

# COMPORTAMENTO METASTÁTICO DAS NEOPLASIAS MAMÁRIAS MALIGNAS DA ESPÉCIE FELINA

[*Malignant mammary tumors metastasis behavior of feline species*]

Kilder Dantas Filgueira<sup>1\*</sup>, Paulo Fernando Cisneiros da Costa Reis<sup>1</sup>, Luã Barbalho de Macêdo<sup>1</sup>, Ianna Vanessa Pristo de Medeiros Oliveira<sup>1</sup>, Muriel Magda Lustosa Pimentel<sup>1</sup>, Archivaldo Reche Júnior<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), Mossoró, RN, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

**RESUMO** – Os carcinomas mamários em gatas apresentam alta taxa de malignidade, com comportamento invasivo na maioria dos casos. Há um grande número de informações sobre os tumores mamários em cadelas, porém ainda existem poucos estudos abordando o tema em felinos, principalmente em relação ao padrão metastático destas neoplasias. Objetivou-se caracterizar a distribuição de metástases associada aos carcinomas da glândula mamária felina. Foram analisados, de forma retrospectiva, os prontuários de 24 gatas domésticas portadoras de carcinomas da glândula mamária. Utilizou-se o arquivo do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil), compreendendo o período de dezembro de 2004 a agosto de 2009. As informações colhidas corresponderam à disseminação de metástases, detectadas ao exame necroscópico. Todas as proliferações sugestivas de metástases mamárias na inspeção macroscópica foram encaminhadas para análise histopatológica. Houve a possibilidade de realização de necropsia em apenas sete (29%) pacientes. Em todas estas ocorreu infiltração tumoral mamária em mais de um órgão. A avaliação histopatológica das lesões extramamárias revelou similaridade com os padrões dos carcinomas examinados, possibilitando assim a caracterização de metastatização, a partir das neoplasias malignas primárias das glândulas mamárias. O pulmão equivaleu ao sítio de maior comprometimento (86%), seguido da pleura parietal (43%), coração (43%), linfonodos intratorácicos (43%), fígado (43%), ossos (28,6%), diafragma (14,3%), baço (14,3%), rim (14,3%), ovário (14,3%), útero (14,3%) e linfonodos mesentéricos caudais (14,3%). O carcinoma mamário felino demonstra uma ampla distribuição de distúrbios secundários para distintos órgãos e estruturas corpóreas.

**Palavras-Chave:** mama; metastatização; *Felis catus*.

**ABSTRACT** – The feline mammary carcinomas have a high rate of malignancies with invasive behavior in most cases. There are numerous studies on mammary tumors in female dogs, but there are few studies on feline oncology, especially in relation to metastatic tumor appearance. This study aimed to characterize the distribution of metastases associated with the feline mammary gland carcinomas. Medical records of 24 domestic cats suffering from mammary gland carcinoma were retrospectively analyzed. The file from Veterinary Hospital of Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil), comprising the period from December 2004 to August 2009, was used. The information collected corresponded to the metastases distribution detected at autopsy. All disturbances suggestive of metastases in mammary macroscopic inspection were sent for histopathologic analysis. There was the possibility of necropsy in only seven (29%) patients. All cats showed mammary tumor infiltration in more than one organ. Extramammary lesion histopathology revealed similarity to the patterns of the carcinomas examined, thus enabling the characterization of metastases from the mammary gland primary malignant neoplasms. The lung was equivalent to the most compromised site (86%) followed by parietal pleura (43%), heart (43%), intrathoracic lymph nodes (43%), liver (43%), bones (28,6%), diaphragm (14,3%), spleen (14,3%), kidney (14,3%), ovary (14,3%), uterus (14,3%) and lymph nodes caudal mesenteric (14,3%). The feline mammary carcinoma shows a wide distribution of secondary disorders to various organs and body structures.

**Keywords:** mammary gland; metastatization; *Felis catus*.

---

\* Autor para correspondência. E-mail: kilder@ufersa.edu.br.

