

USO DE QUIMIOTERAPIA NO TRATAMENTO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS COM METÁSTASE EM FACE DE EQUINO - RELATO DE CASO*

Renata Gebara Sampaio Dória¹⁺, Luciane Maria Laskoski², Mariana Bueno de Carvalho²,
Silvio Henrique de Freitas² e Marco Aurélio Molina Pires²

ABSTRACT. Dória R.G.S., Laskoski, L.M., Carvalho M.B., Freitas S.H. & Pires M.A.M. [Use of chemotherapy as treatment of squamous cell carcinoma with metastasis in the face of a horse – case report]. Uso de quimioterapia no tratamento de carcinoma de células escamosas com metástase em face de equino - Relato de caso. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, 34(4):336-340, 2012. Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Av. Duque de Caxias Norte, 225, Pirassununga, SP 13635-900, Brasil. E-mail: redoria@usp.br

A squamous cell carcinoma with metastasis in the face of a horse was reported. It was treated, after surgical debulking, with systemic chemotherapy using piroxicam, a nonsteroidal anti-inflammatory, and later with doxorubicin both associated with topical chemotherapy with 5-fluorouracil ointment. Although the chemotherapy had controlled the tumor growth velocity it was not enough to promote the wound healing and so metastasis appeared and the euthanasia was an option.

KEY WORDS. Squamous cell carcinoma, horse, systemic and topical chemotherapy.

RESUMO. Relata-se um caso de carcinoma de células escamosas com metástase em face de equino que foi tratado, após remoção cirúrgica, com quimioterapia sistêmica, utilizando-se do piroxicam, um anti-inflamatório não esteroide e, posteriormente, doxorrubicina, ambos associados à quimioterapia tópica com pomada a base de 5-fluorouracil. Embora a quimioterapia tenha controlado a velocidade do crescimento tumoral, não foi suficiente para que a ferida cicatrizasse, de forma que surgiram metástases e optou-se pela eutanásia do animal.

PALAVRAS-CHAVE. Carcinoma espino-celular, cavalo, quimioterapia sistêmica e tópica.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor comum em cavalos e, frequentemente, afeta o epitélio escamoso da cabeça, olhos, anexos e ge-

nitais (Sundberg et al. 1977, Moore et al. 2003). A forma cutânea do CCE normalmente se desenvolve na pele não pigmentada, levando a considerar que a radiação ultravioleta seja o fator causador desta afecção (Dugan et al. 1991). Como tratamento, além da excisão cirúrgica, quimioterápicos de uso tópico e intralesional têm sido considerados, porém a quimioterapia sistêmica raramente é relatada em equinos (Fortier & Mac Harg 1994, Paterson 1997, Theon et al. 1999, Moore et al. 2003). Este trabalho objetiva relatar um caso de carcinoma de células escamosas com metástase, tratado com quimioterapia sistêmica, em um equino.

HISTÓRICO

Foi encaminhado ao Hospital Veterinário da Universidade de Cuiabá (HOVET/UNIC) um equino, raça quarto-de-milha, pelagem alazã com frente

*Recebido em 12 de abril de 2012.

Aceito para publicação em 22 de agosto de 2012.

¹ Médica-veterinária. Curso de Medicina Veterinária, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Av. Duque de Caxias Norte, 225, Pirassununga, SP 13635-900, Brasil. +Autor para correspondência. E-mail: redoria@usp.br

² Médico-veterinário. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Cuiabá, Av. Manoel José de Arruda, 3100, Porto, Cuiabá, MT 78015-000, Brasil.

aberta, 8 anos de idade, 500 kg, com presença de ferida granulomatosa na região despigmentada da face (narinas e lábio superior).

Proprietário relata que o animal apresentou *verruca* na região central entre suas narinas, a qual foi removida cirurgicamente por médico veterinário

autônomo. Antes da retirada dos pontos, houve deiscência da sutura e a ferida começou a apresentar granulação exagerada.

Ao exame, o animal apresentava-se em bom estado corporal, porém apresentava dificuldade respiratória devido à ferida granulomatosa, fétida e com



Figura 1. Cavalo com ferida granulomatosa na região despigmentada da face, entre as narinas e lábio superior, após alimentação (a) e após higienização (b).



Figura 2. Aparência do animal após remoção cirúrgica do carcinoma de células escamosas. Notar setas evidenciando remoção dos linfonodos regionais (a). Aumento maior de a (b).

miíase, em toda região central entre as aberturas das narinas e lábio superior (Figura 1a,b). Observou-se, também, que a cadeia linfática regional, principalmente nas proximidades da lesão, encontrava-se aumentada de volume e com consistência firme. Foi realizada colheita do tecido granulomatoso para exame histopatológico, o qual diagnosticou tratar-se de um caso de carcinoma de células escamosas.

