

## USO DE CISPLATINA INTRALESIONAL PARA O TRATAMENTO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EM OVINO DA RAÇA SANTA INÊS – RELATO DE CASO

[*Intralesional cisplatin in the treatment of squamous cell carcinoma in Santa Ines sheep breed – Case Report*]

Carolina dos Anjos<sup>1</sup>, João Paulo Elsen Saut<sup>2</sup>, Diego José Zanzarini Delfiol<sup>2</sup>, Matias Pablo Juan Szabó<sup>2</sup>, Geison Morel Nogueira<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Uberlândia - UFU, Uberlândia, MG, Brasil.

**RESUMO** – O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor maligno das células epidérmicas, dos queratinócitos. É uma neoplasia de crescimento lento, localmente invasiva e ocasionalmente metastática. Está diretamente associado com a exposição prolongada à luz ultravioleta, em áreas glabras ou onde há falta de pigmento da epiderme. Os tumores podem apresentar aspecto produtivo ou erosivo e são diagnosticados histologicamente. A escolha do tratamento depende da extensão tumoral, localização e função esperada do animal. A cisplatina é o agente anticancerígeno mais eficaz no tratamento de tumores sólidos, no entanto a sua utilização em tratamentos sistêmicos tem sido limitada, devido à toxicidade. A administração intratumoral permite maximizar a concentração do fármaco, minimizando efeitos de exposição aos demais tecidos. Relata-se o caso de um ovino, da raça Santa Inês, que apresentava massa tumoral em região próxima à borda coronária do dígito lateral do membro pélvico esquerdo. O diagnóstico de CCE foi determinado por exame clínico e avaliação histopatológica, sendo o animal submetido à tratamento com o uso de cisplatina (Fauldcispla®, Libbs) intralesional, em veículo aquoso, na dose de 0,97 mg/cm<sup>3</sup> de tumor, em planos paralelos, a cada duas semanas, totalizando-se quatro aplicações. A terapia antineoplásica proporcionou resultados satisfatórios neste caso, ocorrendo à regressão completa da massa tumoral, sem presença de recidivas ou manifestação de efeitos adversos.

**Palavras-Chave:** Carcinoma epidermóide; dígito; neoplasia; quimioterapia.

**ABSTRACT** – The squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant tumor of epidermal cells, the keratinocytes. It is a slow growing cancer, locally invasive and occasionally metastatic. Is directly associated with prolonged exposure to ultraviolet light, in glabrous areas or at sites lacking skin pigment. The tumors can have productive or erosive appearance and is diagnosed histologically. Treatment depends on the tumor extent, location and expected the animal function. Cisplatin is the most effective anticancer agent in the treatment of solid tumors, however its systemic use has been limited due to toxicity. The intratumoral administration allows for maximum concentration of the drug while minimizing effects of exposure to other tissues. We herein a SCC tumor in a sheep, Santa Ines breed, near the coronary border of the lateral digit of the left pelvic limb. The diagnosis of SCC was determined by clinical examination followed by histopathological evaluation of the mass. The animal was treated with intralesional cisplatin (Fauldcispla®, Libbs) in an aqueous vehicle at a dose of 0.97 mg / cm<sup>3</sup> of tumor, injected in parallel planes, every two weeks, and four applications. The antineoplastic therapy was satisfactory as shown by the complete regression of the tumor mass, lack of adverse effects and no recurrence.

**Keywords:** Squamous cell; carcinoma digit; neoplasm; chemotherapy.

---

\* Autor para correspondência. E-mail: geison@famev.ufu.br

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE), também conhecido como carcinoma espinocelular ou carcinoma epidermóide, é um tumor maligno das células epidérmicas, onde há a diferenciação dos queratinócitos. Apresenta crescimento lento, é localmente invasivo e ocasionalmente metastático (Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Tumor comum em equinos, bovinos, felinos e caninos, relativamente incomum em ovinos, sendo descrito em carneiros despigmentados, das raças Ideal, Ile de France e Corriedale (Pulley & Stannard, 1990; Ramos et al., 2007). Ramos et al. (2007), em levantamento realizado com ovinos encontraram 42,86% dos casos de CCE presentes em fêmeas, 14,29% nos machos e em 42,86% dos tumores o sexo dos pacientes não foi informado.

