

SESSÃO ESPECIAL

Revisão de Literatura | CLÍNICA DE PEQUENOS ANIMAIS

Revista

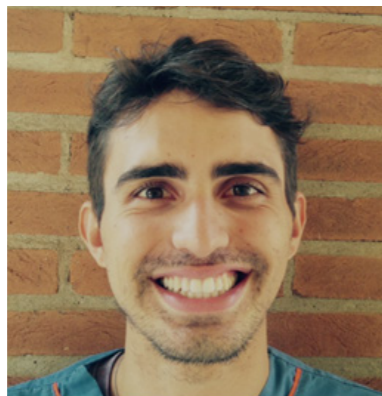
INVESTIGAÇÃO

veterinária

ELETROQUIMIOTERAPIA – UMA NOVA MODALIDADE PARA O TRATAMENTO DE NEOPLASIAS EM CÃES E GATOS

Electrochemotherapy – a new modality for the treatment of neoplasms in dogs and cats

Denner S. dos Anjos^{1*},
Carlos H. M. Brunner²,
Sabryna G. Calazans¹.



¹Hospital Veterinário, Universidade de Franca (UNIFRAN) - Franca- SP. Autor para correspondência: Pós-Graduação em Ciência Animal, Hospital Veterinário, Universidade de Franca (UNIFRAN). Av. Armando Salles de Oliveira, 201, Jd. Universitário, Franca- SP, CEP 14404-600, e-mail: dennerbiovet@hotmail.com.

²Prof. Dr. Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo, SP.

RESUMO

A eletroquimioterapia (EQT) é um tratamento que associa a administração sistêmica ou local de fármacos antineoplásicos com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes com amplitude, duração e ondas específicas. Tem-se destacado na medicina veterinária devido à sua eficácia, facilidade de aplicação, baixa toxicidade e baixo custo, tornando-se, para alguns tipos de neoplasias, a primeira linha de tratamento em cães e gatos. Esta revisão buscou abordar os mecanismos de ação, as indicações e os resultados obtidos pela EQT, focando as espécies canina e felina.

Palavras-chave: Bleomicina, câncer, eletroporação, pulsos elétricos.

ABSTRACT

The electrochemotherapy (ECT) is an associated treatment that combines the systemic or local administration of anticancer drugs by the application of trains of permeabilizing biphasic pulses with specific amplitude, duration and waves. It has been gaining popularity in veterinary medicine because of its efficacy, ease of application, low toxicity, and low cost, making it, for some types of tumors, the first line of treatment in dogs and cats. Therefore, this review sought to address aspects of the mechanism of action; indications and results obtained with ECT, focusing on the canine and feline species.

Keywords: Bleomycin, cancer, electroporation, electric pulses.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia tem sido cada vez mais utilizada no tratamento de cães e gatos com diferentes tipos de tumores malignos (SPUGNINI et al. 2011). Porém, o efeito antitumoral depende da permanência do fármaco em concentrações terapêuticas adequadas no interior de uma neoplasia (AU et al. 2001; AU et al. 2002; JANG et al. 2003). Dentro deste contexto, a eficácia do quimioterápico pode estar relacionada a vários fatores como o espaço intersticial, evasão dos fármacos por capilares, transporte do fármaco para os tecidos pela circulação sanguínea (mecanismo dependente de proteínas plasmáticas de ligação) e heterogeneidade tecidual (AU et al. 2001; AU et al. 2002; JANG et al. 2003; DE SOUZA et al. 2010; SPUGNINI et al. 2011).

Os quimioterápicos são, em sua maioria, hidrofílicos, sendo administrados em infusão; por outro lado, eles são fortemente lipofóbicos e penetram nas células com dificuldade (SPUGNINI et al. 2012). Portanto, muitas vezes, apenas uma pequena fração da dose terapêutica alcança seu alvo e doses insuficientes alcançam o sítio tumoral. Nestes casos, o fármaco pode ser incapaz de promover uma terapia efetiva ao mesmo tempo em que causa toxicidade ao tecido saudável (AU et al. 2001; AU et al. 2002; JANG et al. 2003; De Souza et al. 2010). Dentro deste contexto, diferentes estratégias vêm sendo desenvolvidas para sobrepor esse fenômeno e aprimorar o direcionamento dos fármacos (DIZON e KEMENY, 2002; WITHROW et al. 2004; LIU et al. 2007; OLSON et al. 2008; VASSILEVA et al. 2008).

A eletroquimioterapia (EQT) é capaz de promover retenção do quimioterápico em seu sítio-alvo e redução da exposição sistêmica ao fármaco, minimizando sua toxicidade e maximizando sua eficácia (SPUGNINI e PORRELLO, 2003). Essa modalidade de tratamento consiste na combinação de pulsos elétricos permeabilizantes com a administração local ou

sistêmica de quimioterápicos antineoplásicos (SPUGNINI et al. 2008; SPUGNINI et al. 2009). Nos últimos anos, muitos animais de companhia com tumores espontâneos têm sido tratados com EQT apresentando alta taxa de resposta e efeito duradouro (SPUGNINI et al. 2006; SPUGNINI et al. 2007; SPUGNINI et al. 2007; SPUGNINI et al. 2011).

Desta forma, o objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre eletroquimioterapia, abordando aspectos de seu mecanismo de ação, indicações e resultados obtidos, focando as espécies canina e felina.