O animal foi encaminhado para cirurgia e, sob anestesia geral inalatória, removeu-se todo o tecido visualmente afetado, inclusive parte das cartilagens alares e do lábio superior, além dos linfonodos que apresentavam aumento de volume. Observou-se que o tecido afetado era extremamente vascularizado e verificou-se a presença de vasos sanguíneos, numerosos e calibrosos, irrigando os linfonodos afetados, nos quais também foi diagnosticado, por avaliação histopatológica, carcinoma de células escamosas, sugerindo metástase (Figura 2a,b). Não houve como realizar excisão tecidual com margem de segurança devido às particularidades anatômicas e estéticas da face.

Após recuperação anestésica, o animal evidenciou alívio para respirar e foi medicado com Piroxicam, via oral, na dose 0,2 mg/kg, SID e topicamente, BID, com pomada a base de 5-fluorouracil, durante 3 meses. O animal recebeu diariamente omeprazol, 4 mg/kg.

Observou-se que a ferida iniciou processo de cicatrização, porém como, possivelmente, nem todas as células tumorais tenham sido removidas, após 90 dias de tratamento, nova massa tecidual iniciou crescimento no local onde havia sido realizada a cirurgia, porém de maneira lenta e pouco expressiva, além de que novos linfonodos regionais aumentaram de volume, e passou-se a perceber odor fétido na ferida, quando se decidiu utilizar doxorubicina, via intravenosa, em uma dose total de 200 mg, diluída em 1 L de solução fisiológica, administrada durante o período de uma hora, imediatamente após administração intravenosa de 500 mg de prednisolona.

Novamente a ferida apresentou redução de crescimento e melhora do odor, porém não cicatrizava. O animal não apresentava perda do apetite ou perda de peso, porém demonstrava sinais de desconforto devido às moscas que pousavam em sua ferida e sua estética era considerada visualmente desagradável. Sendo assim, o proprietário optou pela eutanásia do animal.

À necropsia observou-se metástase do CCE, sendo que grande parte da cadeia linfática da face,

inclusive os linfonodos submandibulares, o tecido subcutâneo, a musculatura (masseter) e o ramo horizontal da mandíbula estavam envoltos e entremeados pelo tecido tumoral, devido à aparência rígida e branca dos tecidos ao corte, o que foi comprovado pelo exame histopatológico.

DISCUSSÃO

O Carcinoma de Células Escamosas tem sido relatado como o segundo tumor mais comum em equinos e, na maioria das vezes, afeta tecidos periorculares, genitais, estômago e pele (Sundberg et al. 1977, Pérez et al. 1999, Moore et al. 2003). A radiação ultravioleta pode ser o fator causal, já que comumente o CCE é observado em tecidos despigmentados (MacFadden & Pace 1991, Moore et al. 2003), como neste caso em estudo, onde o tumor evidenciou-se na região despigmentada entre as narinas e lábio superior.

Sabe-se que o CCE é um tumor invasivo e de alto índice de recorrência, porém que dificilmente gera metástase (Pérez et al. 1999), como ocorreu no caso relatado. A metástase de CCE cutâneo é considerada rara e como um evento tardio, embora um estudo tenha reportado 18% de metástases, primariamente nos linfonodos regionais (Dugan et al. 1991, King et al. 1991, Theon et al. 1999), o que corrobora com este relato de caso. Além do envolvimento dos linfonodos regionais, foi observada metástase do CCE pelos tecidos da face do equino, como o tecido subcutâneo, a musculatura e ramo horizontal da mandíbula.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são inibidores potentes da família das ciclooxigenases, enzimas que catalizam a conversão do ácido aracônico em prostaglandinas. Neste estudo, a escolha pelo tratamento sistêmico com piroxicam, um AINE, foi devido ao fato deste fármaco ser um inibidor da ciclooxigenase-2 (COX-2), baseado em relatos científicos de que a COX-2 apresenta-se *super-expressada* nas células do CCE e na neovascularização induzida pelo crescimento tumoral. As prostaglandinas derivadas das COX-2 podem ser responsáveis pelo crescimento tumoral e metástase, assim como pela angiogênese tumoral (Masferrer et al. 2000, Leahy et al. 2002, McEntee et al. 2002). Pensa-se, então, que o piroxicam possua um efeito anti-tumoral, potencialmente pela inibição da COX-2 (Moore et al. 2003). Embora o mecanismo de ação exato não esteja ainda elucidado, os inibidores de COX-2 devem atuar induzindo apoptose

das células tumorais, inibindo a angiogênese ou estimulando o sistema imune por meio da inibição da produção de prostaglandina E₂ (Moore et al. 2003), como pode ser observado neste caso relatado, quando se observou uma redução no crescimento tumoral durante a utilização de piroxicam.

