

January 2014

Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino

Celina Gomes da Silva
celinagomes@hotmail.com

Rafael Ricardo Huppés
Universidad Estatal Paulista (UNESP), rafaelhuppés@hotmail.com

Andrigo Barboza de Nardi
UNESP, andrigobarboza@yahoo.com.br

Ricardo Andres Ramirez Uscategui
FCAV-Universidad Estatal Paulista, ramirezuscategui@hotmail.com

Renato Linhares Sampaio
Universidad de Uberaba, relisampa@aol.com

See next page for additional authors

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/mv>

Citación recomendada

Gomes da Silva C, Huppés RR, Barboza de Nardi A, Ramirez Uscategui RA, Linhares Sampaio R, Wiecheteck de Souza F y Maia Faria JL. Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino. Rev Med Vet. 2014;(27): 89-97. doi: <https://doi.org/10.19052/mv.3026>

This Artículo de Investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Revista de Medicina Veterinaria by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino

Autor

Celina Gomes da Silva, Rafael Ricardo Huppel, Andrigo Barboza de Nardi, Ricardo Andres Ramirez Usategui, Renato Linhares Sampaio, Fernando Wiecheteck de Souza, and Joice Lara Maia Faria

Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino

Celina Gomes da Silva¹ / Rafael Ricardo Huppess² / Andriago Barboza de Nardi³ / Ricardo Andres Ramirez Uscategui⁴ / Renato Linhares Sampaio⁵ / Fernando Wiecheteck de Souza⁶ / Joice Lara Maia Faria⁷

Resumen

Con el objetivo de evaluar los aspectos clínicos, edad, raza, presencia de metástasis, protocolo quimioterapéutico, utilización de inhibidores de COX-2 y sobrevida en caninas diagnosticadas con carcinoma inflamatorio, en el Hospital Veterinario de Uberaba (HVU), se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 14 hembras caninas atendidas en el HVU entre julio de 2011 y julio de 2012, con diagnóstico de carcinoma inflamatorio mamario. Las razas acometidas fueron mestizo, poodle, terrier brasileiro, teckel y pastor belga. Edad media: 11,1 años. En 7 animales fueron detectados focos de metástasis a distancia. De ellos 5 pacientes recibieron como único tratamiento inhibidores de COX-2 y apenas 4 recibieron tratamiento quimioterapéutico. El protocolo, constituido por piroxicam, ciclofosfamida, carboplatina y doxorubicina, presentó el mayor tiempo de sobrevida (210 días). En conclusión, el carcinoma inflamatorio es una enfermedad de mal pronóstico, poco tiempo de sobrevida, y ocasiona alteraciones sistémicas que disminuyen la respuesta terapéutica. Aparentemente la modalidad terapéutica más indicada es la asociación de inhibidores de COX-2 y quimioterapéuticos; sin embargo, son necesarios estudios clínicos controlados para evaluar estas sugerencias.

Palabras clave: carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, quimioterapia.

- 1 Médica veterinaria, Universidad de Uberaba, Brasil.
✉ celinagomes@hotmail.com
- 2 Médico veterinario, Universidad Estatal del Centro-Oeste. Especialista en Clínica Médica y Quirúrgica de Pequeños Animales Universidad Federal de Paraná, Brasil. Maestro en Clínica Quirúrgica y Anestesiología en Pequeños Animales, Facultad de Franca-UNIFRAN. Actualmente doctorando del Programa de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal, Brasil.
✉ rafaelhuppess@hotmail.com
- 3 Médico veterinario, Universidad Federal de Paraná (UFPR), Brasil. Especialización en Clínica Quirúrgica y Oncología, Hospital Veterinario de la Universidad Federal de Paraná (UFPR). MSc. en Cirugía Veterinaria, Universidad Estatal Paulista (UNESP), campus de Jaboticabal, Brasil. Entrenamiento en el Centro de Oncología Veterinaria, Universidad Estadual de Michigan, Estados Unidos. PhD en Cirugía Veterinaria, UNESP, campus de Jaboticabal. Profesor de Cirugía en el Departamento de Clínica y Cirugía Veterinaria, UNESP, campus de Jaboticabal.
✉ andrigobarboza@yahoo.com.br

Cómo citar este artículo: Silva CG, Huppess RR, De Nardi AB, Uscategui RAR, Sampaio RL, Souza FW, Faria JLM. Evaluación clínica, epidemiológica y terapéutica en 14 casos de carcinoma inflamatorio mamario canino. Rev Med Vet. 2014;(27):89-97.

