

# Carcinoma lobular pleomórfico de mama em cadela submetida ao tratamento quimioterápico com carboplatina - Relato de caso\*

Mário Jorge Melhor Heine D'Assis<sup>1</sup>, Laís Pereira Silva<sup>2</sup>, Marília Carneiro de Araújo Machado<sup>3</sup>, Nara Araújo Nascimento<sup>4</sup>, Karine Araújo Damasceno<sup>5</sup>, Geovanni Dantas Cassali<sup>6</sup> e Alessandra Estrela-Lima<sup>7+</sup>

**ABSTRACT.** D'Assis M.J.M.H., Silva L.P., Machado M.C. de A., Nascimento N.A., Damasceno K.A., Cassali G.D. & Estrela-Lima A. [**Pleomorphic lobular carcinoma of the mammary gland in female dog subject to chemotherapy with carboplatin - Case report.**] Carcinoma lobular pleomórfico de mama em cadela submetida ao tratamento quimioterápico com carboplatina - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 38(Supl.1):139-146, 2016. Programa de Pós-Graduação Ciência Animal nos Trópicos, Universidade Federal da Bahia, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110, Brasil. E-mail: alestrela@gmail.com

The objective of this report was present and discuss a Pleomorphic lobular carcinoma case incipient in canine female, 12 years old, Poodle, attended the Veterinary Medicine Hospital of the Federal University of Bahia (UFBA). For this, they were highlighted data relating to clinical, anatomical and histological, immunohistochemical and therapeutic. The final diagnosis was established by histopathological examination which revealed individual cells arranged in "single file", or dispersed in the stroma cells with sometimes bizarre and multinucleated, and intense nuclear pleomorphism and high rate mitotic. Immunohistochemical evaluation was performed to better characterize the tumor and aid in therapeutic management. The indicated treatment was chemotherapy with carboplatin, however there was progression of the disease and the animal died 54 days after surgery. This report describes at the first time the canine Pleomorphic lobular carcinoma in its initial stage, contributing to the understanding of the biological feature of this tumour.

**KEY WORDS.** Metastatic potential, survival, mammary tumor.

**RESUMO.** Objetivou-se a partir deste relato, apresentar e discutir um caso de Carcinoma lobular pleomórfico incipiente em fêmea canina, 12 anos, Poodle, atendida no Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Para tal,

foram ressaltados os dados referentes aos achados clínicos, anatomo-histopatológicos, imuno-histoquímicos e terapêuticos. O diagnóstico definitivo foi firmado pelo exame histopatológico que revelou células dispostas individualmente, com padrão linear,

\*Recebido em 21 de março de 2015.

Aceito para publicação em 9 de maio de 2016.

<sup>1</sup> Médico-veterinário, MSc. Programa de Pós-Graduação Ciência Animal nos Trópicos (PPGCAT), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: mariojorgeh@uol.com.br - bolsista FAPESB.

<sup>2</sup> Médica-veterinária, Residente, Área Profissional de Saúde, subárea Cirurgia Veterinária, Hospital Veterinário Professor Renato Medeiros Netto, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: laisvet@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Médica-veterinária, MSc. PPGCAT, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Ondina, Salvador, BA 40170-110. E-mail: marilia.ufba@gmail.com - bolsista CAPES.

<sup>4</sup> Médica-veterinária, Hospital Veterinário Dr. Vicente Borelli, Faculdade Pio Décimo, Av. Tancredo Neves, 5655, Jabotiana, Aracaju, SE 49094-970. Email: nara\_med.vet@hotmail.com

<sup>5</sup> Médica-veterinária, DSc. Laboratório de Patologia Experimental, Instituto Gonçalo Moniz/Fundação Oswaldo Cruz, Rua Waldemar Falcão, 121, Candeal, Salvador, BA 40296-710. E-mail: karajodamasceno@gmail.com

<sup>6</sup> Médico-veterinário, DSc, Departamento de Patologia Geral, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Belo Horizonte, MG 31270-901. E-mail: cassalig@icb.ufmg.br

<sup>7</sup> Médica-veterinária, DSc. PPGCAT, Departamento de Anatomia, Patologia e Clínicas Veterinárias, EMVZ, UFBA, Av. Adhemar de Barros, 500, Salvador, BA 40170-110. +Autora para correspondência, E-mail: alestrela@gmail.com - bolsista CNPq.

dispostos em “fila indiana”, ou dispersos no estroma, com células por vezes bizarras e multinucleadas, além de intenso pleomorfismo nuclear e alto índice mitótico. Foi realizada a avaliação imuno-histoquímica para melhor caracterização do tumor e auxílio na conduta terapêutica. O tratamento indicado foi a quimioterapia com carboplatina, no entanto houve evolução do quadro clínico e o animal veio a óbito 54 dias após o procedimento cirúrgico. O presente relato descreve pela primeira vez o CLP em cadela no seu estágio inicial, contribuindo para o entendimento do caráter biológico desta neoplasia.

**PALAVRAS-CHAVE.** Potencial metastático, sobrevida, tumor de mama.

## INTRODUÇÃO

Carcinoma lobular pleomórfico (CLP) é um tipo especial de neoplasia mamária maligna que corresponde a uma variante do carcinoma lobular invasor na mulher (Rosen & Oberman 1993, Rosen 1997, Rosen 2009). Na cadela, este tipo histopatológico foi descrito pela primeira vez em 2002, em um estudo que comparou os achados citomorfológicos e imuno-histoquímicos da neoplasia mamária na mulher, revelando similaridades entre as espécies (Cassali et al. 2002).

