

Uso da ^{99m}Tc-Timina na identificação de metástases de tumor venéreo transmissível canino com apresentação cutânea¹

Paulo S.M. Castelo-Branco ^{2,4*}, Sergio A. Lopes de Souza⁴, Flávia P.P. Lobo Lopes⁴, Verônica Castro³, Priscila Sena³, João Batista Pereira⁴, Lea M. Barbosa da Fonseca⁴ e Bianca Gutfilen⁴

ABSTRACT.- Castelo-Branco P.S.M., Souza S.A.L., Lopes F.P.P.L., Castro V., Sena P., Pereira J.B., Fonseca L.M.B. & Gutfilen B. 2008. [The use of ^{99m}Tc-Thymine to identify metastatic disease in dogs presenting the cutaneous form of canine transmissible venereal tumor.] Uso da ^{99m}Tc-Timina na identificação de metástases de tumor venéreo transmissível canino com apresentação cutânea. *Pesquisa Veterinária Brasileira* 28(8):367-370. Universidade Estácio de Sá, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro, RJ 22783-320, Brazil. E-mail: p.castelobranco@ig.com.br

The venereal canine transmissible tumor (VCTT) is described in literature as a rare metastatic tumor. However accurate methods for verification of this affirmative are not available in the veterinary medicine routine. In this study, we evaluated the dissemination from VCTT with cutaneous presentation using the ^{99m}Tc-Thymine scintigraphy. The labelled thymine was uptaken by the three cases of VCTT. ^{99m}Tc-Thymine is a promising imaging technique for non-invasive veterinarian evaluation of tumoral dissemination degree decurrent from the VCTT cases.

INDEX TERMS: Canine, ^{99m}Tc-Thymine, tumor.

RESUMO.- O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é descrito na literatura como raramente metastático. Entretanto, métodos acurados para verificação dessa afirmativa não estão disponíveis na rotina veterinária. Neste trabalho utilizou-se a cintilografia com ^{99m}Tc-Timina para avaliar a disseminação do TVTC com apresentação cutânea. Houve captação da ^{99m}Tc-Timina nos três casos de TVTC estudados. A cintilografia com ^{99m}Tc-Timina é uma técnica não-invasiva e promissora para a avaliação do grau de disseminação tumoral em casos de TVTC. Sugerimos o seu uso na Oncologia Veterinária para localização de TVTC.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: Cão, ^{99m}Tc-Timina, tumor.

INTRODUÇÃO

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é uma neoplasia de células redondas, localizada principalmente na membrana mucosa da genitália externa de cães de ambos os sexos, embora a localização extragenital também exista (Oduye et al.1973, Nielsen et al. 1990, Jubb et al. 1993, Couto & Nelson 1994). É um tumor contagioso cuja ocorrência extragenital já foi relatada nas cavidades oral e nasal; regiões anal e perianal; conjuntiva ocular; pele e tonsilas (Rogers 1998). O TVTC cutâneo em geral é bem circunscrito, exibindo nodulações isoladas ou múltiplas, e quando ulceradas apresentam bordas elevadas e coloração brancacenta, cinza ou rosada, avermelhadas ao centro, friáveis e quase sempre associadas a exsudato purulento.

De acordo com Souza (2006), de 761 casos de tumores cutâneos diagnosticados entre 1963 e 2003 no Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria apenas 0,5%, eram TVTC, indicando uma baixíssima ocorrência deste tipo de tumor com apresentação cutânea. É necessária a escarificação da pele ou mucosa dos órgãos genitais para a transmissão do tumor, já que a deposição de células sobre mucosas intactas não tem sucesso (Nielsen et al. 1990). No entanto, a lo-

¹ Recebido em 22 de setembro de 2007.

Aceito para publicação em 8 de abril de 2008.

² Universidade Estácio de Sá, Estrada Boca do Mato 850, Vargem Pequena, Rio de Janeiro, RJ 22783-320, Brazil. *Autor para correspondência: p.castelobranco@ig.com.br

³ Sociedade União Internacional Protetora dos Animais (SUIPA), Av. Dom Hélder Câmara 1801, Benfica, Rio de Janeiro, RJ 20973-011, Brasil.