## INTRODUÇÃO

Dos tumores que ocorrem nas gatas domésticas, as neoplasias mamárias correspondem às mais comuns, atingindo uma incidência de 17% de todos os tumores (Borrego et al., 2009; Seixas et al., 2011). As neoplasias mamárias em felinos apresentam uma taxa de malignidade entre 80% a 96%, sendo que em mais de 80% dos casos tem-se o diagnóstico de carcinoma (Filgueira & Reche-Júnior, 2012). Embora as gatas portadoras desta neoplasia possuam, aparentemente, um bom estado de saúde, na maioria das vezes o tumor já se encontra em estágio avançado, com possibilidade de metástases (Ferreira & Amorim, 2003). Nos felinos, aproximadamente 84,2% dos carcinomas mamários revelam comportamento invasivo (Magalhães et al., 2009). A disseminação metastática pode direcionar-se para áreas limítrofes ao tumor, como os linfonodos regionais, pele e tecido muscular e/ou nos sítios à distância, sendo o pulmão o órgão mais acometido, embora outras localidades possam ser afetadas concomitantemente (Filgueira, 2011; Togni et al., 2013; Buendia et al., 2014).

Devido ao alto grau de invasão e potencial de metástase, um prognóstico de reservado a desfavorável deve ser sempre priorizado para os carcinomas mamários felinos (Magalhães et al., 2009). Assim, estas neofomações representam uma importante causa de óbito em gatas de meia-idade a idosas (Ferreira & Amorim, 2003; Travassos, 2006). Existem numerosas pesquisas sobre os tumores de mama em cadelas, porém ainda há poucos estudos nessa área envolvendo os felinos (Togni et al., 2013), principalmente em relação ao aspecto metastático tumoral.

Em virtude da similaridade em vários pontos com a espécie humana (como faixa etária acometida, fatores de risco, aspectos histopatológicos, comportamento biológico, padrão de metástases, resposta a terapia e fatores prognósticos), o conhecimento das neoplasias mamárias malignas em gatas é de grande interesse na investigação do câncer de mama da mulher (Zappulli et al., 2005; Togni et al., 2013). Logo, objetivou-se caracterizar a distribuição das lesões secundárias sistêmicas (ou metástases) associadas aos carcinomas da glândula mamária felina.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados, de forma retrospectiva, os prontuários de 24 gatas domésticas portadoras de carcinomas da glândula mamária. Utilizou-se o arquivo do Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil), compreendendo o período de dezembro de 2004 a agosto de 2009. Colheram-se dados a respeito da caracterização morfológica tumoral, conforme o tipo histológico e grau de diferenciação, segundo a classificação proposta por Misdorp (2002) e Elston & Ellis (1991), respectivamente. Também foram obtidas informações a respeito da distribuição de metástases das neoplasias de mama malignas, detectadas nas situações de óbito (por complicações da doença ou eutanásia) seguidas de necropsia. A realização desta última encontrava-se na dependência do acesso em tempo hábil ao cadáver e/ou autorização do proprietário. Todos os distúrbios sugestivos de metástases mamárias na inspeção macroscópica foram encaminhados para análise histopatológica clássica. Foi realizada estatística descritiva em forma de porcentagem para a apresentação dos dados.

## RESULTADOS

Para as gatas portadoras de neoplasias mamárias malignas, houve a possibilidade de realização de necropsia em apenas sete (29%) animais. O tipo histológico mais frequente dos carcinomas mamários das gatas necropsiadas correspondeu ao tubular (57%), seguido do sólido (29%) e papilar (14%). Em relação ao grau de diferenciação morfológica, os graus I e II possuíram similaridade percentual (43%) e o grau III exibiu uma frequência de 14%. Todas as fêmeas felinas examinadas demonstraram infiltração tumoral mamária em mais de um órgão. A distribuição das lesões metastáticas em vísceras e tecidos distantes dos carcinomas mamários está evidenciada na tabela 1.

A avaliação histopatológica dos nódulos e tumores presentes nas regiões extramamárias revelou similaridade com o perfil morfológico dos carcinomas diagnosticados, possibilitando assim a caracterização do processo metastático, a partir das neoplasias mamárias primárias. A figura 1 evidencia alguns órgãos, distantes das glândulas mamárias, com presença de nódulos e tumores metastáticos.

