



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE AGRONOMIA E MEDICINA VETERINÁRIA

OSTEOSARCOMA MAMÁRIO CANINO: CINCO CASOS (2005-2020)

Nome: Jeanne Cristina Paolini Pinho

Orientador(a): Profa. Paula Diniz Galera PhD

BRASÍLIA - DF
FEV/2023



JEANNE CRISTINA PAOLINI PINHO

OSTEOSARCOMA MAMÁRIO CANINO: CINCO CASOS (2005-2020)

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao programa de pós graduação na modalidade de residência *lato sensu* em Área Profissional em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, junto à Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília.

Orientador(a): Profa. Paula Diniz Galera PhD

BRASÍLIA - DF
FEV/2023

OSTEOSARCOMA MAMÁRIO CANINO: CINCO CASOS (2005-2020)
CANINE MAMMARY OSTEOSARCOMA: FIVE CASES (2005-2020)

RESUMO

Objetiva-se com este trabalho analisar e comparar os dados epidemiológicos e a frequência do número de casos de osteossarcoma esquelético e extra esquelético e identificar quais órgãos foram acometidos nos casos de osteossarcoma extra esquelético. O osteossarcoma de uma forma ampla é classificado em: osteossarcoma esquelético e osteossarcoma extra esquelético, este último é um tipo muito raro de tumor e pode acometer vários órgãos e tecidos moles, sendo um deles a glândula mamária. Geralmente são muito agressivos, além disso metastatizam facilmente, o pulmão é o órgão mais acometido. No momento do diagnóstico todos os casos de osteossarcoma extra esquelético passaram por estadiamento tumoral e em nenhum caso havia indício de metástase, assim foi indicado tratamento cirúrgico para todos os pacientes. Durante o período do estudo, 1.112 amostras de tumores mamários foram enviadas para o Setor de Patologia do Hospital Veterinário Universitário entre os anos de 2005 e 2020. Dentre os casos diagnosticados como osteossarcoma (25), 20 (80%) foram classificados como esqueléticos e cinco casos (20%) extra esqueléticos, sendo que todos os casos de osteossarcoma extra esqueléticos se encontravam em tecido de glândula mamária. Após excisão cirúrgica todos os tumores foram enviados para o Laboratório de Patologia Veterinária para confirmar os casos de osteossarcoma mamário. Infelizmente, a biologia deste tipo de tumor ainda não é muito bem conhecida, por ser um tumor bastante raro, o que limita as possibilidades de estudo e sua caracterização precisa.

Palavras chave: glândula mamária; metástase; sarcoma; tumor

ABSTRACT

The objective of this paper is to analyse and compare the epidemiological data and the frequency of number of skeletal and extra-skeletal osteosarcoma cases and identify which organs were affected in extra-skeletal osteosarcoma cases. The osteosarcoma is broadly classified in: skeletal osteosarcoma and extra-skeletal osteosarcoma, the latter being a quite rare tumor and capable of affecting various organs and soft tissues, one of them being the mammary gland. Usually they are very aggressive, furthermore metastasize easily, the lung is the most affected organ. At the moment of the diagnosis, all of the extra-skeletal osteosarcoma cases went through a tumor staging and in none of the cases there were evidence of metastasis, therefore it was indicated

surgical treatment to all of the patients. During this studying period, 1.112 mammary tumor samples were sent to the Pathology Sector of University Veterinary Hospital between the years of 2005 and 2020. Among the diagnosed cases of osteosarcoma (25), 20 (80%) were classified as skeletal and five cases (20%) extra-skeletal, given that all of the cases of extra-skeletal osteosarcoma were found in mammary gland tissue. After surgical excision, all of the tumors were sent to the Veterinary Pathology Laboratory to confirm the cases of mammary osteosarcoma. Unfortunately, the biology of this type of tumor is not very familiar, for being a quite rare type of tumor, which limits the possibilities of studies and your accurate characterization.