Clinical, Epidemiological and Therapeutic Evaluation in 14 Cases of Inflammatory Breast Cancer in Canines

Abstract

With the aim of evaluating clinical aspects, age, breed, presence of metastasis, chemotherapeutic protocol, use of COX-2 inhibitors and survival rate in female dogs diagnosed with inflammatory carcinoma at the Hospital Veterinario de Uberaba (HVU), a retrospective analysis was performed on the medical records of 14 female dogs seen at HVU between July, 2011 and July, 2012 and diagnosed with inflammatory breast cancer. The breeds included were crossbred, poodle, Brazilian terrier, teckel and Belgian shepherd. Average age: 11.1 years. Outbreaks of distant metastasis were detected in 7 animals, out of which 5 patients received COX-2 inhibitors as sole treatment and only 4 received chemotherapeutic treatment. The protocol, constituted by piroxicam, cyclophosphamide, carboplatin and doxorubicin showed the highest survival time (210 days). In conclusion, inflammatory carcinoma is a disease of bad prognosis, short survival time and produces systemic alterations that reduce therapeutic response. Apparently, the most accurate therapeutic form is the association of

4 Médico veterinario, Universidad de La Salle, Colombia. Msc. en Cirugía Veterinaria, Área de Anestesiología Clínica y Experimental, FCAV-Universidad Estatal Paulista. Actualmente doctorando del programa de Cirugía Veterinaria, Área de Anestesiología Clínica y Experimental, FCAV-Universidad Estatal Paulista, campus Jaboticabal, SP, Brasil. Becario del programa PEC-PG CAPES.
✉ ramirezuscategui@hotmail.com

5 Médico veterinario, Universidad Federal de Viçosa, Brasil. Especialista en Cirugía de Pequeños Animales UNESP-Botucatu. Msc. en Cirugía Veterinaria, Universidad Estatal Paulista Júlio de Mesquita Filho. PhD en Medicina Veterinaria, Universidad Estatal Paulista Júlio de Mesquita Filho. Actualmente es profesor titular de la Universidad de Uberaba, Brasil.
✉ relisampa@aol.com

6 Médico veterinario, Universidad Federal de Paraná, MSc. en Medicina Veterinaria de Pequeños Animales, Universidad de Franca. Actualmente es doctorando en Cirugía Veterinaria, Universidad Federal de Santa María, Brasil.
✉ wiechetek@hotmail.com

7 Médica veterinaria, Universidad Federal de Uberlândia. MSc. en Medicina Veterinaria, Universidad Estatal Paulista Júlio de Mesquita Filho. PhD en Medicina Veterinaria en esa misma institución. Actualmente es profesora del Curso de Medicina Veterinaria, Instituto Federal Catarinense, campus Concórdia, Brasil.
✉ jlmfaria@yahoo.com.br

COX-2 inhibitors and chemotherapeutics; however, controlled clinical studies are needed in order to evaluate these suggestions.

Keywords: Carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, cyclooxygenase-2 inhibitors, chemotherapy.

Avaliação clínica, epidemiológica e terapêutica em 14 casos de carcinoma inflamatório mamário canino

Resumo

Com o objetivo de avaliar os aspectos clínicos, idade, raça, presença de metástase, protocolo químico-terapêutico, utilização de inibidores de COX-2 e sobrevida em caninas diagnosticadas com carcinoma inflamatório, no Hospital Veterinário de Uberaba (HVU), se realizou uma análise retrospectiva das histórias clínicas de 14 fêmeas caninas atendidas no HVU entre julho de 2011 e julho de 2012, com diagnóstico de carcinoma inflamatório mamário. As raças acometidas foram SRD, poodle, terrier brasileiro, teckel e pastor belga. Idade média: 11,1 anos. Em 7 animais foram detectados focos de metástase a distância. Deles, 5 pacientes receberam como único tratamento inibidores de COX-2 e apenas 4 receberam tratamento químico-terapêutico. O protocolo, constituído por piroxicam, ciclofosfamida, carboplatina e doxorubicina, apresentou o maior tempo de sobrevida (210 dias). Em conclusão, o carcinoma inflamatório é uma doença de mal prognóstico, pouco tempo de sobrevida, e ocasiona alterações sistêmicas que diminuem a resposta terapêutica. Aparentemente a modalidade terapêutica mais indicada é a associação de inibidores de COX-2 e químicos-terapêuticos; contudo, estudos clínicos controlados são necessários para avaliar estas sugestões.

