quimioterápica ou quimioterapia neoadjuvante, tem sido utilizada na medicina humana para tratar de vários tumores de cabeça e pescoço, esôfago, estômago, cólon e reto (BROOKS et al., 1998). Nos tumores malignos localmente avançados essa modalidade terapêutica tem sido usada na tentativa de tornar esses tumores operáveis. Em aplicações específicas em CIM, virtualmente todas as pesquisas realizadas mostram uma vantagem de sobrevida comparadas com aqueles que não foram submetidos à indução quimioterápica (FLEMING et al., 1997; UENO et al., 1997; BROOKS et al., 1998). A introdução de protocolos quimioterápicos combinados melhorou os resultados significativamente, aumentando

a sobrevida e, muitas vezes tornando a doença ressecável. Por esse motivo, a mastectomia tem novamente assumido um papel no planejamento terapêutico do CIM em mulheres. Estudos na medicina apontam que a sobrevida total é maior em pacientes que receberam quimioterapia (indução quimioterápica), e que a mastectomia após a indução quimioterápica pode ser importante como marcador biológico na decisão sobre a extensão, potência, e agressividade da quimioterapia adjuvante (DANG et al., 2004; ROBERTSON et al., 2010). Os pacientes portadores de tumores quimiosensíveis que foram mastectomizados como método adjuvante à quimioterapia e radioterapia, demonstraram aumento na taxa de controle local e sobrevida de cinco anos, comparados aos pacientes portadores de tumor quimiosensível, mas que não receberam mastectomia (VERMEULEN et al., 2009). Entretanto, a mastectomia não aumentou a taxa de controle local ou sobrevida em pacientes que não responderam à quimioterapia (FLEMING et al., 1997; UENO et al., 1997; SINGLETARY, 1999; VERMEULEN et al., 2009). O uso de uma terapia multidisciplinar envolvendo quimioterapia, cirurgia e radioterapia, tem melhorado a sobrevida dos pacientes, porém o prognóstico dessa doença continua a ser considerado sombrio (RESETKOVA et al., 2004). Um painel internacional de especialistas em CIM, realizado no ano de 2008 em Houston- Texas chegou a um consenso para o diagnóstico e tratamento padronizado do CIM em mulheres. O painel recomenda uma abordagem multidisciplinar no qual inclui quimioterapia sistêmica primária, como a primeira linha de tratamento como o objetivo de reduzir o estadiamento do tumor e permitir a cirurgia definitiva. Como cirurgia definitiva, uma mastectomia radical modificada seguida de uma radioterapia adjuvante pós-mastectomia, envolvendo linfonodos loco-regionais, supraclaviculares e internos mamários (DAWOOD et al., 2011). Outros estudiosos citam na literatura médica taxas prognósticas melhores com sobrevida livre de doença por mais de 10 anos ou até 15 anos (UENO et al., 1997; SINGLETARY, 1999; VERMEULEN et al., 2009).

Clemete et al. (2013) demonstraram que uma maior imunexpressão de COX-2 em subtipos histológicos mais agressivos. Os valores mais elevados de expressão de COX-2 foram detectados em animais portadores de CIM, com uma diferença estatisticamente significativa em relação aos tumores mamários malignos não inflamatórios. Os níveis teciduais de COX-2 estão significativamente aumentados em animais com prognósticos ruins. Esse fato pode refletir a capacidade da COX-2 para promover a metastatização através da ativação e produção de metaloproteinases da matriz ou estimulando a angiogênese tumoral, no entanto serão necessários estudos futuros para comprovação dessas hipóteses. Estes dados podem indicar um papel importante para a COX-2 no fenótipo inflamatório e abrem possibilidades a novas opções terapêuticas neste tipo especial de neoplasia mamária. Isso indica que o uso de antiinflamatórios não esteróides (principalmente os inibidores específicos de COX-2) pode ser potencialmente benéfico no tratamento dessa neoplasia. Um dos medicamentos usados em cães com a finalidade de inibir seletivamente a COX-2 é o deracoxib. Este medicamento também é um AINE (antiinflamatório não esteroide) que bloqueia preferencialmente a COX-2 e apresenta alta afinidade para a COX-2 no cão. Os resultados obtidos por QUEIROGA (2005) sugerem que a COX-2 pode ter um papel importante

no desenvolvimento do CIM.

