

DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS MODERADAMENTE DIFERENCIADO EM CÃO – RELATO DE CASO

RESUMO

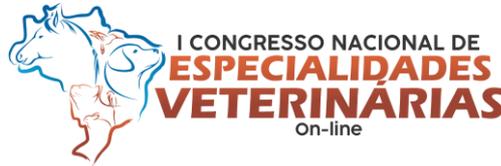
Carcinomas de células escamosas (CCEs) são tumores malignos epidérmicos associados a múltiplos fatores de risco, incluindo exposição crônica à radiação ultravioleta. Os CCEs são caracterizados por apresentarem crescimento lento, comportamento localmente invasivo e propensos à recidiva, podendo gerar metástases em linfonodos locais e tardiamente em pulmões e ossos. Dentre os métodos diagnósticos, o exame histopatológico é essencial para a identificação da neoplasia, fornecimento de informações sobre o prognóstico, extensão do tumor em tecidos mais profundos e como parâmetro no delineamento do tratamento de escolha. O presente trabalho tem como objetivo fornecer descrições microscópicas de um carcinoma de células escamosas identificado em cão da raça *Pinscher*, através do exame histopatológico, realizado no Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Jataí, Goiás. Uma amostra tecidual de nódulo ulcerado em região inguinal, foi colhida por biópsia de um canino, macho, da raça *Pinscher*, pelagem branca e com 14 anos de idade. A amostra foi fixada em formol 10% tamponado e processado rotineiramente para hematoxilina e eosina. Microscopicamente, foram observadas ampla, profunda e pouco delimitada infiltração dérmica por queratinócitos pleomórficos, com marcada anisocitose e anisocariose, megacariose, amoldamento nuclear, polinucleolise e macronucleolise. Alguns agregados celulares apresentavam extensos agregados concêntricos de queratina, caracterizando pérolas córneas típicas. Figuras de mitose eram comuns, além de presença de infiltrado inflamatório polimorfonuclear, entremeado por células neoplásicas esfoliadas e isoladas. A soma dos achados encontrados concluiu tratar-se de carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, graças à diferenciação tumoral estar presente, mas com importantes critérios de malignidade associados, especialmente pela individualização celular e inflamação conjunta, piorando o prognóstico.

Palavras-chave: Canino; Carcinogênese epidérmica; Histologia; Malignidade; Tumor.

1 INTRODUÇÃO

Os carcinomas de células escamosas (CCEs) são tumores malignos epidérmicos associados a múltiplos fatores de risco, incluindo exposição crônica à radiação ultravioleta (GROSS *et al.*, 2005; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2016; SANZ RESSEL *et al.*, 2021). Comumente diagnosticados em humanos e animais, estes tumores também recebem os nomes de carcinoma de células espinhosas, carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermóide (RAMOS *et al.*, 2007; MANESH *et al.*, 2014). É considerada a segunda neoplasia epidérmica maligna mais recorrente em cães, representando entre 3,9 a 10,4% de todos os tumores cutâneos caninos (GROSS & PERNICIARO, 2015; SANZ RESSEL *et al.*, 2019; MARQUES *et al.*, 2020; ORTLOFF *et al.*, 2020).

Os CCEs são caracterizados por apresentarem crescimento lento, comportamento localmente invasivo e propensos à recidiva, podendo gerar metástases em linfonodos locais e tardiamente em pulmões e ossos (PYE *et al.*, 1999; SCOTT *et al.*, 2001; ESPLIN *et al.*, 2003;



KRAEGEL & MADEWELL, 2000; ORÓS *et al.*, 2004; GROSS *et al.*, 2005; MARQUES *et al.*, 2020; MCLAUGHLIN *et al.*, 2021). Embora o potencial metastático dos CCEs seja habitualmente debatido, depreende-se que se assemelham aos tumores observados em humanos, considerando o risco de metástase de cerca de 2 a 5% (WILLCOX *et al.*, 2019). Acredita-se que os CCEs iniciam a partir da transformação neoplásica de queratinócitos no interior do compartimento de células-tronco, uma vez que se tratam dos únicos queratinócitos que residiram tempo suficiente para acumular o número de alterações moleculares capazes de conduzir a progressão para um fenótipo de célula tumoral (OWENS & WATT, 2003; SANZ RESSEL *et al.*, 2021).

