

## DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA UROTELIAL CANINO ASSOCIADO À BIÓPSIA POR CONGELAÇÃO E ELETROQUIMIOTERAPIA

Marcella Antonely Nogueira de Sousa Siqueira<sup>1\*</sup>, Felipe Gaia de Sousa<sup>2</sup>, José Antônio da Cruz Neto<sup>3</sup>, Flavia Saldanha de Felice<sup>3</sup>,  
Guilherme Gomes Chaves<sup>4</sup>, Luciana Wanderley Myrrha<sup>5</sup>, Karen Yumi Ribeiro Nakagaki<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Discente no Curso de Medicina Veterinária – Centro Universitário de Betim, Una, Betim/MG, Brasil – \*Contato: mah.antonely@gmail.com

<sup>2</sup>Doutorando em Ciência Animal, Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte/MG, Brasil.

<sup>3</sup>Uniclínica Clínica Veterinária, Itaúna/MG, Brasil.

<sup>4</sup>ZOOTEC Centro Diagnóstico, Itaúna/MG, Brasil.

<sup>5</sup>Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais - PUC Minas, Belo Horizonte/MG, Brasil.

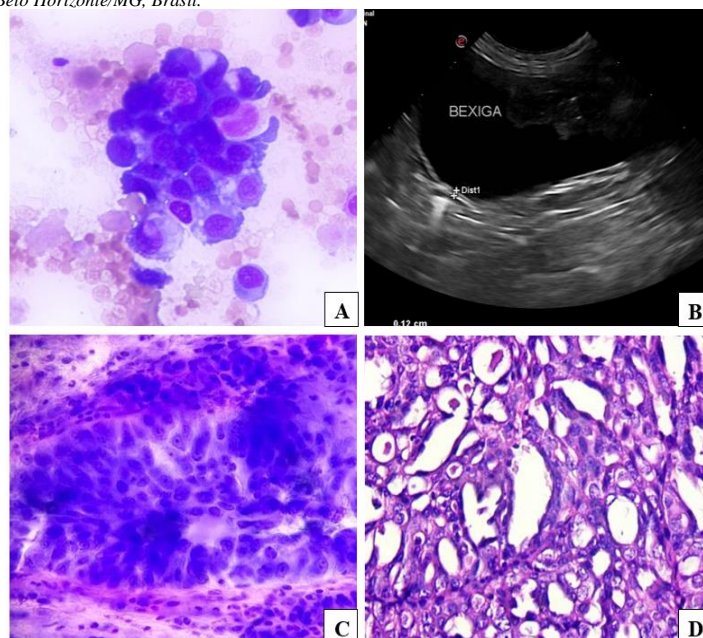
<sup>6</sup>Célulavet Centro Diagnóstico, Belo Horizonte/MG, Brasil.

### INTRODUÇÃO

O carcinoma urotelial (CUT) é uma neoplasia de origem no trato urinário inferior de cães, de aspecto invasivo e característica irregulares que pode ser visualizada na região do epitélio vesical, embora outras regiões como a camada serosa podem ser afetadas<sup>1,2,3</sup>. A ocorrência do CUT está frequentemente associada a animais de meia idade a idosos, representando de 1,5 a 2 % de todos os tumores<sup>1,4</sup>. Os sinais clínicos são inespecíficos e podem assemelhar com infecções urinárias de aspecto crônico e/ou outras afecções, o que dificulta o diagnóstico eficaz e precoce<sup>5</sup>. O diagnóstico do CUT baseia-se na avaliação ultrassonográfica em associação a dados complementares de anamnese e citologia por sondagem uretral traumática, de modo a garantir a presença neoplásica<sup>1,6</sup>. Entretanto, apenas a avaliação histopatológica convencional é suficientemente capaz de garantir a determinação diagnóstica correta<sup>6</sup>. Tratar quadros de CUT demanda na maioria dos casos a associação de estratégias terapêuticas, como exérese tumoral associada ou não a biópsia por congelamento intraoperatória, eletroquimioterapia (EQT), quimioterapia, entre outros<sup>7</sup>. A biópsia por congelamento permite uma melhor análise da massa observada nesses casos, permite ampliação da área de exérese e avaliação do comprometimento de margens<sup>8,9</sup>. Além disso, cabe destacar a viabilidade e importância da EQT como etapa auxiliar em situações como aquelas nas quais o tumor não pode ser removido de forma completa, ou em regiões de abordagem cirúrgica dificultada<sup>10</sup>. Este relato tem como objetivo descrever o caso de um cão da raça Lhasa Apso com diagnóstico de CUT, submetida à cistectomia parcial associada à biópsia por congelamento e EQT como tratamento complementar.

