

Tratamiento quimioterápico del carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria en dos perros

Se presentan dos casos de carcinoma de células transicionales (CCT) en una perra hembra (cuello vesical) y un macho (cuerpo vesical). En el segundo caso se realizó resección del tumor. Ambos fueron tratados con mitoxantrona y piroxicam. El primer caso sobrevivió 144 días y el segundo murió a los tres años.

Palabras clave: Cáncer, carcinoma de células de transición, cardiomegalia, mitoxantrona, perro piroxicam, quimioterapia, vejiga.
Clin. Vet. Peq. Anim., 25(2): 89-97, 2005

Introducción

A. Dupuy

Mandeville Veterinary
Hospital,
15. Mandeville Road.
Northolt, Londres (Reino
Unido)



El carcinoma de células transicionales (CCT) es la neoplasia más común de la vejiga urinaria canina^{1, 2}. Representa el 1% de todas las afecciones malignas publicadas¹. El CCT es un tumor infiltrativo e invasivo localmente. Su tratamiento constituye un reto terapéutico debido al estado avanzado en el momento de su diagnóstico, su difícil resección quirúrgica y su resistencia al tratamiento quimioterápico convencional.

Los problemas iniciales son distintos en ambos casos: dificultad en la micción y un aumento de la frecuencia de micción en la hembra (caso 1); y hematuria en el macho (caso 2). El CCT debe incluirse en la lista de diagnósticos diferenciales de perros de edad avanzada y con estos síntomas. La cistografía de contraste permite sospechar de la presencia de una masa en el 96% de los perros con CCT², aunque la ecografía puede ser de gran ayuda, como se demuestra en ambos casos. El CCT debe confirmarse histológicamente. Sólo un 30% de los perros muestran células neoplásicas en el sedimento urinario, a menudo difíciles de diferenciar de células epiteliales reactivas relacionadas con la inflamación.

La terapéutica de elección para el CCT que no afecta a la uretra o trigono vesical es la ablación quirúrgica con bordes amplios (caso 2). Si bien esto no siempre es posible, por lo que el tratamiento quimioterápico estaría indicado en tumores no reseccionables completamente o cuya resección no es factible (localización trigonal o uretral) (caso 1).

Caso clínico

Se presentó una hembra entera cruzada de Collie de 11 años de edad y 32 kg de peso con poliuria y estranguria durante 1 semana, en ese momento la perra estaba en celo desde hacía cuatro días (caso 1).

En el segundo caso se presentó un macho castrado de Jack Russell Terrier de 10 años de edad y 12.5 kg. de peso con una piodermia generalizada y recidivante con descamación, prurito moderado y eritema (caso 2). Anteriormente el perro respondió bastante bien a las cefalosporinas y baños con un champú antibacteriano. Estas lesiones recidivaban cada tres o cuatro meses y se trataban de la misma manera. Este perro tuvo un episodio de hematuria unos 9 meses anteriores a la situación que nos ocupa, que pudiera haber estado relacionada a una hiperplasia prostática benigna dada una respuesta adecuada al acetato de delmadinona y posterior castración. En el momento de la presentación clínica que nos ocupa el animal presentaba de nuevo hematuria y piodermia.

Ninguno de estos dos perros tuvo ningún accidente, ni estuvo involucrado en un ejercicio violento; o en contacto con un tóxico. Ambos eran perros de ciudad, pero no vivían en un ambiente

de fumadores.

El primer caso presentaba hematuria, estranguria, y polaquíuria. Todos los aspectos del examen clínico eran normales (estaba en celo).

El segundo caso presentaba hematuria, ausencia de disuria y dolor a la palpación de la vejiga urinaria.

Los diagnósticos diferenciales ante estos problemas son: infección, cálculos, cristaluria, inflamación (especialmente uropatía obstructiva), neoplasia (CCT es la más frecuente, seguido de: adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, leiomiomas, hemangiosarcoma, fibrosarcoma, linfoma, tumor venéreo transmisible), problemas de coagulación (hematuria), patología vaginal (primer caso) o prostática (segundo caso).

En la investigación se realizaron en ambos casos análisis de hematología, bioquímica (con electrolitos) y urianálisis. En el primer caso se observó una ligera leucocitosis con neutrofilia y monocitosis; un ligero incremento de la ALT; proteinuria y hematuria (tabla 1). En el sedimento urinario se observaron principalmente glóbulos rojos. Se hizo un pneumocistograma, observándose un ligero defecto de llenado en el cuello de la vejiga (Fig. 1).

En el caso 2 se mostró una analítica normal (ligera uremia) y un urianálisis similar al del otro animal (tabla 2), pero el pneumocistograma mostró un gran defecto de llenado en la parte dorsal del cuerpo de la vejiga (Fig. 2) que también fue evidenciado mediante ecografía (Fig. 3).

Para la confirmación de la sospecha de tumor, se decidió realizar una laparotomía exploratoria y cistotomía. En el primer

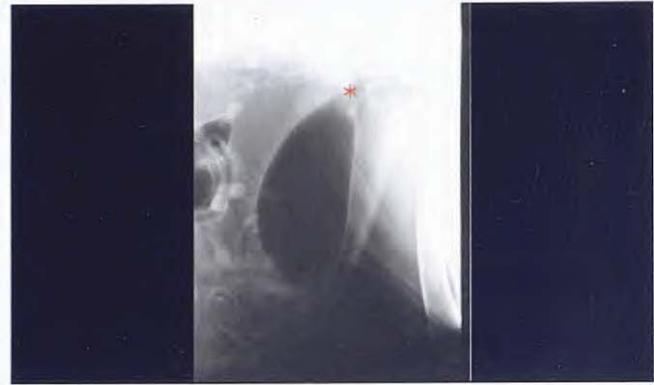


Figura 1. CASO 1. Pneumocistograma. Radiografía abdominal lateral derecha. Obsérvese masa en el cuello de la vejiga (*).