É raro em caprinos e suínos e ocorre com maior frequência em animais adultos e idosos. O desenvolvimento do CCE está diretamente associado com a exposição prolongada à luz ultravioleta, em áreas glabras ou onde há falta de pigmento da epiderme (Pulley & Stannard, 1990).

Macroscopicamente estes tumores podem apresentar aspecto produtivo ou erosivo, e seu diagnóstico é obtido em análise histológica. Na histologia o CCE é composto de massas irregulares ou cordões de células epidérmicas, que proliferam invadindo a derme adjacente. Por derivar de queratinócitos, a formação de queratina é característica da neoplasia, mas sua quantidade depende do grau de diferenciação do tumor. Os tumores bem diferenciados produzem queratina em abundância, e que se dispõe em camadas concêntricas, formando as pérolas de queratina. Nos tumores indiferenciados observa-se queratinização individual de células (Pulley & Stannard, 1990; Goldschmidt & Hendrick, 2002).

Muitas possibilidades de tratamentos são descritas na literatura, sendo a escolha dependente da extensão tumoral, localização e função esperada do animal (Thomas & Fox, 2002). Dentre as opções de tratamento encontram-se remoção cirúrgica, hipertermia por radiofrequência, crioterapia, radioterapia, terapia fotodinâmica (Straw, 1998) e quimioterapia intralesional com cisplatina. Esta última tem sido descrita com terapêutica de sucesso em tumores cutâneos de equídeos (Theon et al., 1993; Theon et al., 1997; Theon et al., 1999; Theon et al., 2007).

A cisplatina é o agente anticancerígeno mais eficaz no tratamento de tumores sólidos em humanos, no entanto a sua utilização em tratamentos sistêmicos tem sido limitada devido à sua toxicidade

(Goldberg et al., 2002). Sua administração intratumoral, permite maximizar as concentrações do fármaco, e, ao mesmo tempo, reduzir os efeitos de exposição aos outros tecidos. Seus efeitos são dependentes de dose e tempo, e sua citotoxicidade é independente da taxa de crescimento do tumor. Para utilização por uso tópico ou intratumoral pode ser utilizada em meio aquoso, oleoso ou por meio de microesferas (Deurloo et al., 1991; Hewes & Sullins, 2006). É descrito no tratamento intratumoral de CCE periocular de equinos, com alta taxa de controle da enfermidade (Theon et al., 1997).

Objetiva-se relatar um caso de carcinoma de células escamosas, na região digital de um ovino da raça Santa Inês, submetido à quimioterapia intralesional com uso de cisplatina.

## RELATO DE CASO

Trata-se de um ovino, oito anos de idade, raça Santa Inês, 75Kg, macho, com queixa de massa tumoral, próxima à borda coronária do membro pélvico esquerdo, evolução de 120 dias, que não cicatrizava (Figura 1), encaminhado para atendimento no hospital veterinário. O animal era utilizado como reprodutor e permanecia sob condições de confinamento coberto, em baia com piso ripado.

Ao exame clínico geral não foram observadas alterações em linfonodos regionais, assim como avaliação de mucosas, temperatura e auscultação pulmonar ou cardíaca.

À inspeção notou-se a presença de lesão proliferativa, crostosa, não exsudativa em região abaxial do dígito lateral do membro pélvico esquerdo, proximal à borda coronária, de aproximadamente 3x5x1 cm<sup>3</sup>, mensuradas com a utilização de paquímetro.

À palpação não foram observados crepitação ou instabilidade articular do dígito lateral, havendo sensibilidade dolorosa apenas na região acometida.

Foi procedido exame radiográfico do dígito e do tórax, além das avaliações hematológica, urinálise, perfil bioquímico (hepático e renal) e análise coproparasitológica de rotina clínica, não sendo observadas quaisquer alterações de imagem, que indicassem a ocorrência de enfermidade osteo-articular associada, ou de formações metastáticas em cavidade torácica.

