



# Patologie delle ghiandole mammarie

Luisa VALENTINI



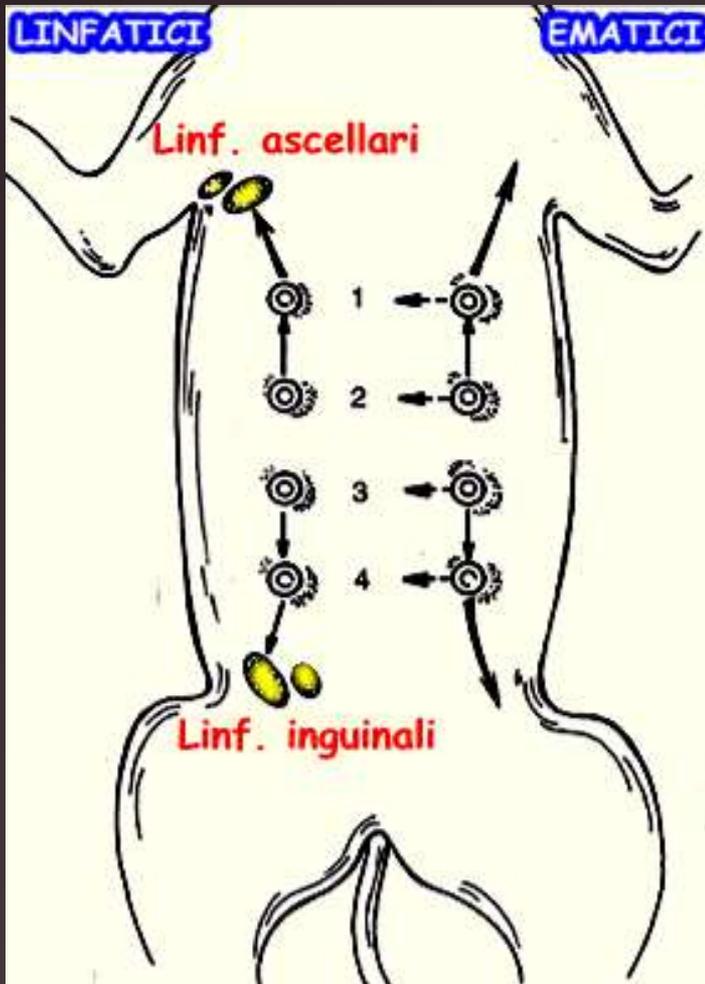
## Cenni di anatomia della mammella: gatta

- La gatta possiede 4 paia di mammelle: toraciche (1°e 2°paio), addominali, inguinali
- Le ghiandole sono situate nel sottocute
- Le mammelle toraciche sono più intimamente adese ai mm. pettorali, mentre le addominali aderiscono più lassamente alla fascia del m. retto addominale; le inguinali sono situate nel cuscinetto adiposo addominale