O CLP possui um comportamento clínico agressivo, apresentando prognóstico desfavorável e baixas taxas de sobrevida das pacientes acometidas. Uma importante característica, que comprova a sua alta capacidade de disseminação é a ausência da imunomarcagem membranar da E-caderina, molécula sabidamente relacionada à adesão entre células (Wahed et al. 2002).

Em virtude da escassez de casos relatados na literatura, não existe um tratamento padrão para o CLP, no entanto nos poucos relatos descritos, foi realizado o mesmo tratamento para pacientes com outros tipos de carcinoma de alto grau, observando o estadiamento clínico (Moe & Anderson 2005). Na espécie canina não foi descrito nenhum tratamento para este tipo de neoplasia (Cassali et al. 2002, Salgado et al. 2012).

Neste contexto, diante da escassez de dados na literatura consultada e do alto potencial de malignidade observado, objetivou-se, a partir do presente relato, apresentar e discutir um caso de CLP em fêmea canina, ressaltando os achados clínicos, anatomo-histopatológicos e imuno-histoquímicos.

## HISTÓRICO

Uma cadela da raça Poodle, 12 anos de idade, não castrada foi atendida no setor de cirurgia de pequenos

animais do Hospital de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA), com queixa principal de tumor de mama com evolução de seis meses. O proprietário relatou crescimento inicialmente lento, com evolução rápida e prurido intenso no último mês. Havia histórico de utilização prévia de progestágenos exógenos e episódios de pseudociese.

No exame clínico, foi observado bom estado corporal, mucosas normocoradas e constatados na mama quatro nódulos distintos, todos não aderidos, não ulcerados e de consistência firme, localizados: entre as mamas torácica caudal e abdominal cranial ( $M_{2,3}D - 0,4 \times 0,3 \times 0,2\text{cm}$ ), entre as mamas abdominal caudal e abdominal cranial ( $M_{3,4}D - 0,6 \times 0,3 \times 0,2\text{cm}$ ), na mama abdominal caudal ( $M_{4}D - 0,5 \times 0,3 \times 0,2\text{cm}$ ) e na mama inguinal ( $M_{5}D - 7,2 \times 6,7 \times 5,4\text{cm}$ ) (Figura 1A). A partir desta avaliação clínica, o animal encontrava-se em estadiamento clínico III (modificado de Owen, 1980).

Para avaliação pré-operatória completa, a cadela foi submetida a radiografia torácica e ultrassonografia abdominal para pesquisa de metástases, além de hemograma e perfil bioquímico sérico. Não foram identificadas imagens sugestivas de metástase pulmonar e os exames de avaliação geral não apresentaram alterações.

A cadela foi submetida a mastectomia radical unilateral (Figura 1B) com a retirada dos linfonodos inguinais. A cirurgia foi realizada sem intercorrências e a cadeia mamária, juntamente com o linfonodo inguinal direito, foram encaminhados para o exame histopatológico no Laboratório de Patologia Veterinária do HOSPMEV/UFBA (Figura 1B).

A avaliação macroscópica da cadeia mamária direita revelou que os nódulos localizados em  $M_{2,3}D$ ,  $M_{3,4}D$  e  $M_{4}D$  apresentavam superfície regular, consistência firme, não aderidos e não ulcerados. Ao corte,  $M_{2,3}D$  era encapsulado com superfície compacta brancocenta.  $M_{3,4}D$  e  $M_{4}D$ , também encapsulados, apresentaram superfície compacta de aspecto multilobular, brancocenta com áreas pardas. O maior nódulo localizava-se em  $M_{5}D$  e possuía  $7,2 \times 6,7 \times 5,4\text{cm}$ , superfície externa lisa, consistência variando de firme à flutuante, aderido à pele e não ulcerado, ao corte, deixava fluir moderada quantidade de líquido seroso amarronzado, superfície de aspecto multinodular, brancocenta, entremeada por áreas pardas a amarronzadas, por vezes avermelhadas.

Os fragmentos representativos dos nódulos mamários, incluindo pele e tecido subcutâneo além dos linfonodos regionais foram fixados em formol neutro, tamponado com fosfato a 10% e processados pela técnica rotineira de inclusão em parafina. As secções histológicas de  $4\mu\text{m}$  foram coradas pelas técnicas da Hematoxilina-Eosina (Luna 1968) e submetidas à avaliação histopatológica (diagnóstico e graduação).

Na avaliação microscópica do nódulo localizado em  $M_{3,4}D$  foi evidenciada proliferação encapsulada de células epiteliais bem diferenciadas associada a reatividade de células mioepiteliais produtoras de cartilagem e índice mitótico baixo, firmando-se o diagnóstico de Tumor Misto Benigno. Em  $M_{4}D$  e  $M_{5}D$ , foi possível constatar lesões semelhantes caracterizadas por proliferação epi-

telial de células moderadamente pleomórficas, com aspecto carcinomatoso, associada à proliferação de células mioepiteliais bem diferenciadas, produtora de matriz mixóide com diferenciação em cartilagem e índice mitótico moderado, mas com algumas figuras atípicas. Havia ainda em M<sub>3</sub>D intenso infiltrado inflamatório misto. A