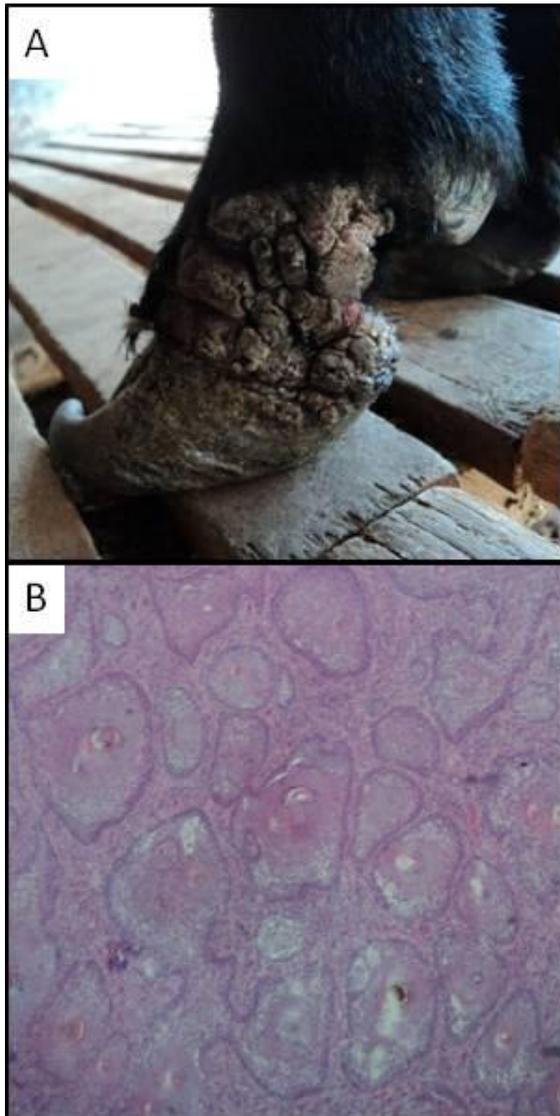


Figura 1. (A): Dígito lateral do membro pélvico esquerdo de ovino, Santa Inês, macho, dois anos. Observou-se lesão ulcerativa, crostosa, não exsudativa na região abaxial do dígito lateral do membro pélvico esquerdo, proximal à borda coronária; (B): caracterização histopatológica do carcinoma das células escamosas bem diferenciado. Proliferação acentuada de células epiteliais neoplásicas e formação de ilhotas contendo pérolas de queratina, necrose superficial e infiltrado acentuado de neutrófilos; Hematoxilina e Eosina, obj.10x.

Realizou-se biópsia incisional da lesão para avaliação histopatológica, sendo acondicionados os fragmentos em solução de formol a 10% e corados em hematoxilina e eosina.

Foi diagnosticado carcinoma de células escamosas (com grau bem diferenciado), caracterizado por proliferação acentuada de células epiteliais neoplásicas e formação de ilhotas epiteliais contendo pérolas de queratina (Figura 1). Havia

ainda necrose superficial e infiltrado acentuado de neutrófilos.

Optou-se pela realização de tratamento quimioterápico intralesional, como primeira escolha, com o uso de cisplatina (Fauldcispla®, Libbs) em veículo aquoso.

Após a aferição das medidas da lesão com paquímetro, sendo a medida de profundidade realizada a partir da superfície tegumentar, tendo em vista a localização da lesão na região digital, a qual não apresentava comprometimento falangeano, foram consideradas as duas maiores medidas de diâmetro para o cálculo do volume tumoral, através da fórmula:  $\text{volume} = (d^3 \times \pi) / 6$ , onde “d” é a média da soma dos dois maiores diâmetros da lesão. Obtido este valor, foi então utilizado a dose de cisplatina de  $0,97 \text{ mg/cm}^3$  de tumor (Theon et al., 1993), administrada a cada duas semanas, totalizando-se quatro aplicações.

Previamente às sessões, o animal era submetido a jejum hídrico de 12 horas e alimentar de 24 horas, e procedida a sedação com  $0,05 \text{ mg/kg}$  de cloridrato de xilazina 2% (Anasedan®, Ceva).

Foram adotadas medidas de segurança ao aplicador e equipe, estando devidamente paramentados com avental e luvas cirúrgicas, além de gorro, máscara e óculos de proteção. Após a higienização e antissepsia do local, o campo foi isolado com pano fenestrado e compressas cirúrgicas. As aplicações de cisplatina intratumoral foram realizadas em planos paralelos, utilizando-se agulhas de calibre 30 x 0,80 mm.