A limitada compreensão quanto aos mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento de CCEs em cães representa um entrave para o desenvolvimento de novas terapias (SANZ RESSEL *et al.*, 2020). Cirurgia, crioterapia, terapia fotodinâmica ou eletroquimioterapia são as modalidades eleitas para lesões menores e superficiais ou quando a ressecção completa não é possível devido a limitações anatômicas (ROGERS, 1994; RUSLANDER *et al.*, 1997; MCCAWE *et al.*, 2000; DOS ANJOS *et al.*, 2019). A quimioterapia é mais utilizada como tratamento paliativo e a ressecção cirúrgica agressiva frequentemente fornece o melhor resultado (GROSS *et al.*, 2005; ZEHNDER *et al.*, 2018; MARQUES *et al.*, 2020; MCLAUGHLIN *et al.*, 2021). Embora um progresso considerável seja relatado em relação ao manejo de CCEs, as opções de tratamento ainda são limitadas e os pacientes em estado avançado normalmente não respondem às terapias padrões (HAUCK, 2012; MILLER *et al.*, 2013; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2016; SANZ RESSEL *et al.*, 2020). Dentre os métodos diagnósticos, o exame histopatológico é essencial para a identificação da neoplasia e no fornecimento de informações sobre o prognóstico e extensão do tumor em tecidos mais profundos, além de atuar como parâmetro no delineamento do tratamento de escolha (MANESH *et al.*, 2014).

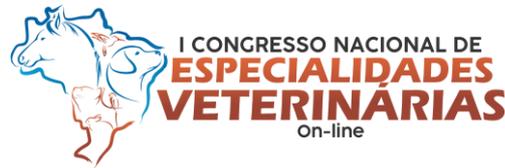
O presente trabalho tem como objetivo fornecer as características morfológicas microscópicas de um carcinoma de células escamosas diagnosticado em um cão da raça *Pinscher*. O exame histopatológico foi realizado no Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Jataí, Goiás, Brasil.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Um canino, macho, da raça *Pinscher*, de pelagem branca e com 14 anos de idade, foi atendido com a reclamação do tutor quanto a presença de um nódulo cutâneo na região inguinal. Duas coletas para citologia foram realizadas, mas sem sucesso diagnóstico. O tumor evoluiu com crescimento significativo, além de ulceração, o que determinou a realização de biópsia incisional e encaminhamento para avaliação histopatológica junto ao Laboratório de Patologia e Parasitologia Veterinária da Universidade Federal de Jataí, Goiás. A amostra foi fixada em formol 10% tamponada e processado rotineiramente com inclusão em parafina, cortes em 5 micras e coloração em hematoxilina e eosina, com análise em microscopia de campo claro.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados microscópicos revelaram agregados de células epidérmicas coesas, com abundante citoplasma eosinofílico, margens bem definidas, de aspecto espinhoso, núcleos centrais e nucléolos evidentes e centralizados. Estas células distribuíam-se com ampla e profunda infiltração dérmica, apresentando aglomerados com contornos mal delimitados e



moderada quantidade de tecido conectivo de sustentação entre as ilhas celulares, além de agregados concêntricos de queratina no interior de algumas ilhas celulares, caracterizando típicas pérolas córneas. Além disso, observou-se severo pleomorfismo celular, anisocitose e anisocariose, com megacariose, amoldamento nuclear, polinucleolise e macronucleolise. Figuras de mitose eram comuns, incluindo a observação de figuras atípicas. Moderado infiltrado inflamatório polimorfonuclear multifocal foi observado, entremeando as células neoplásicas esfoliadas isoladamente.

Com base nos achados morfológicos, o diagnóstico foi definido como neoplasia maligna de queratinócitos, sendo a condição característica de um carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado. Além disso, o tumor apresentou muitos critérios de malignidade, incluindo a presença de células neoplásicas esfoliadas de forma independente que, associado ao processo inflamatório, aumenta a possibilidade de metástases.

