

## Uso de sulfato de vincristina no tratamento de carcinoma de células escamosas em glândula lacrimal de um equino

Use of Vincristine Sulfate in the Treatment of Squamous Cell Carcinoma in a Horse's Lacrimal Gland

Tainã Kuwer Jacobsen<sup>1</sup>, Marcos Eduardo Neto<sup>1</sup>, Ângela Veiga<sup>2</sup>,  
Giuliano Moraes Figueiró<sup>3</sup> & Grasiela de Bastiani<sup>3</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Squamous cell carcinoma (SCC) is one of the most common cutaneous neoplasms found in equine breeding. The main cause is still unknown, based on predisposing factors such as excessive exposure to ultraviolet rays, advanced age, depigmented skin and viral or parasitic agents. There is currently a range of possibilities for the treatment of SCC. The choice of the ideal treatment changes according to the location, evolution and size of the tumor, economic costs and availability of material. The present case report aims to report the case of a Campeiro breed, diagnosed with SCC in the left lacrimal gland region and to evaluate the action of vincristine sulfate as intralesional chemotherapy.

**Case:** A 30-year-old stallion of the Campeiro perlino coat it was attended in the sector of Clinic and Surgery of Large Animals, at the Federal University of Santa Catarina - Curitibanos campus. Physical examination revealed an alert and docile temperament, with no considerable physiological changes. In the evaluation of the left eye, it was observed a mass of 2x2 cm rosacea, with granular and ulcerated appearance, it was detected in the portion of the medial corner of the eye, and the lacrimal gland cannot be macroscopically delimited. Also it was detected a moderate mucopurulent secretion. The mass was collected through fine-needle aspiration (FNA) and puncture without aspiration of contents found in the third eyelid region for cytological analysis, and a malignant epithelial cell neoplasia associated with septic suppurative inflammation was observed, suggestive of SCC. After the laboratory results analyzed, 0.25 mL of intralesional vincristine sulfate (Vincizina<sup>®</sup>) with 20x06 needle was applied in the base of the tumor mass as treatment. After 24 days of the first and only application of the antineoplastic, treatment success was remarkable, with a macroscopic involution of the tumor area up to 80%.

**Discussion:** The anatomical location of SCC covering the lacrimal gland, which is an important mechanism for ocular lubrication and cleaning, has prevented surgical excision from being instituted as an alternative treatment, due to subsequent complications such as corneal dryness and possible ulcer development. Therefore, intralesional chemotherapy became a safe and effective alternative to control and delay tumor mass, preserving the functions of the lacrimal gland. Vincristine is commonly used in veterinary medicine as an antineoplastic treatment of transmissible venereal tumors with inhibitory action on tumor cell division. Previous reports demonstrated success in the use of intravenous vincristine sulfate in the treatment of animals with benign and malignant sarcoids. In the present report satisfactory results were obtained, with only one application of intralesional vincristine sulfate, probably the continuity in the administration of the drug could have propitiated results with more effectiveness. By reason of the surgical excision, treatment of choice, not be feasible in this case, the use of a new form of treatment, less invasive and effective, aims to maintain the function of the affected organ and consequently in the welfare of animal. Every successfully treated animal should be monitored so that, in case of recurrence, it is re-treated as soon as possible.

**Descritores:** quimioterápico, tumores, pele; equino, glândula lacrimal.

**Keywords:** chemotherapy, tumors, skin, equine, lacrimal gland.

DOI: 10.22456/1679-9216.97259

Received: 17 July 2019

Accepted: 13 November 2019

Published: 10 December 2019

<sup>1</sup>Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC); <sup>2</sup>Departamento de Agricultura, Biodiversidade e Florestas (ABF) & <sup>3</sup>Coordenação Especial de Biociências e Saúde Única (BSU), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Curitibanos, SC, Brazil. CORRESPONDENCE: T.K. Jacobsen [tainajacobsen@gmail.com]. Caixa Postal 101. Rodovia Ulysses Gaboardi Km 3. UFSC. CEP 89520-000 Curitibanos, SC, Brazil.

## INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma das neoplasias cutâneas mais comuns encontradas na criação de equinos. A origem foi descrita a partir da distinção dos queratinócitos, classificada como maligna, entretanto, sua ação metastática é vagarosa. A metástase afeta principalmente gânglios e tórax (pulmões). A causa principal ainda é desconhecida, baseia-se nos fatores predisponentes como, exposição excessiva aos raios ultravioletas e consequente mutação do gene p53, idade avançada, pele despigmentada e agentes virais ou parasitários. As regiões mais afetadas são olhos e anexos, vulva, pênis, cavidades nasal e oral [5,11,15,16]. Relata-se maior ocorrência em cavalos de tração e pintados, como as raças Shire, Belga, Appaloosa e Paint Horse. A faixa etária varia muito, contudo, a incidência aumenta a partir dos 10 anos. O diagnóstico deve ser realizado a partir dos sinais clínicos, biópsia, citologia, histopatologia ou punção aspirativa do tumor e para investigação de metástase, utiliza-se exames ultrassonográficos e de raio-x [6,9,28,30,33].

O presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um equino da raça Campeiro, que possuía um carcinoma de células escamosas (CCE) na região da glândula lacrimal esquerda, e avaliar a ação da Vincristina como quimioterápico intralesional.

## CASO

No setor de Clínica e Cirurgia de Grandes Animais da Universidade Federal de Santa Catarina localizado na cidade de Curitiba - SC, a uma latitude 27°16'58" sul e a uma longitude 50°35'04" oeste, estando a uma altitude de 987 metros, foi atendido

um equino, garanhão, 30 anos, da raça Campeiro de pelagem perlino. O proprietário relatou que há aproximadamente 1 ano foi observado uma massa de aspecto tumoral na região do canto medial do olho esquerdo, que apresentou crescimento consideravelmente rápido e progressivo, não tendo sido realizados tratamentos anteriores. Ao exame físico constatou-se um temperamento alerta e dócil, escore corporal (ECC) três, 36 bpm, 16 mpm, temperatura de 37,5°C, sem alterações dignas de nota. Na avaliação do globo ocular esquerdo foi detectado uma massa de diâmetro 2x2 cm rosácea, de aspecto granular e ulcerada, na região da glândula lacrimal. Além disso, verificou-se uma moderada secreção mucopurulenta. O olho direito apresentava-se dentro das características morfológicas descritas para a espécie.

Realizou-se coleta da massa por meio de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) e punção sem aspiração de conteúdo encontrado na região da terceira pálpebra, para análise citológica no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Santa Catarina.

O resultado do exame laboratorial indicou "lâmina hipocelular em fundo hemorrágico, contendo muco e neutrófilos (degenerados e íntegros), com presença de moderada quantidade de bactérias (cocos). Observou-se populações de células coesas, agrupadas e, por vezes, isoladas com moderado grau de anisocitose, citoplasma basofílico, razão núcleo: citoplasma variável, moderado grau de anisocariose, por vezes, binucleação, nucléolos evidentes duplos ou múltiplos (até 4 por núcleo), com moderado grau de anisonucleolose contendo presença de macronúcleolos" (Figura 1).

