

CONSIDERAZIONI PROGNOSTICHE SU LESIONI PRE-NEOPLASTICHE E NEOPLASTICHE MULTIPLE DELLA GHIANDOLA MAMMARIA DEL CANE E DEL GATTO*

J. APOSTOLOU, G. SARLI, O. CAPITANI** , P.S. MARCATO

Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale

Sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica

***Dipartimento Clinico Veterinario - Sezione di Chirurgia*

Via Tolara di Sopra, 50 - 40064 Ozzano Emilia - Bologna

Riassunto

Vengono presentati i risultati di un'indagine tesa a valutare, in cagne e gatte portatrici di noduli mammari multipli, l'assenza o l'esistenza di relazione tra i noduli, al fine di ottenere conclusioni impiegabili a scopo prognostico. In 40 casi di multinodularità mammaria, 20 del cane e 20 del gatto, 16 nella cagna (80%) e 7 nella gatta (35%) non hanno dimostrato una obiettiva relazione tra i noduli. Tra i casi con relazione obiettivamente dimostrabile tra i noduli, 3 su 4 (75%) nella cagna e 2 su 13 (15%) nella gatta mostravano una relazione imputabile all'invasione locale da stadio istologico I, mentre 1 su 4 (25%) nella cagna e 11 su 13 (85%) nella gatta una relazione imputabile all'invasione a distanza da stadio istologico II. L'analisi di sopravvivenza condotta su due gruppi di 11 cagne, di cui uno con soggetti portatori di lesioni mammarie multiple (almeno una carcinoma) e l'altro gruppo formato da soggetti con neoplasia maligna unica, non ha messo in evidenza una differenza di sopravvivenza tra i due gruppi a confronto ($P=0,37$). Nella gatta, invece, la stessa analisi tra due gruppi, ognuno di 8 soggetti, e con le medesime caratteristiche sopra delineate per la cagna, ha messo in evidenza una sopravvivenza significativamente più bassa per le gatte con noduli multipli ($P=0,05$). I risultati, utili al clinico nell'individuare una prognosi più infausta per le gatte portatrici di multinodularità mammarie rispetto alle cagne, vengono discussi in funzione delle associate teorie sulla cancerogenesi multicentrica nella cagna (i noduli multipli sono prevalentemente non in relazione tra loro) e, verosimilmente, unicentrica nella gatta (i noduli multipli sono prevalentemente in relazione tra loro).

Summary

Aim of the paper is to present the results obtained on 20 dogs and 20 cats bearing multiple mammary nodules in which it was considered whether or not there was a relationship between the nodules. In the dog 16 cases out of 20 (80%) were revealed as non-related mammary nodules, while in the cat only 7 out of 20 cases (35%) showed the same condition. Three out of the 4 related cases in the dog (75%), exhibited a relation due to histological stage I of invasion and 1 (25%) due to histological stage II. In the cat two out of the 13 related cases (15%) showed a relation due to histological stage I and 11 (85%) due to histological stage II. The comparison between two groups of 11 bitches, one with multiple mammary nodules (at least one carcinoma) and the other with a single malignant neoplasm, did not reveal any difference in survival time ($P=0.37$). In the cat, instead, the same analysis between two groups, 8 subjects each, with the same characters as those mentioned for the bitch, revealed a survival time significantly lower for the group with multiple nodules ($P=0.05$). The results are useful for clinicians that should consider a cat bearing multiple mammary nodules as a severer patient than the dog bearing the same condition. The results are discussed in view of the widely accepted multicentric origin of mammary tumours in the dog (multiple nodules are mainly unrelated) and, likely, a multicentric origin in the cat (multiple nodules are mainly related).

* Lavoro presentato al 15th Meeting della European Society of Veterinary Pathology (Alghero, SS, 16-19 settembre 1997).

Tabella 1

Diagnosi istologica, localizzazione e tipo di relazione in 20 casi di neoplasia mammaria multipla della cagna. Lo stadio istologico è riportato solo per le neoplasie maligne. Nella colonna sede è riportata la localizzazione considerando una numerazione progressiva da 1 a 5 in senso cranio-caudale, D linea destra e S linea sinistra