Figura 2. CASO 2. Pneumocistograma. Radiografía abdominal lateral derecha. Obsérvese masa en la zona dorsal del cuerpo de la vejiga.

HEMATOLOGÍA			BIOQUÍMICA		
Hematocrito	31 %	(37.0-55.0)	Glucosa:	4.8 mmol/l	(3.5-5.5)
Hemoglobina	15.3 g/dl	(12.0-18.0)	ALKP:	83 u/l	(23-212)
MCHC	29.8 g/dl	(30.0-36.9)	ALT:	110 u/l	(10-100)
Glóbulos blancos	17.0 x 10 ⁹ /l	(6.0-16.9)	Urea:	5.29 mmol/l	(2.5-9.64)
Neutrófilos	12.8 x 10 ⁹ /l	(3.3-12.0)	Creatinina:	79 µmol/l	(44-159)
Linfocitos/Monoc	2.8 x 10 ⁹ /l	(1.1-6.3)			
Plaquetas	865 x 10 ⁹ /l	(175-500)			
ELECTROLITOS			URIANÁLISIS: (BM 7 dipstick)		
Sodio	160,4 mmol/l	(144-160)	pH	5,5	C. Cetónicos -
Potasio	3,66 mmol/l	(3.5-5.8)	Proteína +		Urobilinógeno -
Cloro	116.2 mmol/l	(109-122)	Glucosa -		Bilirrubina -
			Sangre +++		Hemoglobina +++
			Gravedad específica	1.024	(1.015-1.045)

Tabla 1. Hematología, bioquímica, electrolitos y urianálisis del caso 1 (Investigación preliminar).

HEMATOLOGÍA:		BIOQUÍMICA:	
Hematocrito	47.8 % (37.0-55.0)	Glucosa:	4.1 mmol/l (3.5-5.5)
Hemoglobina	15.6 g/dl (12.0-18.0)	ALKP:	176 u/l (23-212)
MCHC	32.6 g/dl (30.0-36.9)	ALT:	48 u/l (10-100)
Glóbulos blancos	10.4 x 10 ⁹ /l (6.0-16.9)	Urea:	10.52 mmol/l (2.50-9.64)
Neutrófilos	8.5 x 10 ⁹ /l (3.3-12.0)	Creatinina:	89 µmol/l (44-159)
Linfocitos/Monoc	1.9 x 10 ⁹ /l (1.1-6.3)		
Plaquetas	503 x 10 ⁹ /l (175-500)		
ELECTROLITOS:		URIANÁLISIS: (BM 7 dipstick)	
Sodio	155.8 mmol/l (144-160)	pH6 C.	Cetónicos -
Potasio	4.28 mmol/l (3.5-5.8)	Proteína	-Urobilinógeno -
Cloro	113.2 mmol/l (109-122)	Glucosa-Bilirrubina	-
		Sangre+++	Hemoglobina +++
		Gravedad específica	1.030 (1.015-1.045)

Tabla 2. Hematología, bioquímica, electrolitos y urianálisis del caso 2 (Investigación preliminar).



Figura 3. CASO 2. Ecografía de la vejiga. Obsérvese la presencia de una zona hiperecoica en la zona dorsal de la vejiga (correspondiente al carcinoma de células de transición).

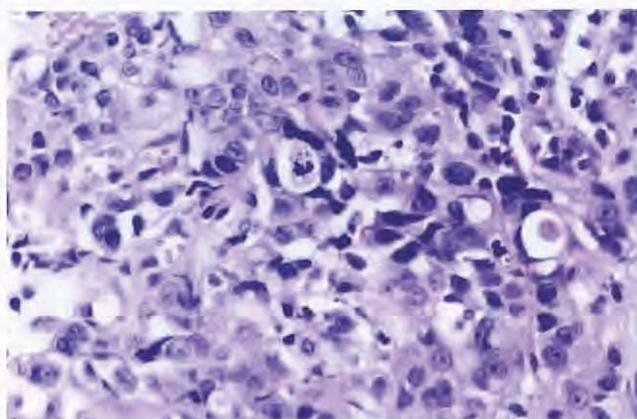


Figura 4. Carcinoma de células de transición (moderadamente diferenciado) en el CASO 2. Este tumor era infiltrativo y los márgenes estaban afectados (x600).



Figura 5. CASO 2. Ecografía del cuello de la vejiga cuatro semanas tras la última dosis de mitoxantrona. Obsérvese la masa extendiéndose de forma craneo-caudal hacia la uretra (la izquierda de la imagen es la zona craneal).

caso, se evidenció mediante cistotomía la presencia de un minúsculo tumor en el cuello de la vejiga, de la que se tomó muestra para histopatología. En el segundo caso se realizó una resección del tumor mediante una cistectomía parcial de esa zona.

