



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**Carcinoma das células escamosas em gatos: abordagem terapêutica**

**Ana Rita Alves Lima**

**Coimbra, Junho 2022**



**ESCOLA UNIVERSITÁRIA VASCO DA GAMA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA**

**Carcinoma das células escamosas em gatos: abordagem terapêutica**

**Coimbra, Julho 2022**

**Ana Rita Alves Lima**

Aluna do Mestrado integrado em Medicina Veterinária

**Constituição do Júri**

*Presidente do Júri: Professora Doutora Liliana*

*Cristina Pereira Montezinho*

*Arguente: Professora Doutora Ana Catarina*

*Pais dos Santos Figueira*

*Orientador: Professor Doutor José Miguel*

*Campos*

**Orientador Interno**

Professor Doutor José Miguel  
Campos

**Coorientador Interno**

Professor Doutor Hugo Vilhena

**Orientador Externo**

Doutor Nuno Silva  
Hospital Veterinário Montenegro

Dissertação do Estágio Curricular do Ciclo de Estudos Conducente  
ao Grau de Mestre em Medicina Veterinária da EUVG

“Ter um destino é não caber no berço onde o corpo nasceu,  
é transpor as fronteiras uma a uma e morrer sem nenhuma”  
*Miguel Torga in Fernão de Magalhães, Antologia  
Poética. Lisboa: Dom Quixote, 1999.*

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador e coorientador, Professor doutor José Campos e Professor doutor Hugo Vilhena por todo o apoio e disponibilidade na elaboração deste trabalho.

À Escola Universitária Vasco da Gama que também foi casa durante seis anos.

A toda a equipa do Hospital Referência Veterinária Montenegro, por me terem acolhido tão bem nestes seis meses de estágio e por toda a partilha de conhecimento e amizade.

Ao meu “homónimo”, a minha Ritinha, companheira de estágio, que tornou este final de percurso ainda mais incrível, obrigada por estes seis meses, passaram a correr.

À minha mãe, que esteve sempre presente nestes últimos seis anos, por ter estudado comigo, por todas as vezes que se riu quando eu dizia que não conseguia, por todas as viagens que fez comigo a Coimbra, por ter sempre acreditado em mim, às vezes até mais do que eu, por nunca me deixar desistir. Pelo amor e por ter acreditado numa “miúda” de cinco anos que dizia que queria ser veterinária.

Ao André, o meu companheiro de vida e de tudo, que há seis anos se aventurou neste percurso comigo, o meu porto de abrigo, que nunca me fez sentir os 121km que nos separavam. Pelo amor e apoio incondicional.

Ao Tony, por ver sempre o copo meio cheio, por estar aqui e por me fazer rir sempre um pouco mais.

Aos meus amigos, que tornaram este percurso mais leve e mais bonito.

À Mary John e à Malafaya, pela amizade que veio do porto e teve de se vir conhecer a Coimbra. Por terem tornado os primeiros anos deste curso memoráveis.

À Lua, companheira de casa e de curso, por tudo e por nada, por partilharmos o mesmo sonho.

À vó Lina e ao vô Totas, as minhas estrelinhas, que estiveram sempre a ver-me e apoiar-me de longe, sempre vos senti pertinho.

À Candy, ao Bongo e ao Matias por colocarem este sonho no meu coração.

A Coimbra, que em 2016 me recebeu de braços abertos, um até já.

## Índice Geral

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução .....                                                                     | 4  |
| 2. Carcinoma das células escamosas cutâneo .....                                        | 4  |
| 2.1. Etiologia e sinais clínicos .....                                                  | 4  |
| 2.2. Diagnóstico e estadiamento .....                                                   | 6  |
| 2.3. Principais abordagens cirúrgicas- CCE cutâneo.....                                 | 7  |
| a. Pinectomia .....                                                                     | 8  |
| b. Resseção do plano nasal.....                                                         | 8  |
| c. Resseção da pálpebra.....                                                            | 9  |
| 3. Carcinoma das células escamosas oral .....                                           | 10 |
| 3.1. Etiologia e sinais clínicos .....                                                  | 10 |
| 3.2. Diagnóstico e estadiamento .....                                                   | 12 |
| 3.3. Principais abordagens cirúrgicas- CCE oral.....                                    | 14 |
| a. Hemimandibulectomia total ou subtotal.....                                           | 15 |
| b. Maxilectomia .....                                                                   | 16 |
| 4. Outras abordagens terapêuticas- Carcinoma das células escamosas cutâneo e oral ..... | 19 |
| I. Criocirurgia .....                                                                   | 19 |
| II. Radioterapia .....                                                                  | 20 |
| III. Quimioterapia.....                                                                 | 21 |
| IV. Terapia fotodinâmica- CCE cutâneo .....                                             | 21 |
| V. Inibidores da Tirosina Cinase .....                                                  | 21 |
| VI. Eletroquimioterapia .....                                                           | 22 |
| VII. Terapia multimodal .....                                                           | 22 |
| 5. Conclusão.....                                                                       | 26 |
| 6. Referências bibliográficas.....                                                      | 28 |

## **Índice de figuras**

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1-</b> Resumo das características e evolução clínica CCE cutâneo.....                                                                                                 | 5  |
| <b>Figura 2-</b> Aparência de um gato 6 semanas após a resseção cirúrgica do plano nasal.....                                                                                   | 10 |
| <b>Figura 3-</b> Primeiras etapas da hemimandibulectomia. Incisão da comissura labial, retração da mucosa oral, separação da sínfise mandibular para resseção da mandíbula..... | 17 |
| <b>Figura 4-</b> Sutura da mucosa oral, após hemimandibulectomia.....                                                                                                           | 17 |
| <b>Figura 5-</b> Sutura da comissura labial com aproximação, após realização de hemimandibulectomia.....                                                                        | 18 |
| <b>Figura 6-</b> Maxilectomia caudal num gato com osteossarcoma.....                                                                                                            | 19 |

## Índice de tabelas

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1-</b> Classificação TNM para estadiamento clínico de neoplasias com origem na epiderme ou derme.....                   | 6  |
| <b>Tabela 2-</b> Fatores de risco do carcinoma das células escamosas oral.....                                                    | 12 |
| <b>Tabela 3-</b> Classificação TNM para estadiamento clínico de neoplasias com origem na cavidade oral.....                       | 13 |
| <b>Tabela 4-</b> Resumo dos estudos das diferentes abordagens terapêuticas do carcinoma das células escamosas cutâneo e oral..... | 24 |

## **Lista de abreviaturas**

CCE- Carcinoma das células escamosas

CCEis- Carcinoma das células escamosas *in situ*

UV- Ultravioleta

PAAF- Punção aspirativa por agulha fina

TC- Tomografia computadorizada

RM- Ressonância magnética

OMS- Organização Mundial da Saúde

AINE- Anti-inflamatório não esteróide

EQT- Eletroquimioterapia

IV- Intravenoso

SC- Subcutâneo

## **Carcinoma das células escamosas em gatos: abordagem terapêutica**

Ana Lima<sup>a</sup>, Hugo Vilhena<sup>b,c,d,e</sup>, José Campos<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Medicina Veterinária, Escola Universitária Vasco da Gama, Av. José R. Sousa Fernandes 197, Campus Universitário- Bloco B, Lordemão, 3020-210, Coimbra, Portugal ([anarita98@icloud.com](mailto:anarita98@icloud.com)) ([hcrvilhena@hotmail.com](mailto:hcrvilhena@hotmail.com)) ([miguelestevessdecampos@hotmail.com](mailto:miguelestevessdecampos@hotmail.com))

<sup>b</sup> Center for Investigation Vasco da Gama (CIVG), Department of Veterinary Sciences, Escola Universitária Vasco da Gama (EUVG), Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Animal and Veterinary Research Centre (CECAV), UTAD, Vila Real, Portugal

<sup>d</sup> Onevetgroup University Veterinary Hospital of Coimbra (HVUC), Coimbra, Portugal

<sup>e</sup> Associate Laboratory for Animal and Veterinary Science – AL4AnimalS

<sup>f</sup> Centro Cirúrgico Veterinário Assafarge, Rua da Escola nº4, 3040-657 Assafarge, Coimbra, Portugal

## **Resumo**

O carcinoma das células escamosas, é uma das neoplasias mais frequentes em gatos. As apresentações clínicas mais frequentes são ao nível da pele e da cavidade oral, representando cerca de 15%, de todos os tumores cutâneos e 60 a 80% de todos os tumores orais, nesta espécie. Este tipo de tumor, apresenta um caráter maligno, de comportamento agressivo e elevada invasão local. Apesar da taxa metastática ser baixa, pode ocorrer tardiamente. A apresentação clínica da doença, caracteriza-se pelas alterações ao nível do epitélio escamoso, sendo mais frequente em animais geriátricos. Tal pode ocorrer em diferentes locais, revestidos por este epitélio, desde a cavidade oral às almofadas plantares. Vários fatores etiológicos, como a exposição prolongada à luz ultravioleta, têm vindo a ser estudados, como potenciadores do desenvolvimento desta doença. O prognóstico para o carcinoma das células escamosas da cavidade oral é geralmente reservado, devido à elevada taxa de recorrência local e à localização anatómica, que frequentemente limita as opções terapêuticas. O prognóstico do carcinoma das células escamosas cutâneo poderá ser mais favorável. Em ambos os casos, a precocidade na deteção e rapidez na implementação da terapia são fatores determinantes na evolução da doença. A presente revisão, tem como objetivo resumir e analisar, as principais abordagens terapêuticas do carcinoma de células escamosas descritas na literatura, desde a excisão cirúrgica às novas modalidades de tratamento, que têm vindo a ser estudadas. É realizada também, uma contextualização da doença, através de uma abordagem à sua etiologia, fisiopatogenia e diagnóstico.

**Palavras chaves:** carcinoma das células escamosas; gatos; tumor cutâneo; tumor oral;

## **ABSTRACT**

Squamous cell carcinoma is one of the most frequently occurring neoplasm in cats. The skin and the oral cavity are the most common places for clinical presentations of this disease, representing about 15% of all cutaneous tumors and 60% to 80% of all oral tumors, in this species. This type of tumor, has a malignant character, highly aggressive behaviour and local invasion. Even though the metastasis rate is low, it may occur, belatedly. The clinical presentation of this disease is characterized by changes in the squamous cell epithelium, occurring, more frequently in geriatric animals. These changes may occur in different anatomical sites that are covered by this epithelium, ranging from the oral cavity to the plantar pads. Many ethiological factors, that may potentiate the development of this disease, like prolonged exposure to UV light, have been studied. The prognosis for oral squamous cell carcinoma is generally poor, due to high rates of local recurrence and anatomical sites that may limit our therapeutical approaches. On the other hand, the prognosis for cutaneous squamous cell carcinoma may be better. In both cases, the early detection and fast treatment are a crucial factor in dictating the course of the disease. The present review aims to summarize and analyse the main therapeutical approaches that are described in the current literature, from surgical excision to new treatments, that have been described. Also, aiming to resume the current context of this disease, when it comes to ethiology and pathophysiology and diagnosis.

