

Biópsia por congelação para decisão terapêutica em Lhasa Apso com carcinoma urotelial

Frozen section biopsy for therapeutic decision in Lhasa Apso with urothelial carcinoma

Felipe Gaia **de Sousa**^{1*} , José Antônio da **Cruz Neto**² , Suzane Lilian **Beier**¹ , Guilherme Gomes **Chaves**³ 
Luciana Wanderley **Myrrha**⁴ , Hiasmyn **Lopes**³ , Alysson Rodrigo **Lamounier**⁴ , Karen Yumi Ribeiro **Nakagaki**⁵ 

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte-MG, Brasil.

²Clínica Veterinária Uniclínica, Itaúna-MG, Brasil.

³ZOOTEC - Centro de Diagnóstico Veterinário, Itaúna-MG, Brasil.

⁴Departamento de Medicina Veterinária, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas) Belo Horizonte-MG, Brasil.

⁵CélulaVet Centro Diagnóstico, Belo Horizonte-MG, Brasil.

*Autor para correspondência: fgaia@outlook.com

Informações do artigo

Palavras-chave

Cão
Carcinoma de células de transição
Consulta intraoperatória
Eletriquimioterapia
Ultrassonografia
Oncologia

DOI

10.26605/medvet-v18n4-6407

Citação

De Sousa, F. G., Cruz Neto, J. A., Beier, S. L., Chaves, G. G., Myrrha, L. W., Lopes, H., Lamounier, A. R., & Nakagaki, K. Y. R. (2024). Biópsia por congelação para decisão terapêutica em Lhasa Apso com carcinoma urotelial. *Medicina Veterinária*, 18(4), 300-309.
<https://doi.org/10.26605/medvet-v18n4-6407>

Recebido: 03 de novembro de 2023
Aceito: 21 de setembro de 2024



Abstract

Urinary tract neoplasms increasingly affect dogs and are often associated with the development of metastatic processes, which lead to a worsening of the clinical picture with repercussions on quality and life expectancy. Urothelial carcinoma (UC) is a common neoplasm in the bladder, which can affect adjacent regions, with a commonly progressive and infiltrative appearance. Affected animals present nonspecific clinical signs, similar to urinary tract infections. Aimed to describe the occurrence of UC in a 13-year-old Lhasa Apso patient, with a clinical history of persistent hematuria despite previous treatment with antibiotics and anti-inflammatory therapy. In addition, abdominal ultrasound reveals the presence of an irregular structure in the bladder. After the clinical-diagnostic evaluation procedures, the patient underwent partial cystectomy with intraoperative consultation. The evaluation of the fragments by frozen biopsy and conventional histopathology confirmed the presence of CUT in the region of the bladder trigone without invasion of the serosal layer, and partial cystectomy was performed with complementary electrochemotherapy (ECT) with bleomycin. An oncological segment of the patient was performed, mainly associated with ultrasound monitoring of the bladder, and to date, there is no evidence of neoplastic recurrence completing 240 days of survival or disease-free time.

Keywords: dog; transitional cell carcinoma; intraoperative consultation; electrochemotherapy; ultrasound; oncology.

1 | Introdução

Doenças oncológicas são cada vez mais frequentes na rotina clínica, especialmente considerando, por exemplo, o aumento da expectativa de vida, pois animais idosos apresentam um risco maior de gerar células cancerígenas por deficiência na vigilância imunológica, que são potencialmente deletérias e capazes de disseminação (Biller et al., 2016). A bexiga é um possível sítio de origem de tumores, em sua grande maioria malignos, incluindo o carcinoma urotelial (CUT) (Fulkerson e Knapp, 2015). O CUT é uma neoplasia epitelial, invasiva, que pode ter origem na parede vesical e se estender para regiões adjacentes como ureteres (Fulkerson e Knapp, 2015; Burgess e DeRegis, 2019; Kao et al., 2022).

Segundo Kao et al. (2022) e Brambilla et al. (2022), tumores vesicais são de natureza papilar e infiltrativa, sendo de aspecto irregular e podendo invadir a camada muscular. Geralmente, animais com tumor de bexiga são predispostos à cistite bacteriana, podendo requerer antibioticoterapia sucessiva, o que pode promover o desenvolvimento de resistência bacteriana (Fulkerson e Knapp, 2015). O CUT cursa com sinais urinários inespecíficos e com persistência das manifestações clínicas (Fulkerson e Knapp, 2015), apresentando-se de forma insidiosa, progressiva e, frequentemente, pode ser identificado por meio de exames de imagem, como a ultrassonografia abdominal (Knapp et al., 2014; Fulkerson e Knapp, 2015). O diagnóstico pode ser obtido através da testagem genética, avaliação citológica e histopatológica convencional e/ou por congelação. A biópsia por congelação é uma opção valiosa por permitir o diagnóstico da neoplasia no momento do procedimento cirúrgico, além de informar se as margens cirúrgicas estão preservadas e se há invasão neoplásica na serosa do tecido.

Objetivou-se, com o presente relato, descrever os aspectos clínicos e diagnósticos de uma cadela de 13 anos, da raça Lhasa Apso, com hematúria durante um ano. A cadela foi submetida à consulta intraoperatória após a visibilização de uma massa vesical por meio da ultrassonografia abdominal e citologia compatível com neoplasia epitelial a partir de cateterismo traumático. A conduta permitiu o diagnóstico de CUT e a tomada de decisão por cistectomia parcial associada à complementação com eletroquimioterapia e bleomicina.