Keywords: mammary gland; metastasis; sarcoma; tumor

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias compreendem o câncer mais diagnosticado no mundo, configurando a segunda maior causa de mortalidade nas mulheres. Estes também são os tumores que mais acometem as cadelas, representando cerca de 50 a 70% de todas as neoplasias na espécie, e o terceiro tumor mais diagnosticado na espécie felina. A maioria destes tumores são malignos, e caso o diagnóstico e tratamento não sejam rápidos, podem repercutir em altas taxas de mortalidade em cadelas, cerca de três vezes maior que nas mulheres. Este cenário justifica o crescente investimento em pesquisa no assunto dentro da Medicina Veterinária (Daleck & De Nardi 2016).

Embora a ovariário-histerectomia (OH) precoce em cadelas e gatas seja considerada profilática no desenvolvimento do câncer de mama, no Brasil a prática não é amplamente difundida. Estima-se que em nosso país a incidência de tumores malignos na espécie canina supere 70%, estimativa superior à reportada nos Estados Unidos da América (EUA) e China, com incidência estimada de 50% e 46,71% respectivamente (Daleck & De Nardi 2016; Zheng *et al* 2022).

O tumor de mama canino é uma doença multifatorial, envolvendo fatores epidemiológicos, clínicos e histológicos. Fêmeas entre 7 e 12 anos, e as raças Poodle, Dachshund, Yorkshire Terrier, Cocker Spaniel, Pastor Alemão, Boxer, Fox Terrier e sem raça definida (SRD) apresentam maior predisposição (Dias *et al* 2016; Daleck & De Nardi 2016; Zheng *et al* 2022).

Já o osteossarcoma compreende 85% dentre os tumores ósseos primários em cães (Johnson & Kim, 2013). É uma neoplasia maligna e altamente agressiva e de ocorrência natural. Apesar das possíveis combinações de tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterapia, na maioria das vezes é fatal e menos de 20% dos cães sobrevivem por mais de dois anos após o diagnóstico. Além disso, apresenta alto potencial metastático e no momento do diagnóstico, estima-se que 80% - 90% dos animais já possuam micrometástases nos pulmões, órgão com maior frequência de metástase, ou ainda nos ossos, fígado, baço e linfonodos (Wilk & Zabielska-Koczywjas, 2021).

O osteossarcoma extra esquelético é um tumor mesenquimal maligno raro, caracterizado por produção de osteóide sem envolvimento ósseo ou do periósteo. Em cães, o osteossarcoma mamário ocorre principalmente em animais mais velhos e é observado em vários locais, especialmente nas glândulas mamárias. O osteossarcoma da glândula mamária tem comportamento biológico agressivo e comumente apresenta metástase pulmonar no momento do diagnóstico (Kawabata *et al.*, 2006). Dada sua baixa incidência, este estudo reporta a ocorrência de osteossarcoma mamário em sete cadelas, dentro de uma casuística de 15 anos (2005-2020).

MATERIAL E MÉTODOS

Os prontuários médicos foram obtidos junto ao Hospital Veterinário de Pequenos Animais e Laboratório de Patologia Veterinária. Os registros de todas as biópsias e necropsias no período entre janeiro de 2005 e dezembro de 2020 foram digitalizados para identificar todos os casos de tumor mamário canino. Os casos com diagnóstico histopatológico de osteossarcoma foram revisados, juntamente com os prontuários médicos para acessar a elegibilidade. Cães com diagnóstico histopatológico de osteossarcoma mamário sem envolvimento esquelético aparente foram considerados elegíveis.

Informações sobre raça, sexo, idade, sinais clínicos, radiografia de tórax (projeções ventrodorsal e laterolateral bilateral) e ultrassonografia abdominal e pélvica para pesquisa de macrometástases, principalmente pulmonares, exames hematológicos e bioquímicos, tipo de tratamento, acompanhamento do paciente, localização, tamanho e descrição do tumor foram compilados a partir do prontuário médico.

Após a excisão cirúrgica, as amostras foram fixadas em formol a 10%, embebido em parafina, seccionados em 5 µm e corados com hematoxilina e eosina (HE). Todos os casos com diagnóstico histopatológico de osteossarcoma mamário tiveram suas lâminas revisadas e foram classificados de acordo com o sistema de classificação pela Organização Mundial da Saúde - Instituto de Patologia das Forças Armadas (OMS-AFIP) (MISDORP et al, 1999).