Tabela 1. Distribuição dos tecidos e órgãos acometidos por metástases distantes em decorrência de carcinomas primários da glândula mamária felina.

Órgãos e tecidos acometidos	Frequência absoluta e percentual
Pulmão	06 (86%)
Pleura parietal	03 (43%)
Coração	03 (43%)
Linfonodos intratorácicos	03 (43%)
Fígado	03 (43%)
Ossos	02 (28,6%)
Diafragma	01 (14,3%)
Baço	01 (14,3%)
Rim	01 (14,3%)
Ovário	01 (14,3%)
Útero	01 (14,3%)
Linfonodos mesentéricos caudais	01 (14,3%)

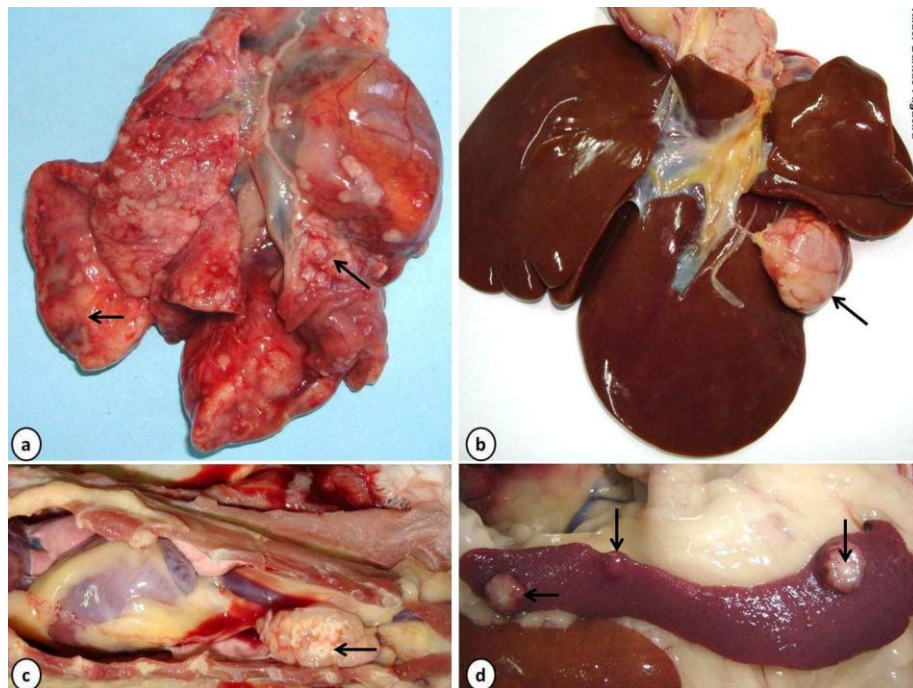


Figura 1. Apresentação macroscópica de alguns dos órgãos e tecidos acometidos por metástases dos carcinomas mamários felinos. a: pulmão e pericárdio; b: fígado; c: linfonodo esternal cranial; d: baço.

## DISCUSSÃO

A invasão vascular e metástase compreendem a uma das capacidades biológicas adquiridas durante as várias etapas do desenvolvimento tumoral (denominadas internacionalmente como um dos *Hallmarks of cancer*). Equivale a um dos princípios organizadores para racionalizar a complexidade da doença neoplásica (Hanahan & Weinberg, 2011). A metástase é um importante fator prognóstico e está diretamente relacionada com a diminuição da sobrevivência do paciente. Em medicina veterinária, a incidência de animais portadores de neoplasias mamárias malignas com metástases à distância é baixa, comparativamente ao observado em

medicina humana, pois é comum proceder-se a eutanásia de animais afetados a pedido dos proprietários, interrompendo-se a evolução da doença (Oliveira Filho, 2010). Foram observadas metástases em 50–90% dos felinos afetados por carcinoma mamário (Giménez et al., 2010). Por ocasião da eutanásia ou morte natural, 80% das gatas demonstram metástases em um ou mais órgãos durante a necropsia (Ferreira & Amorim, 2003). Para o estudo em discussão, a menor porcentagem de fêmeas felinas acometidas por doença metastática (em relação aos dados da literatura) ocorreu possivelmente devido à reduzida quantidade de necropsias executadas, em virtude da

frequente relutância e desinteresse dos proprietários das gatas ao procedimento.

