

## ASSOCIAÇÃO ENTRE A IMUNOTERAPIA INTRAVESICAL E QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO TRATAMENTO DE CARCINOMA UROTELIAL EM VESÍCULA URINÁRIA DE CÃO

Talita Mariana Morata Raposo<sup>1</sup>  
Giovanna Rossi Varallo<sup>1</sup>  
Rosana da Cruz Lino Salvador<sup>1</sup>  
Erika Maria Terra<sup>2</sup>  
Mirela Tinucci Costa<sup>3</sup>  
Carlos Roberto Daleck<sup>4</sup>  
Andrigo Barboza De Nardi<sup>5</sup>

### RESUMO

O carcinoma urotelial, embora de ocorrência rara, é a neoplasia mais comum da vesícula urinária de cães. A terapia intravesical com o Bacilo de Calmette-Guérin, BCG é utilizada em carcinomas vesicais humanos com boa resposta, porém é pouco descrita em cães. O presente trabalho relata o caso de uma cadela, sem raça definida, com 10 anos de idade, portadora de carcinoma urotelial em vesícula urinária tratada com associação de quimioterapia antineoplásica, inibidor de COX-2 e BCG intravesical. O uso da imunoterapia proporcionou resultados satisfatórios, pois, enquanto administrado na paciente, interrompeu a progressão tumoral e o desenvolvimento de metástases. Trata-se, portanto, de uma modalidade promissora no controle de neoplasias.

**Palavras- chave:** BCG, carcinoma urotelial, vesícula urinária, cão

### ASSOCIATION BETWEEN INTRAVESICAL IMMUNOTHERAPY AND ANTINEOPLASTIC CHEMOTHERAPY IN TREATMENT OF THE UROTHELIAL CARCINOMA OF THE URINARY BLADDER IN DOG

### ABSTRACT

The urothelial carcinoma although rare, is the most common neoplasm of the urinary bladder in dogs. Local therapy with bacillus Calmette-Guérin, BCG, is used in human bladder carcinomas with a good response, but is rarely described in dogs. This work reports a case of a mixed breed bitch, 10 years old, with an urothelial carcinoma treated with antineoplastic chemotherapy, COX-2 inhibitors and intravesical BCG. The use of immunotherapy showed satisfactory results in the patient, then stopped tumor progression and metastasis. It is, therefore, a promising method for the control of neoplasms.

**Keywords:** BCG, urothelial carcinoma, urinary bladder, dog

<sup>1</sup> Mestranda em Clínica Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP- Univ Estadual Paulista, correspondência.

<sup>2</sup> Doutoranda em Clínica Veterinária Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP- Univ Estadual Paulista

<sup>3</sup> Prof. Ass. Dr Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP- Univ Estadual Paulista

<sup>4</sup> Prof. Adj. do Programa de Pós-graduação em Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP- Univ Estadual Paulista

<sup>5</sup> Prof. Ass. Dr. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP- Univ Estadual Paulista

## ASOCIACIÓN ENTRE INMUNOTERAPIA INTRAVESICAL Y QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA EN TRATAMIENTO DEL CARCINOMA UROTELIAL DE VEJIGA URINARIA EN PERRO

### RESUMÉN

El carcinoma urotelial aunque raro, es la neoplasia más frecuente de la vejiga urinaria en los perros. La terapia intravesical con bacilo Calmette-Guerin, BCG, se utiliza en los carcinomas de vejiga humanos, con buenos resultados, pero es algo poco descrito en perros. Este estudio reporta el caso de un perro, mestizo, de 10 años, que sufre de carcinoma urotelial de vejiga urinaria tratada en asociación con la quimioterapia antineoplásica, la COX 2-y BCG. El uso de la inmunoterapia ha generado resultados satisfactorios, ya que, como se administra en el paciente, interrumpe la progresión tumoral y la metástasis. Por lo tanto, es un método promisor para el control de neoplasias.

**Palabras clave:** BCG, carcinoma urotelial, vejiga urinária, perro

### INTRODUÇÃO

As neoplasias primárias do sistema urinário são incomuns em cães. Os tumores vesicais são os mais frequentes e correspondem a cerca de 0,5 a 1% de todos os neoplasmas caninos (1, 2). Dentre estes, os carcinomas de células de transição ou carcinomas uroteliais são as formas malignas mais comumente diagnosticadas (3). Infere-se que a etiologia dos carcinomas uroteliais seja multifatorial e a obesidade, os antiparasitários tópicos, os inseticidas e o tratamento com ciclofosfamida foram identificados como fatores que podem predispor o desenvolvimento desta enfermidade (4, 5). Além disto, fêmeas caninas e pacientes submetidos à esterilização são mais vulneráveis, em virtude do maior tempo de contato dos agentes carcinogênicos presentes na urina com a mucosa vesical, visto que não possuem o comportamento de demarcação territorial (5, 6).