Palavras chave: carboplatina, ciclofosfamida, doxorubicina, inibidores da ciclooxigenase-2, quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma mamario es un tipo poco frecuente de neoplasia mamaria, de alto grado de malignidad y de crecimiento rápido, que acomete seres humanos, perros y gatos (1,2). Histológicamente se presenta como un carcinoma poco diferenciado, con evidencia de extensa infiltración mononuclear, polimorfonuclear y embolización linfática de la dermis (3). Macroscópicamente la lesión tumoral crece como una placa continua, firme e hiperémica, sin demarcación específica (4).

Con frecuencia los pacientes presentan dolor, eritema, edema y ulceración de la piel de la región mamaria (5). También pueden presentar anorexia, debilidad, pérdida de peso, edema de miembros y claudicación. La presencia de metástasis a distancia es muy común, lo que demuestra la agresividad de esta neoplasia mamaria. Los órganos y los tejidos más comúnmente afectados por lesiones metastásicas son los nódulos linfáticos inguinales e iliacos internos, la parénquima pulmonar, el hígado, el riñón y, con menor frecuencia, los huesos (6).

La presunción diagnóstica se realiza por el histórico de crecimiento tumoral rápido y difuso, además

de los signos clínicos de acometimiento glandular como eritema, dolor y hematomas que indican un proceso inflamatorio grave, así como edema en los miembros (6,7). Conjuntamente a la signología clínica, el método de diagnóstico complementario es el examen citológico del aspirado por aguja fina (PAF) del parénquima mamario para descartar la posibilidad de mastitis u otros procesos inflamatorios. La PAF también puede ser utilizada en los casos de sospecha de metástasis en nódulos linfáticos regionales, lesiones hepáticas o pulmonares con la ayuda de ecografía (6).

Para el diagnóstico definitivo es necesario realizar biopsia incisional y análisis histopatológico. Antes de realizar este procedimiento se recomienda la evaluación radiográfica del tórax (tres incidencias: lateral derecha, izquierda y ventro-dorsal) en búsqueda de metástasis pulmonares, lesiones comunes al momento del diagnóstico de carcinoma inflamatorio (3,6).

A pesar de que la mastectomía es el tratamiento de elección para los tumores mamarios, este procedimiento no está indicado en el carcinoma inflamatorio (3). En estos casos se debe optar por una terapéutica conservadora, el control del dolor, el uso de inhibidores de COX-2, asociados a quimioterapia antineoplásica. Dentro de los inhibidores de COX-2 se encuentran indicados el piroxicam, el carprofeno, el meloxicam y más recientemente el firocoxib (8).

El pronóstico para los pacientes acometidos por esta neoplasia es malo; el tiempo de supervivencia para los animales tratados con fármacos quimioterapéuticos asociados o no a inhibidores de COX-2 es de cuatro a seis meses, y cuando no son tratados, de dos a tres meses (4,6,9-12).

Con este estudio se pretende evaluar los aspectos clínicos, edad, razas, metástasis, protocolos quimioterapéuticos, utilización de inhibidores de COX-2

y la supervivencia en 14 hembras caninas diagnosticadas con carcinoma inflamatorio en el Hospital Veterinario de Uberaba (HVU).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de 14 hembras caninas que fueron atendidas en el Hospital Veterinario de Uberaba, Minas Gerais, Brasil, entre julio de 2011 y julio de 2012, acometidas por tumores mamarios con tendencia a formar placas, edema alrededor de las lesiones, eritema, sensibilidad dolorosa a la palpación, ulceración, secreción purulenta, hipertermia local y aumento de los nódulos linfáticos regionales (inguinales, poplíteos o axilares). En todos los casos, las pacientes se encontraban con edema leve, moderado o intenso de las extremidades. Fue realizada una evaluación clínica general y paraclínica de las pacientes (cuadro hemático, ALT, creatinina, fosfatasa alcalina y parcial de orina), así como examen radiográfico del tórax en búsqueda de metástasis.