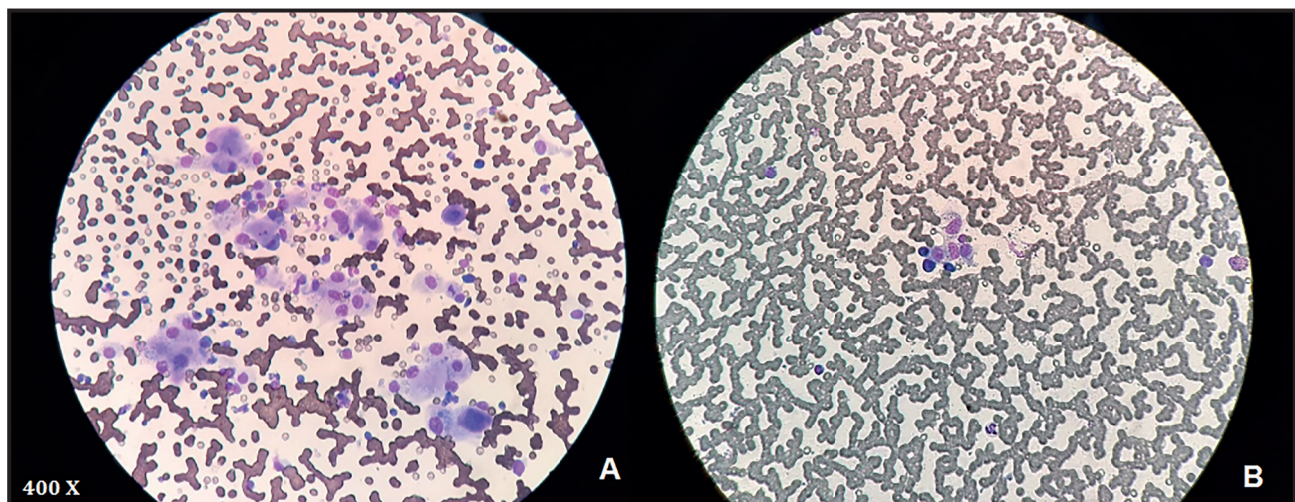
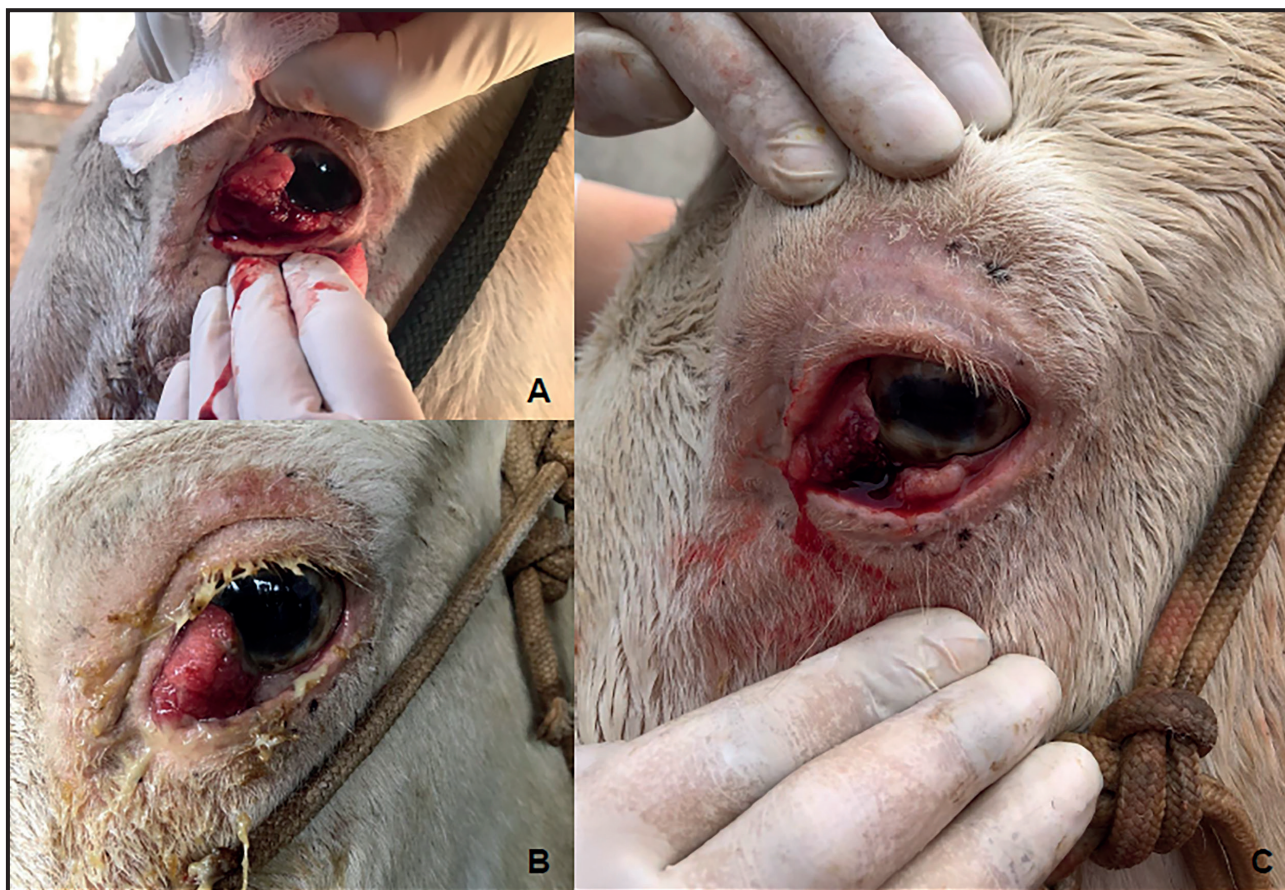


Figura 1. A- Punção aspirativa por agulha fina intralesional [400x]. B- Punção sem aspiração intralesional [400x].