2 | Descrição do caso

Um paciente canino, fêmea, da raça Lhasa Apso, com 13 anos de idade, dez kg, castrada, vacinada, foi atendida em uma clínica veterinária com histórico de hematúria há cerca de um ano. A tutora informou que a paciente se alimentava apenas com ração comercial, sem histórico de reproduções anteriores e negava a presença de ectoparasitas. A tutora informou que a paciente vinha sendo tratada constantemente para hematúria com antibiótico (amoxicilina com clavulanato de potássio) e antiinflamatório não esteroideal (meloxicam) anteriormente. Além disso, o animal havia sido submetido a um exame ultrassonográfico.

No exame ultrassonográfico inicial (exame 1) (Figura 1) a bexiga se apresentava com parede de superfície regular, espessura normal em parede dorsal (0,18cm) e espessada com irregularidades em parede ventral (variando de 0,96 a 1,02cm) com presença de estrutura amorfa que se deslocava de acordo com a movimentação do abdômen e aderida à parede ventral. Os rins apresentavam boa relação córtico-medular com limites pouco definidos; arquitetura da medular apresentava divertículos pouco definidos e presença de sinal da medular; a região cortical apresentava ecogenicidade aumentada, isoecogênica em relação ao baço e fígado; demais estruturas visualizadas sem alterações dignas de nota. Os achados ultrassonográficos sugeriram a presença de coágulo ou neoplasia vesical e sinal de medular, sinal sugestivo de lesão tubular renal ou senilidade (Figura 1).

No exame clínico, a paciente apresentava frequência cardíaca de 140bpm, respiratória de 40mpm, temperatura retal 38,7°C, tempo de preenchimento capilar de três segundos, mucosas normocoradas e discreta presença de cálculo dentário. Os linfonodos estavam normais em tamanho, volume e consistência, pulso jugular negativo, pressão arterial de 140mmHg e pulso normocinético. O animal apresentava leve desconforto abdominal em região hipogástrica e presença de hematúria, observada após a paciente ter urinado durante a avaliação clínica; demais parâmetros avaliados estavam dentro dos padrões de normalidade para a espécie. Amostras de sangue e urina foram colhidas para avaliação clínica geral (hemograma, bioquímica sérica com avaliação de ureia, creatinina, proteína total e frações, eletrólitos sódio e potássio, transaminase pirúvica e glutâmico-

oxalacética, colesterol total e frações, glicose, urinálise e urocultura com antibiograma). No hemograma e na bioquímica sérica total, não foram observadas alterações dignas de nota. No exame de urina, coletado por sonda uretral, constatou-se: densidade 1.030, pH 6,5, proteinúria (++) , hemoglobínúria (+++) e incontáveis quantidades de hemácias e leucócitos. Na urocultura e antibiograma, observou-se isolamento da bactéria *Proteus mirabilis*, com valor acima de 100.000UFC/mL, e resistência para ampicilina, ciprofloxacina, enrofloxacin, nitrofurantoína, norfloxacina e sulfazotrim.



Figura 1. Achados ultrassonográficos da bexiga da paciente no exame de ultrassom (exame 1). Estrutura irregular aderida à parede vesical em porção caudal medindo aproximadamente 1,0cm (contorno pontilhado).

Devido à suspeita de neoplasia vesical, o animal foi submetido à avaliação citológica por cateterismo traumático. A citologia evidenciou moderada a acentuada celularidade, composta por células epiteliais coesas e uniformes dispostas isoladamente, ocasionalmente formando pequenos grupos; células arredondadas, com citoplasma basofílico moderado e bem delimitado, núcleos ovalados, com cromatina finamente pontilhada e nucléolos evidentes; discreta anisocitose e moderada anisocariose, ocasional cariomegalia; acentuada quantidade de neutrófilos íntegros, hipersegmentados e degenerados, bem como abundante quantidade de bacilos bacterianos; fundo de lâmina repleto de hemácias e material eosinofílico amorfo. O diagnóstico citológico foi sugestivo de processo proliferativo de origem epitelial associado à inflamação neutrofílica acentuada (Figura 2). Diante

destes achados, a paciente foi submetida a exames pré-operatórios laboratoriais, eletrocardiograma e ecodopplercardiograma para realização de procedimento cirúrgico associado à biópsia transcirúrgica incisional do tumor para melhor conduta terapêutica.

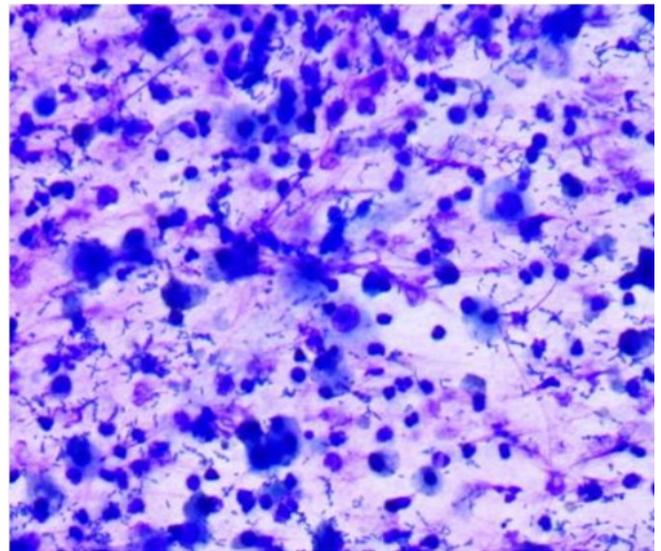


Figura 2. Análise citológica do tecido vesical evidenciando vasta celularidade por células epiteliais arredondadas, com citoplasma basofílico, coesas e uniformes, dispostas de forma isolada e em grupos, anisocitose e anisocariose, quantidade elevada de neutrófilos íntegros, hipersegmentados e degenerados, e bacilos bacterianos.

