

Carcinoma hepatocelular e linfoma multicêntrico canino - tratamento com ciclofosfamida metronômica

Canine Hepatocellular Carcinoma and Multicentric Lymphoma - Treatment with Metronomic Cyclophosphamide

Franciéli Mallmann Pozzobon¹, Rainer da Silva Reinstein¹, Paula Cristina Basso², Maurício Veloso Brun¹
& Daniel Curvello de Mendonça Müller¹

ABSTRACT

Background: Hepatocellular carcinomas (HCC) represent approximately 50% of primary liver neoplasms and can be localized or distributed throughout the parenchyma. Lymphoma is the clonal proliferation of lymphocytes, with the multicentric form being the most common in dogs. Metronomic chemotherapy consists of the administration of low-dose antineoplastic agents at short, regular intervals. However, no effective treatment for nodular or disseminated HCC nor reports of metronomic chemotherapy in dogs with lymphoma exist. Thus, this study aimed to report the use of antineoplastic therapies in 2 dogs diagnosed with inoperable nodular HCC and multicentric lymphoma.

Cases: The 1st patient was a 16-year-old bitch mixed breed weighing 7.4 kg that was treated at the Veterinary Hospital of the Federal University of Santa Maria (HVU-UFSM). Ultrasound examination revealed nodular structures measuring approximately 1 cm throughout the hepatic parenchyma, with the largest one measuring approximately 4.48 x 3.07 cm located in the left lateral lobe. An increased uterine volume was also observed. Exploratory celiotomy showed pyometra and hepatic nodules. Liver biopsy confirmed the diagnosis of HCC. Owing to the impossibility of surgical resection, the treatment of choice was metronomic chemotherapy with cyclophosphamide at 15 mg/mm² every 48 h with follow-up imaging and blood tests. Nine months after diagnosis, a nodular area of approximately 1.5 x 1.3 cm was identified in the greater curvature of the stomach. The patient remained clinically stable, with stable neoplasm progression. However, at the age of 19 years, the bitch died 2 years and 5 months after the metronomic administration of cyclophosphamide, and the *causa mortis* was elderliness. The 2nd patient was a 10-year-old bitch Shih Tzu weighing 3.7 kg, referred for suspected lymphoma and also examined at the HVU-UFSM. The patient manifested with enlarged mandibular and popliteal lymph nodes and lymphocytic leukocytosis. A multicentric lymphoma was confirmed via fine-needle aspiration cytology (FNAC) and through clinical signs and blood tests. Chemotherapy treatment was initiated with the CHOP regimen, which included cyclophosphamide [200 mg/m²], vincristine [0.6 mg/m²], doxorubicin [25 mg/m²], and prednisone [5 mg/kg]. However, this regimen was not effective and changed to chlorambucil [3 mg/m²], VO, SID, for 4 days] and prednisone [1 mg/kg, VO, SID]. However, this protocol was not feasible due to the unavailability of the drug on the market; therefore, metronomic chemotherapy was initiated. The bitch received cyclophosphamide 15 mg/m² every 48 h, showing clinical improvement in the lymphocytic leukocytosis. Chronic anemia, weight loss, leukemia, and chronic kidney disease occurred as complications and were treated accordingly. The bitch lived for 3 years and 6 months after the diagnosis and eventually died due to years of treatment and worsening general condition due to the acquired complications.

Discussion: Veterinary Medicine is faced with several challenges in designing effective metronomic chemotherapy regimens, including the selection of appropriate drugs and the establishment of effective doses. Both patients in this report received cyclophosphamide [15 mg/m², every 48 h]. In human medicine, metronomic chemotherapy is considered a safe and potentially useful treatment, which was observed in the reported patients since it presented few side effects and an increased survival period of 880 days in the patient with HCC and 1,275 days in the patient with multicentric lymphoma. This regimen can be considered for inoperable tumors and in cases of refractory to conventional regimens.

