

CORNER DIAGNOSTICO

Oncologia



PRESENTAZIONE CLINICA

Hudic, un gatto Europeo, maschio sterilizzato di 13 anni era condotto a visita per una neoformazione a livello della terza mammella di sinistra. La lesione appariva rotondeggiante, di 40x30 mm, non calda, non dolente, di consistenza parenchimatosa (Fig. 1). Clinicamente non si rilevavano altre alterazioni.

Successivamente era condotto a visita anche Otone, gatto maschio sterilizzato di 10 anni, figlio di Hudic, che presentava due neoformazioni di 15 mm ciascuna rispettivamente a livello della terza mammella di destra e di quella di sinistra. Il grado di parentela dei due gatti era certo in quanto conviventi con i proprietari da sempre, come anche la madre di Otone; dall'anamnesi risultava che nessuno dei gatti aveva accesso all'esterno.

Si eseguivano visita clinica, emogramma e profilo ematobiochimico in entrambi i gatti, questi ultimi in sedazione nel giorno della chirurgia data la difficoltà ad eseguire, in entrambi i pazienti, tali procedure in animale

Carlotta Iaglitsch
Med Vet

Ermanno Iaglitsch
Med Vet

Clinica veterinaria Timavo

sveglio. L'esame obiettivo generale di Hudic risultava nella norma, mentre Otone presentava una moderata stomatite. L'emogramma e il profilo biochimico di entrambi i gatti risultavano normali, con tutti i valori compresi negli intervalli di riferimento. Alla palpazione non si rilevava linfadenomegalia dei linfonodi regionali palpabili; non si segnalavano altre anomalie.



Figura 1 - Neoformazione a carico della terza mammella sinistra di Hudic. Le dimensioni (visita iniziale, a sinistra nella foto) sono di circa 40x30 mm.

Domande

- 1) In base al segnalamento e alla presentazione clinica, quali diagnosi differenziale emetti per Hudic e quali per Otone?
- 2) Quale approccio diagnostico e terapeutico proponi?
- 3) Eseguiresti dei controlli anche sulla sorella di Otone?

RISPOSTE E DISCUSSIONE

1) Le principali diagnosi differenziali da considerare in caso di una neoformazione a livello addominale cutaneo/sottocutaneo in un gatto sono: ascesso acuto/granuloma, ernia e neoplasie. In questo caso la neoformazione non era calda né dolente, non si rilevava febbre e non si segnalavano alterazioni leucocitarie all'emoграмма; l'ascesso acuto era quindi escludibile tra le diagnosi differenziali. Alla palpazione, inoltre, la lesione non risultava compatibile con un'ernia addominale/ombelicale; non si rilevava, infatti, alcuna porta erniaria (in caso di sospetto incarcerationamento di tessuti/organi a livello della porta è opportuno un esame ecografico). Per quanto riguarda le neoplasie, si prendevano in considerazione tutti i tumori di cute e sottocute, compresi i mammari.

