

## CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CORNEAL EM EQUINO

*(Corneal squamous cell carcinoma in an equine)*

Mildred Acioli PINHEIRO<sup>1</sup>; Michelle Costa e SILVA<sup>1</sup>; Camila Goersch BARROSO<sup>2</sup>; Paula Bittencourt VAGO<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Faculdade Terra Nordeste (FATENE), Rua Coronel Correia, 1119, Caucaia, CE. CEP: 61.600-000; <sup>2</sup>Médica Veterinária Autônoma. \*E-mail: [paula.vago@fatene.edu.br](mailto:paula.vago@fatene.edu.br)

### RESUMO

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia maligna das células epidérmicas, considerado a segunda neoplasia mais comum nos olhos e anexos oculares de equinos. A ocorrência intensifica-se, principalmente, nos animais com regiões despigmentadas e desprovidas de pelos e sujeitas à radiação solar. As lesões podem se apresentar isoladas ou múltiplas, com tamanhos variados e ulceradas. O tratamento depende do tamanho, grau de invasão, equipamento disponível e condição financeira do proprietário. Como tratamento, tem sido utilizados a excisão cirúrgica, quimioterápicos de uso tópico e intralesional. O objetivo deste trabalho foi relatar um carcinoma de células escamosas na córnea de um equino. Foi encaminhado para a Clínica do Rancho um equino, macho, não castrado, 11 anos de idade, apresentando uma massa rósea na córnea do olho direito com evolução de quatro meses. Mediante suspeita clínica de carcinoma de células escamosas, foi indicada exérese cirúrgica da massa, seguida de avaliação histopatológica. O resultado do exame confirmou o diagnóstico da neoplasia. A terapia pós-cirúrgica consistiu na administração de colírios antibiótico, anti-inflamatório e atropina, além do anti-inflamatório flunixin meglumine. Como tratamento adjuvante foi feito o quimioterápico 5-Fluorouracil tópico durante 12 dias. Após dois meses do procedimento cirúrgico, o paciente não apresentava qualquer sinal de neoplasia no local, nem possíveis metástases em outras regiões. Diante do exposto, conclui-se que o exame histopatológico é essencial para o diagnóstico definitivo da neoplasia e que a exérese cirúrgica associada com tratamento adjuvante a base do quimioterápico 5-fluorouracil foi eficaz para a erradicação do carcinoma de células escamosas.

**Palavras-chave:** Carcinoma epidermoide, córnea, equino.

### ABSTRACT

Squamous cell carcinoma is a malignant neoplasm of the epidermal cells, being considered the second most common neoplasm in the eyes and ocular annexes of horses. The occurrence of the tumor intensifies mainly in animals that have depigmented and hairless regions subjected to solar radiation. Lesions may be isolated or multiple, with varying sizes and ulcerated. The treatment depends on the size, degree of invasion, equipment available and financial condition of the owner. As a treatment, besides surgical excision, topical and intralesional chemotherapeutic agents have been considered. The aim of this study was to report squamous cell carcinoma in the cornea of an equine. An 11-year-old, stallion horse, with a rosy mass in the right eye cornea that evolved for four months, was referred to the Rancho Clinic. Upon clinical suspicion of squamous cell carcinoma, surgical excision of the mass was indicated, followed by histopathological evaluation. The test result confirmed the diagnosis of the neoplasm. Postoperative therapy consisted of administration of antibiotic,

anti-inflammatory and atropine eye drops, in addition to the anti-inflammatory flunixin meglumine. As adjuvant treatment was the topical 5-Fluorouracil chemotherapy for 12 days. Two months after the surgical procedure, the patient showed no signs of neoplasia at the site, nor possible metastases in other regions. Given the above, it is concluded that the histopathological examination is essential for the definitive diagnosis of the neoplasia and that surgical exeresis associated with adjuvant treatment based on 5-fluorouracil chemotherapy was effective for the eradication of squamous cell carcinoma.