O carcinoma urotelial é caracterizado pela alta capacidade de invasão e pode se desenvolver como uma formação de base ampla com nódulos salientes, como lesões pediculadas, ou como um espessamento difuso da parede vesical (7). Dessa forma, hematúria, polaquiúria e estrangúria são os sinais clínicos mais relatados pelos proprietários (1). Além disso, 50% dos carcinomas vesicais cursam com metástases, notadamente para pulmões, linfonodos regionais, rins, fígado e próstata (7).

O diagnóstico é determinado por exames de imagem (radiografia contrastada, ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética). O lavado vesical (flushing) para avaliação citológica é uma alternativa rápida, de fácil execução e com baixos custos para o diagnóstico de neoplasia (8). Porém, a confirmação é feita pela análise histopatológica de fragmentos da lesão (4).

A terapia varia conforme o tipo, o tamanho e a localização do tumor intravesical (7). O tratamento cirúrgico associado à quimioterapia antineoplásica e ao uso de inibidores de ciclooxigenase-2 (COX-2) é o de eleição (9). Entretanto, a exérese da massa tumoral nem sempre é possível, em virtude da localização anatômica, das dimensões da neoplasia, bem como das dificuldades e complicações inerentes às técnicas reconstrutivas (10). Dessa forma, outras modalidades terapêuticas, como a imunoterapia, auxiliam no controle da progressão da doença.

A imunoterapia com o Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é frequentemente utilizada como tratamento adjuvante de carcinomas uroteliais não invasivos em humanos pela aplicação intravesical e está associada com a ressecção cirúrgica (11). O BCG promove uma

resposta inflamatória inespecífica mediada por linfócitos T. A citotoxicidade contra as células tumorais é oriunda da ação de citocinas, fator de necrose tumoral alfa e pela produção de óxido nítrico no interior da vesícula urinária (7).

Assim, o objetivo deste relato é descrever o uso da imunoterapia com BCG, associada à quimioterapia antineoplásica no tratamento do carcinoma urotelial canino.

## RELATO DO CASO

Uma fêmea canina, sem raça definida, com 10 anos e peso de 4,6 kg foi admitida no Hospital Veterinário da UNESP, Campus de Jaboticabal, com histórico de hematúria, polaquiúria e disúria há um mês. Ao exame físico foi constatada presença de dor abdominal em região hipogástrica. Não foram observadas anormalidades nos exames hematológicos e bioquímicos séricos (creatinina e ALT). A urinálise evidenciou hematúria, leucocitúria e bacteriúria. A cultura urinária foi positiva para *Escherichia coli* com sensibilidade à cefalexina e resistente à quinolona ao antibiograma, devido a realização de tratamentos prévios. Desta maneira, a cistite bacteriana foi tratada com cefalexina (30mg/Kg, a cada 12 horas).

Em virtude da queixa e da avaliação clínico-laboratorial, foram realizados exames de imagem como, ultrassom abdominal e radiográfico de tórax. O exame de ultrassonografia evidenciou uma massa nodular de 2,8 cm por 1,6 cm, em região próxima ao trígono vesical. Além disto, foi observada a presença de mucosa vesical espessada sem comprometimento de ureteres e uretra proximal. Na avaliação radiográfica de tórax não foi evidenciado a ocorrência de metástases pulmonares.

A paciente foi submetida à biópsia incisional, pela realização de celiotomia, com laudo histopatológico de carcinoma urotelial. Em virtude da localização da massa, a retirada cirúrgica completa não pode ser realizada e instituiu-se tratamento com quimioterapia intravesical a cada quatro semanas com cisplatina (50 mg/m<sup>2</sup>). Após a segunda sessão, como não foi observada citorredução e nem melhora dos sinais clínicos, optou-se, pela terapia multimodal, com quimioterapia adjuvante com carboplatina (300mg/m<sup>2</sup>/IV), a cada 21 dias, BCG intravesical (1 ml) semanalmente e firocoxibe (5 mg/kg/PO) diariamente, seguida de acompanhamento por exame ultrassonográfico e radiográfico de tórax, realizados mensalmente. Com o início deste novo protocolo, observou-se resolução dos sinais clínicos descritos pela proprietária durante a primeira consulta.

O BCG fez parte do protocolo durante seis meses e neste período observou-se estabilização do crescimento do neoplasma. Em virtude da indisponibilidade e dificuldade de aquisição, o fármaco foi excluído do tratamento, e a paciente foi mantida com carboplatina e inibidor de COX-2. Dois meses após a descontinuação do BCG, observou-se aumento do nódulo intravesical, bem como o aparecimento de uma nova massa na porção ventral da vesícula urinária, envolvendo a porção serosa, sem comprometimento da porção muscular, a qual foi removida pela exérese cirúrgica e o diagnóstico histopatológico de carcinoma urotelial. Até o momento da descrição deste relato, a paciente continua em tratamento, totalizando dez meses de sobrevida.