Keywords: antineoplastic agents, lymphosarcoma, chemotherapy, survival.

Descritores: antineoplásicos, linfossarcoma, quimioterapia, sobrevivência.

DOI: 10.22456/1679-9216.133396

Received: 23 October 2023

Accepted: 2 March 2024

Published: 29 March 2024

¹Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária (PPGMV) & ²Hospital Veterinário Universitário (HVU), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: F.M. Pozzobon [f.ramp@hotmail.com]. PPGMV-UFSM. Av. Roraima n. 100. CEP 971015-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Neoplasias hepáticas primárias são raras em cães, sendo que os carcinomas hepatocelulares (CHC) representam 50% dessas neoplasias e acometem, principalmente, o lobo lateral esquerdo. A forma nodular caracteriza-se pela presença de diversos nódulos envolvendo mais de um lobo hepático e a disseminada pelo envolvimento difuso do fígado, representando o estágio final da doença [13]. Por outro lado, o linfoma caracteriza-se pela proliferação clonal de linfócitos malignos [4]. Origina-se nos tecidos linfóides, como linfonodos, baço e medula óssea, podendo também aparecer em outros locais [16]. Na sua forma multicêntrica, representa cerca de 75% a 80% das ocorrências de linfoma canino, o que faz dessa forma a mais diagnosticada na espécie [6, 16].

A quimioterapia metronômica consiste na utilização de baixas doses de agentes citotóxicos via oral, em intervalos curtos e regulares de administração. É indicada como tratamento paliativo de tumores irresssecáveis ou metastáticos, sendo a ciclofosfamida o fármaco mais utilizado [13].

Nota-se que não há tratamento efetivo para pacientes com CHC na forma nodular ou disseminada e, por conseguinte, a expectativa de sobrevida para esses animais é extremamente baixa, bem como a inexistência de tratamento de linfoma multicêntrico com terapia antineoplásica com ciclofosfamida metronômica. Diante disso, o objetivo do presente estudo é reportar o tratamento de 2 cadelas idosas diagnosticadas com CHC nodular inoperável e linfoma multicêntrico, que foram submetidas a protocolo de quimioterapia metronômica com ciclofosfamida, onde se obteve sobrevida de 880 e 1275 dias, respectivamente.

CASOS

A 1ª paciente é uma cadela SRD com 16 anos e 7,4 kg, que foi atendida pelo corpo clínico do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Santa Maria (HVU-UFSM) com histórico de dor abdominal. Ao exame ultrassonográfico, observaram-se estruturas nodulares dispersas pelo parênquima hepático, medindo cerca de 1 cm e outra maior, de aproximadamente 4,48 cm x 3,07 cm em lobo lateral esquerdo. Ainda, apresentava aumento de volume uterino. Realizou-se celiotomia exploratória, onde constatou-se piometra e nódulos hepáticos, previamente visualizados por exame ultrassonográfico. Foi realizada biopsia hepática, a qual concluiu tratar-se de CHC.

Devido à impossibilidade de ressecção cirúrgica, optou-se pela quimioterapia metronômica com ciclofosfamida¹ [Genuxal® - 15 mg/m², v.o, a cada 48 h, uso contínuo] e acompanhamento com exames de imagem e de sangue. Nove meses após o diagnóstico, foi identificada na curvatura maior do estômago uma área nodular de aproximadamente 1,5 cm x 1,3 cm com perda da definição da estratificação da parede. Desde então, a paciente se manteve estável clinicamente, bem como a progressão das neoplasias. No entanto, após 2 anos e 5 meses de administração metronômica da ciclofosfamida, a paciente, já com 19 anos de idade, foi a óbito, com *causa mortis* relacionada a idade avançada.

