

Tratamento hipofracionado de radioterapia em felinos portadores de carcinoma epidermóide facial

[*Hypofractionated radiation therapy for the treatment of feline facial squamous cell carcinoma*]

S.C.S. Cunha¹, L.A.V. Carvalho², P.C. Canary³, M. Reisner³, K.B. Corgozinho¹, A.N. Pereira⁴
P.G. Holguin¹, H.J.M. Souza⁴, A.M.R. Ferreira¹

¹Universidade Federal Fluminense
Rua Vital Brazil Filho, 64
24230-340 - Niterói, RJ

²Universidade Federal do Rio de Janeiro - COPPE - Rio de Janeiro, RJ

³Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Rio de Janeiro, RJ

⁴Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - Seropédica, RJ

RESUMO

Avaliou-se a eficácia do protocolo radioterápico hipofracionado no tratamento de felinos portadores de carcinoma epidermóide facial. Um protocolo hipofracionado de radioterapia foi aplicado em cinco gatos portadores de um ou mais carcinomas epidermóides faciais, em um total de 10 lesões neoplásicas, confirmadas por meio de análise histológica. Duas lesões foram classificadas como T₁, quatro como T₂, duas como T₃ e duas como T₄. Os animais foram submetidos a quatro frações radioterápicas de 7,6 a 10gy, com intervalo de uma semana entre elas, utilizando-se um acelerador linear com feixe de elétrons. O acompanhamento dos animais foi realizado semanalmente durante o tratamento e aos 30 e 60 dias após o término da radioterapia. Neste estudo, 40% das lesões resultaram em remissão completa, 40% em remissão parcial e 20% não apresentaram resposta ao tratamento. A taxa de resposta encontrada nessa pesquisa foi baixa, porém o protocolo de hipofracionamento radioterápico foi seguro para gatos com carcinoma epidermóide facial e resultou em efeitos colaterais leves/moderados

Palavras-chave: gato, radioterapia, hipofracionamento, carcinoma epidermóide

ABSTRACT

The efficacy of hypofractionated radiation protocol for feline facial squamous cell carcinoma was evaluated. Hypofractionated radiation therapy was applied to five cats showing single or multiple facial squamous cell carcinomas, in a total of ten histologically confirmed neoplastic lesions. Of the lesions, two were staged as T₁, four as T₂, two as T₃, and two as T₄. The animals were submitted to four radiation fractions from 7.6 to 10 grays each, with one week intervals. The equipment was a linear accelerator with electrons beam. The cats were evaluated weekly during the treatment and 30 and 60 days after the end of the radiation therapy. In this study, 40% of the lesions had complete remission, 40% partial remission, and 20% did not respond to the treatment. Response rates were lower as compared to other protocols previously used. However, hypofractionated radiation protocol was considered safe for feline facial squamous cell carcinoma.

Keywords: cat, radiation therapy, hypofractionation, squamous cell carcinoma

INTRODUÇÃO

A radioterapia é uma das modalidades de tratamento do câncer, e sua principal finalidade é matar as células neoplásicas, evitando atingir o tecido sadio adjacente (Hand et al., 2004; Kent, 2006).

O carcinoma epidermóide (CE) é o tumor de pele mais frequente em felinos e está relacionado à exposição dos animais aos raios solares e ao clima da região (Carpenter et al., 1987; Ruslander, 1997; Moore e Ogilvie, 2001). As áreas com poucos pelos, como o plano nasal, pinas e pálpebras, são as mais acometidas, e

Recebido em 6 de março de 2009

Aceito em 10 de agosto de 2010

E-mail: simonecsc@gmail.com

gatos brancos são mais propensos do que gatos de outras cores (Carpenter et al., 1987; Ruslander, 1997; Moore e Ogilvie, 2001).

