

TUMORILE GLANDEI MAMARE LA CĂȚEA - IMPLICAȚIILE TERAPIEI CU CELULE STEM

MAMARY GLAND TUMORS IN A FEMALE DOG - THE IMPLICATIONS OF STEM CELL THERAPY

E.V. Șindilar, Diana Busuioc

Facultatea de Medicină Veterinară Iași

OPEN ACCESS JOURNAL

Corresponding author:

Dr. Eusebiu Viorel Șindilar

Facultatea de Medicină Veterinară - USAMV Iași

Aleea Mihail Sadoveanu nr. 8, Iași, 700489, România

telefon: 0040 232 407310, fax: 0040 232 219113.

E-mail: esindilar@yahoo.com

Received: 7 December 2016

Accepted: 9 December 2016

REZUMAT

Prezentul articol înglobează o serie de informații referitoare la tumorile glandei mamare la cățea, pornind de la anatomia glandei mamare a acestei specii și continuând cu factorii ce predispun la declanșarea procesului tumoral, sintetizând părerea diverșilor autori din literatura de specialitate asupra clasificării tumorilor și a metodelor de terapie folosite până în prezent de către aceștia.

CUVINTE-CHEIE: tumori mamare, glanda mamară, proces tumoral

ABSTRACT

Cite this article:

E.V. Șindilar,
Diana Busuioc.
Mamary gland
tumors in a
female dog -
the implications
of stem cell
therapy. Rom J
Vet Med Pharm.
2016; 1(1):
52-56.

This article includes some information on mamary gland tumors in female dog, from the anatomy of mammary gland of female dog and continuing with the factors that predispose to the tumoral process onset, summarizing the opinion of different authors in the literature on the classification of tumors and methods therapy used.

KEYWORDS: mamary tumors, mamary gland, tumoral process

INTRODUCERE

Tumorile glandei mamare la carnivore au incidența cea mai ridicată în rândul femelelor nesterilizate. Deși prevalența este în scădere în zonele în care se practică ovariohisterectomia femelelor, rămâne una din patologiiile frecvent întâlnite în medicina veterinară. Metodele de tratament sunt limitate în comparație cu cele aplicate în cancerul de sân la femeie, însă în ultimul timp

multe din protocoalele din medicina umană au început să fie aplicate și în medicina veterinară.

ANATOMIA GLANDEI MAMARE

Prezența glandei mamare și a fenomenului de lactație este unică la mamifere. Fiecare mamelă este formată dintr-un complex glandular asociat unei papile acoperite cu piele. Glandele mamare sunt glande accesorii ale pielii și ca

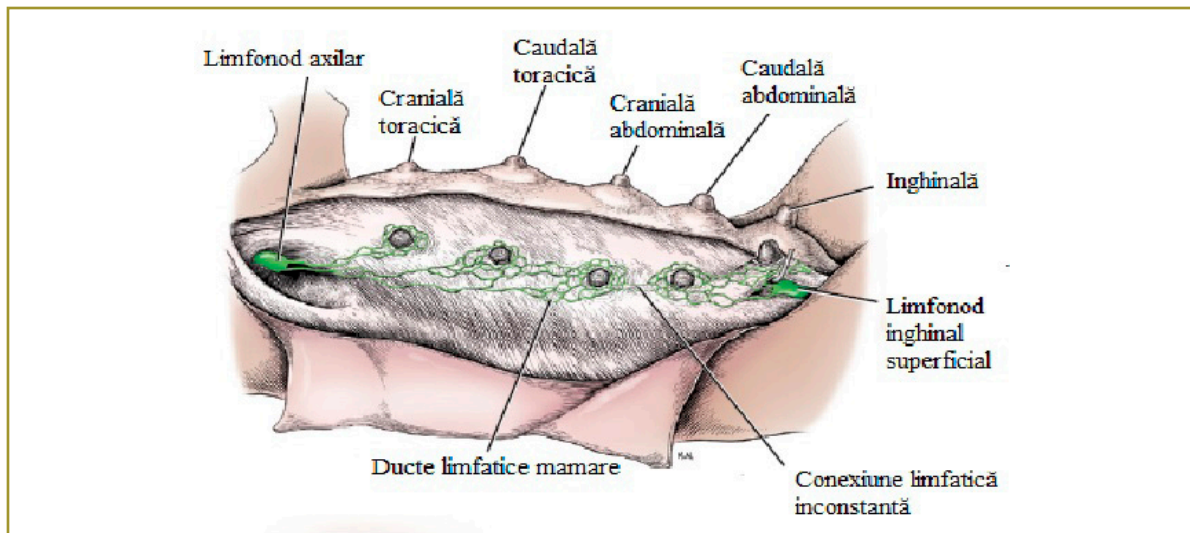


Figura 1. Topografie glandelor mamare (după Miller's Anatomy of the Dog, Fourth Edition)

mod de evoluție sunt asemănătoare unor glande sudoripare. La mascul, acestea rămân rudimentare de-a lungul vieții.