Caso	Sede	Diagnosi	Stadio istologico	Relazione
1	4S	Cisti mammarie e iperplasia duttale atipica	0	nessuna
	4D	Tumore misto benigno		
	2D	Fibroadenoma e adenocarcinoma		
2	1S	Carcinoma papillare	I	nessuna
	5S	Ectasia duttale e iperplasia duttale atipica		
	5D	Iperplasia duttale atipica		
3	4D	Fibroadenoma	I	nessuna
	2D	Mastopatia fibrocistica, carcinoma papillare		
4	1S	Adenoma papillare	I	nessuna
	3S	Carcinoma mucoso		
5	4S	Carcinoma papillare	0	nessuna
	5S	Iperplasia duttale atipica e fibroadenoma		
	2D	Tumore misto maligno		
6	4D	Adenocarcinoma, carcinoma papillare	I	estensione da stadio I
	5D	Adenocarcinoma, carcinoma papillare		
7	3S	Adenosi sclerosante, adenocarcinoma	0	nessuna
	1D	Adenocarcinoma		
8	1D	Carcinoma papillare	0	nessuna
	5D	Mioepitelioma benigno		
9	2D	Adenosi sclerosante		nessuna
	5D	Adenosi sclerosante		
10	1D	Iperplasia duttale atipica, iperplasia lobulare, ectasia duttale	0	nessuna
	2D	Adenocarcinoma papillare		
	4D	Iperplasia duttale atipica e carcinoma papillare	0	
	5D	Iperplasia lobulare e iperplasia duttale atipica		
	4S	Adenosi sclerosante e adenoma tubulare		
11	4S	Adenoma papillare	0	nessuna
	5S	Adenoma papillare, adenocarcinoma		
12	4S	Ectasia duttale		nessuna
	2S	Condroma		
13	2D	Fibrosarcoma	I	nessuna
	5S	Carcinoma papillare		
14	5S	Tumore misto maligno	0	nessuna
	1S	Tumore misto maligno		
15	5D	Adenocarcinoma	0	nessuna
	2D	Metaplasia cartilaginea		
16	4D	Tumore misto maligno	0	nessuna
	5D	Carcinoma solido		
17	4D	Tumore misto maligno	0	nessuna
	5D	Adenocarcinoma		
18	5S	Tumore misto maligno	I	estensione da stadio I
	4S	Carcinoma papillare		
19	5S	Adenocarcinoma	I	estensione da stadio I
	4S	Adenocarcinoma		
20	3S	Adenocarcinoma, carcinoma papillare	I	estensione da stadio II
	5S	Adenocarcinoma		

INTRODUZIONE

In letteratura hanno modesto riscontro le informazioni sulla frequenza dei noduli mammaria multipli nella cagna e nella gatta. Viene riportata una elevata frequenza della condizione nella cagna^{2, 3}, stimabile fino al 50% dei casi. Nella gatta, invece, i dati variano dal 7%³⁰ al 60%¹⁰. Non è comunque riferito, nelle due specie, quanto essa sia dovuta a lesioni tra loro indipendenti (origine multicentrica o cosiddetta assenza di relazione tra i noduli) o sia invece dovuta a relazione certa (tumore maligno metastatizzato per via diretta ad una mammella contigua o per via linfatica ad una mammella distante). Non sono state messe in evidenza differenze di sopravvivenza tra cagne portatrici di carcinoma unico rispetto ad altre con tumori multipli di cui almeno uno diagnosticato come carcinoma¹³, mentre in gatte con tumore unico la sopravvivenza è risultata migliore rispetto a gatte con tumore multiplo³⁰. Questo farebbe presupporre una maggiore benignità clinica della condizione di multinodularità nella cagna rispetto alla gatta.

Recenti acquisizioni sulla cancerogenesi mammaria mediata dagli steroidi ovarici indicano che essa avverrebbe con un duplice meccanismo: attraverso i recettori per estrogeni e progesterone oppure mediante alterazioni genomiche^{14, 15}. Il primo meccanismo può stimolare una proliferazione contemporanea (multicentrica) in punti diversi della stessa o di diverse mammelle, mentre il secondo è più verosimilmente legato ad una genesi unicentrica della proliferazione²⁴. Il primo meccanismo sembra il più verosimile nella cagna sia per l'espressione di recettori, per entrambi gli steroidi, nella mammella normale, nelle lesioni displastiche, neoplastiche benigne e maligne ben differenziate^{4, 5, 11, 16, 27} che per l'accettata genesi multicentrica delle neoplasie mammarie nella specie^{3, 7}; il secondo più accreditabile nella gatta dove il livello degli ormoni e dei corrispondenti recettori è più basso rispetto alla cagna^{19, 25}.

La presente segnalazione vuole portare un contributo alla conoscenza delle plurinodularità mammarie al fine della formulazione del giudizio prognostico. Viene presentata la frequenza della multinodularità di tumori mammaria del cane e del gatto reperibili nella nostra sezione diagnostica nel periodo 1993-1996, l'esistenza o meno di relazioni tra i 2 o più noduli portati dallo stesso soggetto, la sopravvivenza a 2 anni di cagne o gatte portatrici di tumori multipli, di cui almeno uno maligno, confrontata rispettivamente con quella di soggetti portatori di neoplasia mammaria maligna unica.

MATERIALI E METODI

Dal Registro della Sezione di Patologia Generale e Anatomia Patologica Veterinaria del Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale (Facoltà di Medicina Veterinaria, Bologna), sono stati sottoposti a spoglio tutti i tumori mammaria nell'arco di tempo agosto 1994-giugno 1996 per la cagna e luglio 1993-giugno 1996 per la gatta. Tra questi sono stati quantificati i casi di noduli multipli e ne sono stati scelti 20 per ogni specie. Per ogni caso doveva essere nota la localizzazione dei tumori. Sui 40 casi scelti è stata considerata:

1. la diagnosi istologica secondo Marcato (1992);

2. il grado di infiltrazione del tumore, se maligno, secondo Gilbertson et al. (1983) per la cagna, poi esteso alla gatta da Mandelli et al., (1987);
- stadio 0, tumore maligno non infiltrante;
 - stadio I, tumore maligno infiltrante con invasione stromale;
 - stadio II, tumore maligno infiltrante con invasione dei vasi linfatici e/o ematici e/o metastasi al linfonodo regionale (ascellare, inguinale superficiale);
3. la relazione esistente tra i noduli.

