

Carcinoma de células escamosas corneal em um cão - uso da Mitomicina C 0,02% como adjuvante no tratamento

Corneal Squamous Cell Carcinoma in a Dog - Use of Mitomycin C 0.02% as an Adjuvant Therapy

Fernanda Iensen Farencena¹, Anita Marchionatti Pigatto¹, Giulia Brambila Girondi², Carolina Cauduro da Rosa¹, Fabiano da Silva Flores³, Guilherme Rech Cassanego¹ & Luís Felipe Dutra Corrêa¹

ABSTRACT

Background: Although Squamous Cell Carcinoma (SCC) is most commonly seen in the epidermis, this malignant neoplasm can manifest in various other tissues. A wide range of factors may be related to the development of SCC in the cornea, with continuous exposure to ultraviolet radiation and chronic friction to the ocular surface being the most accepted theories. In addition to surgical procedures, the use of mitomycin C in the topical treatment of corneal SCC has shown good results in therapeutic management. Thus, the objective of the current work is to report the satisfactory response observed in the use of mitomycin C in a case of SCC in the cornea of a dog.

Case: A 9-year-old male Pug dog was attended by the Veterinary Ophthalmology and Microsurgery Sector (SOMVET) of the University Veterinary Hospital (HVU) of the Federal University of Santa Maria (UFSM) with Squamous Cell Carcinoma (SCC) in the cornea of the left eye, which had recurred after a previous surgical intervention. Secretion and discomfort in the left eye were noted during clinical examination. In addition, both eyes presented pigmentary keratitis in the medial corner. Surgical excision of the neoplasm was performed using the surgical technique of anterior lamellar keratectomy. In the immediate postoperative period, topical therapy was started with eye drops based on mitomycin C at 0.02%, for a period of 28 consecutive days. The use of this chemotherapy drug in the topical form was intended to minimize the chances of recurrence of the clinical condition, since the patient is predisposed to this alteration. In addition, supportive therapy was implemented to improve patient comfort, consisting of the use of tobramycin-based eye drops (6 times a day, for 14 days), atropine 1% eye drops (BID, for 3 days), lubricating eye drops based on sodium hyaluronate (3 times a day, for continuous use), and immunomodulatory eye drops based on tacrolimus 0.02% (twice a day, for continuous use). The patient was evaluated 7, 14, 21, and 28 days after surgery, when good results were observed. One year after treatment, the dog was still showing no signs of recurrence of the treated clinical condition.

Discussion: It is known that chronic friction on the surface of the cornea predisposes to the diagnosis of corneal SCC. Accordingly, in the clinical examination of the patient in this report, the presence of bilateral pigmentary keratitis was observed, an alteration that leads to a framework of chronic aggression to the cornea. Surgical treatment is recommended to remove the tumor mass in the ocular region. However, in cases of corneal SCC, the literature highlights that recurrence after surgical excision is a common factor. As the patient in this study arrived at the clinic with a history of recurrence, topical therapy with mitomycin C associated with surgical treatment was instituted. This chemotherapy drug has shown encouraging results in the treatment of some neoplasms, especially SCC. Its use in this case supported previous findings, pointing to a satisfactory result in which the patient had no recurrences after one year of follow-up. In addition, the concentration and frequency used of the active ingredient did not lead to adverse effects in the short or medium term.

Keywords: corneal, dry keratitis, chronic, chemotherapy.

Descritores: corneal, ceratoconjuntivite seca, crônico, quimioterápico.

DOI: 10.22456/1679-9216.126573

Received: 28 October 2022

Accepted: 25 February 2023

Published: 23 April 2023

¹Programa de Pós-Graduação de Medicina Veterinária (PPGMV); ²Faculdade de Medicina Veterinária & ³Programa de Residência Uniprofissional em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brazil. CORRESPONDENCE: L.F.D. Corrêa [j.oftalmologiveterinaria@yahoo.com.br]. Av. Roraima n. 1000. Camobi. Hospital Veterinário Universitário - UFSM. CEP 97105-900 Santa Maria, RS, Brazil.

INTRODUÇÃO

Neoplasmas primários da córnea e da esclera não são frequentes nos cães [6]. Logo, a etiopatogenia do tumor de células escamosas na córnea não é completamente compreendida, mas há estudos que sugerem e descartam algumas teorias do seu desenvolvimento [3,9,11].

Com o avanço das pesquisas, protocolos terapêuticos com uso da mitomicina C vêm sendo estudados na medicina veterinária, como tentativa de tratamento para o CCE ocular [4,7,10]. Por ser um antibiótico antitumoral, a mitomicina C inibe a mitose celular ao bloquear a síntese de DNA. Esse composto passou a ser utilizado em cirurgias oftálmicas por sua ação como modulador na cicatrização de feridas, entre outras funções como a de agente quimioterápico tópico [8].

