

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

ESCOLA DE VETERINÁRIA

Colegiado do Curso de Pós-Graduação

**INIBIDOR DE CICLO-OXIGENASE ASSOCIADO
À QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA NO TRATAMENTO
DO CARCINOMA DE SACO ANAL METASTÁTICO**

CANINO - RELATO DE CASO

Nísia Cristina Toledo Teixeira

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA - UFMG

2014

Nísia Cristina Toledo Teixeira

**INIBIDOR DE CICLO-OXIGENASE ASSOCIADO À QUIMIOTERAPIA
METRONÔMICA NO TRATAMENTO DO CARCINOMA DE SACO ANAL
METASTÁTICO CANINO - RELATO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Universidade
Federal de Minas Gerais como
requisito parcial do Programa de
Residência Integrada em Medicina
Veterinária da Escola de
Veterinária.

Área de concentração: Clínica
Médica de Animais de Companhia

Orientador(a): Adriane Pimenta da
Costa Val Bicalho

BELO HORIZONTE

ESCOLA DE VETERINÁRIA - UFMG

2014

(Ficha catalográfica).

Monografia defendida e aprovada em 28 de fevereiro de 2014, pela Comissão Examinadora constituída por:

Profa. Adriane Pimenta da Costa Val Bicalho

Dra. Gleidice Eunice Lavalle

Ms. Rodrigo dos Santos Horta

Sumário

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. RESUMO | 6 |
| 2. INTRODUÇÃO | 7 |
| 3. RELATO DE CASO | 8 |
| 4. DISCUSSÃO..... | 11 |
| 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 15 |

1. RESUMO

Quimioterapia metronômica consiste em uma modalidade de tratamento anti-cancerígeno, aplicável à pacientes em estadiamento avançado, com o objetivo de aumentar a sobrevida global. O objetivo desse trabalho foi relatar um caso de carcinoma apócrino do saco anal, em uma cadela, com metástase em linfonodo tratado com quimioterapia metronômica sequencial à cirurgia e quimioterapia convencional utilizando-se gencitabina e carboplatina. O tratamento metronômico foi associado ao uso de inibidores de ciclo-oxigenase-2, baseando-se na constatação de sua expressão tumoral. A terapia metronômica iniciou-se com ciclofosfamida, mas houve necessidade de substituição pela lomustina, também em dose metronômica, devido à ocorrência de efeitos adversos. O tratamento mostrou ser eficaz, pois a sobrevida do paciente ultrapassa 730 dias (24 meses) desde a cirurgia, sendo consideravelmente maior que a média relatada para essa patologia.

Palavras-chave: cão, neoplasia, inibidores da angiogênese, ciclofosfamida, lomustina.

ABSTRACT

Metronomic chemotherapy consists in a modality of anticancer treatment, applicable to patients at an advanced stage, with the aim of increasing overall survival. This study aims at reporting a case of apocrine carcinoma of the anal sac in a dog with lymph node metastasis treated with metronomic chemotherapy sequential to surgery and conventional chemotherapy using gemcitabine and carboplatin. The metronomic therapy was associated with inhibitors of cyclooxygenase-2, based on the finding of tumor expression. Metronomic therapy was initiated with cyclophosphamide, but it had to be replaced by lomustine, also in metronomic dose, due to adverse effects. Treatmentt showed effectiveness, since patient's survival exceeded 730 days (24 months) from surgery, considerable higher than the mean expected for this pathology.

Keywords: dog, neoplasm, angiogenesis inhibitors, cyclophosphamide, lomustine.

2. INTRODUÇÃO

O carcinoma apócrino do saco anal canino consiste em um tumor maligno que se forma nas glândulas apócrinas localizadas nas paredes dos sacos anais. Em cães, sua ocorrência é de 17% entre os tumores perianais malignos (North e Banks, 2009). Metástases são frequentes e estão presentes em 50 a 80% dos casos, no momento do diagnóstico (Bennett et al., 2002; Goldschmidt e Zoltowski, 1981; Ross et al., 1991; Williams et al., 2003).