⁴ Departamento de Radiologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Av. Brigadeiro Trompovsky s/n, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ 21941-590.

calização extragenital pode aparecer, independente da presença de lesões genitais, por uma autocontaminação de um tumor genital primário que tenha sofrido regressão ou pela implantação de células provenientes de um cão portador (Oduye et al. 1973). A aparência clínica do TVTC genital é característica, podendo o diagnóstico clínico ser sugestivo. Contudo, no TVTC extragenital deve-se realizar a cito e/ou histopatologia, para diagnóstico definitivo (Oduye et al. 1973). Yang (1987) relatou que metástases ocorrem em menos de 5% dos casos, geralmente em animais jovens ou imunocomprometidos, entretanto estudos recentes relatam metástases em um número maior de pacientes, indicando como principais sítios os linfonodos inguinais, ilíacos, fígado, baço, cérebro, glândula pituitária, pulmão, trato urinário, musculatura esquelética, pleura, mesentério e globo ocular (Sousa et al. 2000, Das & Das 2000, Canal et al. 2006).

A Medicina Nuclear é a especialidade médica que utiliza elementos radioativos com finalidade diagnóstica e terapêutica. Para estudos diagnósticos é desejável que a energia da radiação esteja em uma faixa adequada para os sistemas de detecção e que o radionuclídeo apresente um rápido decaimento para forma não radioativa. O tecnécio-99m (^{99m}Tc) é bastante utilizado por apresentar tais características. As doses administradas são medidas em função do número de eventos radioativos por segundo, sendo expresso em unidades Becquerel ($1 \text{ Bq} = 1$ desintegração por segundo) ou Curie ($1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$).

Enquanto os métodos radiológicos convencionais, como radiografia, tomografia computadorizada, ultra-sonografia e ressonância magnética são usados para determinar a presença de tumores através de suas propriedades físicas, seu tamanho, forma, posição e efeito sobre os órgãos adjacentes, as técnicas em Medicina Nuclear foram desenvolvidas para detecção de tumores baseada na proposição de que as células tumorais diferem de forma sutil das células normais em relação à fisiologia das mesmas. A concentração do radiofármaco que é observada através da cintilografia em uma estrutura reflete não só a morfologia da mesma como também sua função.

As principais indicações do método são a localização de processos tumorais e a avaliação de atividade tumoral em órgãos sem alterações anatômicas ou com alterações sequelares, entretanto a Medicina Nuclear é usada em estudos anatomocirúrgicos para determinação de segmentos anatômicos (Foz Filho 2001), avaliação da função renal em cães (Groman et al. 2004), avaliação da perfusão pulmonar em cães (Rodrigues 2004), mensuração da taxa de transporte de alimentos através do esôfago (Tilley & Smith 2003), Cintilografia miocárdica (Santa'Ana et al. 2003), implantes lobares em cães (Nagao & Cataneo 2005), além de diversas outras aplicações.

Já foi demonstrado que células tumorais são permeáveis a baixos níveis de nucleotídeos exógenos. Baseados nesse princípio, Gutfilen et al. (2001) desenvolveram a marcação de um precursor de nucleotídeos, a base nitrogenada timina, com ^{99m}Tc e utilizaram a técnica com

sucesso para a avaliação de lesões mamárias malignas (Gutfilen 1998, Gutfilen & Fonseca 2001, Gutfilen et al. 2001). Nosso grupo de pesquisa demonstrou recentemente, com sucesso, a permeabilidade da ^{99m}Tc -timina em cão acometido por mesotelioma (Castelo-Branco et al. 2006). Esta é a primeira vez na literatura em que se demonstra através da Medicina Nuclear a captação de ^{99m}Tc -Timina em TVTC.

A distribuição e grau de concentração do elemento radioativo nos diversos órgãos são avaliados por meio de imagens obtidas nas câmaras de cintilação. Em condições fisiológicas normais, a ^{99m}Tc -Timina é captada pelo fígado e baço e é excretada pelos rins. Na Figura 1 podemos observar a biodistribuição normal da ^{99m}Tc -Timina em Cão saudável (controle).