**Key words:** Squamous cell carcinoma; cats; cutaneous tumor; oral tumor;

## **1. INTRODUÇÃO**

O carcinoma das células escamosas (CCE) é uma neoplasia bastante comum em animais domésticos (J. Meuten, 2016). O CCE afeta o epitélio escamoso que reveste grande parte da pele, cavidade oral, esófago, almofadas plantares e o local de formação das unhas. A doença primária é mais comum ao nível da pele e da cavidade oral, as lesões das almofadas plantares e/ou dígitos são menos frequentes (Murphy, 2013). No CCE cutâneo, as lesões podem apresentar: erosão da epiderme, placas ou proliferações crostosas, eritema e ulceração. Estão descritas várias abordagens terapêuticas para a forma cutânea. Sendo que, a abordagem cirúrgica primária, quando possível, é a mais indicada (Vail et al., 2020). Apesar da agressividade local, a ocorrência de doença metastática não é frequente (J. Meuten, 2016). Em gatos com CCE oral, a invasão do osso é frequente e extensa, pelo que, o controlo local é difícil. No caso de animais com CCE ao nível da mandíbula, o prognóstico poderá ser mais favorável (Klopfeisch, 2016; Vail et al., 2020). A ocorrência de metástases segue o padrão do CCE cutâneo, ocorrendo tardiamente no decurso da doença. A maior parte dos animais com CCE oral é eutanasiado devido à fraca qualidade de vida resultante da evolução do tumor primário. Esta morbilidade deve-se à dor crónica, mau alinhamento dentário, halitose, infeções orais, disfagia, inapetência, diminuição do *grooming* e caquexia, que frequentemente acompanham a evolução dos tumores orais (Wypij, 2013).

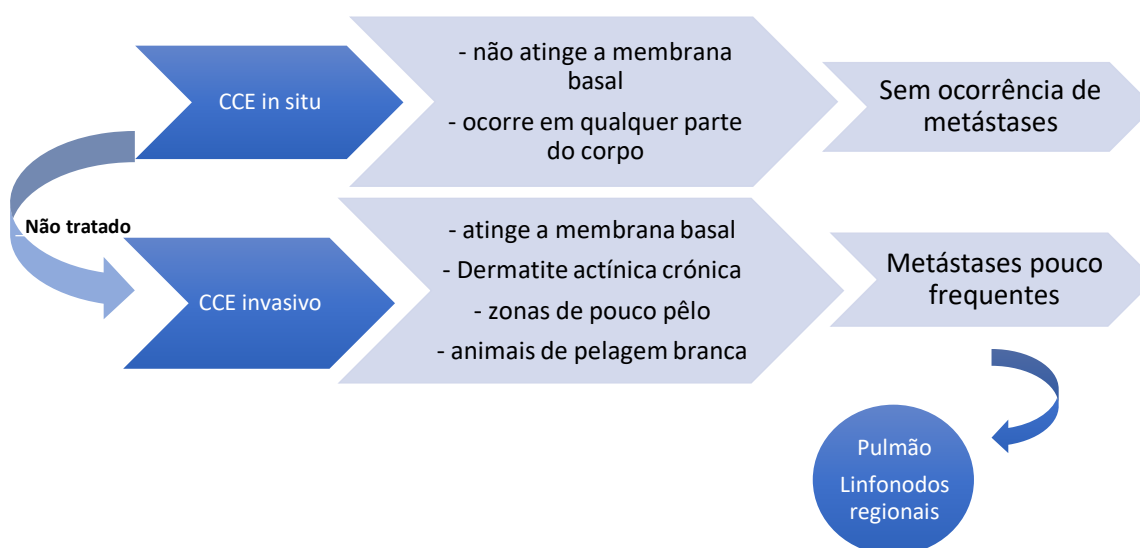
## **2. Carcinoma das células escamosas cutâneo**

O carcinoma das células escamosas cutâneo afeta as células da epiderme que apresentam alterações na diferenciação dos queratinócitos- células escamosas (J. Meuten, 2016). Este tipo de neoplasia representa cerca de 15% dos tumores cutâneos em gatos (Layne & Graham, 2016; Miller et al., 1991). Apresenta caráter maligno e afeta maioritariamente gatos idosos, a partir dos 10 anos de idade (M. Vail et al., 2020). É possível dividir esta doença de acordo com as duas principais formas de apresentação: o CCE in situ (CCEis), que é uma fase não invasiva do tumor, que não alcança a membrana basal da epiderme e sem ocorrência de metástases; e o CCE invasivo, que atinge a membrana basal e que, apesar da metastização não ser comum, quando ocorre, é mais frequente nos linfonodos retrofaringeos, mandibulares e pulmão (Klopfeisch, 2016). O CCEis não devidamente tratado pode evoluir e tornar-se invasivo, potenciando a ocorrência de metástases (M. Vail et al., 2020; Murphy, 2013). **(Figura 1)**

### **2.1. Etiologia e sinais clínicos**

Estão descritos vários fatores que podem estar associados ao desenvolvimento desta doença. É exemplo, a exposição prolongada à luz ultravioleta (UV) (J. Meuten, 2016). De acordo com Dorn et al. (1971), a exposição à radiação UV B, representa um fator de risco para a ocorrência desta patologia. Tal, pode explicar o facto do CCE se desenvolver, particularmente, na cabeça, em zonas de pouco pelo e com mais frequência, em animais de pelagem branca (M. Vail et al., 2020). Alguns estudos têm vindo

a evidenciar, também, um possível papel do papilomavírus na ocorrência desta doença. O estudo de Teh & Krockenberger (2021), evidenciou a implicação do vírus *Felis catus papillomavirus type 2* (FcaPV-2) na carcinogénese e no desenvolvimento de CCE. No caso do CCEis multicêntrico, as lesões podem desenvolver-se em qualquer parte do corpo sendo que, esta apresentação clínica está frequentemente associada à infeção pelo papiloma vírus, no entanto, é controverso (M. Vail et al., 2020). O CCEis é caracterizado pela presença de lesões grandes, normalmente múltiplas, em placa, erosivas e crostosas. No CCE invasivo, a lesão típica é a dermatite actínica crónica, podendo estar presentes, placas eritematosas ulceradas. Este tipo de lesão poderá ser confundido com uma dermatite ulcerativa crónica. A ponta das orelhas é o local mais frequentemente afetado, seguido pelo plano nasal e pálpebras (Klopfeisch, 2016). Alterações pré neoplásicas ou lesões iniciais podem ser mais difíceis de diagnosticar por serem subtis. Em termos citológicos, é comum observar uma hiperplasia da epiderme, hiperqueratose, paraqueratose, acantose e alterações ao nível dos queratinócitos (J. Meuten, 2016).



**Figura 1-** Resumo das características e evolução clínica CCE cutâneo

## 2.2. Diagnóstico e estadiamento

Deve-se suspeitar de um CCE quando o animal apresenta uma lesão cutânea em locais suscetíveis e principalmente, quando apresentam uma lesão ulcerada de difícil cicatrização (Murphy, 2013). A biópsia excisional ou incisional é normalmente, o método mais indicado para estabelecer o diagnóstico definitivo. Na maioria dos casos, a citologia através de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) não é suficiente, uma vez que estas lesões se encontram frequentemente inflamadas ou são demasiado superficiais para permitir um diagnóstico definitivo por este método. Quando estabelecido um diagnóstico é importante avaliar o estado de desenvolvimento da doença. O estadiamento tumoral trata-se de uma avaliação regional e à distância, da extensão da doença, permitindo uma melhor compreensão da evolução tumoral e auxiliando na escolha do tratamento (Vail et al., 2020; Morris & Dobson, 2001). De acordo com o sistema TNM (**Tabela 1**), estipulado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), para a classificação anatômica tumoral, deve-se avaliar o tumor primário (T), os linfonodos regionais (N) e a presença de metástases distantes (M) (Vail et al., 2020). Está indicada, a realização de radiografias torácicas (três projeções) e análises citológicas através de PAAF dos linfonodos regionais para pesquisa de metástases. Para além disto, a obtenção de imagens mais avançadas como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), representa uma mais valia no que toca à compreensão da extensão do tumor primário, podendo estar indicada como método de auxílio no planeamento da cirurgia e/ou radioterapia. É importante referir que a escolha terapêutica deve ser adequada ao estadio de desenvolvimento da doença (Murphy, 2013; Webb et al., 2009).

**Tabela 1-** Classificação TNM para estadiamento clínico de neoplasias com origem na epiderme ou derme.

| <b>Tumor primário (T)</b> | <b>Características</b>                                                                      |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T0</b>                 | Sem evidência de tumor                                                                      |
| <b>Tis</b>                | Carcinoma in situ (pré invasivo)                                                            |
| <b>T1</b>                 | Tumor com <2cm, superficial ou exofítico                                                    |
| <b>T2</b>                 | Tumor com 2-5cm ou com invasão mínima independentemente do tamanho                          |
| <b>T3</b>                 | Tumor >5cm ou com invasão subcutânea independentemente do tamanho                           |
| <b>T4</b>                 | Tumor com invasão de outras estruturas como por exemplo fáscia muscular, cartilagem ou osso |

| <b>Linfonodos Regionais (N)</b> | <b>Características</b>                                 |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>N0</b>                       | Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais |

|            |                                                |
|------------|------------------------------------------------|
| <b>N1</b>  | Linfonodos ipsilaterais móveis                 |
| <b>N1a</b> | Linfonodos sem evidência de metastização       |
| <b>N1b</b> | Linfonodos com evidência de metastização       |
| <b>N2</b>  | Linfonodos contralaterais ou bilaterais móveis |
| <b>N2a</b> | Linfonodos sem evidência de metastização       |
| <b>N2b</b> | Linfonodos considerados metastáticos           |
| <b>N3</b>  | Linfonodos fixos                               |

| <b>Metástases distantes (M)</b> | <b>Características</b>                                                                 |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M0</b>                       | Sem evidências de metástases distantes                                                 |
| <b>M1</b>                       | Metástases distantes detetadas (incluindo linfonodos fora da região do tumor primário) |

Fonte: Owen, L. (1980). TNM classification of tumours in domestic animals. *World Health Organization*.

### **2.3. Principais abordagens cirúrgicas- CCE cutâneo**

A excisão cirúrgica é a opção terapêutica mais indicada na maior parte dos pacientes, resultando num controlo prolongado (M. Vail et al., 2020). A remoção completa do tumor vai depender da sua localização e tamanho (Webb et al., 2009). Quando a lesão se encontra ao nível do pavilhão auricular, o prognóstico tende a ser bom. A resseção do plano nasal e da pálpebra é também uma boa opção de tratamento deste tipo de lesões, com bom prognóstico quando obtidas margens cirúrgicas limpas (Klopfeisch, 2016). Mesmo em animais diagnosticados com CCE invasivo e em estádios T3 ou T4, a excisão cirúrgica continua a ser o método mais indicado no tratamento de CCE ao nível do plano nasal (Murphy, 2013). De acordo com o estudo retrospectivo de Lana et al. (1997), a cirurgia como abordagem terapêutica em 61 gatos com CCE cutâneo no plano nasal e pavilhão auricular, proporcionou um maior tempo mediano de vida, sem recorrência da doença (594 dias), quando comparada com outras terapêuticas, neste caso, a radioterapia e a crioterapia. É importante realçar que, os gatos com lesões localizadas apenas no pavilhão auricular, sobreviveram mais tempo (799 dias) que os animais com lesões do plano nasal (675 dias). Os animais com lesões simultâneas, no plano nasal e pavilhão auricular, obtiveram um menor tempo mediano de vida (530 dias). Um estudo mais recente de Demirutku et al. (2012), demonstra que a cirurgia primária radical em casos de CCE do pavilhão auricular deverá ser considerada como uma das principais abordagens terapêuticas, promovendo um controlo prolongado. Outros estudos, permitiram verificar que gatos com CCE palpebral que realizaram cirurgia com margens limpas usufruíram de um período livre de doença superior a 12 meses (Schmidt et al., 2005; Hunt, 2006).