El diagnóstico definitivo fue confirmado por medio de biopsia incisional de tres fragmentos de tejido utilizando un *punch*, previa anestesia a los pacientes, en la que se usó acepromazina 0,02 mg/kg IM, morfina 0,3 mg/kg IM y propofol 3 mg/kg IV, en los pacientes sin evidencia de metástasis pulmonar, y tramadol 3 mg/kg asociado con midazolam 0,5 mg/kg IM, junto a un bloqueo loco-regional infiltrativo con lidocaína y bupivacaína, en los pacientes con evidencias de metástasis pulmonar. Como tratamiento posoperatorio inmediato todos los animales recibieron un inhibidor de COX-2 (firocoxib 5 mg/kg cada 24 h, piroxicam 0,5 mg/kg cada 48 h o meloxicam 0,1 mg/kg cada 24 h) y analgesia utilizando tramadol 2 mg/kg cada 8 h.

Una vez colectadas, las muestras de tejido fueron enviadas para análisis histopatológico, y el resultado

en todos los casos fue neoplasia maligna de alto grado, con polimorfismo nuclear, nucleos amplios, vesiculosos y con presencia de carcinomatosis linfática mamaria y cutánea. Estos resultados, sumados a las manifestaciones clínicas, se consideran característicos de carcinoma inflamatorio (3).

Los propietarios de los pacientes diagnosticados con carcinoma inflamatorio eran ampliamente informados respecto a las opciones terapéuticas y al mal pronóstico, así mismo sobre la instauración del tratamiento.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos del estudio retrospectivo fueron analizados mediante estadística descriptiva, en el *software* estadístico MiniTab 15® (Minitab Inc., PA, USA). Se presentan como la media \pm DE y como porcentaje del total de casos analizados.

RESULTADOS

Fueron confirmados 14 animales como portadores de carcinoma inflamatorio en un año de estudio. Los datos recopilados para análisis descriptivo se encuentran resumidos en la tabla 1. La edad media de los pacientes fue de $11,1 \pm 2,5$ años; de estos pacientes, 21,5 % eran menores de 10 años, 50 % tenían entre 10 y 12 años y 28,5 % eran mayores de 12 años. La raza pura más acometida por esta enfermedad fue el poodle en 36 % de los casos. Los animales mestizos tuvieron la mayor prevalencia con 43 % de los casos, y el 21 % restante pertenecía a las razas teckel, pastor belga y terrier brasilero. La mitad de los animales presentó metástasis a distancia durante el estudio (50 %). En 43 % de los animales no fueron confirmadas lesiones a distancia, y en 7 % no fue posible realizar los exámenes pertinentes. La mayoría de estos animales eran reproductivamente intactos y solo el 21,5 % estaban castrados.

Con respecto a la terapéutica, la decisión del protocolo quimioterapéutico fue definida en común acuerdo con el propietario. En los animales que presentaban normalidad en los análisis hematológicos y bioquímicos se ofreció un protocolo quimioterapéutico múltiple asociado a inhibidores de COX-2, y en los animales con comprometimiento hematológico o renal, el fármaco de elección era el fircoxicib. Los propietarios optaron por el tratamiento que más se acomodaba a sus posibilidades y su decisión era basada también en la guía del médico veterinario acerca de los efectos adversos de la terapéutica. De esta forma, el 65 % de los animales recibió algún tipo de tratamiento así: 28,5 % recibieron quimioterapia asociada a inhibidores de COX-2 y 28,5 %, tratamiento exclusivo con inhibidores de COX-2, para un total de 57 % de pacientes tratados con inhibidores de COX-2 (tabla 1).

La tasa de mortalidad en un año de estudio fue de 100 %. Se realizó eutanasia en 28,5 % de los animales por complicaciones sistémicas como insuficiencia renal aguda, anorexia, depresión severa, vómito, fiebre, entre otras manifestaciones clínicas. Murieron 57 % de los pacientes en los primeros 30 días después del diagnóstico, 7,25 % entre 30 y 60 días y 7,25 % con más de 60 días.

DISCUSIÓN

A pesar de que el carcinoma inflamatorio es considerado una enfermedad poco común (3,9), aparentemente su incidencia ha venido en aumento según observaciones realizadas por servicios de oncología veterinaria, incluidos el HVU (7) y los servicios de oncología humana (10). Cabe afirmar que el diagnóstico de esta entidad continúa siendo un desafío para los médicos veterinarios, ya que sus manifestaciones se asemejan con una mastitis clínica (3).