Inúmeras formas de tratamento têm sido descritas, mas os melhores resultados são obtidos através da exérese cirúrgica do tumor primário e linfonodos acometidos, radioterapia e utilização de agentes citotóxicos derivados da platina. As respostas são extremamente variadas, provavelmente devido ao pequeno número de casos e à heterogeneidade dos mesmos (Polton e Brearley, 2007).

A Oncologia Veterinária tem mostrado grandes avanços nos últimos anos, sendo crescente o número de pacientes tratados com quimioterapia convencional, utilizando-se doses máximas toleráveis (DMT). No entanto, observa-se concomitante aumento do interesse acerca da quimioterapia metronômica, que consiste na administração contínua de fármacos quimioterápicos em doses significativamente menores do que as doses convencionais, sem intervalos prolongados entre as sessões, aplicável à pacientes em estadiamento avançado, com o objetivo de aumentar a sobrevida global (Kerbel e Kamen, 2004). Essa modalidade terapêutica pode apresentar sinergismo à outras terapias anti-

angiogênicas e direcionadas, com destaque para os inibidores de ciclo-oxigenase (Horta et al., 2013).

O objetivo desse trabalho foi relatar o tratamento metronômico realizado em associação à terapia direcionada com o uso de inibidores de ciclo-oxigenase, baseando-se nas características moleculares da neoplasia, em uma cadela com carcinoma apócrino do saco anal com metástase em linfonodo, sequencial à cirurgia e quimioterapia convencional.

3. RELATO DE CASO

Uma cadela da raça Labrador retriever, com 10 anos de idade, foi atendida em outubro de 2011 com histórico de tumores de mama tratados cirurgicamente, hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina e nódulo perianal observado pelo proprietário há aproximadamente 15 dias, de crescimento rápido, bem delimitado, móvel e de consistência firme, medindo cerca de cinco centímetros.

Realizou-se punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e o exame citológico subsequente revelou neoplasia epitelial maligna. Não foram observadas alterações nos exames pré cirúrgicos, exceto na ultrassonografia abdominal, que revelou aumento de volume do linfonodo ilíaco medial esquerdo. As imagens foram sugestivas de processo neoplásico metastático.

A paciente foi encaminhada à cirurgia para exérese da massa sólida na região perianal, que se encontrava aderida ao diafragma pélvico, e do linfonodo ilíaco medial esquerdo. Optou-se pela não remoção do linfonodo contralateral, por não apresentar alterações na forma, volume ou consistência.

O exame histopatológico permitiu a descrição macroscópica do tumor primário como massa cística medindo cerca de 8,0 cm de diâmetro, de consistência pétreia, não ulcerada, mas aderida à musculatura. O linfonodo ilíaco medial esquerdo, de aproximadamente 2,0 x 3,0 cm, apresentava-

se cístico, de consistência firme, superfície irregular e coloração acinzentada. A massa neoplásica foi microscopicamente caracterizada como proliferação epitelial em arranjo tubular e sólido, com áreas de formação de rosetas, apresentando invasão estromal. As células apresentaram anisocitose e anisocariose moderada com núcleolos proeminentes. Observou-se desmoplasia acentuada e áreas de necrose intratubulares. A avaliação do linfonodo revelou proliferação epitelial em arranjo predominantemente tubular e sólido. Observou-se desmoplasia intratumoral acentuada, linfócitos periféricos e cápsula espessa de tecido conjuntivo. O diagnóstico foi de carcinoma de glândula de saco anal com metástase em linfonodo ilíaco esquerdo.

A expressão antigênica de Cox-2 e Ki-67 (número de células em proliferação) foi pesquisada pela técnica imuno-histoquímica, utilizando-se os anticorpos monoclonais de coelho anti-Cox-2 humano (clone SP21, diluição 1:10, Lab Vision, MI, USA) e de camundongo MIB-1 (Ki-67, diluição 1:25, Dako Cytomation, CA, USA), respectivamente. Observou-se marcação para Cox-2 difusa e forte em 30% das células neoplásicas, conferindo escore 6, conforme preconizado por Lavallo et al. (2009), em escala de zero a 12, e proliferação celular de 40% (contagem de 500 células neoplásicas em objetiva de 40x).