### RELATO DE CASO E DISCUSSÃO

Cão, macho, Lhasa Apso, 12 anos, 7 kg, inteiro e vacinado, foi atendido em uma clínica veterinária com histórico de hematuria persistente. Durante a avaliação clínica, o paciente apresentava frequência cardíaca de 132 bpm respiratória de 28 mpm, tempo de preenchimento capilar de 3 segundos, temperatura retal de 39°C, mucosas normocoradas, pulso normocinético; demais parâmetros avaliados dentro do padrão de referência para a espécie. Diante das evidências informadas pela tutora, solicitou-se exames hematológicos e de bioquímica sérica, urinálise e avaliação ultrassonográfica. Não foram observadas alterações nos exames laboratoriais de hematologia e bioquímica sérica. Na urinálise, observou-se densidade de 1,015, 1+ de proteína, 3+ de hemoglobina, incontáveis hemácias, bactéria aumentada, presença de células uretrais, razão proteína/creatinina urinária de 1,12. Os achados ultrassonográficos evidenciaram parede com superfície irregular e espessa em parede ventral de bexiga, região de trígono vesical, medindo cerca de 1,27 cm, sendo sugerido a realização de citologia para melhor definição diagnóstica (Fig. 1). Após avaliação citológica por sondagem uretral traumática, observou-se discreta a moderada presença de pequenos aglomerados de células médias a grandes, com anisocitose, de aspecto aparentemente coesas, de baixa relação núcleo:citoplasma, citoplasma discreto a moderadamente basofílico; núcleos predominantemente redondos, de cromatina grosseira e frouxa predominantemente únicos, mas frequentes figuras de bi e multinucleação; presença de frequentes figuras de amoldamento e de mitoses típicas; concentração intensa de eritrócitos e raros neutrófilos ao fundo de lâmina (Fig. 1). O diagnóstico citológico final foi de neoplasia epitelial maligna sugerindo avaliação histopatológica para melhor classificação tumoral.



**Fig.1.** A - Avaliação citológica por sondagem uretral evidenciando pequenos aglomerados de células médias a grandes, com anisocitose, de figuras de amoldamento e de mitoses típicas; eritrócitos e raros neutrófilos ao fundo de lâmina. B - Avaliação ultrassonográfica evidenciando presença de massa irregular aderida à parede vesical. C - Biópsia por congelamento evidenciando ninhos de células epiteliais, com invasão da lâmina própria e submucosa. D - Avaliação histopatológica convencional com proliferação neoplásica de células epiteliais em arranjo papilar, expandido em mucosa e infiltrado submucosa, e em início de camada muscular, com áreas de invasão vascular. (Fonte: Autores).

Diante dos achados, a principal suspeita foi de CUT, sendo sugerido a cistectomia parcial associada à citologia/biópsia por congelamento com gás R134A. A citologia por imprint evidenciou alta celularidade, células arranjadas em grupos coesos e isoladas; citoplasma moderado, basofílico, frequentemente vacuolizado; núcleos redondos, grandes, cromatina grosseira, nucléolos evidentes e múltiplos, alta anisocitose e anisocariose, além de cariomegalia, multinucleação e figuras de mitose. Na biópsia por congelamento observou-se mucosa com ninhos de células epiteliais; invasão da lâmina própria e submucosa; células exibiam núcleos grandes, redondos a ovalados, nucléolos evidentes e múltiplos; alta anisocitose e anisocariose; cariomegalia; não foram observadas células neoplásicas na região da serosa. O diagnóstico foi sugestivo de CUT (Fig. 1).

Associada a cistectomia parcial, foi realizada EQT no leito cirúrgico com bleomicina (15.000 UI/m<sup>2</sup> IV) e pulsos elétricos aplicados diretamente na área afetada. Fragmentos do tumor foram enviados para avaliação histopatológica convencional, a qual revelou proliferação neoplásica composta por células epiteliais em arranjo papilar, expandido em mucosa e infiltrado submucosa, e em início de camada muscular; células poliédricas, com elevada relação núcleo/citoplasma, citoplasma eosinofílico de limites pouco distintos, núcleos redondos e hiper cromáticos, nucléolos evidentes e múltiplos e cromatina grosseira; alta anisocitose e anisocariose; nove mitoses em 10 campos de maior aumento (40X, 2,37 mm<sup>2</sup>), e áreas de invasão vascular. O diagnóstico final foi de CUT, com margens comprometidas (Fig. 1). A paciente foi acompanhada no pós-operatório, exibindo sinais de recuperação



satisfatória e exames subsequentes de monitoramento tumoral estão sendo realizados para verificar a necessidade de complementação com quimioterapia.