2) Il corretto iter diagnostico, nell'ipotesi più plausibile di tumore mammario, richiede preliminarmente un esame citologico sia del/dei nodulo/i sottocutaneo/i sia dei linfonodi regionali nonché l'identificazione dei linfonodi satellite. Data la scarsa compliance di entrambi i pazienti e il rifiuto dei proprietari ad eseguire una sedazione aggiuntiva, queste procedure non venivano eseguite. La stadiazione clinica deve inoltre completarsi con l'esame radiografico del torace e quello ecografico dell'addome (in alternativa, è indicato un esame TC total body). Dopo sedazione pre-chirurgica, lo studio radiografico del torace in 3 proiezioni di Hudic risultava normale ma, erroneamente, non si eseguiva l'esame ecografico dell'addome e del nodulo (per escludere un'ernia addominale). In caso di esito citologico di malignità mammaria e dopo conferma di assenza di metastasi sistemiche, la mastectomia totale (eventualmente divisa in due mastectomie unilaterali ad intervallo di 3-5 settimane) e la linfadenectomia inguinale bilaterale è l'intervento di scelta; la escissione dei linfonodi ascellari è indicata solo nel caso in cui la mappatura dei linfonodi satelliti li indichi come stazione linfatica "satellite". Nel caso di Hudic, pertanto, la mastectomia unilaterale e la linfadenectomia inguinale sinistra, sulla base del sospetto puramente clinico di neoplasia mammaria e in base alla netta prevalenza, come riportato in letteratura, di malignità nel gatto, sarebbe stata l'opzione corretta, seguita a 1 mese di distanza dall'escissione della fila mammaria controlaterale e del relativo linfonodo inguinale. Considerata l'avversione dei proprietari per la dose chirurgica proposta, si optava per la sola biopsia escissionale del nodulo con margini di 3 cm. L'esito dell'esame istologico eseguito sulla neoformazione di Hudic era di carcinoma mammario tubulare semplice, caratterizzato dalla proliferazione di elementi da cuboidali a colonnari in bassa attività mitotica (<1 mitosi/10 HPF) e contenenti nucleo modicamente dismetrico, a cromatina grossolana, rarefatta o filamentosa. Lo sviluppo lesionale presentava profilo irregolarmente

te compatto, parzialmente delimitato da fasci di connettivo fibrillare circondato da lobuli modicamente iperplastici e dotti dilatati; i margini di sezione risultavano esenti da infiltrazione lesionale per interposizione di connettivo fibroadiposo e fasci di muscolatura striata.

La letteratura fornisce relativamente poche informazioni riguardo i tumori mammari nel gatto maschio. Le neoplasie mammarie rappresentano il 3° tumore più frequente nella gatta (dopo le neoplasie cutanee e i tumori linfoidi) ma sono più rare nei maschi^{1,4,5}. In questi ultimi l'età media d'insorgenza è di circa 12,8 anni, leggermente superiore rispetto alle femmine^{1,4,5}. Secondo alcuni studi le recidive locali o regionali nel gatto maschio sono invece meno frequenti (45%) rispetto alle femmine (51-66%)¹. Tra i diversi fattori prognostici suggeriti in letteratura si annoverano l'invasione linfatica, il grado istologico, l'indice mitotico, l'indice di proliferazione Ki-67 e altri fattori tra i quali, ad esempio, l'espressione del fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF)^{1,2,4,5,6}. Si è inoltre rilevato che la dimensione del tumore primario può essere predittiva della sopravvivenza media (54 mesi se meno di 2 cm, 24 mesi se le dimensioni sono comprese fra 2 e 3 cm e 6 mesi se il tumore è di oltre 3 cm)^{1,2,5}. Nel nostro caso, al momento della chirurgia, non si evidenziavano metastasi polmonari ma le dimensioni del tumore primario, di poco maggiori di 3 cm, rappresentavano un fattore prognostico decisamente negativo ai fini della sopravvivenza. Il ruolo degli ormoni nello sviluppo dei carcinomi mammari nel gatto maschio è controverso. Tra i fattori predisponenti alcuni lavori citano terapie basate sulla combinazione di progestinici ed estrogeni, progestinici sintetici e ormoni ad attività anti-androgenica^{1,3,4,5}. In circa il 30% dei gatti maschi con carcinoma mammario vi è in anamnesi la somministrazione di progestinici, i quali si renderebbero responsabili di un aumento di produzione di GH nel tessuto mammario stimolandone la proliferazione e l'evoluzione maligna. Si sospetta che questi trattamenti possano associarsi all'insorgenza di neoplasie mammarie anche a diversi anni di distanza dalla loro somministrazione⁴. Nel nostro caso, basandoci sui dati anamnestici, anche remoti, possiamo escludere che sia Hudic sia Otone siano stati trattati con progestinici.