A paciente foi submetida a novo ultrassom abdominal 30 dias após a cirurgia,

em que observou-se massa de 3,79cm, hipocogênica, localizada na região da trifurcação da aorta, compatível com

linfonodo ilíaco medial direito, aumentado de tamanho, e sugestivo de metástase.



Figura 1: Imagem ultrasonográfica sugestiva de metástase no linfonodo ilíaco medial direito, medindo 3,79cm de diâmetro no dia 13 de dezembro de 2011.

Optou-se por evitar nova intervenção cirúrgica. Foram realizados quatro ciclos de quimioterapia com carboplatina, na dose de 10mg/kg, por via intra-venosa, a cada 21 dias, e gencitabina, na dose de 200mg/m², quatro horas antes da aplicação de carboplatina e sete dias após o uso da carboplatina. A última sessão com gencitabina (sete dias após o último ciclo com carboplatina), não pôde ser realizada, diante dos efeitos tóxicos em tecidos não neoplásicos. O quadro 1 reúne os valores

hematológicos obtidos durante o tratamento quimioterápico e acompanhamento clínico.

Após o término dos quatro ciclos de quimioterapia convencional iniciou-se a terapia metronômica com ciclofosfamida, na dose de 15mg/m², associada ao inibidor de ciclo-oxigenase, firocoxibe, na dose de 5mg/kg, considerando-se também o elevado escore de marcação para Cox-2. Ambos os medicamentos foram administrados, por via oral, a cada 24 horas.

O acompanhamento clínico, realizado a cada 30 dias no primeiro ano e então a cada 60 dias a partir do segundo ano, incluiu exame físico completo, hemograma,

provas bioquímicas de função renal e função hepática, radiografias do tórax e da coluna lombossacral e ultrasonografia abdominal.



Figura 2: Imagem ultrassonográfica do linfonodo ilíaco medial esquerdo formada no dia 03 de setembro de 2012 (10 meses após detecção inicial desta massa), medindo 4,13cm. A variação entre a medida inicial e final não é considerada significativa, indicando doença estável.

Após 11 meses do início da quimioterapia metronômica, a paciente desenvolveu cistite hemorrágica, associada ao uso contínuo da ciclofosfamida. Nesta ocasião, optou-se pela substituição do quimioterápico pela lomustina, na dose de 3mg/m², a cada 48 horas, com manutenção do firocoxibe.

A sobrevida da paciente ultrapassa 730 dias (24 meses), com a doença controlada, e sem a ocorrência de novos efeitos adversos relacionados ao tratamento.

4. DISCUSSÃO

As neoplasias perianais são extremamente comuns em cães sendo, a maioria, proveniente de glândulas sebáceas ou apócrinas circum-anaís (hepatóides) e glândulas apócrinas do saco anal (Berrocal et al., 1989; Bennett et al., 2002). Os adenomas hepatóides correspondem a 58-96% dos tumores perianais e é atribuída uma dependência hormonal para esse tipo neoplásico devido à maior incidência em machos inteiros e a regressão naqueles orquiectomizados (North e Banks, 2009). Embora não seja observada dependência hormonal para os adenocarcinomas hepatóides, a influência desses hormônios, em fases iniciais da carcinogênese, não pode ser descartada (Polton e Brearley, 2007; North e Banks, 2009). Para o carcinoma apócrino do saco anal, entretanto, estudos demonstraram que machos e fêmeas apresentam risco semelhante para o seu desenvolvimento (Bennett et al., 2002; Polton e Brearley, 2007; Williams et al., 2003).

A PAAF seguida de citologia foi utilizada como método diagnóstico, após a detecção de massa firme na região perianal. O diagnóstico de neoplasia epitelial maligna é suficiente para o planejamento cirúrgico, no entanto, o diagnóstico definitivo e a avaliação das margens cirúrgicas só podem ser obtidos após a avaliação histopatológica (North e Banks, 2009).