MECANISMO DE AÇÃO:

A EQT é baseada no princípio da eletroporação, a qual ocorre quando campos elétricos externos induzem uma alta voltagem transmembrana (MIKLAVCIC et al. 2014). O tratamento associa a administração sistêmica ou local de fármacos antineoplásicos com a aplicação de pulsos elétricos permeabilizantes, com amplitude, duração e ondas específicas (SPUGNINI et al. 2012). Os pulsos elétricos devem ser curtos e de alta intensidade nas células, promovendo aumento transitório da permeabilidade na membrana plasmática. Esse mecanismo facilita o consumo de antineoplásicos pelas células, aumentando a citotoxicidade do fármaco (ORLOWSKI et al. 1988; MIR et al. 1991; OKINO et al. 1992; SERSA et al. 1995). Para que a EQT seja bem-sucedida, são necessários geradores de pulsos apropriados, que promovam a eletroporação da membrana celular com êxito e de forma reprodutível. De acordo com Rebersek e Miklavcic (2011), os geradores de ondas quadradas tornaram-se os mais proeminentes proporcionando melhor reprodutibilidade de pulsos e controle de eletroporação. Silveira et al. (2010), realizaram eletroporação com eletrodo composto por oito agulhas de aço, paralelamente

dispostas e equidistantes (0,7cm) com pulsos elétricos com tensão de 1000 V, em onda quadrada unipolar com duração de 100 μ s, totalizando-se oito ciclos, e observaram remissão de neoplasias em cães como melanoma melânico, melanoma amelânico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma hepatóide, adenoma hepatóide, adenocarcinoma sebáceo, melanocitoma, carcinoma de células basais, epiteloma e adenoma sebáceo.

Os fármacos mais frequentemente utilizados em EQT são a bleomicina (BLM) e a cisplatina (CDDP), tanto na espécie humana, quanto em medicina veterinária. Ambos os fármacos têm o DNA como alvo e apresentam baixa capacidade em atravessar a membrana celular (ESCOFFRE e ROLS, 2012). O feixe de oito pulsos de 100 μ s é o método mais comumente utilizado na EQT. Ao se aplicar o pulso elétrico, a eficácia do quimioterápico antineoplásico é expressivamente potencializada, principalmente quando utilizada a BLM ou a CDDP (SERSA et al. 1998), ao passo que, para os fármacos carboplatina, vincristina, vimblastina, paclitaxel, dactinomicina, doxorubicina, mitomicina C, citarabina, metotrexato, gencitabina e melfalano, esta potencialização é baixa ou insignificante (ORLOWSKI et al. 1988; GEHL et al. 1998; JAROSZESKI et al. 2000). Atualmente, a BLM é o fármaco predominantemente utilizado em EQT, devido sua maior potencialização e citotoxicidade (MIKLAVCIC et al. 2014).

A membrana celular pode permanecer permeável para as macromoléculas minutos após a cessação do pulso elétrico (SERSA et al. 1995; PAKHOMOV et al. 2007; PUCIHAR et al. 2008). Alguns pesquisadores sugerem que a administração intravenosa de BLM representa a via de eleição para tumores volumosos e/ou ulcerados, já que a concentração do agente

antineoplásico é limitada, quando o mesmo é aplicado localmente (GOTHELF et al. 2003; MIR et al. 1998; HELLER et al. 1998). De acordo com SPUGNINI et al. (2012), o emprego de EQT em animais de companhia requer anestesia intravenosa seguida da administração do agente antineoplásico sistêmico ou por via intralesional. Neste caso, as sequências de pulsos elétricos são administradas após cinco minutos. Para aplicações intralesionais, pode-se utilizar a concentração de 1,5 UI/mL de bleomicina ou 0,5 mg/mL de cisplatina previamente a aplicação dos pulsos elétricos (SPUGNINI et al. 2006; SPUGNINI et al. 2011).

Inúmeros mecanismos de ação da EQT já foram identificados como (1) aumento da permeabilidade da membrana e acúmulo do medicamento intracelular; (2) efeitos vasculares; e (3) o envolvimento da resposta imune (MIKLAVCIC et al. 2014), descritos a seguir. O primeiro mecanismo de ação é o aumento da permeabilidade da membrana pela exposição das células ao campo elétrico, conseqüentemente aumentando o consumo celular da BLM e CDDP. O aumento da citotoxicidade da BLM e CDDP foi observado in vitro, demonstrado pelo aumento de sua potencialização (MIR et al. 1991; JAROSZESKI et al. 2000; SERSA et al. 1998) e in vivo em diferentes tumores e modelos animais (SERSA et al. 1995; HELLER et al. 1995; JAROSZESKI et al. 1997; PENDAS et al. 1998; HYACINTHE et al. 1999).

A EQT também apresenta dois efeitos vasculares distintos. Além de aumentar o consumo do fármaco nas células estromais, também atua nas células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais. Essa ação induz a morte celular endotelial (apoptose) e conseqüentemente a supressão do fluxo sanguíneo tumoral, causando um efeito de dano vascular (SERSA et al. 2008). Outro efeito é a vasoconstrição, demonstrada nos tumores e confirmada através de microscopia intravital em vasos sanguíneos normais

e tumorais (MARKELC et al. 2013). Esse efeito de bloqueio vascular promove a permanência do fármaco no interior do tumor por tempo prolongado, proporcionando melhor ação do quimioterápico (JARM et al. 2010). Além disso, este fenômeno também impede o influxo do fármaco nos tumores se este for administrado após os pulsos elétricos (MIKLAVCIC et al. 2014).

O envolvimento da resposta imune do organismo também poderá influenciar a eficácia da EQT. Evidentemente, devido à heterogeneidade das células tumorais nas neoplasias em relação a sua disposição, tamanho e distribuição irregular no tumor, nem sempre todas as células são efetivamente eliminadas pela EQT (SERSA et al. 1997). Isso se deve ao fato de algumas células não sofrerem eletroporação e/ou indisponibilidade do fármaco a todas as células neoplásicas (MUFTULER et al. 2006). Entretanto, semelhantemente a outros métodos físicos, como a radioterapia, a fração de células residuais quando suficientemente baixas, podem ser eliminadas pelo sistema imunológico do organismo. Nestes casos, existe a necessidade de um organismo devidamente imunocompetente para a erradicação completa da neoplasia após a EQT, como demonstrado pela pesquisa de Sersa et al. (1997), pela qual a taxa de cura em camundongos imunodeficientes foi significativamente mais baixa em relação aos imunocompetentes. É possível que a taxa de cura esteja relacionada com a liberação de antígenos associados ao tumor pelas células eliminadas após a EQT, que ativam as células do sistema imune no interior da neoplasia. Alguns estudos conduzidos com pacientes humanos, também destacaram o recrutamento de células apresentadoras de antígenos e o aumento de células dendríticas plasmocitóides e dermais em melanomas como um mecanismo de estímulo ao sistema imune induzido pela EQT (GERLINI et al. 2012; GERLINI et al. 2013).

