

Carcinoma de células escamosas em gato - tratamento com quimioterapia metronômica

Squamous Cell Carcinoma in a Cat - Treatment with Metronomic Chemotherapy

Lorena Elizabeth Chalco Torres¹, Ana Elizabeth Guerrero Lopez¹, Robert Gustavo Sánchez Prado¹, Guido Manuel Apolo Arévalo² & Claudina Rita de Souza Pires³

ABSTRACT

Background: Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasm associated with prolonged exposure to ultraviolet light and lack of skin pigment in white-coated animals. The disease diagnosis is based on the animal's history, clinical signs and histopathology of the samples collected. The therapeutic alternatives are diverse. Among them, one of the most used is the metronomic chemotherapy which is based on the use of cytostatics drugs, applied in low and frequent doses for a longer period of time. One of the mechanisms of action of this type of therapy is the decrease in angiogenesis. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are simultaneously used to maximize the angiogenic effect. The objective of this study is to report the results of a treatment accomplished with metronomic chemotherapy (cyclophosphamide with meloxicam) in a domestic feline which presented a squamous cell tumor.

Case: A 7-year-old female cat, mixed breed, not neutered, weighing 3.5 kg, was assisted at the Veterinary Specialties Teaching Clinic (CEEV) of the Technical University of Machala (UTMACH), presenting bilateral ulcerative lesion in the nasal plane for 5 months. Chronic exposure to sunlight is referred to in the patient's anamnesis. Aspiration cytology performed in the patient revealed an inflammatory process with a predominance of neutrophils and macrophages, and showed absence of neoplastic cells. A treatment based on antibiotics and corticosteroids was adopted. As there were no favorable results, an excisional biopsy procedure was chosen to collect the affected tissues. The result of the histopathological analysis was a level 2 squamous cell carcinoma (SCC). The initial treatment consisted of surgical removal of the tumor and later the use of metronomic chemotherapy based on Cyclophosphamide, Meloxicam, DHA (docosahexaenoic acid) and Sucralfate for 5 months was adopted. At the beginning of the second phase of treatment, the patient developed a macula that progressively diminished. Currently, the patient does not have any recurrence of the diagnosed neoplasm.

Discussion: The diagnosis of squamous cell carcinoma was based on clinical and histopathological findings. The macroscopic lesions were crusted ulcers that do not heal in the nasal plane and auricular pavilion, as reported in the literature. SCC is characterized by the infiltration of squamous cells in the dermal layer of the skin, forming epithelial islands with keratin pearls. The histopathological findings of this case present the same characteristics. The climatic conditions of Ecuador, high temperatures with greater incidence of sunlight, hypopigmented areas of the animal's body and chronic exposure to solar radiation are risk factors present in this case that foster the development of this malignant neoplasm. There are multiple treatments to be introduced in this sort of pathology. In this case, surgical removal of the tumor was adopted, followed by metronomic chemotherapy based on cyclophosphamide at 10 mg/m² and meloxicam at a 0.05 mg/kg per day for a period of time of five months, obtaining favorable results and absence of recurrence. Despite metronomic chemotherapy being easy to administer, with fewer side effects, which includes a better acceptance of care takers who are reluctant to administer conventional chemotherapy, further studies are still necessary in what concerns certain variables such as age, carcinoma level, appropriate dosages and drugs according to each neoplasm.

Keywords: skin neoplasm, cytostatic drugs, feline.

Descritores: neoplasia da pele, droga citostática, felino.