O animal foi monitorado diariamente, durante todo período de internação no hospital veterinário. Pode-se observar um desconforto podal e discreta claudicação, transitórios, imediatamente após as sessões retornando à normalidade após algumas horas. O membro foi mantido sob bandagem seca em região distal de membro durante todo o tratamento, com trocas e avaliação da lesão a cada 48 horas, providenciando o descarte do material utilizado de acordo com as normas da RDC/ANVISA n. 33, de 25/02/2003.

Avaliações hematológica, urinálise e do perfil bioquímico hepático e renal não indicaram alterações nos períodos pré, trans ou pós-tratamento. Tampouco foram observadas alterações de apetite, na ingestão hídrica, nas fezes ou urina durante o período.

Macroscopicamente, 15 dias após a primeira sessão, foi perceptível a melhora do aspecto visual da lesão. Inicialmente, não houve redução em diâmetro, baseado na mensuração com paquímetro,

mas uma mudança gradativa de sua textura, tornando-se mais uniforme e menos crostosa, evoluindo até uma completa melhora da superfície tegumentar (Figura 2).

Duas semanas após a última aplicação do quimioterápico, com visualização macroscópica de remissão completa da lesão, foi realizada nova avaliação histopatológica de controle. Foi procedida coleta de dois fragmentos de pele, com um "punch" de 4,0 mm, nas regiões central e periférica da antiga lesão. Foi revelado ao exame: reparação tecidual formada por tecido conjuntivo com proliferação de fibroblastos globosos, neovascularização, anexos cutâneos, melanócitos distribuídos de forma esparsa e infiltrado difuso de linfócitos (Figura 2). Células neoplásicas não foram observadas nos cortes histopatológicos examinados.

Realizou-se acompanhamento radiográfico da porção distal do membro acometido, nas projeções dorso-plantar e látero-lateral, aos 30 e 60 dias, não sendo observadas quaisquer alterações ósseas ou articulares, na fase pré ou pós exposição ao fármaco.

O animal foi acompanhado por três meses após o término do tratamento, não apresentando evidências de recidiva macro ou microscópicas.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de CCE foi realizado pelas características histológicas que são típicas deste tumor (Goldschmidt & Hendrick, 2002), pela presença de proliferação acentuada de células epiteliais neoplásicas e formação de ilhotas de células epiteliais contendo pérolas de queratina.

A escolha do tratamento com cisplatina baseou-se em uma opção conservativa do dígito, tendo em vista tratar-se de um animal reprodutor de alto valor zootécnico. Procedimento cirúrgico, como a amputação do dígito, comprometeria o desempenho deste animal, podendo resultar em claudicação crônica grave e perda de condição corporal (Scott, 1995). Também foram determinantes, na escolha do método, o fato de tratar-se de uma lesão única, sem indícios de metástase à avaliação radiográfica, ou sinais clínicos de acometimento de outros sistemas,

além de a neoplasia ser bem diferenciada microscopicamente.

Theon et al. (1997) descrevem estudo utilizando 25 equinos apresentando CCE periocular, comparando a eficácia da cisplatina e da bleomicina, realizando o tratamento em quatro aplicações, com duas semanas de intervalo, em formulação de liberação lenta, com doses de 1 UI/cm<sup>3</sup> de área tumoral. Após um ano de acompanhamento, obteve 93% ± 6% e 78% ± 10% de taxa de controle para cisplatina e bleomicina respectivamente. No mesmo trabalho, os autores também indicam o uso da cisplatina pelo menor custo no tratamento, além dos benefícios terapêuticos. Da mesma forma, visando menor custo e exposição ao fármaco, foi obtido resultado satisfatório, havendo completa recuperação do animal em discussão, observada pela melhora clínica da lesão e avaliação histopatológica de controle.

Theon et al. (1999) em estudo, realizaram a comparação do uso de cisplatina intratumoral, imediatamente após ressecção cirúrgica tumoral e após cicatrização da lesão operatória, onde não houve diferença significativa. Apesar de serem relatadas opções terapêuticas para o CCE, como a aplicação intralesional após ressecção cirúrgica imediata e cicatrização, a neoplasia encontrava-se em região digital, onde não era possível ressecção com margem cirúrgica ou sem prejuízo funcional ao membro.