**a. Pinectomia**

A pinectomia, total ou parcial, está indicada como principal forma de tratamento de grande parte dos tumores sólidos ou ulcerativos localizados no pavilhão auricular. Se a lesão se encontrar ao nível do ápex ou em ambos os bordos laterais ou mediais, está indicada a amputação do pavilhão auricular externo. Caso a lesão se encontre apenas no bordo medial ou lateral, poderá ser possível realizar pinectomia parcial, sem amputação (Kudnig & Séguin, 2012). De acordo com Klopfeisch (2016), devem ser respeitadas margens cirúrgicas de cerca de 1 centímetro. Alguns estudos, descrevem quadros de toxicidade, principalmente em gatos, quando utilizada clorhexidina ao nível do ouvido, de maneira que, a escolha do antiséptico a utilizar deverá ser devidamente ponderada (Igarashi & Suzuki, 1985). Poderá ser feita a marcação das margens, com um marcador assético, de forma a garantir que estas são respeitadas. A pele e a cartilagem auricular são incididas com o uso de um bisturi, percorrendo a área marcada (Ayres & Liptak, 2012). Para fechar o defeito, poderá ser feita a sutura apenas da pele, com um padrão contínuo simples ou interrompido, utilizando fio não absorvível monofilamentar 4-0 ou 5-0. Ou, suturando primeiro o tecido subcutâneo, através de uma sutura contínua, simples, com fio absorvível monofilamentar e, depois, a pele. Poderá ser realizada a reconstrução do pavilhão auricular, dependendo do tamanho do defeito e da localização. Esta reconstrução, deverá ser ponderada antes da cirurgia, de forma a preparar o local onde se fará o excerto. A área tumoral excisada, deverá ser devidamente acondicionada e enviada para posterior análise histopatológica, de forma a garantir a obtenção de margens limpas. Segundo um estudo de Atwater & Straw, (1991), a completa excisão da lesão proporciona um bom controlo local, com apenas 23% dos gatos a apresentar recorrência ou desenvolvimento de um novo tumor. Lanz & Wood, (2004) na sua revisão sobre métodos cirúrgicos do pavilhão auricular, evidencia, também, a cirurgia primária como o principal método de tratamento do CCE. No entanto, caso não seja possível a remoção completa da lesão, está indicado o início de um tratamento adjuvante ou a realização de uma nova excisão. As complicações pós cirúrgicas não são comuns, sendo que as mais frequentes são: hemorragia, deiscência da sutura e recorrência tumoral (Ayres & Liptak, 2012; Monnet, 2013).

**b. Resseção do plano nasal**

De acordo com Lana et al., (1997), a resseção cirúrgica do plano nasal, proporciona um bom controlo local da lesão e quando comparada com outras terapêuticas apresenta várias vantagens. Nomeadamente, a confirmação da completa remoção do tumor, o custo benefício, a disponibilidade, o menor tempo de tratamento e o resultado esteticamente aceitável. No entanto, a aparência pós cirúrgica é vista como uma das principais limitações desta abordagem (Murphy, 2013). A palpação pré cirúrgica da área tumoral é importante para perceber até onde se estende a lesão e possibilitar a marcação da área a incidir. Estão indicadas margens cirúrgicas de, pelo menos, cinco milímetros. No entanto, em estadios Tis e T1 poderá ser possível uma excisão apenas da lesão, não sendo necessário recorrer a uma resseção

completa do plano nasal (Murphy, 2013). Em termos de profundidade, as margens são representadas pela junção da cartilagem e do tecido ósseo nasal pelo que, a incisão deverá estender-se até essa mesma junção (Thomson, 2007; Withrow & Straw, 1990). O animal deve estar posicionado em decúbito esternal e a cabeça elevada. Deverá ser realizada analgesia sistêmica, com recurso a opióides e antiinflamatório não esteroide (AINE). Está indicada, também, a administração de antibiótico profilático. Poderá, ainda, ser feito um bloqueio do nervo infraorbital, com bupivacaína (Thomson, 2007). Deverá ser feita uma incisão com o bisturi ao longo da pele, previamente marcada e profundamente, fazendo a resseção da cartilagem e turbinados nasais (Withrow & Straw, 1990). Quando o plano nasal é completamente excisado poderá haver hemorragia, que deverá ser controlada através de pressão digital direta ou cauterização. Poderá haver a necessidade de fazer uma maior resseção da narina, de forma a evitar uma possível estenose das vias aéreas, aquando da cicatrização (Thomson, 2007). Estão descritas duas formas de fechar a incisão: através de uma sutura em bolsa, com fio de polipropileno ou nylon, 3-0 ou 4-0, de forma a permitir uma cicatrização por terceira intenção. Ou, através de uma sutura pele-mucosa nasal, com pontos simples, interrompidos e fio de polipropileno ou nylon. Esta técnica, tem vindo a ser a mais utilizada, uma vez que permite uma melhor funcionalidade, prevenindo a estenose nasal. A área excisada deve ser, posteriormente, enviada para análise histopatológica, de forma a confirmar a obtenção de margens cirúrgicas limpas e avaliar a abordagem terapêutica seguinte (Withrow & Straw, 1990; Ayres & Liptak, 2012; Bojrab et al., 2014). As complicações no período pós cirúrgico, não são frequentes. A mais comum é a estenose do orifício nasal. Algumas das abordagens a este problema, incluem a reconstrução cirúrgica e ablação com laser. O prognóstico é favorável. Para além disto, pode ainda haver diminuição do apetite, descargas nasais e espirros (Thomson, 2007: Murphy, 2013).

**c. Resseção da pálpebra**

A excisão palpebral, tem como principal complicação, a perda de funcionalidade. Isto acontece porque, a maior parte das vezes é necessário remover toda a pálpebra, uma vez que está recomendada uma excisão com margens de cerca de quatro a cinco milímetros em relação à massa tumoral (Murphy, 2013). Algumas técnicas de reconstrução da pálpebra têm vindo a ser descritas, utilizando um flap labial que substitui a pálpebra inferior e mantém a sua função (Hunt, 2006). De acordo com o caso descrito por Poinard et al., (2017), foi possível combinar funcionalidade e um bom resultado estético, através de uma técnica de blefaroplastia dupla, utilizando um flap labial e um flap frontal. De acordo com o estudo de Schmidt et al. (2005) e o estudo de Hunt (2006), os animais que foram submetidos a uma resseção da pálpebra completa, com margens limpas, sobreviveram, mais de 12 meses, sem recorrência tumoral. O animal, deverá estar em decúbito esternal, sob anestesia geral e a área cirúrgica devidamente preparada com uma solução antisséptica, composta por uma diluição de 1:50 de povidona iodada. Ao suturar o defeito, é imperativo que o material de sutura não passe na conjuntiva

ocular, devendo, ser utilizado um fio de sutura de seda ou poligalactina 910 (Stades & van der Woerdt, 2021).



**Figura 2-** Aparência de um gato 6 semanas após a resseção cirúrgica do plano nasal. Este animal já havia sido submetido a uma pinectomia bilateral. Imagem do Dr. Maurine J. Thomson (Kudnig & Séguin, 2012).

### **3. Carcinoma das células escamosas oral**

O CCE é a neoplasia maligna oral mais comum no gato (M. Vail et al., 2020). Este tipo de tumor representa cerca de 70 a 80% de todos os tumores orais em felinos. Esta neoplasia pode desenvolver-se ao nível dos lábios, área sublingual, maxila ou mandíbula. Ocorre em animais dos dez aos doze anos e não está descrita predisposição racial ou de sexo. Normalmente, há uma invasão local agressiva, podendo haver invasão do osso adjacente. A ocorrência de metástases não é frequente, mas a recorrência é comum (Pellin & Turek, 2016; Klopfeisch, 2016). O controlo local é bastante mais desafiante nestes casos, principalmente em gatos, onde é frequente haver uma lesão extensa e invasão agressiva do osso (Vail et al., 2020). O CCE oral está associado a um prognóstico reservado, uma vez que, nem a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia ou combinações de radioterapia e quimioterapia, originam resultados ótimos. A mandibulectomia e a maxilectomia é menos tolerada em gatos do que em cães. A abordagem terapêutica multimodal, aparenta ser a que resulta num sucesso mais prolongado (Klopfeisch, 2016).

#### **3.1. Etiologia e sinais clínicos**

De acordo com alguns estudos (**Tabela 2**), é possível que o uso de coleiras anti pulgas, exposição ao fumo do tabaco, alimentação à base de atum enlatado, ou mesmo alimentos enlatados no geral, esteja associado a uma maior probabilidade de desenvolvimento da doença (Bertone et al., 2003). É sugerido que, esta associação, se baseie no facto destes animais apresentarem uma maior

prevalência de doenças dentárias, ou mesmo devido aos componentes que se encontram nestes alimentos. O uso de coleiras antipulgas, é, também, colocado em causa, devido ao possível efeito carcinogénico, através da ingestão oral durante o *grooming*. Além disto, é sugerido que haja ainda, uma possível componente genética, que origina a perda ou mutação do gene p53 (gene supressor de tumor). A exposição ao fumo do tabaco está associada a uma maior taxa de mutação deste gene, pelo que os animais expostos ao mesmo poderão ter um maior risco de ocorrência de CCE oral (Snyder L A et al., 2004). Ao contrário do CCE cutâneo, o papilomavirus, não se encontra associado ao aumento do risco de desenvolvimento desta neoplasia (Bertone et al., 2003; Munday et al., 2004). Em felinos é bastante comum haver invasão do osso e agressividade local (M. Vail et al., 2020). A metastização, apesar de não ser frequente e ter uma ocorrência tardia no curso da doença, ocorre geralmente nos linfonodos mandibulares e com menor frequência no pulmão (Langenbach et al., 2001). Inicialmente, estas lesões ocorrem sob forma de placas pálidas ou áreas elevadas da mucosa. À medida que as lesões progredem, pode haver aumento e formação de uma massa ou placa podendo então, resultar numa área de ulceração central. A infeção secundária é comum (J. Meuten, 2016). Em termos citológicos poderá ser possível observar células epiteliais, em diferentes estádios de diferenciação celular e por vezes, queratina. As células escamosas malignas retêm o núcleo, diferenciando-se, assim, do epitélio escamoso normal. É comum haver uma anisocitose e anisocariose pronunciada e poderão ou não, estar presentes células inflamatórias. Além disto, por vezes, pode-se tornar desafiante distinguir entre CCE e hiperplasia epitelial, pelo que, a análise histopatológica é essencial para um diagnóstico correto e para avaliação das margens cirúrgicas (Klopfeisch, 2016; Pellin & Turek, 2016). Frequentemente, estes animais podem apresentar sinais de disfagia, sialorreia, corrimento e/ou sangramento oral. Além disso, alterações mais subtis, como perda de peso, diminuição de *grooming* e prostração estão, também, associadas a esta doença (Pellin & Turek, 2016). A invasão do osso, que ocorre cedo no decurso da doença, origina perda e mobilidade dentária devido à osteólise e proliferação óssea reativa. Quando existe afeção maxilar, poderá haver exoftalmia. A linfadenomegalia ocorre frequentemente, estando mais associada à inflamação e nem sempre à metastização (Klopfeisch, 2016). Este tipo de lesões causam um elevado grau de morbidade nos gatos, resultando em dor crónica, halitose, infeções secundárias e mau alinhamento dentário. Estes fatores acabam por resultar na deterioração do bem estar geral do animal, promovendo um quadro de caquexia (Wypij, 2013).