Dada à segurança e aos mínimos efeitos colaterais, a EQT é um tratamento seguro para tumores superficiais (HELLER et al. 1998; MARTY et al. 2006; LARKIN et al. 2007; SERSA et al. 2008b). Nenhum efeito colateral grave foi relatado até o momento (MIKLAVCIC et al., 2014). Alguns efeitos tardios podem ocorrer, como eritema, edema e necrose. Todos esses efeitos costumam ser transitórios, locais e bem tolerados por pacientes humanos (MIKLAVCIC et al. 2014). Apesar da bleomicina ter a capacidade de induzir toxicidade crônica, caracterizada por alterações dermatológicas, estomatite, pneumonite e fibrose pulmonar, estudos realizados em pacientes felinos acometidos por carcinoma de células escamosas tratados com EQT, não demonstraram nenhuma toxicidade sistêmica ou toxicidade relacionada aos pulsos elétricos, reforçando a segurança e eficácia da técnica como terapia complementar em gatos (TOZON et al. 2014; SPUGNINI et al. 2015).

A eficácia promovida pela EQT é variável e remissões significativas podem ser observadas em diferentes tipos tumorais em homens e animais (SPUGNINI et al. 2007; MALI et al. 2013). As diferentes respostas podem ser explicadas por fatores como a variabilidade da sensibilidade ao fármaco nas células (MIR et al. 1998; CEMAZAR et al. 2001; SEDLAR et al. 2012), permeabilidade da membrana celular (SERSA et al. 1994; CEMAZAR et al. 2001; MALI et al. 2013), distribuição do fármaco (que também depende da vascularização do tumor) (JARM et al. 2010) e a imunogenicidade tumoral (SEDLAR et al. 2012).

Apesar do número consistente de estudos sobre este tema, poucas alterações histopatológicas induzidas pela EQT são relatadas (SALOMSKAITE-DAVALGIENE et al. 2002; SPUGNINI et al. 2007).

MIR et al. (1997) observaram extensa necrose induzida pela EQT em gatos com sarcoma de aplicação caracterizado por infiltração difusa de macrófagos, linfócitos e eosinófilos peritumorais. Em um estudo com 127 animais, dentre eles cães e gatos acometidos por tumores como melanoma oral, sarcoma de tecidos moles, mastocitoma e carcinoma de células escamosas, observou-se que, durante a fase inicial da EQT, houve resposta inflamatória aguda com presença de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos, seguida por extensa necrose e apoptose. Já durante a fase final da EQT, (duas semanas após a aplicação), observou-se ausência de resposta inflamatória, com presença de necrose, tecido cicatricial e apoptose das células tumorais residuais. O padrão apoptótico nessa segunda fase pode ser uma consequência não só da EQT, mas também pela imunidade celular mediada, dependente da presença de população mista de linfócitos T e B. Adicionalmente, três casos de sarcoma de aplicação em gatos que não apresentaram controle local com a EQT, recidivaram com um tipo histológico menos agressivo, semelhante a neurofibroma (SPUGNINI et al. 2007). De acordo com o mesmo estudo, altos níveis de necrose e apoptose após EQT apresentaram correlação significativa com o tempo de sobrevivência dos pacientes, assim como demonstrado em carcinoma pulmonar em humanos e carcinoma de células escamosas, melanoma oral e sarcoma em animais, sendo considerado um fator prognóstico importante (GROEGER et al. 2004; SPUGNINI et al. 2007).

INDICAÇÕES:

Baseado no mecanismo de ação da EQT, a atividade antitumoral deve ser observada em todas as neoplasias, independentemente de sua origem histológica, mas sua eficácia parece variar, dependendo do tipo tumoral (CEMAZAR et al. 2001). A EQT parece

promissora particularmente no controle de melanoma oral, tanto como terapia única quanto em associação com a cirurgia citorrredutora em cães (SPUGNINI et al. 2006). Atualmente, o uso da EQT na espécie humana está sendo voltada ao tratamento de neoplasias cutâneas incluindo o tratamento paliativo de metástase cutânea de tumores mamários (BENEVENTO et al. 2012; MALI et al. 2013; CABULA et al. 2015) e de controle de recidiva local e metástase cutânea em região de pescoço por carcinoma papilar de tireoide (GRAU et al. 2015). Contudo, estudos recentes também indicam um futuro promissor na utilização da EQT para o tratamento de metástase hepática colorretal (MALI et al. 2015) e de metástase espinhal de melanoma (GASBARRINI et al. 2015), bem como na eletroporação irreversível de adenocarcinoma pancreático (TRUEBA-ARGUIÑARENA et al. 2015).

Em medicina veterinária, a eletroquimioterapia (com aparelhagem específica) tem se destacado principalmente devido à sua eficácia, facilidade de aplicação, baixa toxicidade e custo relativo, tornando-se, para alguns tipos de neoplasias, a primeira linha de tratamento em cães e gatos* (SPUGNINI et al. 2012; SPUGNINI e BALDI, 2014). O primeiro estudo in vivo envolvendo a utilização da EQT foi como um protocolo de resgate num gato com recidiva de sarcoma de tecidos moles após terapia de radiação e ressecção cirúrgica (MIR et al. 1997). Neste modelo, gatos foram aleatoriamente selecionados para receber bleomicina como agente único ou associado com implante de células secretoras de IL-2, seguidas pela aplicação de oito pulsos em onda quadrada. Os autores obtiveram apenas uma resposta mensurável, porém observaram um aumento da sobrevivência dos gatos que receberam EQT comparados ao grupo controle.