A 2ª paciente era uma cadela da raça Shih Tzu, com 10 anos e 3,7 kg, encaminhada por suspeita de linfoma e também atendida no HVU-UFSM. Apresentava linfonodos mandibulares e poplíteos aumentados e leucocitose por linfocitose. Foi realizada citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) e, em associação aos sinais clínicos e hematologia, foi diagnosticada com linfoma multicêntrico.

Iniciou-se tratamento quimioterápico através do protocolo CHOP, no qual a paciente passou a receber ciclofosfamida¹ [Genuxal® - 200 mg/m², v.o, a cada 21 dias], sulfato de vincristina² [Sulfato de Vincristina - 0,6 mg/m², i.v, a cada 21 dias], cloridrato de doxorrubicina³ [Fauldoxo® - 25 mg/m², i.v, a cada 21 dias] e prednisona⁴ [Prednisona - 5 mg/kg, v.o, na 1ª semana, com redução gradual até a 4ª semana]. No entanto, tal protocolo não foi efetivo, optando-se pela Clorambucila⁵ [Leukeran® - 3 mg/m², v.o, SID, por 4 dias] e prednisona⁴ [Prednisona - 1 mg/kg, v.o, SID]. Este protocolo se tornou inviável pela indisponibilidade do fármaco no mercado, sendo instituída a quimioterapia metronômica. A paciente passou a receber Ciclofosfamida¹ [Genuxal® - 15 mg/m², v.o, a cada 48h, uso contínuo], apresentando melhora clínica, principalmente em relação à leucocitose por linfocitose (Figura 1 e Figura 2). Viveu mais 3 anos e 6 meses após o diagnóstico. Ao longo desse tempo, houve complicações como anemia crônica, emagrecimento, leucemia e doença renal crônica (DRC), sendo necessárias ações como a administração de eritropoetina subcutânea e internações para transfusões sanguíneas e/ou fluidoterapia. Com os anos de tratamento e agravamento do quadro geral pelas complicações adquiridas, a paciente foi a óbito.

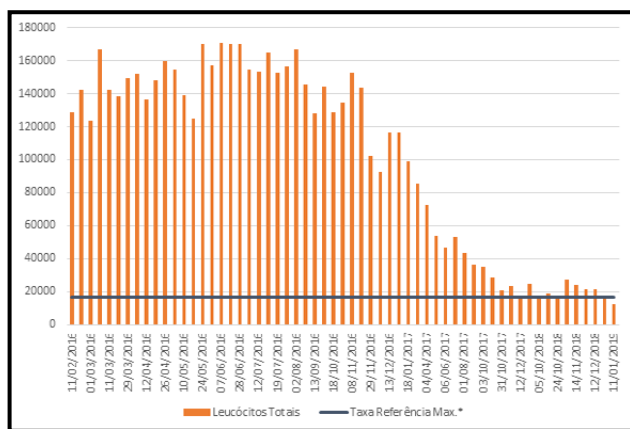


Figura 1. Gráfico da evolução da taxa de leucócitos da paciente 2. *Taxa referência máx 17.700 [Fonte: R. Bonamigo. 2022. (3)].

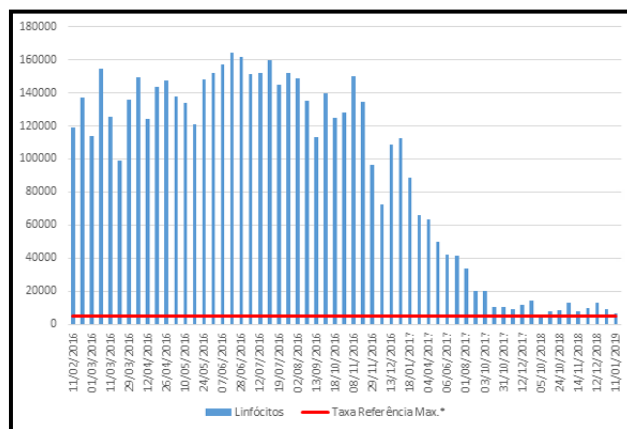


Figura 2. Gráfico da evolução da taxa de linfócitos da paciente 2. *Taxa referência máx 4.900. [Fonte: R. Bonamigo. 2022. (3)].