# Cenni di anatomia della mammella

## VASCOLARIZZAZIONE



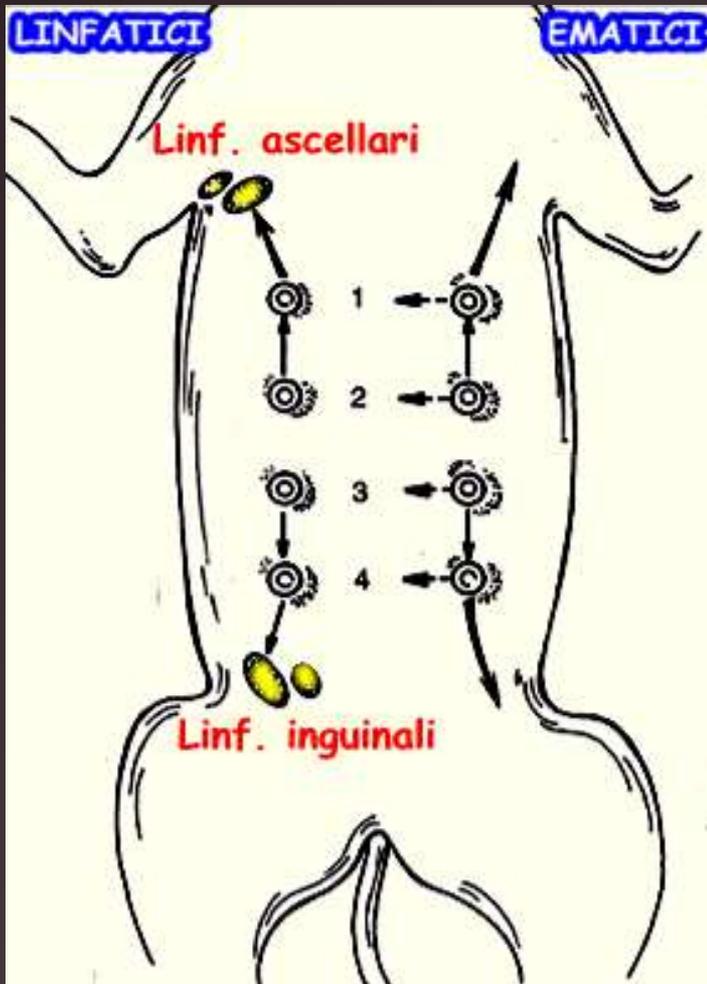
- Mamm. Toraciche: rami perforanti delle aa. toraciche interne; un apporto è dato da rami delle aa. intercostali e dell'a. toracica laterale
- Mamm. Addominali: a. epigastrica sup. craniale
- Mamm. Inguinali: aa. epigastriche sup. caudali, che derivano dalle aa. pudende esterne
- Le aa. epigastriche, craniali e caudali, si anastomizzano nella regione ombelicale

(Da: Johnston et al, 2001; modificato)

# Cenni di anatomia della mammella

## VIE LINFATICHE

- I linfonodi ascellari e sternali drenano le mammelle toraciche; i linfonodi superficiali inguinali drenano le mammelle addominali e inguinali



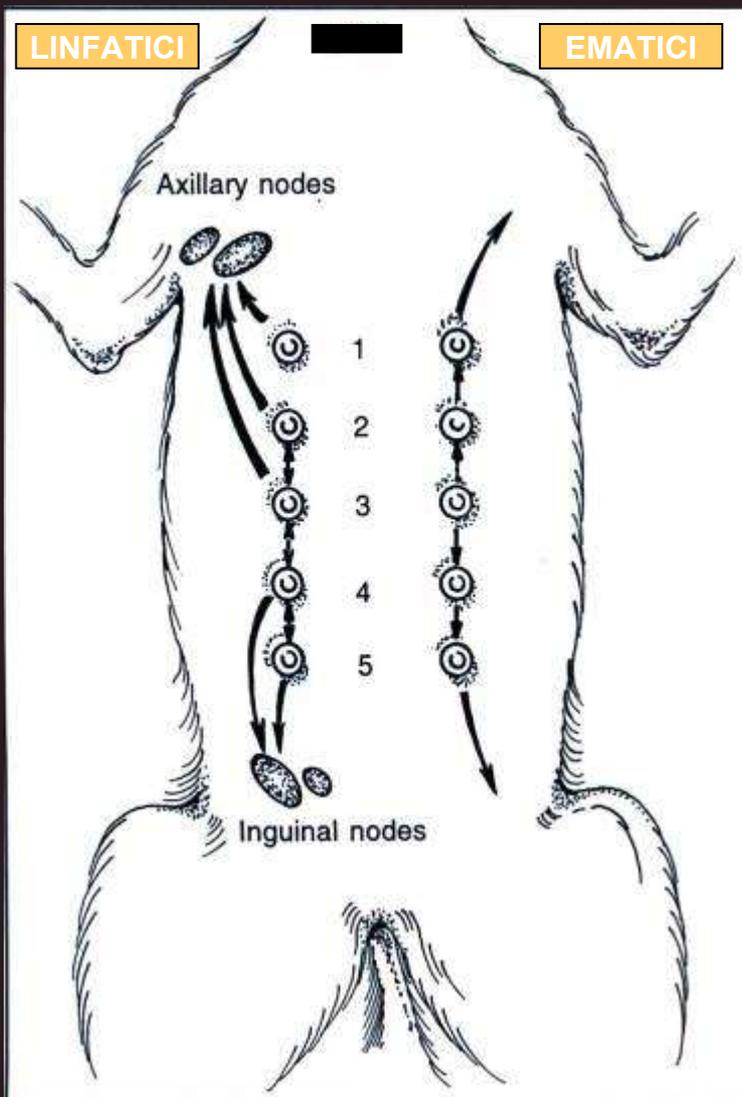
(Da: Johnston et al, 2001; modificato)