A utilização da doxorubicina sistêmica foi uma tentativa de quimioterapia, já que existem relatos de eficácia deste fármaco em CCE, em humanos (Schantz et al. 1997). A dosagem utilizada é baseada na área de superfície corpórea (m²) dos equinos, que pode ser calculada usando uma constante de 10,5 multiplicada pelo peso em kilogramas, elevado à potência 0,67 e dividido por 100 (Thelen & Madewell 1987). Por esse esquema e com uma dosagem de 30 mg/m², como a utilizada em cães, um cavalo de 500 kg deveria receber 197 mg de doxorubicina (Moore et al. 2003). Sabe-se que 100 a 150 mg de doxorubicina resulta em sudorese em equinos, provavelmente pela degranulação de mastócitos e liberação de histamina, o que ocorre devido a rápida velocidade de infusão do fármaco. Por esse motivo, a doxorubicina, neste caso em estudo, foi diluída em 1L de solução fisiológica e administrada durante o período de uma hora, após tratamento profilático com um corticosteróide, como orientado por Moore et al. (2003).

A escolha pela utilização do 5-fluorouracil posada em conjunto com a remoção cirúrgica e quimioterapia sistêmica, seja com piroxicam ou doxorubicina, foi uma terapia adicional que visava conter topicamente a multiplicação das células tumorais (Cotovio et al. 2005).

Embora existam relatos de sucesso no tratamento de carcinoma de células escamosas, em equinos, com envolvimento de lábios, pálpebras ou de membrana nictitante, observou-se que em todos os casos descritos tratavam-se de lesões pequenas, iniciais e que permitiam remoção cirúrgica com margem de segurança (Moore et al. 2003, Cotovio et al. 2005). Sabe-se que tumores grandes apresentam maiores taxas de recorrência (Theon et al. 1999) e que no tratamento de tumores que já apresentam metástase normalmente não se obtém sucesso, devido à resistência inerente às células tumorais ou à farmacocinética das drogas utilizadas (Moore et al. 2003). Neste caso em estudo, o tumor já estava em pleno desenvolvimento e com metástase em linfonodos regionais, quando o tratamento foi iniciado, além de que a anatomia da face dos equinos não permitia a remoção tumoral completa, o que dificultou a

atuação dos fármacos, os quais reduziram a multiplicação celular e o crescimento tumoral, porém não atuaram de maneira suficiente para eliminar por completo as células tumorais e permitir a cicatrização da ferida.

CONCLUSÃO

Conclui-se que carcinomas de células escamosas devam ser tratados agressivamente, imediatamente ao seu surgimento, para que se tenha chance de sucesso com a terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cotovio M., Almeida O.C., Oliveira J.P., Pereira J.E., Paulo J.R. & Peña M.T. Tratamento cirúrgico e médico (5-fluorouracilo) de um carcinoma das células escamosas na membrana nictitante de um cavalo. *Rev. Port. Cienc. Vet.*, 100:219-221, 2005.
- Dugan S.J., Curtis C.R., Roberts S.M. & Severin G.A. Epidemiologic study of ocular/adnexal squamous cell carcinoma in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 198:251-256, 1991.
- Fortier L.A. & MacHarg M.A. Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205:1183-1185, 1994.
- King T.C., Priehs D.R., Gum G.G. & Miller T.R. Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). *Equine Vet. J.*, 23:449-452, 1991.
- Leahy K.M., Ornberg R.L., Wang Y., Zweifel B.S., Koki A.T. & Masferrer J.L. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and induces apoptosis in angiogenic endothelial cell in vivo. *Cancer Res.*, 62:625-631, 2002.
- MacFadden K.E. & Pace L.W. Clinical manifestation of squamous cell carcinoma in horses. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 13:669-676, 1991.
- Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T., Zweifel B.S., Settle S.L., Woerner B.M., Edwards D.A., Flickinger A.G., Moore R.J. & Seibert K. Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. *Cancer Res.*, 60:1306-1311, 2000.
- McEntee M.F., Cates J.M. & Neilsen N. Cyclooxygenase-2 expression in spontaneous intestinal neoplasia of domestic dog. *Vet. Pathol.*, 39:428-436, 2002.
- Moore A.S., Beam S.L., Rassnick K.M. & Provost P. Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Vet. J.*, 35:715-718, 2003.
- Paterson S. Treatment of superficial ulcerative squamous cell carcinoma in three horses with topical 5-fluorouracil. *Vet. Rec.*, 141:626-628, 1997.
- Pérez J., Mozos E., Martín M.P. & Day M.J. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with equine squamous cell carcinoma. *J. Comp. Pathol.*, 121:385-397, 1999.
- Schantz S.P., Harrison L.B. & Forastiere A.A. Tumors of the

- nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx, p.741-801. In: De Vita V.T., Hellman S. & Rosenberg S.A. (Eds), *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5^a ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997.
- Sundberg J.P., Burnstein T., Page E.H., Kirkham W.W. & Robinson F.R. Neoplasms of Equidae. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 170:150-152, 1977.
- Theilen G.H. & Madewell B.R. Clinical applications of cancer chemotherapy, p.183-196. In: Theilen G.H. & Madewell B.R. (Eds), *Veterinary Cancer Medicine*, 2^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1987.
- Theon A.P., Pascoe J.R., Galuppo L.D., Fisher P.E., Griffey S.M. & Madigan J.E. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinoma in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 215:1655-1660, 1999.