

Carcinoma uretral primário em uma cadela - tratamento multimodal

Primary Urethral Carcinoma in a Bitch - Multimodal Treatment

Felipe Noleto de Paiva¹, Bruno Santos Ferrari², Michelle Lussac Silva³,
Lizandra de Fátima Brandão Torquato³, Max Ferreira de Andrade³, Maria Eduarda dos Santos Lopes Fernandes²,
Thiago Souza Costa² & Julio Israel Fernandes²

ABSTRACT

Background: Urethral tumors are uncommon in canines, represented predominantly by transitional cell carcinoma, marked by aggressive behavior associated with short life expectancy. Definitive diagnosis is achieved by histopathological analysis. Surgery associated with chemotherapy is the main therapeutic alternative. The aim of this paper is to report a case of primary transitional cell carcinoma of the urethra in a bitch, submitted to surgical treatment associated with conventional adjuvant chemotherapy and metronomic chemotherapy, achieving survival of 21 months, to date.

Case: A 12-year-old bitch mixed breed was admitted at the Veterinary Hospital of Federal Rural University of Rio de Janeiro (UFRRJ), manifesting hematuria and urinary incontinence for one month. Physical examination indicated that vital parameters were within normal limits. Laboratory tests of blood count and serum biochemistry, urinalysis, culture, urinary antibiogram, and abdominal ultrasound were performed. The ultrasound image suggested a neoplastic urethral process. Because of the suspicion of neoplasm, a thoracic X-ray was performed, showing no evidence of metastasis. Computed tomography (CT) of the abdominal region was performed, revealing an expansive lesion in the urethra with loss of definition of the walls and urethral lumen extending to the level of the pelvic floor, measuring about 2.9 x 1.4 x 1.2 cm. After pre-anesthetic exams, the animal underwent resection and surgical anastomosis of the affected urethral region. The sectioned tissue was sent for histopathological analysis, with diagnosis of transitional cell carcinoma. Adjuvant chemotherapy was performed using carboplatin at a dose of 250 mg/m², intravenously, every 21 days for 6 sessions. After completing the protocol, abdominal ultrasonography was performed again, which showed a cicatricial process in the urethral region of the surgical excision, with no sign of tumor recurrence. A metronomic chemotherapy protocol was then started with cyclophosphamide at a dose of 15 mg/m², daily for 6 months, with periodic oncological follow-up. At the end of the period, the animal remained under periodic follow-up with ultrasound exams performed at 2-month intervals, and has been free from recurrence for 21 months until now.

Discussion: Urethral neoplasms account for 0.5 - 2% of all canine tumors, and are represented mostly by transitional cell carcinomas. Clinical signs of urinary obstruction and hematuria are the most common, as reported in the patient in question. The definitive diagnosis is by histopathological examination. However, imaging tests such as computed tomography are important in the initial investigation and surgical planning. The indicated treatment is surgical resection of the mass with subsequent adjuvant chemotherapy or radiotherapy. The chemotherapy protocol associating cisplatin and piroxicam can achieve remission rates of 70%, but this association has a high nephrotoxic effect. In the present case, cisplatin was replaced by carboplatin in order to reduce the nephrotoxic effects of chemotherapy. The metronomic protocol using cyclophosphamide was used as maintenance therapy, at the end of the conventional chemotherapy protocol. Survival achieved was longer than that described in the literature in cases of transitional cell carcinomas in the urethral region. Therefore, multimodal therapy using surgery associated with conventional and metronomic chemotherapy, is an option in canines with urethral carcinoma.

Keywords: canine, urethral neoplasm, surgery, chemotherapy.

Descritores: canino, neoplasia uretral, cirurgia, quimioterapia.

DOI: 10.22456/1679-9216.120514

Received: 1 December 2021

Accepted: 7 April 2022

Published: 29 April 2022

¹Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho" Campus Jaboticabal (UNESP), Jaboticabal, SP, Brazil. ²Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ), Seropédica, RJ, Brazil. ³Autonomous Veterinary, Rio de Janeiro, RJ. CORRESPONDENCE: F.N. Paiva [n-paiva@hotmail.com] & B.S. Ferrari [ferrari.bs@gmail.com]. UFRRJ. Rodovia BR 465, Km 07. CEP 23897-000 Seropédica, RJ, Brazil.