O CUT é uma das neoplasias vesicais mais frequentes, e conforme já mencionado, apresenta características de irregularidade tumoral, acometimento de uma ou mais regiões<sup>3,11</sup>. A tumoração afeta principalmente animais idosos e de raças predispostas como Fox terrier, Retrievers, Colies, dentre outros<sup>1</sup>. No presente relato, o paciente era da raça Lhasa Apso, tinha 12 anos e apresentou invasão tumoral, embora a camada serosa não tenha sido afetada, estados os achados em concordância com o descrito<sup>3,11,1</sup>. A sintomatologia mais frequentemente observada baseia-se em disúria e hematuria persistente<sup>12</sup>, como ocorreu no relato descrito. Pacientes com CUT, podem ter além destas alterações, manifestações inflamatórias, infecciosas e neoplásicas<sup>3,13</sup>.

Tumores vesicais como o CUT podem apresentar o fenômeno de reimplantação, dessa forma, a prática de cistocentese não é recomendada<sup>5</sup>. A sondagem uretral torna-se uma opção válida nessas situações de suspeita tumoral<sup>5</sup>. No presente relato, o paciente foi submetido a sondagem uretral com coleta do material após lavagem vesical. A ocorrência de reimplantação de CUT já foi descrita por outros autores<sup>14</sup>. Além desta forma diagnóstica, a ultrassonografia apresenta função diagnóstica por permitir a identificação de alterações vesicais, como espessamento e massas irregulares, sugerindo CUT, mesmo em animais assintomáticos<sup>1</sup>. Neste relato, foram observadas irregularidades na parede vesical mediante realização de exame ultrassonográfico que sugeriu a presença de componente tumoral. O diagnóstico foi suscitado mediante os resultados da biópsia transcirúrgica, que, apesar de suas limitações<sup>8,9</sup>, é útil para decisões durante a cirurgia, por permitir uma avaliação rápida e eficaz das margens cirúrgicas, plano cirúrgico e auxílio na detecção de metástases<sup>15</sup>. O diagnóstico definitivo de CUT é determinado mediante a realização da histopatologia convencional.<sup>3</sup> Os achados dos exames citológicos, de biópsia e histopatologia estão de acordo com outros autores<sup>3,11,16</sup>. No caso descrito, mediante o resultado da citologia por sondagem, a biópsia transcirúrgica foi requerida como forma de auxiliar na tomada de decisão terapêutica durante a cistectomia parcial.

A escolha do tratamento para CUT depende das características do tumor, como profundidade e invasividade<sup>16</sup>. Embora a exérese tumoral seja ideal<sup>7</sup>, ela deve ser realizada com cautela para evitar a disseminação de células cancerígenas<sup>1</sup>. Em muitos casos, a remoção completa é inviável, especialmente quando o tumor está localizado no trígono vesical ou apresenta acometimento em outras regiões próximas<sup>1</sup>. A cistectomia parcial é frequentemente recomendada, com evidências sugerindo melhores resultados em cães que passam por esse procedimento, em comparação com quimioterapia isolada<sup>7</sup>. Após a exérese tumoral, sua localização e o comprometimento das margens cirúrgicas, optou-se por associar a EQT. Neste relato, optou-se por associar a cistectomia parcial à EQT, devido à localização do tumor. A EQT é uma terapia baseada na eletroporação como forma de aumentar a eficácia de drogas antineoplásicas, como a bleomicina, devido a aplicação de pulsos elétricos, sendo uma opção em potencial para auxílio no controle de tumores como o CUT<sup>10,17</sup>. Dessa forma, situações em que as margens tumorais estão comprometidas e a exérese tumoral completa não pode ser executada, a EQT é uma opção adicional para controle neoplásico. Evidências descrevem que a EQT é capaz de promover respostas em 86% apenas em uma única sessão<sup>10</sup>. O CUT tem potencial metastático<sup>12</sup>, por isso o acompanhamento é crucial para monitorar a progressão e ajustar o tratamento conforme necessário. A quimioterapia pode ser indicada de forma complementar em casos de metástase, entretanto, neste caso a opção não foi recomendada e o paciente segue sendo monitorado e sem metástases até o presente momento. O tempo de monitoramento médio nos casos de CUT é de aproximadamente 17 meses, com taxa de sobrevida de 15,2 meses, podendo reduzir se houver acometimento da parede<sup>16</sup>. Até o presente momento, o paciente está sendo monitorado e sem evidências de recidiva tumoral.