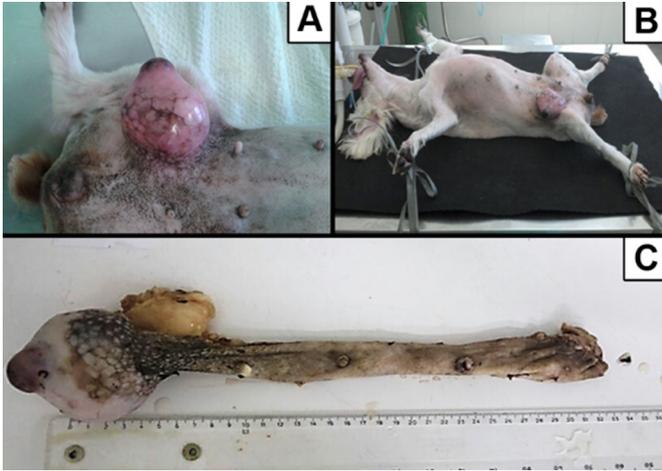


Figura 1. Canino, fêmea, exame clínico e cirurgia. A) Avaliação clínica da cadeia mamária; B) Animal preparado para procedimento cirúrgico; C) Cadeia mamária direita completa enviada ao LPV, contendo nódulos em M<sub>2,3</sub>D, M<sub>3,4</sub>D, M<sub>4</sub>D, M<sub>5</sub>D.

partir dessas características obteve-se o diagnóstico de Carcinoma em Tumor Misto (CTM) Grau II.

A análise das secções histológicas de M<sub>2,3</sub>D revelou no parênquima mamário proliferação neoplásica infiltrativa para derme, composta por células de moderada a intensamente pleomórficas, individualizadas, dispostas em fileira ou em aglomerados. As células neoplásicas eram arredondadas à poligonais, com moderado citoplasma fortemente eosinofílico e marcada anisocariose. Presença de células bi ou trinucleadas e poucas mitoses visíveis. Com base nestes achados, obteve-se o diagnóstico de Carcinoma lobular pleomórfico (Figura 2 A, B e C). Os linfonodos inguinais apresentaram, na maior extensão do seu parênquima, discreta hiperplasia reacional e alterações circulatórias inespecíficas. Contudo, foram observadas células isoladas com aspecto epitelial sugestivo, compatível com micrometástase.

Com o objetivo de melhor caracterizar o CLP, secções histológicas foram encaminhadas para a análise imuno-histoquímica no Laboratório de Patologia Comparada ICB/UFMG. Os anticorpos primários utilizados foram: receptor de estrogênio (RE) (1D5, Dako, 1:50), receptor de progesterona (RP) (HPRA2, Neomarkers, 1:50), HER-2 (policlonal, Dako, 1:200), Ki-67 (MIB-1, Dako, 1:50), E-caderina (NCH-38, Dako, 1:60) e pancitoqueratina (CKAE1AE3, Dako, 1:100).

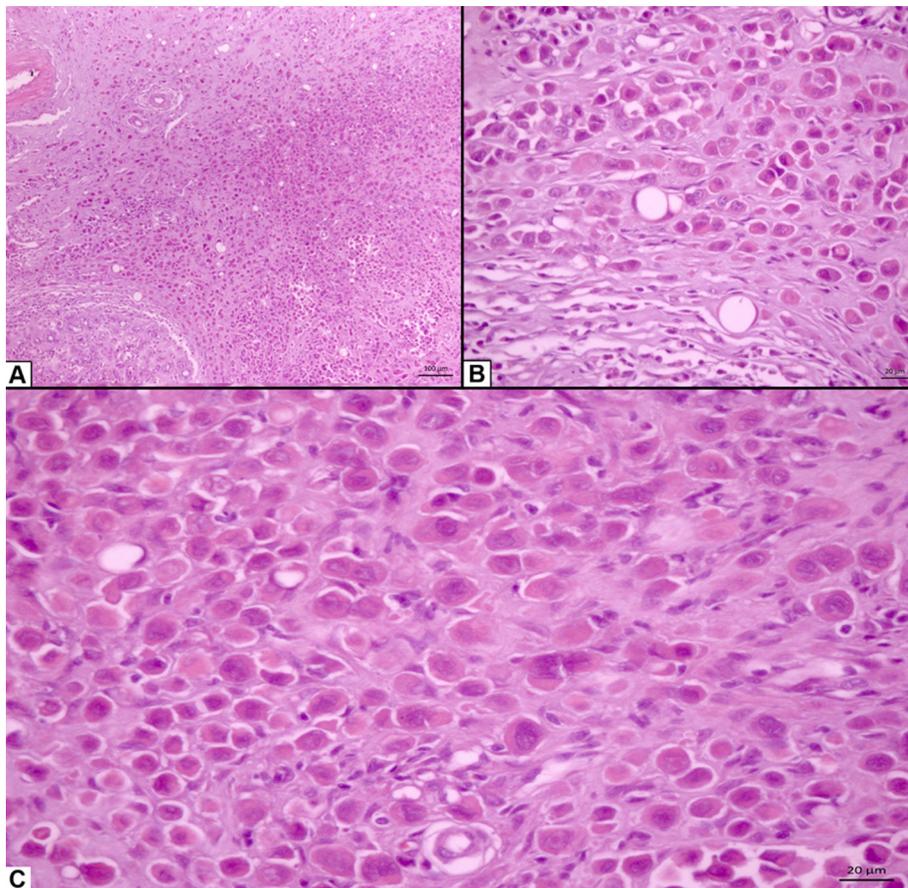


Figura 2. Fotomicrografia dos aspectos histopatológicos do carcinoma lobular pleomórfico mamário em cadela. A- proliferação neoplásica de células dispersas no estroma. Obj. 4X; B- Aspecto individualizado das células no carcinoma lobular pleomórfico, arranjo em fila indiana com mitose visível. Obj. 40X; C- Intenso pleomorfismo celular e nuclear, citoplasma abundante eosinofílico (aspecto apócrino), núcleo excêntrico e arranjo de células em fila indiana. Obj. 100X. HE