INTRODUÇÃO

As neoplasias do trato urinário correspondem menos que 5% de todos os tumores caninos, e quando localizadas na uretra são ainda menos frequentes [4,5,10,18]. Seu comportamento é majoritariamente maligno, sendo o carcinoma o tipo histológico mais comum, representado principalmente pelo carcinoma de células transicionais (CCT) [14]. Estudos sugerem uma predisposição pelo sexo feminino, principalmente em animais de idade avançada, entre 9 e 11 anos de idade [3,4,9,18].

Os sinais clínicos comumente reportados são hematúria e obstrução uretral, podendo ou não haver disúria, estranguria e incontinência urinária em casos avançados [9,13,15,18,22]. Metástases a distância são comuns, ocorrendo principalmente para os linfonodos e pulmões [15].

A suspeita diagnóstica de neoplasia uretral se baseia no exame físico e exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada e uretrocistografia contrastada [4,15]. Entretanto, o diagnóstico definitivo somente é possível através do exame histopatológico [6].

O tratamento de eleição consiste na exérese da neoplasia, ainda que não se possa obter margens de segurança, associada ou não a quimioterapia e radioterapia adjuvantes [4,10]. Nos casos avançados em que a cirurgia não é viável, a quimioterapia se torna a terapia de eleição, utilizando principalmente a vimblastina, mitoxantrona e os compostos platinados associados ao piroxicam em combinações variadas ou em monoterapia [4,9,12]. O prognóstico é considerado reservado devido à elevada malignidade associada as neoplasias em uretra somada a pouca resposta das terapias disponíveis [4,10] com baixa sobrevida relacionada [9,11,13,20,21,23].

O objetivo do presente relato é descrever um caso de carcinoma uretral primário, em uma cadela, submetida a tratamento multimodal, incluindo uso de cirurgia, quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica, atingindo 21 meses de sobrevida.

CASO

Uma cadela sem raça definida (SRD), castrada, com 12 anos de idade, foi atendida no Hospital Veterinário da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (UFRRJ) com queixa principal de hematúria e incontinência urinária há 1 mês. O animal foi avaliado inicialmente pelo serviço de clínica médica onde foram

realizados exames complementares para avaliação do trato urinário. Em exame de urinálise, foram visualizadas incontáveis hemácias em sedimentoscopia e, em cultura urinária, não houve crescimento bacteriano. Nos exames de hemograma e perfil bioquímico sérico (ureia, creatinina, fosfatase alcalina e alanina aminotransferase), não houve alterações significativas. Em ultrassonografia abdominal foi evidenciado espessamento focal e abrupto em uretra pélvica com lúmen tortuoso, sugerindo processo neoplásico. Diante da suspeita, foram solicitados exames de radiografia torácica em 3 projeções e tomografia computadorizada da região abdominal. O animal foi encaminhado para o serviço de Oncologia.

No momento do atendimento no serviço de Oncologia, a cadela apresentava-se em bom estado geral. Na anamnese constatou-se normorexia, normoquesia, normodipsia, hematúria, estranguria e disúria. Em exame físico, os parâmetros vitais apresentavam-se dentro dos valores de normalidade para a espécie. O exame de tomografia evidenciou aumento de volume com densidade de tecidos moles medindo cerca de 2,9 x 1,4 x 1,2 cm em uretra, com perda de definição das paredes e lúmen uretral, estendendo-se ao nível de assoalho pélvico, sugerindo lesão uretral expansiva (Figura 1). A radiografia de tórax não demonstrou alterações dignas de nota. Em avaliação pré-operatória não foram observadas alterações significativas.