Várias modalidades de tratamento têm sido utilizadas no tratamento do carcinoma epidermóide (Moore e Ogilvie, 2001). A radioterapia é o tratamento de eleição, principalmente em casos avançados em que a cirurgia não é indicada (MacEwen et al., 1987; Moore e Ogilvie, 2001). A radiação deve ser dividida em múltiplos tratamentos (fracionamento) para melhor controle do tumor e minimização dos efeitos colaterais (MacEwen et al., 1987; Théon et al., 1995; Moore e Ogilvie, 2001).

Os protocolos radioterápicos que são comprovadamente eficazes na cura de neoplasias requerem tratamentos constantes, às vezes diários, com pequenas doses de radiação. No tratamento do CE preconizado em outros países, o animal é submetido à radioterapia três a cinco vezes por semana, sendo anestesiado em cada sessão, o que se torna uma desvantagem, pois os pacientes com câncer em geral são geriátricos e portadores de outras enfermidades.

Cox (1991) utilizou radioterapia de ortovoltagem e megavoltagem com cobalto-60, em 11 gatos com CE do plano nasal. O protocolo utilizado foi de seis a 10 frações de 3,75 a 4,4gy, três vezes por semana. Houve remissão inicial em todos os animais e recorrência da neoplasia após o tratamento em nove deles. O trabalho não fez referência à taxa de resposta. Théon et al. (1995) aplicaram a ortovoltagem em 90 gatos com CE, utilizando um protocolo de 10 frações de 4gy, três vezes por semana. A taxa estimada de remissão completa foi calculada apenas para estágios T1 (56%), porém a taxa de resposta geral não foi mencionada. A conclusão mais importante deste trabalho foi que neoplasias iniciais (T1) apresentaram maior taxa de resposta que aquelas em fase avançada (T4).

Fidel et al. (2001) usaram um protocolo acelerado com feixe de prótons com energia de 72 MeV e com dose total de 40.4 CGE a 44,8 CGE. Com esse protocolo, obtiveram a taxa de 60% de remissão completa duradoura e 33% de remissão parcial nos 15 gatos portadores de CE tratados. Vos et al. (2004) utilizaram a ortovoltagem de 50kv, com um protocolo de 12

frações de 4gy, três vezes por semana, em seis gatos com CE avançado, porém em associação à administração intralesional de carboplatina. A carboplatina era injetada dentro da lesão neoplásica, aproximadamente trinta minutos antes de cada sessão radioterápica, com o objetivo de atuar como um agente citotóxico e radiopotencializador. O estudo obteve 100% de remissão completa, sendo que apenas um animal apresentou recorrência da lesão 174 dias após o tratamento.

Melzer et al. (2006) utilizaram um protocolo acelerado de elétrons, de 10 frações de 4,8gy, durante cinco dias consecutivos (com intervalo mínimo entre frações de seis horas), em 17 gatos com CE. O estudo obteve 94% de resposta completa, e destas, apenas 37,5% apresentaram recorrência da lesão, ficando o restante sem recorrência até a data limite do estudo.

Protocolos que utilizam aplicações semanais de radioterapia (hipofracionamento) são mais práticos, requerem menor número de procedimentos gerais de anestesia e têm menor custo. No entanto, há poucos estudos na medicina veterinária sobre sua eficácia e segurança. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia do tratamento hipofracionado de radioterapia em cinco gatos portadores de carcinomas epidermóides na região da face.

MATERIAL E MÉTODOS

Cinco gatos portadores de lesões faciais ulceradas foram encaminhados a uma clínica veterinária em atendimento a uma chamada pública, realizada para completar um projeto do CNPq, criado por uma equipe multidisciplinar constituída por médicos veterinários, engenheiros e médicos, e com o objetivo de aplicar o tratamento radioterápico em gatos portadores de carcinoma epidermóide facial.

Primeiramente, os animais foram submetidos à biópsia para confirmação histopatológica do carcinoma epidermóide. Os fragmentos coletados foram imediatamente imersos em solução tamponada de formol a 10%, por um período de 24-48 horas. No processamento histopatológico, foram clivados, desidratados, diafanizados e, posteriormente, processados e incluídos em parafina. Os cortes foram corados pela hematoxilina-eosina.