**Tabela 2-** Resumo dos estudos que analisam os fatores de risco de CCE oral.

| <b>Estudos sobre fatores de risco</b>  | <b>Fatores analisados</b>   | <b>Possível fisiopatogenia</b>                 | <b>Risco</b>        |
|----------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Estudo de Bertone et al. (2003)</b> | Alimento enlatado           | Mais doenças dentais<br>Composição do alimento | 3.6 vezes mais alto |
| <b>Estudo de Bertone et al. (2003)</b> | Coleiras anti pulgas        | Grooming -> ingestão oral de carcinogêneos     | 5.3 vezes mais alto |
| <b>Estudo de Snyder et al. (2004)</b>  | Exposição ao fumo do tabaco | Maiores taxas de mutação do gene p53           | 4.5 vezes mais alto |

### **3.2. Diagnóstico e estadiamento**

O diagnóstico e estadiamento dos animais com tumores na orofaringe é crucial, uma vez que permite uma preparação cirúrgica, quando esta é possível, de forma a alcançar o melhor resultado possível. Está indicada a realização de biópsia, de forma a alcançar um diagnóstico definitivo e determinar um possível prognóstico (Vail et al., 2020). A realização da biópsia incisional pode ser realizada aquando da sedação para o exame oral. Estão descritas algumas complicações que, devem ser discutidas abertamente com os tutores. Entre estas encontram-se: fraturas, atrasos na cicatrização, infeção secundária, corrimentos orais e hemorragia. As amostras de biópsia devem ser retiradas de locais que não apresentem necrose, de forma a obtermos um diagnóstico o mais fidedigno possível. Em certos casos, poderemos realizar PAAF como único meio de diagnóstico e poderá ser feita antes da biópsia (Pellin & Turek, 2016). Para um correto estadiamento, estão indicados alguns procedimentos cruciais, entre estes, a realização de PAAF dos linfonodos ipsilaterais e contralaterais, uma vez que a drenagem linfática da cavidade oral não ocorre unilateralmente (Pellin & Turek, 2016). Os linfonodos retrofaringeos mediais poderão fornecer uma maior informação, quanto à presença de metástases resultantes de neoplasias orais. No entanto, apenas poderão ser palpáveis quando aumentados de tamanho, sendo que, a sua identificação intracirúrgica é bastante difícil. Além disto, é importante ter em conta que o tamanho à palpação dos linfonodos não é um bom indicador de presença de metástases. Assim, a PAAF está indicada mesmo nos casos em que a linfadenomegalia não está presente (Beltz & Heath, 1995; Johnson et al., 2015). A realização de radiografias torácicas está também, indicada e, quando possível, a realização de TC, incluindo o tórax, representa uma mais valia, uma vez que permite entender a extensão da lesão e ajudar no planeamento cirúrgico. É especialmente importante em casos em que o tratamento passa pela radioterapia, permitindo, um correto planeamento e possibilitando, a avaliação da resposta ao mesmo. Em animais mais velhos é aconselhada ainda, a realização de um painel de saúde geral, incluindo hemograma, perfil geral bioquímico e análise de

urina. Apesar de ser considerado raro, alguns gatos, com CCE oral poderão apresentar hipercalcemia (Hutson et al., 1992; Pellin & Turek, 2016; Savary et al., 2000). O estadiamento dos tumores orais segue o padrão de estadiamento do CCE cutâneo. Assim sendo, também é possível utilizar a classificação TNM, da OMS, para estadiamento clínico da doença (Kudnig & Séguin, 2012). **(Tabela 3)**

**Tabela 3-** Classificação TNM para estadiamento clínico de neoplasias com origem na cavidade oral.

| <b>Neoplasia primária (T)</b>                                                 | <b>Características</b>           |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Tis</b>                                                                    | Carcinoma in situ (pré invasivo) |
| <b>T1</b>                                                                     | Neoplasia com <2cm de diâmetro   |
| <b>T1a</b>                                                                    | Sem invasão óssea                |
| <b>T1b</b>                                                                    | Invasão óssea presente           |
| <b>T2</b>                                                                     | Tumor com 2-4cm de diâmetro      |
| <b>T2a</b>                                                                    | Sem invasão óssea                |
| <b>T2b</b>                                                                    | Invasão óssea presente           |
| <b>T3</b>                                                                     | Tumor com >4cm de diâmetro       |
| <b>T3a</b>                                                                    | Sem invasão óssea                |
| <b>T3b</b>                                                                    | Invasão óssea presente           |
| Nota: O símbolo (m) a seguir á respetiva categoria T indica tumores múltiplos |                                  |

| <b>Linfonodos regionais (N)</b> | <b>Características</b>                                 |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>N0</b>                       | Sem evidência de envolvimento dos linfonodos regionais |
| <b>N1</b>                       | Linfonodos ipsilaterais móveis                         |
| <b>N1a</b>                      | Linfonodos sem evidência de metastização               |
| <b>N1b</b>                      | Linfonodos com evidência de metastização               |
| <b>N2</b>                       | Linfonodos contralaterais ou bilaterais móveis         |
| <b>N2a</b>                      | Linfonodos sem evidência de metastização               |
| <b>N2b</b>                      | Linfonodos com evidência de metastização               |
| <b>N3</b>                       | Linfonodos fixos                                       |

| <b>Metástases distantes (M)</b> | <b>Características</b>                |
|---------------------------------|---------------------------------------|
| <b>M0</b>                       | Sem evidência de metástases distantes |
| <b>M1</b>                       | Metástases distantes presentes        |

Fonte: (Owen, 1980) TNM classification of tumours in domestic animals. *World Health Organization*.

### 3.3. Principais abordagens cirúrgicas- CCE oral

O prognóstico para gatos com CCE oral é reservado devido às frequentes recorrências locais. Não existe um tratamento efetivo que leve a um controlo ou sobrevivência longa. A abordagem cirúrgica é a principal modalidade terapêutica em tumores locais da cavidade oral. A técnica cirúrgica depende do tipo e local do tumor. A maior parte destas neoplasias levam a uma invasão óssea pelo que, esta abordagem passa também, pela resseção de osso de forma a garantir a obtenção de margens cirúrgicas limpas. Em gatos estão descritas margens cirúrgicas com mais de 2 centímetros (Kudnig & Séguin, 2012; Vail et al., 2020). Kudnig & Séguin (2012) descreve um estudo com 52 gatos submetidos a cirurgia, cirurgia e radioterapia, radioterapia e doses baixas de quimioterapia ou radioterapia e hipertermia, cujo tempo máximo de sobrevivência foi de 3 meses ou menos. É importante referir, no entanto, que 42% destes animais tinham envolvimento da língua, faringe ou amígdalas. Num outro estudo de Hayes et al., (2007), foram avaliados 54 gatos, tratados em contexto de clínica/hospital, no qual apenas 10% destes animais conseguiram sobreviver, pelo menos, um ano. De acordo com o estudo de Hutson et al., (1992), em sete gatos submetidos a uma combinação de mandibulectomia e radioterapia, o tempo de sobrevivência máximo foi de 14 meses. Cerca de 57% dos animais sobreviveram, pelo menos, um ano. No estudo de Northrup et al., (2006), onde foram analisados 42 casos, em animais submetidos apenas a mandibulectomia, o tempo médio de vida sem recorrência foi de 340 dias. Em termos prognósticos, o local e o tamanho da resseção cirúrgica parece ter alguma importância. Uma vez que, num outro estudo, os animais submetidos a mandibulectomia rostral conseguiram sobreviver, sem doença, em média, 911 dias, enquanto que, os animais, submetidos a hemimandibulectomia, alcançaram os 217 dias. Os animais que foram submetidos a uma resseção de mais de 50% da mandíbula apenas alcançaram os 192 dias (Kudnig & Séguin, 2012). Em termos de complicações pós-cirúrgicas, no mesmo estudo de Northrup et al., (2006), dos 21 gatos diagnosticados com CCE e submetidos a mandibulectomia, 72% apresentaram disfagia ou inaptidão. Cerca de 12% não recuperaram a alimentação voluntária e 41% necessitaram de tubo esofágico para que mantivessem o aporte nutricional. Além disto, estão descritas outras complicações, entre as mais comuns estão: a protusão da língua, ptialismo, alteração no alinhamento mandibular e diminuição do *grooming* (Pellin & Turek, 2016). A mandíbula dos gatos é pequena, pelo que, de forma a que seja possível obter margens limpas, na maior parte dos casos, torna-se necessário recorrer a abordagens cirúrgicas mais invasivas na maior parte dos casos. É exemplo disto uma subtotal ou total hemimandibulectomia. O mesmo ocorre, ao nível da maxila, sendo, a hemimaxilectomia, o procedimento mais realizado em gatos. A maxilectomia não está bem descrita para o tratamento de tumores orais em gatos. Desta forma, nem sempre é recomendada devido aos resultados e complicações reportados, em estudos de animais sujeitos a mandibulectomia (Liptak et al., 2021). Num estudo recente de Liptak et al. (2021), 83% dos animais com CCE, submetidos a maxilectomia, sobreviveram pelo menos 2 anos, sugerindo então, que este procedimento possa representar uma

opção terapêutica viável em gatos. No que toca às complicações pós-cirúrgicas e, ao contrário do que acontece na mandibulectomia, após este procedimento, os animais raramente apresentam dificuldade em se alimentar ou diminuição de *grooming*. Nestes casos, o tubo esofágico é, raramente necessário. A complicação mais frequente de acordo com a literatura é a deiscência da sutura, muitas vezes, devido ao excesso de tensão, podendo resultar numa fístula oro-nasal. O sangramento da narina ipsilateral é comum nos primeiros 3 dias de pós-operatório. A descarga serosanguinolenta do local da cirurgia é frequente devido à contaminação pelo alimento. No entanto, não é expectável que tal aconteça após a cicatrização completa. Por outro lado, estes animais poderão apresentar corrimento nasal leves, de fluído transparente, cronicamente embora estas descargas não afetem a qualidade de vida do animal. O resultado cosmético é, a maior parte das vezes, bastante aceitável. Não obstante, a terapêutica de eleição deverá ir sempre ao encontro das expectativas do tutor (Kudnig & Séguin, 2012).