RESULTADOS

Durante o período de estudo de 15 anos (2005-2020) foram encaminhados 1.112 amostras de tumores mamários em cadelas para o Laboratório de Patologia Veterinária. Todos os casos foram atendidos no Serviço de Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário Escola. Destes, 203 (18%) compreenderam tumores mamários benignos e 909 (82%), tumores mamários malignos. Dos 25 casos de osteossarcoma atendidos, 20 (80%) eram esqueléticos e cinco (20%), extra esqueléticos. Foram identificados cinco casos de osteossarcoma mamário, que correspondem a 0,45% de todos os tumores mamários caninos e 20% de todos os osteossarcomas, uma vez que todos os osteossarcomas extra esqueléticos estavam localizados em glândula mamária.

Todos os cinco casos de sarcoma mamário identificados tiveram seus laudos histológicos revisados com confirmação de 7 nódulos distintos de osteossarcoma extra esquelético (Tabela 1).

Nenhuma raça esteve sobrerrepresentada. Todos os pacientes eram do sexo feminino e apenas duas cadelas foram castradas antes do diagnóstico. A idade média dos pacientes foi de 10,2 anos (8-12 anos) e o peso corporal médio foi de 15 kg (6,2 a 29,8 kg).

Os locais de identificação do osteossarcoma mamário foram glândula torácica cranial (n = 1), glândula abdominal cranial (n= 2), glândula abdominal caudal (n= 2) e glândula inguinal (n= 2). Todos os sete nódulos foram localizados no lado esquerdo. O tamanho do tumor variou de 0,7 cm a 15,0 cm de diâmetro. Tumores múltiplos na cadeia mamária excisados foram observados em 40% das pacientes.

Osteossarcoma Mamário Canino					
Raça	Idade (anos)	Peso (Kg)	Localização e tamanho	Descrição macroscópica	Descrição microscópica
1. Cocker Spainel	10	16,7	1. Glândula mamária abdominal cranial esquerda, medindo 15,0 x 15,0	1. Nódulo aderido, não ulcerado, firme e arredondado	1. Células ovaladas e envoltas por material amorfo eosinofílico e mineralizada em algumas áreas.
2. SRD	10	29,8	1. Glândula mamária abdominal caudal esquerda, medindo 12,5 x 9,0 x 6,0 cm	1. Nódulo firme, não aderido, não ulcerado e pendular	1. Grande quantidade de tecido conjuntivo fibroso. Células neoplásicas arredondadas a fusiformes, citoplasma eosinofílico, 38 figuras de mitose em 10 campos de maior aumento
3. Pinscher	11	6,2	1. Glândula mamária inguinal esquerda, medindo 1,5 x 1,0 cm; 2. Glândula mamária abdominal caudal esquerda, medindo 7,0 x 4,0 cm	1. Nódulo firme, não aderido, não ulcerado e arredondado; 2. Nódulo firme, não aderido, ulcerado e arredondado	1. Neoformação óssea maligna composta por osteoblastos pleomórficos e formação de osteóide
4. Poodle	8	7,1	1. Glândula mamária inguinal esquerda, medindo 10,0 x 10,0 cm; 2. Glândula mamária torácica cranial esquerda, medindo 0,7 x 0,7 cm	1. Nódulo firme, irregular, aderida e ulcerada; 2. Nódulo não aderido, não ulcerado, firme e irregular	1. Neoplasia maligna óssea formada pela proliferação marcante de osteoblastos atípicos com produção abundante de osteóides
5. Cocker Spainel	12	15	1. Glândula mamária abdominal cranial esquerda, medindo 12,0 x 10,0 cm	1. Nódulo firme, regular, arredondado, não aderido e não ulcerado	1. Células ovóides a fusiformes, estroma escasso de tecido conjuntivo frouxo associado à áreas de formação de osteóides e cartilagem hialina. Quatro figuras de mitose por campo de maior aumento

Tabela 1: Apresentação das cadelas com diagnóstico de osteossarcoma mamário atendidos no Hospital Veterinário Escola, identificando raça, idade, peso, localização e tamanho do tumor, descrição macro e microscópica.