Los resultados histopatológicos confirmaron en ambos casos que se trataba de un tumor de células de transición de la vejiga urinaria (Fig. 4) ambos moderadamente diferenciados. Desafortunadamente los bordes del tumor presentaban células tumorales. Por lo que se decidió iniciar el siguiente tratamiento quimioterápico: clorhidrato de mitoxantrona (Onkotrone; Asta Medica) 5.5 mg/m² durante 30 minutos IV, a la vez que se administraba (abierto al máximo) una solución de cloruro sódico (0.9 %) IV. Este tratamiento fue repetido cada tres semanas durante cinco tratamientos. A la vez se administró piroxicam (Feldene; Pfizer) a la dosis de 0.3 mg/kg cada 48h y mantenido de por vida. Se realizó un perfil hematológico y bioquímico antes de cada dosis de mitoxantrona (tablas 3 y 4).

La quimioterapia en el primer caso fue comenzada a las tres semanas del inicio de los síntomas. A los tres días de la primera dosis de mitoxantrona, el animal dejó de comer, vomitó (bilis) y tuvo diarrea hemorrágica. El piroxicam fue interrumpido durante 5 días. También se observó una secreción vaginal purulenta. En el análisis hematológico se observó ligera anemia, ligera trombocitopenia y leucocitosis con neutrofilia. En la bioquímica se apreció un incremento de la fosfatasa alcalina. La ecografía abdominal mostró agrandamiento del útero con contenido hipoeico, sugiriendo la presencia de fluido intrauterino; imagen compatible con piómetra. Esto fue confirmado por laparotomía exploratoria, por lo que la perra fue ovariario-histerectomizada, y tratada apropiadamente con antibióticos y fluidoterapia. La recuperación fue excelente. Debido a la presencia de vómitos y melena, se decidió instaurar un tratamiento profiláctico para la gastritis dado a los cinco días siguientes de cada dosis de mitoxantrona. Este tratamiento fue de cimetidina -(Tagamet®, Smith Kline)- (5mg/kg cada 8 horas por vía oral), y misoprostol -(Cytotec®, Pharmacia)- (5µg/kg cada 8 horas por vía oral). Los siguientes análisis de sangre tomados entre tratamientos quimioterápicos mostraron ligera elevación de la ALT, ligera uremia, neutrofilia, anemia marginal y linfopenia marginal. Estos hallazgos son los propios derivados de esta quimioterapia y nunca supusieron peligro algu-

no para la vida del animal. El hematocrito se normalizó antes de la última dosis de mitoxantrona. No se observó ningún vómito o diarrea desde la segunda dosis de mitoxantrona.

Afortunadamente en el caso 2, no se observó complicación alguna durante la quimioterapia. La hematología y bioquímica se mantuvieron dentro de los límites normales. La hematuria se resolvió a las 48 horas de la cistectomía.

El primer caso mostró mejoría tras la segunda dosis de mitoxantrona (ni estranguria, ni hematuria). Se realizó una ecografía de seguimiento de la vejiga urinaria a las cuatro semanas de la última dosis de mitoxantrona, observándose una mayor evidencia del tumor en el cuello de la vejiga (Fig. 5). Éste se extendió hacia la uretra de tal manera que se impedía la ca-

teterización de la uretra, por lo que no se pudo realizar un pneumocistograma. Las radiografías torácicas eran normales. Debido a problemas económicos y al pronóstico grave, se decidió no continuar con la mitoxantrona. Desgraciadamente, a los dos días de esta exploración no podía orinar, por lo que fue eutanasiada, habiendo completado 144 días desde el comienzo de los síntomas. No se observaron metástasis en el *post-mortem*. La presencia del tumor se extendía desde el cuello de la vejiga hasta la uretra y vagina.

En el segundo caso no se observaron ni hematuria ni efectos colaterales a la quimioterapia. Después de la última dosis de mitoxantrona, el pneumocistograma y la última ecografía de la vejiga no evidenciaron ninguna masa tumoral. Las radiografías torácicas eran normales excepto por cardiomegalia (ver

Muestra tomada (antes de cada dosis de mitoxantrona)	Día 0	Semana 3 (1ª dosis de mitoxantrona)	Semana 6 (2ª dosis de mitoxantrona)	Semana 9 (3ª dosis de mitoxantrona)	Semana 12 (4ª dosis de mitoxantrona)	Semana 15 (5ª dosis de mitoxantrona)
ALKP (23-212) u/l	83	403	185	81	39	56
ALT (10-100 u/l)	110	< 10	118	88	98	102
Urea (2.50-9.64) mmol/l	5.29	26.23	14.67	11.36	11.96	13.20
Creatinina (44-159) µmol/l	79	230	90	100	76	99
Sodio (144-160)mmol/l	160.4	155.6	158.2	158.2	--	159.6
Potasio (3.5-5.8)mmol/l	3.66	4.18	3.67	3.82	--	3.80
Cloro (109-122)mmol/l	116.2	108.8	118	121.2	--	118.8
Hematocrito (37-55 %)	41.1	30.5	35.4	41.7	41.7	49.1
Hemoglobina (12-18) g/dl	15.3	10.9	11.4	14.7	14.1	15.3
MCHC (30-36.9) g/dl	29.8	35.7	32.2	35.3	33.8	31.2
Leucocitos (6 – 16.9) x 10 ⁹ /l	17	26.8	18	8.7	11.9	11.8
Neutrófilos (3.3-12) x 10 ⁹ /l	12.8	22.1	16.6	7	10.7	10.6
Linfocitos/Monocit (1.1-6.3) x 10 ⁹ /l	2.8	4.7	1.4	1.7	1.2	1.2
Eosinófilos (0.05-0.8) x 10 ⁹ /l	0.49	--	--	--	0.8	--
Plaquetas (175-500) x 10 ⁹ /l	865	133	667	309	426	365