Theon et al. (2007) descrevem 573 casos de neoplasias cutâneas variadas em equinos, tratados com cisplatina intratumoral em veículo oleoso, mostrando taxas de cura de 88%, em 144 animais que apresentaram em CCE.

O uso intratumoral de cisplatina permitiu explorar os efeitos dose-resposta já descritos por Goldberg et al., (2002), maximizando as concentrações do fármaco, minimizando efeitos de exposição dos tecidos e permitindo custo acessível de tratamento. A terapia utilizada proporcionou resultados satisfatórios, através da remissão completa da lesão ao final do tratamento, não sendo observado recidiva nem efeitos secundários maiores.

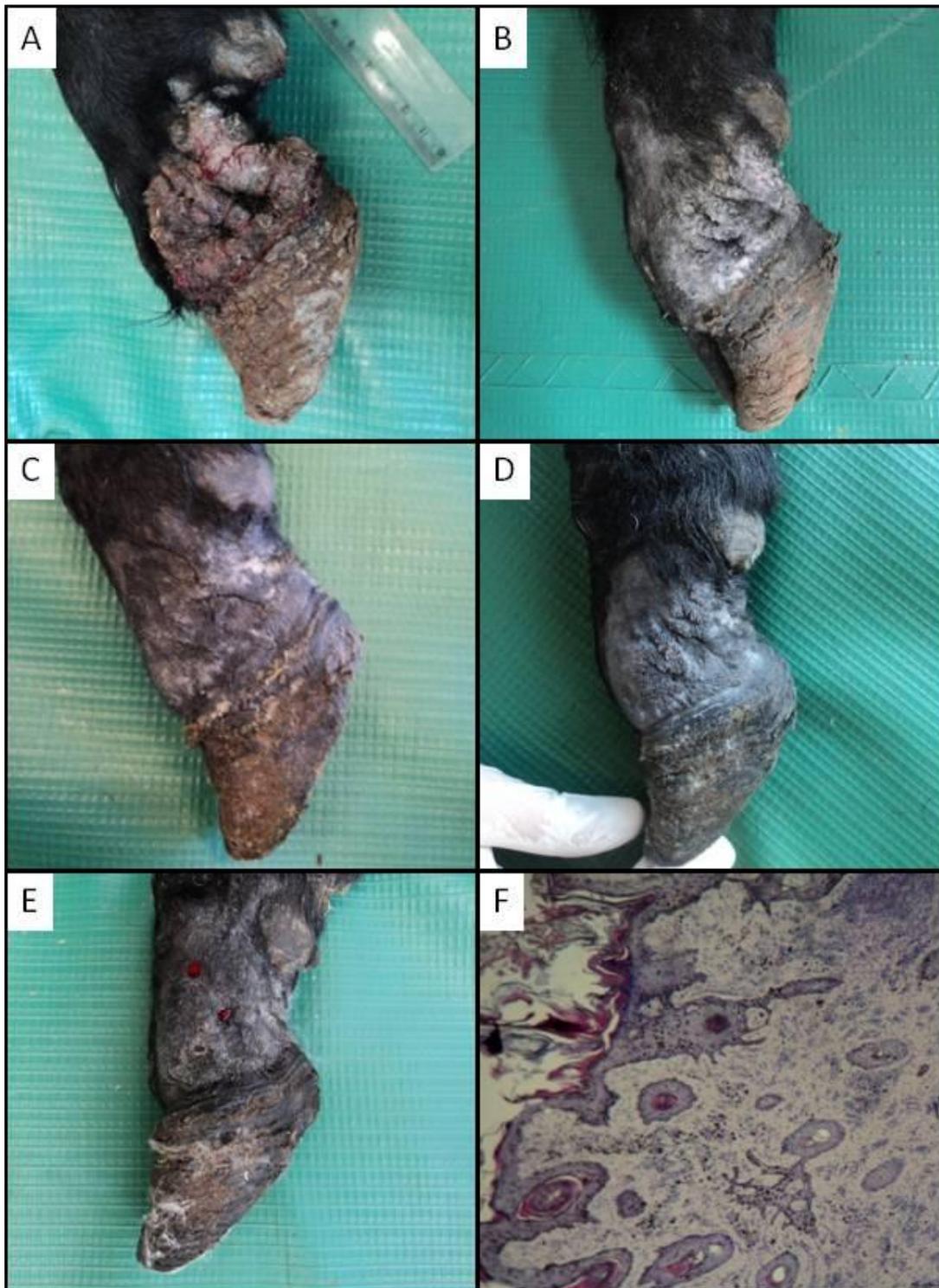


Figura 2. Dígito lateral do membro pélvico de ovino, Santa Inês, macho, dois anos. Involução progressiva do carcinoma de células escamosas na região distal de membro pélvico tratado com cisplatina intratumoral. **A:** Aspecto macroscópico previamente à primeira sessão quimioterápica. Lesão proliferativa, crostosa, não exsudativa em região abaxial do dígito lateral do membro pélvico esquerdo, proximal à borda coronária; **B:** Aspecto macroscópico previamente à segunda sessão quimioterápica (15 dias de tratamento), com redução da área proliferativa; **C:** Aspecto macroscópico previamente à terceira sessão quimioterápica (30 dias de tratamento); **D:** Aspecto macroscópico previamente à quarta e última sessão quimioterápica (45 dias de tratamento); **E:** Aspecto da lesão com 60 dias de tratamento e após a realização de biopsia incisional, apresentando-se apenas como uma área alopecica, sem formações proliferativas na superfície tegumentar; **F:** Avaliação histopatológica com 60 dias de tratamento: tecido de granulação formado por proliferação de conjuntivo frouxo contendo fibroblastos, neovascularização, anexos cutâneos, melanócitos distribuídos de forma esparsa e infiltrado difuso de linfócitos; Hematoxilina e Eosina, obj.4x.

## CONCLUSÃO

O tratamento intralesional com cisplatina no carcinoma de células escamosas, se mostrou eficaz para este animal. São necessários, contudo, maiores estudos para determinação de eficácia deste tratamento nesta espécie.