**a. Hemimandibulectomia total ou subtotal**

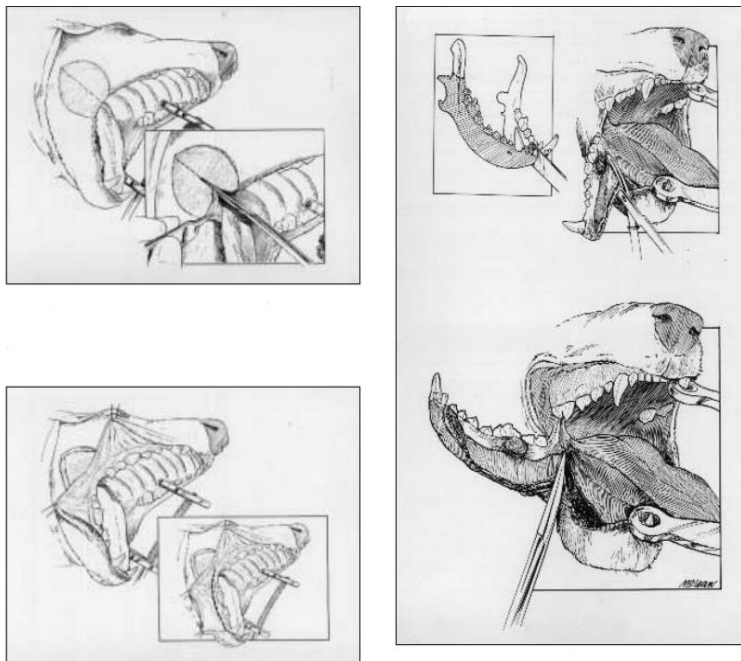
Devido à presença marcada de bactérias na boca dos animais e ao facto de ser difícil realizar uma correta assepsia da cavidade oral, a administração de antibiótico profilático pré-cirúrgico, está indicada. Poderá ser utilizada cefazolina ou metronidazol, nos casos em que haja suspeita de contaminação anaeróbia. Suspeita-se da presença deste tipo de bactérias em casos em que existe necrose ou descargas orais com odor fétido. Independente das porções a serem excisadas, o procedimento é semelhante (Birchard, 2000). A hemimandibulectomia está indicada em casos onde existe uma invasão de grande parte do corpo mandibular. Na hemimandibulectomia subtotal é realizada a osteotomia da mandíbula, caudalmente ao canal mandibular. Esta técnica está indicada nos casos em que é possível a remoção do tumor, com margens de 3 centímetros, sem ser necessário incidir o ramo ou a articulação temporomandibular. No caso da hemimandibulectomia total, é incluído o ramo e a articulação temporomandibular (Kudnig & Séguin, 2012). O animal poderá estar em decúbito lateral ou dorsal. A área cirúrgica deverá ser preparada assepticamente. Apesar de ser difícil obter uma assepsia ideal, a cavidade oral deverá ser lavada com clorhexidina e os dentes, sempre que necessário, limpos ou removidos (se móveis). Está indicado o uso de um espéculo oral, de forma a manter a cavidade oral ligeiramente aberta. Além disto e para melhorar a exposição da mandíbula, principalmente, aquando da realização de hemimandibulectomia total, está descrita a realização de uma incisão desde a comissura labial ao aspeto rostral do ramo mandibular. É realizada a ressecção, utilizando um bisturi elétrico (ou não) dos lábios, respetiva mucosa e tecidos moles, expondo a mandíbula. É possível observar ramos da artéria e veia facial, que devem ser cauterizados. O ducto salivar parotídeo encontra-se, normalmente, dorsal a esta incisão, pelo que, deverá ser evitado, se possível. As incisões da mucosa devem ser continuadas rostralmente, até ao nível do local onde iremos realizar a osteotomia, caudalmente ao ramo mandibular. Durante a ressecção, são utilizados elevadores de perióstio até que o corpo mandibular se encontre completamente exposto. Dependendo da localização do tumor, a osteotomia rostral poderá ser realizada através da sínfise mandibular, utilizando um

osteótomo, ou uma serra oscilante. A identificação das artérias e veias alveolares inferiores é crucial, uma vez que, estas se localizam ao nível da superfície medial do músculo pterigóide, estando indicada a realização de ligaduras das mesmas. No caso da hemimandibulectomia subtotal, a osteotomia caudal realiza-se ao nível da superfície rostral da inserção do músculo masséter. No caso de haver sangramento ósseo está indicado o uso de cera para hemostasia óssea. Na hemimandibulectomia total é realizada uma dissecação maior caudalmente e a articulação temporomandibular é incidida lateral e medialmente. A articulação é, de seguida, luxada. A menos que o tumor envolva o processo coronoide, este, é frequentemente incidido, na base, com recurso à serra oscilante. Por fim, os tecidos moles que ainda se encontram aderidos, são incididos e a mandíbula removida. Segue-se a redução do defeito. No caso da hemimandibulectomia subtotal, este, pode ser fechado através de duas camadas. Enquanto que, na hemimandibulectomia total deverá ser fechado através de três camadas. Assim sendo, de forma a diminuir o espaço morto, é necessário realizar uma sutura dos tecidos mais profundos. Caso não seja possível a obliteração completa do espaço morto, está descrita a colocação de drenos Penrose. A mucosa oral é, então, suturada, num padrão simples contínuo, utilizando fio de sutura absorvível. Seguidamente, realiza-se a reconstrução da mucosa bucal. Desta forma, a comissura labial poderá ser avançada rostralmente, ao nível do primeiro premolar ou do canino. Assim, é possível, minimizar a protusão da língua naquele local. É realizada uma sutura com fio absorvível, da mucosa bucal e do tecido subcutâneo. A pele é suturada com fio de sutura não absorvível. É importante referir que, apesar deste avanço da comissura labial estar associado a um melhor resultado estético, pode, também, aumentar o risco de deiscência da sutura (Birchard, 2000; Boston et al., 2019; Kudnig & Séguin, 2012).

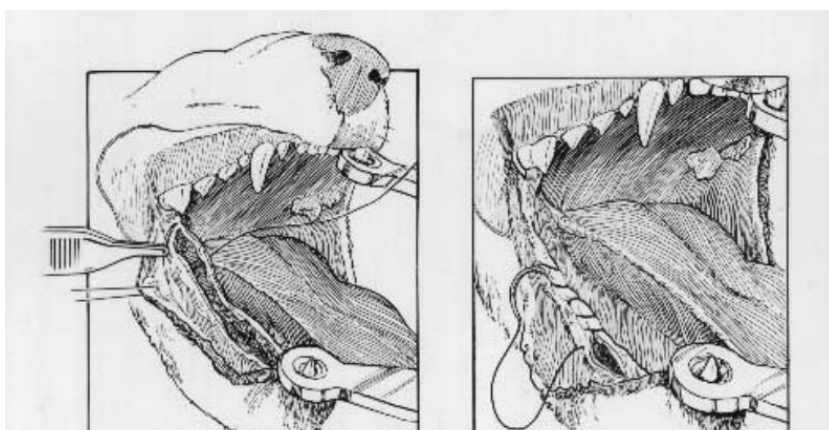
#### **b. Maxilectomia**

A preparação da área a excisar é semelhante à da mandibulectomia. Excetuando que, neste tipo de procedimento, poderá ser realizada uma sutura do lábio superior, adjacente ao tumor, de forma a retrair o lábio lateralmente. Deverão ser colocadas compressas na faringe, de forma a evitar a aspiração de sangue ou de outros fluidos. Tal como na mandibulectomia, é realizada a dissecação dos tecidos moles aderentes, até expor o osso. Posteriormente incide-se a mucosa do palato duro, tendo em atenção a presença da artéria palatina. A mucosa e o mucoperiósteo são retraídos com o auxílio de um elevador de periósteo. Quando identificado o osso da maxila e do palato duro, deverá ser usada a serra oscilante ou o osteótomo, de forma a incidir o osso. Inicialmente, é realizado um corte em direção caudal, lateral e medialmente ao tumor, respetivamente. De seguida, faz-se dois cortes, lateral para medial, cranial e caudalmente, ao tumor. Por fim, remove-se o retângulo, que fora criado através das incisões anteriores, em bloco. Se houver invasão dos turbinados nasais, estes também devem ser excisados. Após a remoção do tumor e, de forma a reduzir o defeito, deverá ser feita uma sutura de colchoeiro horizontal, com fio de sutura não absorvível, apondo a mucosa bucal e

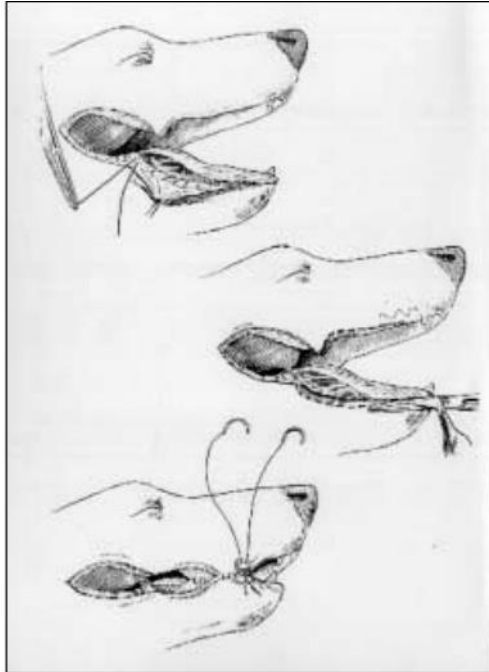
mucosa do palato duro. No caso de haver demasiada tensão neste local, poderá ser necessária a realização de um flap da mucosa (Birchard, 2000; Kudnig & Séguin, 2012).



