

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v14n7a618.1-4>

## Carcinoma de células transicionais em um cão: aumento da expectativa de vida

Sabrini Beatriz Schefer<sup>1</sup> , Paula Cristina Basso<sup>2</sup> , Daniel Curvello de Mendonça Müller<sup>3</sup>  

<sup>1</sup>Graduanda do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria, – RS Brasil.

<sup>2</sup>Médica Veterinária do Hospital Veterinário Universitário da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil

<sup>3</sup>Professor da Universidade Federal de Santa Maria, Departamento de Clínica de Pequenos Animais. Santa Maria –RS, Brasil.

\*Autor para correspondência, E-mail: [sabrinibscshefer@gmail.com](mailto:sabrinibscshefer@gmail.com)

**Resumo.** Carcinoma de células transicionais são raros em cães, com prognóstico desfavorável e expectativa de vida próximo a um ano e meio. O presente artigo tem por objetivo descrever o diagnóstico e a conduta terapêutica em caso de carcinoma de células transicionais em cão de doze anos e oito meses de idade. Os sinais clínicos incluíam polaciúria e estrangúria, sem alterações nos exames laboratoriais. O diagnóstico definitivo ocorreu por biópsia através de cistoscopia, a qual resultou de material caracterizado por proliferação neoplásica composta por células epiteliais originadas do epitélio de transição. Após protocolo quimioterápico com carboplatina associada à piroxicam, houve sobrevivência de 1170 dias dessa paciente, com ótima qualidade de vida.

**Palavras chave:** neoplasma, quimioterapia, vesícula urinária

### *Transitional cell carcinoma in dog: increased life expectancy*

**Abstract.** Transitional cell carcinoma is rare in dogs, with an unfavorable prognosis and life expectancy close to one and a half years. This article aims to describe the diagnosis and therapeutic management in case of transitional cell carcinoma in a twelve-year-old and eight-month-old dog. Clinical signs included polyuria and stranguria, with no changes in laboratory tests. The definitive diagnosis was made by biopsy through cystoscopy, which resulted from material characterized by neoplastic proliferation composed of epithelial cells originating from the transition epithelium. After a chemotherapy protocol with carboplatin associated with piroxicam, there was a survival of 1170 days for this patient, with quality of life.

**Keywords:** Neoplasm, chemotherapy, survival

### *Carcinoma de células transicionales en perro: aumento de la expectativa de vida*

**Resumen.** El carcinoma de células transicionales es raro en perros, con un pronóstico desfavorable y una esperanza de vida cercana a un año y medio. Este artículo tiene como objetivo describir el diagnóstico y el enfoque terapéutico en caso de carcinoma de células de transición en un perro de doce y ocho meses. Los signos clínicos incluyeron poliuria y estrangulamiento, sin cambios en las pruebas de laboratorio. El diagnóstico definitivo se realizó mediante biopsia a través de cistoscopia, que resultó del material caracterizado por la proliferación neoplásica compuesta de células epiteliales originadas en el epitelio de transición. Después de un protocolo de quimioterapia con carboplatino asociado con piroxicam, hubo una supervivencia de 1170 días para este paciente, con calidad de vida.

**Palabras clave:** neoplasia, quimioterapia, vesícula urinaria

## Introdução

Carcinoma de células transicionais (CCT) são incomuns, surgem de um tipo de célula transicional de epitélio estratificado e são considerados malignos. Geralmente ocorrem no trígono da vesícula urinária, uretra ou próstata. Costumam ser solitários, embora possam invadir e cobrir grande porção da região acometida. Os sinais clínicos são inespecíficos e incluem letargia, anorexia, poliúria e polidipsia, dor abdominal ou caquexia ([Burgess & DeRegis, 2019](#)).

Fatores de risco e etiologia incluem exposição à inseticidas tóxicos, obesidade, administração de ciclofosfamida, predisposição racial (Scottish Terrier), além de acometer mais as fêmeas ([Mutsaers et al., 2003](#)). Estudos em cães são realizados para desenvolver qualidade de vida e originar recursos terapêuticos mais eficazes para humanos com CCT ([Boria et al., 2005](#)).

O prognóstico é desfavorável e relacionado ao estadiamento do tumor. O acometimento de linfonodos e presença de metástases estão associados com a diminuição de sobrevida ([Burgess & DeRegis, 2019](#)). Muitos agentes quimioterápicos combinados com inibidor da COX-2 são utilizados, dentre esses, a doxorrubicina, cisplatina, carboplatina, além de mitoxantrona, vinblastina, e clorambucil em doses baixas contínuas ou em forma metronômica. Neste momento a quimioterapia combinada é considerada o tratamento de eleição, pois carcinoma de células transicionais é de difícil remoção cirurgicamente, devido a sua natureza invasiva e localização trigonal da maioria das vezes. Assim como a frequência de metástase uretral em 20% dos casos. A remoção cirúrgica é difícil e de comum recorrência ([Mutsaers et al., 2003](#)).