Circa quest'ultimo punto la relazione è stata considerata:

- a) non esistente quando, nei diversi noduli, si rilevava diagnosi di lesione displastica, o neoplastica benigna o maligna non infiltrante, o infiltrante stadio I; quest'ultima evenienza in un solo nodulo o in noduli di mammelle non adiacenti (esempi ai casi n° 1, 5, 10 Tab. 1 e n° 1, 6 Tab. 2);
- b) esistente solo se si registravano due o più noduli istologicamente diagnosticati come maligni ed infiltranti e
 - erano localizzati in due mammelle contigue ipsilaterali o controlaterali in caso di tumori infiltranti a stadio I (esempi ai casi n° 6, 18 Tab. 1 e n° 8, 13 Tab. 2);
 - erano tumori infiltranti, di cui almeno uno a stadio II, seppure non presenti in due mammelle contigue, ciò in base alle relazioni linfatiche tra le varie mammelle proposte per la cagna da Sautet et al. (1992) e per la gatta da Vollmerhaus et al. (1997) (esempi ai casi n° 20 Tab. 1 e n° 2, 18 Tab. 2).

Un numero più limitato di soggetti con lesioni mammarie multiple (di cui almeno una carcinoma), precisamente 11 cagne e 8 gatte, per le quali era noto il follow up a 2 anni post-mastectomia, è stato impiegato per l'analisi di sopravvivenza e confrontato rispettivamente con la sopravvivenza di 11 cagne e 8 gatte portatrici di neoplasia mammaria maligna unica.

RISULTATI

Nell'arco di tempo agosto '94 - giugno '96 sono stati riscontrati 275 casi di neoformazioni mammarie nella cagna di cui 52 (18,9%) erano multipli. Nella gatta è stato considerato un periodo di tempo più lungo al fine di ottenere un adeguato numero di plurineoplasie e, precisamente, è stato considerato il periodo luglio '93 - giugno '96 in cui sono stati riscontrati 130 casi di neoplasie mammarie inviate alla citata sezione di cui 26 (20%) erano plurinodulari (Grafico 1).

In Tabella 1 (cagna) e 2 (gatta) vengono riportate, per ogni caso, la localizzazione, la diagnosi istologica dei noduli ed il tipo di relazione, se esistente.

Nella cagna, in 16 casi su 20 (80%) non è stata riscontrata relazione tra i noduli asportati dallo stesso soggetto, mentre solo in 4 casi (20%) essa era dimostrabile. Nella gatta, invece, in 13 casi su 20 (65%) era chiaramente dimostrabile una relazione tra le neoplasie mentre in 7 casi su 20 (35%) essa non è stata riscontrata (Grafico 2). Nella cagna, nei 4 casi di tumore multiplo con relazione esisten-

Tabella 2
Diagnosi istologica, localizzazione e tipo di relazione in 20 casi di neoplasia mammaria multipla della gatta. Lo stadio istologico è riferito solo per le neoplasie maligne. Nella colonna sede è riportata la localizzazione considerando una numerazione progressiva da 1 a 4 in senso cranio-caudale, D linea destra e S linea sinistra

Caso	Sede	Diagnosi	Stadio istologico	Relazione
1	2D	Mastopatia fibrocistica, carcinoma papillare	0	nessuna
	3D	Mastopatia fibrocistica, fibroadenoma		
2	1D	Adenocarcinoma	II	estensione da stadio II
	2D	Adenocarcinoma		
3	4S	Adenocarcinoma	II	estensione da stadio II
	1S	Adenocarcinoma		
4	3S	Carcinoma papillare	II	estensione da stadio II
	4S	Carcinoma papillare		
	3D	Carcinoma papillare		
5	4S	Carcinoma anaplastico	II	estensione da stadio II
	2S	Adenocarcinoma		
6	2S	Adenocarcinoma	I	nessuna
	4D	Carcinoma papillare		
7	2D	Carcinoma solido	II	estensione da stadio II
	3D	Carcinoma solido		
8	3S	Adenocarcinoma	I	estensione da stadio I
	3D	Adenocarcinoma		
	4D	Adenocarcinoma		
9	1D	Carcinoma papillare	0	nessuna
	4S	Adenocarcinoma		
10	1S	Carcinoma papillare	II	estensione da stadio II
	2S	Carcinoma papillare		
11	1D	Mastopatia fibrocistica		nessuna
	2D	Mastopatia fibrocistica		
12	3D	Adenoma papillare		nessuna
	3S	Adenoma papillare, mioepitelioma benigno		
13	3D	Carcinoma solido	I	estensione da stadio I
	3S	Carcinoma solido		
14	1S	Iperplasia duttale atipica		nessuna
	2S	Cisti mammarie		
15	1D	Carcinoma papillare	I	estensione da stadio II
	4D	Carcinoma papillare		
16	3D	Carcinoma solido	I	estensione da stadio II
	4D	Carcinoma solido, adenocarcinoma		
17	3S	Fibroadenoma, iperplasia lobulare		nessuna
	4S	Fibroadenoma		
18	2S	Carcinoma papillare	II	estensione da stadio II
	4S	Carcinoma papillare		
19	4D	Carcinoma papillare	II	estensione da stadio II
	3D	Carcinoma papillare		
20	2S	Carcinoma papillare	II	estensione da stadio II
	3S	Carcinoma papillare		