O resultado da imuno-histoquímica revelou células isoladas em estroma adjacente a glândula mamária normal e hiperplásica com expressão citoplasmática forte de citoqueratina AE1/AE3, denotando origem epitelial (Figura 3A). A análise da expressão de E-caderina mostrou perda da expressão membranar desta molécula e forte expressão citoplasmática em células epiteliais neoplásicas invasoras (Figura 3B). Estas também apresentaram células epiteliais neoplásicas invasoras apresentando expressão nuclear positiva de receptor de estrógeno (pelo menos 5% das células) (Figura 3C) e de receptor de progesterona (em pelo menos 40% das células) (Figura 3D). Além disso, foram observadas expressão nuclear de KI-67 em aproximadamente 30% das células epiteliais

neoplásicas (Figura 3E) e marcação moderada a forte de HER-2 em membrana incompleta (escore 2 segundo ASCO/CAP 2013) (Wolff et al. 2013) (Figura 3F).

A partir do resultado histopatológico de acordo com Cassali et al. (2014) e da análise imuno-histoquímica foi iniciado o tratamento quimioterápico com carboplatina (300mg/m<sup>2</sup>). A paciente foi mantida em fluidoterapia com solução fisiológica quatro horas antes e quatro horas após a administração do quimioterápico, sendo aplicada ainda, por via subcutânea, metoclopramida (0,5 mg/kg), ranitidina (2mg/kg) e prometazina (0,1 mg/kg). Os mesmos medicamentos ainda foram prescritos, via oral, por três dias consecutivos.

Após 15 dias da sessão de quimioterapia o animal

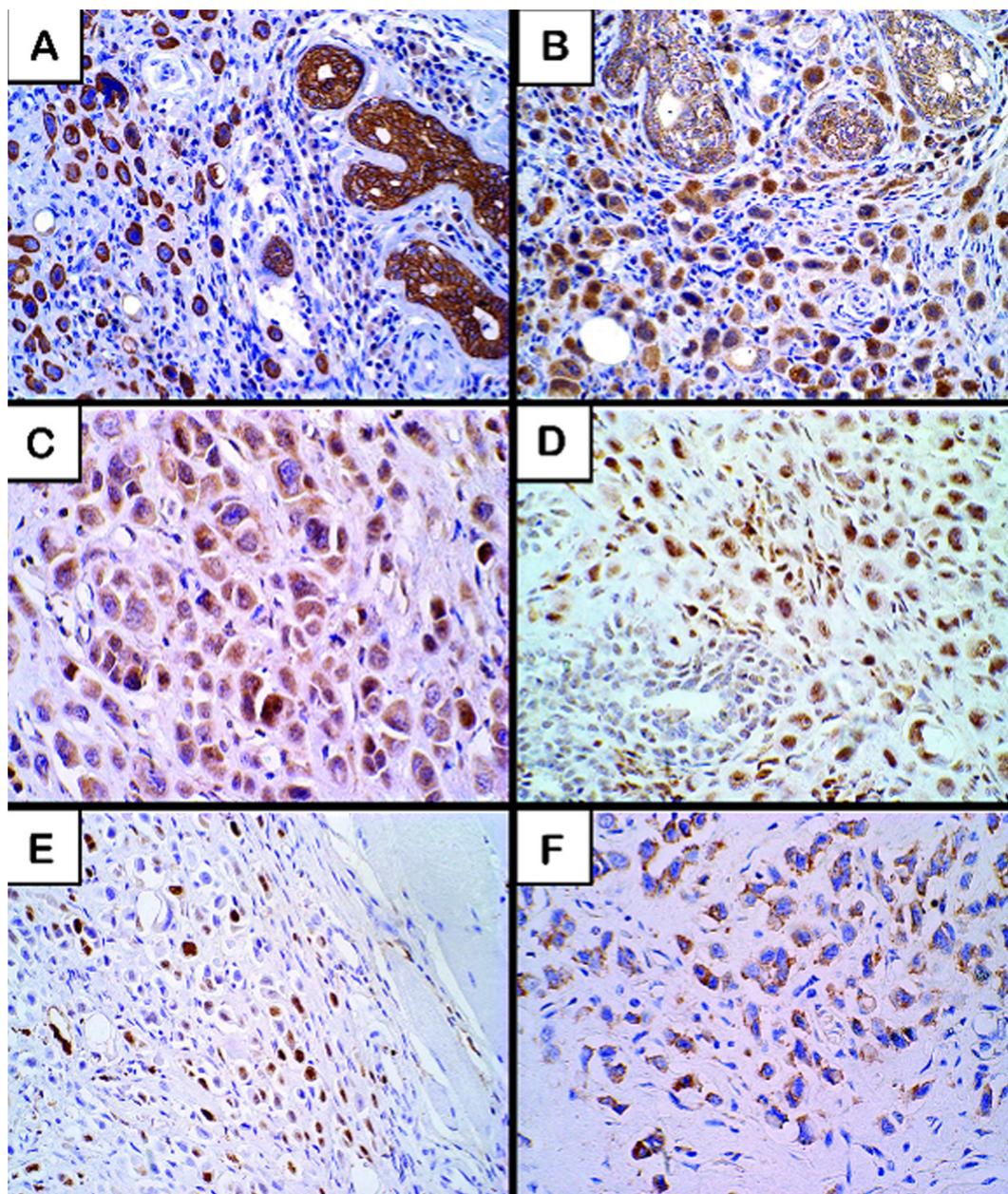


Figura 3. Canino, Carcinoma Lobular Pleomórfico, Fotomicroscopia da avaliação imunoistoquímica. A- Expressão citoplasmática forte de citoqueratina AE1/AE3, 400X; B- Expressão citoplasmática forte de E-caderina em células epiteliais invasoras, 400X; C- Expressão nuclear positiva de RE, 600X; D- Expressão nuclear positiva de RP, 600X; E- Expressão nuclear de KI-67, 400X; F- Marcação moderada a forte de HER 2, 600X.

apresentou inapetência, êmese, diarreia e hipertermia, com piora progressiva do quadro clínico. Foi realizada terapia de suporte com fluidoterapia endovenosa e adicionado complexo B e glicose, com administração de dipirona sódica (25mg/kg), sendo prescrito ranitidina (2mg/kg), cloridrato de ondansetrona (0,2 mg/kg), dipirona sódica (25mg/kg), probiótico (2g/animal) e sulfametoxazol com trimetoprima (20 mg/kg).