DISCUSSÃO

Na quimioterapia metronômica, considera-se que o fármaco antineoplásico altera o microambiente tumoral, mediante efeitos antiangiogênicos e imunomoduladores, além dos efeitos citotóxicos que exercem sobre as células neoplásicas e indução de senescência das células tumorais. A administração metronômica estimula a resposta imune via depleção de células T reguladoras [13,15]. Uma diminuição significativa nestas células foi observada em pacientes com tumores diversos tratados com ciclofosfamida metronômica (12,5 mg/m²) [7].

Em Medicina Veterinária, ainda existem vários desafios na concepção de protocolos eficazes de quimioterapia metronômica, incluindo a seleção de fármacos adequados e o estabelecimento de doses eficazes [2, 13]. Esse protocolo quimioterápico pode ser associado a fármacos que também possuem ação antiangiogênica, como os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) [2]. Porém, casos de toxicidade gastrointestinal já foram atribuídos à associação com AINEs [9]. Ambas as pacientes deste relato receberam apenas ciclofosfamida, sendo que a canina com CHC recebeu a dose de 15 mg/m² a cada 48 h e acompanhamento com exames de imagem e exames de sangue, enquanto que a com linfoma multicêntrico recebeu a mesma dose, no mesmo intervalo de tempo, mas monitorada apenas com exames de sangue.

No CHC, o tratamento de eleição é a ressecção cirúrgica do lobo acometido, sendo eficaz quando compromete apenas um lobo hepático [8,14,18]. No entanto, segundo a literatura [8, 18], não há evidência substancial de que o CHC responda bem à administração sistêmica de agentes quimioterápicos em cães,

principalmente em pacientes já com metástases ou que o tumor seja incompletamente excisável ou não excisável [11]. Outros autores dizem que a indicação de quimioterapia ainda não está bem definida, pois a eficácia dos agentes antineoplásicos para esse tipo tumoral ainda não foi determinada [14]. No entanto, a canina em questão, já com idade avançada e com CHC inoperável foi responsiva à quimioterapia metronômica. Na medicina, a quimioterapia metronômica é considerada tratamento seguro e potencialmente útil para o CHC [15].

Cabe ressaltar, que a paciente deste relato não apresentou os efeitos colaterais observados em protocolos com ciclofosfamida, que incluem anorexia, cistite hemorrágica, vômito, diarreia e mielossupressão [13]. Além disso, apresentou sobrevida expressiva de 880 dias. Assim, o tratamento aqui descrito pode nortear futuras abordagens de médicos veterinários diante de CHC não excisável.

No linfoma multicêntrico, há linfadenomegalia generalizada e não dolorosa como principal sinal clínico e acometendo, inicialmente, linfonodos submandibulares ou pré-escapulares [4,16]. Isso ocorreu com a paciente, que teve os linfonodos submandibulares primeiramente acometidos. As anormalidades hematológicas resultam do comprometimento da medula óssea pelo linfoma, levando à redução da hematopoese [4], sendo a anemia normocítica normocrômica arregenerativa a mais comum, geralmente de caráter crônico, além da leucocitose [6], ambas observadas no segundo caso. A cadela sempre apresentou tal condição (Figura 1), desde o diagnóstico e ao longo dos anos de tratamento, sendo necessárias transfusões sanguíneas, bem como a administração de eritropoetina subcutânea.

Entretanto, a paciente desenvolveu DRC, que também leva à anemia normocítica normocrômica, decorrente da deficiência de eritropoetina, devido à perda de massa renal, sítio principal de sua produção [1]. Embora a anemia já estivesse presente desde o diagnóstico do linfoma multicêntrico e ser alteração hematológica comum na doença, não é possível descartar que já houvessem danos renais. A anemia e a linfocitose, podem estar diretamente ligadas ao câncer ou serem decorrentes de síndromes paraneoplásicas [17]. Além disso, anemia por doença crônica pode ser considerada como síndrome paraneoplásica devido, entre outras causas, à atividade insuficiente da eritropoetina e diminuição da meia-vida de hemácias circulantes [10].