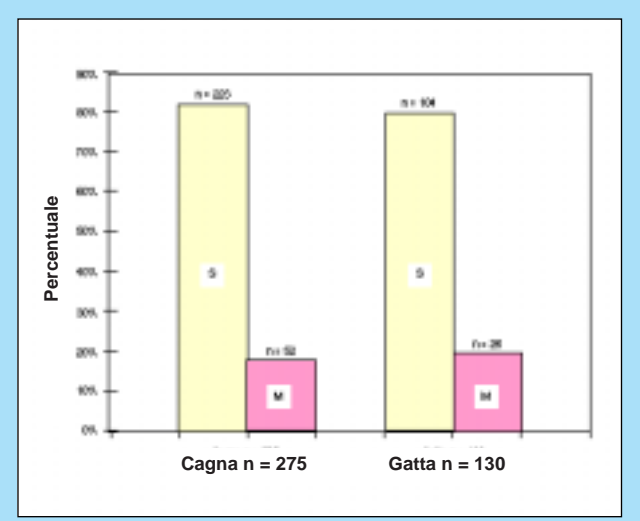


GRAFICO 1 - Numero e relativa percentuale dei casi di tumori mammari singoli (S) e multipli (M) nella cagna e nella gatta.

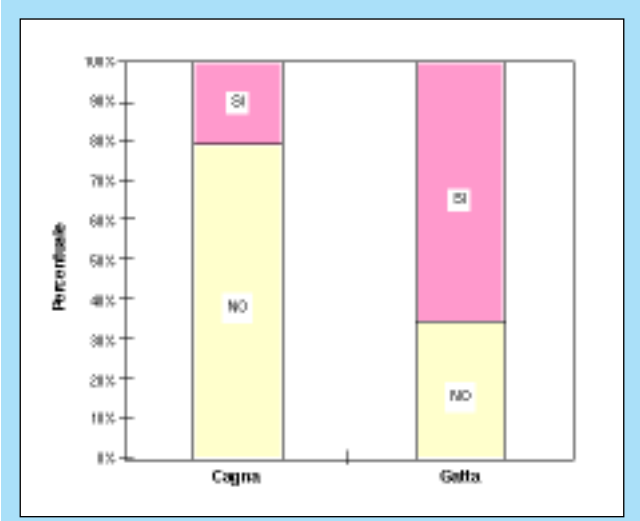


GRAFICO 2 - Presenza (SI) o assenza (NO) di relazione in 20 casi di tumore mammario multiplo della cagna e 20 della gatta.

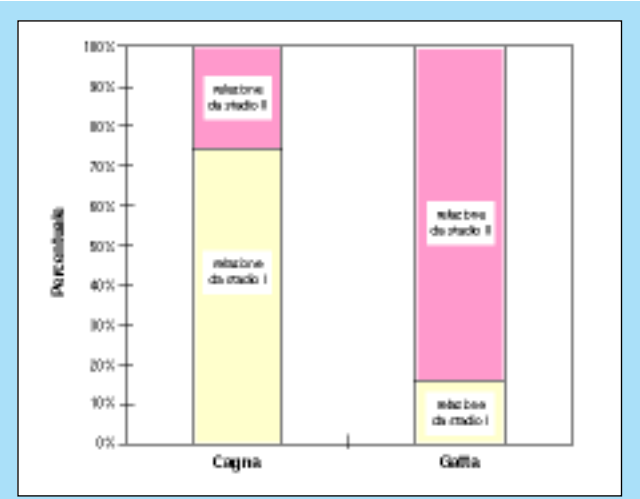


GRAFICO 3 - Casi di tumori mammari multipli con relazione dovuta a stadio istologico I o II nella cagna e nella gatta.

te, 3 (75%) lo erano per estensione diretta fra due mammelle contigue, mentre 1 (25%) lo era per estensione a distanza come conseguenza dello stadio istologico II. Comportamento opposto si è registrato nella gatta, dove tra i 13 casi con relazione solo 2 (15,38%) lo erano per estensione diretta tra due mammelle contigue, mentre 11 (84,61%) erano plurineoplasie dovute a diffusione a mammelle distanti per via linfatica (Grafico 3). In Tabella 3 sono riportati i casi utilizzati per l'analisi di sopravvivenza. A due anni dalla mastectomia, nelle 11 cagne con noduli multipli si è registrata la morte per tumore di 4 soggetti (36,36%), mentre 7 (63,64%) erano vivi. Delle 11 cagne con neoplasia maligna singola 5 (45,45%) erano morte di tumore, mentre 6 (54,55%) erano ancora vive. Non è stata registrata differenza di sopravvivenza tra i due gruppi di cagne ($P=0,37$, Grafico 4). Sei (75%) delle 8 gatte con noduli multipli erano morte di tumore a due anni dalla mastectomia e 2 (25%) erano vive, mentre 3 (37,50%) delle 8 gatte con tumore maligno unico erano morte entro