Tratamento hipofracionado...

Os animais foram examinados clinicamente quanto ao seu estado geral e presença de outras enfermidades concomitantes. Questionários foram construídos para registrar o histórico e informações da vida pregressa dos animais, incluindo dados do animal e do proprietário, resenha, procedência de aquisição e exposição a raios solares. Os proprietários foram questionados quanto ao tempo de aparecimento da lesão e velocidade da evolução. Exames laboratoriais que incluíam hemograma, ureia e creatinina foram realizados em todos os pacientes.

As lesões foram mensuradas por meio de um paquímetro, e o estadiamento clínico foi realizado de acordo com o sistema da Organização Mundial de Saúde para tumores epidermais de felinos, adaptado por Owen (Owen, 1980), em que a categoria T correspondeu ao tamanho e à profundidade da neoplasia primária, N à presença de acometimento de linfonodos e M à presença de metástases distantes (Tabela 1). Quando havia suspeita de acometimento de linfonodos submandibulares, realizou-se a punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Radiografias torácicas foram utilizadas para a avaliação de metástase pulmonar.

Tabela 1. Estadiamento clínico de tumores epidermais dos felinos segundo a Organização Mundial de Saúde*

Localização	Estágio	Definição
Tumor Primário	T _{is}	Carcinoma <i>in situ</i> (pré-invasivo)
	T ₀	Sem evidência de tumor
	T ₁	Tumor < 2cm de diâmetro, superficial
	T ₂	Tumor entre 2 e 5cm de diâmetro ou com mínima invasão do tecido subcutâneo
	T ₃	Tumor > 5cm de diâmetro ou com invasão do tecido subcutâneo
Linfonodos	T ₄	Tumor invadindo outras estruturas, como fáscia, músculo, cartilagem ou osso
	N ₀	Sem evidência de acometimento de linfonodos
Regionais	N ₁	Acometimento de linfonodos
Metástases	M ₀	Sem evidência de metástases
Distantes	M ₁	Evidência de metástases

*Owen (1980).

O planejamento da radioterapia foi realizado em conjunto com médicos oncologistas radioterapeutas da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Para a determinação do campo a ser irradiado, uma margem de cerca de 1cm foi dada ao redor da lesão neoplásica, e uma caneta de feltro foi utilizada para a demarcação deste campo (Fig. 1).

O equipamento utilizado para o tratamento radioterápico foi um acelerador linear (Clinac 2100 - Clinac® 2100 C/D Family, Varian Medical Systems Inc, Core technologies, EUA), e a energia utilizada variou com a profundidade da lesão neoplásica. Na maioria das lesões, foram usados quatro MeV, mas, nas lesões mais avançadas e profundas, utilizou-se a energia de seis MeV. Em todos os animais, um bolus (camada de material de densidade semelhante aos tecidos do organismo) foi utilizado sobre a neoplasia, com a finalidade de permitir que parte da dose fosse absorvida antes de alcançar a pele, mais superficialmente. A distância foco-pele foi de 100cm.

O tratamento radioterápico foi realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro, em horários fora do expediente normal. O protocolo utilizado foi uma aplicação semanal de 7,6 a 10gy (em cada sessão) durante quatro semanas. Para o procedimento, os animais foram previamente anestesiados com acepromazina (0,03mg/kg IM), meperidina (4mg/kg IM), ketamina (2 a 3mg/kg IV) e diazepam (0,2mg/kg IV), para assegurar o correto posicionamento em todas as sessões. Para o posicionamento, foram utilizados acessórios, como maca e toalhas, servindo de suporte para o corpo e face do animal (Fig. 1). O decúbito e o posicionamento de cada animal variaram com a localização da lesão neoplásica. Felinos com lesões no plano nasal e nas têmporas foram posicionados em decúbito esternal, e um suporte, como, por exemplo, uma toalha dobrada, foi colocado embaixo da cabeça do animal. Em alguns casos, utilizou-se um abridor de bocas para o melhor posicionamento, e felinos com lesões nos pavilhões auriculares foram colocados em decúbito lateral.