A única queixa relatada pelo tutor foi o aparecimento de massa de tamanho variável de um mês a oito anos previamente ao diagnóstico. A maioria das massas eram firmes à palpação e apresentavam-se circulares ou com forma irregular. A ulceração foi observada em duas das 7 glândulas acometidas. Quatro pacientes apresentaram tumores com crescimento lento por meses a

anos, seguido de crescimento rápido nos últimos sete a 30 dias antes da avaliação clínica. Nenhuma cadela apresentou evidências de macrometástase pulmonar à radiografia torácica previamente à cirurgia.

Um animal foi submetido à mastectomia radical associada à mastectomia regional (animal 5). Quatro pacientes foram submetidas à mastectomia radical unilateral (animais, 1, 2, 3 e 4). O acompanhamento oncológico e tratamento quimioterápico foram recomendados a todas as pacientes, mas este acompanhamento não foi objeto deste estudo. Soube-se que um animal foi eutanasiado dois meses após a cirurgia, observando-se metástases nos pulmões, baço e fígado à necropsia.

Histologicamente os tumores apresentaram células redondas a fusiformes, citoplasma moderadamente eosinofílico, núcleos redondos a fusiformes com cromatina frouxa, um ou mais nucléolos. Produção moderada a intensa de matriz osteóide (material hipereosinofílico amorfo), com algumas áreas de produção de matriz osteóide mineralizada com formação de trabéculas (basofílicas com algumas áreas de produção de matriz osteóide mineralizada com formação de trabéculas (basofílicas materiais) (Figura 1). Alto índice mitótico, 15 a 30 figuras de mitose para 10 campos de grande aumento (400x). Áreas de necrose focalmente extensas ou multifocais com marcado número de células em picnose ou cariólise.

