

ELETROQUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO UNIMODAL DE CARCINOMA ESPINOCELULAR PALPEBRAL EM FELINO DOMÉSTICO (*Felis catus*) DE TERESINA, PIAUÍ, BRASIL – RELATO DE CASO

Jeferson da Cruz Silva¹, Rebecca Ingrid Coelho de Freitas², Gardênia Alves da Silva³, Fabiane Leite da Silva⁴, Ana Maria Quessada⁵.

¹ – Médico Veterinário;

² – Graduada em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Piauí (UFPI);

³ – Mestre em Ciência Animal pela Universidade Federal do Piauí e especializada em Citopatologia Veterinária pela Faculdade Unyleya (DF);

⁴ – Especializada em Clínica Médica e Cirúrgica de Felinos pelo Instituto de Pós-Graduação Qualittas;

⁵ – Doutora em Clínica Veterinária pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP).

RESUMO

Introdução: O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma das neoplasias cutâneas mais comuns em gatos, sendo a cabeça o local mais frequentemente acometido. Diversas terapias são utilizadas, de forma única ou associada, para se obter remissão integral do tumor, sendo a excisão cirúrgica, muitas vezes, o método de eleição para cura completa dos pacientes com CCE cutâneo. Contudo, fatores limitantes (ex. localização do tumor) impedem o uso da técnica em alguns casos em que a cirurgia oferece mais riscos do que benefícios, como em CCE palpebrais em felinos idosos. **Objetivo:** Este trabalho relata o uso da eletroquimioterapia (EQT) como tratamento unimodal de CCE palpebral T₁, N₀, M₀ em um felino doméstico (*Felis catus*) atendido em Teresina, Piauí, Brasil. **Relato do caso:** Foi admitido em um hospital veterinário particular do município, um felino, macho, castrado, de pelagem clara e 20 anos de idade, apresentando massa de aproximadamente 1,5 cm, hiperêmica e ulcerada em pálpebra inferior direita. O exame citopatológico confirmou suspeita de carcinoma espinocelular cutâneo e, considerando-se o risco do tempo anestésico da cirurgia e a localização do tumor, a instituiu-se a EQT como tratamento, a princípio, unimodal. Houve melhora significativa do aspecto macroscópico da lesão 48 horas após a primeira e única sessão de EQT, utilizando-se bleomicina (5 U/m² IV). Após 10 dias, a lesão neoplásica foi praticamente extinta e substituída por tecido epitelial saudável, com função palpebral preservada. O paciente não manifestou recidivas ou metástase tumorais ou reações adversas ao tratamento até o momento. **Discussão:** A EQT potencializa a ação de quimioterápicos, como a bleomicina, pela eletroporação da membrana plasmática das células tumorais. Doses superiores do princípio na EQT foram relatadas para tratamento de tumores *in situ* a T₄. A melhora clínica evidente ao 10º dia de tratamento se classifica como resposta parcial do tumor à terapia, segundo os critérios estabelecidos na diretriz *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST). **Conclusão:** A EQT foi eficaz como tratamento unimodal do CCE palpebral do felino submetido a sessão única da terapia, com preservação quase completa, até o momento, da função da pálpebra acometida.

Palavras-chave: Neoplasia cutânea, pálpebra, gato, eletroporação, bleomicina.

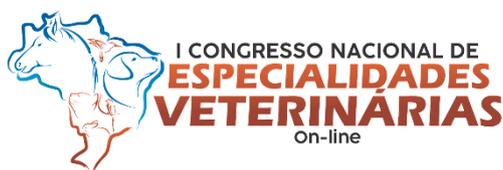
ABSTRACT

Introduction: Squamous cell carcinoma (SCC) is one of the most common cutaneous neoplasms in cats, and the head is the most frequently affected site. Several therapies are used, whether solely or in combination, to obtain complete remission of the tumor, and surgical excision is often the method of choice for complete cure of patients with cutaneous SCC. However, limiting factors (e.g. tumor location) prevent the use of this technique in some cases in which the surgery offers more risks than benefits, such as in palpebral SCC in elderly cats.

