

## Tratamento quimioterápico das neoplasias mamárias em cadelas e gatas

### *Chemotherapeutic treatment of mammary neoplasms in female dogs and cats*

Juliana Vieira Cirillo\*

#### Resumo

A neoplasia mamária é um tumor freqüentemente observado na rotina da clínica veterinária. A ocorrência desta neoplasia está relacionada principalmente a fatores hormonais. O diagnóstico desta enfermidade é confirmado por biópsia excisional e exame histopatológico. Exame físico e radiografias torácicas devem ser realizados para pesquisa de metástase. Os tumores mamários devem ser avaliados quanto ao seu diâmetro, envolvimento de linfonodos regionais e presença de metástase. O tratamento de eleição é a excisão cirúrgica do tumor. A quimioterapia é um tratamento adjuvante, cuja finalidade é evitar recidivas locais e metástases, prolongando desta forma, a sobrevida do paciente. Para a escolha da droga quimioterápica, deve-se considerar: classificação histopatológica do tumor, classificação de acordo com o sistema TNM (tumor-nódulo-metástase), estado geral do animal e os efeitos colaterais que podem decorrer da aplicação dos fármacos, como mielossupressão e toxicidade gastrointestinal. Os principais quimioterápicos antineoplásicos empregados no tratamento das neoplasias mamárias são a doxorubicina, a ciclofosfamida e o 5-Fluorouracil.

Palavras-chave: Neoplasias mamárias animais/quimioterapia; Quimioterapia

#### Abstract

*Mammary gland tumors are often observed in the practice of veterinary clinics. The occurrence of this tumor is specially related to hormonal factors. The diagnosis is confirmed by excisional biopsy and histopathologic evaluation. Physical examination and chest radiographs should be taken to evaluate possible metastasis. Mammary gland tumors must be evaluated for tumor size, regional lymph nodes involvement and presence of metastasis. The treatment of choice is surgical excision of the tumor. Chemotherapy is an adjuvant treatment, whose goal is to avoid local recurrence and metastasis, extending this way, the patient's survival. To choose the chemotherapy drug, it must consider: tumor histopathologic classification, classification according to the TNM system (tumor-node-metastasis), animal's general health and the side effects that can occur from the use of the drugs, like myelosuppression and gastrointestinal toxicity. The prime chemotherapy drugs used in the treatment of mammary gland tumors are doxorubicin, cyclophosphamide and 5-fluorouracil.*

*Key words: Mammary neoplasms, animal/drug therapy; Drug therapy*

#### Introdução

A neoplasia da glândula mamária é o tumor mais comum em cadelas e o terceiro mais freqüente em gatas, ambas não castradas. Acomete geralmente animais entre 7 e 12 anos de idade. A incidência de tumores malignos ultrapassa os 50% nas cadelas, e nas gatas, aproxima-se de 90%. O adenocarcinoma mamário é o tumor maligno de maior ocorrência, e o fibroadenoma é o mais freqüente entre os benignos. As glândulas inguinais são as mais freqüentemente acometidas<sup>4,17</sup>.

Sua etiologia parece ser variada, mas é dependente, em grande parte, de hormônios. Nas cadelas, 50% a 80% dos tumores mamários malignos epiteliais expressam receptores de estrógeno, e 44% receptores de estrógeno e progesterona. Por esta razão recomenda-se a ovariectomia (OSH) antes do primeiro cio, visto que quanto mais precocemente for realizada a castração do animal, menor será o risco de desenvolvimento da neo-

plasia. Assim como no câncer de mama em humanos, alterações genéticas moleculares foram observadas em animais, como a superexpressão e mutação do gene *p53* e superexpressão do gene *c-erbB2*<sup>7,16</sup>.

