



<http://dx.doi.org/>

<http://www.nutricaoanimal.ufc.br>

Relato de Caso

Medicina Veterinária

## Colangiocarcinoma em cão: Relato de caso

*Cholangiocarcinoma in a dog - Case report*

Letícia Mara Cardoso <sup>1</sup>, Giorgio Queiroz Pereira <sup>2</sup>

**Resumo:** O colangiocarcinoma é uma neoplasia hepática maligna com prognóstico reservado. Este relato descreve o caso de um cão da raça Shih Tzu, macho, castrado, de 10 anos, atendido em um hospital veterinário com sinais gastrintestinais. Exames laboratoriais revelaram elevação das enzimas hepáticas e a ultrassonografia inicial revelou uma área nodular no fígado. A tomografia computadorizada mostrou uma formação ovalada e heterogênea no lobo hepático, sugerindo neoplasia e hiperplasia hepática em outras áreas. O cão foi submetido à lobectomia, e a análise histopatológica confirmou colangiocarcinoma pouco diferenciado. O tratamento quimioterápico inicial com ciclofosfamida foi ajustado com base nos resultados do painel Oncomapa, que apontou alta expressão de genes relacionados à progressão tumoral e indicou o uso de toceranib como terapia-alvo. A resposta positiva à terapia personalizada, baseada no perfil molecular do tumor, resultou em uma sobrevida acima da média relatada na literatura, demonstrando o potencial do tratamento individualizado no manejo do colangiocarcinoma em cães.

**Palavras-chave.** Neoplasia hepática, Oncomapa, Terapia-alvo, Toceranib.

**Abstract:** Cholangiocarcinoma is a malignant liver neoplasm with a poor prognosis. This report describes the case of a 10-year-old male neutered Shih Tzu dog, admitted to a veterinary hospital with gastrointestinal signs. Laboratory tests revealed elevated liver enzymes, and the initial ultrasound showed a nodular area in the liver. Computed tomography revealed an oval and heterogeneous formation in the hepatic lobe, suggesting neoplasia and hepatic hyperplasia in other areas. The dog underwent a lobectomy, and histopathological analysis confirmed poorly differentiated cholangiocarcinoma. The initial chemotherapy with cyclophosphamide was adjusted based on the results of the Oncomap panel, which showed a high expression of genes related to tumor progression and indicated the use of toceranib as a targeted therapy. The positive response to personalized therapy, based on the tumor's molecular profile, resulted in a survival time above the average reported in the literature, demonstrating the potential of individualized treatment in managing cholangiocarcinoma in dogs.

**Keywords:** Hepatic neoplasm, Oncomapa, Targeted therapy, Toceranib.

---

<http://dx.doi.org/10.5935/1981-2965.20240026>

Recebido em 20.7.2024 Aceito em 30.12.2024

Autor para correspondência. E-mail: \* [leticia\\_m\\_cardoso@hotmail.com](mailto:leticia_m_cardoso@hotmail.com)

<sup>1</sup> Médica Veterinária, Especialista, [leticia\\_m\\_cardoso@hotmail.com](mailto:leticia_m_cardoso@hotmail.com).

<sup>2</sup> Médico Veterinário, Doutor, [giorgioqueirozpereira@gmail.com](mailto:giorgioqueirozpereira@gmail.com).

## **Introdução**

A anatomia e a fisiologia do sistema hepático desempenham um papel fundamental na compreensão do desenvolvimento de neoplasias hepáticas. O fígado é um órgão vital para várias funções, incluindo a desintoxicação de substâncias, a produção de bile e a regulação do metabolismo de proteínas, carboidratos e lipídios (LIPTAK et al., 2004; URFER et al., 2017).

Além disso, o fígado é composto por uma vasta rede de ductos biliares, que podem ser acometidos por processos neoplásicos, como o colangiocarcinoma.

A complexidade estrutural e funcional do fígado contribui para o comportamento clínico muitas vezes agressivo dessas neoplasias, que podem se disseminar para órgãos adjacentes e distantes (DOMINGUEZ et al., 2009; LEONG et al., 1998).