O carcinoma do saco anal apresenta elevado potencial metastático, inclusive para tumores pequenos, de até 0,5cm, ocorrendo principalmente para os

linfonodos regionais (Bennett et al., 2002; Goldschmidt e Zoltowski, 1981; Ross et al., 1991; Williams et al., 2003). Os principais linfonodos envolvidos são aqueles do linfocentro ilioossacral, divididos em ilíacos mediais, situados ao nível da ramificação final da aorta, hipogástricos, situados junto às artérias ilíacas internas e sacrais, situados ventralmente ao sacro. Os linfonodos ilíacos mediais apresentam destaque neste linfocentro, pois recebem, de forma direta ou indireta, toda a linfa coletada dos demais linfonodos da cavidade pélvica, membros pélvicos e órgãos da cavidade pélvica (König e Liebich, 2004), representando os principais linfonodos acometidos pelo carcinoma do saco anal nos cães (Bennet et al., 2002). Metástases distantes podem ocorrer, mais tardiamente, para fígado, baço, ossos, coração, glândulas adrenais, pâncreas, rins e mediastino, sendo imprescindível a realização de exames de imagem para estadiamento (Bennett et al., 2002; Goldschmidt e Zoltowski, 1981; Ross et al., 1991; Williams et al., 2003). Radiografias torácicas são indicadas para descartar a possibilidade de metástase pulmonar, enquanto radiografias abdominais podem indicar metástases na coluna vertebral, evidenciadas por áreas de lise óssea (North e Banks, 2009). A ultrasonografia abdominal é um método sensível e pouco invasivo para a detecção de alterações na forma e volume dos linfonodos abdominais e pélvicos, assim como o exame detalhado dos órgãos abdominais (Bennett et al., 2002). Segundo Miramoto et al. (2011) a identificação, no exame ultrassonográfico, de linfonodos apresentando contorno irregular, forma arredondada, arquitetura desorganizada, ecotextura homogênea ou heterogênea, ecogenicidade alterada, vascularização elevada e do tipo periférica, deve ser

considerada a forte possibilidade de envolvimento neoplásico. Altos índices de sensibilidade (94,1%) e especificidade (92%) do exame ultrassonográfico na diferenciação de linfonodos metastáticos e não-metastáticos em cadelas com neoplasia mamária, somados à alta concordância diagnóstica (92,5%) entre os exames ultrassonográfico e histopatológico, indicam que, para esta avaliação, o ultrassom consiste em uma técnica confiável (Miramoto et al., 2011).

Exames mais avançados, como a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser de grande ajuda para se verificar a possibilidade de remoção dos linfonodos acometidos (North e Banks, 2009), no entanto, por limitações relacionadas ao custo e disponibilidade, estes exames não foram realizados.

No caso relatado, o único sinal clínico observado foi a massa visível, adjacente ao ânus. Os sinais clínicos comuns aos tumores perianais, principalmente em quadros avançados, incluem tenesmo e/ou esforço ao urinar, fezes mais finas e constipação. A hipercalcemia é uma síndrome paraneoplásica que ocorre em 25-50% dos pacientes com adenocarcinoma de saco anal, resultando em poliúria e polidipsia, letargia, anorexia e vômito (Bennett et al., 2002), mas não foi observada no paciente deste relato que apresentou valores de cálcio iônico dentro da normalidade. Paresia/paralisia de membros posteriores e hiperestesia na região da coluna também podem ser observados em casos metastáticos (Brisson et al., 2004).

A saculectomia anal é o tratamento mais aconselhável para a exérese do

carcinoma do saco anal. Linfonodos regionais com alterações identificadas no exame ultrassonográfico, devem ser removidos durante o mesmo procedimento, a partir da laparotomia exploratória, para estadiamento do paciente e prevenção de aderências e ulcerações (Bley et al., 2003; Turek et al., 2003)

Embora vários agentes como a carboplatina, cisplatina, melfalano e mitoxantrona (Turek et al, 2003) já tenham sido utilizados como terapia adjuvante ou paliativa, a eficácia ainda não se encontra bem estabelecida (Bennett et al., 2002). Apesar do reduzido número de estudos com radioterapia, esta parece ser a melhor opção para o tratamento de metástases inoperáveis (North e Banks, 2009). Por indisponibilidade de tratamento radioterápico e, considerando o estadiamento avançado do paciente neste relato, optou-se pela utilização da carboplatina, em associação à gencitabina, uma vez que a carboplatina como terapia única é indicada para pacientes com mínima doença residual (Bennet et al., 2002; North e Banks, 2009).