**Key words:** Squamous cell carcinoma, cornea, equine.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) também conhecido como carcinoma epidermoide ou carcinoma espinocelular é uma neoplasia maligna de células epidêmicas com tendência em se diferenciar em queratinócitos, com risco de metástase para outras partes do corpo, sendo um dos tumores oculares mais comum nos equinos. Acomete na maioria dos casos a membrana nictitante, pálpebras e conjuntiva (FERREIRA *et al.*, 2017). Frequentemente, o CCE ocular se origina no limbo, na junção da esclera e na córnea, podendo se espalhar axialmente na córnea, levando rapidamente a comprometimento visual e destruição do olho (BELLONE *et al.*, 2017).

Sua etiologia não é totalmente estabelecida, mas acredita-se que vários fatores estejam envolvidos como a radiação solar ultravioleta que causa mutações no gene supressor tumoral p53, que é um fator de transcrição que responde ao estresse celular e regula a expressão de outros genes envolvidos na progressão do ciclo celular, e a expressão alterada desse gene ocasiona ao crescimento celular exagerado incluindo reparo do DNA alterado (BELLONE *et al.*, 2017). Segundo Brooks (2005), outros fatores relacionados incluem áreas com despigmentação da pele, ausência de pêlos, susceptibilidade carcinogênea e papiloma vírus tipo 2.

Muitos estudos também identificaram predisposições de raças para CCE ocular indicando a genética como um colaborador significativo (BELLONE *et al.*, 2017). As raças de equinos mais acometidas pela patologia são Belgas, Clydesdales seguidos de Appaloosa e Paints, sendo as raças como Árabes, Puro-sangue-ingleses e Quartos-de-Milha com menor prevalência. Assim, as pelagens mais claras são mais susceptíveis a neoplasia do que pelagens escuras em virtude da falta pigmento fotoprotetor na pele e conjuntiva da região periocular (BROOKS, 2005).

Os sinais clínicos se apresentam como placas despigmentadas, irregularidades na superfície do órgão acometido, hiperplasia, erosão com ou sem tecido de granulação e massa sólida (TOP *et al.*, 2011).

O diagnóstico é relativamente simples devido as características diferenciadas da neoplasia. O histórico e anamnese são fundamentais para um diagnóstico presuntivo, porém a confirmação só é possível através do exame histopatológico. Dentre as patologias consideradas para o diagnostico diferencial inclui-se sarcoide, pitiose e habronemose (HENDRIX, 2005).

O tratamento depende do tamanho do tumor, local onde se encontra e grau de comprometimento. A literatura recomenda a exérese cirurgia completa do tumor com uma

terapia adjuvante (GILGER 2011), como radioterapia com irradiação beta, imunoterapia com extrato da parede celular de bacilo Calmette-gaérin (BCG) e quimioterapia. Em tumores menores e superficiais pode-se utilizar criocirurgia utilizando nitrogênio líquido, induzindo a crionecrose das células malignas, ou hipertermia por radiofrequência, no qual as células malignas são mortas com temperatura local de 41 a 50 °C (BROOKS, 2005).

Entretanto devido à falta de equipamento e o valor do tratamento, a técnica mais escolhida é a quimioterapia, na qual um dos quimioterápicos mais utilizado para carcinoma de células escamosas corneano é o 5-fluorouracil tópico ou intralesional (COTOVIO *et al.*, 2005). Diante disso o presente trabalho tem como objetivo avaliar a exérese cirúrgica associada a quimioterapia com uso tópico de 5-fluorouracil, no tratamento de carcinoma de células escamosas.

### ATENDIMENTO AO PACIENTE

Foi encaminhado para a Clínica do Rancho, Camaçari, BA, um equino, macho, não castrado, 11 anos, pesando 413kg, da raça Quarto-de-milha, pelagem alazã, com queixa principal de uma massa no olho direito.