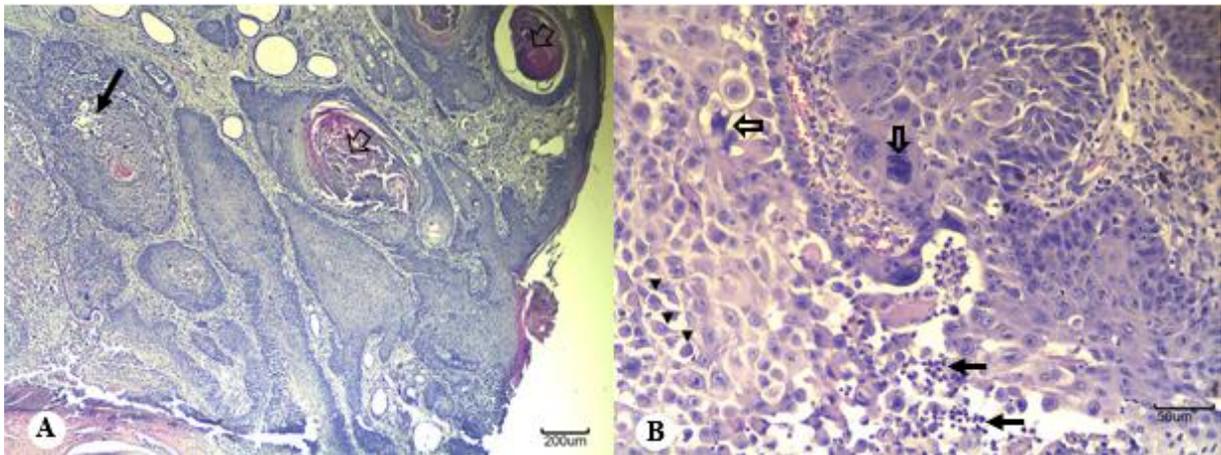
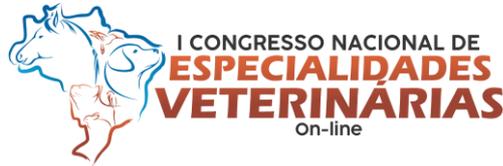


Figura 1 – Microscopia de CCE de nódulo inguinal de Pinscher. (A) Imagem microscópica de pequeno aumento demonstrando o aspecto infiltrativo do tumor, com várias ilhas de células neoplásicas, entremeadas por necrose e infiltrado inflamatório (seta). Notar pérolas córneas (setas vazadas). HE, 4x. Barra = 200µm. (B) Maior detalhamento do mesmo nódulo. Observar infiltrado inflamatório (setas), figuras de mitose atípicas (setas vazadas) e células esfoliadas individualmente (cabeças de setas).

O carcinoma de células escamosas trata-se do segundo tumor de pele mais frequente em cães, bem como a segunda malignidade mais recorrente da cavidade oral. Além de compartilhar diversas semelhanças com a enfermidade em humanos (WALDER, 1995; GARDNER, 1996; ALMEIDA *et al.*, 2001). Macroscopicamente, o CCE ocorre como lesão nodular ou erosiva, podendo ocorrer em qualquer órgão do corpo revestido por epitélio, corroborando com o presente relato (CHANDRASHEKARAI AH *et al.*, 2011). A ulceração verificada durante a consulta é habitualmente mencionada em CCEs de casos avançados na espécie humana, geralmente se apresentando como uma úlcera endurecida que não cicatriza (REGEZI *et al.*, 2002; MANESH *et al.*, 2014). Em cães, estudos correlacionam uma maior prevalência de CCEs com o avançar da idade e com pico de incidência entre 6 e 13 anos de idade, evidenciando a suscetibilidade do paciente à patologia (GOLDSCHMIDT, 1984; ALMEIDA *et al.*, 2001; CHANDRASHEKARAI AH *et al.*, 2011; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2016; MARQUES *et al.*, 2020). Quanto ao sexo e raça, não há fundamentos que comprovem qualquer predileção existente (BUCKMAN *et al.*, 1998; SALASHE, 2000; ALMEIDA *et al.*, 2001; KRAEGEL & MADEWELL, 2004; FERNANDO *et al.*, 2016).