Objective: This study reports the use of electrochemotherapy (EQT) as a unimodal treatment of T₁, N₀, M₀ palpebral SCC in a domestic feline (*Felis catus*) treated in Teresina, Piauí, Brazil.

Case report: A 20-year-old male, neutered, light-haired feline was admitted to a local private veterinary hospital, with a hyperemic and ulcerated mass measuring approximately 1.5 cm in the lower right eyelid. Cytopathological examination confirmed the suspicion of cutaneous SCC and, considering the risk of the anesthesia time of the surgery and the tumor's site, EQT was instituted, initially, as the unimodal treatment. There was a significant improvement in the macroscopic appearance of the lesion 48 hours after the first and only session of EQT, using bleomycin (5 U/m² IV). After 10 days, the neoplastic lesion was practically extinct and replaced by healthy epithelial tissue, with preserved eyelid function. The patient has not manifested tumor recurrence or metastasis or adverse treatment reactions to date. **Discussion:** EQT potentiates the action of chemotherapeutic agents, such as bleomycin, by electroporation of the plasma membrane of tumor cells. Higher doses of this principle in EQT have been reported for the treatment of *in situ* to T₄ tumors. The clinical improvement evident on the 10th day of treatment is classified as a partial tumor response to therapy, according to the Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) guideline. **Conclusion:** EQT was effective as a unimodal treatment of palpebral SCC in the feline submitted to a single therapy session, with almost complete preservation, so far, of the affected eyelid's function.

Key Words: Cutaneous neoplasm, eyelid, cat, electroporation, bleomycin.



INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular (CEC), carcinoma de células escamosas (CCE) ou carcinoma epidermoide (CE) está entre as neoplasias cutâneas que mais afetam os gatos e se destaca pela grande casuística em animais de pelagem clara, ocorrendo com grande frequência em regiões cujos níveis de radiação solar é alto durante a maior parte do ano e em animais a partir de 10 anos de idade.

Duas formas clínicas distintas são descritas para o CCE com base na invasão ou não da membrana basal epidérmica por células neoplásicas, sendo o carcinoma espinocelular propriamente dito aquele que, inicialmente, se manifesta macroscopicamente por lesões maculosas, papulosas ou hiperqueratinizadas em forma de placa (*plaque like lesions*), podendo evoluir para lesões verrucosas, cristas ou placas frequentemente ulceradas e de fácil sangramento. Em felinos, são mais frequentes na cabeça, sobretudo em regiões de pouca cobertura pilosa e melanínica, como pavilhões auriculares, pálpebras e plano nasal, sendo a alta incidência de radiação solar, particularmente de raios UVB, o principal fator associado à forma mais agressiva do carcinoma.

O diagnóstico citopatológico está entre os métodos mais rápidos, fáceis e menos invasivos para obtenção de amostras da lesão e tem como principais vantagens sobre a histopatologia por biópsia a não obrigatoriedade de indução anestésica, o baixo risco de hemorragias e a baixa dispendiosidade, sendo o primeiro um fator de extrema importância na abordagem do paciente geriátrico. Achados microscópicos da citologia incluem atipia celular dos queratinócitos, pleomorfismo celular e anisocariose, com presença ou não de pérolas queratinizadas.

Diversas terapias são descritas para se obter a cura clínica do paciente com CCE, sendo a excisão cirúrgica do tumor com ampla margem a mais eficaz na recuperação completa e prevenção de recidivas ou metástases. Porém, esta só é possível em uma localização anatômica favorável à total ressecção do tumor com margem sem grande prejuízo da função da região/órgão ao animal. Métodos semelhantemente eficazes e menos invasivos como a eletroquimioterapia (EQT), solo ou conjunto com outras técnicas, têm se mostrado uma valiosa ferramenta no tratamento do CCE em felinos.