Dopo chirurgia, a fronte comunque della convinzione dei proprietari a non procedere ad una radicalizzazione chirurgica e all'identificazione ed escissione dei linfonodi, si sottoponeva Hudic a periodici controlli clinici e radiografici che era possibile eseguire in animale sveglio considerata la breve durata della procedura; risultava invece di difficile esecuzione un esame ecografico dell'addome senza sedazione. L'esame radiografico del torace in 3 proiezioni risultava nella norma in tutti i controlli eseguiti con cadenza trimestrale ma, 5 mesi dopo la nodulectomia, alla visita clinica, si evidenziava un no-

dulo di 8 mm sulla terza mammella di destra. Non avendo proceduto all'esordio della malattia a una corretta stadiazione clinica e non avendo applicato una corretta dose chirurgica, risultava ampiamente giustificato il sospetto di recidiva della precedente neoplasia. Durante una successiva seduta anestesiológica, si eseguiva il controllo radiografico del torace e l'ecografia addominale; entrambe le valutazioni risultavano nella norma. I proprietari acconsentivano alla mastectomia unilaterale destra con asportazione anche del linfonodo inguinale ipsilaterale, risultato non metastatico all'istologia. Il chirurgo optava per una mastectomia unilaterale destra, programmando quella della linea mammaria di sinistra in un secondo momento, qualora indicato. Istologicamente, la lesione risultava sovrapponibile al primo nodulo asportato: carcinoma mammario tubulare semplice, caratterizzato dalla presenza, in sede sottocutanea, di area nodulare di proliferazione di strutture tubulari a lume lievemente dilatato collabito, delimitate da linee singole o multiple, scarsamente orientate, di elementi da cuboidali a colonnari, eosinofili, contenenti nucleo modicamente dismetrico, a cromatina grossolana, in bassa attività mitotica. I margini di escissione risultavano esenti da localizzazione lesionale per interposizione di fasci di muscolatura striata. La mastectomia della linea mammaria di sinistra e la linfadenectomia del linfonodo inguinale ipsilaterale erano eseguite a 6 settimane dalla seconda chirurgia e l'esame istologico non rilevava recidive o interessamento linfonodale. Dieci mesi dopo la prima visita di Hudic, era condotto a visita anche il figlio, Otone, per due neoformazioni di 15 mm ciascuna, rispettivamente a livello della terza mammella di destra e di quella di sinistra. Lo studio radiografico del torace, l'emogramma e l'esame ematobiochimico, eseguiti in sedazione il giorno della chirurgia, risultavano nella norma. Anche in questo caso il corretto iter diagnostico avrebbe richiesto, come minimo, l'esame citologico dei noduli e dei linfonodi regionali/satellite e, oltre all'esame radiografico del torace in 3 proiezioni, anche quello ecografico dell'addome ma i proprietari rifiutavano anche in questo caso la sedazione necessaria ad eseguire le diverse procedure. A seguito quindi della sola stadiazione clinica con esame radiografico del torace, si procedeva a mastectomia unilaterale destra. Il chirurgo sceglieva di non effettuare la mastectomia bilaterale nella stessa seduta, programmandola per una seconda seduta nel caso in cui dall'istologico fosse risultata necessaria e procedeva quindi alla sola escissione del nodulo della terza mammella di sinistra con 3 cm di margine (biopsia escissionale). La diagnosi istologica era di ectasia duttale e flogosi mammaria per entrambi i noduli. Solo il 15% circa delle masse mammarie nel gatto è rappresentato da tumori benigni o da processi iperplastici/displastici; oltre all'ectasia duttale si annoverano anche adenomi e fibroadenomi.

Ad oggi sono trascorsi 8 mesi dalla revisione chirurgica di Hudic e più di 1 mese dalla diagnosi di Otone ed entrambi i soggetti non presentano recidive locali o metastasi rilevabili all'esame radiografico.