Alguns dias depois, a paciente apresentou uma lesão de pele na região cervical ventral que se estendia até a região peitoral e aos membros torácicos, com presença de ulcerações e hematomas (Figura 4 A e B). Foi realizada a limpeza com solução fisiológica e administrado meloxicam (0,1mg/kg). Após três dias, a paciente mostrou agravamento do quadro clínico e, na auscultação pulmonar foi observada presença de estertor em região torácica. Foi instituída fluidoterapia com administração de cloridrato de tramadol (3 mg/kg) e furosemida (2 mg/kg), além de limpeza do local das ulcerações cutâneas com solução fisiológica e aplicação de pomada cicatrizante com cloranfenicol. Nesse período foram realizados hemogramas e bioquímicos seriados os quais revelaram anemia, leucopenia, trombocitopenia, além de aumento da creatinina. No entanto, após 54 dias do procedimento cirúrgico o paciente veio a óbito e seu corpo, com autorização da proprietária após assinatura do

termo de doação, foi encaminhado para exame necropsóptico no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da UFBA.

Na necropsia, foram observadas mucosas intensamente hipocoradas e presença de duas áreas de ulceração na região ventral do tórax medindo 3,0 x 2,0 e 2,5 x 2,5 cm, acompanhadas por hematomas e edema (Figura 4 A e B). Além disso, foram detectados diversos nódulos cutâneos milimétricos dispersos por todo o corpo, os quais revelaram após avaliação histopatológica ser metástase cutânea da neoplasia diagnosticada como CTM. Com relação à cadeia mamária contralateral foram constatados dois nódulos sendo um localizado na mama abdominal caudal esquerda medindo 3,0 x 2,0 x 2,0 cm e o outro na mama inguinal esquerda medindo 1,0 x 0,8 x 0,8 cm, ambos de superfície regular, não ulcerados, não aderidos e de consistência firme.

Outros achados incluíram, na cavidade torácica, presença de aproximadamente 30 mL de conteúdo seroso levemente avermelhado (efusão pleural). Nos pulmões um nódulo em lobo diafragmático esquerdo medindo 0,5 x 0,5 x 0,4 cm, bem delimitado, coloração brancacenta e consistência firme (Figura 4C), ao corte, superfície compacta regular, encapsulada de coloração brancacenta. Na mucosa gástrica foram observadas três áreas de ulceração, localizadas na região da cárdia e recoberta