Durante o tratamento radioterápico propriamente dito (administração da radiação ionizante pelo equipamento), toda a equipe de técnicos e veterinários permanecia fora da sala, e apenas o paciente recebia a radiação. O monitoramento do felino durante a sessão foi possível devido a um sistema de câmeras, terminais de vídeos, alto-falantes e microfones. A respiração e a posição do paciente foram observadas por meio de um monitor localizado fora da sala de radioterapia, e caso houvesse necessidade, o tratamento podia ser interrompido a qualquer momento.

O acompanhamento dos animais foi realizado semanalmente durante o tratamento e aos 30 e 60 dias após o término da radioterapia, e as lesões monitoradas quanto à sua evolução, por meio de câmeras fotográficas digitais. A biópsia das lesões que apresentaram regressão completa foi repetida para a confirmação da cura 60 dias após o tratamento.

Considerou-se como resposta completa (RC) quando houve regressão total do tumor, como resposta parcial (RP) quando houve melhora de 50% ou mais, e como ausência de resposta (NR) quando houve melhora inferior a 50% ou progressão do tumor. Os efeitos colaterais do tratamento foram avaliados mediante anamnese do proprietário e exame clínico do animal, realizados antes de cada sessão de radioterapia e aos 30 e 60 dias após o término do tratamento.

RESULTADOS

O plano nasal foi a região mais afetada (n=4), seguida por pálpebras (n=3), têmperas (n=2) e pavilhões auriculares (n=1). O gato de número 5, com lesão no pavilhão auricular, apresentou recorrência do tumor após conchectomia bilateral anteriormente e foi incluído no estudo. Em relação ao estadiamento clínico, 2/10 das lesões foram classificadas como T₁, 4/10 como T₂, 2/10 como T₃ e 2/10 como T₄. Nenhum felino deste estudo apresentou acometimento de linfonodos

regionais e/ou metástases no exame clínico inicial.

A distribuição das lesões foi variável, e quatro dos cinco animais apresentaram o tumor em mais de uma região, totalizando 10 lesões neoplásicas (Tab. 2).

A idade variou de sete a 16 anos, e os cinco animais, fêmeas, não tinham raça definida. Quanto à resenha, duas gatas tinham pelagem totalmente branca, duas eram tricolores e uma preta e branca. No entanto, todas as lesões neoplásicas estavam localizadas nas áreas brancas (não pigmentadas) da face.

A gata de número 1 apresentou leve elevação nos valores séricos de ureia e creatinina, revelando insuficiência renal crônica. Também era portadora de cardiomiopatia hipertrófica leve e leucemia viral felina. As demais não apresentaram alterações nos exames laboratoriais realizados.

Em relação à resposta ao tratamento radioterápico, 4/10 (40%) das lesões apresentaram remissão completa, 4/10 (40%) resposta parcial e 2/10 (20%) ausência de resposta (Fig. 1). Os animais de números 2 e 5, cujas lesões não responderam ao tratamento, foram sacrificados em um e oito meses, respectivamente. Os de números 1, 3 e 4 ainda estão em avaliação quanto ao tempo de remissão das lesões.

Os efeitos colaterais ao tratamento observados foram leves/moderados, restritos aos locais irradiados, e incluíram dermatite, epilação, conjuntivite e rinite. Apenas um felino recebeu tratamento sintomático para conjuntivite, que incluiu aplicação tópica de pomada oftálmica anti-inflamatória e antibiótica, e uso de colar elisabetano para evitar a automutilação. As demais reações foram autolimitantes e não necessitaram de tratamento.

Tratamento hipofracionado...