Fragmentos irregulares da massa vesical, medindo em conjunto 2,0 x 3,0 x 1,5cm, obtidos pela biópsia transcirúrgica incisional, foram submetidas à avaliação histopatológica durante a cirurgia mediante remoção marginal do tumor. A biópsia transcirúrgica consistiu em análise macroscópica e microscópica do tecido. Macroscopicamente apresentava consistência tenso elástica; aos cortes apresentava superfície heterogênea e de coloração parda. Para a análise microscópica prosseguiu-se com a clivagem em fragmentos de 1,0cm, congelação com gás R134A, cortes de aproximadamente 5,0 micrômetros de espessura em micrótomo de congelação portátil e coloração com azul de toluidina e panótico. À microscopia, foi observada proliferação epitelial neoplásica, apresentando na mucosa várias camadas de células epiteliais. Células exibindo núcleos grandes, redondos a ovalados, nucléolos evidentes, moderada anisocitose e anisocariose. A proliferação epitelial estava aparentemente restrita à mucosa e submucosa com presença de infiltrado inflamatório acentuado na submucosa de algumas regiões analisadas. Não foi

observado, nos cortes de congelação, comprometimento da camada muscular e da serosa. Todas as margens laterais estavam comprometidas. O diagnóstico transoperatório por congelação foi de neoplasia epitelial maligna.

As margens laterais ao tumor estavam comprometidas, optando-se pela realização de cistectomia parcial para ampliação dos limites e eletroquimioterapia como terapia complementar. A cistectomia parcial foi realizada, adjacente ao trígono, por meio da exérese da porção ventral com remoção total de estrutura amorfa aderida. A eletroquimioterapia vesical foi conduzida por meio da aplicação de bleomicina 15.000UI/m², por via intravenosa (IV) e, após sete minutos, foi instituído o protocolo de eletropermeabilização com 1300V/cm, duração de pulso de 100µs, frequência de 5KHz e 8 pulsos (E-pore, Animal Tech, São Paulo).

Todo o tecido removido foi enviado para exame histopatológico de rotina e observou-se proliferação neoplásica de células epiteliais, organizadas de forma plana na mucosa, com várias camadas de células, sua maior parte *in situ*, com pequenos focos de infiltração em submucosa; células com citoplasma moderado a amplo, eosinofílico, por vezes vacuolizados, núcleos variando de arredondados a poliédricos, com cromatina grosseira, nucléolo evidente e ocasionalmente múltiplos; moderada anisocitose e anisocariose e moderado pleomorfismo. Observadas 23 figuras de mitose em dez campos de grande aumento, áreas multifocais de ulceração da mucosa, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e neutrofílico moderado. Os achados confirmaram o diagnóstico histopatológico de CUT de alto grau em vesícula urinária com margens comprometidas (Figura 3).