DOI: 10.22456/1679-9216.126467

Received: 4 November 2022

Accepted: 3 March 2023

Published: 4 April 2023

¹Escola de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Machala (UTMACH), El Oro, Ecuador. ²Médico veterinário & Pesquisador autônomo ³Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará (IFPA), Bragança, PA, Brazil. CORRESPONDENCE: L.E. Chalco Torres [lchalco@utmachala.edu.ec]. Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia UTMACH. Cdl. Las Brisas. Balsas. El Oro, Ecuador.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas é um tumor altamente invasivo e de crescimento lento. A exposição excessiva à radiação solar ocasiona um quadro de queratose actínica que ocorre com mais frequência em animais de pelagem branca [3], com consequente lesão do ácido desoxirribonucleico (DNA) [9]. O diagnóstico definitivo é feito por histopatologia e citologia, mas deve ser acompanhado de radiografias torácica e cranial para avaliação de metástases [10].

Uma das alternativas para o tratamento dessa neoplasia maligna é a quimioterapia metronômica, a qual consiste na administração de fármacos citostáticos em baixas doses, em curtos intervalos e continuamente. Um dos mecanismos de ação proposto é um aumento na produção e liberação de inibidores da angiogênese tumoral. A quimioterapia metronômica atua em células que se dividem rapidamente e em células endoteliais tumorais responsáveis pela vascularização, sendo que a Angiopoietina - 1 é regulada positivamente em resposta a dose baixa de ciclofosfamida e induz a apoptose das células endoteliais [17]. A ciclofosfamida é uma das drogas citostáticas mais utilizadas na terapia metronômica, em doses de 7-25 mg/m² por via oral uma vez ao dia [6]. Para aumentar o efeito antiangiogênico dessa droga, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que possuem maior afinidade pela inibição da ciclooxigenase são adicionados ao tratamento metronômico [1]. O objetivo deste trabalho é relatar os resultados de um tratamento com quimioterapia metronômica (ciclofosfamida mais meloxicam) em um felino doméstico que apresentou tumor de células escamosas.

CASO

Este caso foi atendido na Clínica de Ensino de Especialidades Veterinárias (CDEV) da Universidade Técnica de Machala (UTMACHE), El Oro, Equador. Trata-se de uma gata, sem raça definida, não castrada, pesando 3,5 kg e com cerca de 7 anos de idade, com história de lesão ulcerativa bilateral no plano nasal há 5 meses (Figura 1).

Na anamnese, o tutor relatou uma superexposição do animal aos raios ultravioletas. No exame clínico observou-se linfonodos mandibulares infartados, mucosas hipocoradas, lesão ulcerativa no plano nasal, epistaxe e leve dificuldade respiratória. O hemograma revelou hiperproteinemia, leucocitose, neutrofilia com “desvio à esquerda” e trombocitopenia.

A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) foi realizada, demonstrando a presença de processo inflamatório não neoplásico constituído principalmente por neutrófilos, macrófagos e fundo hemorrágico. Posteriormente foi administrado prednisolona¹ [Prednisolona® - 7,4 mg/kg, v.o, BID durante 4 dias] e amoxicilina mais ácido clavulânico² [Clavamox® - 12,5 mg/kg, v.o, BID durante 5 dias]. Como não foram encontrados resultados favoráveis ao tratamento, optou-se pela realização de biópsia excisional da área acometida (Figura 2). Os fragmentos de tecido obtidos foram fixados em formol tamponado a 10% e processados rotineiramente para exame histopatológico através de cortes de 5 µm corados pela coloração de Hematoxilina Eosina (HE)³ no laboratório de histopatologia da cidade de Quito, Equador.



Figura 1. Gata com lesão ulcerativa bilateral no plano nasal e cartilagem médio nasal.