Inúmeros estudos têm sido realizados, avaliando o emprego da EQT em diferentes tipos histológicos, assim como a sua utilização

como terapia adjuvante ou neoadjuvante em cães e gatos com neoplasias em estágio avançado (SPUGNINI et al. 2007; SILVEIRA et al. 2010; TOZON et al. 2010; SPUGNINI et al. 2011; SPUGNINI et al. 2011; SPUGNINI et al. 2012; SPUGNINI et al. 2015; SPUGNINI et al. 2016).

O emprego da EQT pode ser limitado em casos de tumores constituídos por tecidos fibrosos, o que dificulta a penetração dos eletrodos com as agulhas, prejudicando a passagem do pulso elétrico (CAMPANA et al. 2009). Porém, Campana et al. (2012) e Testori et al. (2012) relataram que a EQT é contraindicada em pacientes humanos com insuficiência cardíaca, renal, pulmonar ou hepática, epilepsia, metástase cerebral. Porém, em medicina veterinária, não há informações descritas sobre contraindicações do uso desta técnica.

TUMORES PERIANAIS

Tozon et al. (2005), estudaram a possibilidade de utilizar a EQT com cisplatina intratumoral ($1\text{mg}/\text{cm}^3$) ou bleomicina ($3\text{mg}/\text{cm}^3$) para o tratamento de tumores perianais (adenomas ou adenocarcinomas) e verificaram uma taxa de resposta de 82% (41% remissão completa). Em 2007, Spugnini et al. em estudo de coorte com cães acometidos por neoplasias perianais (oito adenomas e quatro carcinomas de glândula perianal), utilizaram bleomicina intralesional, obtendo-se resposta de 91% (83% remissão completa). Sendo assim, a abordagem terapêutica às neoplasias perianais agressivas deve envolver a ressecção cirúrgica associada com a aplicação da EQT (SPUGNINI et al. 2008). Outro estudo realizado em cães, ao avaliar 26 adenocarcinomas perianais e 40 neoplasias benignas (adenoma e epiteloma), observaram resposta em 94% com 87,9% de remissão completa (TOZON et al. 2010). Neste estudo, tumores $<3\text{cm}^2$ obtiveram

melhor resposta ao tratamento quando comparado aos tumores maiores. De maneira geral, a EQT deve ser considerada no tratamento de neoplasias perianais, uma vez que permite o controle tumoral local, preservando a integridade funcional e anatômica do ânus (SPUGNINI et al. 2012), como pode ser observado na Figura 1.

MELONOMA

Em geral, os melanomas apresentam crescimento rápido e são quimiorresistentes (SOEGAS e LOWE, 2003). Um estudo utilizando EQT com bleomicina intralesional em melanomas de cavidade oral de cães, promoveu alta taxa de resposta, com 70% de controle local. Neste estudo, quatro cães apresentaram remissão a longo prazo, entretanto, esses animais apresentaram lesões semelhantes a vitiligo na mucosa oral no sítio tumoral, sugerindo o recrutamento do sistema imune após a morte por apoptose induzida pela EQT (SPUGNINI et al. 2006). Por outro lado, a EQT com cisplatina possibilitou tratamento paliativo em um cão com melanoma anal inoperável com metástase em linfonodo sublombar, durante três meses, assegurando, neste caso, a utilização da EQT com esta finalidade (SPUGNINI et al. 2007).

SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

Um estudo avaliou a eficácia da EQT intra-operatória (leito tumoral) e pós-operatória em 72 gatos com sarcomas por aplicação recidivantes ou excisados sem margem de segurança em comparação a somente cirurgia. O tempo de recidiva foi de quatro meses para gatos tratados apenas com cirurgia (n=14), 19 meses no grupo pós-operatório (n=39) e 12 meses no grupo intra-operatório (n=19). Concluiu-se que a EQT promoveu o

controle local significativo e aumento no tempo de sobrevivência dos pacientes, quando comparados ao grupo controle (cirurgia sem EQT). O tempo de recidiva neste estudo variou entre 12-19 meses para ambas as modalidades de EQT, enquanto o grupo controle recidivou em um tempo médio de quatro meses (SPUGNINI et al. 2007). Outra pesquisa desenvolvida por Spugnini et al. (2007) avaliou a utilização da EQT no leito cirúrgico concomitantemente à ressecção cirúrgica sem margens de segurança em 22 cães com sarcomas de tecidos moles (região de membros e tronco). Os pacientes receberam duas sessões de EQT com intervalo de uma semana, sendo que, para cada tratamento, injetou-se bleomicina na concentração de 1,5 UI/mL, por todo o leito tumoral mais um centímetro de tecido adjacente. Este protocolo promoveu remissão completa em mais de 90% dos cães, com média de tempo livre de doença de 730 dias. Os efeitos adversos em pequenos animais tratados com EQT adjuvante em sarcomas consistiu em inflamação local, atraso na cicatrização e ocasionalmente deiscência da ferida (SPUGNINI et al. 2007).

Mais recentemente, um estudo avaliou a eficácia da cisplatina intralesional (0,5mg/ml) em 64 gatos tratados com EQT adjuvante. Este trabalho relatou uma alta taxa de controle (70%) sem toxicidade sistêmica com intervalo livre de doença de 666 dias quando comparados ao grupo controle de 180 dias (apenas cirurgia) (SPUGNINI et al. 2011). Sabe-se que a cisplatina não pode ser administrada sistemicamente em gatos devido à sua toxicidade induzindo dispneia, hidrotórax, edema pulmonar, edema mediastinal e morte (BARABAS et al. 2008). Desta forma, o uso da eletroporação pode permitir que antineoplásicos potencialmente letais, (assim como a cisplatina em gatos), tornem-se efetivos e seguros (SPUGNINI et al. 2014).