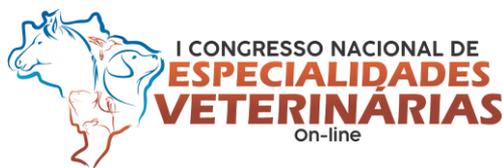


Em relação ao local de ocorrência do nódulo tumoral analisado, estudos revelam que, em espécies caninas, os CCEs apresentam maior predileção para regiões do tronco, cabeça, abdômen e pés (RODASKI & WERNER, 2009; FERNANDO *et al.*, 2016). Ademais, depreende-se que os tumores que se desenvolvem em áreas com falta de pigmentação epidérmica e de queda ou rarefação capilar, como o abdômen e áreas inguinais, sejam induzidos pela exposição crônica à radiação ultravioleta (NIKULA *et al.*, 1992; ALMEIDA *et al.*, 2001; GROSS *et al.*, 2005; SANZ RESSEL *et al.*, 2021). Observa-se também uma frequência menor de ocorrência em glândulas mamárias, esôfago, pulmões, vagina, pênis e bexiga, uma vez que CCEs não associados à exposição solar UV podem irromper em diversas regiões do corpo (GROSS *et al.*, 1992; ESPLIN *et al.*, 2003; GROSS *et al.*, 2005; CHANDRASHEKARAI AH *et al.*, 2011; GOLDSCHMIDT & GOLDSCHMIDT, 2016; WILLCOX *et al.*, 2019; SANZ RESSEL *et al.*, 2021). Dentre os coeficientes de risco para o desenvolvimento de CCEs identificados em cães e humanos, encontram-se trauma prévio na região, imunossupressão, infecção pelo vírus do papiloma (HPV) e exposição a produtos químicos cancerígenos (GOURLEY *et al.*, 1982; ZAUGG *et al.*, 2005; WAROPASTRAKUL *et al.*, 2012; GOLDSCHMIDT *et al.*, 2016; SABATTINI *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2017; QUE *et al.*, 2018; WILLCOX *et al.*, 2019). Entretanto, a distinção histopatológica entre as populações caninas que desenvolveram CCEs com e sem a influência da radiação solar UV não é precisamente descrita, dificultando a identificação da possível causa pela histologia (WILLCOX *et al.*, 2019).

À microscopia, o CCE pode exibir propriedades histológicas distintas de acordo com o grau de diferenciação (MANESH *et al.*, 2014). Sendo assim, a classificação concentra-se em três subtipos: tumores bem diferenciados, moderadamente diferenciados e pouco diferenciados (GROSS e PERNICIARO, 2015; ORTLOFF *et al.*, 2020). Localização e tamanho do tumor, cariomegalia, anisocariose, anisocitose, pleomorfismo nuclear, irregularidades da cromatina, nucléolos atípicos e índice mitótico são aspectos comumente avaliados na graduação do CCE (MAIOLINO *et al.*, 2002; MARQUES *et al.*, 2020). Os achados do presente relato concordam com a literatura de CCEs moderadamente diferenciados, principalmente pela desorganização estrutural e diferenciação escamosa menos óbvia, pleomorfismo mais pronunciado e figuras de mitose numerosas (CHANDRASHEKARAI AH *et al.*, 2011). Quanto à significativa infiltração dérmica constatada, há poucos achados sobre as particularidades clínicas e progressão a longo prazo de CCEs em cães que ostentam essa característica (ORTLOFF *et al.*, 2020). Entretanto, CCEs de caráter altamente invasivo têm sido identificados ostentando uma ampla e maciça infiltração dérmica, assim como o observado no presente caso (MANESH *et al.*, 2014; WILLCOX *et al.*, 2019).