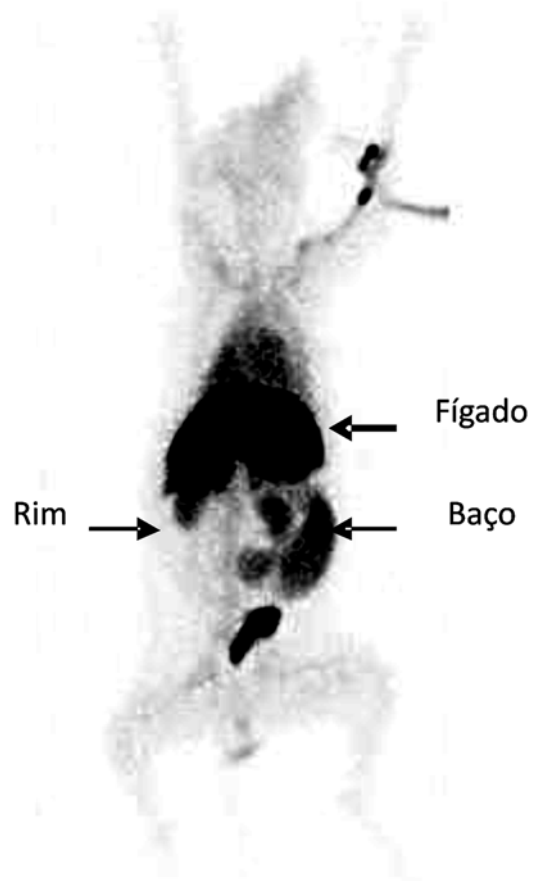


Fig.1. Imagem ventral de corpo inteiro de Cão saudável (controle) demonstrando a biodistribuição normal da ^{99m}Tc -Timina em fígado e baço e sua eliminação por via renal.

O objetivo deste trabalho é avaliar se há captação da ^{99m}Tc -timina no TVTC com apresentação cutânea, auxiliando assim, no diagnóstico e terapia dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Três cães, dois machos e uma fêmea, oriundos da Sociedade União Internacional de Proteção Animal (SUIPA), apresentando

tumores cutâneos, com diagnóstico histopatológico de tumor venéreo transmissível canino (TVTC), foram encaminhados ao Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, para realização de cintilografia com ^{99m}Tc-timina: Cão 1, macho sem raça definida (SRD), adulto, apresentando tumor adjacente à 2^a, 3^a, 4^a, 5^a e 6^a costelas esquerdas, claudicação em membro correspondente ao lado do tumor e emagrecimento acentuado; Cão 2, macho, SRD, adulto, apresentando tumor ulcerado em extremidade distal do membro torácico esquerdo, claudicação em membro ipsilateral ao tumor e o Cão 3, fêmea, adulta, Boxer, apresentando tumor em nível de articulação escapulo-umeral direita e emagrecimento acentuado. Foi realizada sedação prévia aos exames em todos os animais com ketamina 10% na dosagem de 15mg/kg IM, associada a xilazina 2%, na dosagem de 2mg/kg IM. A marcação da timina foi realizada conforme descrito previamente (Gutfilen 1998, Gutfilen & Fonseca 2001, Gutfilen et al. 2001), com ^{99m}Tc recém eluído de gerador ⁹⁹Mo/^{99m}Tc. A pureza radioquímica foi testada antes da administração nos pacientes através de cromatografias ascendentes em papel Whatman no.1 e foi sempre acima de 90%. Para o estudo da localização do tumor e rastreamento de corpo inteiro, foi realizada injeção intravenosa em bolus de ^{99m}Tc-Timina (cerca de 185 MBq (5mCi)) na veia cefálica do membro contralateral ao local da suspeita do tumor. Os pacientes foram colocados em decúbito dorsal na maca da câmara de cintilação General Electric modelo Millennium, Milwaukee, Minnesota, EUA, com um colimador de alta resolução e baixa energia e estação de processamento Entegra. Imagens planares de corpo inteiro, ventral, dorsal (5 minutos de aquisição cada), em matriz 64x64, e cortes tomográficos (SPECT) de 9mm cada (10 minutos de aquisição), foram adquiridos 20 minutos após a administração do radiofármaco.

