



## FOSFATASE ALCALINA COMO FATOR PROGNÓSTICO EM OSTEOSSARCOMA MAMÁRIO: RELATO DE CASO

Eduarda Cristina Pereira Severino<sup>1</sup>

Ana Paula Queiroz Reis<sup>1</sup>

Luciana Wanderley Myrrha<sup>2</sup>

**INTRODUÇÃO:** As neoplasias mamárias representam uma condição oncológica de alta incidência em cadelas, abrangendo entre 50% e 70% dos diagnósticos tumorais em cães fêmeas (da Silva et al., 2023). No Brasil, a prevalência desses tumores situa-se entre 26% e 63%, com índices de malignidade variando de 62% a 92%, o que as caracteriza como uma das neoplasias de maior malignidade em registros globais (da Silva et al., 2023; Rueda et al., 2024). Essas neoplasias englobam diversos tipos histológicos, incluindo adenomas, carcinomas e sarcomas (Rueda et al., 2024). Para diferenciar microscopicamente essas neoplasias, é necessário realizar a avaliação histopatológica de todas as glândulas mamárias (Cassali et al., 2020). Sarcomas, especificamente, são neoplasias malignas que derivam de tecidos mesodérmicos, como osso, cartilagem e tecido conjuntivo (Simpson et al., 2017). As neoplasias mesenquimais da glândula mamária em cadelas são eventos raros, com o osteossarcoma (OSA) mamário representando apenas 1% dos casos (Hellmen, 2014). Essa condição apresenta um prognóstico desfavorável, frequentemente associado à ocorrência de metástases regionais e à distância (Hellmen, 2014). O OSA mamário se caracteriza pela produção de tecido osteoide, o que pode resultar em níveis elevados de fosfatase alcalina (FA) sérica. A FA, uma enzima presente na superfície de células ósseas, hepatócitos e células renais, desempenha um papel fundamental no metabolismo ósseo (Vieira, 1999). Em casos de osteossarcoma apendicular, níveis aumentados de FA sérica têm sido associados a um intervalo livre de doença reduzido e a uma menor longevidade (Simpson et al., 2017). Embora a relação entre os níveis de FA e o prognóstico esteja bem estabelecida no osteossarcoma apendicular, poucos estudos investigam essa associação no OSA mamário. O objetivo deste trabalho é relatar dois casos de OSA mamário, avaliando os valores de fosfatase alcalina sérica (FAS) e sua possível correlação com a sobrevida das pacientes.

**MATERIAL E MÉTODOS:** O presente trabalho relata dois casos clínicos de cadelas diagnosticadas com OSA mamário. O primeiro caso refere-se a uma cadela da raça Poodle, com 15

<sup>1</sup> Discente do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, MG.

<sup>2</sup> Docente do curso de Medicina Veterinária da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, MG.

anos e 7 meses de idade, não castrada e pesando aproximadamente 6,4 kg, que apresentou nódulo de crescimento rápido e acentuado em um período de uma semana. No exame clínico, foi observado nódulo firme e ulcerado na cadeia mamária direita, ocupando M5, M4 e M3, com tamanho aproximado de 10,9 cm x 9 cm. Também foi identificado um nódulo na cadeia mamária esquerda, em M4, medindo aproximadamente 4,2 cm x 3 cm. A radiografia torácica sugeriu a presença de metástase pulmonar inicial e na bioquímica sérica, foi observado um aumento significativo no valor da FA (2416,50 U/L - valor de referência: 20 U/L a 156 U/L), sem alterações em albumina e alanina aminotransferase (ALT). Na ultrassonografia abdominal não foram observadas alterações sugestivas de metástase ou de hepatopatia. A cadela foi encaminhada para mastectomia unilateral direita. As amostras foram enviadas para análise histopatológica, na qual foram identificadas células neoplásicas e formação de matriz óssea multifocal, confirmando o diagnóstico de OSA mamário. Foi indicado quatro sessões de quimioterapia com doxorrubicina na dose de 1 mg/kg, seguida de uma nova mastectomia unilateral para a remoção dos nódulos na cadeia mamária esquerda. No entanto, antes do início da quimioterapia a cadela evoluiu para um quadro de dispneia e ao retornar para consulta, foi identificado líquido livre na cavidade torácica. Foi realizada toracocentese e a avaliação citológica da efusão evidenciou a presença de células epiteliais com atipias indicativas de malignidade, sugerindo a presença de metástase pulmonar. Devido ao agravamento do quadro, foi indicado quimioterapia metronômica com ciclofosfamida na dose de 15 mg/m<sup>2</sup>, a cada 24 horas associada à prednisolona na dose de 0,5 mg/kg, a cada 24 horas, até reavaliação. A cadela evoluiu para óbito por insuficiência respiratória 52 dias após o diagnóstico. O segundo caso refere-se a uma cadela de 12 anos e 3 meses, sem raça definida, castrada e com peso aproximado de 9,5 kg com nódulos mamários. Durante o exame físico, foi observado em cadeia mamária esquerda um nódulo adjacente à M4, com 3 cm de diâmetro e aspecto irregular à palpação, e um nódulo em M5 com tamanho aproximado de 0,5 cm de diâmetro. Em cadeia mamária direita foi identificado um nódulo de 5 mm em M4. A avaliação bioquímica revelou um aumento leve da enzima FA (200,4 U/L), sem alteração de albumina e ALT. A paciente foi submetida à pesquisa de metástase à distância, na radiografia torácica foi observada uma lesão nodular localizada no parênquima pulmonar, entre o quinto e o sétimo espaço intercostal do lado direito, medindo 4,10 cm x 5,87 cm. Na ultrassonografia abdominal foi observado hepatomegalia, sem indícios de metástases em outros órgãos. Procedeu-se à punção aspirativa guiada por ultrassonografia do nódulo pulmonar para análise citológica, que sugeriu a presença de neoplasia epitelial, indicando possível metástase pulmonar ou neoplasia pulmonar primária. A cadela foi submetida à lumpectomia do nódulo localizado em M5 esquerda, e o diagnóstico foi de OSA mamário. Foi prescrito tratamento com quimioterapia metronômica com ciclofosfamida na dose de 15 mg/m<sup>2</sup>, uma vez ao dia, associado ao firocoxibe na dose de 5 mg/kg, a