O exame físico do animal é importante para avaliar a presença de metástase, que ocorre geralmente para os linfonodos regionais e pulmões. O diagnóstico desta enfermidade é confirmado por biópsia excisional e exame histopatológico. Atualmente, a imunohistoquímica pode ser utilizada também para o diagnóstico de algumas neoplasias, incluindo as neoplasias mamárias<sup>13,16</sup>.

Os tumores mamários malignos podem ser classificados em Graus I, II ou III de acordo com o grau de diferenciação celular e nuclear, e número de mitoses. Utilizando-se o sistema TNM, são classificados em estágios de I a V de acordo com o diâmetro do tumor, envolvimento de linfonodos regionais e presença de metástase<sup>16</sup>.

O tratamento de eleição das neoplasias mamárias é a excisão cirúrgica da formação. As opções cirúrgicas

\* Médica Veterinária do Departamento de Cirurgia do Hospital Veterinário da Universidade Paulista (UNIP) São José dos Campos e do Serviço de Oncologia Veterinária – Provet. E-mail: oncoprovet@live.com, julianitavet@hotmail.com

são: nodulectomia, mamectomia, mastectomia em bloco e mastectomia total uni ou bilateral. A escolha da técnica dependerá do número de mamas acometidas, tamanho e localização da formação, fixação a tecidos adjacentes e estado geral do animal. A remoção dos linfonodos regionais deverá ser realizada de acordo com a localização da(s) glândula(s) acometida(s). Apesar da OSH não exercer um efeito protetor contra o aparecimento das neoplasias mamárias após os 2 anos e meio de idade, estudos recentes revelaram que cadelas castradas concomitantemente à excisão tumoral, apresentaram sobrevida significativamente maior do que aquelas tratadas somente com a excisão da formação<sup>6,10,17</sup>.

## Revisão da literatura

A quimioterapia é indicada no tratamento de doença sistêmica ou metastática. Deve ser aplicada às neoplasias mamárias como uma terapia adjuvante, que associada à cirurgia, tem por objetivo tentar obter a cura do animal. A quimioterapia antineoplásica visa evitar uma recidiva local, o aparecimento de metástases e eliminar qualquer célula neoplásica residual que possa existir após a excisão cirúrgica do tumor<sup>3,15</sup>.

Os principais protocolos utilizados associam duas ou três drogas, sendo que a escolha destas deve basear-se em critérios clínicos e/ou histológicos. Histologicamente, a quimioterapia é indicada para cadelas com tumores muito indiferenciados (adenocarcinomas de Grau II ou III, carcinomas ou sarcomas indiferenciados) e na presença de êmbolos vasculares. Nas gatas, devido ao comportamento mais agressivo e ao alto potencial metastático nas neoplasias mamárias, a quimioterapia deve sempre ser utilizada. Clinicamente, a quimioterapia pode ser empregada quando já há metástase para os linfonodos regionais, ou nos pulmões ou em outros locais, mas nestes casos, a quimioterapia é apenas paliativa, porém, não é inútil, pois a qualidade de vida pode melhorar, e em alguns casos, as metástases podem regredir. Já no carcinoma inflamatório, tumor mamário de pior prognóstico, ou em extensão metastática na pele, os resultados da quimioterapia não são satisfatórios, com fracasso terapêutico quase total. Deve-se considerar a idade do animal, assim como o seu estado geral, na escolha da(s) droga(s) quimioterápica(s) mais apropriada de acordo com o diagnóstico histopatológico do tumor<sup>4</sup>.

Os quimioterápicos têm como alvo células em intensa atividade proliferativa, inclusive células normais que estão em constante mitose, como o epitélio das vilosidades intestinais, células da medula óssea e epitélio dos folículos pilosos. Por este motivo, mielossupressão, sinais gastrointestinais e alopecia são as toxicidades mais comumente encontradas na prática<sup>11</sup>.

As drogas quimioterápicas de escolha para o tratamento das neoplasias mamárias são a doxorubicina, a ciclofosfamida e o 5-Fluorouracil (este último apenas para cães)<sup>16</sup>.