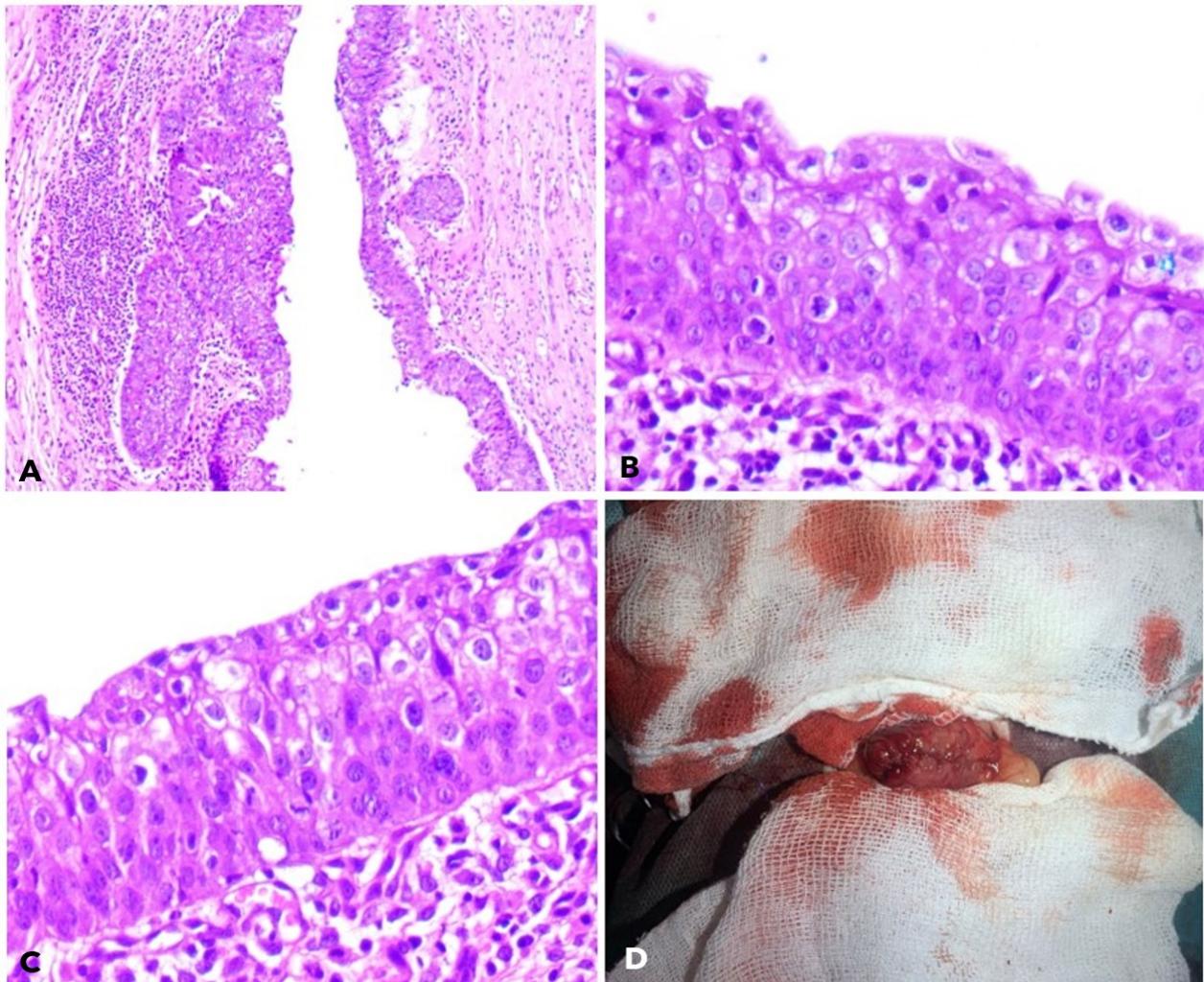


Figura 3. (A; C) Proliferação neoplásica de células epiteliais, com organização plana na mucosa, múltiplas camadas celulares, com alguns focos infiltrativos na submucosa; citoplasma moderado a amplo, de aspecto eosinofílico, moderada anisocitose e anisocariose, e pleomorfismo; 23 figuras de mitose por 10 campos; áreas de ulceração da mucosa, com infiltrado inflamatório linfoplasmocitário e neutrofílico moderado. Aumento 40X, 2,37mm². (D) Vista do carcinoma urotelial (CUT) após laparotomia para remoção dos fragmentos.

A paciente ficou monitorada por dois dias após a cirurgia, com sonda urinária, com prescrição de meloxicam (0,1mg/kg), uma vez ao dia (SID), por via subcutânea (SC), dipirona (25mg/kg; SC), três vezes ao dia (TID), e tramadol (4mg/kg), duas vezes ao dia (BID), por via intramuscular (IM). Após o término, a paciente teve alta clínica e manutenção do tratamento por mais três dias com as medicações anteriores, em formato oral, em domicílio. Cerca de dois dias após o procedimento cirúrgico, a paciente foi submetida a um novo ultrassom abdominal (exame 2) que evidenciou parede em região cranial/lateral direita com presença de estrutura hiperecogênica, não formadora de sombreamento acústico aderida à parede da bexiga; hidroureter direito (ausência de sinais de hidronefrose); sugestivo de processo inflamatório e coágulos devido a procedimento cirúrgico recente; demais

regiões visualizadas sem alterações dignas de nota (Figura 4 A-B).

Após um mês do segundo exame ultrassonográfico, um novo exame (exame 3) foi realizado, evidenciando bexiga em região cranial, com parede espessada (0,62cm), de contorno regular, com possibilidade diagnóstica de processo inflamatório por cicatrização devido à procedimento cirúrgico recente; demais estruturas visualizadas sem alterações (Figura 4 C-D). Para o acompanhamento oncológico foi indicada a realização de complementação com quimioterapia em dose máxima tolerada, mas sem adesão pelos tutores, sendo então realizado exame ultrassonográfico abdominal a cada 3 meses. Até o presente momento, a paciente não apresentou evidências de recidiva neoplásica e sinais clínicos.