**Figura 2.** Olho esquerdo do equino. A- Dia 0 do tratamento, realizada primeira e única aplicação de Vincristina. B- Dia 10 do tratamento. C- Dia 20 do tratamento.

Concluiu-se que o animal possuía uma neoplasia maligna de células epiteliais associada à inflamação supurativa séptica, sugestivo de CCE.

Após a avaliação dos resultados laboratoriais foi instituído o tratamento com aplicação intralesional de sulfato de vincristina (Vincizina®)<sup>1</sup>. Foi realizada a aplicação de 0,25 mL de sulfato de vincristina (Vincizina®)<sup>1</sup> com agulha 20x06 na base da massa tumoral (Figura 2A). Posteriormente, em um período de 10 dias, o animal apresentou uma leve diminuição do tamanho da massa tumoral (Figura 2B), revelando uma considerável regressão do tumor associado a um aspecto friável a palpação (Figura 2C).

Em uma nova avaliação 24 dias após aplicação do quimioterápico, constatou-se notável sucesso do tratamento, com involução do tumor em até 80% na observação macroscópica (Figura 3A). O paciente continuava com boa evolução no quadro, entretanto, foi observado um leve aumento de volume e produção de secreção em relação as avaliações anteriores (Figura 3B).

## DISCUSSÃO

Atualmente existem inúmeras possibilidades para o tratamento do CCE sendo, a escolha do tratamento ideal interligada a localização, evolução e tamanho do tumor, somado às alterações fisiológicas do animal, importância econômica e disponibilidade de equipamentos [8,16]. A opção cirúrgica torna-se cabível quando margens livres e função ocular são mantidas, como, por exemplo, em tumores de menor diâmetro e localizados em conjuntiva ou terceira pálpebra. Contudo, para evitar recorrência e insucesso da técnica, indica-se associar com outras intervenções médicas, tais como quimioterapia intralesional e crioterapia [11,12]. A utilização de nitrogênio líquido ou óxido nítrico é eficaz em casos de tumores superficiais de menor tamanho ou tratamento precoce de lesões pré-cancerosas. A crioterapia é comumente aplicada em regiões como o prepúcio e pênis [7,12].

Outra opção de tratamento para os tumores de crescimento rápido é a terapia de radiação, dividida em duas opções diferentes tais como, a teleterapia



Figura 3. Olho esquerdo do equino. A- Dia 24 do tratamento. B- Dia 48 do tratamento.

empregada no caso de tumores avançados, e que não puderam ser removidos completamente, é a braquiterapia em tumores superficiais, onde, as aplicações de radiação são feitas diretamente na área afetada. Indica-se associar com a extirpação cirúrgica, diminuindo a quantidade utilizada de radiação [9,33]. Também é descrito para tumores superficiais ou que não puderam ser removidos cirurgicamente, a utilização de vaporização a laser de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), que já foi descrita em neoplasias localizadas na bainha, córnea ou periocular [4,12]. Em contrapartida, a imunoterapia tem como objetivo modular o sistema imune para que o mesmo reconheça os antígenos tumorais. A principal forma descrita é a utilização do envoltório extracelular do *Mycobacterium* (BCG), a vacina induz o sistema imunológico a reconhecer e combater as células neoplásicas. Indica-se uso de anti-inflamatório e antibiótico juntamente a terapia [16]. Hewes *et al.* [12] e Estell [9] relatam melhores resultados nos casos de sarcóides. Entretanto, Hendrix [11] cita que a terapia de BCG pode ser adotada com sucesso no tratamento de CCE maiores.

A Cisplatina é o quimioterápico intralesional mais estudado e aplicado nos tratamentos de sarcóides e CCE. É indicado no caso de tumores de no máximo

10 cm ou como terapia secundária a excisão cirúrgica [4,9,22] sendo relatado [11] uma taxa de 90% de recorrência quando tratados por apenas 1 ano.

