

DESENVOLVIMENTO DE SISTEMA DE GRADUAÇÃO PROGNÓSTICA BASEADA EM ALGORITMO PARA CARCINOMAS DE CÉLULAS ESCAMOSAS CUTÂNEOS EM CÃES

LUÍSA GRECCO CORRÊA¹; CAIO MAURÍCIO AMADO²; CLARISSA CAETANO
DE CASTRO²; LUÍSA MARIANO CERQUEIRA DA SILVA²; FABIANE BORELLI
GRECCO²; CRISTINA GEVEHR FERNANDES³

¹Universidade Federal de Pelotas – luisagcorrea@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – caiomauriciovet@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – clarissac.decastro@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – luisamarianovet@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – fabianegrecco18@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – crisgevf@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é um tumor epitelial maligno com diferenciação de queratinócitos (NAGAMINE et al., 2017). É um neoplasma de crescimento lento e comumente metastático, comum em várias espécies domésticas, entre elas cães e gatos (MELO, 2018). Tem origem na epiderme, ocorrendo principalmente em regiões glabras, desprovidas ou com pouca pigmentação, constituídas por epitélio escamoso estratificado e superfícies mucosas. Sugere-se que a exposição à luz ultravioleta seja a principal causa iniciadora do CCE, com consequente lesão do ácido desoxirribonucleico (DNA) e mutagênese associada. Nos cães as regiões expostas à luz solar quando em decúbito dorsal são as mais acometidas. Nos felinos, a face (pavilhão auricular, plano nasal e pálpebras) é o local mais comum para esta neoplasia (HOGGARD, 2018).

Atualmente, a classificação histológica se baseia apenas no grau de diferenciação das células neoplásicas, proposto por Weiss e Frese em 1974. Nesta, o CCE bem diferenciado é aquele que se assemelha ao epitélio escamoso normal com presença de pérolas de queratina. O CCE diferenciado apresenta pleomorfismo nuclear, aumento do número de mitoses e da queratinização e com significativa paraqueratose. Já o CCE indiferenciado, apresenta predomínio de células imaturas com numerosas mitoses e pouca ou nenhuma queratinização, sendo pouco semelhantes ao tecido original (BONHIN, et al., 2014).

Essa neoplasia maligna é composta por células heterogêneas com vários fenótipos. As células tumorais localizadas centralmente são mais diferenciadas em comparação com aquelas que invadem o estroma. Estudos em humanos evidenciam um melhor valor prognóstico quando realizado em um sistema de classificação de malignidade, multifatorial e que avalie as células neoplásicas morfológicamente (NAGAMINE, 2017). Fato que na medicina veterinária ainda não é usualmente utilizado.

Assim, diante dos desafios quanto à classificação histomorfológica desses tumores, este trabalho teve como objetivo comparar o sistema de classificação existente com uma nova proposta baseada em uma graduação multifatorial para estabelecimento do prognóstico de cães diagnosticados com CCEs cutâneos.

2. METODOLOGIA

Foi realizado um estudo retrospectivo e prospectivo dos casos encaminhados ao SOVet – UFPel, no período de janeiro de 2016 a julho de 2020,

diagnosticados com CCEs cutâneo em cães. Esses dados foram compilados a partir do banco de dados SIG-SOVet.

As lâminas histológicas de todos os casos foram revisadas e as lesões foram graduadas de acordo com o algoritmo adaptado de NAGAMINE et al. (2017) que se baseia em características morfológicas, para as quais são atribuídos escores, que somados resultam numa graduação de I, II ou III, do menos para o mais maligno (Tabela 1).

Tabela 1. Sistema de classificação de Carcinoma de Células Escamosas cutâneo em caninos (NAGAMINE et al. 2017).

Características morfológicas	Escore			
	1	2	3	4
Queratinização	Marcada (>50% das células)	Moderada (20-50% das células)	Mínima (5%-20% das células)	Ausente (0-5% das células)
Padrão de invasão	Expansivo (compressivo), bem demarcado, bordas infiltrativas	Cordões sólidos, bandas, feixes	Pequenos grupos de cordões	Dissociados, com células individuais
Inflamação	Marcada	Moderada	Mínima	Ausente
Pleomorfismo nuclear	Baixo	Moderado	Abundante	Extremo
Mitoses por campo	0-1	2-3	4-5	>5

*Grau I (6–10), Grau II (11–15), Grau III (16–20).