O colangiocarcinoma é uma neoplasia maligna que se origina no epitélio dos ductos biliares, tanto intra quanto extra-hepáticos, e é considerado um tumor raro em cães (FLESNER et al., 2019; DOMINGUEZ et al., 2009).

Embora não seja amplamente relatado em medicina veterinária, sua ocorrência representa um desafio significativo devido à sua agressividade e alta taxa de metástase. A dificuldade em

diagnosticar precocemente essa neoplasia e a limitada resposta aos tratamentos disponíveis, fazem do colangiocarcinoma uma condição de prognóstico reservado (HOU et al., 2019; WORMSER et al., 2015).

O aumento da longevidade dos cães, em parte devido aos avanços na medicina veterinária, contribui para uma maior incidência de doenças neoplásicas, incluindo aquelas que afetam o fígado e os ductos biliares (Fontes et al., 2023; BEAUFRÈRE et al., 2021).

As manifestações clínicas do colangiocarcinoma em cães são geralmente inespecíficas e incluem sinais como letargia, perda de peso, anorexia e icterícia (Fontes et al., 2023; Burti et al., 2020). Essas manifestações são resultado do comprometimento da função hepática e da obstrução dos ductos biliares, o que leva à acumulação de bile no organismo e ao desenvolvimento de sintomas como ascite e distensão abdominal (BEAUFRÈRE et al., 2021; RAMOS-VARA et al., 2001). Esses sinais clínicos, muitas vezes confundidos com outras doenças hepáticas, retardam o diagnóstico, que geralmente só é confirmado quando a doença já se encontra em estágio avançado (CHARLES et al., 2006; LIPTAK et al., 2004). O diagnóstico do

colangiocarcinoma é baseado em uma combinação de exames de imagem, laboratoriais, citológicos e histopatológicos (DOMINGUEZ et al., 2009; LEYVA et al., 2018). A ultrassonografia abdominal é frequentemente a primeira ferramenta diagnóstica utilizada, permitindo a visualização de massas hepáticas e alterações nos ductos biliares (BURTI et al., 2020; HOU et al., 2019).

Em casos mais complexos, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética podem ser empregadas para avaliar a extensão do tumor e a presença de metástases (LEONG et al., 1998; CHENEY et al., 2018).

A citologia, embora útil, muitas vezes não é suficiente para confirmar o diagnóstico, sendo necessária a realização de biópsia hepática para análise histopatológica e imunohistoquímica, que ajuda a diferenciar o colangiocarcinoma de outras neoplasias hepáticas (LINDEN et al., 2018; RAMOS-VARA et al., 2001).

O tratamento de eleição, quando viável, é a remoção cirúrgica, especialmente nos casos em que o tumor está localizado em um único lobo hepático (BUISHAND et al., 2022; MOYER et al., 2021). No entanto, a elevada taxa de metástase e a dificuldade em alcançar

margens cirúrgicas livres de tumor limitam a eficácia desse procedimento em casos avançados (CULLEN, 2017; LEYVA et al., 2018). A quimioterapia, embora utilizada como tratamento paliativo ou adjuvante à cirurgia, tem mostrado resposta limitada no controle da progressão da doença (BALKMAN, 2009; FONTES et al., 2023). No entanto, novas abordagens terapêuticas, como a terapia-alvo e a imunoterapia, estão sendo estudadas como alternativas promissoras (CHOI et al., 2023; BURTI et al., 2020).

O presente trabalho tem como objetivo apresentar um relato de caso e discussão sobre o colangiocarcinoma em cães, abordando suas características clínicas, diagnósticas e terapêuticas, a fim de contribuir para o entendimento e manejo dessa neoplasia na medicina veterinária.

### **Relato de Caso**

Foi atendido um paciente canino da raça Shih Tzu, macho, 10 anos de idade, castrado, encaminhado para exame de ultrassonografia abdominal, devido a histórico de elevação nas enzimas hepáticas e presença de alterações no fígado observadas em exames anteriores.