cada 48 horas até novas recomendações. Após 9 meses da prescrição da ciclofosfamida a cadela apresentou um episódio de cistite hemorrágica estéril, e o tratamento foi alterado para clorambucila na dose de 4 mg/m<sup>2</sup> a cada 48 horas, associado à prednisolona na dose de 0,5 mg/kg, a cada 48 horas. A paciente permanece estável, com uma sobrevida de 601 dias desde o diagnóstico de OSA mamário. **RESULTADOS e DISCUSSÃO:** O OSA é uma neoplasia mesenquimal maligna caracterizada pela produção osteoide, sendo o tumor ósseo primário mais comum em cães, responsável por cerca de 85% dos casos registrados (Langenbach et al., 1998). Embora as formas apendiculares e axiais sejam mais prevalentes, o OSA extra esquelético, que ocorre sem envolvimento direto do osso ou do periósteo, é raro (Langenbach et al., 1998). OSA mamários caninos representam apenas 1% das neoplasias mamárias, com incidência variando de 3,5% a 8,3% entre os sarcomas mamários (Hellmen, 2016). Esses tumores apresentam ambas as vias de disseminação metastática, sanguínea e linfática, mas sua origem no parênquima ou no estroma mamário ainda é incerta (Hellmen, 2016). As células epiteliais e mioepiteliais das glândulas mamárias, derivadas da camada ectodérmica, e o tecido conjuntivo mesodérmico, que forma o estroma, podem ser responsáveis pela formação de sarcomas (Hellmen, 2016). Estudos em sarcomas de mama humanos apontam para uma possível relação com células-tronco tumorais, sugerindo que o sarcoma de mama pode ser uma entidade verdadeira com características semelhantes às de células-tronco. Apesar disso, aspectos relacionados à patogênese e histogênese dos OSA mamários em cães ainda necessitam de maior investigação (Hellmen, 2016). Langenbach et al. (1998) analisaram 108 casos de OSA de glândulas mamárias e observaram uma distribuição predominante em glândulas caudais: 35% na quarta e 26,4% na quinta glândula mamária. Este padrão foi observado nos casos relatados, já que ambas as pacientes apresentaram nódulos em glândulas caudais de ambas as cadeias mamárias. A maioria dos OSA mamários são invasivos, não encapsulados e com tamanho médio de 10,6 cm (Langenbach et al., 1998). Nos casos relatados a média de tamanho foi menor que 5,7 cm. A idade dos animais acometidos por OSA mamário varia de 3 a 16 anos, com média de 10,6 anos (Langenbach et al., 1998), semelhante às pacientes descritas, com 15 anos e 12 anos. Raças de maior risco incluem mestiços, pastores alemães e poodles miniatura (Langenbach et al., 1998), sendo que uma das pacientes pertencia a uma dessas raças predispostas. Macroscopicamente, os OSA mamários podem ser firmes ou duros (Langenbach et al., 1998), características também presentes nas pacientes relatadas, com ulceração ou necrose em 25% dos casos, sendo esta característica observada na paciente primeiramente descrita. O prognóstico para sarcomas mamários em cães é geralmente desfavorável, com cerca de 75% dos casos apresentando metástases (Hellmen, 2016), como nos casos relatados, onde ambas as pacientes apresentaram metástases pulmonares. É sabido que pacientes com OSA frequentemente apresentam níveis