RESULTADOS

Houve captação de ^{99m}Tc-Timina nos três casos de TVT (Fig.2-4). A timina marcada também foi captada por linfo-

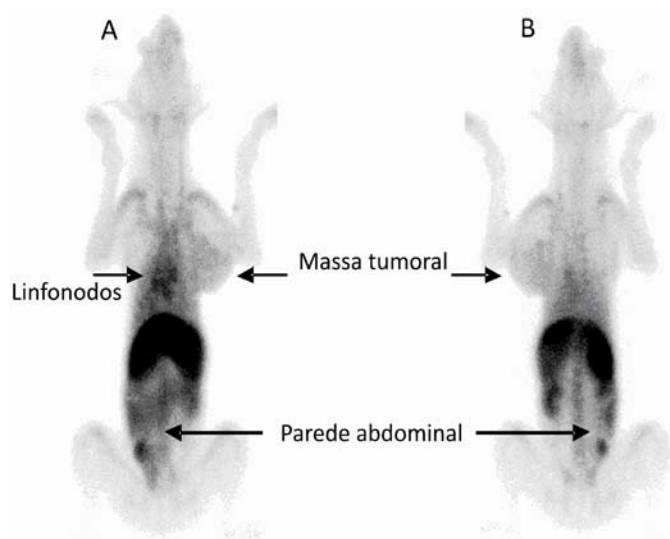


Fig.2. Imagem ventral (A) e dorsal de corpo inteiro demonstrando captação da ^{99m}Tc-Timina em topografia das costelas em antímero esquerdo, linfonodos mediastínicos e parede abdominal direita.

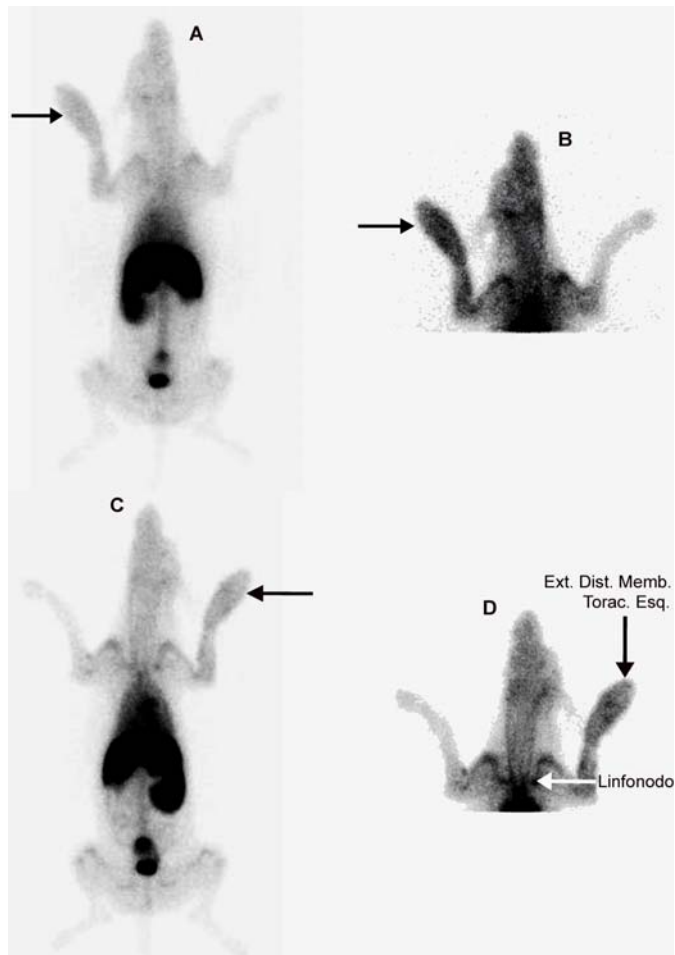


Fig.3. (A) Imagens dorsais de corpo inteiro e (B) cabeça e tórax demonstrando captação da ^{99m}Tc-Timina em extremidade distal do membro torácico esquerdo. (C) Imagens ventrais de corpo inteiro e (D) cabeça e tórax demonstrando captação em extremidade distal do membro torácico esquerdo (seta) e linfonodo axilar esquerdo.