OBJETIVO

Este trabalho relata a eficácia da eletroquimioterapia como terapia unimodal contra o carcinoma espinocelular palpebral em um felino doméstico (*Felis catus*) de Teresina, Piauí, Brasil.

RELATO DO CASO

Foi admitido em um hospital veterinário particular da cidade de Teresina, Piauí, um felino de 20 anos, macho, castrado, sem raça definida, de pelagem clara, apresentando aumento de volume em região periocular direita, drenando moderada secreção serossanguinolenta. Ao exame físico, constatou-se a presença de uma massa de aproximadamente 1,5 cm de comprimento em seu maior eixo, consistência discretamente firme e aparência ulcerada na pálpebra inferior do olho acometido. Para avaliação do estado geral do paciente, foram realizados hemograma e exame bioquímico sérico, os quais apontaram discreta anemia normocítica normocrômica, neutrofilia madura e linfopenia, e discreto aumento no nitrogênio

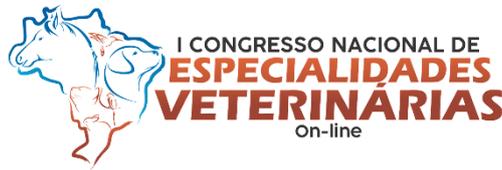
ureico sérico e hipoalbuminemia, respectivamente. Os exames de imagem não evidenciaram indícios de metástases regionais ou distantes. Esfregaços citológicos obtidos por esfolação mecânica da lesão com *swab* estéril e coradas por panóptico rápido mostraram alta celularidade, com predomínio de células epiteliais queratinizadas maduras, isoladas ou aderidas, formando pequenos grupos, intensa anisocitose, citoplasma abundante e basofílico, elevada relação núcleo:citoplasma, cromatina grosseira, nucléolos evidentes, binucleações, vacúolos perinucleares e células em “girino”, confirmando-se a suspeita diagnóstica de CCE palpebral, com estadiamento clínico T₁, N₀, M₀ para carcinomas cutâneos. A localização do tumor e a idade do paciente, somadas às alterações observadas nos exames laboratoriais foram fatores determinantes para a não realização da excisão cirúrgica com margem como tratamento definitivo devido ao alto risco do tempo anestésico ao qual o animal seria submetido. Assim, foi instituída, a princípio, a EQT como terapia unimodal utilizando-se bleomicina na dose de 5 U/m² de superfície corporal por via intravenosa. Dois dias após a sessão, houve significativa regressão do tumor palpebral, observada por marcante redução do volume no local, bem como interrupção da produção de secreção sanguinolenta, a qual foi substituída por secreção serosa límpida, semelhante à lágrima. Dez dias após início da terapia, a lesão neoplásica foi praticamente extinta, com morte do tecido tumoral, formação de pequenas crostas, e sua substituição por tecido epitelial saudável, com função palpebral preservada. Até o momento deste relato, o paciente não manifestou quaisquer sinais de recidiva, metástase ou reações adversas ao tratamento instituído.

DISCUSSÃO

A eletroquimioterapia (EQT) é uma técnica que associa o uso de fármacos antineoplásicos e pulsos elétricos de voltagem, amplitude, duração e frequência específicas para causar a destruição do tecido neoplásico. A técnica apresenta ótimos resultados para tumores menores do que 3 cm e suas principais vantagens sobre o método cirúrgico são a menor invasividade e mutilação tecidual e o reduzido tempo anestésico necessário para a realização das sessões, visto que cada uma delas não deve ultrapassar a marca dos 30 minutos, tempo consideravelmente menor do que aquele necessário para a performance de uma plastia, por exemplo, o que justifica a escolha da EQT para o paciente deste relato.