O médico veterinário possui papel fundamental na educação e conscientização do proprietário a respeito da importância da necropsia, evitando que o mesmo a considere uma técnica desnecessária e sem aplicação. No caso de donos refratários, é recomendável a sugestão da necropsia cosmética, já que esses normalmente desconhecem tal possibilidade. A necropsia tem grande relevância em todas as espécies animais, porém é ainda mais esclarecedora no gato doméstico, em razão do seu comportamento natural de relutar em demonstrar claramente dor ou doença e assim, obscurecendo a real gravidade da enfermidade (Cassiano et al., 2011).

De acordo com o grau crescente de malignidade, os tumores mamários felinos são classificados em grau I (bem diferenciado), grau II (moderadamente diferenciado) ou grau III (pouco diferenciado). Nesse sentido, a avaliação histológica do grau de diferenciação morfológica fornece informação prognóstica útil (Filgueira & Reche-Júnior, 2012). Logo, a capacidade de disseminação à distância das neoplasias do estudo em questão poderia ser explicada pelo fato de que grande parte destas encontrou-se enquadrada nos graus de maior potencial de malignidade. Todavia, carcinomas mamários histologicamente bem diferenciados não devem ser subestimados em relação à metastatização.

Verificou-se que ao associar a classificação descritiva e graduação microscópica dos carcinomas mamários felinos, um elevado percentual das formas tubulares, papilares e sólidas oscilou entre moderadamente diferenciado ou indiferenciado (Spader, 2009). Tais padrões morfológicos correlacionam-se com metástases em sítios regionais ao tumor primário ou à distância (Togni et al., 2013). Assim, as citações acima legitimaram a habilidade de propagação dos tipos histológicos detectados.

Em gatas, as estruturas mais frequentemente envolvidas com lesões secundárias aos carcinomas mamários, conforme vários autores são os linfonodos satélites (52 a 83%), pulmões (77 a 83%), fígado (24 a 25%) e pleura (22 a 42%), podendo ocorrer acompanhamento ou não de efusão pleural (Ferreira & Amorim, 2003; Filgueira & Araújo, 2006; Magalhães et al., 2009; Giménez et al., 2010; Togni et al., 2013; Buendia et al., 2014). Na presente pesquisa, estas estruturas também corresponderam aos locais de maior frequência para o aparecimento de invasão metastática dos carcinomas mamários. Diferentemente da espécie canina, as metástases pulmonares em felinos têm

menor probabilidade de formarem nódulos discretos, podendo ser mais difusas ou intersticiais. A alteração no tecido pulmonar ocorre com igual frequência em gatas com carcinoma nas glândulas mamárias craniais ou caudais (Ogilvie & Moore, 2001; Crystal, 2009). O envolvimento pulmonar e torácico (em virtude de uma carcinomatose e efusão pleural) causa uma insuficiência respiratória onde a metástase em pulmão é a principal causa da morte nestes casos (Ferreira & Amorim, 2003). No trabalho em questão, grande parte das estruturas torácicas estava comprometida por tumores metastáticos durante o exame necroscópico.

O coração, diafragma, peritônio, omento, pâncreas, rins, glândulas adrenais, baço, ovários, útero, ossos, músculos esqueléticos, encéfalo e olhos podem ser infiltrados por metástases embora com reduzida frequência (Johnston et al., 2001; Ogilvie & Moore, 2001; Ferreira & Amorim, 2003; Spader, 2009; Togni et al., 2013). Nos animais analisados, a maioria destas regiões também exibiu um menor número de lesões metastáticas durante a necropsia, fazendo-se exceção para o tecido cardíaco. Descreveu-se que em 46% das situações, ocorre disseminação para múltiplos órgãos (Togni et al., 2013). Todavia esse dado encontrou-se inferior ao valor observado no presente estudo. Tal discordância poderia ser justificada provavelmente por um maior potencial de malignidade para os carcinomas mamários das fêmeas felinas em discussão.