Um estudo conduzido por Clemente et al (2013) contribuiu para o entendimento da função da COX-2. Resultados sugeriram que a ciclo-oxigenase 2 está envolvida na aquisição de um fenótipo angiogênico no CIM canino, promovendo a formação de vasos linfáticos. Os autores encontraram uma associação entre um elevado nível de imunomarcagem para COX-2 e para super-expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e seu receptor (VEGFR-2), as quais juntas estimulam diretamente a proliferação de vasos linfáticos, contribuindo assim, para a alta capacidade linfangiogênica e o linfangiotropismo metastático observada em CIM canino.

Em um estudo sobre os êmbolos neoplásicos do CIM humano, os autores afirmam que um pré-requisito para a formação passiva de êmbolos, parece ser a forte coesão homotípica entre as células neoplásicas que acabam formando grandes agregados e isto ocorre devido à alta expressão de E-caderina no CIM de cadelas. Esta pesquisa utilizava como modelo experimental o CIM canino para avaliar o padrão de crescimento, a angiogênese e a linfangiogênese, além dos fenômenos embólicos neoplásicos. Um dos argumentos feitos para explicar o alto índice de angiogênese foi a ocorrência de alta taxa de proliferação celular endotelial. Dada a elevada atividade angiogênica no CIM, foram testados ensaios clínicos baseados em terapias para inibir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os resultados mostraram respostas clínicas satisfatórias com contagem de densidade de micro vasos baixa indicando percentual de redução significativa relacionado com tempo de sobrevida. Neste estudo, os autores observaram também altos níveis na expressão de COX-2 (proteína e mRNA) (VERMEULEN et al., 2009). Um aumento na angiogênese e linfangiogênese também é observado no CIM de mulheres comparados aos outros tumores mamários (CHIA et al., 2008).

Considerações Finais

Observando as características clínicas e patológicas do CIM, tanto em cadelas quanto em mulheres, podemos concluir que essa entidade neoplásica distinta e extremamente agressiva, possui apresentação clínica e fatores prognósticos semelhantes nas duas espécies em que ocorre de maneira espontânea. Entretanto, as modalidades terapêuticas da doença na medicina humana, possuem vantagem sobre as abordagens realizadas na medicina veterinária. Por exemplo, a radioterapia que é muito utilizada em outros países, ainda não está regulamentada na veterinária para uso no Brasil, e além disso, necessita de altos custos de infra-estrutura e manutenção. Assim, sua utilização fica restrita a poucos centros de pesquisa nacionais. Portanto, apesar dos fatores prognósticos da doença serem equivalentes na medicina e na veterinária, podemos observar que o prognóstico em humanos, muitas vezes possui vantagem sobre o prognóstico em cadelas, devido às limitações que as abordagens terapêuticas veterinárias apresentam. Uma abordagem multidisciplinar envolvendo quimioterapia neoadjuvante, cirurgia, e quimioterapia adjuvante, como é feito na medicina, poderia ser tentado na veterinária, apesar de muitos animais virem a óbito antes mesmo de se instituir os primeiros ciclos de quimioterapia. Isso indica, que estudos referentes a protocolos quimioterápicos

mais eficientes no controle local dessa neoplasia, poderão ser de grande valor para o tratamento dessa rara neoplasia. Uma linha recente de estudos na veterinária indica que novas modalidades terapêuticas estão sendo pesquisadas, como os inibidores de COX-2 por exemplo, e podem até melhorar o quadro da doença em relação às abordagens terapêuticas, aumentando assim as taxas de sobrevida total e sobrevida livre de doença nos animais portadores de CIM.

Referências

- BENTUBO, H. D. L. et al. Carcinoma inflamatório de mama em cadela – relato de caso. **Clínica Veterinária**, n. 65, p.40 – 44, 2006.
- BELL, C. A. **System of operative surgery founded on the basis of anatomy**. Hale and Hosmer; Hartford, CT: 1816.
- BIRCHARD, S. J.; SHERDING, R. G. **Manual Saunders: clínica de pequenos animais**. São Paulo: Roca, 1998. 1591 p.
- BROOKS, H. L. et al. Inflammatory breast carcinoma: a community hospital experience. **Journal of the American College of Surgeons**, v. 186, n. 6, p.622 – 629, 1998.
- 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.
- CHIA, S. et al. Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 5, p. 786 – 790, 2008.
- CLEMETE, M. et al. Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer. **The Veterinary Journal**, v. 197, p. 427-432, 2013.
- DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B.; RODASKI, S. **Oncologia em cães e gatos**. 2009. Ed. Roca: São Paulo, 632 p.
- DANG, C. T. et al. Phase II study of celecoxib and trastuzumab in metastatic breast cancer patients who have progressed after prior trastuzumab-based treatment. **Clinical Cancer Research**, v. 10, p. 4062-4067, 2004.
- 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.
- ESTRELA-LIMA, A. et al. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. **BMC Cancer**, v. 10, n. 256, p. 1-14, 2010.
- FLEMING, R. Y. D. et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in