Outra opção de tratamento tópico é o 5-Fluorouracil, podendo ser utilizado na forma de pomada tópica ou injetável. Indicado para CCE de pálpebra, conjuntiva, limbo e superficiais [7,10,11,33]. O Piroxicam é utilizado na prevenção da recorrência tumoral após o tratamento instituído. O CCE possui receptores de COX-2, que impulsiona o crescimento e invasão do mesmo, por isso, vem-se utilizando o anti-inflamatório como inibidor dessa enzima [4,19,22,33].

A literatura dispõe de poucos relatos sobre tratamentos alternativos para CCE oculares, sendo o cirúrgico o mais utilizado. Corroborando com achados de CCE no canto medial do olho, todos tratados exclusivamente com excisão cirúrgica total do tumor, sem recidiva e complicações [29,31]. Um estudo retrospectivo de 24 cavalos atendidos, entre os anos de 2000 a 2007 com suspeita de CCE na terceira pálpebra tratados com ressecção cirúrgica total da massa tumoral não apresentaram recidivas posteriores [26].

Entretanto, alguns casos com tumores exuberantes que não possuem margens livres, necessitam de um tratamento mais invasivo. Localizações de tumores

que recobriam toda a superfície da córnea de tamanho exuberante foram tratados devido a sua complexidade e tamanho com enucleação ocular [8,27].

Como descrito anteriormente, indica-se associar mais de uma terapia para diminuir a chance de recidiva ou quantidade de fármacos utilizados. A utilização da excisão cirúrgica completa adjunto a crioterapia e 5-Fluorouracilo foram efetivas no tratamento de um CCE na membrana nictante de um cavalo [7].

Alguns estudos comparam a diferença entre a utilização de uma única terapia e associação de duas, como é o indicado. Oito CCE oculares tratados exclusivamente com o quimioterápico intralesional mitomicina C, apresentaram taxa de sucesso de 75% [17]. Enquanto, em outros nove CCE oculares foi instituída a excisão cirúrgica e aplicação de mitomicina C 48 h após, com 77% dos casos solucionados [17]. Um estudo comparativo entre 91 equinos com CCE ocular, tratados com ou sem radioterapia associada ao tratamento principal constataram uma taxa de recorrência tumoral de 11,9% nas terapias adjuntas a radiação, enquanto no outro grupo a taxa subiu para 44,1% [24].

As diferentes formas de tratamento são indicadas conforme o tipo do CCE, contudo, deve-se avaliar a resposta tumoral e do animal durante a terapia, mudando o método conforme necessário. A remoção cirúrgica associada a quimioterapia intralesional com cisplatina como tratamento de eleição, não demonstrou resposta significativa na involução tumoral [22].

Como o caso relatado descreve um CCE na glândula lacrimal, parte importante para lubrificação e limpeza ocular, não foi instituída a excisão cirúrgica como tratamento, devido às complicações posteriores

como ressecamento da córnea e possível desenvolvimento de úlcera, optando-se pelo tratamento de quimioterapia intralesional. A Vincristina é utilizada comumente na Medicina Veterinária como tratamento antineoplásico de tumores venéreos transmissíveis, com ação inibitória na divisão celular do tumor [1,32]. A literatura não descreve o potencial da Vincristina no tratamento de CCE, entretanto, Jaglan [14] relata um estudo com três grupos de animais, onde, o grupo II era composto de equinos com sarcóides benignos e o grupo III com sarcóides malignos. Nos casos benignos, a vincristina intravenosa (0,025 mL/kg) foi utilizada após o insucesso na utilização de tiomolato de antimônio e lítio. Nos casos malignos, foi instituída a excisão cirúrgica adjunto a vincristina intravenosa (0,025 mL/kg) no pós-operatório. Todos animais obtiveram recuperação completa.

Não foi possível a efetivação das aplicações posteriores do antineoplásico fundamentais para a sequência do tratamento. Entretanto, considerando os resultados satisfatórios obtidos com apenas uma aplicação de vincristina, certamente, que a continuidade na administração do fármaco poderia ter propiciado resultados com maior eficácia. A recorrência tumoral, de maneira geral, ocorre na área palpebral ou em animais com tumores múltiplos. Desta forma, todo animal tratado com sucesso deve ser monitorado para que, em caso de recorrência, seja submetido novamente ao tratamento com a maior brevidade possível [9,11,16].