MASTOCITOMA

O tratamento desta neoplasia ainda envolve aspectos peculiares, já que mastócitos contêm grande quantidade de substâncias vasoativas expondo o paciente ao risco de degranulação das células neoplásicas e suas consequências (WELLE et al. 2008). Vinte e oito cães com mastocitoma submetidos à cirurgia sem margem de segurança receberam EQT com bleomicina intralesional (1,5 UI/cm²), que promoveu taxa de resposta de 85% e tempo médio livre de doença de 52 meses (SPUGNINI et al. 2006). Resultados similares foram encontrados em outro estudo, cuja EQT com cisplatina em 37 cães com mastocitoma graus II e III com margens incompletas, proporcionou taxa de resposta de 78% e efeitos adversos mínimos (SPUGNINI et al. 2011). Ademais, a utilização de EQT com eletrotransferência gênica de IL-12 peritumoral mostrou eficácia e segurança no tratamento de cães com mastocitoma (CEMAZAR et al. 2016).

TUMOR VENÉREO TRANSMISSÍVEL (T.V.T.)

Um trabalho descreve a utilização da EQT para reverter a quimioresistência em três cães afetados por T.V.T em região genital refratário ao tratamento com vincristina e terapia de resgate com doxorubicina. Neste estudo, três cães submetidos à EQT com aplicação intralesional de bleomicina alcançaram remissão completa, demonstrando que esta modalidade também pode ser segura e eficaz para o tratamento de T.V.T (SPUGNINI et al. 2008).

LINFOMA

Apenas um estudo descreveu a aplicação de EQT em linfomas em cães e gatos. Seis pacientes com linfoma em cavidade nasal

ou espaço retrobulbar receberam duas sessões de EQT com bleomicina intralesional, sem administração de quimioterápicos sistêmicos. Todos os pacientes alcançaram remissão completa (variando de uma semana a três anos). O tratamento foi bem tolerado e efeitos adversos compreenderam inflamação local transitória e desconforto (SPUGNINI et al. 2007).

CARCINOMA DE CABEÇA E PESCOÇO EM CÃES E GATOS

A utilização da EQT com bleomicina intralesional tem sido utilizada para o tratamento de carcinomas em plano nasal de felinos. Um estudo observou 77% de remissão completa em nove gatos com carcinoma nasal, causando mínimos efeitos adversos como eritema, edema e inflamação local (SPUGNINI et al. 2009). Outro estudo mais recente foi conduzido com 21 gatos com carcinoma periocular (17 carcinomas de células escamosas e quatro carcinomas anaplásicos) e 26 gatos com carcinoma de células escamosas (CCE) avançado em região de cabeça. Os gatos foram submetidos à EQT com bleomicina e obtiveram média de resposta de 89%. A EQT foi bem tolerada e deve ser considerada entre as terapias loco-regionais para carcinomas em regiões sensíveis como a região periocular (SPUGNINI et al. 2015). Tozon et al. (2014), avaliaram 11 gatos submetidos à EQT com bleomicina intravenosa na dose de 30mg/m² e observaram que nove animais alcançaram remissão completa e não manifestaram efeitos adversos locais ou sistêmicos decorrentes da terapia.

De acordo com SILVEIRA et al. (2010), de sete cães diagnosticados com CCE em diferentes localizações (perianal, palpebral, lombar, facial e região de cauda), quatro apresentaram remissão completa da neoplasia após a realização de uma sessão EQT com bleomicina intralesional na dose de 1U/cm³. Um caso de um cão

com carcinoma de células escamosas tratado com EQT pode ser conferido na Figura 2.

Um cão com carcinoma de glândula apócrina, previamente tratado com cirurgia e duas sessões de EQT com bleomicina e cisplatina, foi submetido à EQT com mitoxantrona por via sistêmica e apresentou remissão completa do tumor. Uma das vantagens associadas com a eletroporação, é a utilização da dose mais baixa da mitoxantrona, diminuindo drasticamente os efeitos adversos hematológicos e gastrointestinais deste quimioterápico (SPUGNINI et al. 2008).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A eletroquimioterapia é segura, apresenta baixa toxicidade e promove resultados variáveis em pequenos animais. Esta técnica também pode ser considerada como primeira linha terapêutica em casos de CCE e tumores perianais, promovendo remissão completa. Em casos de sarcomas e mastocitomas, a EQT pode ser adjuvante à cirurgia, com o objetivo de prevenir a possibilidade de recidivas em cães e gatos.

IMAGENS

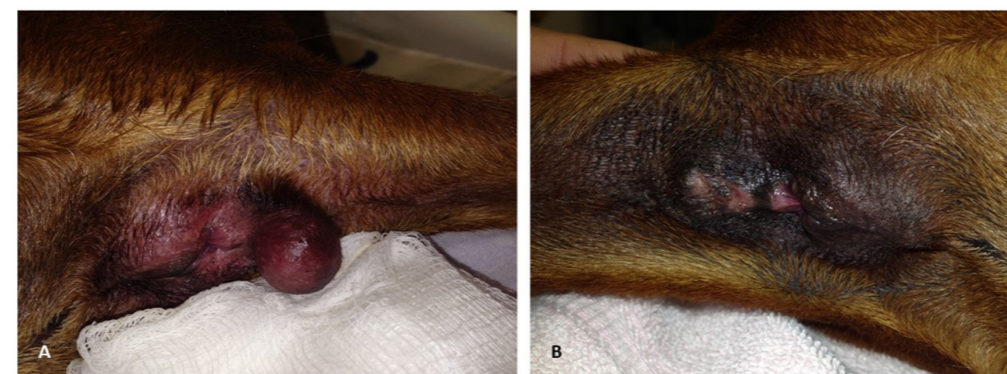


Figura 1. Cão da raça Teckel com diagnóstico de adenoma perianal antes da EQT (A) e após 21 dias (B).