A comparação entre os dois métodos de graduação foi realizado através do índice kappa estabelecendo assim, o grau de concordância entre os dois modelos diagnósticos, onde o valor de $k < 0$ indica sem concordância, $k = 0,20$ pouca concordância, $k = 0,50$ moderada concordância, $k = 0,80$ alta concordância.

Realizou-se ainda o acompanhamento de sobrevida dos animais do estudo. Sempre que possível, foi estabelecido contato telefônico trimestral com os tutores que eram questionados se os pacientes estavam vivos. Em caso de óbito, eram realizadas perguntas visando definir se este decorreu da neoplasia.

A análise dos dados de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. Foram incluídos animais com no mínimo 12 meses de acompanhamento da sobrevida e que vieram à óbito em função da neoplasia. Os demais foram censurados.

Todos os testes foram realizados com auxílio do programa IBM® SPSS® Statistics.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Durante o período estudado foram encaminhados para exame anatomopatológico 2.414 materiais, sendo 83,3% (2.012/2.414) de cães. Destes, 1.132 amostras foram diagnosticadas com lesões cutâneas. Os casos de CCE representaram 5,5% (63/1.132) da casuística de lesões cutâneas em cães. A incidência de neoplasmas em pele de cães deve-se por ser o maior órgão do corpo e representar uma barreira física entre o ambiente e o organismo (FERNANDES et al., 2015).

A comparação da classificação atual (grau de diferenciação) com a graduação aplicada nesse estudo está resumida na tabela 2.

Tabela 2. Relação entre o algoritmo de NAGAMINE et al. (2017) e a graduação de WEISS; FRESE (1974) dos CCEs cutâneos dos 41 cães diagnosticados no SOVet-UFPEL (2016-2020).

Graduação	CCE bem diferenciado n (%)	CCE diferenciado n (%)	CCE indiferenciado n (%)	Totais n (%)
Grau I	7 (16,2)	14 (35)	-	21 (51,2)
Grau II	1 (3,3)	11 (27,5)	5 (8,35)	16 (39,1)
Grau III	-	2 (4,85)	2 (4,85)	4 (9,7)
Totais	8 (19,5)	27 (67,3)	7 (13,2)	41 (100)

Quanto a análise estatística através do índice kappa, o valor obtido foi de $k = 0,266$ no intervalo de 95% de confiança. Ou seja, há pouca concordância entre os dois modelos diagnósticos, evidenciando assim a fragilidade de diagnosticar e de estimar o prognóstico com apenas um parâmetro isolado e superficial.

Foi acompanhada a sobrevida de 15 cães de um total de 41, sendo que cinco estão vivos ao final de 12 meses (Figura 1). O método de Kaplan-Meier é utilizado para estimar a probabilidade de sobrevida em vários intervalos de tempo e para ilustrar graficamente a sobrevida ao longo do tempo (FERREIRA; PATINO, 2016).

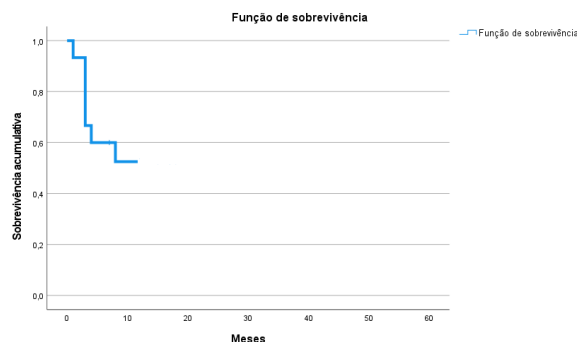


Figura 1. Curva de sobrevida de 15 cães diagnosticados com CCE cutâneo.

Quando analisamos a sobrevida dos cães portadores de CCEs cutâneos observou-se que a grande maioria morreu nos primeiros 3 meses após o diagnóstico. O tempo médio de sobrevida pós-cirúrgica é de 4,6 meses e para os animais não tratados é de um mês (GUIM, 2010). Fato que corrobora com outros estudos realizados pelo SOVet da necessidade de implementar fatores prognósticos fidedignos para esse tipo de neoplasma.

Ao compararmos o sistema de classificação atual com o sistema multifatorial de graduação de CCEs cutâneos pelo teste de Kaplan-Meier (Figura 2), os CCEs apresentaram curvas e sobrevidas diferentes. A graduação dos CCEs como critério de avaliação prognóstica sugere que animais com graus mais baixos, como os de grau I, apresentam prognóstico melhor que animais diagnosticados com grau II ou III (GRECCO-CORRÊA et al., 2019).