Os tratamentos quimioterápicos convencionais realizados em cães e gatos utilizam as mesmas drogas utilizadas em protocolos humanos, incluindo intervalos e vias de administração. No entanto, médicos veterinários e proprietários de animais não estão dispostos a submeter esses pacientes a efeitos colaterais exacerbados, sendo assim, o objetivo é administrar doses toleráveis, associadas à mínimos efeitos colaterais, o que faz com que a dose estabelecida na medicina veterinária seja menor do que àquela proposta na medicina humana, salvo as particularidades de extrapolação alométrica entre as espécies (Mutsaers,

2009). O intervalo entre as sessões de quimioterapia permite a recuperação do paciente, principalmente em relação aos efeitos tóxicos na medula óssea, no entanto, após os primeiros ciclos de tratamento, pode ocorrer resistência tumoral às drogas quimioterápicas (Rozados et al., 2004), o que compromete a eficácia do tratamento, e coloca em destaque, a importância da associação de diferentes abordagens terapêuticas (Mutsaers, 2009).

Considerando as desvantagens de elevadas doses intercaladas por intervalos longos, observa-se, em pesquisas recentes, uma mudança no tratamento quimioterápico, com a possibilidade de administração de pequenas doses em intervalos mais curtos. Este tipo de terapia, definida como metronômica, resulta em drástica redução dos efeitos tóxicos, mas pode apresentar grande eficácia antitumoral e/ou anti-metastática (Kerbel e Kamen, 2004; Rozados et al., 2004). Enquanto o objetivo da quimioterapia em doses convencionais é impedir a proliferação de células tumorais, a quimioterapia metronômica atua nas células endoteliais em crescimento, impedindo a angiogênese tumoral (Kerbel e Kamen, 2004). Além disto, a quimioterapia metronômica possibilita a associação a outros tipos de drogas anti-angiogênicas e até formas de terapias direcionadas (Kerbel e Kamen, 2004; Tripp et al., 2011).

Dentre os agentes quimioterápicos aplicados em terapia metronômica, o mais frequentemente utilizado é a ciclofosfamida. Apesar da baixa toxicidade neste tipo de protocolo, sabe-se que alguns animais podem desenvolver cistite hemorrágica, não infecciosa, secundária à administração crônica deste medicamento (Kerbel e

Kamen, 2002; Tripp et al, 2011), conforme observado no caso relatado, após 11 meses de tratamento, com remissão dos sinais clínicos após a suspensão do medicamento. A lomustina, também pertencente à classe dos alquilantes, mostrou-se como uma alternativa neste caso. Em um estudo realizado por Tripp et al. (2011) observou-se que a dose diária de 2,84 mg/m² de lomustina é bem tolerada para tratamento, à curto prazo, em cães portadores de neoplasias.

As ciclo-oxigenases são enzimas que catalisam a síntese de prostaglandinas à partir do ácido aracdônico, sendo duas isoformas devidamente identificadas: Cox-1 e Cox-2 (Knudsen et al., 2013). A primeira é considerada uma enzima constitutiva, presente em uma grande variedade de tecidos, enquanto a segunda, é expressa principalmente de forma indutiva, com marcação elevada em determinados tecidos em resposta a uma variedade de estímulos, inclusive por promotores tumorais, oncogenes e carcinógenos (Horta et al., 2013; Knudsen et al., 2013). Elevados níveis de Cox-2 em tumores podem causar alterações no ciclo celular, culminando no aumento da proliferação celular e ocorrência de novas mutações (Knudsen et al., 2013), além de promover o desenvolvimento da angiogênese nos processos neoplásicos pelo aumento da produção de prostaglandinas (Horta et al., 2013)

Em cães com carcinoma de células transicionais da bexiga, o uso do piroxicam resultou em diminuição do tamanho tumoral em 12 de 18 pacientes (Mutsaers, 2013). O uso de inibidores de ciclo-oxigenase foi suficiente para promover a citorredução em uma cadela com carcinoma inflamatório

mamário, permitindo a intervenção cirúrgica e a complementação terapêutica com quimioterapia (Campos et al., 2011). A eficácia dos inibidores de ciclo-oxigenase foi comprovada também na neoadjuvância do carcinoma espinocelular a partir da utilização do piroxicam em pacientes com doença não ressecável, resultando em resposta parcial em 50% dos pacientes, com sobrevida média de 150 dias (Schmidt et al., 2001).