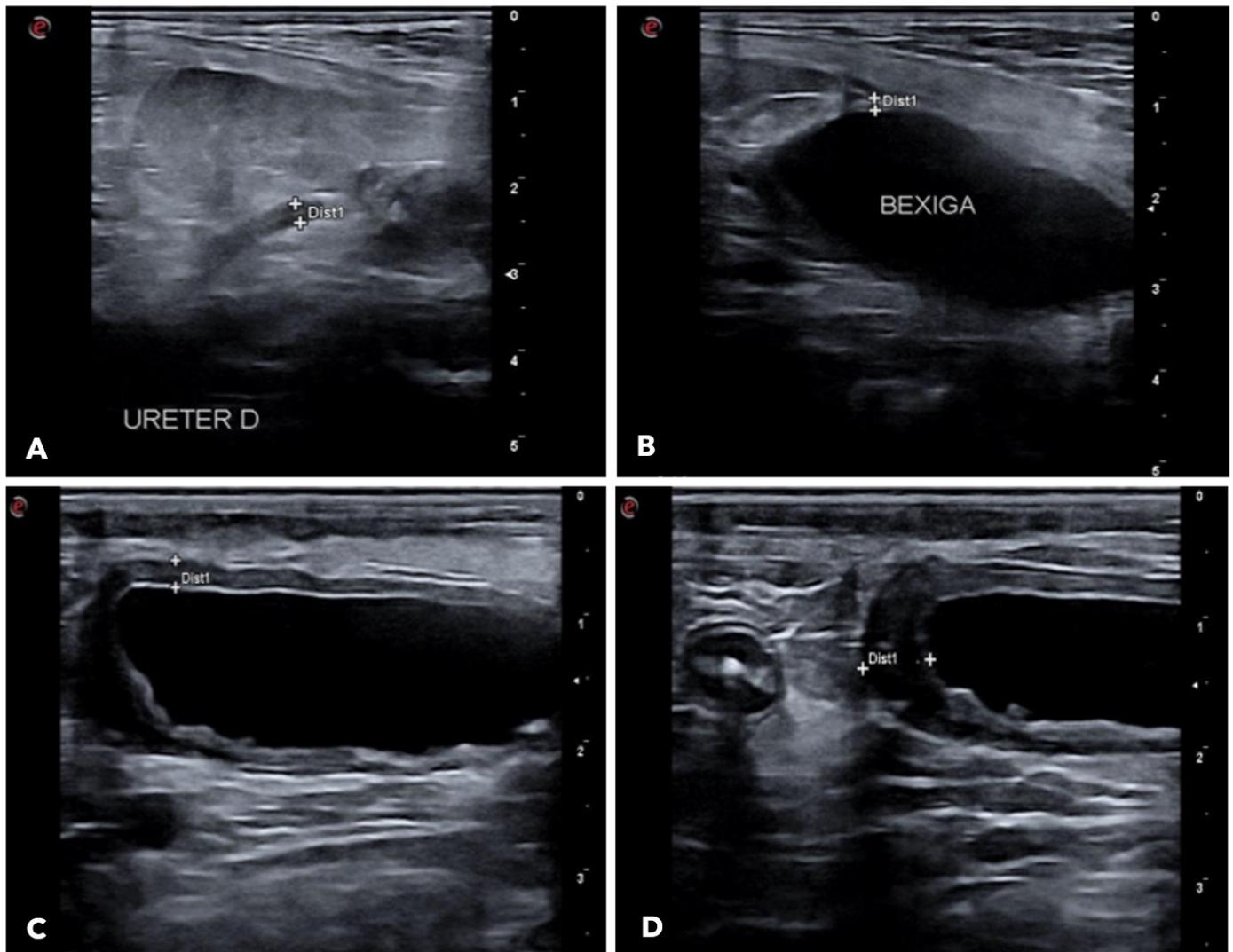


Figura 4. (A;B) Exame ultrassonográfico realizado dois dias após a cistectomia parcial e eletroquimioterapia complementar. (C;D) Exame ultrassonográfico realizado um mês após o procedimento cirúrgico.

3 | Discussão

O CUT é uma das neoplasias vesicais mais frequentes dentre todos os tumores caninos, com prevalência descrita de 1,5 a 2% (Knapp et al., 2020; Brambilla et al., 2022). É uma neoplasia invasiva podendo acometer regiões adjacentes à bexiga (Kao et al., 2022). A ocorrência de CUT está associada, principalmente, com cães incluídos na faixa etária de meia-idade a idosos (Fulkerson e Knapp, 2015; Ghisoni et al., 2023), com predisposição para raças variadas como Fox Terrier, Terrier Escocês, Retrievers, Colies, Samoieda, Pastores de Shetland, Beagles, entre outros (Fulkerson e Knapp, 2015). Em estudo conduzido por Dhawan et al. (2022), a idade média dos animais afetados era de nove anos, cerca de 55% eram fêmeas e 39% machos castrados, e o escore corporal mais visto nos afetados era 6 para a escala da Associação Mundial Veterinária de Pequenos Animais. No estudo de Rangel et al. (2023), cerca de 21 cães apresentavam CUT, sendo que quatro deles eram da raça Lhasa Apso e a proporção macho/fêmea 13:8. No presente relato, a paciente possuía 13 anos de idade, era castrada e apresentava escore 5 na escala da Associação Mundial Veterinária de Pequenos Animais, corroborando as informações previamente descritas (Fulkerson e Knapp, 2015; Kao, Barger e Garret, 2022; Dhawan et al., 2022; Ghisoni et al., 2023).

Cães afetados por CUT podem apresentar sinais clínicos distintos (Meuten, 2017; Kao et al., 2022) e isso pode estar associado com o grau de localização, presença de obstruções e extensão do tumor. Os sinais clínicos mais comuns são disúria e hematúria persistente (Iwasaki et al., 2019). Estes sinais podem estar presentes nas urolitíases, nos processos inflamatórios e infecciosos e nas neoplasias (Fulkerson e Knapp, 2015; Meuten, 2017). A paciente em questão apresentava uma hematúria prolongada, realização de tratamentos variados na ausência de exames de urinálise, urocultura e ultrassonografia abdominal.

Pacientes com alterações inflamatórias, infecciosas e neoplásicas podem apresentar proteinúria (Dhawan et al., 2022; Kao et al., 2022), como observado na paciente do relato. Outra alteração laboratorial urinária observada foi a presença de proteinúria em cães portadores de CUT, sendo também descrita por Dhawan et al. (2022) e Kao et al. (2022).

O CUT é uma tumoração maligna e pode ser disseminada por implantação (Nelson e Couto, 2020). Dessa forma, exames citológicos por aspiração e urinálise por meio das técnicas de cistocentese e cateterismo traumático devem ser evitados ao máximo. Essas formas de realização de exames podem ser capazes de disseminar células cancerígenas no trajeto de retorno das agulhas, por exemplo, agravando ainda mais o quadro (Nelson e Couto, 2020). No presente relato, a paciente foi submetida à análise citológica de líquido vesical após lavagem com solução fisiológica. No caso da urinálise, esta foi realizada por sondagem uretral, com menores chances de CUT em outros locais além da vesícula urinária. A ocorrência de reimplantações de CUT já foi descrita por Nyland et al. (2002) e Vignoli et al. (2007), sendo sugerido que o diagnóstico citológico seja realizado por meio de cateterismo traumático. No estudo de Ghisoni et al. (2023), o cateterismo traumático permitiu o diagnóstico de CUT em 40% (14/35) dos casos. Para Vignoli et al. (2007), a reimplantação ocorre durante o processo de remoção da agulha, porém segundo os autores, a condição é rara, mas recomenda-se evitar a prática de cistocentese sob suspeita de tumor vesical.