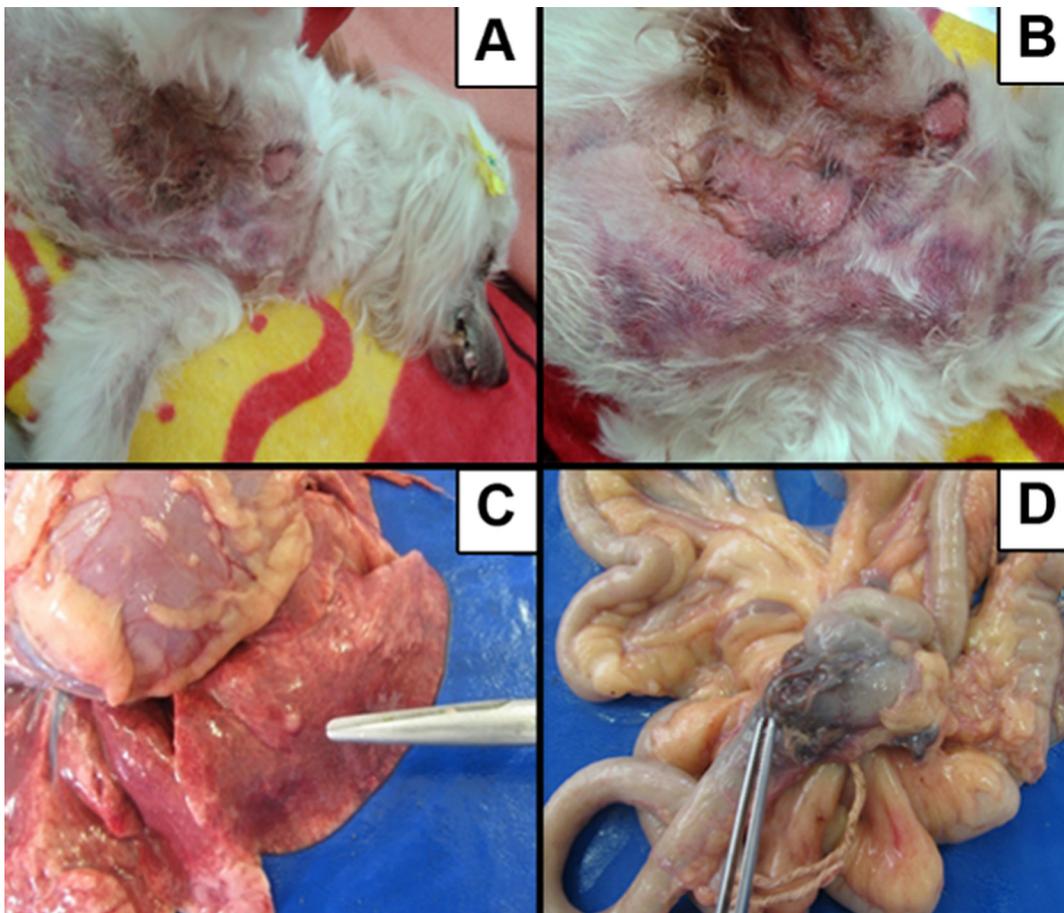


Figura 4. Canino, poodle, fêmea, 12 anos, Necropsia. A e B- Lesão em região cervical ventral que se estendia até a região peitoral e os membros torácicos, área edemaciada com presença de ulceração e hematomas; C- Nódulo em lobo diafragmático esquerdo medindo 0,5 x 0,5 x 0,4 cm, bem delimitado, coloração brancacenta; D- Região do duodeno com área de ruptura em evidência.

por conteúdo pastoso de coloração marrom escurecida e no intestino havia área de ruptura no duodeno (Figura 4D). Durante a necropsia, fragmentos das alterações em mama, pele, fígado, estômago e intestino foram colhidos e encaminhados para o exame histopatológico. A avaliação microscópica confirmou as suspeitas referentes às metástases para pulmão e pele, porém indicou tratar-se de metástases CTM Grau II, constatada pela presença de matriz mixóide associada as células epiteliais neoplásicas, previamente diagnosticado em M<sub>4</sub>D e M<sub>5</sub>D.

## DISCUSSÃO

O presente relato possui expressiva relevância, pois apresenta, caracteriza e discute de forma pioneira o CLP em cadela, no seu estágio inicial, conduta clínica e tratamento instituídos. Neste caso, a lesão proliferativa foi observada em uma única mama, em forma de pequeno nódulo, por isso seu diagnóstico pode ser considerado um achado incidental e ratifica, diante da multiplicidade e heterogeneidade das lesões neoplásicas da mama, a necessidade da avaliação histopatológica de todos os nódulos presentes na cadeia mamária, independentemente do tamanho (Cassali et al. 2014).

O maior nódulo foi classificado como CTM, neoplasia atualmente mais frequente em cadelas (Bertagnolli et al. 2009, Estrela-Lima et al. 2010). Com base apenas no diagnóstico histopatológico, este tumor é menos agressivo e de melhor prognóstico. Contudo, quando avaliados o pleomorfismo celular, índice de formação tubular e contagem mitótica, fatores que compõem a graduação histopatológica (Elston & Ellis 1998), o CTM foi alocado no grau II, o que lhe conferiu maior potencial de malignidade.

A avaliação clínica da paciente foi realizada de acordo com o que preconiza a literatura, e as informações obtidas determinaram a conduta terapêutica e o estabelecimento do prognóstico (Cassali et al. 2014). Para isto, o sistema TNM foi a principal ferramenta utilizada e com base nele a cadela foi classificada inicialmente no estágio III, pois apresentava um nódulo maior do que 5cm e por não apresentar metástases em linfonodos regionais ou a distância no momento da avaliação clínica. No estadiamento patológico este animal passou para o estadiamento IV, pois foram observadas células neoplásicas em linfonodos regionais (Owen 1980). Esta evolução do quadro clínico evidencia a importância de uma intervenção precoce, uma vez que mesmo os casos que são considerados, teoricamente, menos agressivos, a exemplo dos CTM podem evoluir para piores prognósticos (Sorenmo 2003, Kristiansen et al. 2013).

O CLP foi observado em uma área delimitada da lâmina indicando sua fase inicial de desenvolvimento. As características microscópicas observadas nesse relato corroboram com os achados descritos na literatura veterinária e humana para o padrão apócrino do CLP, caracterizado por células tumorais intensamente pleomórficas, dispersas no estroma ou dispostas em um padrão linear (fila indiana), citoplasma eosinofílico relativamente abundante e núcleo excêntrico, além de alto índice mitótico (Cassali et al. 2002, Rosen 2009, Salgado et al. 2012, Rakha et al. 2013).

A análise imuno-histoquímica foi realizada com o objetivo de melhor caracterizar o CLP. O resultado desta avaliação mostrou expressão citoplasmática forte para citoqueratina (AE1/AE3) em células isoladas no estroma adjacente a glândula normal e hiperplásica, confirmando a origem epitelial. Foram detectadas também positividade para RE, RP, HER-2, além de expressão membranar para E-caderina em 30% de células para o marcador KI-67. Essas características estão em concordância com o que foi observado no presente caso juntamente com os dados relatados na literatura veterinária (Cassali et al. 2002, Salgado et al. 2012).

Na literatura humana existem dados conflitantes sobre a imunoexpressão dos receptores hormonais. No entanto, o CLP é conhecido por apresentar positividade para esses receptores, além de uma alta taxa de proliferação, representada pelo percentual de marcação do KI-67 (Rhadi 2000, Tavassoli & Devilee 2003). A expressão de E-caderina revelou marcação citoplasmática ao invés de um padrão membranar típico. Esses achados reforçam o alto potencial de disseminação do CLP e corroboram com achados prévios em carcinoma lobular em mulheres (Rhadi 2000, Tavassoli & Devilee 2003, Hanby & Hughes 2008), assim como em cadelas (Cassali et al. 2002, Salgado et al. 2012), onde a expressão deste marcador geralmente é negativa ou fraca na membrana de células carcinomatosas.