O objetivo deste trabalho é relatar o sucesso do protocolo terapêutico empregado em um caso de CCE corneal em um cão. Evidenciando o uso da mitomicina C a 0,02%, como adjuvante ao tratamento cirúrgico. Pois não foram encontradas literaturas que sugerem a utilização desse fármaco, seguindo o mesmo protocolo de concentração e frequência utilizadas neste caso.

CASO

Um cão Pug com 9 anos de idade e pesando 13,7 kg, foi atendido pelo Setor de Oftalmologia e Microcirurgia Veterinária (SOMVET) do Hospital Veterinário Universitário (HVU) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). O animal apresentava uma massa na córnea esquerda que provocava sinais de desconforto e secreção ocular (Figura 1A). O histórico clínico do animal cursa com uma intervenção cirúrgica

prévia, sem sucesso devido à recidiva da massa, meses anteriormente à consulta com a equipe do SOMVET.

O exame clínico geral descartou qualquer outro aumento de volume evidente no restante do corpo do paciente. Na avaliação oftalmológica, constatou-se a presença de ceratite pigmentar no canto medial em ambos os olhos (entre 2 h e 4 h no olho direito e entre 8 h e 10 h no olho esquerdo), além de uma massa rósea e pendular na córnea do olho esquerdo. Foram realizados exames de sangue como hemograma completo e bioquímicos básicos, nos quais não foram evidenciadas alterações relevantes. Para fins de diagnóstico foi solicitada uma biópsia da massa para então traçar a conduta terapêutica do paciente.

O resultado histopatológico foi compatível com carcinoma de células escamosas da córnea e o paciente foi submetido à anestesia geral para procedimento cirúrgico e consequente remoção do tumor. As medicações pré anestésicas utilizadas foram a base de fentanil¹ [Fentanest[®] - 2 µg/kg IV], diazepam² [Genérico[®] - 0,2 mg/kg IV e cetamina³ [Cetamin[®] - 0,8 mg/kg IV]. A indução anestésica foi realizada com propofol⁴ [Provine 1%[®] - 3 mg/kg IV] e a manutenção do plano anestésico foi realizada com isoflurano³ [Isoforine[®] - ao efeito, por via inalatória].

Antissepsia prévia foi realizada com solução fisiológica iodada a 1%, e na sequência posicionou-se o animal em decúbito dorsal, de forma que o olho esquerdo ficasse em plano paralelo com o microscópio cirúrgico.

Foi realizada a excisão cirúrgica do neoplasma através da técnica de ceratectomia lamelar anterior. Delaminações das primeiras camadas da córnea foram realizadas com um bisturi crescente e tesoura de córnea. Foram adotadas margens de segurança na circunferência e profundidade do neoplasma (Figura 1B).

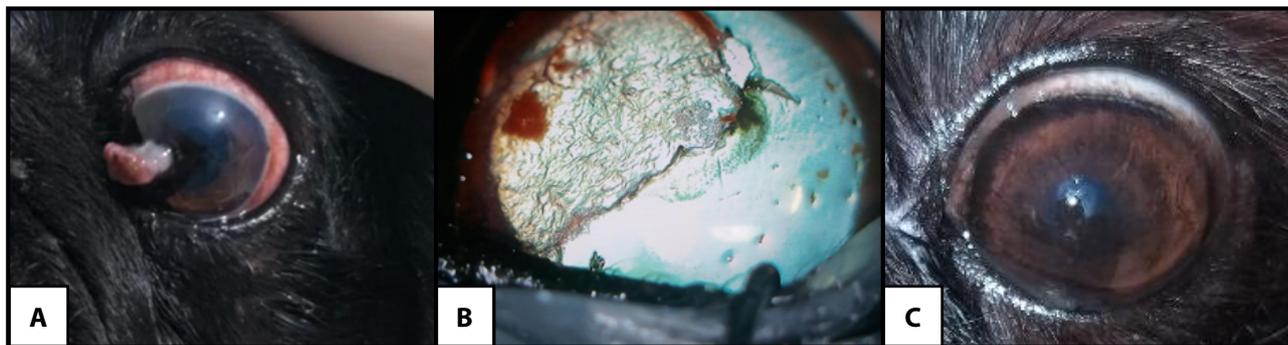


Figura 1. Cão da raça Pug com 9 anos. A- Observar massa na superfície corneal do olho esquerdo, diagnosticado com CCE de córnea. B- Aspecto da córnea imediatamente após procedimento de ceratectomia lamelar anterior para remoção do carcinoma. C- Aspecto do flap de terceira pálpebra na revisão em uma semana após sua confecção.