Para Knapp et al. (2014), os CUT de características de superficial e de baixo grau são infrequentes, sendo os de alto grau mais observados. A localização do CUT pode ser variável (Knapp et al., 2014), no entanto os casos reportados descrevem a maior ocorrência na região do trígono vesical (Hanazono et al., 2014). No presente relato, o animal afetado apresentava a tumoração na região ventral, estando em concordância com os resultados descritos no estudo de Knapp et al. (2014). Tumores vesicais irregulares na bexiga, especialmente os de porção ventral, associados ao espessamento da parede, podem ser capazes de promover alterações no fluxo urinário, seja de forma completa ou parcial, podendo em alguns casos causar obstrução da saída de urina (Knapp et al., 2014; Ghisoni et al., 2023). A paciente do presente relato não apresentava obstruções na eliminação de urina, sendo a hematúria a única queixa descrita. Em estudo conduzido por Hanazono et al. (2014), todos os animais (n=22) apresentavam hematúria (Bradbury et al., 2021) como sinal clínico e obstrução urinária como complicador do acometimento trigonal. Segundo Fulkerson e Knapp (2015), a resolução dos sinais clínicos de infecção urinária pode ser capaz de

modificar as manifestações clínicas da presença do tumor. Em um cenário ideal, Fulkerson e Knapp (2015) discutiram que é ideal que a infecção seja tratada inicialmente, antes da resolução do CUT. No presente relato, a resolução da infecção bacteriana foi realizada anteriormente à exérese tumoral.

Algumas bactérias estão envolvidas em quadros de cistite como, por exemplo, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* e *Staphylococcus intermedius* (Bradbury et al., 2021; Ghisoni et al., 2023). A urocultura isolou *Proteus mirabilis*, em quantidades acima de 100.000UFC/mL, resistente aos antibióticos ampicilina, ciprofloxacina, enrofloxacin e nitrofurantoína. Nos estudos de Bradbury et al. (2021) comparando urinálises de pacientes submetidos à cistectomia parcial, e Ghisoni et al. (2023) com pacientes com carcinoma uretral, também houve o isolamento de *Proteus mirabilis*.

O diagnóstico definitivo de CUT é realizado pelo exame histopatológico, mas também pode ser realizada a verificação da mutação no gene BRAF - BRAFV595E (Mochizuki et al., 2015). O BRAF é uma proteína quinase serina-treonina, sendo a mutação BRAFV595E homóloga canina do BRAFV600E humano, sendo útil para verificar condições associadas ao crescimento, a diferenciação e proliferação, bem como senescência e morte celular (Dhillon et al., 2007; Aeschlimann et al., 2024), porém com limitações como, por exemplo, disponibilidade (Aeschlimann et al., 2024). Para Aeschlimann et al. (2024), dos 122 casos positivos de CUT vesical e uretral, houve positividade de BRAFV600E na imunohistoquímica apenas para 59% (n=72), evidenciando o método como útil para diagnóstico.

O CUT possui capacidade metastática, sendo essencial a realização do exame ultrassonográfico abdominal e a radiografia torácica para a pesquisa de metástases. (Iwasaki et al., 2019). O exame ultrassonográfico permite identificar alterações em mucosa e/ou parede vesical, aumento de volume no lúmen quanto para descarte de envolvimento nas adjacências e metástases. Um animal assintomático ou com sinais clínicos característicos de cistite, que apresente espessamento das paredes vesicais e presença de massa na ultrassonografia abdominal, apresenta forte suspeita de CUT (Fulkerson e Knapp, 2015). Os achados ultrassonográficos obtidos estão em concordância com aqueles obtidos por Macrì et al. (2018) e Dhawan et al. (2022). Para Fulkerson e Knapp (2015), o ultrassom é o método de escolha para avaliação e acompanhamento neoplásico. No

presente relato, as alterações ultrassonográficas no trato urinário de CUT, como irregularidade de parede vesical, foram identificadas. Além disso, o exame foi realizado de forma intervalada para monitoramento tumoral, assim como recomendado por Fulkerson e Knapp (2015). Em estudo conduzido por Hanazono et al. (2014), o tempo de acompanhamento médio dos animais portadores foi de 17 meses.

A classificação para o CUT é descrita em baixo e alto grau e, de acordo com os achados histopatológicos apresentados, a paciente foi classificada como CUT alto grau (Meuten, 2017). Para Kao et al. (2022), a realização de histopatologia é o método padrão-ouro para diagnóstico de CUT. A avaliação histopatológica do tumor estava em concordância com os achados descritos por Hanazono et al. (2014), Brambilla et al. (2022) e Kao et al. (2022), incluindo a presença de muitas figuras de mitose. A diferenciação dos tumores mediante análise histopatológica é imprescindível, de forma que para Hanazono et al. (2014), a avaliação minuciosa da parede vesical pode ser útil para diferenciar a presença de CUT com outras tumorações ou pólipos. No presente relato, o diagnóstico foi confirmado pelo exame histopatológico convencional, o qual foi compatível com o exame de biópsia transcirúrgica. Para Reddy et al. (2020), o objetivo central da biópsia por congelação é direcionar o cirurgião a promover modificações nas abordagens cirúrgicas durante a realização dos procedimentos operatórios, mas a histopatologia é superior ao método. A biópsia transcirúrgica por congelação configura-se atualmente como uma etapa diagnóstica valiosa, porém apresenta alguns entraves como, por exemplo, avaliação de segmentos específicos que podem não caracterizar a situação como um todo, dificuldades nos processos de clivagem, fixação e coloração, dentre outros (Jaafar, 2006). Para Adhikari et al. (2018) o método é passível de erros de interpretação. Entretanto, é útil para fornecimento de informações rápidas, orientação sobre condutas e decisões intraoperatórias, associação de outras modalidades terapêuticas, avaliação de margens, presença de metástases, entre outras vantagens (Jaafar, 2006). Dessa forma, esta opção diagnóstica permite ao cirurgião o conhecimento sobre o problema enfrentado no ato da realização do procedimento cirúrgico. Para Namdar et al. (2021), a biópsia por congelação, quando comparada com o exame histopatológico convencional, é útil na