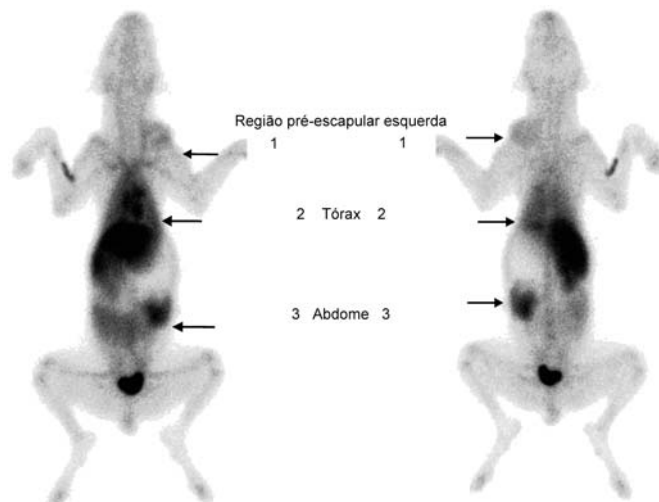


Fig.4. Imagem ventral (A) e dorsal (B) de corpo inteiro mostrando captação da ^{99m}Tc-Timina em região pré-escapular esquerda, tórax e abdômen

nodos axilares, indicando a presença de possíveis massas metastáticas.

Não foram realizados exames citopatológicos ou histopatológicos das áreas hipercaptantes, por questões inerentes a instituição responsável pelos animais.

DISCUSSÃO

De acordo com Yang (1987), existe uma baixíssima incidência de metástases em casos de TVTC, entretanto convém salientar que métodos mais sofisticados de pesquisa de metástases não estão disponíveis atualmente em Medicina Veterinária, sendo muitas vezes aplicados para esse fim a radiografia convencional ou a necropsia. Apesar da atividade neoplásica estar presente, imagens radiográficas só demonstram alterações após vários meses do início da doença.

No que diz respeito à necropsia, apesar de sua importância na inspeção direta de vísceras e cavidades para elucidar dúvidas sobre a extensão de tumores, sua realização em nada colabora para a instituição da terapêutica individual, face suas características técnicas, sendo, entretanto bastante útil em algumas doenças quando se trata de agrupamento de animais, onde com base nos resultados necroscópicos podem-se instituir medidas preventivas e ou terapêuticas para a coletividade.

A vantagem da cintilografia é sua baixa dose de radiação, considerando que se trata de um estudo de corpo inteiro capaz de detectar precocemente lesões de diversos tipos de tumores (Freeman 1986, Early & Sodee 1995). Como os demais exames radiológicos, a cintilografia não é capaz de determinar se é uma neoplasia maligna ou outro tipo de tumoração, cabendo essa definição aos exames citológicos ou histopatológicos. Apesar disso, áreas hipercaptantes distantes do foco primário do tumor geralmente determinam um prognóstico reservado, pois são indicativas de metástases.

A cintilografia com ^{99m}Tc -Timina é um método não-invasivo, indolor e seguro, podendo constituir-se em uma técnica capaz de ser utilizada para avaliação e estadiamento de processos tumorais em Medicina Veterinária.

CONCLUSÃO

A ^{99m}Tc -Timina é um radiofármaco que pode ser utilizado para localização de tumores em cães acometidos pela forma cutânea do TVTC. Embora não tenham sido feitos exames histopatológicos das áreas hipercaptantes distantes do sítio principal, sugerimos que essas imagens sejam de lesões metastáticas.