A paciente foi encaminhada para cirurgia para ressecção da lesão uretral expansiva e posterior anastomose uretral (Figura 2). Foi realizada celiotomia retroumbilical para exposição da uretra acometida, e após divulsão e manipulação meticulosa da região, foi identificada a porção uretral alterada. Procedeu-se com a ressecção, sem possibilidade de margens cirúrgicas, e posterior anastomose da uretra. A cadela permaneceu com sonda uretral por 7 dias após a cirurgia. O segmento uretral seccionado (Figura 3) foi enviado para análise histopatológica.

Em exame histopatológico obteve-se diagnóstico de carcinoma de células transicionais, sem informações acerca das margens cirúrgicas. Foi indicado protocolo quimioterápico adjuvante, com Carboplatina [B-Platin^{®1} - 250 mg/m², IV, a cada 21 dias em 6 sessões] associado ao Piroxicam [Feldene^{®2} - 0,3 mg/kg, VO, SID, por uso contínuo], porém após a manifestação de êmese persistente, o Piroxicam foi descontinuado.

Após 6 sessões de quimioterapia realizadas sem intercorrências foi realizado novo exame de ultrassonografia abdominal, evidenciando discreto espessamento das paredes em uretra, sugestivo de quadro de fibrose cicatricial, sem sinal de recidiva tumoral. Diante do comportamento agressivo relacionado a neoplasia, e com intuito de prolongar a sobrevivência da paciente, optou-se por manter o protocolo de quimioterapia metronômico com Ciclofosfamida [Genuxal^{®3} - 15 mg/m², VO, SID] durante um período adicional de 6 meses. Ao final do protocolo metronômico manteve-se o acompanhamento oncológico da paciente, com realização de exames de ultrassonografia a cada 2 meses. A cadela permaneceu livre de recidivas por um período de 21 meses, até o momento da redação do presente trabalho.

DISCUSSÃO

As neoplasias do sistema urinário são poucas frequentes em caninos, sendo o acometimento em uretra ainda mais raro, principalmente em manifestação primária e solitária [4,5,7,12,18]. Dessa forma, o presente relato possui importância como registro epidemiológico, por descrever um caso de neoplasia primária uretral em porção pélvica de uma cadela.

Dentre os principais sinais clínicos observados em cães portadores de neoplasia em uretra, a manifestação de hematuria associada à sinais de obstrução urinária, é o sinal mais comum, principalmente devido à característica intraluminal da massa [4,10], de modo semelhante ao observado no paciente. No entanto, quadros de hematuria também podem estar relacionados a outras afecções, principalmente a infecções de trato urinário [3,9,13,17], sendo importante na abordagem diagnóstica de pacientes com hematuria a inclusão de exames laboratoriais de urinálise, cultura urinária, hemograma e perfil bioquímico sérico, além de exames de imagem. No caso, um dos possíveis diagnósticos diferenciais relacionados à hematuria, como a infecção urinária, foi descartada através da realização de cultura que se revelou negativa.

Quando na suspeita de acometimento neoplásico em trato urinário, os exames de imagem possuem papel fundamental na identificação, localização e caracterização da lesão [4,6,8]. O uso da ultrassonografia abdominal pode auxiliar na identificação de alterações na porção proximal da uretra pélvica [8], porém, a tomografia computadorizada apresenta uma maior

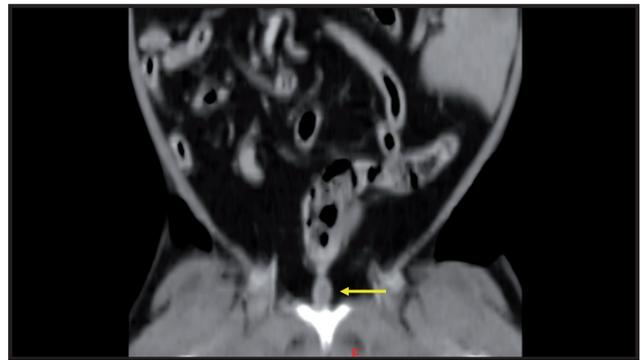


Figura 1. Exame de tomografia computadorizada evidenciando aumento de volume com densidade de tecidos moles em topografia de uretra, de hipocaptância e hipocaptância homogênea, estendendo-se ao nível do assoalho pélvico de uma cadela, medindo cerca de 2,9 x 1,4 x 1,2 cm (seta amarela).