Tabella 3

Casi utilizzati per l'analisi di sopravvivenza nella cagna e nella gatta. Nel gruppo con noduli multipli è riportato, al posto della diagnosi e dello stadio istologico, il corrispondente numero della tabella 1 o 2 in cui tali dati sono già specificati. Cagna: gruppo noduli multipli, sopravvivenza media \pm deviazione standard $20,18 \pm 6,82$; gruppo nodulo singolo $18,90 \pm 7,96$; gatta: gruppo noduli multipli, $13,95 \pm 8,19$; gruppo nodulo singolo $19,75 \pm 6,86$

CAGNA		GATTA	
Gruppo con noduli multipli Tab. 1 caso n°	Gruppo con nodulo singolo, diagnosi, (stadio istologico)	Gruppo con noduli multipli Tab. 2 caso n°	Gruppo con nodulo singolo, diagnosi, (stadio istologico)
3	Carcinoma scirroso (I)	1	Carcinoma solido (II)
4	Adenocarcinoma (I)	4	Adenocarcinoma (0)
6	Carcinoma solido (II)	6	Carcinoma solido (I)
7	Adenocarcinoma (0)	8	Carcinoma papillare (II)
8	Carcinoma papillare (0)	10	Carcinoma solido (II)
13	Carcinoma solido (II)	13	Carcinoma papillare (I)
15	Carcinoma solido (II)	16	Carcinoma solido (I)
17	Carcinoma scirroso (II)	19	Carcinoma solido (II)
18	Carcinoma solido (I)		
19	Adenocarcinoma (I)		
20	Adenocarcinoma (I)		

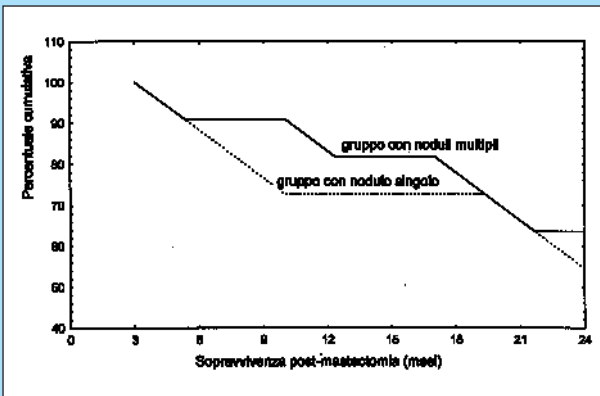


GRAFICO 4 - Curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier per l'arco di tempo di 2 anni post-mastectomia in 11 cagne con noduli mammari multipli di cui almeno uno carcinoma e 11 cagne con tumore maligno singolo (analisi di sopravvivenza, $P=0,37$).

due anni dalla mastectomia e 5 (62,50%) erano vive. L'analisi di sopravvivenza ha messo in evidenza una differenza statisticamente significativa ($P=0,05$) nei due gruppi di gatte, e precisamente più bassa nel gruppo con lesioni multiple (Grafico 5).

DISCUSSIONE

Dall'indagine è emerso che la condizione di multinodularità non presenta evidenti differenze di frequenza tra le due specie (18,9% nel cane vs 20% nella gatta). Nella gatta si è riscontrata maggiore difficoltà nel reperire casi di multinodularità, tanto che si è dovuto aumentare, rispetto alla cagna, l'arco di tempo di spoglio dei casi. La spiegazione di ciò non risiede, comunque, in una minore frequenza del fenomeno di multinodularità nella gatta, quanto, probabilmente, nella minore frequenza di comparsa del tumore mammario nella gatta rispetto alla cagna. Infatti le neoplasie della ghiandola mammaria occupano nella cagna il primo posto mentre nella gatta il terzo, dopo i tumori cutanei ed i linfosarcomi²². I risultati della nostra indagine non arrivano alle frequenze del 50% nella cagna³ e del 60% nella gatta¹⁰ riportate in letteratura. Riteniamo, però, che le percentuali ottenute possano anche essere una sottostima della frequenza reale della condizione, stante la scarsità di informazioni anamnestiche allegate al campione, quali, per esempio, la localizzazione del, o dei tumori inviati per l'esame istologico. Sono stati, infatti, numerosi i casi di presunta multinodularità che abbiamo dovuto scartare nell'impossibilità di dimostrare che le sezioni istologiche appartenessero a noduli diversi. Dalla casistica impiegata in questo studio emerge una netta prevalenza di casi binodulari rispetto a quelli con più di due noduli. Anche questo risultato, a nostro avviso, potrebbe non esprimere la situazione reale ma essere solamente la conseguenza della scarsità di informazioni allegate al campione. Infatti, nel seguire i criteri stabiliti per definire l'esistenza o meno della relazione, era indispensabile conoscere la localizzazione dei noduli. Quest'ultima, però, era talvolta menzionata nel caso di due sedi, mentre risultava alquanto diffici-