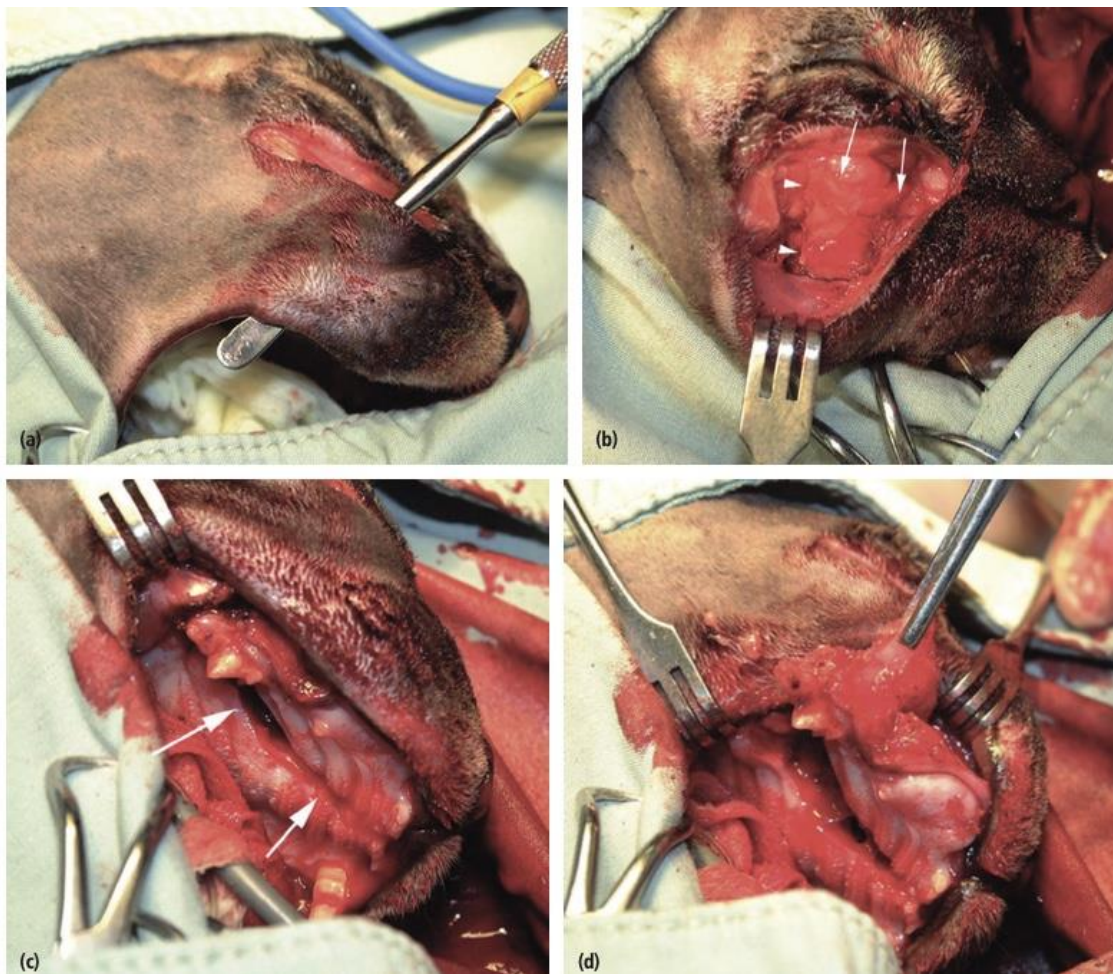
**Figura 3-** Primeiras etapas da hemimandibulectomia. Incisão da comissura labial, retração da mucosa oral, separação da sínfise mandibular para ressecção da mandíbula. (Birchard, 2000) *Fonte:* Birchard S, Carothers M: Aggressive surgery in the management of oral neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(4):1117–1139, 1990.



**Figura 4-** Sutura da mucosa oral, após hemimandibulectomia. (Birchard, 2000) *Fonte:* Birchard S, Carothers M: Aggressive surgery in the management of oral neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(4):1117–1139, 1990.



**Figura 5-** Sutura da comissura labial com aproximação, após realização de hemimandibulectomia. (Birchard, 2000)  
*Fonte:* Birchard S, Carothers M: Aggressive surgery in the management of oral neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(4):1117–1139, 1990.



**Figura 6-** Maxilectomia caudal num gato com osteossarcoma (Birchard, 2000). *Fonte:* Birchard S, Carothers M: Aggressive surgery in the management of oral neoplasia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20(4):1117–1139, 1990.

#### 4. Outras abordagens terapêuticas- Carcinoma das células escamosas cutâneo e oral

##### I. Criocirurgia

A criocirurgia consiste na destruição controlada de tecidos através da aplicação de baixas temperaturas. Comumente, -20 graus durante um minuto ou mais. É um método rápido e relativamente seguro, podendo ser uma opção terapêutica em animais com CCE cutâneo em estádios T1 e T2. Ou, em casos em que a cirurgia não seja possível. Além disto, é um procedimento que pode ser repetido, não apresentando efeitos cumulativos (Murphy, 2013; North & Banks, 2009; Vail et al., 2020). Este procedimento, de acordo com Queiroz et al. (2008), representa uma alternativa para tumores que se mostrem recorrentes e tumores cuja excisão é difícil, como por exemplo, tumores múltiplos ou em locais anatómicos complicados. O mesmo autor refere um estudo com 11 gatos, em que 83% dos gatos com CCE cutâneo, submetidos

a criocirurgia, apresentaram remissão. De acordo com o estudo anteriormente mencionado, de Lana et al. (1997), esta modalidade, proporcionou uma mediana de 254 dias livres de doença, em 11 animais. A principal limitação desta abordagem prende-se com o facto de não termos como avaliar as margens, o que poderá resultar numa maior taxa de recorrência (Murphy, 2013). Em termos de complicações associadas a esta modalidade, o edema, a hemorragia e a dor, durante ou após o tratamento, são as mais frequentemente descritas. No estudo de Queiroz et al. (2008), cujo objetivo era a avaliar a eficácia da crioterapia no tratamento de tumores cutâneos em cães e gatos, foram reportadas as seguintes complicações: alopecia (mais frequente), edema, eritema, dor e claudicação (lesões localizadas nos membros).

## **II. Radioterapia**

A radioterapia é frequentemente utilizada no tratamento do CCE cutâneo, ao nível do plano nasal, tanto em casos em que a cirurgia não é possível, como em lesões superficiais. No caso do CCEis, o prognóstico é favorável. No caso do CCE invasivo, o prognóstico é reservado (Klopfeisch, 2016; Vail et al., 2020). A radioterapia associada à ortovoltagem, megavoltagem e protões, está descrita em animais diagnosticados com CCE cutâneo. A maior desvantagem desta abordagem é o custo e a disponibilidade limitada (Thomson, 2007). Os animais em estadio T1 respondem melhor a esta terapia, quando comparados com animais em estadio T3 ou T4 (Murphy, 2013). De acordo com um estudo descrito por Murphy (2013), 83% dos gatos, em estadio T1, submetidos a radioterapia com ortovoltagem, sobreviveram 1 ano livres de doença. Quanto aos animais em estadio T3, cerca de 45.5% sobreviveram durante o mesmo período de tempo. A braquiterapia poderá ser utilizada em lesões superficiais do plano nasal ou pálpebra. Em dois estudos, com animais submetidos a esta terapia e utilizando protocolos idênticos, 13/15 e 43/49 gatos obtiveram remissão completa, em média, durante 692 dias e 1071 dias, respetivamente. Neste ultimo, 33% dos animais desenvolveram novas lesões, fora dos locais irradiados (Murphy, 2013). No caso do CCE oral, a radioterapia como única modalidade terapêutica é frequentemente inefectiva, muitas vezes, devido a um aumento da resistência à mesma. Esta resistência pode, em parte, ser causada pela hipoxia (Marconato et al., 2011; Vail et al., 2020). Esta modalidade poderá estar indicada, no entanto, em animais cuja abordagem cirúrgica não é uma opção. É importante distinguir o objetivo do tratamento: se o objetivo é curativo, os protocolos poderão envolver tratamentos com radiação diários, durante duas a quatro semanas. Por outro lado, se o objetivo é manejo da lesão/dor, ou seja, paliativo, estes protocolos são normalmente mais curtos. Além disto, é importante evidenciar que este tipo de abordagem poderá ser uma mais valia como tratamento adjuvante. Por exemplo, no caso de animais submetidos a cirurgia, cujas margens não foram respeitadas. Está descrita, também, a utilização da radioterapia como forma de diminuir o tumor primário possibilitando, assim, a abordagem cirúrgica. Este tipo de abordagem é principalmente comum em estudos de terapias multimodais. (Marconato et al., 2011; Pellin & Turek, 2016b; Thomson,

2007; Vail et al., 2020) No que toca aos efeitos adversos estão descritas, num estudo de Bregazzi et al., (2005): descargas serosanguinolentas, mucosite, dor e disfagia.

### **III. Quimioterapia**

O uso de quimioterapia como principal abordagem a este tipo de tumor, oral ou cutâneo, não está frequentemente indicada. No caso do CCE cutâneo, estão descritas utilizações em alguns estudos: num conjunto de 23 gatos submetidos a administração intratumoral (IT), de uma emulsão de carboplatina, 73% dos animais, apresentaram resposta favorável e 55% sobreviveram durante um ano sem recorrências (Theon et al., 1996). Tem vindo a ser reportado o uso de um quimioterápico tópico, imiquimod em casos de CCEis. O imiquimod é frequentemente utilizado em medicina humana em casos de carcinomas de Bowen. No estudo de Gill et al. (2008), a utilização do creme de imiquimod 5%, em gatos com CCE multicêntrico revelou ser bem tolerada. Apesar de 75% dos animais terem desenvolvido novas lesões, houve uma resposta ao tratamento positiva em lesões primárias. Os estudos sobre o uso de citotóxicos neste tipo de lesões é escassa (Murphy, 2013). Quanto ao CCE oral, a quimioterapia não tem vindo a demonstrar-se uma opção viável, possivelmente devido à elevada taxa de necrose. Estão descritas várias administrações intravenosas (IV) ou IT de alguns quimioterápicos: bleomicina, carboplatina, doxorubicina, gemcitabina e mitoxantrona. Nenhum destes apresentou resultados satisfatórios (DiBernardi et al., 2007; Fox et al., 2000; Vail et al., 2020).

### **IV. Terapia fotodinâmica- CCE cutâneo**

A terapia fotodinâmica baseia-se na administração ou aplicação tópica de um fotossensibilizador. Estes fotossensibilizadores são retidos pelas células tumorais. Desta forma, pela ação da luz, o fotossensibilizador torna-se capaz de provocar modificações metabólicas. As células sensíveis à luz vão, então, sendo mortas. As restantes (células normais) não sofrem este efeito. Poderá ser uma opção no tratamento do CCE cutâneo, em lesões superficiais do plano nasal ou em casos de CCEis. Alguns estudos descreveram intervalos de período livre de doença, de 60-80%, durante pelo menos 68 semanas, utilizando fotossensibilizadores tópicos e IV – sendo considerada uma abordagem segura. No entanto, ainda é limitada devido, principalmente, ao custo muito elevado (Dobson et al., 2017; Murphy, 2013; Vail et al., 2020).

### **V. Inibidores da Tirosina Cinase**

O Toceranib liga-se aos recetores da tirosina cinase. Estes recetores têm um papel importante na atividade celular como a replicação, o crescimento, a diferenciação e angiogénese. O teceranib foi comercializado, inicialmente, para o tratamento de mastocitomas em cães (Pellin & Turek, 2016). No entanto, poderão ter efeito em alguns tumores sólidos. Entre estes, o CCE oral (London et al., 2011). No estudo de Wiles et al. (2016), foram analisados gatos tratados

com toceranib e gatos que não foram submetidos a este tratamento. Em ambos os grupos, houve administração de AINE's. Desta forma, os animais que foram submetidos a esta terapêutica sobreviveram, em média, 201 dias. Foram descritos efeitos adversos como: anorexia (em 70% dos animais), febre, aumento das enzimas hepáticas e azotemia progressiva (apenas presente no grupo submetido ao toceranib e AINE: desta forma, é difícil entender se a causa foi o toceranib ou a administração de AINEs). Outros efeitos adversos foram reportados, tais como: anemia e letargia. São, no entanto, necessários mais estudos para compreender melhor o papel desta abordagem, em combinação ou como terapia única desta doença (Pellin & Turek, 2016; Wiles et al., 2016).