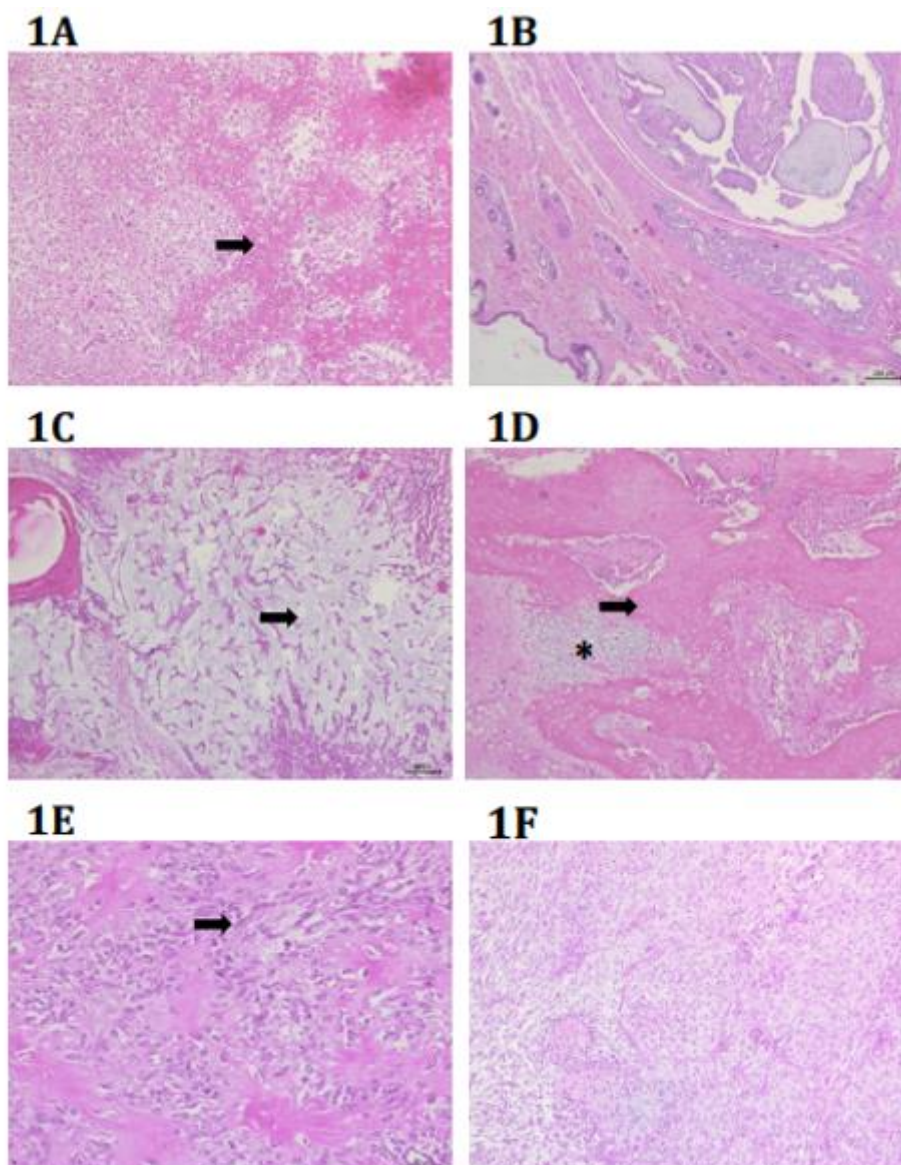


Figura 1. Fotomicrografias de osteossarcoma mamário canino das cinco pacientes. (A) osteossarcoma mamário evidenciando formação de trabéculas ósseas (seta); (B) glândula mamária acometida com formação de osteóide; (C) matriz cartilaginosa em tecido mamário (seta); (D) formação de trabéculas ósseas (seta) e matriz cartilaginosa (asterisco); (E) presença de células fusiformes (seta) e matriz óssea; (F) presença de osteoclastos (matriz óssea).

DISCUSSÃO

Em uma casuística compreendida em 15 anos foram diagnosticados 25 casos de osteossarcoma (esquelético e extra esquelético) canino, evidenciando tratar-se de uma neoplasia maligna e com baixa incidência, coadunando com o reportado em literatura (Timian et al., 2011). O osteossarcoma mamário canino representou menos de 1% (0,45%) de todos os tumores mamários caninos (1.112) no mesmo período, semelhante ao descrito por Langenbach et al., 1998 e Johnson & Kim, 2014.

Considerando-se os osteossarcomas extra esqueléticos, todos os casos compilados neste estudo referiram-se a tumores localizados na glândula mamária., sendo estes valores percentuais mais expressivos do que os relatados anteriormente por Guim et al., 2019, em seu estudo 36 paciente apresentaram osteossarcoma extra esquelético e destes 80% encontravam-se na glândula mamária. Outro estudo realizado por Pawjowski et al., 2011, relatou 169 casos de osteossarcoma extra esquelético durante um período de 10 anos e 64% dos casos estavam localizados também em glândula mamária. No entanto, somente alguns relatos de casos são disponíveis, o que restringe a ampliação de estudos e seu mecanismo preciso.

Quando se avaliou a incidência de osteossarcoma mamário dentre os osteossarcomas (esqueléticos e extra esqueléticos), verificou-se que a apresentação mamária representou 20% dentre estes tumores (n=25), um número mais representativo que referências anteriores a 12,6% (Timian et al., 2004), alertando para o diagnóstico diferencial nas neoplasias mamárias.

Epidemiologicamente, o que se observou é semelhante ao reportado na literatura: animais com idade média de 11 anos no momento do diagnóstico (Patnaik 1990; Langenbach et al., 1998), todos os animais avaliados eram fêmeas (Patnaik, 1990; Kuntz et al., 1998), peso médio foi de 15 kg (Guim te al., 2019) e tumores múltiplos em 40% das cadeias mamárias excisadas. (Langenbach et al., 1998). Não há relatos de predisposição racial significativa no osteossarcoma mamário (Langenbach et al., 1998; Guim et al., 2019). Provavelmente estudos futuros com uma maior casuística da localização mamária, possam esclarecer o envolvimento do fator racial no desenvolvimento da doença.