## Cenni di anatomia della mammella: gatta

- La cagna possiede 5 paia di mammelle: toraciche (1°e 2°paio), addominali (1°e 2°paio), inguinali
- Le ghiandole sono situate nel sottocute
- Le mammelle toraciche sono più intimamente adese ai mm. pettorali, mentre le addominali aderiscono più lassamente alla fascia del m. retto addominale; le inguinali sono situate nel cuscinetto adiposo addominale



# Cenni di anatomia della mammella: cagna



**Cinque paia di ghiandole mammarie**

- I<sup>^</sup> e II<sup>^</sup> toracica
- I<sup>^</sup> e II<sup>^</sup> addominale
- inguinale

**Irrorazione ematica**

- aa. pudenda esterna e toracica laterale e interna

**Drenaggio linfatico**

- LL. ascellari e sternali (toracica e I<sup>^</sup> addominale)
- LL. inguinali superficiali (II<sup>^</sup> addominale e inguinale)

# In base allo stato funzionale della ghiandola mammaria:

**1. Patologie della mammella in lattazione**

**1. Patologie della mammella non in lattazione**



# Patologie della mammella in lattazione

Si determinano nel periodo del periparto

**1. Galattostasi**

**2. Agalassia**

**3. Mastite**



# 1. Galattostasi (congestione)

- Si verifica subito prima del parto o immediatamente dopo. Rara nella gatta. Colpite più frequentemente cagne con alimentazione spinta
- Eziologia incerta
- Determina dolore e stress; la gatta può divenire anoressica

## TERAPIA

Digiuno per 24 ore, alimentazione limitata, diuretici, impacchi freddi



## 2. Agalassia

Due cause:

1. insufficiente sviluppo mammario (più frequente);
2. mancata discesa del latte, a seguito di complesse interazioni ambientali e ormonali; colpisce soggetti molto nervosi che tendono ad allontanarsi dai cuccioli evitandone l'allattamento

In soggetti molto stressati l'aumento di adrenalina può inibire il rilascio di ossitocina

### TERAPIA

Acepromazina (0.2-2 mg/kg sid o bid)

Ossitocina (2-20 UI)



## 3. Mastite

Non frequente; favorita da galattostasi prolungata e da scadenti condizioni igieniche

Decorre in forma acuta o cronica

### SINTOMI

Dolore, eritema mammario con tumefazione, anoressia, febbre, neutrofilia

### DIAGNOSI

Clinica, ematologica, citologica



## AGENTI CAUSALI PIÙ FREQUENTI

E. coli, Streptococcus spp., Staphilococcus spp.

## TERAPIA

Antibiotici, massaggio e mungitura, drenaggio (in caso di ascessualizzazione)

Se il latte è purulento è opportuno effettuare un bendaggio delle mammelle colpite

La suzione del latte può accelerare la guarigione, ma se il latte è molto compromesso occorre allontanare definitivamente i cuccioli

## CASO CLINICO

- Gatta comune, 7a
- Visita 24.05.05
- Pluripara; parti eutocici, cuccioli regolarmente svezzati. Trattata con megestrolo ma rimasta gravida; parto eutocico in data 19.03.05 di due gattini regolarmente allevati