Glandele mamare sunt poziționate pe două lanțuri simetrice din porțiunea ventrală a toracelui până în zona inghinală. Numărul lor este variabil 8-12, însă cel mai frecvent sunt întâlnite în număr de 10.

FACTORII DE RISC ÎN APARIȚIA TUMORILOR DE GLANDĂ MAMARĂ

Procentul de tumori mamare din totalul de tumori care apar la câine este apreciat diferit în funcție de fiecare autor, astfel: Cotchin afirmă că tumorile mamare reprezintă 18% din totalul tumorilor mamare la câine, Da Silva susține că sunt 28%, Dietzmann 41%, iar Sticker 44%. Incidența este mult mai crescută la femele, la masculi fiind de 1%.

Dintre cei mai frecvenți factori de risc implicați în apariția procesului neoplazic al glandei mamare și citați în literatura de specialitate enumerăm: vârsta animalelor, rasa, predispoziția genetică, hormonii și factorii de creștere, alimentația și expresia ciclooxigenazei-2.

Cel mai frecvent tumorile mamare apar la cățelele trecute de jumătatea vieții. Vârsta medie de apariție a tumorilor mamare variază între 8 și 10 ani. (Schneider 1970)

Diferite studii demonstrează predispoziția de rasă, în special la rasele pure, astfel: pudelii, ciobăneștii germani, cockerii spanioli (Dorn și Schneider 1976), boxerii și chiuaua (MacEwen și Withrow 1996) sau ciobăneștii de Berna.

Una din asemănările dintre tumorile mamare la câine și om sunt influențele datorate statusului hormonal. La femeie, ca și la cățea, hormonii steroizi ovarieni stimulează creșterea normală a țesutului mamar în condiții fiziologice. Efectul

proliferativ asupra epitelului poate crea condiții unei proliferări neoplazice.

Activitatea hormonilor steroizi este mediată de prezența receptorilor pentru estrogen și progesteron, prezenți atât în țesutul mamar sănătos cât și în cel neoplazic. Numeroase studii indică existența receptorilor pentru estrogen într-un număr mai ridicat în tumorile benigne comparativ cu cele maligne (MacEwen și col. 1982).

Sterilizarea preventivă a cățelelor duce la o scădere semnificativă a incidenței tumorilor glandei mamaere, însă momentul sterilizării este foarte important. Astfel, pentru cățelele sterilizate înainte de primul estru, riscul apariției de tumori mamare scade la 0,5%, pe când cele sterilizate între primul și al doilea estru prezintă un risc de 8%, iar pentru cele sterilizate înainte de vârsta de doi ani și jumătate riscul apariției de tumori mamare se ridică la 26%. (Schneider și col. 1969)

Administrarea produselor pe bază de hormoni crește riscul apariției neoplasmelor mamare, în special a celor benigne.

CLASIFICAREA TUMORILOR GLANDEI MAMARE

Literatura de specialitate oferă mai multe variante de clasificare a tumorilor mamare, cele mai multe fiind prelucrate după modelul medicinei umane, însă una dintre acestea, general acceptată, este clasificarea publicată de World Health Organization (WHO) din 1999. Această clasificare combină criteriile histogenetice cu morfologia descriptivă și elementele de prognostic.

Cele mai multe tumori mamare au o origine epitelială (carcinoame/ adenoame), unele sunt formate atât din țesut epitelial cât și mioepitelial (adenoame sau carcinoame complexe), alte tumori au origine mezenchimală (fibroadenoame/ fibrosarcoame/ osteosarcoame/ alte tipuri de

sarcoame) și frecvent sunt întâlnite combinații între țesuturile epitelial și mezenchimal (tumori benigne mixte/ carcinosarcoame).

