

Carcinoma de células escamosas em gato preto

Squamous Cell Carcinoma in a Black Cat

Geovana Oliveira Campos[✉], Rodrigo Martins Ribeiro[✉],
Karolyne Almeida Souza[✉] & Debora da Silva Freitas Ribeiro[✉]

ABSTRACT

Background: The skin and its appendages are among the main organs susceptible to neoplasms in cats. Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasm that affects the epidermis, is locally invasive, and presents with low metastases; however, when it occurs, it spreads to the regional lymph nodes, lungs, and bone tissue. It can present in both proliferative and ulcerative forms. Its etiopathogenesis has not been fully established; however, it is associated with chronic sun exposure, papillomavirus infection, immunosuppression, and chronic skin diseases. This tumor mainly affects white-coated cats but also dark cats with hypopigmented areas, which are uncommon in dark animals and in those with good coat coverage. The objective of this study was to report a case of cutaneous SCC in a cat with black fur.

Case: A 14-year-old, 4.5-kg, mixed-breed cat with black fur and a history of an ulcerated wound in the periocular region that did not heal even after previous treatment was treated with 30 mg/kg cephalexin twice a day for 15 days, 1 mg/kg prednisolone once a day for 5 days, and daily cleaning of the wound with 1% chlorhexidine twice a day for 15 days. In order to obtain a definitive diagnosis, cytological and histopathological examinations were performed. First, fine needle aspiration, an imprint, and a swab of the periocular lesion were taken. Immature or dysplastic squamous epithelium cells were observed, with keratinized polygonal angular cytoplasm, oval nuclei and coarse chromatin, a high nucleus:cytoplasm ratio, a large amount of red blood cells, and a moderate amount of segmented neutrophils, macrophages, and cocci-shaped bacteria. Fragments of malignant neoplasms invading the muscle tissue were also observed, characterized by “islands” of epithelial cells with large pleomorphic nuclei, multiple nucleoli, numerous mitotic figures, and formation of corneal pearls, leading to a diagnosis of SCC. Importantly, the animal’s blood count remained unchanged. Treatment was established with the use of gabapentin [10 mg/kg - twice daily for 10 days], clindamycin [25 mg/kg - twice daily for 14 days], and piroxicam [0.3 mg/kg - every other day for 20 days]. For topical use, a cream was prepared with 5% papain, 4% hydroviton, and sunscreen (SPF 50) for use twice a day, as well as ointment based on gentamicin sulfate, sulfanilamide, sulfadiazine, urea, vitamin A palmitate, 2-3 times a day for 15 days. However, the neoplasm was already invasive, and the animal died before the treatment was completed.

Discussion: Although the etiopathogenesis is not well understood, it is known that the occurrence of SCC in animals with dark fur and good coat coverage is slightly associated with chronic exposure to sunlight, which mostly affects cats with light fur or those with hypopigmented areas, as well as hair scarcity. However, in addition to ultraviolet radiation, papillomaviruses and other factors can cause SCC. The best form of diagnosis for this pathology is cytopathological examination, and if this is inconclusive, it is followed by confirmation with histopathological examination. There are several ways to treat this neoplasm, among them are surgical removals, chemotherapies, radiotherapies, photodynamic therapies, cryosurgeries, cyclooxygenase-2 and tyrosine kinase receptor inhibitors, electrochemotherapy and the use of antineoplastic agents therefore, it is important to individualize treatment according to the case and the financial status of the owner. The importance of early diagnosis is emphasized so that the tumor does not become invasive and metastasize over time, thus increasing the chances of a cure.

Keywords: feline, cat, oncology, papillomavirus, ultraviolet radiation.

Descritores: felino, gato, oncologia, papilomavírus, radiação ultravioleta.

DOI: 10.22456/1679-9216.134808

Received: 18 October 2023

Accepted: 4 March 2024

Published: 29 March 2024

Departamento de Medicina Veterinária, Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES), Mineiros, GO, Brazil. CORRESPONDENCE: D.S.F. Ribeiro [deboradasfr@unifimes.edu.br & vetdebora@hotmail.com]. Rua 22 n. 356. CEP 75.833-130 Mineiros, GO, Brazil.