Em se tratando de síndrome paraneoplásica, anorexia e caquexia são comumente observadas [10] e também ocorreram nesse animal, que teve alterações do apetite e emagrecimento progressivo. Cabe ressaltar que a paciente em questão apresentava leucocitose por linfocitose, situação incomum de ser observada em associação ao linfoma [12]. Contudo, nota-se a estabilização desses parâmetros após a instituição da terapia metronômica (Figura 2).

Devido ao seu caráter sistêmico, a quimioterapia figura como a melhor opção terapêutica para o tratamento de linfomas [6]. Atualmente, a poliquimioterapia é comumente utilizada no tratamento dos linfomas, sendo que a taxa de remissão é em torno de 80% [4,6]. Preconiza-se a poliquimioterapia à quimioterapia de agente único devido às diversas linhagens de células linfomatosas, o que contribui para a resistência quimioterápica [5]. O tempo médio sobrevida é variável, podendo ser de 4 a 8 meses [4], chegando a 16 meses. Pode-se considerar um tempo longo em comparação aos linfomas de cães não tratados, que apresentam sobrevida de 4 a 8 semanas [6]. Ainda, segundo o mesmo autor, dos pacientes tratados, apenas 20 a 30% sobrevivem 2 anos após o diagnóstico, o que contrasta com os 1275 dias de sobrevida da paciente desse relato.

Ainda não há relatos de cães tratados com quimioterapia metronômica em linfomas multicêntricos. A cadela desta nota, teve sobrevida de 42 meses,

superando os dados da literatura daqueles animais tratados com protocolos convencionais. Isso demonstra que a quimioterapia metronômica com ciclofosfamida representa uma opção no tratamento de linfoma multicêntrico com possibilidade de melhora no tempo de vida, quando comparado aos tratamentos atualmente consolidados.

O aprimoramento dos protocolos de quimioterapia são fundamentais para o progresso das terapias antineoplásicas, elevando tempo de sobrevida e assegurando qualidade de vida aos pacientes [4]. Cabe ressaltar que a administração metronômica de fármacos citotóxicos está associada a baixos índices de efeitos adversos. Dessa forma, pode-se prover a estabilização da doença sem o prejuízo dos efeitos colaterais pronunciados. Além disso, o baixo custo, a facilidade de administração e o menor tempo de permanência em ambiente hospitalar também representam importantes vantagens desse protocolo terapêutico [13].

Conclui-se que o uso da ciclofosfamida como agente antineoplásico na quimioterapia metronômica mostrou-se eficaz no tratamento paliativo de carcinoma hepatocelular e linfoma multicêntrico, proporcionando baixos efeitos colaterais e aumento no período de sobrevida. Recomendamos que o protocolo seja considerado em tumores inoperáveis e em casos refratários aos protocolos convencionais.

MANUFACTURERS

¹Baxter Hospitalar Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda. Taboão da Serra, SP, Brazil.

³Libbs Farmacêutica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁴EMS S.A. Hortolândia, SP, Brazil.

⁵Glaxosmithkline Brasil Ltda. Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Acknowledgements. The authors are grateful for the financial support for carrying out the research. This study was financially supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) and was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil - Finance code 001.

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

REFERENCES

- 1 **Abensur H. 2010.** Deficiência de ferro na doença renal crônica. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 32(2): 95-98.
- 2 **Biller B., Berg J., Garrett L., Ruslander D., Wearing R., Abbott B., Patel M., Smith D. & Bryan C. 2016.** 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 52(4): 181-204.