A combinação de carboplatina e piroxicam já foi estudada e resultou em remissão de apenas 40% dos CCT dos cães avaliados ([Boria et al., 2005](#)). [Boria et al. \(2005\)](#) demonstraram, que um inibidor da COX2 pode aumentar a atividade antitumoral da carboplatina, porém essa associação resultou em curta duração da remissão e sobrevivência dos pacientes, assim como toxicidade frequente.

O presente estudo tem por objetivo relatar um caso de carcinoma de células de transição da bexiga, em que o animal fazendo o uso de protocolo quimioterápico distinto ao encontrado na literatura, apresentou aumento significativo na sobrevida e qualidade de vida do paciente.

## Relato de caso clínico

Um canino, fêmea, de raça indefinida, com nove anos e cinco meses de idade, foi atendido no Hospital Veterinário Universitário, por apresentar polaciúria e estrangúria há sete dias. O hemograma e exames bioquímicos não revelaram alterações além de leve aumento da fosfatase alcalina. No exame ultrassonográfico identificou-se grande estrutura hipocogênica intraluminal na porção lateral direita da região do trígono vesical. A massa apresentava padrão multinodular, de superfície irregular e discreta vascularização, medindo aproximadamente 40,3 x 20,8mm e envolvendo todas as camadas da parede vesical ventral. O exame radiográfico para estudo de metástases não identificou outros locais de ocorrência. Na urografia excretora notou-se a presença de estrutura com aspecto de massa em região caudal dorsal, que dificultava a passagem do contraste, sugerindo neoformação.

A confirmação do diagnóstico de carcinoma de células transicionais foi por meio de cistoscopia, retirando-se tecido suficiente para realizar exame histopatológico. O mesmo foi confirmatório para proliferação neoplásica composta por células epiteliais, que se originavam do epitélio de transição. Sendo assim, foi estabelecido protocolo quimioterápico, composto por carboplatina (300 mg/m<sup>2</sup>) intravenoso (IV) a cada 21 dias, associado com piroxicam via oral (0,3 mg/kg) a cada 48 horas, continuamente.

Realizou-se dezesseis sessões com o uso de carboplatina intravenoso simultâneo ao piroxicam via oral (VO). Logo após a primeira sessão de quimioterapia já se percebeu o desaparecimento dos sinais clínicos de estrangúria e hematúria. Aproximadamente um ano após o início do tratamento foi possível notar o desaparecimento ultrassonográfico da massa tumoral. Com isso passou-se a utilizar protocolo de quimioterapia metronômica utilizando-se ciclofosfamida 15 mg/m<sup>2</sup> via oral a cada 48 horas, associado com piroxicam 0,3 mg/kg, VO. Seu uso durou apenas quatro meses, e, após esse tempo com a quimioterapia metronômica, a massa vesical retornou. Optou-se pelo retorno do protocolo anterior. Realizou-se mais dez sessões de carboplatina associado com piroxicam, com involução da massa tumoral, mínimos efeitos colaterais e adequada qualidade de vida da paciente. No entanto, após 7 meses,

os sinais clínicos de estrangúria retornaram. Repetiu-se o exame ultrassonográfico e exame comum de urina, onde ficou evidente o espessamento da parede vesical e infecção urinária. Instituiu-se tratamento com antibioticoterapia e substituição da carboplatina por mitoxantrona 6 mg/m<sup>2</sup> IV, a cada 21 dias. Foi realizada apenas uma sessão com esse quimioterápico, pois a paciente apresentou severos efeitos colaterais, como acentuada leucopenia, anemia e linfopenia, decorrentes da imunossupressão medicamentosa. Com a melhora na infecção urinária houve remissão da estrangúria e retornou-se o protocolo de carboplatina e piroxicam.

Após 38 meses e 12 dias do diagnóstico clínico do carcinoma vesical e tratamento quimioterápico, a paciente evoluiu para um quadro de hipotensão associada a hemorragia peritoneal. Foi encaminhada para laparotomia exploratória, onde se percebeu a metastização abdominal do tumor. Nesse momento decidiu-se pela eutanásia durante o procedimento cirúrgico.

## Resultados e discussão

A produção de prostaglandina resultante da enzima cicloxigenase-2 (COX-2) foi atribuída a papéis significativos na carcinogênese, incluindo imunossupressão, aumento do potencial metastático e a estimulação da angiogênese. Vários estudos demonstram correlações entre a expressão de COX-2 com o tumor, grau, infiltração, metástase e sobrevida ([Sledge et al., 2015](#)). Sendo assim, o uso de anti-inflamatórios não esteroide inibidores da COX-2 são reconhecidos como o principal tratamento de diversas neoplasmas caninas, também evidenciado no carcinoma de células de transição desse relatado.