Tabla 3.1 (Caso 1). Bioquímica, electrolitos y hematología en el día 0 y antes de cada dosis de mitoxantrona.

discusión y figuras 7A - 7C). Dos meses después de la última dosis de mitoxantrona se realizó una ecografía de seguimiento de la vejiga urinaria, observándose una nueva masa intravesical, esta vez de localización ventral (Fig. 6A). El animal se encontraba clínicamente bien y no presentaba ningún síntoma de enfermedad, salvo una nueva recidiva de la piodermia. Las radiografías torácicas de seguimiento no mostraron ninguna evidencia de metástasis. Se decidió realizar una cistectomía –esta vez más radical– de aproximadamente un tercio de la vejiga urinaria (figuras 6B y 6C). A pesar de esto, el estudio histopatológico demostró que la excisión no fue completa. Ante esto, se decidió a continuar el tratamiento con piroxicam sólo y de por vida, y realizar controles periódicos. Estos controles han sido satisfactorios durante tres años. El

dueño decidió eutanasiar el perro durante un nuevo episodio de hematuria. El dueño no permitió la realización de un estudio *postmortem*.

Discusión

El tumor de células de transición de la vejiga es el más frecuente de todos los que ocurren en el tracto urinario³. La etiología del cáncer de vejiga es probablemente multifactorial. Los factores de riesgo identificados son: exposición a insecticidas tópicos para control de pulgas y garrapatas, exposición a pantanos tratados con insecticidas para el control de mosquitos,

Muestra tomada (antes de cada dosis de mitoxantrona)	Día 0	Semana 3 (1ª dosis de mitoxantrona)	Semana 6 (2ª dosis de mitoxantrona)	Semana 9 (3ª dosis de mitoxantrona)	Semana 12 (4ª dosis de mitoxantrona)	Semana 15 (5ª dosis de mitoxantrona)
ALKP (23-212) u/l	176	137	178	77	136	67
ALT (10-100 u/l)	48	24	39	19	17	16
Urea (2.50-9.64) mmol/l	10.52	2.96	5.02	4.12	7.42	4.13
Creatinina (44-159) µmol/l	89	73	90	83	83	66
Sodio (144-160)mmol/l	155.8	156.7	155.3	152.9	157.7	158.9
Potasio (3.5-5.8)mmol/l	4.28	4.66	4.76	5.54	5.05	4.14
Cloro (109-122)mmol/l	113.2	114.7	113.9	116.2	116.8	116.1
Hematocrito (37-55 %)	47.8	41.1	42.4	39.8	36.2	35.7
Hemoglobina (12-18) g/dl	15.6	13.7	14	13.6	12.4	12.1
MCHC (30-36.9) g/dl	32.6	33.3	33.0	34.2	34.3	33.9
Leucocitos (6 – 16.9) x 10 ⁹ /l	10.4	11.0	17.9	13.7	14.8	15.9
Neutrófilos (3.3-12) x 10 ⁹ /l	8.5	9.8	15.5	12.1	13.6	14.2
Linfocitos/Monocit (1.1-6.3) x 10 ⁹ /l	1.9	1.2	2.4	1.6	1.2	1.7
Eosinófilos (0.05-0.8) x 10 ⁹ /l	--	0.7	--	--	--	--
Plaquetas (175-500) x 10 ⁹ /l	503	449	577	401	580	436

Tabla 3.2 (Caso 2). Bioquímica, electrolitos y hematología en el día 0 y antes de cada dosis de mitoxantrona.

CLASIFICACIÓN TÉCNICA	TUMOR PRIMARIO (Añadir "m" si tumores múltiples) T0 (no tumor) T1 (tumor papilar superficial) T2 (tumor invadiendo vejiga) T3 (tumor invadiendo órganos adyacentes)	LINFONÓDULOS LOCALES Y REGIONALES N0 (no afectados) N1 (afectados) N2 (regionales y lumbares afectados)	METÁSTASIS DISTANTES M0 (ausentes) M1 (presentes)
EXAMEN FÍSICO	Palpación, dolor.	Tamaño, forma, movilidad.	Examen físico de todos los sistemas.
RADIOGRAFÍA	Pneumocistografía. Cistografía de contraste. Uretrografía de contraste	Linfonódulos internos (esp. mediastínicos e ilíacos internos) Linfangiografía.	Radiografías torácicas laterales. Radiografías abdominales para evaluar hígado y bazo.
ECOGRAFÍA	Ecografía de la vejiga urinaria	Linfonódulos internos o profundos.	Hígado, bazo, riñones. Infiltraciones nodulares o difusas.
BIOPSIA/CITOLOGÍA	Diagnóstico histopatológico. Grado de invasión del tumor.	Histopatología para diferenciar linfónodo reactivo / neoplásico	Histopatología para confirmar o excluir metástasis del tumor.
HEMATOLOGÍA / BIOQUÍMICA	En enfermedades linfó y mieloproliferativas.	Valor limitado.	

Tabla 4. Técnicas útiles para clasificar las neoplasias según su estadio clínico (adaptación de Dobson, 2000) y sistema TNM para tumores de la vejiga urinaria (Owen, 1980).

Droga	Dosis (mg/m ²)	Nº tratados	% RC+RP	Supervivencia (días)	Bibliografía
Cisplatino	60	25*	12%	130	26
	50	15	20%	132	27
	25-50	8	25%	---	28
Carboplatino	300	14	0%	132**	29
Mitoxantrona	2.5-5	6	17%	---	30
Adriamicina	30	5*	20%	---	31
Actinomicina D	0.5-1.1	6*	17%	---	32

* Incluye perros adicionales tratados por el mismo protocolo en Purdue University Veterinary Teaching Hospital (parte de las series de 102 perros).