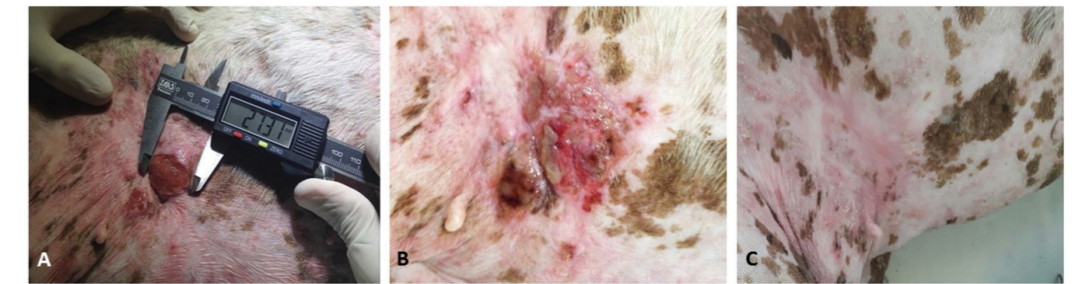


Figura 2. Cão da raça Pitbull com diagnóstico de carcinoma de células escamosas antes da EQT (A), após 21 dias (B) e após 90 dias, em remissão completa (C).

REFERÊNCIAS

- Au JL, Jang SH, Wientjes MG. 2002. Clinical aspects of drug delivery to tumors. *Journal of Controlled Release*. 78:81-95.
- Au JL, Jang SH, Zheng J. et al. 2001. Determinants of drug delivery and transport to solid tumors. *Journal of Controlled Release*. 74:31-46.
- Barabas K, Milner R, Lurie D. et al. 2008. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary Comparative Oncology*. 6:1-18.
- Benevento R, Santoriello A, Perna G. et al. 2012. Electrochemotherapy of cutaneous metastases from breast cancer in elderly patients: a preliminary report. *BMC Surgery*. 12 (Suppl 1):S6.
- Brade AM, Tannock IF. 2006. Scheduling of radiation and chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: repopulation as a cause of treatment failure? *Journal of Clinical Oncology*. 24:1020-1022.
- Bruin E, Medema J. 2008. Apoptosis and non-apoptotic deaths in cancer development and treatment response. *Cancer treatment reviews*. 34:737-749.
- Cabula C, Campana LG, Grilz G. et al. 2015. Electrochemotherapy in the treatment of cutaneous metastases from breast cancer: a multicenter cohort analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 22 (Suppl 3):442-450.
- Campana LG, Mocellin S, Basso M. et al. 2009. Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients. *Annals of Surgical Oncology*. 16(1):191-9.
- Campana LG, Valpione S, Mocellin S. et al. 2012. Electrochemotherapy for disseminated superficial metastases from malignant melanoma. *British Journal of Surgery*. 99(6):821-30.
- Cemazar M, Miklavcic D, Mir L. et al. 2001. Electrochemotherapy of tumours resistant to cisplatin: a study in a murine tumor model. *European Journal of Cancer*. 37: 1166-1172.

Cemazar M, Ambrozic Avgustin J, Pavlin D. 2016. Efficacy and safety of electrochemotherapy combined with peritumoral IL-12 gene electrotransfer of canine mast cell tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. (Ahead of print. doi: 10.1111/vco.12208).

Corry J, Rischin D. 2004. Strategies to overcome accelerated repopulation and hypoxia – what have we learned from clinical trials? *Seminars in Oncology*. 31:802–808.

Davis AJ, Tannock JF. 2001. Repopulation of tumour cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor. *Lancet Oncology*. 1:86–93.

De Souza R, Zahedi P, Allen CJ. et al. 2010. Polymeric drug delivery systems for localized cancer chemotherapy. *Drug Delivery*. 17:365–375.

Dizon DS, Kemeny NE. 2002. Intrahepatic arterial infusion of chemotherapy: clinical results. *Seminars in Oncology*. 29:126–135.

Escoffre JM, Rols MP. 2012. Electrochemotherapy: progress and prospects. *Current Pharmaceutical Design*. 18:3406-3415.

Fidel JL, Egger E, Blattmann H. et al. 2001. Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Veterinary Radiology Ultrasound*. 42:569–575.

Gasbarrini A, Campos WK, Campanacci L. et al. 2015. Electrochemotherapy to metastatic spinal melanoma: a novel treatment of spinal metastasis? *Spine*. 40(24): E1340-1346.

Gerlini G, Di Gennaro P, Borgognoni L. 2012. Enhancing anti-melanoma immunity by electrochemotherapy and in vivo dendritic-cell activation. *Oncoimmunology*. 1: 1655-1657.

Gerlini G, Sestini S, Di Gennaro P. et al. 2013. Dendritic cells recruitment in melanoma metastasis treated by electrochemotherapy. *Clinical and Experimental Metastasis*. 30: 37-45.

Goodfellow M, Hayes A, Murphy S. et al. 2006. A retrospective study of (90) Strontium plesiotherapy for feline squamous cell carcinoma of the nasal planum. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 8:169–176.

Gothelf A, Mir LM, Gehl J. 2003. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treatment Reviews*. 29 (5): 371-387.

Grau JJ, Caballero M, Langdon C. et al. Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with thyroid papillary carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015 (in press) (doi:10.1016/j.bjorl.2015.05.008).

Groeger AM, Esposito V, DeLuca A. et al. 2004. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, BAX, BCL-2, and BCL-XL in resected non small cell lung cancer. *Histopathology*. 44: 54-63.

Heller LC, Heller R. 2006. In vivo electroporation for gene therapy. *Human Gene Therapy*. 17:890-897.

Heller R, Jaroszeski M, Leo-Messina J. et al. 1995. Treatment of B16 mouse melanoma with the combination of electropermeabilization and chemotherapy. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 36: 83-87.

Heller R, Jaroszeski MJ, Reintgen DS. et al. 1998. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer*. 83: 148-157.

Hyacinthe M, Jaroszeski MJ, Dang W. et al. 1999. Electrically enhanced drug delivery of the treatment of soft tissue sarcoma. *Cancer*. 85: 409-417.

Jang SH, Wientjes MG, Lu D. et al. 2003. Drug delivery and transport to solid tumors. *Pharmaceutical Research*. 20: 1337–1350.