Para conforto e proteção mecânica, confeccionou-se um flap de terceira pálpebra, utilizando fio de nylon 3.0⁵, fixando-o no fórnice da conjuntiva bulbar.

A prescrição pós-operatória orientou o tutor do animal em instilar uma gota de colírio a base de tobramicina 0,3%⁶ [Tobrex[®] - 6 vezes ao dia, durante 14 dias], colírio a base de sulfato de atropina⁷ [atropina 1%[®] - BID, durante 3 dias], um colírio lubrificante à base de hialuronato de sódio⁴ [Hyabak[®] - 3 vezes ao dia, uso contínuo] e colírio imunomodulador a base de tacrolimus 0,02%⁸ [manipulado - 2 vezes ao dia, uso contínuo]. Ademais, utilizou-se um protocolo quimioterápico com colírio a base de mitomicina C 0,02%⁸ [manipulado - QID, durante 28 dias], com o objetivo de evitar recidivas do CCE na córnea.

O paciente foi avaliado 7, 14, 21 e 28 dias após a cirurgia, observando ausência de sinais inflamatórios e de recidiva, estando o paciente com conforto ocular. Pelo fato do tutor e o animal não residirem na cidade, acompanhamentos presenciais a longo prazo foram inviáveis. Entretanto, o tutor comprometeu-se em enviar imagens periódicas do paciente, à equipe do SOMVET. Com isso, foi possível acompanhar o caso e constatar resultados satisfatórios um ano após o tratamento cirúrgico e quimioterápico, sem recidiva do CCE. Após 3 anos do procedimento, o paciente foi reavaliado e não tinha indícios de recidiva (Figura 1C).

DISCUSSÃO

Possíveis causas para a formação do CCE ocular são apontadas. Entre elas, podemos citar a irritação crônica da superfície ocular e a exposição crônica à radiação solar [3,5,9]. Neste relato, o paciente se tratava de um cão Pug, cuja anatomia da raça se caracteriza pelo globo ocular proeminente. Acredita-se que houve uma grande exposição do globo ocular e consequentemente da córnea, à radiação UV. Além disso, a irritação crônica provocada pelo atrito da prega nasal com a superfície da córnea, associado a ceratoconjuntivite seca, a qual foi constatada através da ceratite pigmentar observada no canto medial do olho do paciente, pode ser apontada como outro fator que predisponha ao CCE corneal neste paciente.

Há diversas maneiras de confirmar o diagnóstico de CCE de córnea. A expressão da proteína p53, através da imunistoquímica, vem ganhando destaque por estar presente nos CCEs cornais de cães. Apontando a importância de testar tal proteína quando existe a suspeita de CCE, apesar de este exame não ser capaz de

apontar o grau de agressividade do neoplasma pelo fato de não estar associado com sua expressão [3,11]. No caso relatado não foi possível realizar esta análise por falta de recursos, sendo realizado o diagnóstico através da histopatologia, que confirmou o CCE na corneal.

No campo veterinário, a enucleação do globo ocular é, ainda, uma boa opção terapêutica para prevenir a recorrência de doenças malignas oculares [6,7]. Entretanto, este tratamento cirúrgico radical, vem sendo utilizado preferencialmente em casos de tumores com tamanhos consideráveis ou com acometimento intraocular [6]. Não sendo observados esses critérios no caso em questão, a enucleação do globo ocular foi descartada das opções de tratamento.

A excisão primária do neoplasma tem sido a base do tratamento para CCE corneal [2]. Entretanto, sabe-se que apenas a remoção cirúrgica não é o suficiente para evitar recidivas da massa neoplásica em alguns casos [11]. O uso da mitomicina C, associada ao tratamento cirúrgico, resultou em uma córnea saudável e sem recidivas por um período de 3 anos de acompanhamento após o tratamento com o paciente deste caso.

O protocolo para o uso da mitomicina C que vem sendo relatado, consiste em intervalos, com aplicação tópica do fármaco durante 1 semana, e instituindo um período de vazio de 1 semana, completando 3 ciclos [2]. Mas também já foi utilizada de forma contínua por 30 ou 60 dias [7]. Sendo, a concentração de 0,04%, a mais frequente nos diversos protocolos de utilização da mitomicina C [7,10]. Neste relato, sugeriu-se um novo protocolo, utilizando mitomicina C, por 28 dias consecutivos na concentração de 0,02%.