**Después de fracasar la terapia con carboplatino, los perros fueron tratados con piroxicam.

RC - Remisión completa (radiográfica, ecográfica y clínica) del CCT.

RP - Remisión parcial: reducción igual o mayor al 50% del volumen del tumor.

Tabla 5. Resultados tras la quimioterapia del CCT canino (18).

Estadio tumoral	Nº de perros	Supervivencia media (días)
T1 o T2	82	218
T3	20	118
N0	86	234
N1	16	70
M0	88	203
M1	14	105

Tabla 6. Asociación entre el estadio TNM en el momento del diagnóstico y supervivencia de perros con carcinoma de células de transición (adaptación de Knapp et al, 2000).

la contaminación atmosférica⁴, la obesidad⁵, posiblemente la administración de ciclofosfamida^{6,7}, el ser hembra, y la raza (por ejemplo: el terrier escocés, tiene 19 veces más probabilidad de padecer CCT que un perro mestizo). Además la contaminación atmosférica puede favorecer el desarrollo del CCT en el hombre y en el perro⁴, así como el tabaco en el hombre^{8,9}, pero no ha sido demostrado en el perro. En nuestros casos debemos considerar: insecticidas tópicos, sobrepeso, predisposición racial (segundo caso) y hembras de edad avanzada (primer caso).

El CCT de la vejiga urinaria está localizado frecuentemente en la región del trigono, lo que puede ocasionar una obstrucción parcial o total del tracto urinario (caso 2)¹⁰. El tiempo de supervivencia podría haberse acortado en el segundo caso -no sólo debido a la localización- sino también por la invasión uretral del tumor. Además la quimioterapia no puede estar acompañada de cirugía ya que la cistectomía completa con enteroplastia (anastomosis ureterocolónica) no parecen opciones viables, debido al estado avanzado de la enfermedad¹¹.

En el segundo caso el CCT era papilar e infiltrativo con una gran base de implantación, otra presentación también típica¹², por lo que la cirugía y la quimioterapia pueden ser combinadas, por lo que se puede aumentar el tiempo de supervivencia. La recidiva del tumor en una zona distante a la masa original, después de la primera cirugía y tratamiento con mitoxantrona nos hace plantearnos si esto pudiera ser debido al llamado efecto de campo o de sembrado de células tumorales de un lado a otro^{13,14}. La piel pudiera haber sido parte del cuadro de inmunosupresión paraneoplásica¹⁵.

Si clasificáramos en el momento de la presentación clínica ambos casos por el sistema de estadios clínicos^{16,17}, serían, pa-

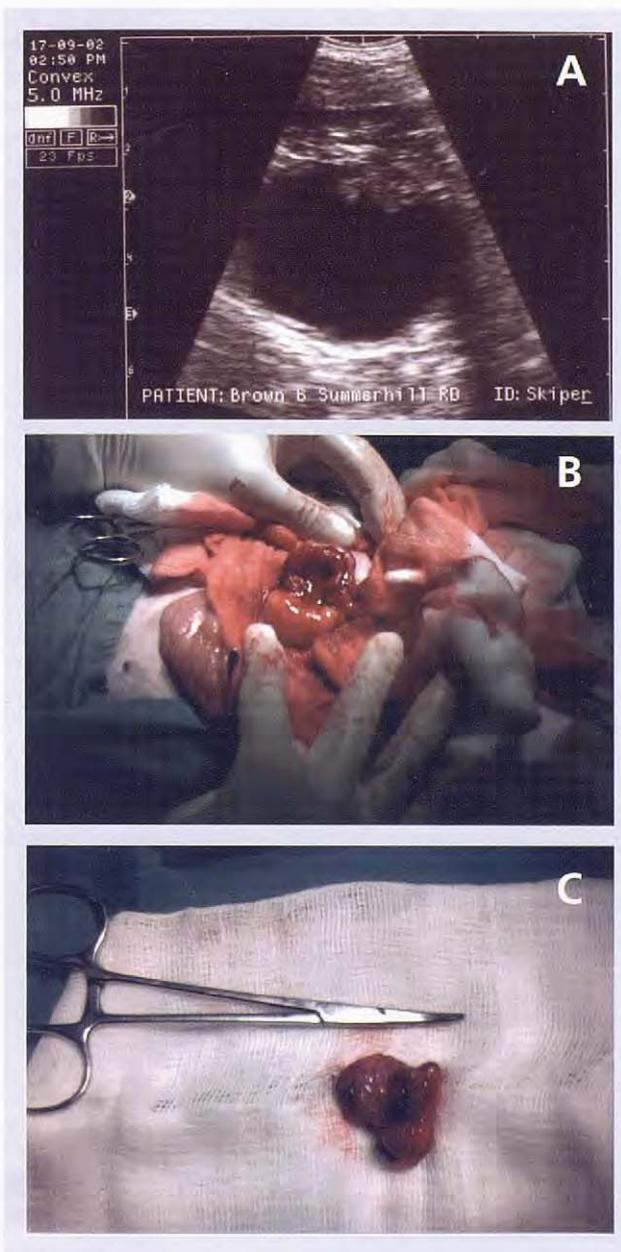


Figura 6. Recidiva del carcinoma de células de transición en el CASO 2 – después de 5 tratamientos con mitoxantrona.