## DISCUSSÃO

O carcinoma urotelial é a neoplasia mais comum que acomete a vesícula urinária de cães e apesar do lavado vesical contribuir para diagnóstico deste enfermidade, nem sempre ele é conclusivo, sendo necessário, assim, avaliação histopatológica da lesão (1, 8, 12)

Em virtude do comportamento agressivo do carcinoma urotelial em vesícula urinária, bem como a baixa resposta terapêutica, o prognóstico desta neoplasia é considerado ruim,

apresentando resultados melhores quando se associa o tratamento cirúrgico e quimioterápico (7, 13).

A literatura cita o uso da quimioterapia com agente único como a cisplatina, carboplatina, mitoxantrona, actinomicina D ou doxorubicina para o tratamento de carcinoma urotelial (13). Embora a cisplatina intravesical também seja uma opção terapêutica (12), no presente caso não foi observada resposta satisfatória. O protocolo com carboplatina e inibidor de COX-2 é de eleição para o carcinoma urotelial. Assim, é importante averiguar a expressão de COX-2 nos tecidos neoplásicos, porém um estudo não demonstrou correlação com a intensidade de marcação e a taxa de resposta ao uso do piroxicam (14). Neste caso, a imunistoquímica não foi realizada devido ao custo.

Em humanos, a terapia com BCG intravesical em carcinomas de célula de transição *in situ* é bastante utilizada, com média de resolução de 72%. Esta terapia também é indicada em tumores com alto grau de malignidade, pois reduz a taxa de progressão tumoral (7, 11). Em veterinária ainda pouco se sabe sobre a eficácia do uso do BCG, porém a literatura relata resultados promissores (7). No caso descrito, foi notado benefício no controle da progressão tumoral, uma vez que interrompido, houve crescimento do tamanho da neoplasia, porém, sem a ocorrência de sinais clínicos, além do aparecimento de nova massa.

## CONCLUSÃO

O uso da imunoterapia no tratamento do carcinoma urotelial canino foi positivo no controle da progressão da neoplasia, contribuindo deste modo, na melhora dos sinais clínicos e para qualidade de vida da paciente. Apesar de ser uma medicação de difícil acesso, mas de fácil uso, sugere-se que outros pacientes com carcinoma urotelial sejam submetidos a este tratamento para obtenção de resultados mais representativos.

## REFERÊNCIAS

1. Norris AM, Laing EJ, Valli VE, Withrow SJ, Macy DW, Ogilvie GK, et al. Canine bladder and urethral tumors: a retrospective study of 115 cases (1980–1985). *J Vet Intern Med.* 1992;6:145-53.
2. Inkelmann MA, Kommers GD, Figuera RA, Irigoyen LF, Barros CSL, Silveira IP, et al. Neoplasmas do sistema urinário em 113 cães. *Pesqui Vet Bras.* 2011;31:1102-7.
3. Knapp DW. Tumors of the urinary system. In: Withrow SJ, Vail DM. *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology.* 4a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2007. p.649-59.
4. Henry CJ. Management of transitional cell carcinoma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2003;33:597-613.
5. Mutsaers AJ, Widmer WR, Knapp DW. Canine transitional cell carcinoma. *J Vet Intern Med.* 2003;17:136-44.
6. Knapp DW, Glickman NW, Denicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol Oncol.* 2000;5:47-9.

7. Carvalho MB, Brum AM. Neoplasias do sistema urinário. In: Daleck CR, De Nardi AB, Rodaski S. Oncologia em cães e gatos. São Paulo: Roca; 2009. p.386-98.
8. Jancke G, Rosell J, Chebil G, Jahnsen S. Bladder wash cytology at diagnosis of ta-t1 bladder cancer is predictive for recurrence and progression. *Urology*. 2012;80:625-31.
9. Jark PC, Machado LHA, Lourenço MLG, Sakate M. Uso de inibidores de COX-2 no tratamento do carcinoma de células de transição de bexiga em cães: revisão. *Vet Zootec*. 2011;18:523-30.
10. Caswell M. Transitional cell carcinoma of the urinary bladder in a 14-year-old dog. *Can Vet J*. 2011;52:673-5.
11. Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder cancer immunotherapy: BCG and beyond. *Adv Urol*. 2012;2012:1-13.
12. Fernandes SC, Pereira ML, Daleck CR, Carvalho MB, Rodigheri SM, Nardi AB, et al. Intravesical cisplatin in the treatment for transitional cell carcinoma of the bladder trigone in a dog. case report. *Vet Comp Oncol*. 2009;7:80-97.
13. Molnár T, Vajdovich P. Clinical factors determining the efficacy of urinary bladder tumour treatments in dogs: surgery, chemotherapy or both? *Acta Vet Hung*. 2012;60:55-68.
14. Mutsaers AJ, Mohammed DB, Denicola DB, Snyder PW, Glickman PF, Bennett PF, et al. Pretreatment tumor prostaglandin E2 concentration and cyclooxygenase-2 expression are not associated with the response of canine naturally occurring invasive urinary bladder cancer to cyclooxygenase inhibitor therapy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72:181-6.

**Recebido em: 09/10/2012**

**Aceito em: 08/11/2013**