Tabela 2. Perfil, características das lesões neoplásicas, resposta ao tratamento radioterápico e reações agudas de cinco felinos tratados com protocolo hipofracionado de radioterapia

Gato	Idade	Pelagem	Localização das lesões	Estadiamento	Dose	Resposta	Reação aguda
1	10 anos	Tricolor	Nasal Pálpebra esquerda	T ₂ N ₀ M ₀ T ₁ N ₀ M ₀	4 frações 7,6gy	RC RC	Epilação Conjuntivite
2	12 anos	Preta e branca	Nasal	T ₄ N ₀ M ₀	4 frações 7,6gy	NR	Rinite e dermatite
3	13 anos	Tricolor	Nasal Pálpebra direita Pálpebra esquerda	T ₄ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀ T ₁ N ₀ M ₀	4 frações 10gy	RC RP RC	Rinite e dermatite Conjuntivite Conjuntivite
4	16 anos	Branca	Nasal Têmpora direita	T ₃ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	4 frações 10 gy	RP RP	Rinite Dermatite e epilação
5	7 anos	Branca	Têmpora direita Pavilhão auricular direito	T ₃ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀	4 frações 7,6 gy	NR RP	Dermatite Epilação

RC: remissão completa; RP: resposta parcial; NR: ausência de resposta.

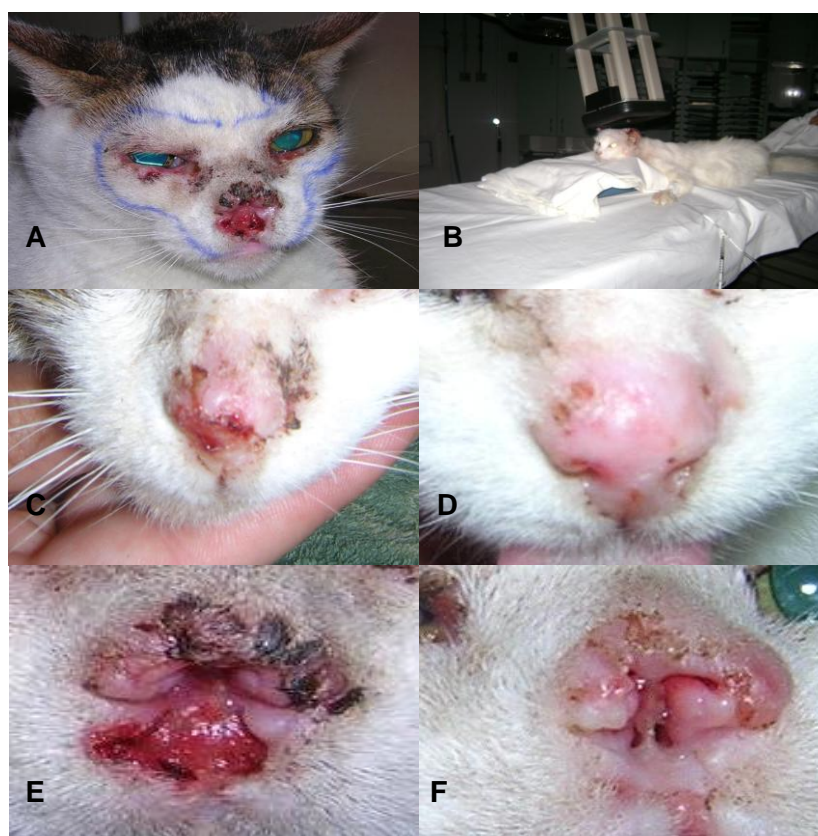


Figura 1. Radioterapia em felinos portadores de carcinoma epidermóide facial. A: planejamento do campo a ser irradiado com a utilização de canetas de feltro. A área contida dentro da marcação azul equivale ao campo único de radiação, que, neste caso, incluía o plano nasal e as duas pálpebras. B: posicionamento do felino 5, portador de carcinoma epidermóide na têmpora direita, para o tratamento radioterápico. Observar o suporte utilizado para apoio da cabeça do animal. C e D: remissão completa do carcinoma epidermóide nasal na gata 1. E e F: remissão completa do carcinoma epidermóide nasal na gata 3.