#### **VI. Eletroquimioterapia**

A eletroquimioterapia (EQT) é uma modalidade terapêutica recente. Baseia-se na combinação de administração de quimioterápicos, com a aplicação localizada de pulsos elétricos permeabilizadores, potenciando o efeito destes fármacos, sendo particularmente importante em casos em que existe uma elevada morbidade (E. Spugnini & Baldi, 2014). A EQT poderá estar indicada em casos de CCE cutâneo, em que não seja possível realizar cirurgia, devido, principalmente, à ação anti tumoral satisfatória, aos poucos efeitos secundários e ao bom resultado cosmético (Anjos et al., 2020). Esta abordagem tem vindo a mostrar-se promissora, principalmente no tratamento de CCE cutâneo induzido pela luz UV (E. P. Spugnini et al., 2016). No estudo de Anjos et al. (2020), foram comparados dois protocolos de EQT, utilizando bleomicina em doses normais e em doses reduzidas. Foram analisados 56 gatos com CCE cutâneo: 22 receberam a dose normal e 34 a dose reduzida. Em termos de resposta ao tratamento foram descritas taxas de 87.4% e 100%, respetivamente. Em termos de tempo sem recorrência de doença reportaram 240 e 210 dias, respetivamente. Num outro estudo de Tozon et al., (2014), analisaram uma população de 11 gatos com CCE na cabeça. Neste estudo, a abordagem terapêutica fora uma sessão de EQT e a administração sistémica de bleomicina. Segundo os dados reportados, 81.8% dos animais alcançou a remissão completa, e apenas dois gatos sofreram recorrência tumoral. De acordo com o estudo retrospectivo de Zeferino et al. (2021), em que 28 gatos foram submetidos a sessões, em número variável de EQT, todos os animais apresentaram pelo menos um efeito secundário, a maior parte deles, relativamente leves e toleráveis. As complicações mais frequentemente reportadas neste estudo foram: dor, necrose dos tecidos moles e mau estar geral.

#### **VII. Terapia multimodal**

Atualmente, ainda é um desafio controlar o CCE oral, principalmente, em locais para além da mandíbula. Alguns estudos recentes têm vindo a avaliar uma abordagem multimodal. Tal baseia-se na combinação de modalidades terapêuticas, aditivas e sinérgicas, com o objetivo de alcançar uma resposta clínica mais satisfatória (Marconato et al., 2011). Num estudo piloto, da autoria de Vos et al. (2004) foi analisada a utilização de carboplatina IT e radioterapia em

seis gatos com CCE ao nível do plano nasal (um em estadio T2, dois em T3 e três em T4). A carboplatina IT foi administrada uma vez por semana, cerca de 30 minutos antes da radioterapia. Após um mês, todos os animais demonstraram uma remissão completa. Um animal foi eutanasiado até ao final deste estudo, sendo que os restantes, ainda se encontravam vivos. Este tipo de terapia também foi avaliado em animais com CCE oral, num estudo piloto de Marconato et al. (2011). Este tinha como objetivo analisar a resposta de 6 gatos com CCE ao nível da língua, laringe e maxila. Em termos terapêuticos, foi utilizada a Bleomicina, subcutânea (SC), Piroxicam e Talidomida oral, combinando assim, um quimioterápico, AINE e um imunomodulador com efeitos antiangiogénico. É importante referir que, aquando deste estudo, não estava descrita a utilização da talidomida em felinos, apenas em casos de CCE em humanos. O objetivo da farmacoterapêutica utilizada era diminuir o tamanho do tumor primário, possibilitando uma abordagem cirúrgica, seguida de radioterapia. Os animais que não responderam satisfatoriamente, de forma a permitir a abordagem cirúrgica, foram submetidos a radioterapia e, depois, quando se tornasse factível, foram submetidos a cirurgia. A radioterapia pós-cirúrgica tinha como objetivo a manutenção das margens cirúrgicas. Foram colocados em prática dois protocolos de radioterapia, acelerado e hipofracionado. Após a cirurgia, é mantida a administração dos fármacos, durante seis meses ou até que os níveis de toxicidade se tornem inaceitáveis. Em termos de resultados, três gatos, um com CCE sublingual e dois com CCE laríngeo, candidatos a radioterapia, antes da cirurgia, apresentaram a diminuição do tumor primário, de 30%, 40% e 80%, respetivamente (de acordo com as normas da OMS). Três animais foram eutanasiados: um com CCE ao nível da laringe, apesar de localmente não ter sinais de doença, apresentava metástases, na necrópsia, ao nível dos linfonodos submandibulares, sobrevivendo, 144 dias; outro animal foi eutanasiado passados 82 dias, com CCE ao nível da mandíbula, tendo desenvolvido um carcinoma pulmonar, cuja necrópsia, não foi realizada; o último dos animais com CCE também ao nível da laringe foi eutanasiado passados 51 dias devido a um linfoma renal. Sendo que, não foi encontrado qualquer sinal CCE na necropsia, é assumido que se encontrava em remissão completa. Os restantes animais, com CCE ao nível da língua, um submetido a cirurgia seguida de radioterapia e os outros dois submetidos a radioterapia, seguida por cirurgia, ainda se encontravam vivos no final do estudo. Tendo demonstrado remissão completa, durante, 759, 458 e 362 dias, respetivamente.

**Tabela 4-** Resumo dos estudos das diferentes abordagens terapêuticas do carcinoma das células escamosas cutâneo e oral.

| <b>Modalidade terapêutica</b>                          | <b>Estudos</b>                                                               | <b>Amostra</b>                                 | <b>Resultados</b>                                                                   | <b>Efeitos adversos</b>                   |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Criocirurgia<br/>CCE cutâneo</b>                    | Queiroz et al (2008)<br><br>Lana et al., (1997)<br><br>Queiroz et al. (2008) | 11 gatos<br><br>11 gatos                       | 83% remissão<br><br>254 dias livres de doença                                       | Alopécia<br>Eritema<br>Dor<br>Claudicação |
| <b>Radioterapia ortovoltagem<br/>CCE cutâneo</b>       | Murphy (2013)                                                                | Gatos em estadio T1<br><br>Gatos em estadio t3 | 83% sobreviveram 1 ano<br><br>45.5% sobreviveram 1 ano                              | -                                         |
| <b>Radioterapia-<br/>Braquiterapia CCE<br/>cutâneo</b> | Murphy, (2013)                                                               | 15 gatos<br><br>49 gatos                       | 13 remissão completa durante 692 dias<br><br>43 remissão completa durante 1071 dias | -                                         |

|                                                               |                                                         |                                                                              |                                                                                                                                     |                                                                            |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Radioterapia</b>                                           | Bregazzi et al. (2005)                                  | -                                                                            | -                                                                                                                                   | mucosite, descargas serosanguinolentas, dor, disfagia                      |
| <b>Quimioterapia- Carboplatina IT CCE cutâneo plano nasal</b> | Theon et al. (1996)                                     | 23 gatos                                                                     | 73% resposta favorável<br>55% sobreviveram um ano                                                                                   | -                                                                          |
| <b>Terapia fotodinâmica CCE cutâneo</b>                       | (Dobson et al., 2017; Murphy, 2013a; Vail et al., 2020) | período livre de doença, de 60-80% dos animais durante pelo menos 68 semanas | -                                                                                                                                   | -                                                                          |
| <b>Inibidores da Tirosina Cinase</b>                          | Wiles et al. (2016)                                     | Administração de toceranib e AIN                                             | sobreviveram em média 201 dias                                                                                                      | Anorexia<br>Febre<br>aumento das enzimas hepáticas<br>azotemia progressiva |
| <b>Eletroquimioterapia CCE cutâneo</b>                        | Anjos et al. (2020)                                     | 56 gatos<br>Adminstrada dose reduzida a 34 e 22 com dose normal              | Resposta favorável da dose reduzida: 87.4%- 240 dias sem doença<br><br>Resposta favorável da dose normal: 100%- 210 dias sem doença |                                                                            |

|                                              |                         |                                                                                                            |                                                                                                          |                                                    |
|----------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                              | Zeferino et al., (2021) | 28 gatos                                                                                                   | Todos apresentaram pelo menos 1 efeito secundário                                                        | Dor<br>Necrose de tecidos moles<br>Mau estar geral |
| <b>Terapia multimodal CCE cutâneo e oral</b> | Vos et al. (2004)       | 6 gatos CCE plano nasal-carboplatina IL e radioterapia                                                     | Após um mês todos os animais apresentaram remissão completa                                              | -                                                  |
|                                              | Marconato et al. (2011) | 6 gatos com CCE língua, laringe e maxilar-Quimioterapico, AINE e Imunomodulado r + Radioterapia + Cirurgia | 3 gatos-diminuição do tumor primário 30% 40% 80%<br>Remissão completa:<br>759 dias<br>458 dias<br>362 as |                                                    |

## 5. Conclusão

O CCE é uma doença prevalente em gatos domésticos. As apresentações clínicas são mais frequentes ao nível da pele e da cavidade oral. Estão descritos vários fatores etiológicos que parecem estar associados ao desenvolvimento desta doença. O diagnóstico precoce é importante no CCE oral como e no CCE cutâneo, determinando a abordagem terapêutica e a resposta ao tratamento. A ressecção cirúrgica representa uma das principais abordagens a ambas as apresentações clínicas, podendo originar a cura ou um controlo clínico longo. Estão descritos outros tratamentos como a criocirurgia,

radioterapia, terapia fotodinâmica ou eletroquimioterapia. A localização anatômica e a possibilidade de excisão cirúrgica completa são fatores importantes, tendo uma implicação direta no prognóstico da doença. Apesar das diferentes modalidades terapêuticas atualmente disponíveis como tratamento do CCE oral, as taxas de recorrência são altas, principalmente, em casos não candidatos a cirurgia ou cuja cirurgia com margens limpas não é possível. Apesar disto, têm vindo a ser estudadas novas formas de tratamento com resultados favoráveis. A eletroquimioterapia, por exemplo, tem vindo a demonstrar resultados promissores no tratamento desta doença. A terapia multimodal poderá, também, vir a representar uma terapêutica de eleição, sendo que, vários estudos recentes têm descrito bons resultados, mesmo em casos avançados da doença. No entanto, estes estudos, são ainda limitados e baseados em amostras pequenas pelo que é necessária uma maior pesquisa e análise, de forma a que possam ser interpretados com algum grau de confiança.