Um estudo desenvolvido por Knudsen et al. (2013), comparou a expressão de Cox-2 em 25 amostras de carcinoma de saco anal de cães e 22 amostras teciduais de saco anal canino saudável. Concluiu-se que a Cox-2 é expressa em células epiteliais glandulares no carcinoma de saco anal canino e também em células de saco anal não neoplásicas, o que indica que esta enzima possa ter um papel fisiológico, natural, nesse tecido. Estes resultados e o elevado escore de marcação para Cox-2, no caso relatado, suportam estudos futuros para avaliação do uso de inibidores de Cox-2 no tratamento do carcinoma de saco anal, como droga única, em combinação ou após a cirurgia (Knudsen et al., 2013).

Mediante tais resultados e considerando os objetivos de uma terapia alvo, o emprego de inibidores de Cox-2 tem como objetivo diminuir os níveis de prostaglandinas, com consequente diminuição da angiogênese e divisão celular. Porém só deve ser utilizado mediante confirmação preditiva, a partir da confirmação da expressão de Cox-2, sem acrescentar morbidade desnecessária, associada aos efeitos colaterais da medicação (Horta et al., 2013).

No presente relato, o elevado escore de Cox-2 permitiu prever resposta favorável aos inibidores seletivos de Cox-2, como o firocoxibe. Além disso, existe sinergismo desse medicamento ao tratamento metronômico, devido a inibição de prostaglandinas, com consequente redução de fatores pró-angiogênicos (Horta et al., 2013; Knudsen et al., 2013).

O prognóstico do carcinoma de saco anal está relacionado ao estadiamento do paciente e tamanho tumoral. Metástases distantes representam um fator prognóstico desfavorável (Polton e Brearley, 2007). Vale ressaltar que, neste caso, o elevado número de células em proliferação (40%), também se relaciona a um prognóstico desfavorável.

Em estudo, a média de sobrevida de cães com metástase foi de seis meses, enquanto em cães com doença em estadiamento inicial, a média foi de 11,5 meses (Bennett et al., 2002). No caso descrito, a sobrevida de 730 dias (24 meses) é superior a média descrita na literatura. Embora não existam outros estudos com quimioterapia metronômica no carcinoma de saco anal, essa parece ser uma opção viável e eficaz em pacientes com metástases inoperáveis.

O tratamento proposto com associação de cirurgia, quimioterapia convencional e quimioterapia metronômica proporcionou à paciente tempo de sobrevida longo, com doença controlada sem sintomatologia clínica e boa qualidade de vida, sendo este o grande objetivo da oncologia veterinária.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BENNETT, P.F.; DENICOLA, D.B.; BONNEY P. et al. Canine anal sac adenocarcinomas: clinical presentation and response to therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 16, p. 100-104, 2002.

BERROCAL, A.; VOS, J.H.; VAN DEN INGH, T.S. et al. Canine perineal tumours. *J Vet Med Se*, v. 36, p. 739-749, 1989.

BLEY, C.R.; STANKEOVA, S.; SUMOVA, A. et al. Metastases of perianal gland carcinoma in a dog: palliative tumour therapy. *Schweizer Arch für Tierheilkunde*, v. 145, p. 89-94, 2003.

BRISSON, B.A.; WHITESIDE, D.P.; HOLMBERG, D.L. Metastatic anal sac adenocarcinoma in a dog presenting for acute paralysis. *Canadian Veterinary Journal*, v. 45, p. 678-681, 2004.

CAMPOS, L.C.; LAVALLE, G. E.; CARNEIRO, R.A. et al. Carboplatina e inibidor de Cox-2 no tratamento do carcinoma inflamatório de mama em cadela

- relato de caso. *Clínica Veterinária* (São Paulo), v. 16, p. 72-76, 2011.