elevados de FA sérica. As FA constituem uma família de metaloenzimas responsáveis pela hidrólise de ésteres de fosfato em meio alcalino. Em indivíduos saudáveis, a principal fonte de FA sérica é o osso, o fígado ou os rins (Boerman et al., 2012). O estudo conduzido por Ren (2015) revelou que pacientes com OSA apendicular e níveis elevados de FA apresentam sobrevivência global significativamente inferior em comparação com aqueles pacientes com níveis normais de FA. Essa tendência foi observada nos casos relatados: a paciente com o maior valor de FA teve pior prognóstico, evoluindo para óbito em 52 dias após o diagnóstico. Por outro lado, a cadela com menor nível de FA, mesmo apresentando metástase, obteve um prognóstico mais favorável, permanecendo viva por 601 dias após o diagnóstico. Ren et al. (2015) também observaram que níveis elevados de FA estavam significativamente associados a uma maior frequência de metástases no momento do diagnóstico, sugerindo que a presença de metástases em casos de OSA está claramente relacionada a valores mais altos de FA. Essa observação está alinhada com os casos relatados, onde ambas as pacientes apresentaram suspeita de metástases pulmonares. O aumento dos níveis de FA pode ser explicado pelo fato de que os osteoblastos transformados em OSA perderiam o controle rigoroso da proliferação celular e passariam a expressar progressivamente genes relacionados à diferenciação, resultando em níveis persistentemente elevados de FA (Boerman et al., 2012; Ren et al., 2015). Níveis elevados de FA estão, portanto, associados à maior agressividade do tumor e a um prognóstico clínico desfavorável (Boerman et al., 2012; Poon et al., 2020). Ainda, a metástase do OSA pode estimular a secreção local de citocinas ou fatores de crescimento pelas células tumorais, ativando osteoclastos e intensificando a osteólise, o que também eleva os níveis de FA (Ren et al., 2015; Poon et al., 2020). Os valores de FA tendem a retornar ao normal após a cirurgia para exérese do tumor e após quimioterapia pré-operatória (Ren et al., 2015; Zumárraga et al., 2016), entretanto a dosagem de FA após a cirurgia não foi realizada na paciente 1 deste relato. A realização de dosagens seriadas de FA para esse acompanhamento seria essencial nos casos supracitados. Metástases pulmonares ocorrem em aproximadamente metade dos casos de OSA e são a principal causa de mortalidade em pacientes com essa condição (Ren et al., 2015; Boerman et al., 2012) como observado na cadela 1. No OSA apendicular o nível de FA é considerado um biomarcador prático e eficaz para prognóstico em cães (Boerman et al., 2012), entretanto mais estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre sua aplicabilidade em OSA mamário. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** O OSA mamário em cães é uma condição grave e, geralmente, está associado à metástase. A dosagem de FA nestes pacientes, deve ser investigada como um biomarcador prognóstico relevante, para auxiliar no acompanhamento dos pacientes acometidos, assim como é usado no OSA apendicular.

**Palavras-chave:** biomarcadores; neoplasias mamárias; prognóstico.

**Keywords:** biomarkers; mammary neoplasms; prognosis.

## REFERÊNCIAS

- BOERMAN, I., Selvarajah, GT, Nielen, M. et al. Fatores prognósticos no osteossarcoma apendicular canino – uma meta-análise. *BMC Vet Res* 8 , 56 (2012). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-8-56>
- CASSALI, Geovanni D. *et al.* Consensus Regarding the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine and Feline Mammary Tumors - 2019. **Braz J Vet Pathol**, p. 555-574. 2020.
- DA SILVA, E.M.G.; dos Santos, T.R.; Silva, M.J.B. Identifying the Risk Factors for Malignant Mammary Tumors in Dogs: A Retrospective Study. **Vet. Sci**, p. 1-16. 2023.
- HELLMEN, Eva. Canine Mammary Osteosarcomas. **J Veterinar Sci Technolo**, p. 1-6. 2014.
- RUEDA, Janaina Reato *et al.* Mammary neoplasms in female dogs: Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. **Vet Med-Czech**, p. 99-114. 2024.
- SIMPSON, Siobhan *et al.* Comparative review of human and canine osteosarcoma: morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. **Acta Vet Scand**, p. 1-11. 2017.
- REN HY, Sun LL, Li HY, Ye ZM. Prognostic Significance of Serum Alkaline Phosphatase Level in Osteosarcoma: A Meta-Analysis of Published Data. **Biomed Res Int**. 2015;2015:160835.
- LANGENBACH A, Anderson MA, Dambach DM, Sorenmo KU, Shofer FD. Extraskeletal osteosarcomas in dogs: a retrospective study of 169 cases (1986-1996). **J Am Anim Hosp Assoc**. 1998 Mar-Apr;34(2):113-20.
- POON AC, Matsuyama A, Mutsaers AJ. Recent and current clinical trials in canine appendicular osteosarcoma. **Can Vet J**. 2020 Mar;61(3):301-308.
- ARMANDO F, Mazzola F, Ferrari L, Corradi A. An Overview of Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Mesenchymal-to-Epithelial Transition in Canine Tumors: How Far Have We Come? **Vet Sci**. 2022 Dec 28;10(1):19.
- ZUMARRAGA RP, Baptista AM, La Rosa LP, Caiero MT, Camargo OP. Serum values of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in osteossarcoma. **Acta Ortop Bras**. [online]. 2016;24(3):142-6