Nei riguardi della gestione di questi due casi, è opportuno evidenziare in modo chiaro gli errori commessi (procedure da eseguire ma omesse) e le criticità, sia in corso di stadiazione clinica tumorale sia di trattamento. A parziale giustificazione, si considerino sia la volontà dei proprietari sia il temperamento di entrambi gli animali. Relativamente alle diverse possibili diagnosi differenziali e alla corretta stadiazione tumorale e trattamento, sono diversi i punti critici che meritano di essere discussi in modo adeguato:

- Esame citologico delle lesioni primarie e dei linfonodi prima della chirurgia: questo avrebbe permesso di proporre le procedure di stadiazione corrette e una dose chirurgica più adeguata. Quest'ultima doveva consistere fin dal principio nella mastectomia totale in Hudic, con rimozione anche dei linfonodi inguinali in prima battuta, e nella semplice nodulectomia in Otone. In quest'ultimo paziente, pertanto, la dose chirurgica è risultata eccessiva mentre per Hudic, se il primo nodulo fosse stato trattato in modo adeguato fin da subito, si sarebbe probabilmente evitata la comparsa del secondo nodulo, da considerarsi più una recidiva piuttosto che un tumore ex-novo. Nel gatto, infatti, il drenaggio venoso delle ghiandole mammarie è caratterizzato da vasi venosi che incrociano la linea mediana molto più spesso rispetto a quelli linfatici; per questo, tramite soprattutto la via venosa, è possibile il passaggio di cellule tumorali nella linea mammaria controlaterale.⁷

- Identificazione dei linfonodi satellite: in entrambi i casi, inoltre, sarebbe stato corretto, prima della chirurgia, identificare i linfonodi satellite che, come noto, possono essere diversi dai regionali. Dalla terza mammella, da uno a tre vasi linfatici emergono e drenano cranialmente ai linfonodi ascellari ipsilaterali o, più spesso, caudalmente ai linfonodi inguinali ipsilaterali. Raramente drenano simultaneamente sia ai linfonodi ascellari che inguinali e ancor meno di frequente drenano direttamente ai linfonodi iliaci mediali (questi possono essere considerati come seconda stazione linfatica dopo gli inguinali ma possono di rado rappresentare anche la prima stazione coinvolta). Considerate le variazioni anatomiche individuali e il fatto che le neoplasie possono alterare il drenaggio linfatico, era essenziale valutare pre-operativamente la localizzazione dei linfonodi satellite.^{8,9}

- Valutazione ecografica dell'addome: sarebbe stata necessaria sia all'esordio in fase di stadiazione sia nei successivi controlli, in considerazione del possibile coinvolgimento dei linfonodi iliaci mediali e di altri organi.

- Esame ecografico per escludere un'ernia addominale: la valutazione ecografia andava eseguita anche sul no-

dulo primario per confermare che non si trattasse di un'ernia addominale con grasso omentale incarcerato (porta non evidenziabile con la sola palpazione).

- Chemioterapia adiuvante: sebbene la letteratura riporti risultati non univoci (anche nei soggetti di sesso femminile), la chemioterapia potrebbe trovare indicazione per i tumori mammari maligni di dimensioni di oltre 3 cm. La chemioterapia adiuvante si riferisce prevalentemente a protocolli con doxorubicina eventualmente associata a farmaci quali carboplatino, ciclofosfamide e altri ¹⁰. Nonostante per la specie felina i risultati in letteratura siano discordanti, nelle donne con forme aggressive di tumore al seno è generalmente accettato che la chemioterapia abbia un ruolo benefico e, considerate le analogie tra le forme aggressive di cancro al seno nella donna e gli adenocarcinomi mammari nel gatto, si è portati a pensare che anche nella specie felina la chemioterapia adiuvante possa essere una valida componente del protocollo terapeutico ¹⁰.

- Influenza dei proprietari nella fase decisionale: è responsabilità del medico curante esporre al proprietario in modo esaustivo la necessità di un corretto iter diagnostico e stadiazione in base alle diverse diagnosi differenziali e relative prognosi e, una volta acquisiti questi dati, sottolineare l'importanza di fornire la corretta dose chirurgica, anche alla luce delle informazioni desumibili dalla letteratura. Non ultimo va costruito un rapporto di collaborazione con i proprietari in modo da proseguire con un monitoraggio efficace dei pazienti. Nel caso presentato si sarebbe dovuto essere più efficaci nel comunicare ai proprietari la necessità di una sedazione aggiuntiva che avrebbe permesso di eseguire perlomeno l'esame citologico delle lesioni primarie e dei linfonodi e l'esame ecografico dell'addome. Una volta ottenuti questi risultati sarebbe probabilmente stato più semplice per i proprietari accettare il corretto iter terapeutico.

