



## Aplicação da radioterapia em felino portador de Carcinoma Epidermóide nasal e palpebral utilizando Protocolo de Hipofracionamento

Radiation therapy for the treatment of Feline Squamous Cell Carcinoma using Hypofractionated Protocol

Simone Carvalho dos Santos Cunha<sup>1</sup>, Luis Alfredo Vidal de Carvalho<sup>2</sup>, Paulo César Canary<sup>3</sup>, Marcio Reisner<sup>3</sup>, Adriana Neves Pereira<sup>4</sup>, Kátia Barão Corgozinho<sup>1</sup>, Heloísa Justen Moreira de Souza<sup>4</sup> & Ana Maria Reis Ferreira<sup>1</sup>

### RESUMO

A radioterapia é uma das modalidades do tratamento do câncer. Esta técnica é raramente utilizada na medicina veterinária do Brasil, mas tem sido empregada com sucesso em diversos tipos de neoplasias de animais domésticos no exterior. O emprego da radioterapia no tratamento de pacientes felinos com carcinoma epidermóide facial vem sendo indicada nos casos onde há grande grau de invasão de tecidos, o que impossibilita a excisão cirúrgica. No entanto, esta técnica pode ser preconizada como tratamento de eleição neste tipo de neoplasia, já que são poucos os efeitos colaterais observados, além de preservar a questão estética do animal, apreciada pelos proprietários. O presente trabalho relata o caso de um felino, SRD, fêmea, portadora de carcinoma epidermóide nasal e palpebral, que foi tratada através de radioterapia. O protocolo utilizado consistiu de uma aplicação semanal de 7,6 Gy durante 4 semanas. Os efeitos colaterais observados foram mínimos, e a lesão neoplásica regrediu continuamente ao longo do tratamento.

**Descritores:** Radioterapia, felinos, carcinoma epidermóide.

### ABSTRACT

Radiation therapy is a treatment modality in cancer treatment. It is successfully used in veterinary oncology in many countries, but it is rarely used in Brazil. This treatment modality is used alone or in combination with other modalities for unresectable tumors. However, it is a good option to be used in squamous cell carcinoma treatment of any stage, due to its confined side effects and preservation of the aesthetic condition. The reported case describes radiation therapy in a female cat presented with nasal and eyelid squamous cell carcinoma. Hypofractionated protocol using 7,6 Gy once week during four weeks was applied. Few side effects were observed, and the tumor diminished continuously throughout the treatment.

**Key words:** Radiation therapy, cats, squamous cell carcinoma.

## INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma das modalidades de tratamento do câncer. Seu principal objetivo é a morte das células neoplásicas, evitando atingir as células sadias vizinhas [5,6]. Portanto, é indicada para o tratamento do tumor primário e localizado, e não da doença sistêmica [5,6]. Normalmente, é utilizada em conjunto com outras modalidades, como quimioterapia ou cirurgia, mas é também indicada como tratamento único ou paliativo [6,10,11].

O carcinoma epidermóide é o tumor de pele mais freqüente em felinos, e está intimamente ligado ao clima da região e exposição dos animais aos raios solares, visto que esta neoplasia é induzida actinicamente [1,11,12]. A lesão pode se iniciar como uma displasia epidermal, e progredir para o carcinoma in situ, até a forma invasiva [11,12]. Nos dois primeiros estágios, a lesão se apresenta como uma área avermelhada e levemente ulcerada, que não sangra [8,11,12]. Em casos avançados, há presença de crostas, ulcerações e destruição do tecido normal pelo tumor [1,8,11]. A cor da pelagem e a falta de pigmentação da pele em determinadas áreas do corpo, especialmente naquelas com poucos pêlos, são fatores de riscos para o desenvolvimento desta neoplasia, sendo, portanto, gatos brancos mais propensos do que gatos de outras cores [1,11,12]. O carcinoma epidermóide é mais comum na face, sendo o plano nasal a região mais afetada, seguida pelas pinas e pálpebras, e raramente, dígitos, cauda e períneo [1,3,11,12].