Na anamnese foi informado pelo proprietário que essa massa apareceu há quatro meses e o animal não apresentava nenhum sinal de dor ou incômodo. No exame clínico geral foi observada massa de coloração rósea na conjuntiva e na córnea, na região canto lateral do bulbo ocular direito, sem dor a palpação (Fig. 01). Além disso, os parâmetros clínicos estavam dentro dos valores normais para a espécie.



**Figura 01:** Massa rósea no canto lateral da córnea do bulbo ocular direito. (Fonte: Clínica do rancho, 2019)

Para realização do exame oftálmico foi necessário efetuar os bloqueios dos nervos auriculopalpebral e supraorbitário para a manipulação do bulbo ocular e seus anexos. No exame apresentou resposta positiva aos testes de reflexo de ameaça, reflexo palpebral e reflexo pupilar com fonte de luz diretamente no olho. A pressão intraocular estava dentro dos padrões normais e o teste de coloração com fluoresceína não detectou úlceras

corneanas. A oftalmoscopia, no exame de fundo de olho, não revelou alterações patológicas em nenhum dos olhos.

Baseado na apresentação clínica e exame oftalmológico, suspeitou-se de carcinoma de células escamosas, sendo indicada a remoção cirúrgica da massa tumoral com posterior envio do material colhido para exame histopatológico para confirmação do diagnóstico. Além disso, foi coletada amostra para avaliação hematológica, hemograma e leucograma.

Na avaliação pré-anestésica não foram observadas anormalidades, com exame físico e hemograma apresentando valores dentro do padrão de normalidade para a espécie, sendo assim, foi realizada sedação do paciente com cloridrato de xilazina a 10% na dose de 1mg/kg, por via intravenosa (IV), e o animal foi encaminhado para a sala de indução.

Em seguida, efetuou-se a indução anestésica com cloridrato de cetamina (2mg/kg, por via intravenosa, IV) associada com diazepam (2,5mg/kg, IV) e a manutenção foi realizada com isoflurano em fluxo de oxigênio. Ademais, foi feito bloqueio anestésico local com cloridrato de lidocaína a 2%.

Foi executada uma pequena incisão no canto lateral do olho para uma melhor visualização da neoplasia e com a utilização de um bisturi elétrico efetuou-se a exérese da neoplasia e suas vegetações aderidas a córnea (Fig. 2A). O material foi conservado em um recipiente com formal 10% e enviado para realizar o exame histopatológico (Fig. 2B).



**Figura 02:** A) Exérese cirúrgica do carcinoma de células escamosas aderido a córnea. B) Massa tumoral retirada. (Fonte: Clínica do Rancho, 2019)

Posteriormente, colocou-se uma sonda na pálpebra superior do olho com intuito de facilitar e melhorar a qualidade da administração dos medicamentos tópicos no pós-cirúrgico (Fig. 03). A síntese foi realizada com dois pontos no padrão de sutura simples interrompidos com fio de nylon 2-0.



**Figura 03:** Inserção de sonda pálpebra superior. (Fonte: Clínica do Rancho, 2019)

Como tratamento pós-cirúrgico foi instituída terapia anti-inflamatória sistêmica com flunixin meglumine na dose de 1,1mg/Kg, uma vez ao dia (SID), IV, durante 15 dias, e omeprazol na dose de 4mg/kg, SID, via oral, durante 20 dias, com função de proteção gástrica. A terapêutica tópica consistiu na administração de colírio antibiótico de moxifloxacina (Vigamox<sup>®</sup>) e anti-inflamatório a base de nepafenaco (Nevanac<sup>®</sup>), duas gotas, três vezes ao dia, por 12 dias. Além disso, foi feito atropina, na mesma dosagem e frequência, com intuito de bloquear as respostas do músculo esfíncter da íris e do músculo ciliar à estimulação colinérgica, dilatando a pupila (midríase) e paralisando sua acomodação.