A ciclofosfamida é um agente alquilante, utilizada na dose de 50 a 250mg/m<sup>2</sup>, administrada por via oral ou in-

travenosa. Seu principal efeito colateral, além da mielossupressão, é a cistite hemorrágica estéril, provocada pela formação de um metabólito ativo da ciclofosfamida após sua ativação enzimática no fígado<sup>2,15</sup>.

A doxorubicina é um antibiótico antitumoral, utilizada na dose de 30 mg/m<sup>2</sup>, sendo administrada estritamente por via intravenosa, por ser um agente vesicante. Seu principal efeito colateral é a toxicidade cardíaca em cães, que aparece a partir de uma dose cumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup>. Em gatos, observa-se geralmente nefrotoxicidade<sup>4,14</sup>.

O 5-Fluorouracil é um antimetabólito utilizado na dose de 150 mg/m<sup>2</sup>, por via intravenosa. Esta droga é totalmente contra-indicada para a espécie felina, em virtude de neurotoxicidade que leva o animal à óbito, mesmo em doses pequenas<sup>15</sup>.

Outras drogas menos utilizadas são a vincristina, que pode ser associada à doxorubicina e à ciclofosfamida; mitoxantrona, em substituição à doxorubicina em virtude da cardiotoxicidade desta; metotrexato, podendo ser associado à ciclofosfamida e ao 5-Fluorouracil; e actinomicina-D. O paclitaxel e o tamoxifeno são fármacos utilizados com sucesso no tratamento do câncer de mama em humanos, mas em cães não obteve-se um resultado satisfatório devido à alta incidência de efeitos colaterais, como reações alérgicas e efeitos estrogênicos adversos, respectivamente. O piroxicam, um antiinflamatório não esteroide, pode desempenhar também efeitos terapêuticos no adenocarcinoma mamário, apesar de este agente não ser amplamente utilizado. Os principais protocolos utilizados no tratamento das neoplasias mamárias são doxorubicina juntamente com ciclofosfamida, 5-Fluorouracil juntamente com ciclofosfamida, e a associação de doxorubicina com ciclofosfamida e 5-Fluorouracil<sup>1,3,5,8-9,11-12</sup>.

Protocolo AC – Doxorubicina e Ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> VO)

Utilizado em cães com adenocarcinoma de Grau II e em gatos.

Dia 1 – doxorubicina e ciclofosfamida (cães)

Dias 2 a 5 – ciclofosfamida (cães)

Dias 2 a 6 – ciclofosfamida (gatos)

Dia 22 – repetir o ciclo, a cada 3 semanas, num total de 4 a 6 ciclos para cães e até 8 ciclos para gatos.

Protocolo FC – 5-Fluorouracil e Ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> IV)

Utilizado somente para cães, com adenocarcinoma de Grau I.

Semana 1 – 5-Fluorouracil e ciclofosfamida

Semanas 2, 3 e 4 – repetir o ciclo acima

Protocolo FAC – 5-Fluorouracil, Doxorubicina e Ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> IV)

Utilizado somente para cães, com adenocarcinoma de Grau II ou III.

Dia 1 – 5-Fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida

Dia 15 – ciclofosfamida

Dia 21 – repetir o ciclo acima, a cada 3 semanas, num total de 4 a 6 ciclos.

## Discussão

A despeito da sua alta taxa de ocorrência, as neoplasias mamárias representam grande desafio para o médico veterinário, visto que o mesmo deverá optar pela melhor conduta terapêutica. Nenhum grande estudo foi realizado para avaliar a eficácia da quimioterapia adjuvante em cães e gatos portadores de neoplasias mamárias. O que existe na literatura são vários relatos de casos e dados extraídos de testes clínicos de fase I, examinando várias drogas. O ponto interessante que aparece ao se revisar a experiência com oncologia humana é que, à medida que a tendência direcionou-se aos protocolos de poliquimioterapia, as taxas de resposta aumentaram, mas quando se comparam as taxas de sobrevivência com o câncer avançado, as taxas se mantiveram mais ou menos

as mesmas. Em Medicina Veterinária, deve-se esperar até que testes clínicos em grande escala possam fornecer mais informação e elucidar qual é a melhor maneira de tratar o câncer de mama avançado.