- 3 **Bonamigo R. 2022.** Intervalos de referência para exames laboratoriais de cães da região de Santa Maria. Rio Grande do Sul, Brasil. 44f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria.
- 4 **Calazans S.G., Daleck C.R. & Nardi A.B. 2017.** Linfomas. In: Dalek C.R. & Nardi A.B. (Eds). *Oncologia de Cães e Gatos*. 2.ed. Rio de Janeiro: Roca, pp.633-648.
- 5 **Cápua M.L.B., Coleta F.E.D., Canesin A.P.N.M., Godoy A.V., Calazans S.G., Miotto M.R., Daleck, C.R. & Santana A.E. 2011.** Linfoma canino: clínica, hematologia e tratamento com o protocolo de Madison-Wisconsin. *Ciência Rural*. 41(7): 1245-1251.
- 6 **Couto C.G. 2015.** Linfoma. In: Nelson R.W. & Couto C.G. (Eds). *Medicina Interna de Pequenos Animais*. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.1160-1174.
- 7 **Denies S., Cicchelerio L., De Rooster H., Daminet S., Polis I., Van de Maele I. & Sanders N.N. 2017.** Immunological and angiogenic markers during metronomic temozolomide and cyclophosphamide in canine cancer patients. *Veterinary and Comparative Oncology*. 15(2): 594-605.
- 8 **Furian M., Meneghetti M.M. & Montanha F.P. 2011.** Carcinoma hepatocelular - Relato de caso. *Revista Científica Eletrônica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia de Garça*. 9(16): 1-8.
- 9 **Harper A. & Blackwood L. 2017.** Toxicity of metronomic cyclophosphamide chemotherapy in a UK population of cancer-bearing dogs: a retrospective study. *Journal of Small Animal Practice*. 58(4): 227-230.
- 10 **Mangieri J. 2017.** Síndromes Paraneoplásicas em cães e gatos. In: Dalek C.R. & Nardi A.B. (Eds). *Oncologia de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.325-338.
- 11 **Michishita M., Ezaki S., Ogihara K., Naya Y., Azakami D., Nakagawa T., Sasaki N., Arai T., Shida T. & Takahashi K. 2014.** Identification of tumor-initiating cells in a canine hepatocellular carcinoma cell line. *Research in Veterinary Science*. 96(2): 315-322.
- 12 **Proença A.R.S.G. 2009.** Linfoma maligno multicêntrico canino. 99f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa.
- 13 **Rodigheri S.M. & Nardi A.B. 2017.** Quimioterapia Metronômica. In: Dalek C.R. & Nardi A.B. (Eds). *Oncologia de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.243-248.
- 14 **Terra E.M., Ferreira T.M.M.R. & Rodrigues L. 2017.** Neoplasias hepáticas. In: Dalek C.R. & Nardi A.B. (Eds). *Oncologia de Cães e Gatos*. Rio de Janeiro: Roca, pp.415-421.
- 15 **Torimura T., Iwamoto H., Nakamura T., Koga H., Ueno T., Kerbel R.S. & Sata M. 2013.** Metronomic chemotherapy: possible clinical application in advanced hepatocellular carcinoma. *Translational Oncology*. 6(5): 511-519.
- 16 **Vail D.M. & Young K.M. 2007.** Hematopoietic Tumors. In: Withrow S.J. & MacEwen's E.G. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. Philadelphia: Wiley Blackwell, pp.699-733.
- 17 **Valli V.E., Bienzle D. & Meuten D.J. 2017.** Tumors of the Hemolymphatic System. In: Meuten D.J. (Ed). *Tumors in Domestic Animals*. Ames: Wiley Blackwell, pp.203-221.
- 18 **Weisse C., Clifford C.A., Holt D. & Solomon J.A. 2002.** Percutaneous arterial embolization and chemoembolization for treatment of benign and malignant tumors in three dogs and a goat. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221(10): 1430-1419.