## 6. Referências bibliográficas

- Anjos, D. S. dos, Sierra, O. R., Spugnini, E. P., Nardi, A. B. de, & Fonseca-Alves, C. E. (2020). Comparison of two different doses of bleomycin in electrochemotherapy protocols for feline cutaneous squamous cell carcinoma nonsegregated from ultraviolet light exposure. *Scientific Reports*, 10–20.
- Atwater, S. W., & Straw, R. C. (1991). Squamous cell carcinoma of the pinna and nasal planum: 54 cats (1980-1991). *Vet Cancer Society*, 42–45.
- Ayres, S. A., & Liptak, J. M. (2012). Head and neck tumors. In *Veterinary Surgical Oncology* (pp. 1002–1019).
- Bednarski, R., Grimm, K., Harvey, R., Lukasik, V. M., Penn, S., Sargent, B., & Spelts, K. (2011). AAHA Anesthesia Guidelines for Dogs and Cats. *Veterinary Practice Guidelines*, 377–385.
- Beltz, G., & Heath, T. (1995). Lymph pathways of the medial retropharyngeal lymph node in dogs. *Today's Veterinary Practice*, 120–129.
- Bertone, E. R., Snyder, L. A., & Moore, A. S. (2003). Environmental and Lifestyle Risk Factors for Oral Squamous Cell Carcinoma in Domestic Cats. In *J Vet Intern Med* (Vol. 17).
- Birchard, S. (2000). Surgical Management of Neoplasms of the Oral Cavity in Dogs and Cats. *The 20th Annual Waltham/OSU Symposium*, 1–8.
- Boston, S. E., Stee van, L., & Bacon, N. (2019). Outcomes of eight cats with oral neoplasia treated with radical mandibulectomy. *ResearchGate*, 222–232.
- Bregazzi, V. S., LaRue, S. M., Powers, B. E., Fettman, M., Ogilvie, G. K., & Withrow, S. J. (2005). Response of feline oral squamous cell carcinoma to palliative radiation therapy. *Wiley*, 77–79.
- demirutku, A., Ozer, K., Devecioglu, Y., Mutlu, Z., Duzgun, O., Eravci, E., Haktanir, D., & Arun, S. S. (2012). Pinnal squamous cell carcinoma in cats and the effectiveness of treatment with radical surgery. *Veterinarni Medicina*, 420–429.
- DiBernardi, L., Doré, M., Davis, J. A., Owens, J. G., Mohammed, S. I., Guptill, C. F., & Knapp, D. W. (2007). Study of feline oral squamous cell carcinoma: portential target for cycloocygenase inhibitor treatment. *Pubmed*, 245–250.
- Dobson, J., Queiroz, G. F. de, & Golding, J. p. (2017). Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. *The Open University*, 11–12.
- Dorn, R. C., Taylor, D. O. N., & Schneider, R. (1971). Sunlight Exposure and Risk of Developing Cutaneous and Oral Squamous Cell Carcinomas in White cats. *Journal of the National Cancer Institute*, 8–1073.
- Fox, L. E., Rosenthal, R. C., King, R. R., Levine, P. B., Vail, D. M., Helfand, S. C., MacEwen, E. G., Perez-Soler, R., Calderwood-Mays, M., & Kurzman, I. D. (2000). Use of cis-bis-neodecanoato-trans-R,R-1,2-diaminocyclohexane platinum (II), a liposomal cisplatin analogue, in cats with oral squamous cell carcinoma. *Pubmed*, 12–18.
- Gill, V. L., Bergman, P. J., Baer, K. E., Craft, D., & Leung, C. (2008). Imiquimod 5% cream (Aldara) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002-2005). *Ver Comp Oncol.*, 1–2.
- Hayes, A., Adams, V., Scase, T., & Murphy, S. (2007). Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *Pubmed*, 394–399.
- Hunt, G. B. (2006). Use of the lip-to-lid flap for replacement of the lower eyelid in five cats. *Pubmed*,

284–286.

Hutson, C., Willauer, C., Walder, E., Stone, J., & Klein, M. (1992). Treatment of mandibular squamous cell carcinoma in cats by use of mandibulectomy and radiography: Seven cases (1987-1989). *Pubmed*, 777–781.

Igarashi, Y., & Suzuki, J.-I. (1985). Cochlear ototoxicity of chlorhexidine gluconate in cats. *Pubmed*, 167–67.

J. Meuten, D. (2017). *Tumors in Domestic Animals* (D. J. Meuten, Ed.; 5th ed.).

Wiley. Johnson, P. J., Elders, R., Pey, P., & Dennis, R. (2015). Clinical and magnetic resonance imaging features of inflammatory versus neoplastic medial retropharyngeal lymph node mass lesions in dogs and cats. *PubMed Central*, 190–197.

Klopfeisch, R. (2016). *Veterinary Oncology* (R. Klopfeisch, Ed.; 1st ed.). Springer.

Kudnig, S. T., & Séguin, B. (2012). *Veterinary Surgical Oncology* (J. Wiley and sons LTD, Ed.; first). Wiley Blackwell.

Lana, S., Ogilvie, G., Withrow, S., Straw, R., & Rogers, K. (1997). Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. *Pubmed*, 329–332.

Langenbach, A., McManus, P. M., Hendrick, M. J., Shofer, F. S., & Sorenmo, K. U. (2001). *Sensitivity and specificity of methods of assessing the regional lymph nodes for evidence of metastasis in dogs and cats with solid tumors*. 1424–1428.

Lanz, O. I., & Wood, B. C. (2004). Surgery of the ear and pinna. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.*, 565–599.

Layne, E. A., & Graham, M. (2016). Cutaneous squamous cell carcinoma manifesting as follicular isthmus cysts in a cat. *Pubmed*, 1–12.

Liptak, J. M., Thatcher, G. P., Mestrinhom Lisa A, Séguin, B., Vernier, T., Martano, M., Husbands, B. D., Veytsman, S., Nimwegen, S. A. van, Souza, C. H. D. M., Mullins, R. A., Barry, S. L., & Selmic, L. E. (2021). Outcomes of cats treated with maxillectomy: 60 cases. A Veterinary Society of Surgical Oncology retrospective study. *Vet Comp Oncol*, 440–500.

London, C., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M. K., Beaver, L., Vickery, k, Vail, D. M., Hershey, B., Ettinger, S., Vaughn, A., Alvarez, F., Hillman, L., Kiselow, M., Thamm, D., Higginbotham, M. L., Gauthier, M., Krick, E., ... Henry, C. (2011). Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumors. *Pubmed*, 198–290.

Marconato, L., Buchholz, J., Keller, M., Bettini, G., Valenti, P., & Kaser-Hotz, B. (2011). Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Pubmed*, 101–112.

Marconato, L., Buchholz, J., Keller, M., Bettini, G., Valenti, P., & Kaser-Hotz, B. (2011). Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Blackwell Publishing Ltd*, 101–112.

Miller, M. A., Nelson, S. L., Turk, J. R., Pace, L. W., Brown, T. P., Shaw, D. P., Fisher, J. R., & Gosser, H. S. (1991). Cutaneous neoplasia in 340 cats. *Pubmed*, 389–395.

Monnet, E. (2013). *Small Animal Soft Tissue Surgery* (E. Monnet, Ed.). Wiley-Blackwell.

Morris, J., & Dobson, J. (2001). *Small Animal Oncology* (1<sup>a</sup>, Vol. 1). Wiley.

Munday, J., Howe, L., & French A. (2004). Detection of papillomaviral DNA sequences in a feline oral

squamous cell carcinoma. *Res Vet Sci*, 359–391.

Murphy, S. (2013). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. *International Society of Feline Medicine*, 401–407.

Murphy, S. (2013). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 401–407. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483238>

North, S., & Banks, T. (2009). *Small Animal Oncology An introduction* (1st ed., Vol. 1). Saunders .

Northrup, N. C., Selting, K. A., Rassnick, K. M., Kristal, O., O'brien, M. G., Dank, G., Dhaliwal, R. S., Jagannatha, S., Cornell, K. K., & Gieger, T. L. (2006). Outcomes of cats with oral tumors treated with mandibulectomy: 42 cases. *J Am Anim Hosp Assoc*, 350–360.

Owen, L. (1980). TNM classification of tumours in domestic animals. *World Health Organization*, 1–52.

Pellin, M., & Turek, M. (2016). A review of Feline Oral Squamous Cell Carcinoma. *Today's Veterinary Practice*, 1-12\.

Poinsard, A.-S., Mathieson, I., Dulaurent, T., Isard, P.-F., & Balland, O. (2017). *The association of a lip commissure to eyelid transposition flap with a frontal transposition flap for reconstructive eyelid surgery following squamous cell carcinoma resection in a European short-haired cat.*

Queiroz, G. F. de, Matera, J. M., & Dagli, M. L. Z. D. (2008). Clinical Study of Cryosurgery Efficacy in the Treatment of Skin and Subcutaneous Tumors in Dogs and Cats. *The American College of Veterinary Surgeons*, 438–33.

Savary, K., Pice, G., & Valden, S. (2000). Hypercalcemia in cats: A retrospective study of 71 cases (1991-1997). *J Vet Intern Med* , 184–189.

Schmidt, K., Bertani, C., Martano, M., Morello, E., & Buracco, P. (2005). Reconstruction of the lower eyelid by third eyelid lateral advancement and local transposition cutaneous flap after “en bloc” resection of squamous cell carcinoma in 5 cats. *Pubmed*, 130–198.

Snyder L A, Bertine E R, & Jakowki R M. (2004). p53 expression and environmental tobacco smoke exposure in feline oral squamous cell carcinoma. *Vet Pathol*, 209–212.

Spugnini, E. P., Azzarito, T., Fais, S., Fanciulli, M., & Badli, A. (2016). Electrochemotherapy as first line cancer treatment: experiences from veterinary medicine in developing novel protocols. *Curent Cancer Drug Targets*, 43–52.

Spugnini, E., & Baldi, A. (2014). Electrochemotherapy in veterinary oncology: from rescue to first line therapy. *Method Mol Biol*, 247–256.

Stades, F., & van der Woerd, A. (2021). Diseases and surgery of the canine eyelid. In K. Gelatt, B. Gilger, & T. Kern (Eds.), *Veterinary Ophthalmology* (6th ed., Vol. 1, pp. 200–500).

Teh, A., & Krockenberger, M. (2021). Do papillomaviruses cause feline cutaneous squamous cell carcinoma? *Veterinary Evidence*, 6(3), 3–6. <https://doi.org/10.18849/ve.v6i3.402>

Theon, A. P., VanVechten, M. K., & Madewell, B. R. (1996). Intratumoral administration of carboplatin for treatment of squamous cell carcinomas of the nasal plane in cats. *Pubmed*, 205–210.

Thomson, M. (2007). Squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats and dogs. *Clin Tech Small Animal Practice*, 42–45.

Tozon, N., Pavlin, D., Sersa, G., Dolinsek, t, & Cemazar, M. (2014). Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: An observational study in superficial squamous cell carcinoma in

cars. *J Feline Medical Surgery*, 291–299.

Vail, D. M., Thamm, D., & Liptak, J. M. (2020). *Withrow and MacEwen's Small Animal Oncology* (D. M. Vail, D. H. Thamm, & J. Liptak, Eds.; 6th ed.). Elsevier.

Vos, J. P., Burm, A. G. O., & Focker, B. P. (2004). Results from the treatment of advanced stage squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats, using a combination of intralesional carboplatin and superficial radiotherapy: a pilot study. *Pubmed*, 75–81.

Webb, J., Burns, R., Brown, H., LeRoy, B., & Kosarek, C. (2009). Squamous cell carcinoma. *Compendium*, 31.

Wiles, V., Hohenhaus, A., Lamb, K., Zaidi, B., Camps-Palau, M., & Leibman, N. (2016). Retrospective evaluation of toceranib phosphate (palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma. *J Feline Med Surg*, 185–195.

Withrow, S., & Straw, B. (1990). Resection of the nasal planum in nine cats and five dogs. *J Am Animal Hospital Association*, 219–222.

Wypij, J. M. (2013). A naturally occurring feline model of head and neck squamous cell carcinoma. *Pathology Research International*, 2013, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2013/502197>

Zeferino, A. R., Henriques, J., Faustino-Rocha, A., & Serras, A. R. (2021). Side effects of electrochemotherapy in cats with squamous cell carcinoma: a retrospective study. *Universidade Lusófona*, 1–3.