Uma vez no interior da circulação, as células tumorais tendem a agregar-se, formando êmbolos. Estes se tornam vulneráveis à destruição por uma variedade de mecanismos, incluindo o estresse mecânico de cisalhamento, a apoptose estimulada pela perda de adesão e a resposta imunológica inata e adaptativa. Entretanto, a coesão heterotípica entre as células tumorais e os elementos sanguíneos (principalmente as plaquetas), pode aumentar a sobrevivência e a capacidade de implantação das células neoplásicas (Kumar et al., 2010). Todavia, a metástase é ineficiente devido à complexidade de seu processo e a heterogeneidade celular. O número de células malignas que conseguem penetrar em um vaso é muito maior do que o número daquelas que origina metástases, uma vez que há destruição da imensa maioria das células circulantes. A sobrevivência destas no sistema vascular é um elemento importante no aparecimento das lesões metastáticas (McGavin & Zachary, 2009). Pelo fato da conexão dos vasos linfáticos com o sistema vascular sanguíneo, a distinção entre a disseminação linfática e hematogênica é um tanto artificial. Os tumores invadem mais frequentemente as veias do que as artérias, pois as túnicas arteriais são espessas e assim dificultam a infiltração. As células neoplásicas podem atingir a veia cava e se

alojarem nos pulmões ou penetram pelo sistema porta e alcançam o fígado (McGavin & Zachary, 2009). Estes mecanismos explicam o modo de condução primário de células neoplásicas da mama para as estruturas avaliadas no estudo em discussão.

No novo sítio, as células tumorais devem proliferar, desenvolver um suprimento vascular e evadir as defesas do hospedeiro. A região em que as células neoplásicas deixam os vasos para formar depósitos secundários está relacionada, em parte, com a localização anatômica do tumor de origem, com a maioria das metástases ocorrendo no primeiro leito capilar disponível. Contudo, a via natural de drenagem não explica totalmente a distribuição das metástases, existindo a possibilidade de tropismo por órgãos específicos (Kumar et al., 2010). Tal situação pode ser justificada por alguns mecanismos, como a presença de moléculas de adesão nas células tumorais cujos ligantes são observados preferencialmente no endotélio do órgão-alvo ou a expressão celular para receptores de quimiocina, que corresponde a uma proteína quimioatrativa predominante em tecidos para os quais alguns tumores metastatizam comumente (Kumar et al., 2010). Hipoteticamente, a citação acima poderia elucidar um tropismo positivo dos carcinomas mamários em questão em direção as estruturas da cavidade torácica e fígado, pois os maiores valores de lesões metastáticas foram encontrados em tais regiões.

Em virtude do padrão metastático verificado nos carcinomas mamários dos animais do presente estudo, torna-se indispensável à realização de diagnóstico de imagem ao abordar um paciente felino portador de tal neoplasia. Devem ser obtidas radiografias torácicas, incluindo as posições laterais (esquerda e direita) e ventrodorsal, para identificar potenciais metástases, em associação a ultrassonografia do abdômen, direcionadas para a detecção de possíveis metástases hepáticas, esplênicas ou renais, além do envolvimento dos gânglios linfáticos intra-abdominais (Giménez et al., 2010).

## CONCLUSÕES

O carcinoma mamário felino demonstra uma ampla distribuição de distúrbios secundários para distintos órgãos e estruturas corpóreas. A adoção do exame necroscópico, suplementado pela análise histopatológica, desponta-se como fundamental para a completa compreensão da doença metastática e obtenção da causa definitiva do óbito. As informações adquiridas no momento *post mortem* contribuem para uma melhor abordagem *in vivo* de gatas portadoras de tumores malignos da glândula mamária e ainda podem ser utilizadas como referência comportamental para a espécie humana.