Nos exames laboratoriais não foram detectadas alterações no hemograma e bioquímicos, exceto as enzimas hepáticas, sendo a transaminase pirúvica (ALT ou TPG) 304 U/L

(referência: 21-102 U/L) e fosfatase alcalina (FA) 2823 U/L (referência: 20-156 U/L).

No exame ultrassonográfico (Figura 1), foi visualizado o fígado com dimensões mantidas e contornos regulares, parênquima homogêneo e ecogenicidade preservada. No entanto,

uma área pouco delimitada, amorfa e hiperecogênica, medindo aproximadamente 4,3 cm x 3,6 cm, foi observada em topografia do lobo direito, sugerindo a presença de uma neoplasia. Pequena região cavitária também foi observada em seu interior.



**Figura 1.** Ultrassom do fígado apresentando área pouco delimitada, amorfa e hiperecogênica, visibilizada massa medindo aproximadamente 4,3 cm x 3,6 cm.

Para complementação diagnóstica, foi indicada a realização de tomografia computadorizada de abdome. O paciente passou por uma avaliação cardiológica pré-anestésica, sendo diagnosticado com doença valvar mitral (estágio B1) e tricúspide.

A tomografia computadorizada demonstrou fígado discretamente aumentado, com formação ovalada e heterogênea de 3,5 cm x 4,0 cm x 3,4 cm em região epigástrica ventral direita, suspeita de neoplasia. Além disso, foram identificadas cinco áreas nodulares homogêneas, de densidade de tecidos

moles, entre 0,3 cm e 1,0 cm de diâmetro, sugerindo áreas de hiperplasia. A vesícula biliar apresentava litíase de 0,3 cm e uma litíase em ducto biliar cístico de 0,4 cm, além de outras litíases menores nas vias biliares intra-hepáticas (Figura 2).

Posteriormente, foi realizado o procedimento cirúrgico de lobectomia hepática parcial para a remoção da massa e envio para análise histopatológica. Não houveram complicações trans-operatórias e o paciente foi mantido internado para monitoração e controle de dor no pós-operatório imediato.