- Motivazioni e giustificazioni dell'autore/autori sulle decisioni prese: procedure fondamentali sono state deliberatamente omesse nella gestione di questi due pazienti primariamente a causa della superficialità con la quale ci si è approcciati ai casi. Non è stata presa in considerazione in modo adeguato la letteratura, l'epidemiologia ed il comportamento biologico dei tumori mammari nei gatti maschi. Un esame citologico andava eseguito a prescindere, soprattutto considerata la ridotta so-

pravvivenza media in base alle dimensioni della lesione di Hudic (poco maggiori di 3 cm); il temperamento dei soggetti e l'avversione dei proprietari alla sedazione non sono giustificazioni sufficienti per far desistere gli autori dal procedere con l'iter corretto. Per quanto per il momento i pazienti non presentino metastasi o recidive, gli iter diagnostico e terapeutico non sono adeguati e di ciò va tenuto conto nella lettura di questo corner che, oltre a presentare un caso oncologico peculiare, vuole sottolineare le criticità dovute alle scelte degli autori.

3) La sorella, derivata dalla stessa cucciolata di Otone, è stata sterilizzata prima del primo anno di vita. Dopo i trascorsi clinici relativi sia al fratello sia al padre, la gatta è stata sottoposta a visita clinica che non ha rilevato neoformazioni mammarie o altre alterazioni. Il monitoraggio periodico verrà continuato in tutti e tre i gatti.

BIBLIOGRAFIA

1. Skorupski KA, Overlay B, Shofer FS, *et al.* Clinical Characteristics of mammary carcinoma in male cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19:52-55, 2005.
2. Marconato L, Del Piero F *Oncologia medica dei piccoli animali. Manuali pratici di veterinaria - Collana diretta da Vincenzo Appicciutoli* 2005 Poletto Editore.
3. Spugnini EP, Mezzanotte F, Freri L, *et al.* Cyproterone acetate-induced mammary carcinoma in two male cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 2(6):515-16, 2010.
4. Jacobs TM, Hoppe BR, Poehlmann CE, *et al.* Mammary adenocarcinomas in three male cats exposed to medroxyprogesterone acetate (1990-2006). *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12(2): 169-74, 2010.
5. Lana SE, Rutteman, GR, Withrow, SJ. Tumors of the mammary gland. In: Withrow SJ, Vail DM, editors. *Withrow & MacEwen's small animal clinical oncology*. 4th ed. Saunders Elsevier; 2007. p. 619-35.
6. Kessler M, Vonbomhard D. Mammary tumors in cats: epidemiologic and histologic features in 2,386 cases (1990-5). *Kleintierpraxis* 42:459, 1997.
7. Hayden DW, Nielsen SW. Feline mammary tumours. *Journal of Small Animal Practice* 12:687-698, 1971.
8. Patsikas MN, Papadopoulou P, Charitanti A, *et al.* Computed tomography and radiographic indirect lymphography for visualization of mammary lymphatic vessels and the sentinel lymph node in normal cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, Vol. 51, No. 3, pp 299-304, 2010.
9. Papadopoulou PL, Patsikas MN, Charitanti A, *et al.* The Lymph Drainage Pattern of the Mammary Glands in the Cat: A Lymphographic and Computerized Tomography Lymphographic Study. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 38, 292-299, 2009.
10. Gemignani F, Mayhew PD, Giuffrida MA, *et al.* Association of surgical approach with complication rate, progression-free survival time, and disease-specific survival time in cats with mammary adenocarcinoma: 107 cases (1991-2014). *Journal of The American Veterinary Medical Association*, Jun 1;252(11):1393-1402, 2018.