Embora o osteossarcoma mamário apresente histórico de aparecimento antigo, pode evoluir para um crescimento rápido e repentino (Oliveira et al., 2020), conforme relatado pelos tutores neste estudo, com quatro pacientes demonstraram crescimento lento por meses a anos (um mês a 8 anos), seguindo de crescimento acelerado entre sete e 30 dias prévios a consulta

A origem do osteossarcoma na glândula mamária não está elucidada. No homem há, associação deste tumor a tumores benignos pré-existentes do tecido conjuntivo, como fibroadenoma e papiloma (Kawabata et al., 2006). Na espécie canina não há estudos referentes ao desenvolvimento deste tumor, apenas estudos descritivos de animais já acometidos e em idade avançada (Langenbach et al., 1998; Guim et al., 2019).

Alguns autores questionam a origem dos tumores mesenquimais na glândula mamária, principalmente de origem em cartilagem e tecido ósseo (Sato et al., 2004; Johnson & Kim, 2014). Várias células têm sido sugeridas como as células de origem, incluindo mioepitélio e células-tronco pluripotentes. Essas alternativas também foram consideradas nas pesquisas em humanos

para a origem do câncer de mama, porém são necessários mais estudos que corroboram com estas teorias. Além disso, são neoplasias extremamente raras em humanos e de baixa incidência em cadelas, apenas cerca de 5-8% das neoplasias mamárias na espécie canina (Pawłowski et al., 2011).

Apesar da maioria dos casos relatados de osteossarcoma extra esquelético nas cadelas surgirem na glândula mamária, existem poucos casos descritos na literatura veterinária, este fato gera uma escassez de informações sobre os fatores prognósticos e resultado de tratamento após a cirurgia ou tratamentos adjuvantes (Duffy et al., 2015).

Por se tratar de uma neoplasia rara também em humanos, a literatura defende o uso de terapia multimodal com quimioterapia adjuvante após a excisão cirúrgica dos osteossarcomas extra esqueléticos. Portanto, é extremamente necessário maior número de publicações e relatos na medicina veterinária sobre os osteossarcomas extra esqueléticos, além de auxiliar o Médico Veterinário em fatores prognósticos também pode-se explorar mais opções de terapias adjuvantes após tratamento cirúrgico para elevar a sobrevida do paciente.