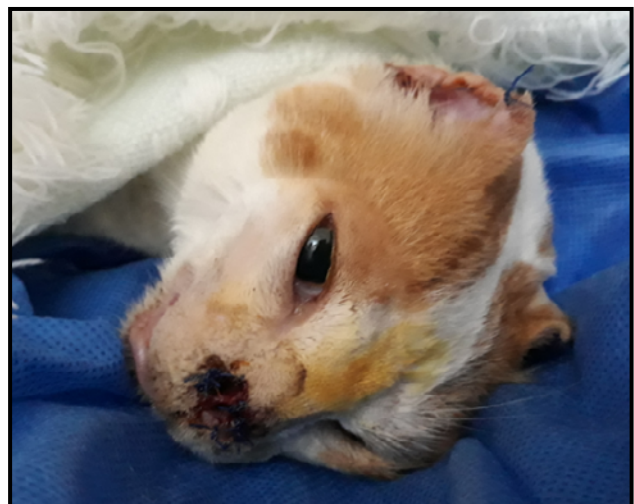


Figura 2. Gata logo após a remoção cirúrgica de carcinoma de células escamosas.

Na segunda fase do tratamento foi adotado o protocolo metronômico associado ao uso do fármaco ciclofosfamida⁴ [Oncovet® C- 10 mg/m², v.o, SID a cada 2 dias, durante 5 meses] e meloxicam⁵ [Meloxic® - 0,05 mg/kg, v.o, SID, durante 5 meses]. Ácido docosahexaenóico (DHA)⁶ [Omega Tres® - 360 mg/día, v.o, SID, durante 5 meses] e protetores gástricos (sucralfato) foram adicionados a este protocolo⁷ [Sucravet® - 40 mg/kg, v.o, SID a cada 2 dias durante 5 meses].

Microscopicamente, em todos os fragmentos teciduais analisados, células epiteliais escamosas pleomórficas derivadas da epiderme foram observadas na camada dérmica, formando ilhas ou trabéculas de células neoplásicas com graus variáveis de disqueratose e formação de “pérolas de queratina”, sustentadas por um estroma fibroso (Figura 3). Esse tumor epitelial maligno foi encontrado próximo às margens cirúrgicas parcialmente demarcadas. O diagnóstico histopatológico foi de carcinoma de células escamosas grau 2.

Após o início do tratamento, a paciente apresentou inicialmente uma úlcera no lábio inferior da boca, um mês após a quimioterapia metronômica diminuiu relativamente de tamanho e a partir do segundo mês apresentou apenas uma pequena mácula, a qual diminuiu progressivamente de tamanho no decorrer de 5 meses. Durante o acompanhamento da paciente por um ano não foi evidenciada recidiva ou metástase da neoplasia (Figura 4).

DISCUSSÃO

O diagnóstico de carcinoma de células escamosas foi baseado em achados clínicos e histopatológicos. Os tratamentos para o CCE são variados que incluem cirurgia, criocirurgia, radiação ionizante, terapia fotodinâmica e quimioterapia sistêmica e tópica. Nos últimos anos, a quimioterapia metronômica tem sido amplamente utilizada na oncologia veterinária com o uso de diversos medicamentos citostáticos com alta biodisponibilidade oral, como ciclofosfamida, clorambucila ou lomustina, que têm demonstrado tolerância e respostas antitumorais [2].

A radiação ultravioleta é caracterizada como um carcinógeno que induz mutações ou danos ao DNA e também estimula a apoptose celular. As regiões próximas à linha equinocial recebem mais incidência de raios solares [12], portanto a localização geográfica do Equador é um fator desencadeante de inflamação crônica na pele, desenvolvendo diversas neoplasias malignas a longo prazo.