O laudo histopatológico

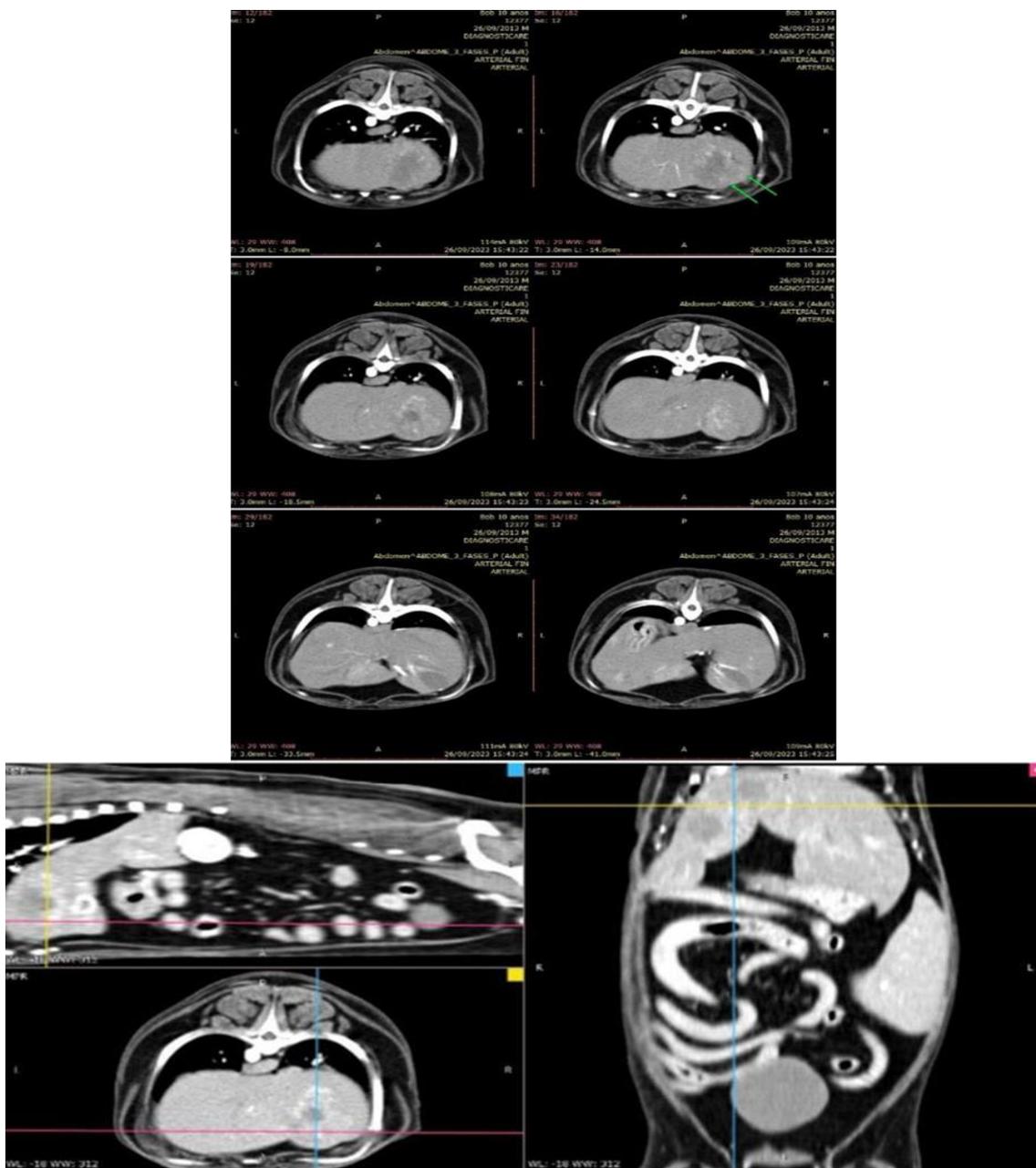
confirmou o diagnóstico de neoplasia maligna de células epitelioides, sugestiva de colangiocarcinoma pouco diferenciado ou carcinoma metastático.

Com o resultado do histopatológico, foi iniciado um protocolo de quimioterapia com ciclofosfamida em dose metronômica de 15 mg/m<sup>2</sup> a cada 24 horas, enquanto aguardava-se o laudo do

Oncograma.

O mesmo revelou expressão elevada de genes como FLT3 e RET, indicando sensibilidade ao uso de toceranib e sorafenib.

O tratamento alterado para o uso de toceranib na dose de 2,75 mg/kg a cada 48 horas.