## Conclusão

O emprego de drogas quimioterápicas associadas para o tratamento dos tumores de mama, pode proporcionar uma resposta efetiva, diminuindo a incidência de metástases e aumentando a taxa de sobrevivência do animal. Os agentes antineoplásicos que mostraram-se mais eficientes foram a ciclofosfamida e a doxorrubicina, sendo que esta última mostrou elevar as taxas de resposta quando utilizada em associação com diversas drogas.

## Referências

1. Chun R, Garrett L, MacEwen EG. Cancer chemotherapy. *In: Withrow SJ, MacEwen EG, editors. Small animal clinical oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.97-113.*
2. Dagli MLZ. Agentes antineoplásicos. *In: Spinosa HS, Gorniak SL, Bernardi MM. Farmacologia aplicada a medicina veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.581-94.*
3. Delprat C, Lanore D. Quimioterapia anticancerígena. São Paulo: Roca; 2004. p.53-170.
4. Doliger S. Chimiothérapie anticancéreuse. *In: Doliger S. Vade-mecum de cancérologie vétérinaire. Paris: Med'Com; 2003. p.25-89.*
5. Gargi DB, Pathangey LB, Tinder TL, LaGioia M, Gendler SJ, Mukherjee P. Cyclooxygenase-2 inhibitor induces apoptosis in breast cancer cells in an *in vivo* model of spontaneous metastatic breast cancer. *Mol Cancer Res. 2004;2(11):632-42.*
6. Loar AS. Tumores do sistema genital e glândulas mamárias. *In: Ettinger SJ, Feldman EC. Tratado de medicina interna veterinária. São Paulo: Manole; 1997. p.2348-51.*
7. Millanta F, Calandrella M, Citi S, Della Santa D, Poli A. Overexpression of HER-2 in feline invasive mammary carcinomas: an immunohistochemical survey and evaluation of its prognostic potential. *Vet Pathol. 2005;42(1):30-4.*
8. Mohammed SI, Khan KNM, Sellers RS, Hayek MG, DeNicola DB, Wu L *et al.* Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2004;70(5):479-83.*
9. Morris JS, Dobson JM, Bostock DE. Use of tamoxifen in the control of canine mammary neoplasia. *Vet Rec. 1993;133(22):539-42.*
10. Moulton JE. Mammary glands. *In: Moulton JE. Tumors in domestic animals. 3<sup>rd</sup> ed. Califórnia: University of California Press; 1990. p.539-49.*
11. Nelson RW, Couto CG. Distúrbios da glândula mamária. *In: Nelson RW, Couto CG. Medicina interna de pequenos animais. 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.686-908.*
12. Poirier VJ, Hershey AE, Burgess KE, Phillips B, Turek MM, T Forrest LJ, *et al.* Efficacy and toxicity of paclitaxel (taxol) for the treatment of canine malignant tumors. *J Vet Intern Med. 2004;18(2):219-22.*
13. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Neoplasias. *In: Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Schoen FJ. Patologia estrutural e funcional. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p.214-26.*
14. Rodaski S, De Nardi AB. Quimioterapia antineoplásica em cães e gatos. Curitiba: Maio; 2004. p.21-195.
15. Rosenthal RC. Segredos em oncologia veterinária. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.99-199.
16. Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2003;33(3):573-96.*
17. Withrow SJ, MacEwen EG. Tumors of the mammary gland. *In: Withrow SJ, MacEwen EG, editors. Small animal clinical oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2001. p.356-72.*

Recebido em 19/9/2006

Aceito em 28/11/2006