Diferențierea dintre tipul benign și tipul malign are o valoare mare în instituirea tratamentului. În general, tumorile benigne sunt bine delimitate, nu au o creștere invazivă și distructivă și de multe ori sunt încapsulate. Tumorile maligne se caracterizează printr-o slabă diferențiere, polimorfism celular și nuclear, un indice mitotic înalt, densitate vasculară mărită și fenomene de necroză. (Misdorp, 1973)

SEMNELE CLINICE ȘI DIAGNOSTICUL DE CERTITUDINE

În cele mai multe cazuri, proprietarii sesizează apariția unor noduli ai glandei mamare, acesta fiind motivul prezentării la veterinar. Dacă pe lângă acești noduli, câinele prezintă și anumite semne clinice precum tendința de a obosi ușor, letargie, scădere în greutate, stări dispneice, tuse sau șchiopătură, atunci se suspicionează prezența metastazelor la nivelul altor organe. Gradul de extindere și localizarea metastazelor determină severitatea semnelor clinice. Metastazarea se poate produce pe cale limfatică sau hematogenă, organele în care se întâlnesc metastaze fiind: pulmonii (cel mai frecvent), ficatul, oasele, creierul, splina, rinichii, pielea, uterul, pancreasul, ochii și cordul.

În aceste cazuri, anamneza trebuie să cuprindă date ce se referă la vârsta animalelor, dacă sunt sau nu sterilizate, dacă au avut sau nu pui (și care a fost numărul fătărilor), dacă pe parcursul vieții au manifestat semne de lactație falsă sau dacă au fost supuse tratamentelor hormonale.



Figura 2. Tumoră mamară inghinală dreaptă

Inspecția trebuie să se realizeze cu animalul așezat în decubit dorsal pe masa de consultație și fiecare mamelă în parte trebuie examinată cu atenție și palpată. Tumorile mamare la câine se prezintă de obicei sub forma unor noduli cu o consistență fermă a căror dimensiuni variază de la câțiva mm la 10-20 cm și a căror suprafață poate fi de multe ori ulcerată. În aceste situații este importantă și examinarea limfonodurilor care deservesc glanda mamară.

Efectuarea unei puncții și examinarea citologică poate fi utilă pentru a diferenția un proces neoplazic de alte cauze care ar putea provoca inflamația și tumefacția glandei mamare, sau pentru a-l diferenția de un mastocitom, însă prezintă și unele neajunsuri, precum: prezența unui număr ridicat de celule care nu sunt reprezentative pentru evaluarea malignității, tumorile pot fi înconjurate de reacție stromală sau de o suprafață întinsă de țesut normal, ori de un țesut inflamator, iar la același animal pot fi prezente mai multe tipuri de tumori. De aceea, dacă se suspectează o tumoră, este indicată rezecția acesteia și efectuarea examenului histopatologic.

Efectuarea analizelor hematologice și biochimice nu oferă informații specifice pentru neoplazia mamară, însă sunt utile chirurgului în cazul unui pacient geriatric. Anormalități de coagulare sunt întâlnite în cazul câinilor cu metastaze, necroze tumorale întinse, carcinoame inflamatorii.

Efectuarea examenului radiologic al toracei și examinarea cu ultrasunete a abdomenului sunt recomandate pentru a exclude posibilitatea existenței metastazelor la nivelul altor organe. Metastazele pulmonare trebuie să aibă cel puțin 5-7 mm pentru a putea fi depistate radiologic, iar leziunile mai mari de 1 mm pot fi observate doar cu ajutorul computer tomografului.

TRATAMENT

Extirparea chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție în cazul tumorilor mamare, excepție făcând cele cu metastaze inoperabile. Excizia tumorii (sau a tumorilor) poate duce la vindecare dacă nu rămân celule canceroase cantonate la nivelul locului de unde s-a efectuat extirparea sau dacă procesul tumoral nu este deja răspândit în organism. Prin extirparea chirurgicală se poate efectua și examenul histopatologic care duce la un diagnostic de certitudine și poate avea o influență asupra direcției de tratament medicamentos.