#### MANUFACTURER

<sup>1</sup>Laboratórios Pfizer. Itapevi, SP, Brazil.

**Declaration of interest.** The authors report no conflicts of interest.

#### REFERENCES

- 1 **Andrião N.A. 2009.** Quimioterapia com sulfato de vincristina no tratamento do Tumor Venéreo Transmissível (TVT) de cadela: Relato de Caso. *PUBVET*. 3(16): Art. 567.
- 2 **Assis-Brasil N.D., Marcolongo-Pereira C., Stigger A.L., Fiss L., Santos B.L., Coelho A.C.B., Sallis E.S.V., Fernandes C.G. & Schild A.L. 2015.** Equine dermatopathies in southern Brazil: a study of 710 cases. *Ciência Rural*. 45(3): 519-524.
- 3 **Bataier M.N., Alves R.M., Zanatta J.C., Boralli I.G., Mosquini A.F. & Montanha F.P. 2012.** Carcinoma de células escamosas em prepúcio de equino - Relato de Caso. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. (18): 1-5.
- 4 **Burks B.S. 2012.** Types of Cancer and Cancer Basics with Dr. Burks. *Equine Cancer Society*. [Fonte:<[http://www.equinecancersociety.com/Types\\_of\\_Equine\\_Cancer.php](http://www.equinecancersociety.com/Types_of_Equine_Cancer.php)>].
- 5 **Carvajal J.S., Bonilla A.F. & Barragán I.S.R. 2012.** Squamous Cell Carcinoma with lung metastasis in a Colombian native Equine: a case report. *Revista Ces Medicina Veterinaria y Zootecnia*. 7(2): 56-63.
- 6 **Chacur M.G.M., Fachini B.A., Yamasaki L., Basso K., Sanches O.C. & Pessoa V.M. 2014.** Carcinoma das células escamosas no prepúcio com invasão vertebral em equino. *Semina: Ciências Agrárias*. 35(3): 1383-1388.