Jarm T, Cemazar M, Miklavcic D. et al. 2010. Antivascular effects of electrochemotherapy: implications in treatment of bleeding metastases. *Expert Review Anticancer Therapy*. 10: 729-746.

Jaroszeski MJ, Dang V, Pottinger C. et al. 2000. Toxicity of anticancer agents mediated by electroporation in vitro. *Anticancer Drugs*. 11: 201-208.

Jaroszeski MJ, Gilbert RA, Heller R. 1997. In vivo antitumor effects of electrochemotherapy in a hepatoma model. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1334: 15-18.

Kim JJ, Tannock IF. 2005. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nature Reviews Cancer*. 5: 516–525.

Larkin JO, Collins CG, Aarons S. et al. 2007. Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience. *Annals Surgery*. 245: 469-479.

Liu J, Meisner D, Kwong E. et al. 2007. A novel trans-lymphatic drug delivery system: implantable gelatin sponge impregnated with PLGA–paclitaxel microspheres. *Biomaterials*. 28: 3236–3244.

Mali B, Gorjup V, Edhemovic I, et al. 2015. Electrochemotherapy of colorectal liver metastases – an observational study of its effects on the electrocardiogram. *Biomedical Engineering online*. 14(suppl 3): S5.

Mali B, Jarm T, Snoj M. et al. 2013. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *European Journal Surgery Oncology*. 39: 4-16.

Markelc B, Sersa G, Cemazar M. 2013. Differential mechanisms associated with vascular disrupting action of electrochemotherapy: intravital microscopy on the level of single normal and tumor blood vessels. *PLoS One*. 8: e59557.

Marty M, Sersa G, Garbay J. et al. 2006. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *European Journal of Cancer*. 4: 3-13.

Miklavcic D, Mali B, Kos B. et al. 2014. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *Biomedical Engineering Online*. 13: 29.

Mir LM, Devauchelle P, Quintin-Colonna F. et al. 1997. First clinical trial of cat soft-tissue sarcomas treatment by electrochemotherapy. *British Journal of Cancer*. 76: 1617-1622.

Mir LM, Glass LF, Sersa G. et al. 1998. Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy. *British Journal of Cancer*. 77: 2336-2342.

Mir LM, Orłowski S, Belehradek J Jr. et al. 1991. Electrochemotherapy potentiation of antitumor effect of bleomycin by local electric pulses. *European Journal of Cancer*. 27:68-72.

Muftuler LT, Hamamura MJ, Birgul O. et al. 2006. In vivo MRI electrical impedance tomography (MREIT) of tumors. *Technology in Cancer Research and Treatment*. 5: 381-387.

Neumann E, Schaefer-Ridder M, Wang Y. et al. 1982. Gene-transfer into mouse lymphoma cells by electroporation in high electric-fields. *EMBO Journal*. 1:841-845.

Okino M, Tomie H, Kanesada H. et al. 1992. Optimal electric conditions in electrical impulse chemotherapy. *Japanese Journal of Cancer Research*. 83:1095-1101.

Olson JJ, McKenzie E, Skurski-Martin M. et al. 2008. Phase I analysis of BCNU-impregnated biodegradable polymer wafers followed by systemic interferon alfa-2b in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of Neurooncology*. 90: 293–299.

Orłowski S, Belehradek J, Paoletti C. et al. 1988. Transient electropermeabilization of cells in culture – increase of the cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochemical Pharmacology*. 37: 4727-4733.

Pakhomov AG, Shevin R, White JA. et al. 2007. Membrane permeabilization and cell damage by ultrashort electric field shocks. *Archives of Biochemistry Biophysics*. 465: 109-118.

Pendas S, Jaroszeski MJ, Gilbert R. et al. 1998. Direct delivery of chemotherapy agents for the treatment of hepatomas and sarcomas in rat models. *Radiology Oncology*. 32: 53-64.

Pucihar G, Kotnik T, Miklavcic D. et al. 2008. Kinetics of transmembrane transport of small molecules into electroporated cells. *Biophysical Journal*. 2008; 95: 2837-2848.

Rebersek M, Miklavcic D. Advantages and disadvantages of different concepts of electroporation pulse generation. *Automatika*. 52: 12-19.

Salomskaite-Davalgiene S, Venslauskas MS, Pauzine N. 2002. Histological analysis of electrochemotherapy influence in Lewis lung carcinoma. *Medicina (Kaunas)*. 38:540-544.

Sedlar A, Dolinsek T, Markelc B. et al. 2012. Potentiation of electrochemotherapy by intramuscular IL-12 gene electrotransfer in murine sarcoma and carcinoma with different immunogenicity. *Radiology Oncology*. 46: 302-311.

Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D. et al. 1994. Electrochemotherapy: variable anti-tumor effect on different tumor models. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 35: 23-27.

Sersa G, Cemazar M, Miklavcic D. 1995. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy with cis-diamminedichloroplatinum (II) in mice. *Cancer Research*. 55: 3450-3455.

Sersa G, Jarm T, Kotnik T. et al. 2008. Vascular disrupting action of electroporation and electrochemotherapy with bleomycin in murine sarcoma. *British Journal Cancer*. 98: 388-398.

Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M. et al. 1997. Electrochemotherapy with CDDP on LPB sarcoma: comparison of the anti-tumor effectiveness in immunocompetent and immunodeficient mice. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 43: 279-283.

Sersa G, Miklavcic D, Cemazar M. et al. 2008b. Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European Journal Surgery Oncology EJSO*. 34: 232-240.

Sersa G, Stabuc B, Cemazar M. et al. 1998. Electrochemotherapy with cisplatin: potentiation of local cisplatin antitumor effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. *European Journal Cancer*. 34: 1213-1218.

Silveira LMG, Brunner CHM, Cunha FM. et al. 2010. Utilização de eletroquimioterapia em neoplasias de origem epitelial ou mesenquimal localizadas em pele ou mucosas de cães. *Brazilian Journal Veterinary Research Animal Science*. 47(1): 55-66.