INTRODUÇÃO

A pele e seus anexos estão entre os principais órgãos susceptíveis a sofrer neoplasias no gato [16]. Relata-se que 58% dos tumores nessa espécie são de origem epitelial [3], sendo que 4 grupos neoplásicos predominam em aproximadamente 70% no acometimento cutâneo, deles pertencem os tumores de células basais, carcinoma de células escamosas, mastocitomas e fibrossarcomas [5].

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoformação maligna epitelial que apresenta diferenciação em queratinócitos, demonstra caráter localmente invasivo, podendo se propagar para a derme e tecidos próximos. Apesar de possuir baixo potencial metastático, quando este ocorre, afeta primeiramente os linfonodos regionais, pulmões e ossos [8].

Este carcinoma pode revelar tanto lesões erosivas, que se originam rasas e crostosas, podendo evoluir tanto para úlceras profundas, quanto para lesões proliferativas, que podem variar de uma placa firme e avermelhada à uma lesão parecida a um couve-flor, que eventualmente ulcera [17].

Sua etiopatogenia não é bem elucidada, mas está fortemente associada a exposição crônica à radiação solar, sendo que os gatos mais acometidos são aqueles que possuem pelagem hipopigmentada e as áreas com pouca cobertura de pelo, como nariz, pálpebras e orelhas, são as mais susceptíveis às lesões. Ainda, a infecção pelo papilomavírus também revelou estar envolvida com o surgimento do carcinoma espinocelular [12].

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de carcinoma de células escamosas em 1 gato de pelagem preta e visa sugerir esse diagnóstico como um possível diferencial em animais com este fenótipo e que apresentem lesões sugestivas desse tumor.

CASO

Foi atendido em uma clínica da cidade de Mineiros-GO, Brasil, 1 gato macho de pelagem preta, sem raça definida, pesando 4,5 kg, com 14 anos de idade. Apresentava histórico de uma lesão ulcerada em região periocular que não cicatrizava (Figura 1). Ao exame físico o animal apresentava mucosas normocoradas, sem linfadenomegalia, normotermia, hidratado. A ausculta cardiopulmonar e palpação abdominal normais. O animal apresentava os parâmetros fisiológicos normais.

Foi relatado um tratamento prévio à base de cefalexina¹ [Rilexine® - 30 mg/kg, v.o., BID, por 15 dias], prednisolona² [Meticorten® - 1 mg/kg, v.o., SID, por 5 dias], juntamente com a limpeza diária da ferida com a pomada de clorexidina à 1%³ [Furanil® - BID, por 15 dias], já havia sido realizado, porém sem efeito resolutivo.

A partir disto, foi realizada coleta sanguínea para realização de hemograma completo, bioquímica sérica (albumina, alanina aminotransferase, creatinina, fosfatase alcalina e ureia). Os exames laboratoriais estavam dentro da normalidade para espécie.

Procedeu-se com a citologia aspirativa com agulha fina (PAAF), “imprint” e “swab” da lesão supracitada, para seguinte análise por microscopia direta. Como resultado da microscopia, foi descrita a presença de células do epitélio escamoso, que se encontravam imaturas ou displásicas, com citoplasma queratinizado, angular poligonal, núcleo oval e cromatina grosseira, evidenciando também alta proporção núcleo:citoplasma. Ainda, foi observada grande quantidade de hemácias e moderada quantidade de neutrófilos segmentados, macrófagos e bactérias com formas de cocos (Figura 2). Concluiu-se que a citologia era sugestiva de carcinoma de células escamosas e que a realização de um exame histopatológico seria necessária para maior elucidação do processo.

Por fim, no exame histopatológico, ao qual foram enviadas duas amostras, a amostra de tecido maior foi caracterizada como um nódulo cutâneo medindo



Figura 1. Lesão erosiva ulcerada localizada na região periocular em cabeça de felino diagnosticado com CCE.