# Mastite



**Mastite:** iperemia del capezzolo

## CASO CLINICO

- Gatta comune ~2a
- Vive in giardino, non vaccinata; ha partorito da circa un mese; congiuntivite da Chlamidya



## CASO CLINICO

- T 40.9, mucose congeste, abbattimento, disidratazione, algia marcata, mastite necrotica con tumefazione diffusa
- terapia infusionale e antibiotica
- dopo 6 h: T 39.6 e riduzione della tumefazione mammaria



# CASO CLINICO

- Controllo dopo 6 gg



## Mastite



# Mastite



Processo di demarcazione  
della mastite gangrenosa

# CASO CLINICO

## Mastite

Controllo dopo 17 gg



Controllo dopo 32 gg



# CASO CLINICO

Controllo dopo 63 gg

**Mastite**



# Patologie della mammella non in lattazione

## 1. Ipertrofia mammaria benigna

## 2. Neoplasia



## 1. Iperplasia mammaria benigna della gatta

Proliferazione fibroghiandolare benigna non infiammatoria di tutte o di parte delle mammelle

Due forme:

1. Iperplasia lobulare
2. Iperplasia fibroepiteliale

## Iperplasia lobulare

### SEGNALAMENTO

Età compresa tra 1-14 a (media 8a)

Spesso femmine intere

### SINTOMI

Proliferazione fibroghiandolare benigna di una o più ghiandole. Istologicamente, alcuni lobuli sono aumentati di volume con dilatazione duttale o cistica

# Iperplasia fibroepiteliale

## SEGNALAMENTO

Gatte giovani (1-2 a), cicliche o gravide;  
spesso si sviluppa 1-2 settimane dopo il primo estro

## EZIOLOGIA

Indotta dal progesterone prodotto dal corpo luteo

## Iperplasia fibroepiteliale

### SINTOMI

Aumento rapido (2-5 sett.) del volume di tutte le mammelle che appaiono eritematose e spesso con ulcere cutanee



## Iperplasia fibroepiteliale

Gatta comune ~1a

Vive in giardino, gravidanza di circa 4 settimane



# Iperplasia mammaria iatrogena

## SEGNALAMENTO

Gatte intere o ovariectomizzate, gatti maschi

## EZIOLOGIA

Terapie con progesterone o con progestinici

## SINTOMI

Comparsa di uno o più noduli di dimensioni fino a 50 cm<sup>3</sup>. Possibile evoluzione in senso neoplastico

# Iperplasia mammaria iatrogena

## TERAPIA

Asportazione chirurgica.

La sospensione del trattamento con progestinici non determina regressione dei noduli

## DIAGNOSI

Istopatologica: masse ben demarcate non incapsulate determinate da proliferazione fibrogliandolare.

Assenza di infiammazione o necrosi se non a livello epiteliale

Generalmente assenza di lattazione

# Neoplasia mammaria nella gatta

## SEGNALAMENTO

- Nella gatta è la terza più frequente neoplasia (14% di tutti i tumori e 76% dei tumori degli organi riproduttivi). Meno frequente rispetto alla cagna
- Incidenza: 6-11 anni, media 8-9; rari casi anche in soggetti giovani
- L'ovariectomia precoce riduce notevolmente l'incidenza (91% entro 6 mesi; 86% entro 1 anno)

# Neoplasia mammaria nella gatta

## SEGNALAMENTO

- 80-85% neoplasie maligne (>adenocarcinomi), le rimanenti benigne (>fibroadenomi)
- Altamente invasivo
- Metastasi: linfonodi reg. polmoni, pleura, fegato; rari: reni, cuore
- Acrometastasi distali

# Neoplasia mammaria nella gatta

## SEGNALAMENTO

- Colpisce indifferentemente tutte le mammelle
- Generalmente sono adenocarcinomi maligni (80-90%); si sviluppano sia dal tessuto ghiandolare che duttale
- I Siamesi sembrano più predisposti