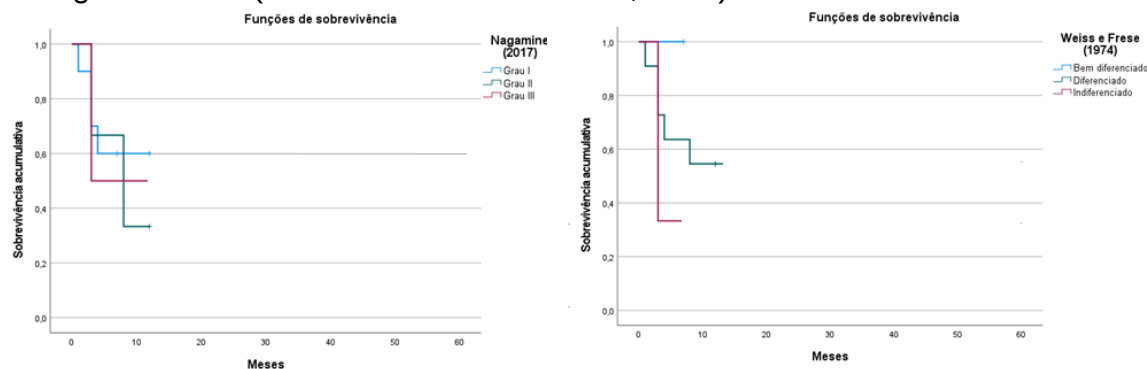


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier do sistema de graduação multifatorial de NAGAMINE et al. (2017) e do sistema de classificação WEISS; FRESE (1974).

Desta forma, podemos evidenciar a necessidade do aprofundamento dos estudos relacionados à correlação dos parâmetros prognósticos com a sobrevida dos animais afetados por CCE, pois através da qualificação do diagnóstico pode-se proporcionar uma melhor escolha terapêutica aos pacientes.

4. CONCLUSÕES

Os carcinomas de células escamosas cutâneos representaram 5,5% dos diagnósticos de lesões cutâneas em cães, onde o CCE diferenciado grau I foi o mais frequente. A sobrevida média para esse neoplasma foi de 20,5% em 12 meses, porém a grande maioria veio a óbito nos 3 primeiros meses após o diagnóstico. Assim, a aplicação da nova proposta de classificação mostrou-se fidedigna como fator prognóstico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BONHIN, R.G.; et al. Correlação histológica da expressão do Ki-67 no carcinoma epidermóide glótico de acordo com o grau de diferenciação celular. **Brazilian Journal Otorhinolaryngology**, v.90, n.4, p.290-295, 2014.

FERNANDES, C.C.; et al. Frequência de neoplasias cutâneas em cães atendidos no Hospital Veterinário da Universidade Federal de Uberlândia durante os anos 2000 a 2010. **Bioscience Journal**, v.31, n.2, p.541-548, 2015.

FERREIRA, J.C.; PATINO, C.M.; O que é análise de sobrevida e quando devo utilizá-la? Educação Continuada – Metodologia Científica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.42, n.1, p.77, 2016.

GRECCO-CORRÊA, L.; et al. Determinação de algoritmo para classificação de carcinomas de células escamosas cutâneos em caninos. XXI Encontro de Pós Graduação, **5ª SEMANA INTEGRADA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**, Pelotas, 2019. Anais do Encontro de Pós Graduação da 5ª Semana Integrada da Universidade Federal de Pelotas, 2019.

GUIM, T.N. Avaliação Da Sobrevida e de Marcadores Histomorfológicos Como Potenciais Fatores Prognósticos Para Carcinoma De Células Escamosas Em Cães E Gatos. **Dissertação** (Mestrado em Patologia Animal) – Curso de Pós Graduação em Veterinária, Universidade Federal De Pelotas, 2010.

HOGGARD, N. et al. Localization of Felis Catus Papillomavirus type 2 E6 and E7 RNA in Feline Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. **Veterinary Pathology**. v.55, n.3, p. 409 416, 2018.

MELO, A.M.C.; et al. Carcinoma de Células Escamosas em felino doméstico – Relato de caso. 2018. **Revista Científica de Medicina Veterinária**, Ano X, n.30, p.1-12, 2018.

NAGAMINE, E. et al. Invasive Front Grading and Epithelia-Mesenchymal Transition in Canine Oral and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. **Veterinary Pathology**, v. 54, n.5, p.783-791, 2017.