GOLDSCHMIDT, M.H.; ZOLTOWSKI, C. Anal sac gland adenocarcinoma in the dog: 14 cases. *Journal of Small Animal Practice* v. 22, p. 119-128, 1981.

HORTA, R.S.; LAVALLE, G.E.; CAMPOS, C.B. Terapias de alvo-molecular. *Cadernos Técnicos de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 70, p. 75-86, 2013.

KERBEL, R.S.; KAMEN, B.A. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nature Reviews*, v. 4, p. 423-436, 2004.

KNUDSEN, C. S.; WILLIAMS, A.; BREARLEY, M. J.; DEMETRIOU, J.L. COX-2 expression in canine anal sac adenocarcinomas and in non-neoplastic canine anal sacs. *The Veterinary Journal, Cambridge*, v. 197, p. 782-787, 2013.

KÖNIG, H.E.; LIEBICH, H. Anatomia dos Animais Domésticos. Capítulo 13 –

Mecanismo de defesa e órgãos linfáticos.
São Paulo: Artmed, 2004. V.2, 399p.

LAVALLE, G.E.; BERTAGNOLLI, A.C.;
TAVARES, W.L.F.; CASSALI, G.D. Cox-2
Expression in Canine Mammary
Carcinomas: Correlation with Angiogenesis
and Overall Survival. *Veterinary Pathology*,
v.6, p.1275-1280, 2009.

MURAMOTO, C.; STERMAN, F.A.;
HAGEN, S.C.F. et al. Avaliação
ultrassonográfica de linfonodos na pesquisa
de metástases de neoplasia mamária em
cadelas. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.
31(11), p. 1006-1013, 2011.

MUTSAERS, A.J. Metronomic
Chemotherapy. *Topics in Companion
Animal Medicine*, Toronto, v. 24, p. 137-
143, agosto, 2009.

MUTSAERS, A.J. Antiangiogenic and
metronomic therapy. In: WITHROW, S.J.;
VAIL, D.M.; PAGE, R.L. Withrow &
MacEwen's *Small Animal Clinical
Oncology*, 5th ed. 2013, p. 229 - 237, cap.
14, section C.

NORTH, S.; BANKS, T. Introduction to
Small Animal Oncology. 1º ed. Elsevier,
2009. 298p.

POLTON, G.A.; BREARLEY, M.J. Clinical
stage, therapy, and prognosis in canine anal
sac gland carcinoma. *Journal of Veterinary
Internal Medicine*, v. 21, p. 274–280, 2007.

ROSS, J.T.; SCAVELLI, T.D.;
MATTHIESEN, E.T. et al. Adenocarcinoma
of the apocrine glands of the anal sac in
dogs: a review of 32 cases. *Journal of the
American Animal Hospital Association*, v.
27, p. 349–355, 1991.

ROZADOS, V.R.; SA'NCHEZ, A.M.;
GERVASONI, S.I. et al. Metronomic
therapy with cyclophosphamide induces rat
lymphoma and sarcoma regression, and is
devoid of toxicity. *Annals of Oncology*,
Rosario, v. 15, p. 1543–1550, 2004.

SCHMIDT, B.R.; GLICKMAN, N.W.;
DENICOLA, D.B. et al. Evaluation of
piroxicam for the treatment of oral

squamous cell carcinoma in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 218, p. 1783-1786, 2001.

TRIPP, C.D.; FIDEL, J.; ANDERSON, C.L. et al. Tolerability of Metronomic Administration of Lomustin in Dogs with Cancer. *Journal Veterinary Internal Medicine*, v. 25, p. 278-284, 2011.

TUREK, M.M.; FORREST, L.J.; ADAMS, W.M. et al. Postoperative radiotherapy and mitoxantrone for anal sac adenocarcinoma in the dog: 15 cases (1991–2001). *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 1, p. 94–104, 2003.