# Neoplasia mammaria nella gatta

## EZIOLOGIA

- Sconosciuta. Lo stato ormonale influenza l'incidenza:  
Recettori per gli estrogeni: scarsi  
Recettori per il progesterone: elevati
- Generalmente sono adenocarcinomi maligni (80-90%)
- I progestinici favoriscono l'insorgenza



# Neoplasia mammaria nella gatta

## SINTOMI

- Spesso le gatte sono portate in stadio avanzato di malattia (riscontro dei noduli da almeno 5 mesi)
- Generalmente sono coinvolte più mammelle e i noduli, spesso ulcerati, sono duri, più o meno demarcati, con diametro variabile
- I noduli spesso sono adesi alla cute, ma raramente intaccano i piani sottostanti. I capezzoli coinvolti possono essere gonfi e secernere fluidi

# Neoplasia mammaria nella gatta

## SINTOMI

- **Metastasi ai linfonodi regionali possono o meno essere percepite alla palpazione**
- **In base alle sedi metastatiche possono comparire sintomi diversi, come: dispnea, tosse, linfedema e paresi degli arti, emaciazione**

# Neoplasia mammaria

## SINTOMI

- Interessate una o entrambe le linee mammarie
- Massa singola o multipla
- Tipo di massa
  - adesa alla cute o al sottocute o alle fasce muscol.
  - ± ulcerata
  - linfadenopatia palpabile
- Edema, tachipnea, dispnea

### DIAGNOSI:

Palpazione dei noduli (indicativa)

Citologica (se positiva) Istologica (definitiva)

Rx torace e addome

### TERAPIA

Mastectomia bilaterale con asportazione dei linfonodi inguinali e ascellari in due tappe

L'ovariectomia non sembra migliorare i tempi di sopravvivenza

### PROGNOSI

Parametri **inversamente correlati** con i tempi di sopravvivenza:

1. Età
2. Diametro del tumore primario (<2 cm)
3. Linfonodi tumore-positivi
4. Metastasi rilevabili al primo esame clinico
5. Figure mitotiche per campo (< 2)
6. Necrosi del tumore primario

### PROGNOSI

Attualmente si applicano i c.d. **grading** che integrano i criteri istopatologici con elementi clinici correlati con il decorso della malattia, come il tempo di sopravvivenza postchirurgico e il tempo di comparsa di recidive

### PROGNOSI

La **stadiazione** è un criterio che serve a stabilire se le cellule tumorali si sono diffuse ad altri organi; stadio è il termine tecnico usato per descrivere le dimensioni del tumore e la sua eventuale diffusione metastatica

# Neoplasia mammaria

Il sistema più conosciuto di **stadiazione clinica** è il **TNM** dove T sta per tumore, N per linfonodi regionali (dall'inglese nodes) e M per metastasi a distanza. Ad ogni T, N e M viene assegnato un valore numerico, da 1 a 3, a seconda delle dimensioni e del grado di coinvolgimento organico. I vari T, N e M combinati tra loro, permettono di conoscere lo stadio clinico

Da non confondere col **grading** che è un indice istologico e valuta il grado di differenziazione cellulare e quindi la rapidità con cui le cellule tumorali possono infiltrarsi

# Neoplasia mammaria

T: stadiazione

Stadio	Neoformazione	Sopravvivenza
I	< 2 cm	3 a
II	2-3 cm	2 a
III	>3 cm	6 m
IV	infiammatoria	

# Neoplasia mammaria

Parametri istologici (indice mitotico, pleomorfismo cellulare, sviluppo dotti)

<b>Categoria</b>	<b>Incidenza</b>	<b>Sopravvivenza</b>
Ben differenziati	13 %	100 %
Mediamente differenziati	60 %	42 %
Scarsamente differenziati	27 %	0.4 %