Adicionalmente, como tratamento adjuvante foi escolhido a quimioterapia por meio da administração de colírio a base de 5-fluorouracil, duas gotas, dez vezes ao dia, durante 12 dias.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O resultado do exame histopatológico revelou superfícies irregulares brancacenta com áreas pardo-acinzentadas ou marrom-enebecida com consistência elástica e, ao corte, superfície compacta irregular e brancacenta com áreas marrom-enebecidas.

Microscopicamente demonstrou mucosa irregular com moderada a intensa acantose em projeções exofíticas irregulares, sustentadas por tecido conjuntivo escasso, por vezes formando discretas invaginações para derme superficial. Associado notou-se focos com áreas de formação de queratina, degeneração hidrópica, apoptose e moderado infiltrado linfoplasmocitário em submucosa. Com isso, os achados histopatológicos confirmaram a suspeita clínica de carcinoma de células escamosas (RAMOS *et al.*, 2007).

Segundo Kaps *et al.* (2005), apesar da aparência ser bastante característica e útil na diferenciação do carcinoma de células escamosas com outras neoplasias, o diagnóstico definitivo só é possível por meio do exame histopatológico, corroborando com a conduta adotada no presente relato.

Apesar da raça do paciente não estar dentro das mais prevalentes da neoplasia, o animal tem 11 anos de idade e vive em ambiente com exposição solar abundante, concordando com o relatado por Ramos *et al.* (2007) que citam uma maior incidência da patologia em animais com exposição prolongada aos raios ultravioletas, além da mesma aumentar com o avançar da idade, com média de 11 anos.

Em relação aos sinais clínicos, foi observado uma massa, com coloração rosa-claro aparentando um tecido de granulação, que se estendia da conjuntiva até a córnea no canto

lateral do bulbo ocular, estando de acordo com o descrito por Hendrix (2005) que, geralmente, as lesões são cor de rosa claro e começam no limbo lateral e se estende para a córnea e conjuntiva, apresentando-se na córnea com aparência típica de couve-flor sendo multilobulada e compactada.

A escolha do tratamento depende do tamanho do tumor, sua localização, extensão da invasão, equipamento disponível e condições financeiras do proprietário (HENDRIX, 2005). De acordo com Brooks (2005), o mais recomendado é a exérese cirúrgica com o auxílio de uma terapia adjuvante, estando em concordância com a escolha realizada no presente trabalho, no qual foi executado o procedimento cirúrgico seguido da administração tópica do quimioterápico 5-fluorouracil (5-FU).

Segundo Pucket e Gilmour (2011) a quimioterapia pode ser utilizada como terapia adjuvante para diminuir a probabilidade de recidiva e, dentre os quimioterápicos disponíveis, o 5-FU é um dos mais utilizados. O 5-FU é um medicamento anti-metabólito da fluoropirimidina que exerce seu efeito sobre o DNA e o RNA durante a fase S do ciclo de célula. Ao inibir a timidilato sintase, o 5-FU é capaz de interromper a produção de timidilato, permitindo 5-fluorouracil assim má incorporação de nucleotídeos em cadeias de DNA e subsequente quebra da cadeia. Já no RNA, os efeitos são resultado da incorporação do metabólito do 5-FU, trifosfato de fluorouridina, que serve para interromper o processamento do RNA em vários níveis.

Hendrix (2005) relata como efeito colateral, necrose tecidual durante o tratamento que pode resultar em alopecia local, conforme foi observado no paciente ao redor do olho direito e na região da crista facial após os 12 dias de tratamento com o quimioterápico.

Neste estudo, a escolha pelo tratamento sistêmico com flunixin meglumine foi devido ao fato deste fármaco ser um inibidor das cicloxigenases e, baseado em relatos científicos, a COX-2 apresenta-se super-expressada nas células do CCE e na neovascularização induzida pelo crescimento tumoral, visto que as prostaglandinas derivadas das COX-2 podem ser responsáveis pelo crescimento tumoral e metástase, assim como pela angiogênese tumoral (DÓRIA *et al.*, 2012).