Na medicina humana não há um consenso sobre o tipo de tratamento ideal para o CLP, devido ao número reduzido de casos conhecidos e estágio avançado da doença (Jung et al. 2012, Blair et al. 2013, Khoury et al. 2014). No entanto, nos poucos relatos encontrados foi realizado o mesmo tratamento para pacientes com outros tipos de carcinoma de alto grau, com antraciclinas e taxanos (Moe & Anderson 2005, Joh et al. 2012). No presente relato, apesar do estadiamento clínico não indicar a presença de metástase, foi instituído o tratamento quimioterápico, diante da graduação histopatoló-

gica do CTM, do estadiamento patológico e principalmente na tentativa de conter a agressividade do CLP, tumor de pior prognóstico ainda que incipiente. A escolha da carboplatina se justifica por ser essa a droga de eleição na medicina veterinária para neoplasias da glândula mamária com resultados satisfatórios (Lavalle et al. 2012).

Com a realização das sessões de quimioterapia busca-se promover de forma sequenciada e progressiva a destruição das células neoplásicas ou interrupção da sua proliferação. A paciente do presente relato foi submetida apenas a uma sessão de quimioterapia, devido à piora do quadro clínico e consequente óbito. Esta piora do quadro clínico foi observada aproximadamente dez dias após a aplicação do quimioterápico, sendo este tempo relacionado ao nadir da droga, ou seja, o tempo em que o animal pode apresentar valores hematológicos relacionados à anemia e imunossupressão. A conclusão da necropsia indicando como *causa mortis* choque misto (hipovolêmico e séptico) sugere a participação efetiva dos efeitos colaterais provenientes da quimioterapia com carboplatina, relacionados à mielossupressão, inapetência, vômito e diarreia, a exemplo do que foi observado por Siddik (1987) em estudos anteriores. Lavalle et al. (2009), em um estudo com um número maior de pacientes, não observaram efeitos colaterais significativos, consequentemente melhor qualidade de vida e maior sobrevida desses animais.

Como sítios mais frequentemente acometidos por metástases de neoplasias mamárias têm-se os linfonodos regionais, o pulmão e o fígado (Cassali et al. 2014). Podendo ocorrer, em alguns casos, a exemplo do que foi observado no presente relato, primeiramente no pulmão, posteriormente em linfonodos cervicais superficiais, externos ou inguinais profundos e/ou fígado, rins e, menos frequentemente, ossos, coração ou pele (Lana et al. 2007). Contudo, cabe ressaltar que tais focos metastáticos foram provenientes do CTM e não do CLP, como era esperado. Tal fato se deve, possivelmente, a fase inicial de desenvolvimento do CLP aqui relatado. Apesar do CTM ser considerado uma neoplasia de baixa agressividade, metástase para sistema nervoso central já foi observada na rotina veterinária (dados não publicados).

A sobrevida global, definida em dias como o período entre a exérese cirúrgica do tumor primário e a data de óbito pela doença, foi de 54 dias, considerada baixa, mas compatível com casos de CLP, sabidamente agressivos (Di Costanzo et al. 1990). Entretanto, com base nos achados de necropsia, a

*causa mortis* não apresentou relação com CLP. A neoplasia e as metástases, cutâneas e pulmonares detectadas, são provenientes do CTM cuja graduação histopatológica, fator prognóstico de grande importância, justifica seu maior potencial de malignidade.

## CONCLUSÃO

Com base nos achados histopatológicos e imuno-histoquímicos, foi firmado o diagnóstico de CLP incipiente em cadela. Essa é uma neoplasia extremamente agressiva e considerada rara pela escassa literatura existente. Desta forma, o presente relato constitui uma importante contribuição, pois traz dados referentes ao comportamento clínico, conduta terapêutica e achados anatomo-histopatológicos do Carcinoma lobular pleomórfico em sua fase inicial.

## REFERÊNCIAS

- Bertagnolli A.C., Cassali G.D., Genelhu M.C., Costa F.A., Oliveira J.F. & Gonçalves P.B. Immunohistochemical expression of p63 and Np63 in mixed tumors of canine mammary glands and its relation with p53 expression. *Veterinary Pathology*, 46:407-415, 2009.
- Blair S.L., Derek K.E., Kulkarni S., Shelley Hwang E., Malcarne V. & Ollila D.W. Breast Surgeon's Survey: no consensus for surgical treatment of pleomorphic lobular carcinoma *in situ*. *Breast Journal*, 19:116-118, 2013.
- Cassali G.D., Lavalle G.E., Ferreira E., Estrela-Lima A., Nardi A.B., Fernandes C.G., Sobral R.A., Amorim R.L., Oliveira L.O., Sueiro F.A.R., Beserra H.E.O., Bertagnolli A.C., Gamba C.O., Damasceño K.A., Campos C.B., Araujo M.R., Campos L.C., Monteiro L.N., Nunes F.C., Horta R.S., Reis D.C., Luvizzoto M.C.R., Magalhães G.M., Raposo J.B., Ferreira A.M.R., Tanaka N.M., Grandi F., Ubukata R., Batschinski K., Terra E.M., Salvador R.C.L., Jark P.C., Delecrodi J.E.R., Nascimento N.A., Silva D.N., Silva L.P., Ferreira K.C.R.S., Frehse M.S., Santis G.W., Silva E.O., Guim T.N., Kerr B., Cintra P.P., Silva F.B.F., Leite J.S., Mello M.F.V., Ferreira M.L.G., Fukumasu H., Salgado B.S. & Torres R. Consensus for the diagnosis, prognosis and treatment of canine mammary tumors - 2013. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, 7:38-69, 2014.
- Cassali G.D., Gartner F. & Schmitt F.C. Pleomorphic lobular carcinoma of the canine mammary gland: histopathologic and immunohistochemical features. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 54:592-594, 2002.
- Di Costanzo D., Rosen P.P., Gareen I., Franklin S. & Lesser M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of classical and variant tumors. *American Journal of Surgical Pathology*, 14:12-23, 1990.
- Elston C.W. & Ellis I.O. Assessment of histological grade, p.365-384. In: Elston C.W. & Ellis I.O. (Eds) *The Breast*. 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1998.
- Estrela-Lima A., Araujo M.S.S., Costa-Neto J.M.C., Teixeira-Carvalho A., Barrouin-Melo S.M., Cardoso S.V., Martins-Filho O.A., Serakides R. & Cassali G.D. Immunophenotypic features of tumor infiltrating lymphocytes from mammary carcinomas in female dogs associated with prognostic factors and survival rates. *BMC Cancer*, 10:256, 2010.
- Hanby A.M. & Hughes T.A. In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology*, 52:58-66, 2008.
- Joh J.E., Esposito N.N., Kiluk J.V., Laronga C., Khakpour N., Soliman H. & Catherine Lee M. Pathologic tumor response of invasive