# Neoplasia mammaria

N: stadiazione

Stadio	Linfonodi	Sopravvivenza
I	(-)	> 18 m
II	(+)	< 6 m

# Neoplasia mammaria

Parametri biologici (indice di proliferazione valutato tramite espressione del marker di proliferazione tumorale Ki-67)

Categoria	Sopravvivenza dopo 1a
Elevata	12 %
Bassa	88 %

## PROGNOSI

### Stadiazione clinica

<u>Stadio</u>	<u>Neoformazione</u>	<u>Linfonodi</u>	<u>Metastasi</u>
I	< 2 cm	(-)	(-)
II	2-3 cm	(-)	(±)
III	>3 cm	±	(±)
IV	infiammatoria	±	(+)

## PROGNOSI

<b>Diametro tumore primario</b>	<b>Sopravvivenza media</b>
<b>&lt;2 cm</b>	<b>36 mesi</b>
<b>2-3 cm</b>	<b>24 mesi</b>
<b>&gt; 3 cm</b>	<b>6 mesi</b>

# PROGNOSI

## PARAMETRI ISTOLOGICI

(Indice mitotico, pleomorfismo cellulare, formazione tubuli)

CATEGORIA	INCIDENZA	SOPRAVVIVENZA (12m dopo escissione)
Ben differenziato	13%	100%
Moderatamente differenziato	60%	42%
Scarsamente differenziato	27%	0

### PROGNOSI

Parametri **direttamente correlati** con i tempi di sopravvivenza:

1. Escissione chirurgica

## CASO CLINICO

- Gatta 12 a, ovarioisterectomia all'età di 9 a
- Masse ulcerate su entrambe le linee mammarie
- Mastectomia mastectomia linea sinistra e I e II add destra



# Neoplasia



- **Linfonodo inguinale con evidente metastasi**



- **Dettaglio della massa cistica ulcerata**

## CASO CLINICO

- Gatta intera 10 a
- Noduli diffusi su entrambe le linee mammarie, più sviluppati a sn
- Mastectomia totale in 2 tempi
- 1° intervento: mastectomia linea mammaria sn e relativi linfonodi tributari



# Neoplasia



## Neoplasia mammaria

Noduli diffusi su entrambe le linee mammarie

Patologie della mammella non in lattazione



# Neoplasie mammarie nella cagna

# Neoplasia mammaria nella cagna

## SEGNALAMENTO

- Costituisce la seconda più frequente neoplasia (25-50 % di tutti i tumori) e la più frequente della cagna intera
- Incidenza: 6-11 anni, media 8-9; rara in soggetti di età < 5 a
- L'ovariectomia precoce riduce notevolmente l'incidenza (0.5% di rischio se prepuberi; 8 % dopo il primo calore rispetto alle cagne intere) (Schneider et al., 1969). Attualmente alcuni AA hanno rivisto questi dati e parlano di efficacia preventiva se effettuata entro i 2,5 anni di età

## Epidemiologia

- Le seconde neoplasie per frequenza dopo i tumori cutanei e le più comuni nelle cagne intere
- La percentuale di malignità oscilla dal 26 al 73%
- Circa l'1% colpisce i maschi
- Maggiore prevalenza in soggetti di media-avanzata età, oltre i 6 anni di età
- Predisposizione di razza ipotizzata (Spaniels, Terriers, Barbone, Bassotto tedesco)
- Dieta e sovrappeso fattori predisponenti

## Epidemiologia

- Rispetto alle cagne cicliche l'incidenza dei tumori mammari è dello 0,05% in soggetti ovariectomizzati prepuberi e dell'8% in soggetti ovariectomizzati prima del secondo estro
- Non ci sono evidenze che la sterilizzazione eseguita assieme all'asportazione della neoplasia possa rallentare o bloccare la successiva crescita neoplastica