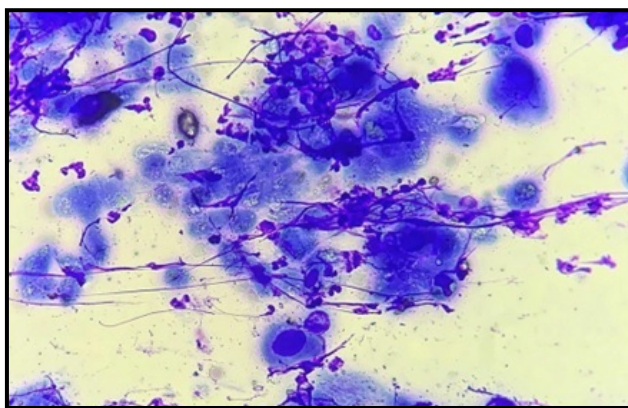


Figura 2. Lesão citológica de carcinoma de células escamosas demonstrando presença de agregados de células epiteliais escamosas, apresentando citoplasma bem delimitado, moderadamente basofílico, com presença de vacúolos perinucleares, anisocitose, anisocariose discreta, cromatina grosseira e moderada quantidade de neutrófilos segmentados, e macrófagos. [Panótico rápido; 60x].

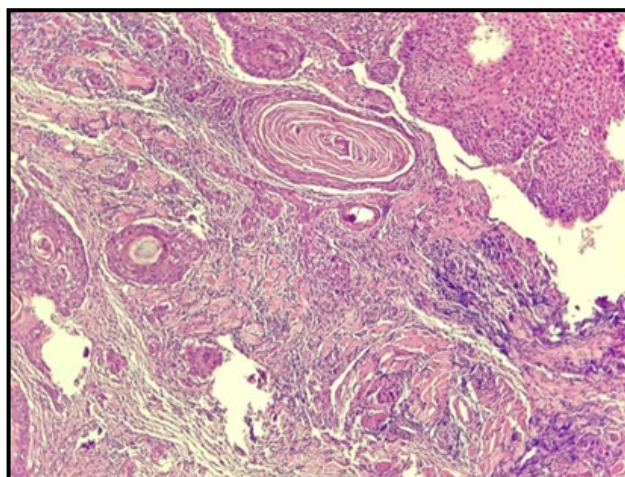


Figura 3. Lesão histopatológica de carcinoma de células escamosas caracterizada por “ilhas” de células epiteliais com núcleo amplo, pleomórfico e nucléolos múltiplos exuberantes. [Hematoxilina & Eosina; 10x].

1,5 x 1,3 x 0,8 cm, que demonstrava superfície interna acastanhada, macia e lisa, já a amostra de tecido menor, foi definida como um fragmento acastanhado medindo 1,3 x 0,7 x 0,5 cm, que apresentava superfície interna esbranquiçada, macia e lisa. Portanto, na microscopia das 2 amostras observou-se fragmentos apresentando neoplasia maligna invadindo o tecido muscular, caracterizada por “ilhas” de células epiteliais com núcleo amplo, pleomórfico e nucléolos múltiplos exuberantes. Assim como presença de numerosas figuras de mitose, e formação de pérolas córneas (Figura 3). Com os achados acima, diagnosticou-se a lesão como carcinoma de células escamosas.

Imediatamente após o diagnóstico, o tratamento foi iniciado com o uso de gabapentina manipulada [10 mg/kg, v.o, BID, por 10 dias], para controle da dor, clindamicina⁴ [Climbacter® - 25 mg/kg, v.o, BID, por 14 dias], devido à presença de bactérias e secreção purulenta e piroxicam manipulado [0,3 mg/kg, v.o, SID, a cada 72 h, por 20 dias], em consequência da inflamação ocasionada pela neoplasia e por ser um adjuvante no tratamento neoplásico. Para a utilização tópica foi prescrito um creme manipulado composto por papaína 5%, hidroviton 4% e filtro solar FPS 50, para ser aplicado nas regiões afetadas, BID, principalmente nos horários de maior incidência solar, assim como a pomada à base de sulfato de gentamicina, sulfanilamida, sulfadiazina, uréia, palmitato de vitamina A⁵ [Vetaglós® - BID a TID, por 15 dias].

Entretanto o prognóstico era desfavorável já que o tumor havia invadido os tecidos subjacentes (Figura 4), incluindo tecido muscular, ósseo e globo

ocular e como a remoção cirúrgica não era indicada, o animal não resistiu e veio à óbito.