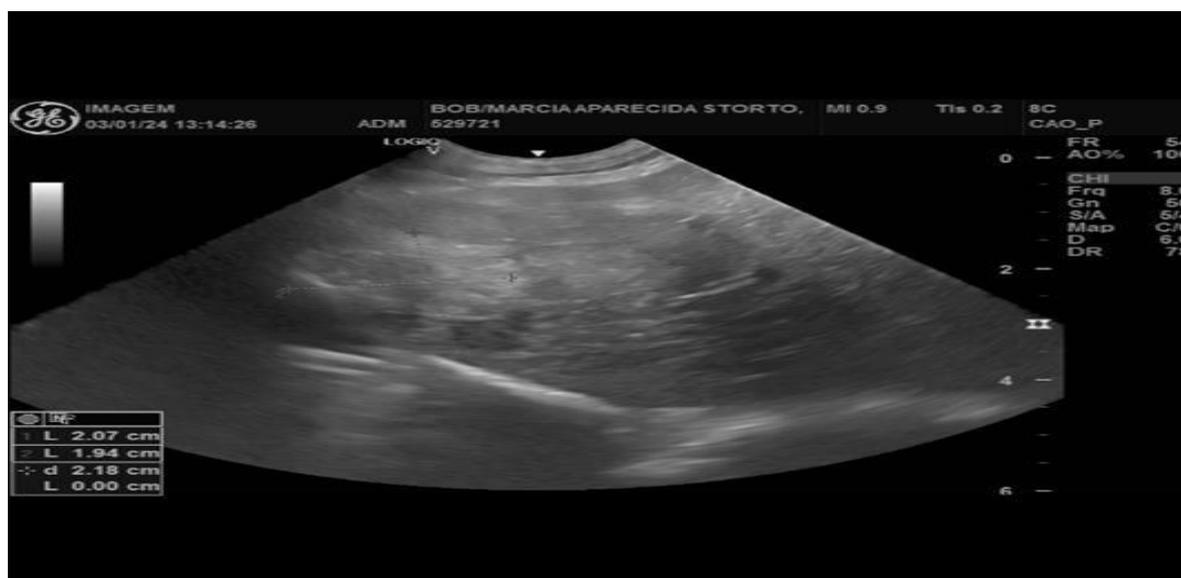


**Figura 2.** Tomografia computadorizada do abdômen, observações do fígado, região epigástrica

e vesícula biliar.

Após quatro meses, para acompanhamento, novo ultrassom mostrou fígado com dimensões e ecogenicidade mantidas (Figura 3), porém com uma estrutura nodular heterogênea de aproximadamente 2,2 cm x 1,9 cm.

Exames laboratoriais revelaram ALT de 414 U/L e FA de 3046 U/L, ambos significativamente elevados, reforçando a necessidade de acompanhamento rigoroso do quadro.



**Figura 3.** Ultrassom do fígado com dimensões e ecogenicidade mantidas, mas com alterações na estrutura nodular.

O paciente continuou fazendo acompanhamento periódico devido ao quadro neoplásico e uso da medicação, já havendo sobrevida de mais de um ano com qualidade.

### Discussão

O colangiocarcinoma é uma neoplasia hepática rara e altamente agressiva em cães, caracterizada pela origem nas células epiteliais dos ductos biliares e um comportamento invasivo e metastático (DOMINGUEZ et al., 2009; FLESNER et al., 2019).

O diagnóstico inicial de colangiocarcinoma neste paciente foi sugerido após alterações hepáticas em ultrassonografias e exames laboratoriais. A elevação nas enzimas hepáticas ALT e fosfatase alcalina é um indicativo clássico de danos ao parênquima hepático, confirmando as observações de Flesner et al. (2019) e Ko et al. (2020), que descrevem a ALT como um importante marcador de dano hepático. Ressaltando a importância dos diagnósticos diferenciais em caso de hepatopatia, exames de

imagem foram sugeridos, tais como ultrassom e tomografia computadorizada, que foram cruciais na avaliação da extensão do tumor, sendo capazes de identificar lesões nodulares, conforme relatado por Linden et al. (2018) e Monte et al. (2024). No caso, as áreas nodulares identificadas na tomografia reforçam a suspeita de hiperplasia nodular e possíveis neoplasias, alinhando-se ao descrito por RAMOS-VARA et al. (2001) e FOSKETT et al. (2017).

Especificamente, a tomografia demonstrou-se essencial na definição das características da massa, apresentando formação ovalada e heterogênea, assim como já descrito, é fundamental para o estadiamento e planejamento cirúrgico de neoplasias hepáticas (Leyva et al., 2018; Ko et al., 2020), sendo mais sensível que o ultrassom para detectar pequenas lesões, como mencionado por MOYER et al. (2021). O diagnóstico final de colangiocarcinoma foi confirmado por análise histopatológica, que revelou características compatíveis com neoplasia epitelial, corroborando os achados de FLESNER et al. (2019) e DOMINGUEZ et al. (2009).