## Patogenesi

- Gli steroidi ovarici agiscono come starter della progressione neoplastica
- Il progesterone induce la produzione di GH locale mammario che a sua volta determina aumento dell'IGF (Insuline-like growth factor)
- Gli estrogeni stimolano le mitosi dell'epitelio mammario
- La conformazione corporea massiccia, il sovrappeso e la dieta (ricca in carne suina) sono fattori predisponenti

## Ruolo patogenetico degli steroidi sessuali

- In tutti i tessuti della ghiandola mammaria in condizioni fisiologiche sono presenti recettori per gli estrogeni (ER) e il progesterone (PR)
- Il progesterone stimola la produzione di GH locale mammario, che determina un incremento dell'attività proliferativa delle cellule e, nel tempo, può essere responsabile della maggiore suscettibilità della ghiandola mammaria a sviluppare neoplasie

## Ruolo patogenetico degli steroidi sessuali

- Il tessuto ghiandolare, sia in condizioni fisiologiche che neoplastiche, secerne ormoni steroidei androgeni, come il deidroepiandrosterone (DHEA) e l'androstenedione (Perel et al., 1983; Brignardello et al., 1995; Liao e Dickson, 2002)
- Il DHEA può stimolare la crescita neoplastica, sia incrementando il livello di estrogeni per via aromatasica, sia attivandone i recettori  $\alpha$  (Maggiolini et al., 2001), ma è possibile che possa stimolare la crescita delle cellule neoplastiche anche attraverso una via aromatasica indipendente (Billich et al., 2000)

## Ruolo patogenetico degli steroidi sessuali

- **Gli estrogeni prodotti dal tessuto neoplastico agiscono come promotori di crescita della neoplasia stimolandone l'attività mitotica**
- **L'espressione degli ER si mantiene elevata nelle displasie e nelle forme tumorali benigne della mammella (Rutteman et al., 1988; Nieto et al., 2000) mentre si riduce drasticamente nei carcinomi**
- **È documentata anche una percentuale di carcinomi invasivi ER positivi (Rutteman et al., 1988; Donnay et al., 1995)**

## Ruolo patogenetico degli steroidi sessuali

- L'espressione dei recettori per il progesterone (PR) invece diminuisce progressivamente nelle forme displastiche/ iperplastiche e nei tumori benigni e maligni della mammella
- La riduzione dei livelli dei PR è rilevante nei carcinomi invasivi, sebbene di questi circa un terzo risulta PR positivo (Millanta et al., 2005)

# Neoplasia mammaria nella cagna

## Comportamento biologico

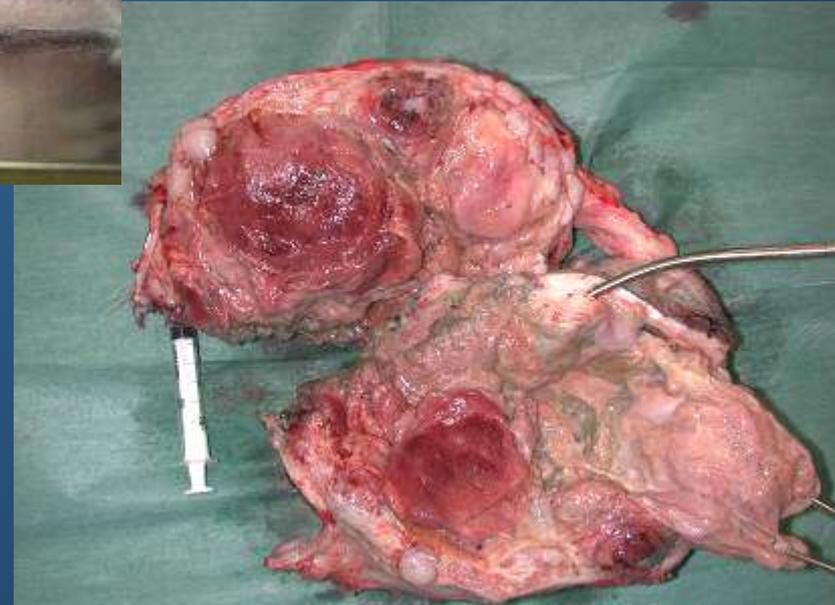
- La localizzazione primaria più frequente è alle due mammelle posteriori
- Recettori per  $E_2$  e per  $P_4$  sono stati trovati nei tessuti neoplastici
- Circa il 50 % delle neoplasie è benigno