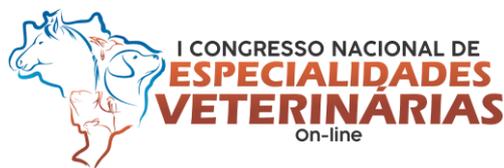
4 CONCLUSÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno dos queratinócitos comumente descritos em uma variedade de espécies animais. Numerosos fatores estão atrelados ao desenvolvimento de CCEs em cães, cuja incidência é significativamente maior em animais com idade avançada. Em contrapartida, mínimos relatos abordam as características microscópicas de CCEs moderadamente diferenciados, o que dificulta a precisão diagnóstica. O presente caso ostentava profunda infiltração dérmica e presença de pérolas de queratina que associadas à localização do tumor e às alterações celulares descritas possibilitaram a determinação da patologia, assim como podem servir de embasamento terapêutico e prognóstico.



REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E. M. P.; PICHÉ, C.; SIROIS, J. DORÉ, M. Expression of cyclo-oxygenase-2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in dogs. **Journal of Histochemistry & Cytochemistry**, v. 49, p. 867–875, 2001.
- BUCKMAN, S. Y.; GRESHAM, A.; HALE, P.; HRUZA, G.; ANAST, J. MASFERRER, J.; PENTLAND, A. P. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. **Carcinogenesis**, v. 19, p. 723–729.
- CHANDRASHEKARAI AH, G. B.; RAO, S.; MUNIVENKATAPPA, B. S.; MATHUR, K. Y. Canine squamous cell carcinoma: a review of 17 cases. **Brazilian Journal of Veterinary Pathology**, v. 4, n. 2, p. 79–86, 2011.
- DOS ANJOS, D. S.; BUENO, C.; MAGALHÃES, L. F.; MAGALHÃES, G. M.; MATTOS-JUNIOR, E.; PINTO, M. M. R.; DE NARDI, A. B.; BRUNNER, C. H. M.; LEIS-FILHO, A. F.; CALAZANS, S. G.; FONSECA-ALVES, C. E. Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 15819, 2019.
- ESPLIN, D. G.; WILSON, S. R.; HULLINGER, G. A. Squamous cell carcinoma of the anal sac in five dogs. **Veterinary Pathology**, v. 40, n. 3, p. 332–334, 2003.
- FERNANDO, D. V. X.; DE AZEVEDO, S. C. S.; DE SOUSA, V. O. Carcinoma de células escamosas em cão: relato de caso. **Saber Digital**, v. 9, n. 1, p. 115–128, 2016.
- GARDNER, D. G. Spontaneous squamous cell carcinomas of the oral region in domestic animals: a review and consideration of their relevance to human research. **Oral Diseases**, v. 2, p. 148–154, 1996.
- GOLDSCHMIDT, M. H. Basal and squamous cell neoplasms of dogs and cats. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 6, p. 199–206, 1984.
- GOLDSCHMIDT, M. H.; GOLDSCHMIDT, K. H. Epithelial and melanocytic tumors of the skin. In: MEUTEN, D. J. (Ed.). **Tumors in domestic animals**. 5. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, 2016.
- GOLDSCHMIDT, M. H.; KENNEDY, J. S.; KENNEDY, D. R.; YUAN, H.; HOLT, D. E.; CASAL, M. L.; TRAAS, A. M.; MAULDIN, E. A.; MOORE, P. F.; HENTHORN, P. S.; HARTNETT, B. J.; WEINBERG, K. I.; SCHLEGEL, R.; FELSBURG, P. J. Severe papillomavirus infection progressing to metastatic squamous cell carcinoma in bone marrow-transplanted X-linked SCID dogs. **Journal of Virology**, v. 80, n. 13, p. 6621–6628, 2006.
- GOURLEY, I. M.; MADEWELL, B. R.; BARR, B.; ETTINGER, S. J. Burn scar malignancy in a dog. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 180, n. 9, p. 1095–1097, 1982.
- GROSS, J. A. B. S.; PERNICIARO, C. M. D. Histopathologic variants of cutaneous squamous cell carcinoma in situ with analysis of multicentric subtypes: possible relationship



to human papillomavirus. **The American Journal of Dermatopathology**, v. 37, p. 680–685, 2015.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J. **Veterinary dermatopathology: a macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease**. St. Louis: Mosby Year Book, 1992. p. 330–350.

GROSS, T. L.; IHRKE, P. J.; WALDER, E. J.; AFFOLTER, V. K. **Skin diseases of the dog and cat**. 2. ed. Oxford: Blackwell Science, 2006.