A) Imagen ecográfica de la vejiga. Obsérvese como esta vez la masa aparece en posición ventral. Esta imagen fue tomada 25 semanas después de la imagen de la figura 3.

B) Cistectomía de la masa (aproximadamente 1/3 de la vejiga).

C) Masa reseccionada.

ra el primer caso: T1(2) N0 M0; y para el segundo caso: T2 N0 M0. Debido a la localización en el trigono en el primer caso, se evitó una toma de muestras de todo el grosor de la vejiga, lo que impide clasificar a este tumor apropiadamente. No obstante, en el *postmortem* se categorizó al tumor en un estadio T3, debido a la invasión de órganos vecinos (uretra y vagina). El sistema TNM ayuda a establecer un pronóstico.

El TCC es un tumor relativamente resistente a la quimioterapia. En contraste con otros estudios que usan un protocolo basado en un solo agente quimioterápico como cisplatino, carboplatino, mitoxantrona, adriamicina y actinomicina-

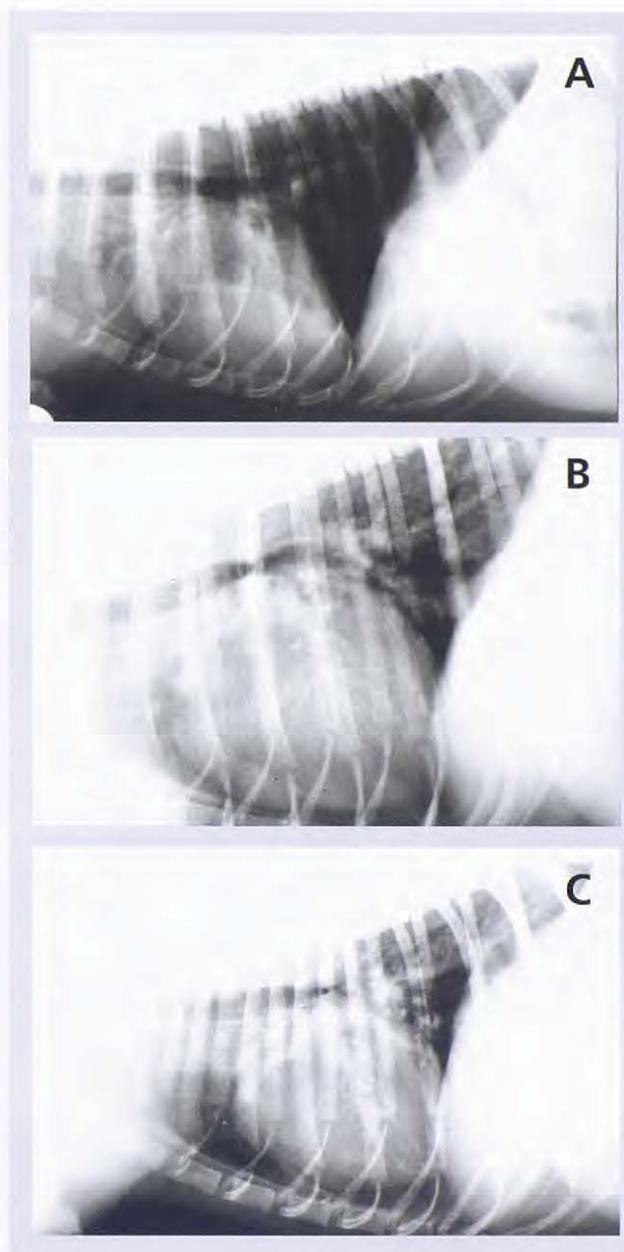


Figura 7. Radiografía latero-lateral torácica derecha a lo largo del tratamiento en el CASO 2.

A) Día 0

B) Después de la quinta dosis de mitoxantrona (obsérvese cardiomegalia).

C) Dos meses después de la radiografía B.

D¹⁸ (ver tabla 5), el tiempo de supervivencia obtenido fue superior. El tiempo medio de supervivencia depende del estadio del tumor como se muestra en la tabla 6. Por ejemplo, para un tumor en estadio T3 es de 118 días, en contraste con los 144 días que sobrevivió la perra. Del mismo modo, el tiempo medio de supervivencia para un perro en estadio T2 (que es el segundo caso), sería de 218 días, comparando con los tres años de supervivencia. El uso de piroxicam en el carcinoma de células de transición de la vejiga urinaria está bien documentado¹⁹. El piroxicam es un anti-inflamatorio no esteroideo (AINE). Al parecer la actividad antitumoral no consiste en un efecto citotóxico directo³, sino que se induce remisión del tu-

mor disminuyendo los niveles de prostaglandina-E2 (PGE2). La PGE2 es sintetizada por los pacientes con CCT, ya que ayuda al cáncer como un agente mediador pro-inflamatorio, inmuno-supresor y angiogénico entre otros efectos²⁰. Los autores difieren en la dosis de piroxicam. Por ejemplo Knapp *et al* (1994) administraron piroxicam a 0.3 mg/kg PO q24h a 34 perros con CCT de la vejiga urinaria, de éstos dos tuvieron remisión total, 4 con remisión parcial, 18 estables y 10 con enfermedad progresiva. La supervivencia media de todos los perros fue de 181 días. Seis animales tuvieron irritación gastrointestinal y dos necrosis papilar renal. El protocolo aquí utilizado fue recomendado por el Dr Gregory Ogilvie en una comunicación personal. En éste la dosis se reduce a días alternos para evitar los efectos adversos del AINE. Es una ventaja que el efecto antitumoral ejercido por el piroxicam se presenta a una dosis más reducida que la anti-inflamatoria, lo que limita la toxicidad gastrointestinal³. Sólo en el primer caso el piroxicam tuvo que ser interrumpido, debido a los vómitos, lo que probablemente fuera debido a la uremia (piómetra) más que a la quimioterapia.