Tabla 1. Resumen de los datos clínicos y terapéuticos de 14 hembras caninas con carcinoma inflamatorio atendidas en el Hospital Veterinario de Uberaba (HVU), durante el periodo de julio de 2011-julio de 2012

Animal	Edad (años)	Raza	Metástasis	Ciclo quimiot.	Días de COX-2	Sobrevida (días)	Castrada
1	11	Pastor belga	Ausente	1CF+CP	30 piroxicam	30	No
2	7	SRD	Presente	N	N	11	No
3	10	SRD	Ausente	3CP+DX	71 meloxicam	53	No
4	8	SRD	Ausente	N	N	5	No
5	7	Poodle	Ausente	N	27 carprofeno	27	Sí
6	13	Terrier brasileiro	Ausente	N	N	15	Sí
7	12	Poodle	Ausente	1CP	22 piroxicam	Eutanasia	No
8	15	Poodle	Presente	N	19 piroxicam	Eutanasia	No
9	15	SRD	Presente	N	N	1	Sí
10	13	Poodle	Presente	5CP+CF+DX	210 piroxicam	210	No
11	12	Poodle	Sin examen	N	16 firocoxib	Eutanasia	No
12	11	SRD	Presente	N	N	28	No
13	10	SRD	Presente	N	100 meloxicam	Eutanasia	No
14	11	Teckel	Presente	N	Firocoxib	23	No

CF = ciclofosfamida 300 mg/m² PO cada 21 días; CP = carboplatino 300 mg/m² IV cada 21 días; DX = doxorubicina 30 mg/m² IV cada 21 días; N = no utilizado; SRD = mestizo; piroxicam = 0,3 mg/kg PO cada 48 h; meloxicam = 0,1 mg/kg PO cada 24 h; firocoxib = 5 mg/kg PO cada 24 h; carprofeno 4,4 mg/kg PO cada 24 h.

Todos los animales evaluados en este estudio presentaron durante el examen físico dolor a la palpación de la glándula mamaria, aumento de temperatura local, eritema, edema de miembros, linfadenomegalia, formación de placas, ulceración y envolvimiento de varias glándulas mamarias, como ya fue descrito por varios autores (2,5-7). Un animal presentó secreción purulenta de las lesiones; este hallazgo se encuentra descrito por la literatura (2,6).

De los pacientes evaluados 6 eran mestizos, 5 poodle, 1 terrier brasileiro, 1 teckel y 1 pastor belga. Los resultados son similares a los de Souza y colaboradores (2), quienes refieren la ocurrencia mayor de esta enfermedad en animales sin raza definida; sin embargo, estos mismos autores observaron carcinoma inflamatorio en razas diferentes a las relatadas en el presente estudio, cuya prevalencia mayor está en el cocker, seguido por los doberman, pinscher, chihuahua, pastor alemán y fila brasileiro.

La tendencia a manifestarse la enfermedad en mayor grado en los animales mestizos puede ser explicada por la mayor concentración de estos ejemplares en la región estudiada.

La edad de acometimiento por carcinoma mamario en el presente estudio varió entre 7 y 15 años con una media de 11,1 años, resultados que corroboran los relatos de Souza y colaboradores (2), para una edad de acometimiento de 6 a 14 años y media de 10,2 años. Con relación a las alteraciones hematológicas, fue observada leucocitosis neutrofílica en 5 animales y anemia crónica en 2 de los 14 pacientes estudiados. Estos resultados pueden correlacionarse con síndrome paraneoplásico, una vez que se descartaron causas diferentes para estas alteraciones (11).

Fueron examinados 13 animales por medio de radiología torácica, y en 6 de estos fueron evidentes focos metastásicos al momento del diagnóstico;

sin embargo, uno de los animales también recibió diagnóstico de metástasis pulmonar durante la evolución del tratamiento (animal 10, tabla 1). De los animales que recibieron diagnóstico de metástasis pulmonar, apenas 2 presentaban sintomatología clínica consistente en disnea mixta, tos, inquietud e intolerancia al ejercicio. Según Hawkins (13), no todos los animales presentan sintomatología respiratoria debido a la presencia de lesiones cancerosas en el pulmón. La presencia de metástasis al momento del diagnóstico ya fue relatada (6,14). Cabe aclarar que 6 de los animales estudiados no presentaban lesiones metastásicas, como ya sería descrito por Souza y colaboradores (2), quienes no detectaron ninguna metástasis pulmonar en los pacientes que evaluaron. Según estos resultados, podemos decir que existe cierta controversia en los estudios de caso de carcinoma inflamatorio; en cuanto a la ocurrencia de metástasis pulmonares, algunos relatos también afirman que la metástasis pulmonar es de baja frecuencia en los pacientes afectados por esta enfermedad (7).