A abordagem terapêutica da associação de cistectomia parcial, biópsia por congelção e EQT demonstrou ser uma opção viável para o controle local do CUT neste paciente. A biópsia por congelção foi uma estratégia terapêutica válida no diagnóstico auxiliar do CUT, de modo que possibilitou uma abordagem cirúrgica mais adequada. A resposta positiva ao tratamento e a ausência de recidiva sugerem que a EQT pode ser uma alternativa útil a ser empregada nos casos de CUT, com margens comprometidas. No entanto, o seguimento a longo prazo é essencial para determinar a eficácia real do tratamento e prevenir possíveis recorrências. Estudos futuros devem investigar o uso combinado de EQT com outras modalidades terapêuticas, visando otimizar os resultados e minimizar as complicações.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 FULKERSON, C.M.; KNAPP, D.W. **Management of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: A review.** The Veterinary Journal, 205:217–225, Jan 2015.
- 2 BURGESS, K.E.; DEREGIS, C.J. **Urologic oncology.** Veterinary Clinics: Small Animal Practice, 49(2):311–323, 2019.
- 3 KAO, S. et al. **Vaginal swab cytology as a diagnostic tool for neoplasia of the lower urinary tract in 5 dogs.** The Canadian Veterinary Journal, 63:1221–1225, 2022.
- 4 GHISONI, G. et al. **A Retrospective Clinic-Pathologic Study of 35 Dogs with Urethral Transitional Cell Carcinoma Undergoing Treatment.** Animals (Basel), 13(14):2395, Jul 2023.
- 5 NELSON, R.W.; COUTO, C.G. **Small Animal Internal Medicine.** 5th ed. Missouri: Elsevier, 2020. v.1, 1578p.
- 6 MOCHIZUKI, H. et al. **Detection of BRAF mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma.** PloS One, 10(12): e0144170, Dec 2015.
- 7 BRADBURY, M.L. et al. **Clinical outcomes of dogs with transitional cell carcinoma receiving medical therapy, with and without partial cystectomy.** The Canadian Veterinary Journal, 62:133–140, Feb 2021.
- 8 JAAFAR, H. **Intra-operative frozen section consultation: Concepts, applications and limitations.** Malaysian Journal of Medical Sciences, 13(1):4–14, Jan 2006.
- 9 ADHIKARI, P. et al. **Accuracy of Frozen Section with Histopathological Report in an Institute.** Journal of Nepal Medical Association, 56(210):572–77, Mar-Apr 2018.
- 10 RANGEL, M.M.M. et al. **Evaluation of the safety and feasibility of electrochemotherapy with intravenous bleomycin as local treatment of bladder cancer in dogs.** Scientific Reports, 13(1):21078, Nov 2023.
- 11 BRAMBILLA, E. et al. **Grading Systems for Canine Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Comparative Overview.** Animals, 12(11):1455, Jun 2022.
- 12 IWASAKI, R. et al. **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, Sep 2019.
- 13 DHAWAN, D. et al. **Identification of a naturally-occurring canine model for early detection and intervention research in high grade urothelial carcinoma.** Frontiers in Oncology, 12:1011969, Nov 2022.
- 14 NYLAND, T.G. et al. **Needle-tact implantation following us- guided fine-needle aspiration biopsy of transitional cell carcinoma of the bladder, urethra and prostate.** Veterinary Radiology and Ultrasound, 43:50–53, Jan-Feb 2002.
- 15 NAMDAR, Z.M. et al. **How accurate is frozen section pathology compared to permanent pathology in detecting involved margins and lymph nodes in breast cancer?.** World Journal of Surgical Oncology, 19(1):261, Sep 2021.
- 16 HANAZONO, K. et al. **Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional 419 cell carcinoma.** Veterinary Radiology & Ultrasound, 55(1): 79–84, Jan-Feb 2014.
- 17 SPUGNINI, E.P.; BALDI, A. **Electrochemotherapy in veterinary oncology: State-of-the-art and perspectives.** Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice, 49(5):967–979, Jun 2019.