CONCLUSÕES

Constatou-se que cerca de 82% das neoplasias mamárias em cadelas são malignas. Os osteossarcomas mamários são o tipo mais comum de osteossarcomas extra esqueléticos, representando a totalidade de casos neste estudo, no entanto, são um tipo incomum de neoplasia mamária. São caracterizadas histologicamente pela produção osteóide nas glândulas mamárias podendo haver formação de trabéculas ósseas e cartilagem. Pode haver envolvimento de mais de uma glândula, neoplasias com mais de 10 centímetros de tamanho e presença de metástases pulmonares foi confirmada em dois casos. De modo geral, o tratamento para o osteossarcoma mamário é semelhante ao de outras neoplasias mamárias, no entanto, o pequeno número de relatos na medicina veterinária e acompanhamento pós-operatório a longo prazo, impossibilita maiores informações a cerca da sobrevida dos pacientes.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não tinham conflito de interesses com relação à sua autoria ou publicação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. DALECK C.R.; DE NARDI A.B. *Oncologia em Cães e Gatos*. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan Ltda, 2016.
2. DUFFY D.; SELMIC L.E.; KENDALL A.R.; POWERS B.E. Outcome following treatment of soft tissue and visceral extraskeletal osteosarcoma in 33 dogs: 2008–2013. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2015
3. GOLDSCHMIDT M.; PEÑA L.; RASOTTO R.; ZAPPULLI V. Classification and Grading of Canine Mammary Tumors. *Veterinary Pathology*. 2011; 48(1): 117-131
4. GUIM T.N., SECCO B.S., LAISSE C.J.M., SCHMITT B., HENKER L.C., VIEIRA C.R., DRIEMEIER D., PAVARINI S.P., SONNE L. Aspectos Epidemiológicos e Patológicos do Osteossarcoma Extra esquelético em Cães. *Ciências Agrárias*. 2019; 40 (6): 3089-3098
5. JOHNSON, C.; KIM, Y. Hepatic Extraskeletal Osteosarcoma with Systemic Metastasis in a Dog. *Korean Journal of Veterinary Reserch*. 2013, 53 (1): 61 - 64.
6. KAWABATA A.; YAMAMOTO K.; LAN N.T.; UCHIDA K.; YAMAGUCHI R.; HAYASHI T.; TATEYAMA S. Establishment and Characterization of a Cell Line, MCO-Y4, Derived from Canine Mammary Gland Osteosarcoma. *Journal of Veterinary Medicine Scienci*. 2006; 10: 1047-1053.
7. KUNTZ C.A.; DERNELL W.S.; POWERS B.E.; WITHROW S. Extraskeletal Osteosarcomas in Dogs: 14 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 1998; 34: 26-30.
8. LANGENBACH A.; ANDERSON M.A.; DAMBACH D.M.; SORENMO K.U.; SHOFER F.D. Extraskeletal Osteosarcoma in Dogs: A Retrospective Study of 169 Cases (1986-1996). *Journal of American Animals Hospital Association*. 1998; 34: 113-120.
9. MISDORP W.; COTCHIN E.; HAMPE J.F.; JABARA A.G.; VON SANDERSLEBE J. Canine Malignant Mammary Tumours: I. Sarcomas. *Veterinary Pathology*. 1971; 8: 99-117.
10. OLIVEIRA L.A.; DIAS M.A.C.; MODESTO T.C.; TEIXEIRA H.C.; BANDARR M.B. Mammary Osteosarcoma with Neoplastic Emboli in Cerebellum. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2020; 48(1): 530.
11. PATNAIK A.K. Canine Extraskeletal Osteosarcoma and Chondrosarcoma a Clinicopathologic Study of 14 Cases. 1990; 27: 46-55
12. PAWŁOWSKI K.M.; MAJEWSKA A.; SZYSZKO K.; DOLKA I.; MOTYL T.; KRÓL M. Gene expression pattern in canine mammary osteosarcoma. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2011; 14: 11-20.
13. SAKTHIKUMAR S.; ELVERS I.; KIM J.; ARENDT M.L.; THOMAS R.; TURNER-MAIER J.; SWOFFORD R.; JOHNSON J.; SCHUMACHER S.E.; ALFOLDI J.; AXELSSON E.; COUTO C.G.; KISSEBERTH W.C.; PETTERSSON M.E.; GETZ G.; MEADOWS J.R.S.; MODIANO J.F.; KIERCZAK M.B.M.; FORSBERG-NILSSON K.; MARINESCU V.D.; LINDBLAD-TOH K. SETD2 Is Recurrently Mutated in Whole-Exome Sequenced Canine Osteosarcoma. *Cancer Research*. 2018; 78: (13).

14. SATO, T.; KOIE, H.; SHIBUYA, H.; SUZUKI, K. Extraskkeletal osteosarcoma in the pericardium of a dog. *The Veterinary Record*. 2004; 155: 780-781.
15. TIMIAN, J.; YOSHIMOTO, S. K.; BRUYETTE, D. S. Extraskkeletal Osteosarcoma of the Heart Presenting as Infective Endocarditis. *Journal of the American Animal Hospital Association*. v. 47, p. 129 - 132, 2011
16. WILK S.S.; ZABIELSKA-KOCZYW K.A. Molecular Mechanisms of Canine Osteosarcoma Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22.
17. ZHENG H.H.; TAO DU C. YU C., ZHANG U.Z., HUANG R.L., TANG X.Y., XIE. Epidemiological Investigation of Canine Mammary Tumors in Mainland China Between 2017 and 2021. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022; 9.