- 7 **Cotovio M., Almeida O.C., Oliveira J.P., Pereira J.E., Paulo J.R. & Peña M.T. 2005.** Tratamento cirúrgico e médico (5-fluorouracilo) de um carcinoma das células escamosas na membrana nictitante de um cavalo. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*. 1(100): 219-221.
- 8 **Drazek M., Lew M., Lew S., Szarek J., Balicki I. & Della Salda L. 2015.** Equine ocular squamous cell carcinoma: a case report. *Veterinarni Medicina*. 7(60): 379-386.
- 9 **Estell K. 2017.** Periocular Neoplasia in the Horse. *Elsevier*. 33(3): 551-562.
- 10 **Fortier L.A. & Mac Harg M.A. 1994.** Topical use of 5-fluorouracil for treatment of squamous cell carcinoma of the external genitalia of horses: 11 cases (1988-1992). *Journal Of The American Veterinary Medical Association*. 8(205): 1183-1185.
- 11 **Hendrix D.V.H. 2005.** Equine Ocular Squamous Cell Carcinoma. *Elsevier*. 4(1): 87-94.
- 12 **Hewes C.A. & Sullins K.E. 2009.** Review of the Treatment of Equine Cutaneous Neoplasia: Surgery. *American Association Of Equine Practitioners*. 55(1): 386-392.
- 13 **Hudson N.P.H., Dixon P.M., Pirie R.S. & Rhind S.M. 2000.** Dysphagia caused by squamous cell carcinoma of the tongue. *Equine Veterinary Education*. 12(3): 133-136.
- 14 **Jaglan V. 2015.** Diagnostic and therapeutic studies of sarcoid tumours in equine. *Veterinary Surgery and Radiology*. [Fonte:<<http://krishikosh.egranth.ac.in/handle/1/5810026580>>].
- 15 **Karnafik C., Rawlings M. & Dubielzig R.R. 2009.** Corneal stromal invasive squamous cell carcinoma: a retrospective morphological description in 10 horses. *Veterinary Ophthalmology*. 12(1): 6-12.
- 16 **King T.C. 1991.** Therapeutic management of ocular squamous cell carcinoma in the horse: 43 cases (1979-1989). *Equine Veterinary Journal*. 23(6): 449-452.
- 17 **Malalana F., Knottenbelt D. & Mckane S. 2010.** Mitomycin C, with or without surgery, for the treatment of ocular squamous cell carcinoma in horses. *Veterinary Record*. 1(167): 373-376.
- 18 **Marcolongo-Pereira C., Estima-Silva P., Soares M.P., Sallis E.S.V., Grecco F.B., Raffi M.B., Fernandes C.G. & Schild A.L. 2014.** Doenças de equinos na região Sul do Rio Grande do Sul. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 34(3): 205-210.
- 19 **Masferrer J.L., Leahy K.M., Koki A.T., Zweifel B.S., Settle S.L., Woerner B.M., Edwards D.A., Flickinger A.G., Moore R.J. & Seibert K. 2000.** Antiangiogenic and Antitumor Activities of Cyclooxygenase-2 Inhibitors. *American Association for Cancer Research*. 1(60): 1306-1311.
- 20 **Mcconnico R.S., Blas-Machado U., Cooper V.L. & Reiners S.R. 2001.** Bilateral squamous cell carcinoma of the guttural pouches and the left middle ear in a horse. *Equine Veterinary Education*. 13(4): 175-178.
- 21 **Monteiro S., Lemberger K. & Gangl M. 2009.** Mandibular squamous cell carcinoma in a young horse. *Equine Veterinary Education*. 21(8): 406-410.
- 22 **Moore A.S., Beam S.L., Rassnick K.M. & Provost P. 2003.** Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. *Equine Veterinary Journal*. 7(35): 715-718.
- 23 **Morgan G. 1969.** Ocular Tumours in Animals. *Journal of Small Animal Practice*. (10): 563-570.
- 24 **Mosunic C.B., Moore P.A., Carmicheal K.P., Chandler M.J., Vidyashankar A., Zhao Y., Roberts R.E & Dietrich U.M. 2004.** Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985-2002). *Journal of The American Veterinary Medical Association*. 11(225): 1733-1738.
- 25 **Paterson S. 1997.** Treatment of superficial ulcerative squamous cell carcinoma in three horses with topical 5-fluorouracil. *Veterinary Record*. 24(141): 626-628.
- 26 **Payne R.J., Lean M.S. & Greet T.R.C. 2009.** Third eyelid resection as a treatment for suspected squamous cell carcinoma in 24 horses. *Veterinary Record*. 1(165): 740-743.
- 27 **Pigatto J.A.T., Albuquerque L., Hünning P.S., Almeida A.C.V.R, Nóbrega F. & Leal J.S. 2011.** Squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. *Acta Scientiae Veterinariae*. 39(1): 1-6.
- 28 **Rabelo R.E., Vulcani V.A.S., Santos T.C., Lima C.R.O., Batista J.F., Costa M.M. & Miguel M.P. 2014.** Carcinoma de células escamosas metastático em um equino. *Acta Scientiae Veterinariae*. 42(Suppl 1): 61.
- 29 **Rahim Abadi P.D., Moslemi H., Naji Zadeh M.H., Golshahi H. & Golchin D. 2018.** Squamous Cell Carcinoma in the Third Eyelid of Horse in Center of Iran. *Journal of Veterinary Medicine And Research*. 5(2): 1122-1122.

- 30 Silva S.C.G., Alves A.D.F., Rönnau M. & Torres M.B.A.M. 2015.** Carcinoma de células escamosas em equino com metástase pulmonar: Relato de caso. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*. 9(4): 689-698.
- 31 Singh G.D., Kumar A., Gattani A., Tiwary R., Kumar A. & Kumar R. 2018.** Surgical Management of Squamous Cell Carcinoma in Medial Canthus of Eye in Horse. *International Journal of Current Microbiology And Applied Sciences*. 7: 4359-4362.
- 32 Sousa J., Saito V., Nardi A.B., Rodaski S., Guérios S.D. & Bacila M. 2000.** Características e incidência do tumor venéreo transmissível (TVT) em cães e eficiência da quimioterapia e outros tratamentos. *Archives of Veterinary Science*. (5): 41-48
- 33 Taylor S. & Haldorson G. 2013.** A review of equine mucocutaneous squamous cell carcinoma. *Equine Veterinary Education*. 25(7): 374-37.