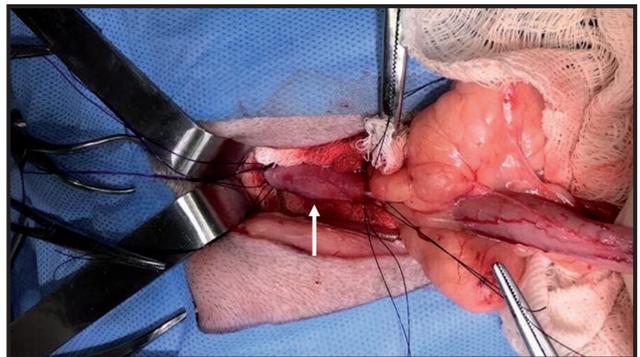


Figura 2. Transoperatório do procedimento de ressecção parcial da uretra pélvica em uma cadela. Observar aumento de volume (seta branca) indicando a lesão uretral. [Fonte: Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário/UFRRJ].

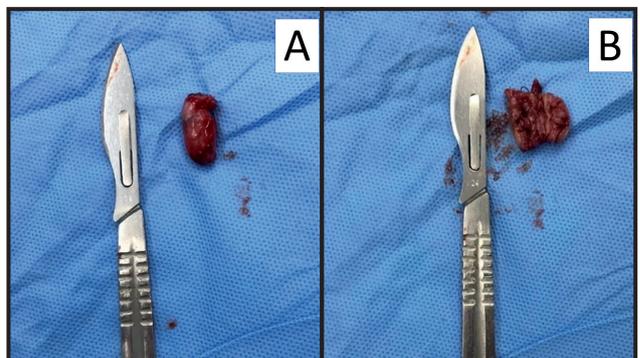


Figura 3. Segmento de uretra pélvica de uma cadela após exérese cirúrgica. Visualização externa (A) e interna (B) da massa uretral. [Fonte: Serviço de Cirurgia do Hospital Veterinário/UFRRJ].

sensibilidade, permitindo uma avaliação mais precisa e um correto planejamento cirúrgico [4]. No caso descrito, os exames de imagem foram fundamentais na investigação inicial e no planejamento cirúrgico. O diagnóstico definitivo se dá por meio de confirmação histopatológica [6] que também foi realizada no caso.

A excisão cirúrgica com margem de segurança é a terapia de eleição, porém nem sempre pode ser realizada, uma vez que o diagnóstico tumoral frequentemente é obtido em fases tardias associado a tumores

avancados [4,9,10]. Quando não há possibilidade de obtenção de margens de segurança, é indicada a associação de terapias adjuvantes [4,9,10]. No presente caso, a localização da massa impossibilitou a aplicação das margens e, dessa forma, foi preconizada a quimioterapia adjuvante, inicialmente em protocolo convencional e posteriormente em protocolo metronômico, devido ao caráter agressivo associado ao CCT.

Em relação ao protocolo quimioterápico, estudos demonstram que a associação da cisplatina com os inibidores da ciclooxigenase 2 (COX-2), representa o protocolo de maior eficácia, porém, relacionados a elevada toxicidade renal [9,14,16]. Dessa forma, optou-se por substituir a cisplatina pela carboplatina, que apresenta menor nefrotoxicidade e uma boa taxa de remissão tumoral [1,2]. No entanto, o tratamento quimioterápico, bem como os inibidores de COX-2, pode causar efeitos adversos de êmese e diarreia, dentre outros, que comprometem a qualidade de vida do paciente e o sucesso do tratamento [1,2,9,19]. No caso relatado, devido a manifestação de vômitos frequentes, o piroxicam foi descontinuado, reduzindo os efeitos adversos.