En un estudio recientemente publicado (55 perros con CCT de la vejiga urinaria) se establece un protocolo de piroxicam a 0.3 mg/kg PO q24h y de mitoxantrona a 5mg/kg IV q21 días por 4 tratamientos con un tiempo medio de supervivencia de 359 días (esto contrasta con los 181 días del tiempo de supervivencia al utilizar únicamente el piroxicam), y es notablemente superior a cualquier otro protocolo quimioterápico hasta ahora utilizado²¹. También se ha utilizado últimamente un protocolo de radioterapia en combinación con mitoxantrona y piroxicam; pero el tiempo de supervivencia no es superior al de ambos quimioterápicos conjuntamente²². Actualmente se estudia el uso de la gemcitabina intravesical. Los estudios toxicológicos y farmacocinéticos en perros, muestran que es un quimioterápico bien tolerado y no tóxico para la vejiga a las dosis recomendadas²³.

La mitoxantrona (al igual que la doxorubicina) es un antibiótico (antraciclina), con una actividad anticancerosa basada en la inhibición de la síntesis de ácido nucleico. A diferencia de la doxorubicina, la mitoxantrona produce un menor número de radicales libres, lo que se traduce en una menor cardiotoxicidad. El autor no ha encontrado referencias de la cardiotoxicidad de la mitoxantrona en perros a las dosis normalmente utilizadas, es más algunos trabajos dicen que no se ha descrito. El desarrollo de cardiomegalia (figuras 7A - 7C) en el segundo caso tras la mitoxantrona no fue investigado, puesto que el animal no presentaba ningún signo de enfermedad cardíaca. En cualquier caso, algunos estudios²⁴ han demostrado que la mitoxantrona reduce la viabilidad de los cardiomiocitos en ratas, y esto ocurre en mayor medida con la mitoxantrona que con otras antraquinonas (aunque en este estudio la doxorubicina no fue incluida).

De acuerdo con otros estudios²⁵, la mitoxantrona puede inducir linfopenia y anemia como en la primera perra, la trombocitopenia (después de la primera dosis de mitoxantrona en el caso 1), no es común; y pudiera ser debido a un artefacto de la técnica. La neutrofilia en el caso 1, era secundario a la piómetra. El hecho de que el animal pudiera tener polidipsia-poliuria en el momento de la presentación clínica, sugiere que la piómetra pudiera ser subclínica, de hecho los cuernos uterinos estaban ligeramente aumentados de tamaño en el momento de laparotomía, además una ligera leucocitosis con neutrofilia y la ausencia de otras anomalías en el urianálisis y el análisis bioquímico lo explicarían. El uso de antibióticos (cefalosporinas) y la ovariectomía resultaron en una resolución de la polidipsia-poliuria; cultivos de orina no fueron realizados. Creemos que los vómitos eran sólo asociados a la uremia y/o piómetra y no a la quimioterapia, ya que los estudios demuestran que si hay toxicosis inicial ésta se suele volver a repetir en los siguientes tratamientos²⁵, y éste no fue el caso.

Title

Chemotherapy in the transitional cell carcinoma of the urinary bladder in two dogs

Summary

Two cases of transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder are described. An 11-year-old entire female crossbred dog was diagnosed with a TCC in the bladder neck (case 1). A 10-year-old castrated male Jack Russell Terrier was diagnosed with a TCC in the dorsal aspect of the bladder (case 2). The tumour in case 2 was surgically excised, however the margins were not tumour-free. Both cases were treated with mitoxantrone at 5.5 mg/kg q3 weeks for 5 treatments, and piroxicam at 0.3 mg/kg PO q48h for life.

In case 1, the dog developed a pyometra after the first mitoxantrone dose. The dog was euthanased 144 days after the ovariohysterectomy and recovery because she was not able to urinate due to enlargement of the tumour in the bladder neck and its spread throughout the urethra. Metastases were not found.

In case 2, a new tumour was diagnosed in the ventral aspect of the bladder after the mitoxantrone course. After a second resection, again the margins were not tumour-free. Transient cardiomegaly was seen after the mitoxantrone course. The dog was euthanased after 3 years.

Key words: Bladder, cancer, cardiomegaly, chemotherapy, dog, mitoxantrone, piroxicam, transitional cell carcinoma.