REFERÊNCIAS

Canal I.H., Dagli M.L.Z., Torres L.N., Piveta L.C., Canal R.B. 2006. TVT Nasal-Tumor Venéreo Transmissível: um caso clínico; <http://>

www.veterinaria.org/revistas/redevet/n020205.html. Acesso em 19.11.2006.

Castelo-Branco P.S.M., Motta-Silva D., Tancredi M.G.F., Nazério G.C.S., Gutfilen B., Fonseca L. M.B. 2006. Uso da cintilografia com ^{99m}Tc -Timina na avaliação de mesotelioma em cão: relato de caso. *Revta Univ. Rural, Sér. Ci. Vida*, 26(Supl.):391-392.

Couto C.G. & Nelson R.W. 1994. *Fundamentos de Medicina Interna de Pequenos Animais*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 737p.

Das U. & Das A.K. 2000. Review of canine transmissible venereal sarcoma. *Vet. Res. Comm., Netherlands*, 24(8):545-556.

Early P. & Sodee B. 1995. *Principles and Practice of Nuclear Medicine*. Mosby Inc., St Louis, Missouri.

Foz Filho P.P.R. 2001. Segmentos anatómicos-cirúrgicos do baco do equino (*Equus caballus*, Linnaeus 1758). Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, São Paulo. 77p.

Freeman L.M. 1986. *Freeman and Johnson's Clinical Radionuclide Imaging*. Grune and Stratton Inc., Orlando, Florida. 1528p.

Groman R.P., Bahr A., Berridge B.R. & Lees G.E. 2004. Effects of serial ultrasound-guided renal biopsies on kidneys of healthy adolescent dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 45(1):62-69.

Gutfilen B. 1998. Avaliação de lesões mamárias com ^{99m}Tc -Timina. Tese de Doutorado, Departamento de Radiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Gutfilen B. & Fonseca L.M.B. 2001. Comparison of Tc-99m THY and Tc-99m MIBI scans for diagnosis of breast lesions. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 20(3):385-391.

Gutfilen B., Rodrigues E., Soraggi R. & Fonseca L.M.B. 2001. Preliminary observation of ^{99m}Tc -thymine imaging in breast neoplasms. *Nucl. Med. Commun.* 22:1133-1137.

Jubb K.V.R., Kennedy P.C. & Palmer N. 1993. *Pathology of Domestic Animals*. Academic Press, New York. 453p.

Nagao R.K. & Cataneo A.J.M. 2005. Implante lobar autólogo pós pneumonectomia: modelo experimental em cães. *Acta Cirur. Bras.* 20(4):311-316.

Nielsen S.W., Kennedy P.C. & Moulton J.E. 1990. *Tumors in Domestic Animals*. University of California Press, Berkeley. 502p.

Oduye O.O., Ikede B.O. & Esuruoso G.O. 1973. Metastatic transmissible venereal tumour in dogs. *J. Small Anim. Pract.* 14:625-637.

Rogers K.S., Walker M.A. & Dillon H.B. 1998. Transmissible venereal tumor: a retrospective study of 29 cases. *J. Am. Anim. Hospital Assoc.* 34(6):463-470.

Rodrigues G.S. 2004. Avaliação da técnica de cintilografia da perfusão pulmonar em cães. Dissertação de Mestrado, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, USP, São Paulo.

Sant'Anna R.T., Kalil R.A.K. & Moreno P. 2003. Terapia gênica com VEGF 165 para angiogênese no infarto agudo do miocárdio experimental. *Revta Bras. Cirur. Cardiovasc.* 18(2):142-147.

Sousa J., Saito V., Nardi A.B., Rodaski S., Guérios S.D. & Bacila M. 2000. Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Arch. Vet. Sci., Curitiba*, 5:41-48.

Souza T.M., Figuera R.A., Irigoyen L.F., Barros C.S.L. 2006. Estudo retrospectivo de 761 tumores cutâneos em cães. *Ciência Rural*, 36(2):555-560.

Tilley L.P. & Smith F.W.K. 2003. *Consulta Veterinária em 5 Minutos*. 2ª ed. Manole, Barueri, p.942-43.

Yang T.J. 1987. Metastatic transmissible venereal sarcoma in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 190(5):555-556.