Os protocolos de quimioterapia metronômica se baseiam na administração de quimioterápicos em baixas doses e com menor intervalo de tempo. Seu uso tem por objetivo promover efeitos antiangiogênicos, imunomoduladores e citotóxicos, tendo a ciclofosfamida como um dos principais fármacos utilizados [4,9,19,21]. No presente trabalho, optou-se por protocolo utilizando a ciclofosfamida, com objetivo de manutenção da remissão, obtida após a exérese cirúrgica somada a quimioterapia convencional.

A sobrevida média em casos de CCT em uretra com lesão única ou associada a vesícula urinária,

tratados com terapia multimodal, varia de 3 a 7 meses, sendo inferiores nos casos primários e solitários de uretra [5,8,11,13,20,21,23]. O tempo médio de vida também varia de acordo com a terapia empregada, onde animais que foram submetidos apenas à cirurgia obtiveram média de 3 meses de sobrevida, e aqueles submetidos apenas ao tratamento quimioterápico obtiveram 7 meses de sobrevida. A sobrevida alcançada no caso foi significativamente superior, somando 21 meses desde o atendimento inicial.

Ainda que os tumores uretrais sejam pouco quimiossensíveis e, considerando que na maioria dos casos cirúrgicos não é possível a obtenção de margens livres, optou-se por um tratamento multimodal. O esquema terapêutico associou: excisão cirúrgica marginal + quimioterapia adjuvante com carboplatina + quimioterapia metronômica com ciclofosfamida, e se mostrou eficaz a longo prazo, garantindo uma sobrevida livre de recidivas tumorais por um período prolongado. É importante enfatizar a necessidade de exames laboratoriais e de imagem para o correto diagnóstico e tratamento precoce, sobretudo nos pacientes oncológicos em que o tempo é um dos fatores determinantes para o sucesso da conduta clínica cirúrgica.

MANUFACTURERS

¹Laboratórios Pfizer Ltda. Itapevi, SP, Brazil.

²Blau Farmacêutica S.A. Cotia, SP, Brazil.

³Baxter Healthcare S.A. Deerfield, IL, USA.

Acknowledgements. Our thanks to the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ) and to the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior-Brasil (CAPES) for supporting this study.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

REFERENCES

- Bamias A., Deliveliotis C.H., Fountzilas G., Gika D., Anagnostopoulos A., Zorzou M.P., Kastiris E., Constantinides C., Kosmidis P. & Dimopoulos M.A. 2004.** Adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced bladder cancer: a study by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *The Journal of Urology*. 171(4): 1467-1470.
- Boria P.A., Glickman N.W., Schmidt B.R., Widmer W.R., Mutsaers A.J., Adams L.G., Snyder P.W., Dibernardi L., De Gortari A.E., Bonney P.L. & Knapp D.W. 2005.** Carboplatin and piroxicam therapy in 31 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Veterinary and Comparative Oncology*. 3(2): 73-80.
- Budreckis D.M., Byrne B.A., Pollard R.E., Rebhun R.B., Rodriguez Jr. C.O. & Skorupski K.A. 2015.** Bacterial urinary tract infections associated with transitional cell carcinoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(3): 828-833.
- Carvalho M.B., Brum A.M., Vasconcellos A.L. & Alves M.A.M. 2017.** Neoplasias do Sistema Urinário. In: Daleck C.R. & De Nardi A.B. (Eds). *Oncologia em Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.461-477.