DISCUSSÃO

Embora a etiopatogenia do CCE não esteja totalmente elucidada sabe-se que essa neoplasia maligna acomete em sua maioria gatos com idade entre 9 e 14 anos, de pelagem branca e que são expostos a luz solar crônica, e consequentemente, à radiação ultravioleta (UV), também estão associados fatores como pele hipopigmentada e escassez pilosa [7]. Frequentemente o surgimento deste carcinoma está associado à feridas que não cicatrizam. Deste modo, comparando-se a literatura e o caso relatado, nota-se similaridade entre a idade, histórico de exposição a luz solar, e presença de ferida incurável.



Figura 4. Lesão ulcerada erosiva invadindo epitélio e tecidos adjacentes, em cabeça de gato diagnosticado com CCE.

Neste sentido, é importante enfatizar que a pele desempenha um papel importante na proteção contra a radiação ultravioleta. A mesma é formada por 3 estratos, sendo eles a epiderme, estrato mais superficial, a derme, estrato conjuntivo, e a hipoderme, estrato mais profundo constituído por tecido adiposo. Posto isto, a epiderme possui a essencial função de produzir melanina, pigmento capaz de impedir a penetração das radiações luminosas nos tecidos subjacentes [13] e, destaca-se então, a importância deste pigmento contra a ação da radiação UV em formações cancerígenas.

Por isso, quando há falta deste pigmento associada a fatores como baixa densidade pilosa, a radiação ultravioleta atinge diretamente a pele provocando reações fotoquímicas que ativam as vias inflamatórias, ocasionando um efeito imunossupressor e lesando diretamente o DNA, resultando em mutações nos genes reguladores, com conseguinte crescimento por clonagem de células pré-malignas [8]. A cronicidade na exposição à luz solar origina na pele alterações actínicas, que podem progredir para um carcinoma *in situ* e por fim se tornar um carcinoma invasivo [13], a radiação UV também causa danos específicos no gene p53, que é um supressor tumoral, células com essa alteração genética são incompetentes na reparação do dano no DNA e se multiplicam de maneira anormal, favorecendo o desenvolvimento neoplásico.

Ao atingir o tecido cutâneo, a radiação também reduz o número das células de Langerhans, que são apresentadoras de antígenos, dificultando ainda mais a proteção antineoplásica [5]. Quando absorvida a radiação UV gera alterações estruturais nas bases de DNA, tais como a formação de dímeros de pirimidina ciclobutano (CPDs), que resultam em ligações covalentes entre pirimidinas adjacentes na mesma cadeia de DNA e a formação de 6-4 pirimidina-pirimidona (6-4PPs), que são resultado da ligação covalente entre 2 pirimidinas adjacentes na mesma fita de DNA, causando mutações genéticas e desordens no DNA das células, inibindo a replicação e transcrição, interrompendo o ciclo celular e levando a morte celular. As mutações que não são reparadas, multiplicam-se e levam à formação tumoral [13].

Assim que se analisa a microscopia citopatológica do CCE é possível encontrar infiltrado inflamatório neutrofílico, bem como epitélio escamoso displásico ou imaturo, com possibilidade de contaminação

por bactérias. Já no exame histopatológico é comum a visualização de pérolas de queratina [12], sustentando o que foi observado no exame citopatológico e histopatológico do gato do presente relato.

Além da radiação solar, outra condição desencadeante do carcinoma de células escamosas é a infecção pelo papilomavírus. Neoplasias ocasionadas por este agente podem se apresentar em áreas com boa cobertura pilosa e em animais com pelame escuro [12], como retratado neste trabalho. Constata-se que estados de imunossupressão, como infecção pelos vírus da Imunodeficiência Felina (FIV) e da Leucemia Felina (FeLV) podem contribuir com essa etiopatogenia [14]. Verifica-se a associação do papilomavírus com o CCE pois a vacina autógena desse agente pode ocasionar o desenvolvimento desse tumor [12].

Quando a patogênese do CCE está associada ao papilomavirus, há primeiramente a formação de placas virais, que se apresentam como lesões múltiplas, escamosas, planas e de variados pigmentos, podendo surgir em qualquer parte do corpo, essas podem evoluir para carcinomas *in situ*. No entanto, propõe-se que um queratinócito que normalmente sofreria apoptose por lesões causadas pela radiação solar, quando infectado pelo papilomavírus, é inibido desta ação e continua a se proliferar rápida e descontroladamente com o DNA lesado, então essas células adquirem mutações adicionais, atingindo caráter maligno [2,17].