Várias modalidades de tratamento têm sido utilizadas no tratamento do carcinoma epidermóide [11]. A radioterapia é o tratamento de eleição, principalmente em casos avançados, onde a cirurgia é impossibilitada [10,11]. A radiação deve ser dividida em múltiplos tratamentos (fracionamento) para melhor controle do tumor e minimização dos efeitos colaterais [10,11,13].

O presente trabalho relata o caso de um felino, SRD, fêmea, portadora de carcinoma epidermóide nasal e palpebral, que foi tratada através de tratamento hipofracionado de radioterapia.

## RELATO DE CASO

Um felino, SRD, fêmea, de aproximadamente nove anos de idade, foi atendido apresentando lacrimejamento intenso e ferida no plano nasal. Ao exame clínico, o animal apresentava-se debilitado, magro, com secreção mucopurulenta nasal e ocular, e ferida

nasal ulcerada, que sangrava com facilidade. A pálpebra esquerda também se apresentava eritematosa e com pequena área de ulceração no canto medial. Na auscultação, um sopro cardíaco grau III/IV em foco mitral foi evidenciado. Os exames laboratoriais solicitados incluíram hemograma completo, uréia, creatinina, ALT e fosfatase alcalina, e sorologia (ELISA) para imunodeficiência e leucemia felinas. Através dos resultados laboratoriais, o animal foi diagnosticado como portador de leucemia viral felina e insuficiência renal crônica. Além disso, a ecocardiografia revelou a presença de cardiomiopatia hipertrófica leve. A suspeita de carcinoma epidermóide foi confirmada através de biópsia para retirada de um pequeno fragmento de cada lesão para análise histopatológica. Para este procedimento, o animal foi sedado com acepromazina (0,03 mg/kg IM), meperidina (2 mg/kg IM), ketamina (2 mg/kg IV) e diazepam (0,2 mg/kg IV). No exame anatomopatológico, a epiderme apresentava hiperplasia, com projeções digitiformes para derme, hiperqueratose, discretas formações trabeculares e pequenas ilhas de células escamosas que se estendem para o interior da derme. As células neoplásicas apresentavam pleomorfismo celular moderado, hipercromatismo nuclear, nucléolos evidentes e em algumas células múltiplos, e mitoses, além de infiltrado inflamatório discreto, congestão e hemorragia.

O tratamento radioterápico utilizado foi a aplicação semanal de 7,6 Gy (em cada sessão) durante quatro semanas (Figura 1A). Para o procedimento, o animal foi anestesiado com acepromazina (0,03 mg/kg por via intramuscular), meperidina (4 mg/kg por via intramuscular), ketamina (2 mg/kg por via endovenosa) e diazepam (0,2 mg/kg por via endovenosa), o que permitiu o correto posicionamento do animal em todas as sessões. O equipamento utilizado para o tratamento radioterápico foi um acelerador linear (Clinac 2100), e a energia utilizada foi de seis MeV de elétrons. A técnica foi de campo único direto, acrescido de um bólus de 0,5 cm de espessura, utilizado com o objetivo de aumentar a dose na superfície da pele.

O acompanhamento do animal foi realizado semanalmente através da utilização de câmera fotográfica digital para registro da regressão das lesões (Figuras 1B a 1F). Estas regrediram continuamente ao longo das sessões radioterápicas, e após 60 dias do término da radioterapia, a biópsia das lesões foi repetida para confirmação da cura. Os exames labo-



**Figura 1.** Aplicação de radioterapia em felino SRD, fêmea, portador de carcinoma epidermóide nasal e palpebral. Notar a melhora clínica das lesões ao longo do tratamento radioterápico. **1A** - Posicionamento do felino para a radioterapia utilizando acelerador linear. **1B** - Felino apresentando ulceração do plano nasal e pálpebra esquerda antes do início do tratamento radioterápico. **1C**, **1D**, **1E** e **1F** - Regressão das lesões neoplásicas na primeira, segunda, terceira e quarta semana, respectivamente.

ratoriais bioquímicos permaneceram inalterados após o tratamento.