avaliação de forma rápida no momento intraoperatório, de modo a facilitar a tomada de decisão terapêutica a ser instituída. Além disso, permite a avaliação de margens cirúrgicas. Por meio da avaliação por congelação, observou-se no ato do procedimento cirúrgico do presente caso o comprometimento das margens cirúrgicas e a ausência de acometimento das camadas muscular e serosa, o que determinou a indicação do uso da EQT como terapia complementar.

A escolha do tratamento vai depender de características da apresentação do tumor, se são superficiais/profundos, invasivos ou não (Hanazono et al., 2014). O manejo terapêutico-cirúrgico após o diagnóstico tumoral pode ser distinto, sendo a exérese tumoral uma das formas mais desejáveis de controle neoplásico (Bradbury et al., 2021). Entretanto, é necessário ter cautela em situações de exérese tumoral, especialmente para evitar a disseminação de células neoplásicas em regiões adjacentes e abdominais (Fulkerson e Knapp, 2015). Frequentemente, é observado que a exérese total neoplásica não é possível devido à região do sítio de implantação, principalmente na região de trígono, e o acometimento de estruturas circunvizinhas como uretra (Fulkerson e Knapp, 2015). Além disso, para Bradbury et al. (2021), a cistectomia parcial deve ser priorizada. No estudo de Bradbury et al. (2021), 66% (31/47) dos cães com a neoplasia foram submetidos à cistectomia parcial e apresentaram melhor desfecho quando comparados com animais apenas com quimioterapia. No presente relato optou-se pela realização de cistectomia parcial associada à EQT, diante do tamanho e localização do tumor.

A EQT é considerada como uma terapia de natureza não térmica que utiliza o fenômeno de eletroporação com fármacos antineoplásicos, possibilitando que haja uma potencialização dos efeitos por incremento celular (Spugnini e Baldi, 2019). Essa terapia tem sido amplamente utilizada em tumores sólidos (Spugnini e Baldi, 2019). Anjos et al. (2020) descreveram três casos de pacientes portadores de CUT e tratados com EQT à base de bleomicina e/ou cisplatina intralesionais e observaram que a terapia foi útil para controle regional de CUT em dois cães; o último apresentava o tumor muito disseminado. Anjos et al. (2020) discorreram que a EQT pode ser capaz de controlar, de forma local, casos de CUT e que em alguns casos é necessário o uso de quimioterapia para o tratamento de animais com metástase. Ademais, é

sugerido que haja cautela no uso da EQT como terapia para CUT vesicais devido à falta de pesquisas que suportem os efeitos benéficos nessas tumorações (Anjos et al., 2020). Entretanto, Rangel et al. (2023) observaram uma taxa de resposta de 86%, sendo que a maioria dos animais incluídos neste estudo atingiram uma resposta com apenas uma sessão de EQT. Dessa forma, a EQT se mostra como uma opção terapêutica segura e eficaz para controle do CUT em neoplasias sem metástase à distância e sem comprometimento da serosa. No presente relato, optou-se pela associação da cistectomia parcial e EQT com bleomicina para controle tumoral, em virtude da impossibilidade de exérese completa e ausência de infiltração da camada serosa da bexiga. Situações em que há acometimento da camada serosa, a realização de EQT pode ser capaz de romper a bexiga e ocasionar uroperitônio (Rangel et al., 2023). A bleomicina tem sido utilizada como droga antineoplásica para processos da EQT, de forma que ela apresenta melhor distribuição tecidual e apresentar mecanismos de morte de células (Rangel et al., 2023). Devido à característica metastática do CUT, a quimioterapia pode ser indicada como adjuvante ao tratamento em alguns casos e a sobrevida dos pacientes submetidos à cirurgia com complementação quimioterápica é entre 7/8 meses e um ano (Rangel et al., 2018). A paciente não realizou quimioterapia e, até o momento, possui 240 dias de sobrevida, sem sinais de recidiva.

Em estudo conduzido por Fulkerson e Knapp (2015), 58% (80/137) dos cães portadores de CUT apresentaram metástase distante do sítio de origem como baço, pulmão, fígado, rins, entre outros. No presente relato, foram realizadas radiografias torácicas, em dupla projeção, e exames ultrassonográficos de acompanhamento tumoral, os quais não constataram a presença de metástase. A realização da tomografia computadorizada pode ser indicada para auxílio diagnóstico, sendo considerada como uma opção de aspecto prognóstico de CUT, por evidenciar dados a respeito da localização uretral e presença de metástase à distância (Iwasaki et al., 2019), entretanto não foi realizada no caso relatado.