inflammatory breast carcinoma. **Annals of Surgical Oncology**, v. 4, n. 6, p. 452-461, 1997.

GOBELLO, C; CORRADA, Y. Canine mammary tumors: an endocrine clinical approach. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 23, n. 8, p. 705-709, 2001.

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, 2005. p. 610-672.

KAMER, E. et al. Thick-needle vacuum-assisted biopsy technique for inflammatory breast carcinoma diagnosis. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 21, n. 6, p. 422-424, 2006.

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.

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.

MAGNÉ, N. et al. Carciac toxicity assessment in locally advanced breast cancer treated neoadjuvantly with doxorubicin/paclitaxel regimen. **Support Care Cancer**, v. 13, p. 819-825, 2005.

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

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

MILLEN, E. Atualização no tratamento do carcinoma inflamatório. In: JORNADA PAULISTA DE MASTOLOGIA, 4., 2008, São Paulo. **Anais...**São Paulo: UNIFESP, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Condutas do INCA/MS. Câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, p. 9-19, 2001.

MORRIS J.; DOBSON, J. **Oncologia em pequenos animais**. São Paulo: Roca, 2007. 312 p.

O'KEEFE, D. A.; COUTO, C. G. Coagulation abnormalities associated with neoplasia. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 18, p. 157-168, 1988.

PAPICH, M. G. **Manual Saunders terapêutico**

veterinário. 2.ed. São Paulo: MedVet, 2009. 774p.

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

PÉREZ-ALENZA, M. D. et al. Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v. 41, n. 7, p.287-291, 2000.

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, n. 8, p. 1110 – 1114, 2001.

QUEIROGA, F. L. P. G. **Tumores mamários da cadela: estudo de fatores biológicos (ciclooxigenases 1 e 2; prolactina; hormônio do crescimento; fator I de crescimento tipo insulina) e da sua implicação clínica e prognóstica**. 2005. 170f. Tese (Doutorado em Veterinária) – Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade De Trás-dos-Montes E Alto Douro, Vila Real, 2005.

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

RASKIN, R. E.; MEYER, D. J. **Atlas de citologia de cães e gatos**. 1.ed. São Paulo: Roca, 2003. 368p.

RESETKOVA E. et al. Prognostic value of P53, MDM-2, and MUC-1 for patients with inflammatory breast carcinoma. **Cancer**, v. 101, n. 5, p. 913 – 917, 2004.

RESTREPO, M. H; PUERTA, J. C. C. Carcinoma inflamatorio de mama em una mujer de 62 años: presentación de un caso. **Revista Colombia de Radiología**, v. 24, n. 3, p. 3771-3773, 2013.

ROBERTSON, F. M. et al. Inflammatory breast cancer. **A Cancer Journal for Clinicians**, v. 60, p. 351-375, 2010.

SINGLETERY, S. E. Current treatment options for inflammatory breast cancer. **Annals of Surgical Oncology**, v. 6, n. 3, p.228-229, 1999.

SKINNER, K. A. et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. **Annals of Surgical Oncology**, v. 7, n. 1, p. 145-149, 2000.

SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 3.ed. São Paulo: Manole, 2007. 2v., 2713p.

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.

SUSANECK, S. J. Doxorubicin therapy in the dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 182, p.70-72, 1983.

TORÍBIO, J. M. M. L. **Caracterização clínica, classificação histopatológica e geoprocessamento das neoplasias mamárias em cadelas no município de Salvador – BA**. 2008. 117f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal nos Trópicos) – Escola de Medicina Veterinária, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2008.

UENO, N. T. et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 40, n. 4, p. 321 – 329, 1997.

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

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

Recebido em: 26.12.2015

Aceito em: 02.12.2016