Afirma-se que o uso do piroxicam estabilizou o carcinoma de células transicionais em 53% dos casos, em 12% parcialmente e em apenas 6% obtiveram respostas completas ([Burgess & DeRegis, 2019](#)). Além disso, a terapia com piroxicam foi bem tolerada, mas gerou toxicidade gastrointestinal e necrose papilar renal em alguns cães ([Burgess & DeRegis, 2019](#)). O tratamento com carboplatina e piroxicam em 13 cães resultou em cinco respostas parciais sem sinais de toxicidade renal. O uso do piroxicam em estudo com 62 cães, relatou a sobrevida de 3,3 anos em um paciente, após remissão total do tumor ([Mutsaers et al., 2003](#)). Em ensaio clínico envolvendo uso do piroxicam em 62 cães com tumores, identificou-se alterações gastrointestinais em seis deles e necrose papilar renal, detectada na necropsia de dois cães ([Knapp et al., 1994](#)). Pelo exposto, reforça-se a importância desse relato, haja vista que o paciente descrito apresentou elevado tempo de sobrevida com ausência de efeitos colaterais, utilizando-se o protocolo de associação de carboplatina com piroxicam, em carcinoma de células de transição da bexiga.

Estudo utilizando cisplatina administrada na dose de 60 mg/m<sup>2</sup> da superfície corporal, IV, a cada 21 dias em 18 cães, obteve como resultados três cães (16,7%) apresentando remissão parcial, um cão (5,5%) manteve os sinais clínicos de obstrução do trato urinário e quatro cães (22,2%) desenvolveram azotemia renal suspeita de ser secundária a nefrotoxicidade da cisplatina, nove animais (50,0%) apresentaram doença progressiva, e um animal (5,5%) desenvolveu convulsão grave, três horas após aplicação da primeira dose de cisplatina e precisou ser eutanasiado ([Chun et al., 1996](#)). Perante a literatura, os protocolos mais utilizados são com a associação de piroxicam 0,3 mg/kg com cisplatina 60mg/m<sup>2</sup>. Entretanto o mesmo mostrou-se inviável para alguns pacientes por ser nefrotóxico. Outra associação que vem sendo testada é o uso de vinblastina com piroxicam, com bons resultados de sobrevida. Há protocolo sugerindo o uso de piroxicam diariamente associado com mitoxantrona 5mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias, todavia não explicita resultados consistentes ([Daleck et al., 2008](#); [Daleck et al., 2016](#)), fato evidenciado após implementação do referido protocolo no paciente aqui apresentado.

No presente relato foram utilizados três protocolos quimioterápicos (carboplatina e piroxicam; ciclofosfamida e piroxicam; Mitoxantrona e piroxicam), alterando-os conforme resposta clínica. Na literatura relacionada com carcinomas de vesícula urinária, encontra-se que, com o tratamento quimioterápico é possível chegar a um ano e meio de sobrevida. No estudo realizado por [Burgess & DeRegis \(2019\)](#) com o uso exclusivo de vinblastina, obteve-se sobrevida de 531 dias. Quando administrados simultaneamente vinblastina e piroxicam, esse período reduziu para 299 dias. Nossos protocolos utilizando associação de carboplatina com piroxicam proporcionou sobrevida de 1170 dias a paciente, período ainda não relatado na literatura. Tais dados são promissores para o avanço no tratamento de carcinoma de células transicionais de cães.

Conclui-se que a associação de carboplatina e piroxicam no protocolo quimioterápico de carcinoma de células transicionais de cães é efetiva, podendo resultar em alta sobrevida com efeitos colaterais brandos.

### Referências bibliográficas

- Boria, P. A., Glickman, N. W., Schmidt, B. R., Widmer, W. R., Mutsaers, A. J., Adams, L. G., Snyder, P. W., DiBernardi, L., Gortari, A. E., & Bonney, P. L. (2005). Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology*, 3(2), 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1476-5810.2005.00070.x>
- Burgess, E. K., & DeRegis, C. J. (2019). Urologic oncology. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.11.006>
- Chun, R., Knapp, D. W., Widmer, W. R., Glickman, N. W., DeNicola, D. B., & Bonney, P. L. (1996). Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983–1993). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 209(9), 1588–1591.
- Daleck, C. R., De Nardi, A. B., Rodigheri, S. M., & Motta, F. R. (2008). Neoplasia do sistema urinário. In *Oncologia em cães e gatos* (Vol. 1). Roca.
- Daleck, Carlos Roberto, Fonseca, C. S., & Canola, J. C. (2016). *Oncologia em cães e gatos*. Roca.
- Knapp, D. W., Richardson, R. C., Chan, T. C. K., Bottoms, G. D., Widmer, W. R., DeNicola, D. B., Teclaw, R., Bonney, P. L., & Kuczek, T. (1994). Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(4), 273–278. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1994.tb03232.x>.
- Mutsaers, J. A., Widmer, W. R., & Knapp, D. W. (2003). Canino transitional cell carcinoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 17, 136–144. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2003.tb02424.x>
- Sledge, D. G., Patrick, D. J., Fitzgerald, S. D., Xie, Y., & Kiupel, M. (2015). Differences in expression of uroplakin III, cytokeratin 7, and cyclooxygenase-2 in canine proliferative urothelial lesions of the urinary bladder. *Veterinary Pathology*, 52(1), 74–82. DOI: <https://doi.org/10.1177/0300985814522819>.

**Recebido:** 2 de abril, 2020.

**Aprovado:** 20 de maio, 2020.

**Disponível online:** 31 julho, 2020.

**Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.