A ressecção cirúrgica da massa foi realizada de maneira satisfatória, o que corrobora com as diretrizes terapêuticas descritas por Fossum (2019)

e Leyva et al. (2018). Embora a cirurgia seja o tratamento de escolha para neoplasias hepáticas, a alta taxa de recidiva limita os resultados a longo prazo (FLESNER et al., 2019).

Uma das abordagens inovadoras no manejo deste caso foi a utilização do Oncomapa, que permitiu a identificação de alterações moleculares específicas no tumor. Estudos recentes demonstram que este tipo de painel diagnóstico, adaptado da medicina humana para a veterinária, pode ser utilizado para personalizar o tratamento de acordo com as mutações presentes (MARCONATO et al., 2020). Neste paciente, a expressão elevada de genes como FLT3 e RET indicou sensibilidade ao toceranib, um inibidor de tirosina-quinase, o que guiou a escolha do protocolo quimioterápico (BUIHAND, 2022).

O toceranib é um inibidor de tirosina quinase aprovado pelas agências regulatórias internacionais e nacionais para ser utilizado em cães com mastocitoma devido sua atuação no C-KIT. Essa pequena molécula atua também inibindo os outros receptores e está sendo muito utilizado em dose ajustada, mostrando eficácia no tratamento de neoplasias que expressam receptores como VEGFR, PDGFR, RET e FLT3, associados à angiogênese e

proliferação tumoral (KINSEY et al., 2015). Essas escolhas terapêuticas refletem uma abordagem personalizada, como descrito por Choi et al. (2023), que destaca o papel da terapia-alvo no aumento da sobrevida em pacientes com neoplasias agressivas.

O acompanhamento regular do paciente, incluindo ultrassonografias e exames laboratoriais, demonstrou a presença de novas estruturas nodulares e alterações nos níveis de ALT e fosfatase alcalina, indicando a necessidade de monitoramento contínuo do quadro hepático (FLESNER et al., 2019). Essas alterações podem ser indicativas de recidiva local e progressão tumoral ou resposta inflamatória, reforçando a necessidade de vigilância constante (MOYER et al., 2021).

Contudo, a sobrevida do paciente por mais de um ano após o diagnóstico e tratamento reflete um resultado positivo, acima da média de seis meses reportada para colangiocarcinomas (Fossum, 2019). Este aumento na sobrevida pode estar associado ao procedimento cirúrgico associado ao tratamento individualizado baseado no perfil molecular do tumor, conforme sugerido por BUIHAND (2022).

### **Conclusões**

O colangiocarcinoma é uma neoplasia hepática rara e agressiva em

cães, com prognóstico reservado. O diagnóstico precoce através exames de imagem, com posterior cirurgia e terapia adjuvante pode prolongar o tempo de vida do paciente. O uso do Oncomapa demonstrou ser uma alternativa eficaz na individualização do tratamento, proporcionando uma sobrevida superior à média relatada na literatura.

### **Referências Bibliográficas**

ASSAWARACHAN, S. N.; MANEESAAY, P.; THENGCHAISRI, N. A descriptive study of the histopathologic and biochemical liver test abnormalities in dogs with liver disease in Thailand. **Canadian journal of veterinary research**, v. 84, n. 3, p. 217-224, 2020.

BALKMAN, C. Hepatobiliary neoplasia in dogs and cats. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, v. 39, n. 3, p. 617-625, 2009.

BEAUFRÈRE, A.; CALDERARO, J.; PARADIS, V. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: an update. **Journal of hepatology**, v. 74, n. 5, p. 1212-1224, 2021.

BUIHAND, F. O. Current trends in diagnosis, treatment and prognosis of canine insulinoma. **Veterinary Sciences**, v. 9, n. 10, p. 540, 2022.

BURTI, S. et al. Contrast-enhanced ultrasound features of malignant focal liver masses in dogs. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 6076, 2020.

CHARLES, J. A. et al. Morphological classification of neoplastic disorders of the canine and feline liver. In: **Standards for clinical and histological diagnosis of canine and feline liver diseases**. WSAVA Liver Standardization Group. Philadelphia: Saunders Elsevier, p. 117-

24, 2006.