HAUCK, M. L. Tumors of the skin and subcutaneous tissues. In: WITHROW, S. J.; VAIL, D. M.; PAGE, R. L. (Eds.). **Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology**. 5. ed. St. Louis: Elsevier, 2012. p. 305–320.

KRAEGEL, S. A.; MADEWELL, B. R. Tumors of the skin. In: ETTINGER, S. J.; FELDMANN, E. C. (Eds.). **Textbook of Veterinary Internal Medicine**. 5. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000. p. 524–528.

MAIOLINO, P.; RESTUCCI, B.; PAPPARELLA, S.; DE VICO, G. Nuclear morphometry in squamous cell carcinomas of canine skin. **Journal of Comparative Pathology**, v. 127, p. 114–117, 2002.

MANESH, J. Y. Y.; SHAFIE, R.; BAHRAMI, A. M.; POURZAER, M.; POURZAER, M.; PEDRAM, B.; JAVANBAKHT, J.; MOKARIZADEH, A.; KHADIVAR, F. Cyto-histopathological and outcome features of the prepuce squamous cell carcinoma of a mixed breed dog. **Diagnostic Pathology**, v. 9, 2014.

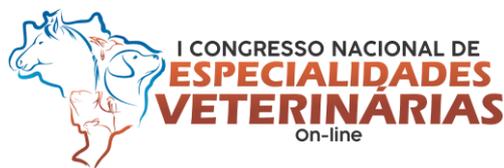
MARQUES, G. R.; ROCHA, L. F.; VARGAS, T. H. M.; PULZ, L. H.; HUETE, G. C.; CADROBBI, K. G.; PIRES, C. G.; SANCHES, D. S.; MOTA, E. F. F.; STREFEZZI, R. F. Relationship of galectin-3 expression in canine cutaneous squamous cell carcinomas with histopathological grading and proliferation indices. **Journal of Comparative Pathology**, v. 178, p. 16–21, 2020.

MCCAWE, D. L.; POPE, E. R.; PAYNE, J. T.; WEST, M. K.; TOMPSON, R.V.; TATE, D. Treatment of canine oral squamous cell carcinomas with photodynamic therapy. **British Journal of Cancer**, v. 82, p. 1297–1299, 2000.

MCLAUGHLIN, A.; TRIPP, C.; BERTRAM, C. A.; KIUPEL, M.; THAIWONG, T.; REAVILL, D. R. Cutaneous squamous cell carcinomas in domestic rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): 39 cases (1998-2019). **Journal of Exotic Pet Medicine**, v. 39, p. 38–50, 2021.

MILLER, W. J.; CRAIG, G.; KAREN, C. **Muller & Kirk's small animal dermatology**. 7. ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2013. p. 774–843.

NIKULA, K. J.; BENJAMIN, S. A.; ANGLETON, G. M.; SAUNDERS, W. J.; LEE, A. C. Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in beagle dogs. **Radiation Research**, v. 129, n. 1, 1992.



ORÓS, J.; TUCKER, S.; FERNÁNDEZ, L.; JACOBSON, E. R. Metastatic squamous cell carcinoma in two loggerhead sea turtles *Caretta caretta*. **Diseases of Aquatic Organisms**, v. 58, p. 245–250, 2004.

ORTLOFF, A.; BUSTAMANTE, F. A.; MOLINA, L.; OJEDA, J.; FIGUEROA, C. D.; EHRENFELD, P. Kallikrein-related peptidase 5 (klk5) expression and distribution in canine cutaneous squamous cell carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 174, p. 113–119, 2020.

OWEN, D. M.; WATT, F. M. Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours. **Nature Reviews Cancer**, n. 3, p. 444–451, 2003.

PYE, G. W.; CARPENTER, J. W.; GOGGIN, J. M.; BACMEISTER, C. Metastatic Squamous Cell Carcinoma in a Salmon-Crested Cockatoo (*Cacatua moluccensis*). **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 13, n. 3, 1999.

QUE, S. K. T.; ZWALD, F. O.; SCHMULTS, C. D. Cutaneous squamous cell carcinoma: incidence, risk factors, diagnosis, and staging. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 2, p. 237–247, 2018.