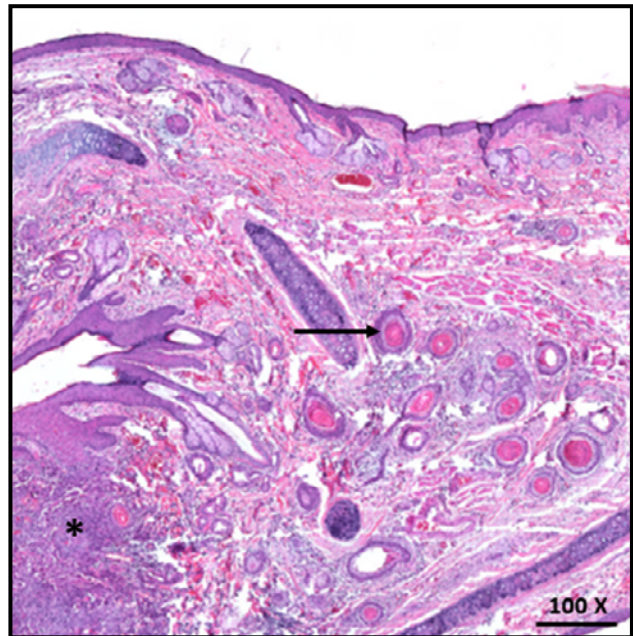


Figura 3. Diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas (CCE) em uma gata. Área de ulceração e infiltração de células escamosas na camada dérmica (asterisco). Camada de células escamosas com formação de pérolas de queratina (Seta).

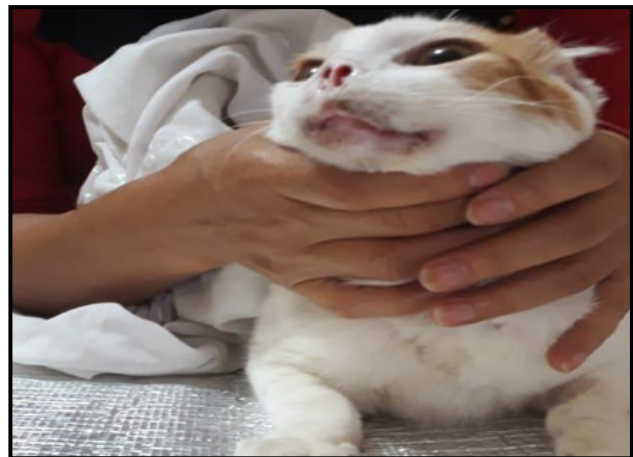


Figura 4. Gata após 5 meses de tratamento onde pode ser observada ausência de recidivas.

O prognóstico de carcinoma de células escamosas varia de acordo com o grau de gravidade encontrado, está intimamente relacionado com o envolvimento dos tecidos adjacentes, sua capacidade infiltrativa e metástase para linfonodos regionais, sendo favorável se a neoplasia for localizada e pequena, com intervenção cirúrgica para retirada do tumor e tratamento adjuvante como a quimioterapia [7].

O grau de CCE influencia notavelmente o prognóstico desse tipo de neoplasia, uma vez que graus avançados como o tipo 3 têm um risco de recidiva e morte 2,4 e 3,1 vezes maior que o grau 1,

respectivamente [16]. O carcinoma celular detectado neste relato foi de grau 2, sendo uma neoplasia localizada sem metástase para órgãos e tecidos circunvizinhos.

A localização preferencial mais comum desse tumor neste estudo é nas áreas hipopigmentadas principalmente nas margens auriculares, plano nasal e pálpebras em animais de pelagem branca, conforme relatos da literatura [4]. As lesões anatômicas observadas são semelhantes às descritas em alguns trabalhos como lesões ulceradas crostosas não cicatrizantes no plano nasal e margem auricular [14].

Os achados histopatológicos encontrados assemelham-se a um carcinoma de células escamosas diferenciado onde se observou aumento da queratinização, mitoses, infiltrado inflamatório e acentuado pleomorfismo celular da epiderme, formando dentro das invaginações da camada dérmica ilhas epiteliais com pérolas de queratinas [3,5,19].

A terapia metronômica caracteriza-se por ser um tratamento adjuvante que vem sendo utilizado com resultados favoráveis e desfavoráveis em alguns tipos de neoplasias, como uma melhora clínica satisfatória em um gato diagnosticado com carcinoma do trigono da bexiga, no qual foi utilizado ciclofosfamida mais piroxicam [11]. Em cães, o uso bem-sucedido de ciclofosfamida mais piroxicam em tumores sarcomas foi relatado [8]. As terapias com ciclofosfamida e fosfato de toceranib demonstraram bons resultados após a remoção cirúrgica de um carcinoma nasal bilateral em um canino [15]. Em ratos, o efeito de ciclofosfamida mais celecoxibe foi efetiva em adenocarcinomas mamários [13]. No presente caso de CCE sem recidiva, foi prescrito ciclofosfamida mais meloxicam.