O desfecho clínico de pacientes portadores de CUT é variável e dependente de alguns fatores como localização do tumor, presença e magnitude de sinais clínicos, ocorrência de fenômenos metastáticos, acometimento de linfonodos regionais e/ou

sistêmicos, entre outros. No estudo de Rangel et al. (2023), cerca de quatro animais apresentaram CUT com invasão linfática, o que pode indicar uma piora no desfecho do animal pela capacidade de disseminação tumoral. Isawaka et al. (2019) observaram que a localização do tumor, a presença de metástases em ossos e linfadenomegalia foram relacionados com desfecho desfavorável. Além disso, o grupo que apresentava CUT uretral apresentou tempo de sobrevida inferior àqueles com tumor vesical. No estudo de Hanazono et al. (2014), pacientes com envolvimento da parede vesical visualizadas por meio da ultrassonografia apresentaram menor tempo de sobrevida (média de 14,6 meses). Entretanto, pacientes com carcinomas uroteliais que envolveram a região do trígono vesical apresentaram taxa média de sobrevida de 15,2 meses (Hanazono et al., 2014). A paciente do relato apresentou alterações ultrassonográficas da parede vesical e ainda está viva (média de 8 meses). Além disso, a presença de tumores de aspecto heterogêneo também estava associada a um desfecho pior, com média de 10,7 meses (Hanazono et al., 2014). A recidiva tumoral pode ocorrer, sendo que em estudo conduzido por Rangel et al. (2023), cerca de 38% (5/21) dos cães apresentaram retorno neoplásico. A sobrevida dos pacientes que apresentaram resposta completa foi de cerca de 270 dias, e a global de 284 dias (Rangel et al., 2023). A cadela do relato está com aproximados 240 dias de tempo livre de doença.

4 | Conclusão

Observou-se que a biópsia no transcirúrgico foi uma ferramenta importante para o tratamento direcionado da paciente e a EQT pode trazer controle local do CUT sem acometimento de camada muscular. Além disso, a associação de cistectomia parcial à EQT com bleomicina foi útil na resolução da neoplasia vesical, de forma que a paciente até o presente momento não apresenta indícios de recidiva tumoral.

5 | Declaração de Conflito de Interesse

Os autores declaram não existir conflito de interesses.

6 | Referências

- Adhikari, P. et al. Accuracy of Frozen Section with Histopathological Report in an Institute. **Journal of Nepal Medical Association**, 56(210): 572-77, 2018.
- Aeschlimann, L. et al. Effective detection of BRAFV595E mutation in canine urothelial and prostate carcinomas using immunohistochemistry. **Veterinary and Comparative Oncology**, 22(2): 295-302, 2024.
- Anjos, D.S. et al. Preliminary assessment of electrochemotherapy feasibility in dogs with vesical transitional cell carcinoma. **Veterinary Research Forum**, 11(3): 289-293, 2020.
- Billir, B. et al. 2016 AAHA Oncology Guidelines for Dogs and Cats. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 52(4): 181-204, 2016.
- 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, 2021.
- Brambilla, E. et al. Grading Systems for Canine Urothelial Carcinoma of the Bladder: A Comparative Overview. **Animals**, 12(11): 1455, 2022.
- Burgess, K.E.; DeRegis, C.J. Urologic oncology. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, 49(2): 311-323, 2019.
- Dhillon, A.S. et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. **Oncogene**, 26:3279-3290, 2007.
- 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, 2022.
- 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, 2015.
- Ghisoni, G. et al. A Retrospective Clinic-Pathologic Study of 35 Dogs with Urethral Transitional Cell Carcinoma Undergoing Treatment. **Animals**, 13(14): 2395, 2023.
- Hanazono, K. et al. Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. **Veterinary Radiology & Ultrasound**, 55(1): 79-84, 2014.
- 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, 2019.
- Jaafar, H. Intra-operative frozen section consultation: Concepts, applications and limitations. **Malaysian Journal of Medical Sciences**, 13(1): 4-14, 2006.
- Kao, S.; Barger, A.; Garrett, L.D. 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.

Knapp, D.W. et al. Urinary Bladder Cancer in Dogs, a Naturally Occurring Model for Cancer Biology and Drug Development. **Institute for Laboratory Animal Research**, 55: 100-118, 2014.

Knapp, D.W. et al. Naturally-Occurring Invasive Urothelial Carcinoma in Dogs, a Unique Model to Drive Advances in Managing Muscle Invasive Bladder Cancer in Humans. **Frontiers in Oncology**, 9: 1493, 2020.

Macrì, F. et al. Quantitative evaluation of canine urinary bladder transitional cell carcinoma using contrast-enhanced ultrasonography. **BMC Veterinary Research**, 14(1): 84, 2018.

Meuten, D.J. **Tumors in domestic animals**. 5th ed. Raleigh: Wiley Blackwell, 2017. v.1, 997p.

Mochizuki, H.; Shapiro, S.G.; Breen, M. Detection of BRAF mutation in urine DNA as a molecular diagnostic for canine urothelial and prostatic carcinoma. **PloS One**, 10(12): e0144170, 2015.

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, 2021.

Nelson, R.W.; Couto, C.G. **Small animal internal medicine**. 5th ed. Missouri: Elsevier, 2020. v.1, 1578p.

Nyland, T.G.; Wallach, S.T.; Wisner, E.R. 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, 2002.

Rangel, M.M.M. et al. Electrochemotherapy on Bladder - Preliminary Results. **Biomedical Journal of Scientific & Technical Research**, 12(2): 9090-9093, 2018.

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: 21078, 2023.

Reddy, B.R.; Prabhala, S.; Deshpande, A.K. Concordance of intraoperative frozen section diagnosis with routine histopathological diagnosis. **International Journal of Clinical and Diagnostic Pathology**, 3(1): 15-20, 2020.

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, 2019.

Vignoli, M. et al. Needle tract implantation after fine needle aspiration biopsy (FNAB) of transitional cell carcinoma of the urinary bladder and adenocarcinoma of the lung. **Schweiz Arch Tierheilkd**, 149(7): 314-318, 2007.