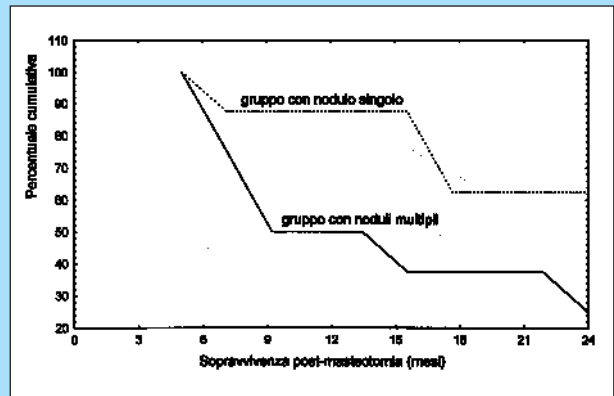


GRAFICO 5 - Curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier per l'arco di tempo di 2 anni post-mastectomia in 8 gatte con noduli mammari multipli di cui almeno uno carcinoma e 8 gatte con tumore maligno singolo (analisi di sopravvivenza, $P=0,05$).

le reperire informazioni sulla localizzazione per più di due noduli. Abbiamo così dovuto scartare, tra i 52 casi della cagna e i 26 della gatta, quelli che pur essendo certamente multipli, non fornivano l'esatta localizzazione di ogni nodulo.

Sull'origine multicentrica o unicentrica del processo neoplastico nella ghiandola mammaria, è ormai accertata l'influenza degli steroidi ovarici (endogeni o di sintesi)^{6, 10, 19, 20, 21, 25, 28}. In particolare, estrogeni e progestinici influenzano tratti diversi della ghiandola mammaria (dotti per gli estrogeni e lobuli per il progesterone)²⁴ ed innescano la proliferazione mammaria con un duplice meccanismo: 1) stimolano l'attività proliferativa cellulare mediante innesco delle reazioni che si concludono con la duplicazione del DNA¹², azione mediata attraverso i recettori per il progesterone (PR) e per gli estrogeni (ER) presenti sulle cellule^{1, 19, 23}; 2) producono alterazioni genomiche, come per esempio l'aggiunta di diverse molecole al DNA con legami covalenti mediata dal dietilstilbestrolo (DES), estradiolo e medrossiprogesterone acetato (MPA)^{14, 15}; tale azione non è mediata da PR e ER. I due processi rivestono un ruolo diverso nella genesi dei tumori mammari, prevalendo il primo in caso di elevati livelli di PR ed ER ed il secondo nella condizione opposta²⁴.

Il primo meccanismo potrebbe, quindi, essere quello prevalente nella cagna (stante la frequente ed elevata espressione di recettori)^{4, 5, 11, 16, 27} e giustificerebbe una genesi multicentrica, peraltro già ritenuta verosimile nella specie⁷. Il secondo potrebbe avere un ruolo importante nella gatta dove è nota la ridotta espressione di recettori, e comunque la tendenza a perderli rapidamente con la trasformazione neoplastica²⁵, confermando una genesi unicentrica. In una recente rassegna sui tumori mammari della gatta è posto ancora come non risolto l'interrogativo se le neoplasie mammarie multiple, nella specie, derivino da una genesi contemporanea (multicentrica) o siano l'estensione ad altre mammelle di un tumore primitivo unicentrico⁹. Nella cagna è stata rilevata una netta prevalenza (80%) di casi con assenza di relazione tra le neoplasie, mentre una condizione opposta, bassa percentuale di casi senza relazione (35%) è stata riscontrata nella gatta. Per

contro, quest'ultima specie ha rivelato una prevalenza di casi con relazione (65%) contro una bassa espressione di analoghi casi nella cagna (20%). In considerazione delle teorie sulla cancerogenesi nelle due specie, i dati ottenuti possono esserne un'ulteriore conferma. Nella cagna, infatti, l'80% di casi senza relazione sono giustificabili con l'origine multicentrica delle distinte neoformazioni. Nella gatta, invece, la prevalenza di casi con relazione certa tra le neoplasie è giustificata da una genesi unicentrica che, parallelamente ad una elevata frequenza di neoplasie mammarie maligne ed infiltranti¹⁷, permette una facile diffusione contigua o a distanza del processo primitivo, unicentrico.

Il criterio seguito per stabilire l'esistenza o meno di relazione tra i noduli è stato pianificato in base ai risultati di Sautet et al. (1992) sulla diffusione ai linfonodi regionali (ascellare e inguinale superficiale) di inchiostro di china inoculato in singola mammella in un gruppo di 141 cagne. In quello studio si dimostrò che le mammelle inguinali, oltre ad essere drenate dal linfonodo inguinale superficiale, nel 10% dei casi erano drenate anche dal linfonodo ascellare, e, le mammelle toraciche, a loro volta, oltre ad essere drenate dal linfonodo ascellare erano drenate anche, nel 10% dei casi, dal linfonodo inguinale superficiale. Ciò in base al reperimento dell'inchiostro nei linfonodi citati. Comportamento ancora più intermedio si era registrato nella mammella ventrale (la n° 3 nel nostro criterio di localizzazione) che era drenata nel 67% dei casi dal linfonodo inguinale superficiale e nel 93% dei casi dal linfonodo ascellare. In tal modo l'esistenza di uno stadio istologico II in una mammella non può escludere l'arresto di emboli neoplastici in altre mammelle raggiunte nel decorso del flusso linfatico verso il linfonodo. Va infatti ricordato che i linfatici di una mammella, prima di rendersi al linfonodo attraversano le mammelle che trovano lungo il loro percorso³¹. Risultati analoghi a quanto proposto da Sautet et al. per la cagna, sono stati recentemente dimostrati anche per la gatta da Vollmerhaus et al (1997), i quali hanno dimostrato che 1) il linfonodo ascellare drena, oltre alle mammelle toraciche, talvolta anche quelle addominali, 2) che le mammelle toraciche possono essere talvolta drenate dal linfonodo inguinale superficiale, 3) che il cambiamento di direzione al flusso linfatico (cioè verso il linfonodo ascellare o inguinale superficiale) non è necessariamente localizzato tra le mammelle 2 e 3, ma può riscontrarsi con una certa facilità anche tra le mammelle 1 e 2 o tra la 3 e la 4*.