O presente relato de caso foi de um felino doméstico diagnosticado com carcinoma de células escamosas submetido à terapia metronômica de ciclofosfamida mais meloxicam, sem recidivas. O tratamento a base de meloxicam (0,05 mg/kg/dia) e ciclofosfamida (10 mg/m²) a cada 2 dias por 5 meses

mais ácido graxo essencial, DHA (ácido docosahexaenóico), demonstrou ser uma forma efetiva na redução da atividade da doença. Esses resultados foram contrários aos observados em outros trabalhos em que o tratamento adjuvante de meloxicam na dose de 0,05 mg/kg dia e ciclofosfamida 10 mg/m² dia por 6 meses para carcinomas mamários não foi eficaz e não melhorou a sobrevida de felinos domésticos [16]. Em um equino em que a ciclofosfamida mais meloxicam também foi utilizada na segunda etapa do tratamento, os resultados não foram favoráveis, desenvolvendo metástase em tecidos circunvizinhos [18].

Apesar de alguns trabalhos não terem obtido resultados bem sucedidos na modalidade terapêutica (quimioterapia metronômica), este é o primeiro caso em que o tratamento de CCE com ciclofosfamida mais meloxicam não apresentou recidiva em um felino doméstico. Entretanto, se faz necessária a realização de estudos mais amplos avaliando simultaneamente a escolha do tratamento e determinadas condições do paciente como idade, metástase avançada, grau de desenvolvimento tumoral, entre outras.

Como a terapia metronômica é um tratamento de fácil administração, custo relativamente baixo e menores efeitos colaterais, torna-se mais aceitável pelos tutores. Esta terapia é uma alternativa à terapia adjuvante pós-cirúrgica e primeira opção para prevenir a recidiva do carcinoma de células escamosas após a remissão tumoral.

MANUFACTURERS

¹Laboratorio Holliday Scott S.A. Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio Zoetis Argentina. Buenos Aires, Argentina.

³WCOR Corantes Comércio e Serviços Eireli. São Paulo, SP, Brazil.

⁴Laboratorio Farmacêutico Veterinario Chemovet S.A. Buenos Aires, Argentina.

⁵Laboratorios PROVET SAS. Bogotá, Colômbia.

⁶Laboratorio Mason. Lima, Peru.

⁷Laboratorio Veterinario Vetanco S.A. Buenos Aires, Argentina.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 **Barros V. & Repetti S. 2015.** Metronomic chemotherapy in dogs: a review. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 110(593): 49-53.
- 2 **Biller B. 2014.** Metronomic chemotherapy in veterinary patients with cancer. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 44(5): 817-829.
- 3 **Cardona A., Vargas V. & Perdomo A. 2013.** Clinical and histopathological study of the squamous cell carcinoma in cattle of the Cordoba Department, Colombia. *Revista de La Facultad de Ciencias Veterinarias*. 54(2): 68-77.