## REFERÊNCIAS

- Borrego, J. F., Cartagena, J. C., Engel, J. 2009. Treatment of feline mammary tumours using chemotherapy, surgery, and a COX-2 inhibitor drug (meloxicam): a retrospective study of 23 cases (2002-2007). *Veterinary and Comparative Oncology*, 7(4): 213-221.
- Buendia, A. J., Peñafiel-Verdu, C., Navarro, J. A., Vilafranca, M., Sanchez, J. 2014. N-cadherin expression in feline mammary tumors is associated with a reduced e-cadherin expression and the presence of regional metastasis. *Veterinary Pathology*, 51(4): 755-758.
- Cassiano, F. C., Siqueira, A., Maiorka, P. C. 2011. Protocolo de necropsia em gatos: importância, particularidades e fatores de predisposição das principais doenças. *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 9(30): 515-520.
- Crystal, M. A. 2009. Neoplasia da glândula mamária. In: Norsworthy, G. D., Crystal, M. A., Grace, S. F., Tilley, L. P. *O paciente felino*. 3.ed. Barueri: Manole, p. 191-192.
- Elston, C. W., Ellis, I. O. 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5): 403-410.
- Ferreira, A. M. R., Amorim, F. V. 2003. Neoplasia mamária. In: Souza, H. J. M. *Coletâneas em medicina e cirurgia felina*. Rio de Janeiro: L.F. Livros de Veterinária, p. 327-337.
- Filgueira, K. D. 2011. *Características epidemiológicas, clínicas-patológicas e terapêuticas das neoforções mamárias de gatas domésticas atendidas no HOVET/UFERSA no período de 2004 a 2009*. 103f. Monografia (Especialização em Clínica Médica de Pequenos Animais)- Pró-Reitora de Pesquisa e Pós-graduação, Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró-RN.
- Filgueira, K. D., Araújo, N. K. S. 2006. Adenocarcinoma mamário metastático em felino doméstico: relato de um caso. *Ciência Animal*, 16(2): 95-99.
- Filgueira, K. D., Reche-Júnior, A. 2012. Neoforções da glândula mamária felina - parte I: neoplasias malignas e benignas. *Medvep - Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação*, 10(33): 244-255.
- Giménez, F., Hecht, S., Craig, L. E., Legrende, A. M. 2010. Early detection, aggressive therapy: optimizing the management of feline mammary masses. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(3): 214-224.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5): 646-674.
- Johnston, S. D., Kustritz, M. V. R., Olson, P. N. S. 2001. *Canine and feline theriogenology*. Philadelphia: W.B. Saunders. 592p.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., Aster, J. C. 2010. *Robbins & Cotran - Patologia: bases patológicas das doenças*. 8.ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 1480p.
- Magalhães, M., Oliveira, F. S., Hataka, A., Costa, F. V. A. 2009. Neoplasmas mamários em gatas - revisão de literatura. *Clínica Veterinária*, 14(79): 48-52.
- McGavin, M. D., Zachary, J. F. 2009. *Bases da patologia em veterinária*. Rio de Janeiro: Elsevier. 1476p.
- Misdorp, W. 2002. Tumors of the mammary gland. In: Meuten, D. J. *Tumors in domestic animals*. 4.ed. Iowa: Iowa State Press, p.575-606.
- Ogilvie, G. K., Moore, A. S. 2001. *Feline oncology*. Trenton: Veterinary Learning Systems. 503p.

Oliveira Filho, J. C. 2010. *Estudo retrospectivo de 1.647 tumores mamários em cães*. 69f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

Seixas, F., Palmeira, C., Pires, M. A., Bento, M. J., Lopes, C. 2011. Grade is an independent prognostic factor for feline mammary carcinomas: a clinicopathological and survival analysis. *Veterinary Journal*, 187(1): 65-71.

Spader, M. B. 2009. *Estudo epidemiológico, classificação histológica e fatores prognósticos pela técnica de quantificação das AgNORs em tumores mamários felinos*. 58f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Veterinária, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS.

Togni, M., Masuda, E. K., Kommers, G. D., Figuera, R. A., Irigoyen, L. F. 2013. Estudo retrospectivo de 207 casos de tumores mamários em gatas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(3): 353-358.

Travassos, F. A. G. S. 2006. *Lesões mamárias felinas – contributo para a sua caracterização biopatológica*. 251f. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Departamento de Ciências Veterinárias, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real-Trás-os-Montes e Alto Douro.

Zappulli, V., De Zan, G., Cardazzo, B., Bargelloni, L., Castagnaro, M. 2005. Feline mammary tumours in comparative oncology. *Journal of Dairy Research*, 72(1): 98-106.