- 5 Cathasaigh M.O., Arenas C., Ortiz A., Hall J.L. & Rudolf H. 2018. Primary ureteral urothelial (transitional cell) carcinoma in a boxer dog. *Veterinary Record Case Reports*. 6(2): 607.
- 6 Childress M.O., Adam L.G., Ramos-Vara J.A., Freeman L.F., He S., Constable P.D. & Knapp D.W. 2011. Results of biopsy via transurethral cystoscopy and cystotomy for diagnosis of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and urethra in dogs: 92 cases (2003–2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 239(3): 350-356.
- 7 Davies J.V. & Read H.M. 1990. Urethral tumours in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 31(3): 131-136.
- 8 Froes T.R., Iwasaki M., Campos A.G., Torres L.N. & Dagli M.L.Z. 2007. Avaliação ultra-sonográfica e pelo Doppler colorido do carcinoma de células transicionais da bexiga em cães. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. 59(6): 1400-1407
- 9 Fulkerson C.M. & Knapp D.W. 2015. Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: a review. *The Veterinary Journal*. 205(2): 217-225.
- 10 Fulkerson C.M. & Knapp D.W. 2020. Tumors of the Urinary System. In: Vail D. M., Thamm D.H. & Liptak J.M. (Eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edn. St. Louis: Elsevier, pp.645-656.
- 11 Greene S.N., Lucroy M.D., Greenberg C.B., Bonney P.L. & Knapp D.W. 2007. Evaluation of cisplatin administered with piroxicam in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231(7): 1056-1060.
- 12 Henry C.J., Mccaw D.L., Turnquist S.E., Tyler J.W., Bravo L., Sheafor S., Straw R.C., Dernel W.S., Madewell B.R., Jorgensen L., Scott M.A., Higginbotham M.L. & Chun R. 2003. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 9(2): 906-911.
- 13 Iwasaki R., Shimosato Y., Yoshikawa R., Goto S., Yoshida K., Murakami M., Kawabe M., Sakai H. & Mori T. 2019. Survival analysis in dogs with urinary transitional cell carcinoma that underwent whole-body computed tomography at diagnosis. *Veterinary and Comparative Oncology*. 17(3): 385-393.
- 14 Knapp D.W., Glickman N.W., Wirdmer W.R., Denicola D.B., Adams L.G., Kuczek T., Bonney P.L., Degortari A.E., Han C. & Glickman L.T. 2000. Cisplatin versus cisplatin combined with piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 46(3): 221-226.
- 15 Knapp D.W., Ramos-Vara J.A., Moore G.E., Dhawan D., Bonney P.L. & Young K.E. 2014. Urinary bladder cancer in dogs, a naturally occurring model for cancer biology and drug development. *Institute for Laboratory Animal Research Journal*. 55(1): 100-118.
- 16 Moore A.S., Cardona A., Shapiro W. & Madewell B.R. 1990. Cisplatin (cisdiamminedichloroplatinum) for treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra: A retrospective study of 15 dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 4(3): 148-152.
- 17 Newman S.J., Confer A.W. & Panciera R.J. 2013. Sistema Urinário. In: Mcgavin M.D & Zachary J.F. (Eds). *Bases da Patologia em Veterinária*. 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.592-662.
- 18 Norris A.M., Laing E.J., Valli V.E., Withrow S.J., Macy D.W., Ogilvie G.K., Tomlinson J., McCaw D., Pidgeon G. & Jacobs R.M. 1992. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980–1985). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 6(3): 145-153.
- 19 Rodaski S. & Nardi A.B. 2008. Classificação dos quimioterápicos. In: Rodaski S. & Nardi A.B. (Eds). *Quimioterapia Antineoplásica em Cães e Gatos*. 3.ed. São Paulo: MedVet Livros, pp.67-72.
- 20 Saeki K., Fujita A., Fujita N., Nakagawa T. & Nishimura R. 2015. Total cystectomy and subsequent urinary diversion to the prepuce or vagina in dogs with transitional cell carcinoma of the trigone area: a report of 10 cases (2005-2011). *The Canadian Veterinary Journal*. 56(1): 73.
- 21 Schrempp D.R., Childress M.O., Stewart J.C., Leach T.N., Tan K.M., Abbo A.H., Gortari A.E., Bonney P.L. & Knapp D.W. 2013. Metronomic administration of chlorambucil for treatment of dogs with urinary bladder transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242(11): 1534-1538.
- 22 Strafuss A.C. & Dean M.J. 1975. Neoplasms of the canine urinary bladder. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 166(12): 1161-1163.
- 23 Upton M.L., Tangner C.H. & Payton M.E. 2006. Evaluation of carbon dioxide laser ablation combined with mitoxantrone and piroxicam treatment in dogs with transitional cell carcinoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 228(4): 549-552.