- lobular carcinoma to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Journal*, 18:569-574, 2012.
- Jung S.P., Lee S.K., Kim S., Choi M.Y., Bae S.Y., Kim J., Kim M., Kil W.H., Cho E.Y., Choe J.H., Kim J.H., Kim J.S., Nam S.J. & Lee J.E. Invasive pleomorphic lobular carcinoma of the breast: clinicopathologic characteristics and prognosis compared with invasive ductal carcinoma. *Journal Breast Cancer*, 15:313-319, 2012.
- Khoury T., Karabakhtsian R.G., Mattson D., Yan L., Syriac S., Habib F., Liu S. & Desouki M.M. Pleomorphic lobular carcinoma in situ of the breast: clinicopathological review of 47 cases. *Histopathology*, 64:981-993, 2014.
- Kristiansen V.M., Nodtvedt A., Breen A.M., Langeland M., Teige J., Goldsmith M., Jonasdottir T.J., Grotmol T. & Sorenmo K. Effect of ovariectomy at the time of tumor removal in dogs with benign mammary tumors and hyperplastic lesions: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27:935-942, 2013.
- Lana S.E., Rutteman G.R. & Withrow S.J. Tumors of the mammary gland, p.619-636. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds), *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, St. Louis, 2007.
- Lavalle G.E., Bertagnolli A.C., Tavares W.L.F. & Cassali G.D. Cox-2 expression in canine mammary carcinomas: correlation with angiogenesis and overall survival. *Veterinary Pathology*, 46:1275-1280, 2009.
- Lavalle G.E., Campos C.B., Bertagnolli A.C. & Cassali G.D. Canine Malignant Mammary Gland Neoplasms with Advanced Clinical Staging Treated with Carboplatin and Cyclooxygenase Inhibitors. *In vivo*, 26:375-380, 2012.
- Luna L.G. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*. McGraw Hill, New York, 1968.
- Moe R.E. & Anderson B.O. Distinctive biology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast. *Journal of Surgical Oncology*, 90:47-50, 2005.
- Owen L.N. *The TNM classification of tumors in domestic animals*. 1<sup>st</sup> ed. World Health Organization, Geneva, 1980. 53p.
- Rakha E.A., Van Deurzen C.H., Paish E.C., MacMillan R.D., Ellis I.O. & Lee A.H. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: is it a prognostically significant pathological subtype independent of histological grade? *Modern Pathology*, 26:496-501, 2013.
- Rhadi J.M. Immunohistochemical analysis of pleomorphic lobular carcinoma: higher expression of p53 and chromogranin and lower expression of ER and PgR. *Histopathology*, 36:156-160, 2000.
- Rosen P.P. & Oberman H.A. Tumors of the mammary gland. *Atlas of Tumor Pathology*, 3<sup>rd</sup> ed. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1993.
- Rosen P.P. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p.489-491.
- Rosen P.P. Classical and pleomorphic lobular carcinoma cells, p.691. In: *Rosen's Breast Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009.
- Salgado B.S., Monteiro L.N., Colodel M.M., Figueiroa F.C., Nonogaki S., Rocha R.M. & Rocha N.S. Cytohistological and immunohistochemical features of a mammary invasive pleomorphic lobular carcinoma in a dog. *Comparative Clinical Pathology*, 21:495-499, 2012.
- Siddik Z.H., Boxall F.E. & Harrap K.R. Haematological toxicity of carboplatin in rats. *British Journal of Cancer*, 55:375-379, 1987.
- Sorenmo K. Canine mammary gland tumors. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 33:573-596, 2003.
- Tavassoli F.A. & Devilee P. Tumours of the breast. In: *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. IARC, Lyon, 2003.
- Wahed A., Connelly J. & Reese T. E-cadherin expression in pleomorphic lobular carcinoma: an aid to differentiation from ductal carcinoma. *Annals of Diagnostic Pathology*, 6:349-351, 2002.
- Wolff A.C., Hammond M.E.H., Hicks D.G., Dowsett M., McShane L.M., Allison K.H., Allred D.C., Bartlett J.M.S., Bilous M., Fitzgibbons P., Hanna W., Jenkins R.B., Mangu P.B., Paik S., Perez E.A., Press M.F., Spears P.A., Vance G.H., Viale G. & Hayes D.F. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *American Society of Clinical Oncology/College of American*, 31:3997-4014, 2013.