Existen dos tipos de desenvolvimiento del carcinoma inflamatorio: el primario, que acontece en perras sin histórico de lesión mamaria, y el secundario, que se presenta en animales después de realizado un procedimiento de mastectomía por neoplasia mamaria (2,5). De los 14 pacientes evaluados, 4 desarrollaron la enfermedad de forma secundaria algunos días después de la mastectomía, lo cual corrobora los reportes de Souza y colaboradores y Kim y colaboradores (2,5).

La influencia de las hormonas sexuales en el desarrollo de tumores mamaros ya fue establecida (7). Es preconizado que hembras caninas esterilizadas antes del desarrollo sexual presentan una incidencia de tumores mamaros mucho menor, cerca de 0,05 %. Cuando estos animales se esterilizan después del desarrollo y antes del segundo estro, la inciden-

cia pasa a estar cerca del 8 % y entre el segundo y el tercer estro del 26 % (5). De manera particular, en el caso de carcinomas inflamatorios, altas concentraciones de receptores hormonales fueron encontradas en el parénquima mamario, y parece que están relacionadas con el origen de estos tumores (15). En relación con estas asertivas, se encontró que solamente 3 de las 14 pacientes estudiadas eran castradas; sin embargo, los procedimientos fueron realizados cuando estas pacientes adultas habían pasado del tercer ciclo estral. Este hallazgo puede correlacionarse con la influencia hormonal para este tipo tumoral.

Los inhibidores de COX-2 están indicados como coadyuvantes en el tratamiento del cáncer, debido a la evidencia de que la ciclooxigenasa-2 desempeña un importante papel en la patogénesis del cáncer (16-18), y que su inhibición contribuye al aumento de la sobrevida en los pacientes (6,19-21). De las 14 pacientes incluidas en este análisis, 9 fueron tratadas con inhibidores de COX-2 asociados o no al tratamiento quimioterapéutico convencional, en virtud de las ventajas de usar estos medicamentos y la decisión de los propietarios; 4 animales tomaron piroxicam; 2, firocoxib; 2, meloxicam y 1, carporfeno. De estas pacientes, 5 recibieron los inhibidores de COX-2 como único tratamiento, de los cuales en 3 se realizó eutanasia por evolución clínica de la enfermedad y sintomatología respiratoria por metástasis pulmonar. Sin embargo, con la instauración del tratamiento antiinflamatorio, los propietarios relataron una importante pero pasajera mejoría en los signos clínicos, principalmente efecto analgésico, y debido a la evolución del cuadro, los propietarios decidieron la eutanasia, relatos que se asemejan a los de Souza y colaboradores (2). Los 2 animales que continuaron con el tratamiento único de inhibidores COX-2 murieron uno a los 23 días y otro a los 27, lo cual discrepa con los resultados de Souza y colaboradores (2), quienes describen sobrevida media de 105 días.

Relacionamos la pobre respuesta al tratamiento con el tiempo de evolución, pues ambos animales presentaban carcinoma inflamatorio secundario de 1 y 3 años ulteriores a la lesión inicial, y uno de los animales también tenía metástasis pulmonar (tabla 1).

La superexpresión de COX-2 en tumores ha sido correlacionada con un pobre pronóstico en enfermedades neoplásicas agresivas (22-25). Estudios en medicina veterinaria han evidenciado aumento en la expresión de COX-2 en diversos tipos tumorales, entre ellos el carcinoma inflamatorio (18,26-28). Por este motivo, es preconizado el tratamiento con inhibidores de COX-2 en perras acometidas por este tipo de tumor. Sin embargo, en este estudio se verificó que la administración de inhibidores de COX-2 no mejoró el tiempo de supervivencia de las pacientes, cuando fue comparado con la administración de quimioterapéuticos. Todavía cuando fueron usados los inhibidores de COX-2 asociados al tratamiento quimioterapéutico, se observó aumento en el tiempo de supervivencia, así como también se pudo observar que la paciente que más tiempo sobrevivió (210 días) fue un animal sometido a tratamiento con la asociación de piroxicam, doxorubicina, carboplatina y ciclofosfamida. En un animal en el cual fue usado meloxicam como único agente terapéutico, el tiempo de supervivencia fue de 100 días, lo cual pudo demostrar algún beneficio en el tratamiento de los carcinomas inflamatorios. Estos resultados apuntan a que puede ser benéfico el uso conjunto de inhibidores de COX-2 y quimioterapia, lo que discrepa de los resultados obtenidos por Souza y colaboradores (2).