Além disso, quando se compara a presença de DNA do papilomavirus entre gatos com CCE que foram expostos a radiação solar com os que não foram, encontra-se com maior frequência a presença do DNA viral no segundo caso [2,14]. Deste modo, relacionando-se a identificação do DNA do papilomavirus juntamente aos indícios histológicos encontrados quando há infecção pelo mesmo em CCEs, propõe-se este agente como fator causal desta neoplasia. No entanto, sabe-se que nem todo felino infectado por este vírus virá a desenvolver CCE, reforçando que talvez só o papilomavírus não seja competente para seu desenvolvimento, mas precise de fatores adicionais para sua ocorrência [3]. Todavia, o felino do relato não foi testado para estas infecções virais pois veio à óbito.

Além das causas já explanadas, o CCE pode se desenvolver a partir de doenças inflamatórias ou crônicas, imunossupressão e também a partir de patologias que levam à despigmentação da pele, como o vitiligo e lúpus eritematoso [1].

O diagnóstico pode ser feito por citologia, caso este exame seja inconclusivo deve-se seguir com a biópsia, podendo ser feita a histopatologia e também a imuno-histoquímica. A utilização de exames imagiológicos são importantes para observação das dimensões das neoplasias e também para a procura de metástases, empregando-se a radiografia, ecografia, tomografia computadorizada e a ressonância magnética [5]. No presente caso, o diagnóstico foi confirmado por meio dos exames citológico e histopatológico.

Como diagnóstico diferencial podem ser listadas neoplasias como o papiloma escamoso, melanoma, mastocitoma, carcinoma basoescamoso, epiteloma cornificado intracutâneo, hemangiossarcoma cutâneo, hemangioma, assim como tumores dos folículos pilosos, das glândulas sebáceas, dermatofitoses, pênfigo e granuloma eosinofílico [6,9].

Finalmente, a partir do diagnóstico definitivo determina-se qual a melhor abordagem terapêutica para cada caso, levando em consideração as terapias disponíveis e a realidade financeira do tutor, dentre elas estão as remoções cirúrgicas, quimioterapias, radioterapias, terapias fotodinâmicas, criocirurgias, inibidores da ciclooxigenase-2 e de receptores de tirosina quinases, eletroquimioterapias e uso de agentes antineoplásicos, podendo ser utilizados também a combinação entre esses tratamentos [14].

O tratamento instituído para o paciente relatado foi realizado à base de antibióticos, antiinflamatórios e analgésicos orais, associados ao uso tópico de

epitelizantes, cicatrizantes e protetores dermatológicos. De acordo com a literatura e a realidade terapêutica disponível, como a remoção cirúrgica do tumor foi inexecutável pela falta de margem e alto grau de invasão tumoral [3], no presente caso poderiam ter sido adicionadas outras terapias como a quimioterapia local e/ou sistêmica. Para isto, relata-se a eficiência da quimioterapia local com uso da carboplatina intra-tumoral [$1,5 \text{ mg/cm}^3$ de lesão, a cada 15 dias] até a remissão neoplásica, ou terapia sistêmica com uso da daunorrubicina [$4 \text{ mg/kg/IV/semana}$], estas causam danos ao DNA da célula tumoral, resultando em morte celular, comumente são associadas ao sulfato de vincristina [$0,05 \text{ mg/kg/IV/semana}$], que estaciona o crescimento neoplásico [15].

Sabe-se que quanto mais rápido o carcinoma de células escamosas for diagnosticado melhor será o prognóstico do animal, ou seja, mais altas serão suas chances de cura. Este trabalho visa ressaltar que esta patologia também acomete felinos de pelagem escura, e abrigados do sol. Entendendo essa realidade, é possível a realização do diagnóstico precoce, tornando o tratamento mais eficaz.

MANUFACTURERS

¹Virbac do Brasil Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²MSD Saúde Animal Saúde Animal Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

³Vetnil. Louveira, São Paulo, SP, Brazil.

⁴Agner União Saúde Animal. São Paulo, SP, Brazil.