DISCUSSÃO

A radioterapia é uma modalidade extremamente importante de tratamento oncológico, mas ainda é pouco explorada na medicina veterinária do país, devido ao seu alto custo e à indisponibilidade de equipamentos.

Com base na literatura consultada, pode-se observar que o tipo de energia (fótons, prótons e elétrons), o tipo de equipamento (megavoltagem e ortovoltagem), a intensidade da energia e o protocolo de fracionamento variaram muito. Apenas um trabalho (Melzer et al., 2006) utilizou o mesmo tipo de energia (elétrons) usado neste estudo, porém com protocolo de fracionamento (acelerado) completamente diferente. Esse tipo de protocolo tem a vantagem de evitar a repopulação tumoral, e como desvantagens, a maior frequência de anestesia geral (duas por dia) e o aparecimento de maiores efeitos colaterais. O hipofracionamento, ou seja, a administração de uma dose alta uma vez por semana, teoricamente atinge menos células nas fases radiosensíveis do que outros protocolos. As células nas fases *S* e *G1* são mais resistentes, e aquelas nas fases *M* e *G2* se tornam mais sensíveis à radiação. No intervalo entre frações, as células na fase *S* entram no ciclo celular e se dividem (Moore e Ogilvie, 2001; Larue e Gillette, 2007). É fácil imaginar que a radiação atinja apenas poucas células nas fases sensíveis, e quando estas células sobreviventes (radiatorresistentes) progredirem no ciclo (algumas horas/dias depois), elas precisarão ser irradiadas novamente. Ao se esperar uma semana para a próxima fração, as células neoplásicas sobreviventes se dividem, e o tecido neoplásico, então, se repopula.

Outra diferença importante entre o presente estudo e o de Melzer et al. (2006) foi a profundidade da energia utilizada. No tratamento radioterápico com elétrons, a intensidade da energia e a espessura do bolus determinam a profundidade que a radiação irá atingir no tecido neoplásico. Esses autores utilizaram energia de 5 a 16MeV, com bolus de 2 a 4mm, dependendo da profundidade da lesão. No presente estudo, foi utilizada energia de 4 ou 6MeV, com bolus de 5 ou 10mm de espessura. Talvez, essa profundidade de energia não tenha sido

suficiente para atingir células neoplásicas abaixo da pele.

Quanto aos demais trabalhos (Cox, 1991; Fidel et al., 2001; Vos et al., 2004), é difícil realizar uma análise comparativa, pois ocorreram diferenças quanto à técnica radioterápica em relação à do presente experimento, incluindo protocolo de fracionamento, equipamento utilizado e tipo de energia utilizado.

Apesar de a dose por fração ser extremamente alta quando comparada à de outros protocolos utilizados nesta neoplasia em animais e humanos, o que poderia levar a reações teciduais agudas mais graves, as gatas tratadas neste experimento apresentaram reações leves/moderadas e reversíveis ao tratamento, mostrando que toleram muito bem o tratamento radioterápico. De acordo com a literatura, as reações na pele ocorrem à medida que a radiação se acumula, e as reações cutâneas progridem desde eritema até descamação seca ou úmida e epilação (MacEwen et al., 1987; Moore e Ogilvie, 2001; Colleen e Mayer, 2006). O dano tecidual máximo ocorre sete a 14 dias após o tratamento (MacEwen et al., 1987). As reações tardias da radiação ocorrem meses ou anos após o tratamento radioterápico e incluem despigmentação, alopecia, fibrose, necrose, formação de fistulas, baixa resistência a infecções, conjuntivite crônica, ceratoconjuntivite seca e catarata (MacEwen et al., 1987; Moore e Ogilvie, 2001; Colleen e Mayer, 2006). Os efeitos colaterais observados foram leves/moderados e incluíram dermatite, epilação, conjuntivite e rinite, que se resolveram com tratamento de suporte. Não foram observadas reações tardias ao tratamento até a presente data, sendo ainda possível que estas ocorram nos próximos meses ou anos.