# Neoplasia mammaria nella cagna

## Istopatologia

- 90 % di origine epiteliale: 70 % adenocarcinomi; 20 % duttali
- Il 4% presenta componente infiammatoria
- Circa il 50 % delle neoplasie è benigno

## Patologie della mammella non in lattazione: neoplasia



## Patologie della mammella non in lattazione: neoplasia



## Patologie della mammella non in lattazione: neoplasia



## PROGNOSI

### Parametri non prognostici

1. Età
2. Localizzati o multipli
3. Tipo di chirurgia (semplice, regionale, totale)

### Parametri prognostici

1. Metastasi rilevabili al primo esame clinico
2. Figure mitotiche per campo ( $< 2$ )

## Criteri prognostici

- Stadiazione clinica
- Tipizzazione istologica
- Stadio istologico
- Grading istologico

## Stadiazione clinica (TNM)

### Dimensione del tumore primario (T)

T0- tumore in situ (Tis), in quanto non oltrepassa la membrana basale. Non rilevabile clinicamente;

T1- meno di 3 cm di diametro;

T2 - 3-5 cm di diametro;

T3 - maggiore di 5 cm di diametro;

T4 - carcinoma infiammatorio, di qualsiasi dimensione

### Metastatizzazione dei linfonodi regionali (N)

N0 - nessun coinvolgimento linfonodale;

N1 - linfonodi regionali coinvolti;

N2 - coinvolgimento linfonodale, regionali e non

### Presenza di metastasi a distanza (M)

M0 - nessuna evidenza di metastasi a distanza;

M1 - presenza di metastasi a distanza

## **Stadio Istologico** (Gilbertson et al., 1983)

### **Indica il grado di infiltrazione della neoplasia**

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);

Stadio III - presenza di metastasi ad altri linfonodi o ad altri organi

Gli stadi 0, I e II sono definiti su base istologica, lo stadio III è definito su base clinica

## Grading istologico

Esprime il grado di differenziazione cellulare

**Grado 1 (basso)** Le cellule tumorali sono molto simili alle cellule normali del tessuto mammario; di solito crescono lentamente e difficilmente si diffondono a distanza

**Grado 2 (medio)**

**Grado 3 (elevato)** Le cellule tumorali hanno un aspetto molto atipico, crescono rapidamente e si diffondono a distanza

# Bibliografia

1. De las Mulas JM et al (2000) *Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in feline mammary gland benign and malignant lesions: comparison with biochemical assay*. Dom Anim Endocr 18:111-125
2. Johnston SD, Root Kustritz MV, Olson PNS (2001) *Canine and Feline Theriogenology*. Saunders Comp.
3. McEwen EG, Withrow SJ *Feline Mammary Tumors*. In rete: [http://maxshouse.com/Oncology/feline\\_mammary\\_tumors.htm](http://maxshouse.com/Oncology/feline_mammary_tumors.htm)maxshouse
4. Foster RA: in rete <http://www.uoguelph.ca/~rfoster/repropath/flfgpics.htm#MAM>
5. Loretto AP, Ilha MRS, Breitsameter I, Faraco CS (2004) *Clinical and pathological study of feline mammary fibroadenomatous change associated with depot medroxyprogesterone acetate therapy*. Arq Bras Med Vet Zootec, 56(2): 270-274
6. Overley B, Shofer F, Goldschmidt M, Sherer D, Sorenmo K (2005) Association between ovariectomy and feline mammary carcinoma. *J Vet Intern Med* 19 (4): 560-3
7. Rodney P (2002) Prognostic Factors for Canine and Feline Mammary Cancer. Proc WSAVA