Fra cagna e gatta è stato rilevato un comportamento diverso anche nella frequenza riguardante il tipo di relazione esistente fra le plurineoplasie. Nella cagna è prevalsa la diffusione diretta a mammelle contigue, mentre nella gatta è stata prevalentemente riscontrata la relazione connessa alla presenza di uno stadio istologico II. Poiché alcuni studi hanno già messo in evidenza una sopravvivenza post-operatoria media significativamente più lunga per i tumori a stadio istologico I rispetto a quelli a stadio istologico II^{8, 17}, i dati da noi ottenuti possono già essere utilizza-

ti per delineare una prognosi peggiore per le gatte con lesioni mammarie multiple rispetto alle cagne. L'analisi di sopravvivenza ha infatti messo in evidenza un rischio di morte da tumore mammario più elevato nelle gatte con lesioni multiple, mentre tale dato non si è rivelato per la cagna, confermando i dati reperibili in letteratura^{13, 30}. La prognosi post-operatoria più benigna per le plurineoplasie nella cagna è, comunque, spiegata anche dalla maggior frequenza, in questa specie, di lesioni displastiche benigne e maligne non infiltranti potenzialmente coesistenti grazie all'origine multicentrica, come è emerso anche dalla casistica di questo studio. Pertanto, nella cagna con plurinodularità mammarie, la scarsa rappresentatività dello stadio istologico II rispetto allo stadio I e alle lesioni maligne non infiltranti, benigne e displastiche, giustifica una sopravvivenza media più lunga rispetto alla gatta in cui sono scarsi i tumori maligni non infiltranti¹⁷ e prevalgono, almeno nella casistica utilizzata, nei plurinodulari, gli stadii II su quelli I.

Concludendo, i risultati di questa indagine, seppure preliminari e da confermare in funzione di una casistica più ampia, dimostrerebbero che:

- 1) la condizione di multinodularità si presenta con una frequenza sovrapponibile nelle due specie considerate;
- 2) nella cagna è emersa una prevalenza della multinodularità in assenza di relazione dimostrabile fra i noduli, mentre nella gatta è emersa una prevalenza di casi con relazione obiettivamente dimostrabile tra essi;
- 3) la condizione di multinodularità con relazione tra i noduli è apparsa prevalentemente legata allo stadio istologico I nella cagna ed allo stadio istologico II nella gatta;
- 4) la sopravvivenza post-operatoria media si è rivelata influenzata dalla condizione di multinodularità nella gatta e non nella cagna.

Riteniamo che i risultati di questa indagine inducano a formulare una prognosi più infausta nelle gatte portatrici di plurineoplasie rispetto alle cagne ricordando, però, che l'esatto inquadramento del soggetto deriva solo dalla graduazione istologica di ogni nodulo asportato.

Parole chiave

Cane, gatto, tumore mammario multiplo, origine unicentrica, origine multicentrica, prognosi.

Key words

Dog, cat, multiple mammary tumours, multicentric origin, unicentric origin, prognosis.

Bibliografia

1. Bergink E.W., Attia M. and De Jager E.: Effects of estradiol-17 β and progesterone on the mammary gland of the beagle dog: morphology and receptor levels in the cytosol fraction. In: Wittliff J.L. and Dapunt O. (eds), Steroid receptors and hormone-dependent neoplasia, New York, Masson Publ. U.S.A. Inc., 219-222, 1980.
2. Brearley M.J.: Mammary gland tumours in the dog. In Practice, 11(6), 248-253, 1989.

*Si consideri che nel lavoro di Vollmerhaus e coll. la localizzazione è indicata, in senso cranio caudale, come T1, T2, A1, A2 che corrispondono rispettivamente alle mammelle 1, 2, 3 e 4 del nostro criterio di localizzazione.