Vale destacar que 5 animales no recibieron ningún tipo de tratamiento por motivos inherentes a los propietarios y presentaron los menores índices de supervivencia. Esto refuerza la importancia del manejo médico de estos pacientes por medio de inhibidores de COX-2 y quimioterapéuticos, para así

aumentar la supervivencia y la calidad de vida para estos animales. Marconato y colaboradores (14) demostraron también que animales sin ningún tipo de tratamiento presentaban una tasa de supervivencia mucho menor; sin embargo, son necesarios estudios clínicos controlados para comprobar los beneficios o los efectos secundarios de cada uno de los tratamientos propuestos para esta enfermedad.

Los protocolos quimioterapéuticos en este estudio fueron instituidos únicamente en 4 animales, debido sobre todo a la negativa por parte de los propietarios al tratamiento con este tipo de fármacos y a sus limitaciones financieras. A pesar del bajo número de animales tratados, se pudo observar que los pacientes tratados con el protocolo ciclofosfamida, carboplatina y doxorubicina presentaron mayor tiempo de supervivencia (210 días), comparados con carboplatina y doxorubicina (53 días), ciclofosfamida y carboplatina (30 días) y carboplatina (eutanasia). De nuevo se resalta que la única forma de comprobar estas afirmaciones es por medio de estudios clínicos controlados, no encontrados hasta el momento en la literatura. Estos resultados corroboran las afirmaciones de Marconato y colaboradores (14), quienes destacan el protocolo quimioterapéutico en asociación con inhibidores de COX-2 como más efectivo, en contraposición a las tesis realizadas por Souza y colaboradores (2), quienes reportan mayores tiempos de supervivencia con la administración exclusiva de COX-2, incluso cuando son comparados con pacientes tratados con quimioterapéuticos, del mismo modo que Clemente y colaboradores (16), quienes no encontraron aumento significativo de la supervivencia usando protocolos quimioterapéuticos.

CONCLUSIÓN

El carcinoma inflamatorio es una enfermedad de mal pronóstico y poco tiempo de supervivencia, ya que presenta un carácter invasivo y metastásico,

incluso en los estados iniciales de evolución. Ocasionalmente alteraciones sistémicas que disminuyen las posibilidades de respuesta a los tratamientos preconizados. Además, es una entidad patológica que viene siendo observada con mayor frecuencia en la clínica de pequeños animales. Aparentemente, la modalidad terapéutica más indicada es la asociación de inhibidores de COX-2 y quimioterapéuticos; sin embargo, se requieren estudios clínicos controlados para evaluar estos tratamientos.

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Veterinario de Uberaba y a todos sus funcionarios.