RAMOS, A. T.; NORTE, D. M.; ELIAS, F.; FERNANDES, C. G. Carcinoma de células escamosas em bovinos, ovinos e equinos: estudo de 50 casos no sul do Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 44, p. 5–13, 2007.

REGEZI, J. A.; DEKKER, N. P.; RAMOS, D. M.; LI, X.; MACAEBE-ONG, M.; JORDAN, R. C. Proliferation and invasion factors in HIV-associated dysplastic and nondysplastic oral warts and in oral squamous cell carcinoma: an immunohistochemical and RT-PCR evaluation. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, and Oral Radiology**, v. 94, n. 6, p. 724–731, 2002.

RODASKI, S.; WERNER, J. Neoplasias de pele. In: DALECK, C. R.; NARDI, A. B.; RODASKI, S. (Eds.). **Oncologia em cães e gatos**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2009. p. 254–297.

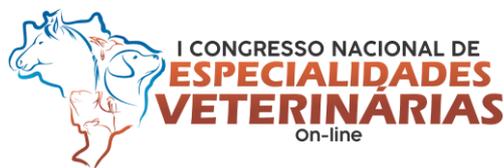
ROGERS, K. S. Feline cutaneous squamous cell carcinoma. **Feline Practice**, v. 22, p. 7–9, 1994.

RUSLANDER, D.; KASER-HOTZ, B.; SARDINAS, J. C. Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 19, p. 1119–1129, 1997.

SABATTINI, S.; SAVINI, F.; GALLINA, L.; SCAGLIARINI, A.; BASSI, P.; BETTINI, G. p16 Immunostaining of canine squamous cell carcinomas is not associated with papillomaviral DNA. **PLoS One**, v. 11, n. 7, 2016.

SALASHE, S. J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 42, p. S4–7, 2000.

SANZ RESSEL, B. L.; MASSONE, A. R.; BARBEITO, C. G. Expression of the epidermal stem cell marker p63/CK5 in cutaneous papillomas and cutaneous squamous cell carcinomas of dogs. **Research in Veterinary Science**, v. 135, p. 366–370, 2021.



SANZ RESSEL, B. L.; MASSONE, A. R.; BARBEITO, C. G. Immunohistochemical expression of selected phosphoproteins of the mTOR signalling pathway in canine cutaneous squamous cell carcinoma. **The Veterinary Journal**, v. 245, p. 41–48, 2019.

SCOTT, D. W.; MILLER, W. H.; GRIFFIN, C. E. **Small animal dermatology**. 6. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001. p. 1249–1258.

WALDER, E. J. Comparative aspects of nonmelanoma skin cancer. **Clinics in Dermatology**, v. 13, p. 569–578, 1995.

WANG, W.; JORGENSON, E.; WHITTEMORE, A. S.; ASGARI, M. M. Susceptibility loci associated cutaneous squamous cell carcinoma invasiveness. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 138, n. 3, p. 557–561, 2017.

WAROPASTRAKUL, S.; MUNDAY, J. S.; FRENCH, A. F. Infrequent detection of papillomaviral DNA within canine cutaneous squamous cell carcinomas, haemangiosarcomas and healthy skin on the ventrum of dogs. **Veterinary Dermatology**, v. 23, n. 3, 2012.

WILLCOX, J. L.; MARKS, S. T.; UEDA, Y.; SKORUPSKI, K. A. Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017). **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 17, p. 130–138, 2019.

ZAUGG, N.; NESPECA, G.; HAUSER, B.; ACKERMANN, M.; FAVROT, C. Detection of novel papillomaviruses in canine mucosal, cutaneous and in situ squamous cell carcinomas. **Veterinary Dermatology**, v. 16, n. 5, p. 290–298, 2005.

ZEHNDER, A. M.; SWIFT, L. A.; SUNDARAM, A.; SPEER, B. L.; OLSEN, G. P.; HAWKINS, M. G.; MURPHY-PAUL, J. Clinical features, treatment, and outcomes of cutaneous and oral squamous cell carcinoma in avian species. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 252, 2018.