Dintre câinii diagnosticați cu tumori mamare, aproximativ 50% sunt benigne, iar jumătate dintre cele maligne au deja metastaze în momentul prezentării la veterinar. Tipul de intervenție chirurgicală este ales în funcție de dimensiunea tumorii, localizare și starea pacientului. Dacă tumorile sunt întinse și nu se pot rezeca total printr-o singură

operație se programează o a doua intervenție la un interval de trei-patru săptămâni, Practicarea ovariohisterectomiei este benefică pentru a preveni apariția unor patologii ale uterului precum piometrul și metritele, dar și pentru a reduce influențele hormonale asupra tumorilor existente. Efectuarea ovariohisterectomiei se recomandă înainte de rezecția tumorală, pentru a nu însămânța cavitatea peritoneală cu celule canceroase. Diferitele tehnici chirurgicale includ: lumpectomia sau mastectomia parțială (excizarea unor noduli de dimensiuni foarte mici din masa glandei), mastectomia simplă (îndepărtarea chirurgicală a unei glandei mamare), mastectomia regională (îndepărtarea unei glande tumorizate și a glandelor adiacente), mastectomia unilaterală (excizia unui întreg lanț mamar) sau mastectomia bilaterală (nu este recomandată datorită tensiunii mari asupra pielii; se recomandă efectuarea mastectomiilor unilaterale la un anumit interval de timp).

NOI DIRECȚII ÎN MEDICINA VETERINARĂ - TERAPIA CU CELULE STEM

În prezent există câteva patologii din medicina veterinară care pot fi tratate prin terapia cu celule stem. Acest lucru este posibil deoarece aceste celule prezintă un potențial terapeutic extrem de ridicat și pot fi folosite atât autolog, cât și alogenic, în formă recent izolată sau printr-o cultivare ulterioară. Acest tip de terapie aduce mari beneficii sănătății animalelor, prezentând riscuri extrem

de scăzute. Atenția sporită care a fost acordată în ultimii ani celulelor stem a dus la o cunoaștere mai aprofundată a caracteristicilor acestora și a potențialului lor terapeutic. Utilizarea celulelor stem în regenerarea diferitelor tipuri de țesuturi este unanim acceptată, însă nu este cunoscută pe deplin, reprezentând o continuă provocare pentru medicina modernă. Există a numeroase studii, pe diverse țesuturi, de la animale diferite, cu protocoale variate face dificilă standardizarea unui singur protocol unanim acceptat.

Aproape orice tip de țesut animal poate fi reparat sau regenerat prin intermediul celulelor stem, care prezintă un potențial uriaș de multiplicare și diferențiere. Celule stem recoltate din diferite surse, în principal din măduvă osoasă sau țesut adipos au fost folosite în tratamentul bolilor la animale în multe țări din lume. În acest context, s-a evidențiat potențialul uriaș de regenerare al celulelor mezenchimale, derivate din mezoderm și neuroectoderm, care se găsesc în toate țesuturile adulte vascularizate (țesutul adipos, piele, cord, cartilaj, oase, vase de sânge, creier, etc.) Datorită multipotenței acestora, au fost folosite în numeroase studii din diferite domenii ale medicinei veterinare, de la afecțiuni ce vizează tendoanele și ligamentele, bolile articulare dar și diverse patologii ale țesuturilor moi. Descoperirea unor noi direcții ale folosirii acestora în terapia cancerului țesutului mamar de la carnivore ar avea un impact important și în medicina umană, datorită numeroaselor similitudini dintre cele două procese neoplazice.

Bibliografie

1. Chang SC, Chang CC, Chang TJ, Wong ML. Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002) *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:1625-1629.
2. Cotchin, E. : Neoplasia in the dog. *Vet. Rec.* 66: 879-885 (1954).
3. Cotchin, E. : Neoplasms of the Domesticated Mammals. Commonwealth Agriculture Bureaux, Review Series No. 4. Farnham Royal, pp. 97 (1956)
4. Cotchin, E. : Mammary neoplasms of the bitch. *J. comp. Path.* 68: 1-22 (1958)
5. Da Silva, R. A.; Amorim, L. de M. and Cardoso, S.B. : Estudos sobre a ocorrência de tumores mammaryos na cadela. *Veterinaria (S. Paulo)* 1: 49-54 (1947)
6. Dietzmann, U.: Beitrag über das Vorkommen von Geschwülsten beim Hund. *Mb. Vet. Med.* 17: 8-12 (1962)
7. Fossum T.W.: Small animals surgery, Fourth Edition, Elsevier Mosby (2013)
8. Kudnig S.T., Seguin B. : Veterinary Surgical Oncology, Wiley-Blackwell (2012)
9. Melissa Madeiros Markoski: Advances in the use of stem cells in Veterinary Medicine: from basic research to clinical practice. Scientifica, 2016.
10. Misdorp W.: Malignant mammary tumours in the dog and the cat compared with the same in woman. *Diss. Utrecht*, p. 184 (1964)
11. W. Misdorp, E. Cotchin, F. Hampea, N. Jabara and J. Von Sandersleben: Canine Malignant Mammary Tumours, *Vet. Path.* 10: 241-256 (1973)
12. Moulton J.E. : Histological classification of canine mammary tumours: Study of 107 cases. *Cornell Vet.* 44: 168-180 (1954)
13. Moulton J.E., Taylor D.O.N, Dorn C.R., Andersen A.C.- Canine mammary tumours, *Path.vet.* 7: 289-320 (1970)
14. Schneider R., Dorn C.R., Taylor D.O.N.: Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *J. nat. Cancer Inst.* 43: 1249-1261 (1969)
15. Withrow&MacEwen- Small animal clinical oncology, Fifth Edition, Elsevier Saunders (1996)