Este experimento, raro na medicina veterinária do Brasil, realizou a radioterapia, pela primeira vez, em felinos com carcinoma epidermóide. Portanto, ainda não se sabe ao certo qual a melhor técnica, incluindo tipo de radiação e tipo de energia, tampouco sua penetração e dose, e ao longo do tempo, esses parâmetros precisam ser reajustados para se obter os melhores resultados possíveis.

CONCLUSÕES

O protocolo de hipofracionamento apresentou diversas vantagens, como maior praticidade, menor custo e menor frequência de anestésias gerais para os felinos tratados. A taxa de resposta à radioterapia, mais baixa que a de outros estudos que utilizaram outros protocolos de fracionamento radioterápico para o tratamento do carcinoma epidermóide felino, sugere que o trabalho deve servir como base para pesquisas futuras, em que o protocolo, a técnica radioterápica, a dose e a profundidade de penetração da radiação deverão ser revisados e aprimorados para a obtenção de melhores resultados.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento da pesquisa vinculada ao processo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARPENTER, J.L.; ANDREWS, L.K.; HOLZWORTH, J. Tumors and tumors-like lesions. In: HOLZWORTH, J. (Ed). *Diseases of the cat – medicine and surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987. p.406-596.
- COLLEEN, E.B.; MAYER, M.N. Acute effects of radiation treatment: skin reactions. *Can. Vet. J.*, v.9, p.931-935, 2006.
- COX, N.R. Tumors of the nose and paranasal sinuses in cats: 32 cases with comparison to a national database (1977 through 1987). *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, v.26, p.219-222, 1991.
- FIDEL, J.L.; EGGER, E.; BLATTMANN, H. et al. Proton irradiation of feline nasal planum squamous cell carcinomas using an accelerated protocol. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v.6, p.569-575, 2001.
- HAND, C.M.; KIM, S.; WALDOW, S.M. Overview of radiobiology. In: WASHINGTON, C.M.; LEAVER, D. (Eds). *Principles and practice of radiation therapy*. 2.ed. Missouri: Mosby, 2004. p.55-85.
- KENT, M. Advances in radiation oncology. Canine Medicine Symposium Proceedings, 2006. Disponível em <[Http://www.vin.com](http://www.vin.com)>. Acessado em: 20 jul 2007.
- LARUE, S.M.; GILLETTE, E.L. Radiation therapy. In: WITHROW & MacEWEN (Eds). *Small animal clinical oncology*. 4.ed. St. Louis: Saunders, 2007. p.193-210.
- MacEWEN, E.G.; MOONEY, S.; BROWN, N.O. et al. Management of feline neoplasms. In: HOLZWORTH, J. (Ed). *Diseases of the cat – medicine and surgery*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1987. p.597-618.
- MELZER, K.; GUSCETTI, F.; BLEY, C.R. et al. Ki67 Reactivity in nasal and periocular squamous cell carcinomas in cats treated with electron beam radiation therapy. *J. Vet. Intern. Med.*, v.20, p.676-681, 2006.
- MOORE, A.S.; OGILVIE, G.K. Skin tumors. In: OGILVIE, G.K.; MOORE, A.S. (Eds). *Feline oncology – a comprehensive guide to compassionate care*. Trenton: Veterinary Learning Systems, 2001. p.412-418.
- OWEN, L.N. (Ed). *TNM classification of tumours in domestic animals*. Geneve: World Health Organization. p.16-20.
- RUSLANDER, D. Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.*, v.19, p.1119-1129, 1997.
- THÉON, A.P.; MADEWELL, B.R.; SHEARN, V. et al. Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, v.7, p.991-996, 1995.
- VOS, J.P.; BURM, A.G.O.; FOCKER, B.P. 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. *Vet. Comp. Oncol.*, v.2, p.75-81, 2004.