Soegas MS, Lowe SW. 2003. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene*. 22:3138-3151.

Spugnini EP, Porrello A. 2003. Potentiation of chemotherapy in companion animals with spontaneous large neoplasms by application of biphasic electric pulses. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 22: 571-580.

Spugnini EP, Dragonetti E, Vincenzi B. et al. 2006. Pulse-mediated chemotherapy enhances local control and survival in a spontaneous canine model of primary mucosal melanoma. *Melanoma Research*. 16, 23-27.

Spugnini EP, Vincenzi B, Baldi F. et al. 2006. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely resected canine mast cell tumors. *Anticancer Research*. 26: 4585-4589

Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G. et al. 2007. Adjuvant electrochemotherapy for the treatment of incompletely excised spontaneous canine sarcomas. *In Vivo*. 21, 819-822.

Spugnini EP, Baldi A, Vincenzi B et al. 2007. Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 59, 375-381.

Spugnini EP, Baldi F, Mellone P. et al. 2007. Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans. *Journal of Translational Medicine*. 7: 48.

Spugnini EP, Citro G, Mellone P. et al. 2007. Electrochemotherapy for localized lymphoma: a preliminary study in companion animals. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 26: 343-346.

Spugnini EP, Dotsinsky I, Mudrov N. et al. 2007. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine perianal tumors model. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 26, 483-487.

Spugnini EP, Filipponi M, Romani L. et al. 2007. Local control and distant metastasis after electrochemotherapy of a canine anal melanoma. *In Vivo*. 21: 897-899.

Spugnini EP, Citro G, D'Avino A. et al. 2008. Potential role of electrochemotherapy for the treatment of soft tissue sarcoma: first insights from preclinical studies in animals. *International Journal Biochemistry Cell Biology*. 40, 159-163.

Spugnini EP, Dotsinsky I, Mudrov N. et al. 2008 Successful rescue of an apocrine gland carcinoma metastatic to the cervical lymph nodes by mitoxantrone coupled with trains of permeabilizing electrical pulses (electrochemotherapy). *In Vivo*. 22:51-53.

Spugnini EP, Dotsinsky I, Mudrov N. et al. 2008. Adjuvant electrochemotherapy for incompletely excised anal sac carcinoma in a dog. *In Vivo*. 22:47-49.

Spugnini EP, Dotsinsky I, Mudrov N. et al. 2008. Biphasic pulses enhance bleomycin efficacy in a spontaneous canine genital tumor model of chemoresistance: sticker sarcoma. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 27:58.

Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G. et al. 2009. Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: a preliminary report. *Veterinary Journal*. 179:117-120.

Spugnini EP, Citro G, Baldi A. 2009. Adjuvant electrochemotherapy in veterinary patients: a model for the planning of future therapies in humans. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 28:114.

Spugnini EP, Renaud SM, Buglioni S. et al. 2011. Electrochemotherapy with cisplatin enhances local control after surgical ablation of fibrosarcoma in cats: an approach to improve the therapeutic index of highly toxic chemotherapy drugs. *Journal of Translational Medicine*. 9:152.

Spugnini EP, Vincenzi B, Citro G. et al. 2011. Evaluation of cisplatin as an electrochemotherapy agent for the treatment of incompletely excised mast cell tumors in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 25:407-411.

Spugnini EP, Fanciulli M, Citro G. et al. 2012. Preclinical models in electrochemotherapy: the role of veterinary patients. *Future Oncology*. 8(7): 829-837.

Spugnini EP, Baldi A. 2014. *Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: From rescue to first line therapy*. In: Shulin LI et al. *Electroporation Protocols: Preclinical and Clinical Gene Medicine, methods in molecular biology*, v.1121, cap. 22. Springer Science+Business media New York, 2014.

Spugnini EP, Pizzuto M, Filipponi M. et al. 2015. Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29(5): 1368-1375.

Spugnini EP, Azzarito T, Fais S. et al. 2016. Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Current Cancer Drug Targets*. 16:43-52.

Stavreva NA, Stavrev PV, Warkentin B. et al. 2003. Investigating the effect of cell repopulation on the tumor response to fractionated external radiotherapy. *Medical Physics*. 30:735-742.

Testori A, Rossi CR, Tosti G. 2012. Utility of electrochemotherapy in melanoma treatment. *Current Opinion in Oncology*. 24(2):155-61.

Tozon N, Kodre V, Sersa G. et al. 2005. Effective treatment of perianal tumors in dogs with electrochemotherapy. *Anticancer Research*. 25:839-845.

Tozon N, Kodre V, Juntas P. et al. 2010. Electrochemotherapy is highly effective for the treatment of canine perianal hepatoid adenoma and epithelioma. *Acta Veterinaria*. 60(2-3): 285-302.

Tozon N, Pavlin D, Sersa G. et al. 2014. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16(4): 291-299.

Trueba-Arguiñarena FJ, Prado-Otero DS, Poves-Alvarez R. 2015. Pancreatic adenocarcinoma treated with irreversible electroporation case report. *Medicine*. 94(26): 1-4.

Vascellari M, Giantin M, Capello K. et al. 2012. Expression of Ki67, BCL-2 and COX-2 in canine cutaneous mast cell tumours: association with grading and prognosis. *Veterinary Pathology*. 50: 110-121.

Vassileva V, Allen CJ, Piquette-Miller M. 2008. Effects of sustained and intermittent paclitaxel therapy on tumor repopulation in ovarian cancer. *Molecular Cancer Therapy*. 7: 630-637.

Welle MM, Bley CR, Howard J. et al. 2008. Canine mast cell tumours: a review of the pathogenesis, clinical features, pathology and treatment. *Veterinary Dermatology*. 19:321-339.

Withrow SJ, Liptak JM, Straw RC et al. 2004. Biodegradable cisplatin polymer in limb-sparing surgery for canine osteosarcoma. *Annals Surgical Oncology*. 11: 705-713.