Seguidos 50 dias do fim da quimioterapia, o ferimento da crista facial estava totalmente cicatrizado e os pelos ao redor do olho voltaram a crescer. Passados dois meses do procedimento cirúrgico, o paciente não apresentava qualquer sinal de neoplasia no local, nem possíveis metástases em outras regiões (Fig. 04).



**Figura 04:** Paciente com 60 dias após a cirurgia. (Fonte: Clínica do Rancho, 2019)

## CONCLUSÕES

Diante do exposto, conclui-se que a exérese cirúrgica associada com tratamento adjuvante a base do quimioterápico 5-fluorouracil foi eficaz para a erradicação do carcinoma de células escamosas.

## REFERÊNCIAS

- BELLONE, R.R.; LIU, J.; PETERSEN, J.L.; MACK, M.; SINGER-BERK, M.; DROGEMULLER, C.; MALVICK, J.; WALLNER, B.; BREM, G.; PENEDO, M.C.; LASSALINE, M. A missense mutation in damage-specific DNA binding protein 2 is a genetic risk factor for limbal squamous cell carcinoma in horses. *International Journal Of Cancer*, v.141, n.2, p.342-353, 2017.
- BROOKS, D. E. In: \_\_\_\_\_. *Oftalmologia para veterinários de equinos*. 2ª ed., São Paulo: Roca, 2005. 145p.
- 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. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.100, n.8, p.219-221, 2005.
- DÓRIA, R.G.S.; LASKOSKI, L.M.; CARVALHO, M.B.; FREITAS, S.H.; PIRES, M.A.M. Uso de quimioterápico no tratamento de carcinoma de células escamosas com metástase em face de equino - relato de caso. *Revista Brasil de Medicina Veterinária*, v.34, n.4, p.336-340, 2012.
- FERREIRA, C.S.; CASTRO, M.M.; WAGNER, C.E.; PILETTI, A.; BORGES, W.S.; SANTOS, S.F.; SPONCHIADO, C.M.; SOUZA, L.D. Carcinoma de células escamosas ocular em equino. *Revista Acadêmica: Ciência Animal*, v.15, p.243-244, 2017.
- GILGER, B.C. Clinical Commentary Challenges in the treatment of equine periocular squamous cell carcinoma. *Equine veterinary education*, v.23, n.10, p.500-511, 2011.
- HENDRIX, D.V.H. Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Techniques In Equine Practice*, v.4, n.1, p.87-94, 2005.
- KAPS, S.; RICHTER, M.; PHILIPP, M.; BART, M.; EULE, C.; SPIESS, B.M. Primary invasive ocular squamous cell carcinoma in a horse. *American College Of Veterinary Ophthalmologists*, v.3, n.8, p.193-197, 2005.
- PUCKET, J.D.; GILMOUR, M.A. Intralesional 5-fluorouracil (5-FU) for the treatment of eyelid squamous cell carcinoma in 5 horses. *Equine Veterinary Education*, v.26, n.6, p.331-335, 2011.
- RAMOS, A.T.; NORTE, D.M.; ELIAS, F.; FERNANDES, C.G. Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e eqüinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. *Brazilian Journal Of Veterinary Research and Animal Science*, v.100, n.14, p.5-13. 2007.

SINGER-BERK, M.; KNICKELBEIN, K.E.; VIG, S.; LIU, J.; BENTLEY, E.; NUNNERY, C.; REILLY, C.; DWYER, A.; DROGEMULLER, C.; UNGER, V.; LASSALINE, M.; BELLONE, R.R. Genetic risk for squamous cell carcinoma of the nictitating membrane parallels that of the limbus in Haflinger horses. *Animal Genetics*, v.49, n.5, p.457-460, 2018.

TOP, J.G.B.; ENSINK, J.M.; BARNEVELD, A.; WEEREN, P.R.V. Penile and preputial squamous cell carcinoma in the horse and proposal of a classification system. *Equine Veterinary Education*, v.23, n.12, p.636-648, 2011.