## REFERÊNCIAS

- Deurloo, M.J., Kop, W., Van Tellingen, O., Bartelink, H. & Begg, A. C. 1991. Intratumoral administration of cisplatin in slow-release devices: II Pharmacokinetics and intratumoural distribution. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 27(5): 347-353.
- Goldberg, E.P., Hadba, A.R., Almond, B.A. & Marotta, J.S. 2002. Intratumoral cancer chemotherapy and immunotherapy: opportunities for nonsystemic preoperative drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54(2): 159-180.
- Goldschmidt, M.H. & Hendrick, M.J. 2002. Tumors of the skin and soft tissues. In: Meuten, D.J. *Tumors in Domestic Animals*. 4<sup>a</sup> ed. Ames: Iowa State Press, pp.44-117.
- Hewes, C.A., Sullins, K.E. 2006. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10): 1617-1622.
- Pulley, L.T. & Stannard, A.A. 1990. Tumors of the skin and soft tissues. In: Moulton, J.E. *Tumors of the skin and soft tissues*. University California Press: Los Angeles, pp.23-87.
- Ramos, A.T., Norte, D.M., Elias, F. & Fernandes, C.G. 2007. 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*, 44: 5-13.
- Scott, P. 1995. Amputation of the ovine digit. *In Practice*, 17(2): 80-82.
- Straw, R.C. 1998. Resection of the nasal planum. In: Bojrab, M.J. et al. *Current techniques in small animal surgery*. 4<sup>a</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 343- 346.
- Theon, A.P., Pascoe, J.R., Carlson, G.P. & Krag, D.N. 1993. Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(2): 261-267.
- Theon, A.P., Pascoe, J.R., Madigan, J.E., Carlson, G.P. & Metzger, L. 1997. Comparison of intratumoral administration of cisplatin versus bleomycin for treatment of periocular squamous cell carcinomas in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 58(4): 431-436.
- Theon, A.P., Pascoe, J.R., Galuppo, L.D., Fisher, P.E., Griffey, S.M., & Madigan, J.E. 1999. Comparison of perioperative versus postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinomas in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(11): 1655-1660.
- Theon, A.P., Wilson, W.D., Magdesian, K.G., Pusterla, N., Snyder, J.R. & Galuppo, L.D. 2007. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(10): 1506-1513.
- Thomas, R.C. & Fox, L.E. 2002. Tumors of the skin and subcutis. In: Morrison, W.B. *Cancer in dogs and cats*. 2<sup>a</sup> ed. Jackson: TetonNewMedia, pp.469-488.