- 4 **Carneiro R., Pimenta C., Horta R., Lavalle G. & Paes P. 2012.** Quimioterapia intralesional com carboplatina no tratamento do carcinoma espinocelular em uma gata – relato de caso. *Revista Clínica Veterinária*. 17(98): 64-70.
- 5 **Chacur M. G., Fachini B.A., Yamasaki L., Basso K., Sanches O.C. & Pessoa V.M. 2014.** Carcinoma das células escamosas no prepúcio com invasão vertebral em equino. *Semina: Ciências Agrárias*. 35(3): 1383-1388.
- 6 **Chun R., Garret L.D. & Vail D.M. 2007.** Cancer chemotherapy. In: Withrow S.J. & Vail D.M. (Eds.) *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Elsevier, pp.163-188.
- 7 **Conceição M., Martins D.M., Bertolo P., Bezerra D., Silva C., Aguirra V., Vasconcelos R. & Pereira W. 2016.** Carcinoma de células escamosas em terceira pálpebra de feline. *Acta Scientiae Veterinariae*. 44(Suppl 1): 170. 6p.
- 8 **Elmslie R.E., Awe P. & Dow S.W. 2008.** Metronomic Therapy with Cyclophosphamide and Piroxicam Effectively Delays Tumor Recurrence in Dogs with Incompletely Resected Soft Tissue Sarcomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22: 1373-1379.
- 9 **Ettinger S., Feldman E. & Etienne D. 2021.** Tumores cutâneos. In: *Tratado de Medicina Interna Veterinaria. Enfermedades del Perro y del Gato*. Los Angeles: Edra, pp.2078-2083.
- 10 **Fernando D., Bonilla E., Fernando E. & Gaviria B. 2007.** Squamous cell carcinoma in a canine patient. *Revista CES / Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 2(1): 29-33.
- 11 **Grapegia F.Z. & Lima B.L. 2017.** Quimioterapia metronômica para o tratamento de tumor de células carcinomatosas de transição na região de trígono vesical em gato. *Pubvet*. 11(08): 744-839.
- 12 **Leone P. E., Guevara P., Zambrano A. K., Pérez A., Armendáriz I., García J.M., Guerrero S., López A., Yumiceba V. & Paz C. 2019.** Genes involved in damage response caused by UV radiation in Ecuadorian population of different altitude regions. *Forensic Science International: Genetics Supplement Series*. 7(1): 140-141.
- 13 **Mainetti L., Rozados V.R., Rossa A., Bonfil R.D. & Graciela G. 2011.** Antitumoral and antimetastatic effects of metronomic chemotherapy with cyclophosphamide combined with celecoxib on murine mammary adenocarcinomas. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 137: 151-163.
- 14 **Murphy S. 2013.** Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: Current understanding and treatment approaches. *The Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15: 401-407.
- 15 **Park H. J., Kim J. W., Jeong S.M., Choi H.J., Son H.Y., Song K.H. & Seo K.W. 2015.** Adjuvant metronomic chemotherapy in a dog with nasal transitional carcinoma. *Journal of Veterinary Clinics*. 32(2): 183-186.
- 16 **Petrucci G.N., Henriques J., Lobo L. , Vilhena H., Figueira A.C., Canadas A., Diasâ P., Prada J., Pires I. & Queiroga F. 2020.** Adjuvant doxorubicin vs metronomic cyclophosphamide and meloxicam vs surgery alone for cats with mammary carcinomas: A retrospective study of 137 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*. 19(4): 714-723.
- 17 **Soriano J., Lima M., González J., Batista N., López M.V., Rodríguez M., Loys J.L. & Montejo N. 2009.** Quimioterapia metronômica con ciclofosfamida y metotrexato en pacientes con cáncer de mama metastásico en progresión. *Revista Cubana de Medicina*. 48(2): 1-14.
- 18 **Tornago R., Sabattini S., De Simoi A., Bettini G., Furlanello T., Baldassarre V., Cornali M., Mazzucato M., Carlin S. & Gentilini F. 2017.** Treatment of oral squamous cell carcinoma in a horse by surgical debulking followed by metronomic chemotherapy. *Equine Veterinary Education*. 29(4): 208-212.
- 19 **Vitiello V., Burrai G.P., Agus M., Anfossi A.G., Alberti A., Antuofermo E., Rocca S., Cubeddu T. & Pirin S. 2017.** Ovis aries papillomavirus 3 in ovine cutaneous squamous cell carcinoma. *Veterinary Pathology*. 54(5): 775-782.