Bibliografia

1. Withrow SJ: Tumors of the urinary system. En: Withrow SJ and MacEwen EG (eds): *Clinical Veterinary Oncology* 1989, p. 312.
2. Norris AM, Laing EJ, Valli VEO, et al. Canine bladder and urethral tumors: A retrospective study 115 cases (1980-1985). *J Vet Intern Med* 1992; 6:145.
3. Knapp DW, Richardson RC, Bottoms GD, Teclaw R, Chan TCK. Phase I trial of piroxicam in 62 dogs, bearing naturally occurring tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992. 29, 214-218.
4. Steineck G, Plato N, Gernardson M, Norell SE, Hogstedt C. Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1983-87 after exposure to benzene and exhausts. *Int J Cancer.* 1990, 45, 1012-1017.
5. Glickman LT, Schofer FS, Mc Kee LJ. Epidemiology study of insecticides exposures, obesity and risk of bladder cancer in household dogs. *J Toxicol Environ Health.* (1989). 28, 407- 414.
6. Weller RE, Wold AM, Dyjido A. Transitional Cell Carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide therapy in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1979. 5:733-6.
7. Macy DW, Withrow SJ, Hoopes J. Transitional cell carcinoma of the bladder associated with cyclophosphamide administration. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1983. 19:965-9.
8. IARC. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. in: *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, Suppl.* 1987. 7:1-440. Lyon IARC.
9. Hartage P, Silverman D, Hoover R, et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case control study. *J Natl Cancer Inst.* 1987. 78:1119-25.
10. Knapp DW, Waters DJ, Schimdt BR. Tumours of the urogenital system and mammary glands. En: *Textbook of Veterinary Internal Medicine.* Ettinger SJ, Feldman EC (eds). WB Saunders. 2000 p541
11. Stone EA. Temporary bypass of urethral obstruction. En: Stone EA y Barsanti JA (eds). *Urologic surgery of the dog and cat.* Philadelphia, Lea & Febiger. 1992. p192.
12. Morris J, Dobson J. Urinary tract. Bladder. *Small Animal Oncology.* 2001, 158-162.
13. Scher HI, Shipley WU, Herr HW. Cancers of the genitourinary system. Biology of genitourinary cancers. Cancer of the bladder. In: *De Vita V. T., Hellman S., Rosenberg S. A., editors. Principles and Practice of Oncology, 5th Ed.* 1997. 1300-1322.
14. Gilson SD, Stone EA. Surgically induced tumour seeding in eight dogs and two cats. *J Am Vet Assoc.* 1990. 11: 1811.
15. Ogilvie GK. Paraneoplastic syndromes. Cancer. In: Ettinger S. J., Feldman E. C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine 5th Ed* 2000, 97, 498-506.
16. Owen LN. Classification of tumours in domestic animals. World Health Organisation. Geneva. 1980.
17. Dobson JM. Principles of cancer therapy. En: *Textbook of small animal medicine.* Dunn J (ed). WB Saunders. 2000. p991.
18. Knapp DW, Glickman NW, De Nicola DB, Bonney PL, Lin TL, Glickman LT. Naturally-occurring transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urologic Oncology.* 2000. 5: 47-59.
19. Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, De Nicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T Piroxicam therapy in 34 dogs with TCC of the urinary bladder. *J Vet Int Med / Am Col Vet Int Med* Vol 8. 1995. 4: 273-278.
20. Marnett LJ. Aspirin and the potential role of aspirin in colon cancer. *Cancer Res.* 1992. 52: 5575-5589.
21. Henry CJ, McCaw DL, Turnquist SE, Tyler JW, Bravo L, Sheafar S, Straw RC, Dernel WS, Madewell BR, Jorgensen L, Scott MA, Higginbotham ML, Chun R. Clinical evaluation of mitoxantrone and piroxicam in a canine model of human invasive urinary bladder carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2003. 9: 906-911.
22. Poirier VJ, Forrest LJ, Adams WM, Vail DM. Piroxicam, Mitoxantrone and Coarse Fraction Radiotherapy for the treatment of transitional cell carcinoma of the bladder in 10 dogs: A pilot study. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004. 40:131-136.
23. Cozzi PJ, Barojin DF, Tong W, Nguyen H, Scott J, Heston WD. Toxicology and pharmacokinetics of intravesical gemcitabine: a preclinical study in dogs. *Clin Cancer Res.* 1999. 5 (9):2629-37.
24. Andersson BS, Eksborg S, Vidal RF, Sundberg M, Carlberg M. Anthraquinone-induced cell injury: acute toxicity of carminomycin, epirubicin, idarubicin and mitoxantrone in isolated cardiomyocytes. *Toxicology.* 1999. 135: 11-20.
25. Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, Vail DL, Moore AS, Curtis CR, Straw RC, Dickinson K, Cooper MF, Withrow SJ. Toxicosis associated with administration of mitoxantrone to dogs with malignant tumours. *JAVMA.* (1991). 198: 1613-1617.
26. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, Glickman NW, DeNicola DB, Bonney P. Cisplatin treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in dogs: 18 cases (1983-1993). *J Am Vet Med Assoc.* 1996. 209:1588-91.
27. Moore AS, Cardona A, Shapiro W, Madewell BR. Cisplatin (cisdi-aminedichloroplatinum) for treatment of transitional cell carcinoma of the urinary bladder or urethra. A retrospective study of 15 dogs. *J Vet Intern Med.* 1990. 4:148-52.
28. Shapiro W, Kitchell BE, Fossum TN, et al. Cisplatin for treatment of transitional cell carcinoma and squamous cell carcinomas in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988. 193:1530-3.
29. Chun R, Knapp DW, Widmer WR, et al. Phase II clinical trial of carboplatin in canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med.* 1997. 11:279-83.
30. Ogilvie GK, Obradovich JE, Elmslie RE, et al. Efficacy of mitoxantrone against various neoplasms in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1991. 198:1618-21.
31. Ogilvie GK, Reynolds HA, Richardson RC, et al. Phase II evaluation of doxorubicin treatment of various canine neoplasms. *J Am Vet Med Assoc.* 1989. 195:1580-3.
32. Hammer AS, Couto CG, Ayl RD, Shank KA. Treatment of tumor-bearing dogs with actinomycin D. *J Vet Intern Med.* 1994. 8:236-9.