CHENEY, D. M. et al. Ultrasonographic and CT accuracy in localising surgical-or necropsy- confirmed solitary hepatic masses in dogs. **Journal of Small Animal Practice**, v. 60, n. 5, p. 274- 279, 2019.

CHOI, L. et al. Adjuvant therapy with toceranib for hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in a Pomeranian. **Veterinární medicína**, v. 68, n. 2, p. 83, 2023.

CULLEN, J. M. Tumors of the liver and gallbladder. **Tumors in domestic animals**, p. 602- 631, 2016.

DOMINGUEZ, P.A. et al. Combined gemcitabine and carboplatin therapy for carcinomas in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 23, n. 1, p. 130-137, 2009.

FLESNER, B.K. et al. Long-term survival and glycemic control with toceranib phosphate and prednisone for a metastatic canine insulinoma. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v. 55, n. 1, p. e551-05, 2019.

FONTES, G.S. et al. Thromboelastographic results and hypercoagulability in dogs with surgically treated hepatocellular adenoma and carcinoma: A Veterinary Society of Surgical Oncology prospective study. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 21, n. 4, p. 616-622, 2023.

FOSKETT, A. et al. Tolerability of oral sorafenib in pet dogs with a diagnosis of cancer. **Veterinary Medicine: Research and Reports**, p. 97-102, 2017.

HOU, Helei; SUN, Dantong; ZHANG, Xiaochun. The role of MDM2 amplification and overexpression in therapeutic resistance of malignant tumors. **Cancer cell international**, v. 19,

n. 1, p. 216, 2019.

KINSEY, J. R. et al. Factors associated with long-term survival in dogs undergoing liver lobectomy as treatment for liver tumors. **The Canadian Veterinary Journal**, v. 56, n. 6, p. 598, 2015.

LEONG, A. et al. Hep Par 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumours and metastatic carcinoma. **Histopathology**, v. 33, n. 4, p. 318-324, 1998.

LEYVA, F.J. et al. Histopathologic characteristics of biopsies from dogs undergoing surgery with concurrent gross splenic and hepatic masses: 125 cases (2012–2016). **BMC research notes**, v. 11, p. 1-5, 2018.

LINDEN, Daniel S. et al. Outcomes and prognostic variables associated with central division hepatic lobectomies: 61 dogs. **Veterinary Surgery**, v. 48, n. 3, p. 309-314, 2019.

LIPTAK, J.M. et al. Massive hepatocellular carcinoma in dogs: 48 cases (1992– 2002). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 225, n. 8, p. 1225-1230, 2004.

MARCONATO, L. et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: preliminary toxicity and activity data in dogs. **Cancers**, v. 12, n. 5, p. 1272, 2020.

MONTE, A.S. et al. A Importância da tomografia computadorizada para o diagnóstico de neoplasias: relato de caso. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, v. 18, n. 1, p. 1- 6, 2024.

MOYER, J. et al. Factors associated with survival in dogs with a histopathological diagnosis of hepatocellular carcinoma: 94

cases (2007–2018). **Open Veterinary Journal**, v. 11, n. 1, p. 144-153, 2021.

RAMOS-VARA, J. A.; MILLER, M. A.; JOHNSON, G.C. Immunohistochemical characterization of canine hyperplastic hepatic lesions and hepatocellular and biliary neoplasms with monoclonal antibody hepatocyte paraffin 1 and a monoclonal antibody to cytokeratin 7. **Veterinary pathology**, v. 38, n. 6, p. 636-643, 2001.

URFER, Silvan R. et al. A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. **Geroscience**, v. 39, p. 117-127, 2017.

WORMER, C.; REETZ, J.A.; GIUFFRIDA, M. A. Diagnostic accuracy of ultrasound to predict the location of solitary hepatic masses in dogs. **Veterinary surgery**, v. 45, n. 2, p. 208-213, 2016.