O mecanismo de ação da EQT envolve o aumento da permeabilidade das células neoplásicas por meio de sua exposição a pulsos elétricos de alta voltagem aplicados diretamente sobre o tumor e capazes de causar uma alteração efêmera na organização da bicamada lipídica da membrana celular (eletroporação), gerando perda de íons para o meio extracelular e facilitando a entrada de pequenas moléculas, como as de bleomicina, antibiótico de importante atividade antitumoral capaz de atravessar livremente a membrana da célula neoplásica sensibilizada e desencadear sua apoptose. Doses de 15 U/m² bleomicina foram eficazes no tratamento de CCE cutâneo palpebral, auricular e nasal em felinos submetidos a sessões mensais de EQT, os quais apresentaram remissão tumoral macroscópica integral em até 60 dias após o início do tratamento. Outro estudo mostra que a dose de 30 mg/m² foi eficaz na recuperação total de gatos com tumores T_{1s} e T₁ a T₄. Entretanto, alguns animais tratados nos estudos mencionados eram mais jovens ou apresentavam tumores maiores do que 2 cm, o que justifica a possibilidade ou necessidade da utilização de doses um pouco mais altas de bleomicina em comparação ao felino deste relato.

A mudança significativa do aspecto da lesão observada 48 horas após a sessão de EQT está diretamente relacionado ao efeito antitumoral da bleomicina, facilitado pela aplicação dos pulsos elétricos, causando apoptose das células neoplásicas e consequente remissão do CCE,



além do bloqueio transitório do fluxo sanguíneo intratumoral, permitindo retenção mais duradoura do fármaco no tumor e a indução de resposta imunológica benéfica. Ao 10º dia de tratamento, pode-se perceber nítida regressão macroscópica da lesão com reepitelização local e formação de pequenas crostas epiteliais no local, evidência de que a resposta imune incitada pelo tratamento foi eficaz em reparar o tecido afetado pelo carcinoma, com recuperação quase absoluta, ao tempo deste relato, das funções normais da pálpebra.

Baseada nos critérios de avaliação das lesões-alvo instituídos pela diretriz *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* (RECIST), pode-se dizer que houve, até o presente momento, resposta parcial do CCE à EQT, com redução de mais de 30% do comprimento da lesão em relação ao seu tamanho no início do tratamento. Este caso está de acordo com o estudo em gatos com CCE em diferentes estágios que mostrou a segurança e eficácia da EQT, com uma taxa de recuperação completa de 87,5% dos tumores tratados.

CONCLUSÃO

A eletroquimioterapia foi eficaz como tratamento unimodal de carcinoma espinocelular palpebral em um felino, utilizando-se a dose de 5 UI/m² de bleomicina por via intravenosa, com significativa melhora da aparência macroscópica da lesão após somente uma sessão da terapia. Os critérios de avaliação das lesões neoplásicas estabelecidos pelo RECIST estão de acordo com as características do tumor pós-tratamento, observadas no 10º dia de EQT, com preservação quase completa, até o momento, da função da pálpebra acometida pelo CCE e evolução positiva considerável do aspecto da lesão cutânea.

REFERÊNCIAS

BRUNNER, C. H. M. Eletroquimioterapia. *In*: DALECK, C. R.; DE NARDI, A. B. **Oncologia em cães e gatos**. 2ª ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016. p. 385-97.

EISENHAUER, E. A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). **Eur. J. Cancer.**, v. 45, p. 228-47, 2009.

KLOPFLEISCH, R. **Veterinary Oncology**. 1st ed. Springer, 2016. 812 p.

MILLER, H. W.; GRIFFIN, E. C.; CAMPBELL, L. K. Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7th ed. St. Louis (MO): Elsevier Inc, 2013. 948 p.

MORRIS, J.; DOBSON, J. **Small Animal Oncology**. 1st ed. Oxford (GB): Blackwell Science Ltd, 2001. 316 p.

SILVEIRA, L. M. G. et al., Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em felino. **Pesq. Vet. Bras.**, v. 36, n. 4, p. 297-302, 2016.

TOZON, N. et al. Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. **J. Feline Med. Surg.**, v. 16, n. 4, p. 291-99, 2014.

VAIL, D. M.; THAMM, D. H.; LIPTAK, J. M. **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 6th edition. St. Louis (MO): Elsevier Inc, 2020. 865 p.