WILLIAMS, L.E.; GLIATTO, J.M.; DODGE, R.K. et al. Veterinary Cooperative Oncology Group: Carcinoma of the apocrine glands of the anal sac in dogs: 113 cases (1985–1995). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 223, p. 825–831, 2003.

| Teste | Resultado | | | | | | | | | | | | | | | Valores de referência |
|--------------------------------------|--|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|--|------------------------|---------------------|---|---------------------------------|---|--|--|--|-----------------------|
| Semana | 1 (Gencit abina + Carbop latina) | 2 (Gencit abina) | 3 (Desca nso) | 4 (Gencit abina + Carbop latina) | 5 (Gencit abina) | 6 (Desca nso) | 7 (Gencit abina + Carbop latina) | 8 (Gencit abina) | 9 (Desca nso) | 10 (Gencit abina + Carbop latina) | 11 (Sessão cancela da) | 9 meses após o início da metro nômica | 11 meses após início da metro nômica | 13 meses após início da metronômica | 20 meses após início da metronômica | |
| ERITOGRAMA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Volume Globular (%) | 51 | 40 | 41 | 46 | 44 | 40 | 42 | 38 | 33 | 44 | 37 | 39,9 | 37 | 40 | 43 | 37-55 |
| Hemoglobina (g/dL) | 17,6 | 15,5 | 13,8 | 16,8 | 14,8 | 13 | 12,95 | 12,67 | - | 11,6 | 10,6 | 14,3 | 12,5 | 13,8 | 14,5 | 12-18 |
| Hemácias (x10 ⁹ céls/μL) | 7,22 | 5,8 | 5,8 | 6,7 | 6,15 | 5,53 | 5,83 | 5,65 | 4,84 | 5,8 | 4,7 | 5310 | 4,9 | 5,6 | 5,55 | 5,5-8,5 |
| VCM (fL) | 71 | 68 | 71 | 70 | 71 | 72,46 | 72 | 5,65 | 68,2 | 75,86 | 79 | 75,1 | 75,51 | 70,9 | 77,8 | 60-77 |
| CHCM (g/dL) | 34,4 | 38 | 33 | 36 | 34 | 32,5 | 30,83 | 68 | - | 28,63 | 28,7 | 35,8 | 33,78 | 34,5 | 33,72 | 32-36 |
| HCM (g/dL) | 24,4 | 26 | 23 | 25,1 | 24,1 | 23,6 | 22,21 | 33,34 | - | 21,72 | 22,7 | 26,9 | 25,51 | - | 26,13 | 19,5-24,5 |
| RDW (%) | 14 | 16 | 16 | 16,2 | 16,4 | 15,7 | 16,7 | 22,42 | 16,9 | - | 17,5 | - | 12 | 12,5 | 12,2 | 12-15 |
| LEUCOGRAMA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Leucócitos totais (céls/μL) | 10400 | 4150 | 2040 | 4800 | 3750 | 1920 | 5460 | 5050 | 3060 | 7750 | 3700 | 8300 | 14700 | 6870 | 3590 | 6000-17000 |
| Mielócitos (céls/μL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | 0 |
| Metamielócitos (céls/μL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 101 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | 0 |
| Bastonetes (céls/μL) | | | | | | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 147 | - | - | 0-300 |
| Segmentados (céls/μL) | 7384 | 2905 | 979 | 960 | 2025 | 461 | 2512 | 3434 | 1958 | 6200 | 2331 | 6225 | 13965 | - | 2872 | 3000-11500 |
| Eosinófilos (céls/μL) | 936 | 332 | 81 | 48 | 75 | 269 | 0 | 101 | 122 | 0 | 296 | 166 | - | - | 359 | 100-1250 |
| Basófilos (céls/μL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | - | Raros |
| Linfócitos (céls/μL) | 1664 | 830 | 979 | 3408 | 900 | 1152 | 1966 | 1313 | 857 | 1085 | 925 | 1660 | 441 | - | 215 | 1000-4800 |
| Monócitos (céls/μL) | 416 | 83 | 0 | 384 | 0 | 38 | 874 | 101 | 122 | 485 | 184 | 249 | 147 | - | 143 | 150-1350 |
| PLAQUETOGRAMA | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Plaquetas (x10 ³ céls/μL) | 397 | 221 | 50 | 390 | 288 | 36 | 515 | 271 | 168 | 500 | 200 | 96 | 176 | 272 | 224 | 175-500 |