Sabe-se que a mitomicina C pode causar efeitos citotóxicos aos ceratócitos de acordo com a concentração e o tempo de utilização desse fármaco na superfície corneana. A morte celular pode repercutir em necrose e afinamento da córnea. Entretanto, a dose necessária para inibir a proliferação celular é consideravelmente menor do que a dose necessária para causar a morte celular [8]. De acordo com esta informação e com intuito de minimizar os efeitos citotóxicos do composto, a mitomicina C foi utilizada em uma concentração de 0,02% no paciente deste estudo.

Além disso, a concentração empregada neste estudo, visou prevenir, com êxito, possíveis reações adversas à mitomicina C. Alguns trabalhos apontam reações como hiperemia conjuntival e prurido ao uso da medicação [2].

Além de indicações para o uso da mitomicina C objetivando evitar a recidiva tumoral, ela também pode ser utilizada com o intuito de reduzir o neoplasma previamente à cirurgia [8]. Estudos recentes trazem também o uso da mitomicina C em tratamento solo, demonstrando resultados satisfatórios na regressão de tumores oculares [1,10]. Pelo fato de o histórico do paciente deste estudo ter apresentado recidiva do neoplasma, após uma intervenção prévia, achou-se mais seguro associar a excisão cirúrgica do CCE corneal, com o uso tópico da mitomicina C.

Portanto, este estudo, evidencia o efeito da Mitomicina C em prevenir a recidiva do CCE corneal. Visto o histórico de recidiva tumoral do paciente, o uso tópico do fármaco abordado determinou um

prognóstico favorável à saúde ocular e preservação da visão do paciente, com isso, evitando a necessidade de submeter o cão ao procedimento de enucleação do bulbo ocular.

MANUFACTURERS

¹Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

²Santisa Laboratório Farmacêutico Ltda. Bauru, SP, Brazil.

³Syntec do Brasil Ltda. Cotia, SP, Brazil.

⁴União Química Farmacêutica Nacional Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

⁵ACE Indústria e Comércio Ltda. Goiânia, GO, Brazil.

⁶Alcon Laboratórios do Brasil. São Paulo, SP, Brazil.

⁷Allergan Produtos Farmacêuticos Ltda. Guarulhos, SP, Brazil.

⁸Eyepharm Farmácia Oftalmológica Ltda. São Paulo, SP, Brazil.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of paper.

REFERENCES

- 1 Bennis A., Chraïbi F., Abdellaoui M. & Benatiya I.A. 2018.** Traitement d'un carcinome épidermoïde de la cornée par mitomycine C. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 41(8): 367-370.
- 2 Chen C., Louis D., Dodd T. & Muecke J. 2004.** Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *British Journal of Ophthalmology*. 88: 17-18.
- 3 Cossi L. B., Lima S.S.S. & Andrade A.L. 2015.** Expressão da proteína p53 no carcinoma de células escamosas corneal em cães. *Semina: Ciências Agrárias*. 36(3): 1385-1396.
- 4 Delgado E.C. 2020.** Topical chemotherapy with mitomycin C in a feline corneal squamous cell carcinoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*. 6(1): 1-5. DOI: 10.1177/2055116920917833
- 5 Ferreira F.M., Kiupel M., Muzolon P. & Truppel J. 2008.** Corneal squamous cell carcinoma in a dog: a case report. *Veterinary Ophthalmology*. 11(4): 269-272.
- 6 Galera P.D., Laus J.L. & Oriá A.P. 2008.** Afecções da Túnica Fibrosa. In: Laus J.L. (Ed). *Oftalmologia Clínica e Cirúrgica em Cães e em Gatos*. São Paulo: Roca, pp.69-96.
- 7 Karasawa K., Matsuda H. & Tanaka A. 2008.** Superficial keratectomy and topical mitomycin C as therapy for a corneal squamous cell carcinoma in a dog. *Journal of Small Animal Practice*. 49: 208-210.
- 8 Marquez E.A., Katsanos A., Kozobolis V.P., Konstas A.G.P. & Teus M.A. 2019.** A Critical Overview of the Biological Effects of Mitomycin C Application on the Cornea Following Refractive Surgery. *Advances in Therapy*. 36: 786-797.
- 9 Montiani F.F., Kiupel M., Muzolon P. & Truppel J. 2008.** Corneal squamous cell carcinoma in a dog: a case report. *Veterinary Ophthalmology*. 11(4): 269-272.
- 10 Seavers A., Robson D. & Weingartha J.M. 2020.** Successful use of topical mitomycin C for the treatment of a putative neoplastic vascular mass on the nictitating membrane of a dog. *Australian Veterinary Journal*. 98(4): 164-167.
- 11 Takiyama N., Terasaki E. & Uechi M. 2010.** Corneal squamous cell carcinoma in two dogs. *Veterinary Ophthalmology*. 13(4): 266-269.