CV



Dr. Eusebiu Viorel Șindilar

TITULAR AL DISCIPLINELOR: "ORTOPEDIE VETERINARĂ" ȘI „MEDICINĂ DENTARĂ” - FACULTATEA DE MEDICINĂ VETERINARĂ - USAMV IAȘI

COMPETENȚE

- Chirurgia abdomenului și a țesuturilor moi la animalele de companie; Chirurgie oncologică; Chirurgie toracică;
- Ortopedie și Chirurgie ortopedică: Osteosinteze, MIPO, Displazia de șold și a cotului, Osteotomii corective, Reconstrucție ligamentară - ligamente încrucișate;
- Traumatologie și chirurgie reconstructivă;
- Neurochirurgie: Laminectomie, Hemilaminectomie;
- Endoscopie digestivă;
- Imagistică ortopedică; Examen ecografic;
- Oftalmologie; Chirurgia globului ocular și anexelor;
- Medicină experimentală;

DOMENII DE CERCETARE

- Materiale ortopedice și biointegrarea acestora;
- Chirurgie laparoscopică veterinară;
- Chirurgia protezelor ortopedice;
- Osteointegrarea materialelor de substituție osoasă;
- Biomateriale compozite;
- Medicina experimentală a biomaterialelor;
- Terapia cu factori plasmatici;
- Medicină regenerativă.

FORMARE PROFESIONALĂ

- Doctor în Științe Medicale, (2005); studii doctorale la Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară "Ion Ionescu de la Brad" Iași, Facultatea de Medicină Veterinară;
- Diplomă de studii aprofundate, (1998-1990) - Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară "Ion Ionescu de la Brad" Iași, Facultatea de Medicină Veterinară;
- Doctor medic veterinar (1992-1998) - Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară "Ion Ionescu de la Brad" Iași, Facultatea de Medicină Veterinară;
- Diploma de Bacalaureat (1990) - Liceul "M. Eminescu" Iași, secția matematică-fizică;

PUBLICAȚII

Lucrări științifice comunicate și publicate în țară și străinătate: 74 Monografii/tratate/manual :

1. I. Bondoc, E.V. Șindilar, Controlul sanitar veterinar al calității și salubrității alimentelor. Ed. „I. Ionescu de la Brad”, Iași, 2002, 409 pag, ISBN: 973-8014-64-6;
2. E.V. Șindilar, Anatomia animalelor. Ed. Alfa, Iași, 2009; 257 pag, ISBN 978-606-540- 000-9.

DISTINCȚII/PREMII

1. Premiu CNCIS pentru lucrarea Osteogenic biphasic calcium sulphate dihydrate/iron-modified -tricalcium phosphate bone cement for spinal applications: In vivo study, Acta Biomaterialia, Volume 6, Issue 2, February 2010, Pages 607-616, Acta Materialia Inc. Published by Elsevier Ltd
2. ECNP Travel Award 2010, pentru lucrarea: The effects of variation in magnesium soft matter vesicles dosage on behavioral manifestation in rats, Tarțau L., Șindilar V., Melnig V., 23-rd ECNP Congress, 28.08-1.09. 2010, Cod - P.1.c.029; Amsterdam, Holland,
3. ECNP CDE Grant 2015, Experimental investigation on the effects of some antidepressants on spatial memory performance of old rats, Popa E.G., Cristofor A.C., Lupusoru C.E., Neculai Valeanu A.S., Șindilar E.V., Mititelu Tartau L., Experimental investigation on the effects of some antidepressants on spatial memory performance of old rats, 28-rd ECNP Congress, 29.08-1.09. 2015, Amsterdam, Holland.