Os efeitos colaterais observados foram conjuntivite do olho irradiado, dermatite, e epilação do plano nasal e pálpebra esquerda, a partir da segunda semana de tratamento. A conjuntivite foi tratada com antibiótico (Ciprofloxacino<sup>1</sup>) pomada oftálmica a cada doze horas durante sete dias) e anti-inflamatório não esteroide (Flurbiprofeno Sódico<sup>2</sup>) colírio a cada seis horas durante sete dias) tópicos, além da colocação de colar elisabetano para evitar a auto-mutilação.

#### DISCUSSÃO

O câncer é uma importante causa de morte natural em humanos e animais domésticos, sendo a pesquisa nesta área de extrema importância para os avanços da oncologia humana e veterinária. A radioterapia é uma das modalidades do tratamento do câncer, e é ainda pouco explorada na medicina veterinária do nosso país, devido ao seu alto custo e indisponibilidade dos equipamentos necessários.

O fracionamento radioterápico é importante por uma série de motivos. A presença de células em diversas fases do ciclo celular (M, S, G1, G2, G0) é um fator importante na sensibilidade destas à radiação [9]. As células na fase S são mais resistentes, e aquelas nas fases G1 e G2 são mais sensíveis aos efeitos da radioterapia [9,11]. Durante o intervalo entre frações, as células na fase S entram no ciclo celular e progridem para as fases radiosensíveis, em um processo conhecido como redistribuição [9]. Portanto, o fracionamento do tratamento é de extrema importância para que a radiação atinja o maior número possível de células nas fases radiosensíveis [9,11]. Além disso, o fracionamento permite que as células dos tecidos saudáveis vizinhos ao tumor reparem os danos provocados pela radiação [5,9]. No entanto, o tempo total de tratamento não deve ser muito longo, pois as células tumorais irradiadas que não foram destruídas aprendem a se replicar mais rapidamente em um fenômeno conhecido como repopulação acelerada, levando à piora da neoplasia [9]. Portanto, não há um protocolo de tratamento perfeito.

Os protocolos radioterápicos que são comprovadamente eficazes na cura de tumores requerem tratamentos constantes, às vezes diários, com pequenas doses de radiação. No tratamento do carcinoma epidermóide preconizado em outros trabalhos, o animal é submetido à radioterapia três a cinco vezes por

semana, com taxas de cura estimadas em 50 a 60% [3,4,13,14]. Théon, em 1995, concluiu que cerca de 60% dos animais sobreviveu 1 ano após a radioterapia, 23% sobreviveu 2 anos e 15% sobreviveu 3 anos [14]. No entanto, todos apresentaram recorrência do tumor [14]. As desvantagens dos protocolos descritos nestes trabalhos incluem o alto custo do tratamento e a necessidade de anestésias gerais constantes, o que se torna um fator limitante já que a grande maioria dos pacientes com câncer são geriátricos e portadores de outras enfermidades.

A aplicação semanal de radioterapia (protocolo de hipofracionamento) descrito neste relato apresenta vantagens e desvantagens. As vantagens incluem seu menor custo, maior praticidade e menor frequência da anestesia geral. No entanto, apresenta menores chances de controle do tumor e maiores efeitos colaterais decorrentes da alta dose utilizada.

Kinzel *et al* [7], utilizou protocolo de hipofracionamento semelhante ao descrito neste relato em 34 gatos, aplicando 8 Gy uma vez por semana, em uma dose total que variou de 32 a 48 Gy [7]. Os resultados encontrados foram comparáveis aos de Théon [13], com taxa de cura de 56%. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar a eficácia deste protocolo.

A presença de enfermidades concomitantes (insuficiência renal crônica, cardiomiopatia hipertrófica e leucemia viral felina) não foi um fator limitante para o tratamento do felino relatado. O tratamento radioterápico de hipofracionamento e as anestésias necessárias para os procedimentos foram bem sucedidos, apesar das patologias concomitantes.