REFERENCIAS

- Pérez-Alenza MD, Jiménez A, Nieto AI, Peña L. First description of feline inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological and immunohistochemical characteristics of three cases. *Breast Cancer Res.* 2004;6(4):300-7.
- Souza CHM, Piza ET, Amorim LR, De Nardi BA, Tobias MK. Inflammatory mammary carcinoma in 12 dogs: clinical features, cyclooxygenase-2 expression, and response to piroxicam treatment. *Can Vet J.* 2009;50(5):506-10.
- Lana SE, Rutteman GR, Withrow SJ. Tumors of the mammary gland. En: Withrow SJ, Vail DM, editors. *Small animal clinical oncology.* 4a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 619-36.
- Cassali GD, Lavallo GE, De Nardi AB, Ferreira E, Bertagnoli AC, Estrela-Lima A, et al. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors. *Braz J Vet Pathol.* 2011;4(2):153-80.
- Kim JH, Im KS, Kim NH, Chon SK, Doster AR, Sur JH. Inflammatory mammary carcinoma with metastasis to the brain and distant organs in a spayed Shih Tzu dog. *J Vet Diagn Invest.* 2012;23(5):1079-82.
- De Nardi AB, Rodaski S, Rocha NS, Fernandes FC. Neoplasias mamárias. En: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S, editors. *Oncologia em cães e gatos.* 1a ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 371-84.
- Pérez-Alenza MD, Tabañera H, Pena L. Inflammatory mammary carcinoma in dogs: 33 cases (1995-1999). *J Am Vet Med Assoc.* 2001;219(8):1110-4.
- De Nardi AB, Raposo TMM, Hupples RR, Daleck CR, Amorim RL. COX-2 inhibidores for cancer treatment in dogs. *Pak Vet J.* 2011;31(4):275-9.
- Peña L, Pérez-Alenza MD, Rodríguez-Bertos A, Nieto A. Canine inflammatory mammary carcinoma: histopathology, immunohistochemistry and clinical implications of 21 cases. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78(2):141-8.
- Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute 1975-1992. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(13):966-75.
- Mangieri J. Síndromes paraneoplásicas. En Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S, editors. *Oncologia em cães e gatos.* 1a ed. São Paulo: Roca; 2009. p. 237-52.
- Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, Levine JA. Inflammatory breast cancer. The experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *J Natl Cancer Inst.* 1985;74(2):291-7.
- Hawkins EC. Doenças do parênquima pulmonar. En Ettinger SJ, Feldman EC, editors. *Tratado de medicina interna veterinária.* 5a ed. Río de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2004. p. 1120-51.
- Marconato L, Romanelli G, Stefanello D, Giacobini C, Bonfanti U, Bettini G, et al. Prognostic factors for dogs with mammary inflammatory carcinoma: 43 cases (2003-2008). *J Am Vet Med Assoc.* 2009;235(8):967-72.
- Fonseca CS. Avaliação dos níveis séricos de 17 β -estradiol e progesterona em cadelas portadoras de neoplasias mamárias [tesis de maestría]. Jaboticabal: Universidade Estadual Paulista; 1999.

16. Clemente M, Pérez-Alenza MD, Peña L. Metastasis of canine inflammatory versus non-inflammatory mammary tumours. *J Comp Pathol.* 2010;143(2):157-63.
17. Victor SJ, Horwitz EM, Kini VR, Martinez AA, Pettinga JE, Dmuchowski CF, et al. Impact of clinical, pathologic, and treatment-related factors of patients with locally advanced breast cancer treated with locally advanced breast cancer treated with multimodality therapy. *Am J Clin Oncol.* 1999;22(2):119-25.
18. Schneider R, Dorm CR, Taylor DO. Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43(6):1249-61.
19. Lavallo GE, Bertagnolli AC, Tavares WL, Cassali GD. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Vet Pathol.* 2009;46(6):1275-80.
20. Queiroga FL, Pérez-Alenza MD, Peña L, Lopes C, C IJ. Cox-2 levels in canine mammary tumors, including inflammatory mammary carcinoma: clinicopathological features and prognostic significance. *Anticancer Res.* 2005;25(6B):4269-76.
21. Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M, Poli A. Cox-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;98(1):115-20.
22. Queiroga FL, Pires I, Lobo L, Lopes CS. The role of Cox-2 expression in the prognosis of dogs with malignant mammary tumours. *Res Vet Sci.* 2010;88(3):441-5.
23. Badowska-Kozakiewicz AM, Malicka E. Expression of cyclooxygenase-2 in neoplasms of the mammary gland in bitches. *Pol J Vet Sci.* 2010;13(2):337-42.
24. Brunele M, Sartin EA, Wolfe LG, Sirois J, Doré M. Cyclooxygenase-2 expression in normal and neoplastic canine mammary cell lines. *Vet Pathol.* 2006;43(5):656-66.
25. Lascelles BDX. Supportive care for the cancer patient. En Withrow SJ, Vail DM, editors. *Small animal clinical oncology.* 4a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p. 291-306.
26. Peña L, Silván G, Pérez-Alenza MD, Nieto A, Illera JC. Steroid hormone profile of canine inflammatory mammary carcinoma: a preliminary study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;8(2-3):211-6.
27. Queiroga FL, Alves A, Pires I, Lopes C. Expression of Cox-1 and Cox-2 in canine mammary tumours. *J Com Pathol.* 2007;136(2-3):177-85.
28. Pires I, Garcia A, Prada J, Queiroga FL. COX-1 and COX-2 expression in canine cutaneous, oral and ocular melanocytic tumours. *J Comp Pathol.* 2010;143(2-3):142-9.