3. Brodey R.S., Goldschmidt M.H., Roszel J.R.: Canine mammary gland neoplasms, *J. Am. An. Hosp. Ass.*, 19, 61-90, 1983.
4. Ciorba A., Vitellozzi G., Boiti C., Moriconi F.: Individuazione dei recettori cellulari degli estrogeni e del progesterone nelle neoplasie mammarie del cane mediante il test di fluorescenza., *Att. Soc. Ital. Sci. Vet.*, 37, 577, 1983.
5. Donnay I., Rauis J., Devleeschouwer N., Wouters Ballman P., Leclercq G., Verstegen J.: Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 56: 9, 1188- 1194, 1995.
6. Dorn C.R., Taylor D.O.N., Frye F.B., Hibbard H.H.: Survey of animal neoplasms in Alameda and Contra Costa Counties, California *J. Natl. Cancer Inst.*, 40, 307-318, 1968.
7. Ferguson R.H.: Canine mammary gland tumors, *Vet. Clin. North Amer. Small Anim. Prac.*, 15(3), 501- 511, 1985.
8. Gilbertson S.R., Kurzman D., Zachrau R.E., Hurvitz A.I., Black M.M.: Canine mammary epithelial neoplasms: biological implications of morphologic characteristics assessed in 232 dogs, *Vet. Pathol.*, 20, 127-142, 1983.
9. Hahn K.A. e Adams W.H.: Feline mammary neoplasia: biological behavior, diagnosis, and treatment alternatives, *Feline Practice*, 25(2), 5-11, 1997.
10. Hayes A.A., Mooney S.: Feline mammary tumors, *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol. 15, No.3, 1985.
11. Inaba T., Takahashi N., Matsuda H., and Imori T.: Estrogen and progesterone receptors and progesterone metabolism in canine mammary tumours, *Jpn. J. Vet. Sci.*, 46, 797-803, 1984.
12. Kasid A., Davidson N., Gelmann E. and Lippmann M.E.: Transcriptional control of thymidine kinase gene expression by estrogens and anti-estrogens in MCF-7 human breast cancer cells, *J. Biol. Chem.*, 261, 5562-5567, 1986.
13. Kurzman I.D., Gilbertson S.R.: Prognostic factors in canine mammary tumors, *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)* 1, 25, 1986.
14. Lanari C., Molinolo A. and Pasqualina C.D.: Induction of mammary adenocarcinomas by medroxyprogesterone acetate in BABL/c female mice, *Cancer Lett.*, 33, 215-223, 1986.
15. Liehr J.G., Avitts T.A., Randerath E. and Randerath K.: Estrogen induced endogenous DNA adduction: Possible mechanism of hormonal cancer, *Proc. Natl. Acad. Sc. USA*, 873, 5301-5305, 1986.
16. Mac Ewen E.G., Patnaik A.K., Harvey H.J. and Pank W.B.: Estrogen receptors in canine mammary tumors, *Cancer Res.*, 42, 2255-2259, 1982.
17. Mandelli G., Scanziani E., Cairoli F.: "Grading" istologico delle neoplasie mammarie dei carnivori. *La Clinica Veterinaria* 110, 347-357, 1987.
18. Marcato P.S.: Patologia mammaria animale, ed. Edagricole, Bologna, 1992.
19. Misdorp W.: Progestagens and mammary tumours in dogs and cats, *Acta Endocrinologica*, 125, 27-31, 1991.
20. Misdorp W.: Canine mammary tumours; protective effect of late ovariectomy and stimulating effects of progestins, *Vet. Quart.* 10, 26-33, 1988.
21. Moulton J.E., Taylor D.O.N., Dorn C.R., Andersen A.C.: Canine mammary tumours, *Vet. Pathology* 7, 289-320, 1970.
22. Moulton J.G.: Tumors of mammary gland. In "Tumors in domestic animals", III Ed, 1990.
23. Rutteman G.R., Misdorp W.: Steroid receptor determinations in malignant mammary tumors and in non affected mammary glands in the dog, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 464, 438, 1986.
24. Rutteman G.R.: Hormones and Mammary Tumour Disease in the Female Dog: an update. *In vivo* 4, 33-40, 1990.
25. Rutteman G.R., Blankenstein M.A., Minke J., Misdorp W.: Steroid receptors in mammary tumours of the cat. *Acta-Endocrinologica (Supplementum)*, 125: 1, 32-37, 1991.
26. Sautet J.Y., Ruberte J., Lopez C., Gine J.M., Oroñez G., Cingia A.: Lymphatic system of the mammary glands in the dog: an approach to the surgical treatment of malignant mammary tumors canine practice 17, 2, 1992.
27. Scanziani E., Mandelli G., Colombo G., Nava G.A., Cairoli F., Cappelletti V., Granata G., Di Fronzo G.: Recettori per gli estrogeni e per il progesterone nei tumori mammari canini. *Summa*, 4, 179-182, 1991.
28. Schneider R., Dorn C.R., Taylor D.O.N.: Factors influencing canine mammary cancer development and postchirurgical survival, *J. Natl. Cancer Inst.*, 43, 1249-1261, 1969.
29. Vollmerhaus B., Roos H., Meier A.: The regional lymph nodes of the mammary gland in the domestic cat. A summary. *Kleintierpraxis*, 42(3), 221-229, 1997.
30. Weijer K., Hart A.A.M.: Prognostic Factors in Feline Mammary Carcinoma, *J.N.C.I.*, 70, n.4, 1983.
31. Wilkinson G.T.: The treatment of mammary tumors in the bitch and a comparison with the cat. *Veterinary Record*, 89:13-16, 1971.