De acordo com a literatura, as reações na pele ocorrem à medida que a radiação se acumula, e as reações cutâneas progridem desde eritema até descamação seca ou úmida e epilação [2,10,11]. O dano tecidual máximo ocorre 7 a 14 dias após o tratamento [10]. Neste período, deve-se evitar a auto-mutilação gerada pelo prurido dos locais afetados, sendo o tratamento terapêutico geralmente desnecessário [2,10]. As reações tardias da radiação ocorrem meses ou anos após o tratamento radioterápico, e incluem despigmentação, alopecia, fibrose, necrose, formação de fistulas, e baixa resistência a infecções, conjuntivite crônica, ceratoconjuntivite seca e catarata [2,10,11]. No felino relatado, os efeitos colaterais observados foram leves, e incluíram dermatite, epilação, e conjuntivite, que se resolveram com tratamento de suporte. Não

foi observada catarata no olho irradiado na última revisão realizada, sendo ainda possível que esta ocorra nos próximos meses ou anos.

A radioterapia é uma modalidade importante de tratamento do câncer em humanos, e vem crescendo gradativamente na medicina veterinária do Brasil e do exterior. Ela deve ser considerada pelo clínico veterinário como alternativa para o tratamento de neoplasias em animais domésticos, visto que esta pode ser utilizada isoladamente ou em combinação com outras modalidades de tratamento oncológico.

No entanto, a radioterapia é pouco utilizada no Brasil devido ao seu alto custo e indisponibilidade dos equipamentos necessários. Mais estudos são necessários para a avaliação de sua eficácia no tratamento de diversos tipos tumorais.

#### NOTAS INFORMATIVAS

<sup>1</sup>Biamotil pomada oftálmica - Allergan Frumtost, São Paulo, SP/Brasil.

<sup>2</sup>Ocufen colírio 0,3 mg - Allergan Frumtost, São Paulo, SP/Brasil.

#### REFERÊNCIAS

- 1 **Carpenter J.L., Andrews L.K. & Holzworth J. 1987.** Tumors and tumors-like lesions. In: Holzworth J. (Ed). *Diseases of the Cat - Medicine and Surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, pp.406-596.
- 2 **Colleen E.B. & Mayer M.N. 2006.** Acute effects of radiation treatment: skin reactions. *Canine Veterinary Journal*. 9: 931-935.
- 3 **Cox N.R. 1991.** Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977 through 1987). *Journal of American Animal Hospital Association*. 26: 219-222.
- 4 **Fidel J.L., Egger E., Blattmann H., Oberhansli F. & Kaser-Hotz B. 2001.** Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 6: 569-575.
- 5 **Hand C.M., Kim S. & Waldow S.M. 2004.** Overview of radiobiology. In: Washington, C.M. & Leaver, D. *Principles and Practice of Radiation Therapy*. 2nd edn. Missouri: Mosby, pp.55-85.
- 6 **Kent M. 2006.** Advances in radiation oncology. *Canine Medicine Symposium Proceedings*. [Fonte: [Http://www.vin.com](http://www.vin.com)].
- 7 **Kinzel S., Hein S. & Koch J. 2003.** Hypofractionated radiation therapy for the treatment of malignant melanoma and squamous cell carcinoma in dogs and cats. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 3-4: 134-138.
- 8 **Lana S.E., Ogilvie G.K., Withrow S.J., Straw R.C. & Rogers K.S. 1997.** Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *Journal of American Animal Hospital Association*. 33: 329-33.
- 9 **Larue S.M. & Gillette E.L. 2007.** Radiation therapy. In: Withrow S.J. (Ed). *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th edn. St Louis: Saunders Company, pp.193-210.
- 10 **Macewen E.G., Mooney S., Brown N.O. & Hayes A.A. 1987.** Management of feline neoplasms. In: Holzworth J. (Ed). *Diseases of the Cat - Medicine and Surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders Company, pp.597-618.
- 11 **Moore A.S. & Ogilvie G.K. 2001.** Skin tumors. In: Ogilvie G.K. & Moore A.S. (Eds). *Feline Oncology - A Comprehensive Guide to Compassionate Care*. Trenton: Veterinary Learning Systems, pp.412-418.
- 12 **Ruslander D. 1997.** Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 19: 1119-1129.
- 13 **Théon A.P., Madewell B.R. & Peaston A.E. 1994.** Irradiation of nonlymphoproliferative neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses in 16 cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1: 78-83.
- 14 **Théon A.P., Madewell B.R., Shearn V. & Moulton J.E. 1995.** Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 7: 991-996.