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

REFERENCES

- 1 Baral R.M., Little S.E. & Bryan J.N. 2015. Oncology. In: Little S.E. (Ed). *O Gato: Medicina Interna*. Rio de Janeiro: Roca, pp.1097-1149. DOI: 10.1016/C2009-0-40456-2.
- 2 Carrai M., Brussel K.V., Shi M.L.C., Chang W., Munday J.S., Voss K., McLuckie A., Taylor D., Laws A., Holmes E.C., Barrs V.R. & Beatty J.A. 2020. Identification of a Novel Papillomavirus Associated with Squamous Cell Carcinoma in a Domestic Cat. *Viruses*. 12: 124. DOI: 10.3390/v12010124.
- 3 Flecke L.R., Polesso M., Mattel A.S. & Guterres K.A. 2022. Carcinoma de células escamosas em pálpebra com metástase ocular em um gato doméstico. *Acta Scientiae Veterinariae*. 50: 794. DOI: 10.22456/1679-9216.119301.
- 4 Ferro L., Rigon N., Ciccarelli S., Barachetti L. & Leão C. 2022. Long-term evolution with neoadjuvant electrochemotherapy and sliding canthoplasty in a cat with locally advanced squamous cell carcinoma of the lower and third eyelid. *Veterinary Record Case Reports*. 11(1): 1-5. DOI: 10.1002/vrc2.526.
- 5 Hauck M. L. & Oblack M. L. 2020. Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues. In: Vail D.M., Thamm D.H. & Liptak J.M. (Eds). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th edn. St. Louis: Elsevier Inc., pp.352-366. DOI:10.1016/B978-0-323-59496-7.00019-0.
- 6 Melo A.M.C., Cardoso T.M.S., Carvalho K.S., Oliveira C.A.A. & Pastl R.M. 2018. Carcinoma de células escamosas em felino doméstico - relato de caso. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. 10(30): 1-12.

- 7 **Miller H.W., Griffin E.C. & Campbell L.K. 2013.** *Muller & Kirk's Small Animal Dermatology*. 7th edn. St. Louis: Elsevier Inc., pp.808-809.
- 8 **Mineshige T., Ogihara K., Kamiie J., Sugahara G., Chambers J.K., Uchida K., Madarame H. & Shiota K. 2018.** Increased expression of the stromal fibroblast secreted periostin in canine squamous cell carcinomas. *Journal of Veterinary Medical Science*. 80(3): 473-479. DOI:10.1292/jvms.17-0647.
- 9 **Murphy S. 2013.** Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat Current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15: 401-407. DOI: 10.1177/1098612X13483238.
- 10 **Santos A. 2022.** Avaliação morfológica e imuno-histoquímica de carcinomas de células escamosas cutâneos em cães e gatos. 105f. Santa Maria, RS. Tese (Doutorado em Medicina Veterinária) - Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Centro de Ciências Rurais.
- 11 **Santos C.C.C. 2021.** Carcinoma de células escamosas da cabeça em gato: caracterização com recurso a tomografia. 81f. Lisboa, Portugal. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária.
- 12 **Saucedo M.O., Rodríguez S.H.S., Flores C.F.A., Valenzuela R.B. & Luna M.A.L. 2019.** Effects of ultraviolet radiation (UV) in domestic animals. Review. *Revista Mexicana de Ciencias Pecuárias*. 10(2): 416-432. DOI: 10.22319/rmcp.v10i2.4648.
- 13 **Sousa L.P.G. 2021.** Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo. 84f. Lisboa, Portugal. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina Veterinária) - Universidade de Lisboa, faculdade de Medicina Veterinária.
- 14 **Tillmann M.T., Felix A.O.C., Fernandes C.G., Capella S.O., Mueller E.N. & Nobre M.O. 2017.** Pacientes com carcinoma de células escamosas – relação do tratamento com o prognóstico. *Acta Scientiae Veterinariae*. 45(1): 220, 5p. DOI:10.22456/1679-9216.86092.
- 15 **Vail D.M., Thamm D.H. & Liptak J.M. 2020.** In: *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 5th edn. St. Louis: Elsevier Inc., pp.375-401. DOI: 10.1016/C2009-0-53135-2.
- 16 **Vail D.M. & Withrow S.J. 2007.** Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: *Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St. Louis: Saunders, pp.382-384. DOI:10.1016/B978-072160558-6.50021-6.
- 17 **Vicini F. 2019.** Investigação molecular de papilomavírus em carcinoma de células escamosas em pele e mucosa de cães. 58f. Cuiabá, MT. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) - Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* mestrado em Biociência Animal, Universidade de Cuiabá.