

Fatores prognósticos e seu papel na classificação histológica dos carcinoma de células escamosas cutâneos

Prognostic factors and their role in the histological classification of cutaneous squamous cell carcinoma

Factores pronósticos y su papel en la clasificación histológica del carcinoma cutáneo de células escamosas

Recebido: 06/05/2021 | Revisado: 19/05/2021 | Aceito: 22/05/2021 | Publicado: 08/06/2021

Luísa Grecco Corrêa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1355-2907>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: luisagcorrea@gmail.com

Clarissa Caetano de Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4822-034X>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: clarissac.decastro@gmail.com

Luísa Mariano Cerqueira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6158-4204>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: luisamarianovet@yahoo.com.br

Andressa Dutra Piovesan Rossato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5760-9392>
Instituto de Desenvolvimento Educacional do Alto Uruguai, Brasil
E-mail: andressa-piovesan@hotmail.com

Michele Berselli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0563-4139>
Universidade de Santa Cruz do Sul, Brasil
E-mail: michele.berselli@gmail.com

Fabiane Borelli Grecco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-315X>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: fabianegrecco18@gmail.com

Thomas Normanton Guim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8278-1397>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: thomasguim@hotmail.com

Cristina Gevehr Fernandes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0729-2099>
Universidade Federal de Pelotas, Brasil
E-mail: crisgevf@yahoo.com.br

Resumo

O carcinoma de células escamosas (CCEs) é um tumor epitelial maligno de queratinócitos, composto por células heterogêneas com variados fenótipos, que ocorre principalmente em regiões glabras, com pouca ou nenhuma pigmentação. Ele é uma neoplasia comum em cães, gatos, equinos e bovinos, relativamente incomum em ovinos e rara em caprinos e suínos. Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão crítica quanto aos diferentes sistemas de classificações histopatológicas de CCEs cutâneos e seu impacto na definição do prognóstico. A medicina humana conta com diversos sistemas de classificação para CCEs orais e cutâneos, como o sistema de Broders (1925) que propõe uma gradação baseada na diferenciação celular, e de Bryne (1992), que se baseia na gradação multifatorial de malignidade, avaliando quatro características morfológicas, para as quais são atribuídos escores e que após a soma dos escores, resultam em um grau. Em medicina veterinária, o sistema de classificação mais utilizado é ainda o de Weiss e Frese (1974), baseado no grau de diferenciação. Todavia, Nagamine et al. (2017) elaboraram um sistema de classificação multifatorial de gradação de malignidade para CCEs orais e cutâneos em cães, avaliando cinco características morfológicas para as quais são atribuídos escores (de 1 a 4) e somados, resultam num grau. Cada um dos sistemas se baseia e um ou vários fatores considerados como prognósticos. Esses sistemas de classificação podem apresentar vantagens e desvantagens, sendo necessário conhecer de forma aprofundada os diferentes aspectos de cada um para que se possa optar pelo que contemple a finalidade diagnóstica.

Palavras-chave: Morfologia; Neoplasia; CCE; Diferenciação.

Abstract

Squamous cell carcinoma (SCCs) is a malignant epithelial tumor of keratinocytes, composed of heterogeneous cells with varied phenotypes, which occurs mainly in glabrous regions, with little or no pigmentation. It is a common neoplasm in dogs, cats, horses and cattle, relatively uncommon in sheep and rare in goats and pigs. This study aimed to carry out a critical review of the different histopathological classification systems for cutaneous SCCs and their impact on the definition of the prognosis. Human medicine has several classification systems for oral and cutaneous SCCs, such as the Broders system (1925) that proposes a gradation based on cell differentiation, and Bryne (1992), which is based on the multifactorial gradation of malignancy, evaluating four morphological characteristics, for which scores are assigned and which after the sum of the scores, result in a degree. In veterinary medicine, the most used classification system is that of Weiss and Frese (1974), based on the degree of differentiation. However, Nagamine et al. (2017) developed a multifactorial classification system for malignancy grading for oral and cutaneous SCCs in dogs, evaluating five morphological characteristics for which scores are assigned (from 1 to 4) and added together, result in a grade. Each of the systems is based and one or more factors considered as prognostications. These classification systems can have advantages and disadvantages, being necessary to know in depth the different aspects of each one so that one can choose the one that contemplates the diagnostic purpose.

Keywords: Morphology; Neoplasia; SCC; Differentiation.

Resumen

El carcinoma de células escamosas (CEC) es un tumor epitelial maligno de queratinocitos, compuesto por células heterogéneas con fenotipos variados, que se presenta principalmente en regiones glabras, con poca o ninguna pigmentación. Es una neoplasia común en perros, gatos, caballos y ganado, relativamente poco común en ovejas y rara en cabras y cerdos. Este estudio tuvo como objetivo realizar una revisión crítica de los diferentes sistemas de clasificación histopatológica de los CCE cutáneos y su impacto en la definición del pronóstico. La medicina humana tiene varios sistemas de clasificación para los CCE orales y cutáneos, como el sistema de Broders (1925) que propone una gradación basada en la diferenciación celular, y Bryne (1992), que se basa en la graduación multifactorial de malignidad, evaluando cuatro características morfológicas, para qué puntajes se asignan y que, después de la suma de los puntajes, dan como resultado una calificación. En veterinaria, el sistema de clasificación más utilizado es el de Weiss y Frese (1974), basado en el grado de diferenciación. Sin embargo, Nagamine et al. (2017) desarrollaron un sistema de clasificación multifactorial para la clasificación de malignidad para SCC orales y cutáneos en perros, evaluando cinco características morfológicas para las cuales se asignan puntuaciones (de 1 a 4) y se suman, dan como resultado una calificación. Cada uno de los sistemas se basa y uno o más factores se consideran pronósticos. Estos sistemas de clasificación pueden presentar ventajas e inconvenientes, siendo necesario conocer en profundidad los diferentes aspectos de cada uno para que se pueda elegir el que contemple la finalidad diagnóstica.

Palabras clave: Morfología; Neoplasia; CCE; Diferenciación.

1. Introdução

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia relativamente comum, localmente invasiva e ocasionalmente metastática que ocorre na maioria das espécies domésticas. Os CCEs cutâneos são localmente destrutivos e com potencial metastático baixo, dependendo de sua localização (Mauldin & Kennedy, 2016). A carcinogênese pode iniciar de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos atuando como promotores da proliferação celular, criando assim condições propícias para mutações por erros de transcrição do DNA (Devita et al., 2005). Os principais agentes oncopromotores dos CCEs são o papilomavírus e a exposição excessiva à radiação solar. (Mauldin & Kennedy, 2016). A neoplasia é comum em cães, gatos, equinos e bovinos, relativamente incomum em ovinos e rara em caprinos e suínos (Mauldin & Kennedy, 2016). É responsável por 15% dos tumores de pele em gatos (Murphy, 2016) e 15,3% a 27,4% dos tumores de pele em cães (Bastos et al., 2017; Lima et al., 2018). Em cães, a neoplasia ocorre com mais frequência na cabeça, abdômen, membros anteriores, posteriores, períneo e dígitos. Cães de pelo curto com pele branca ou malhada que passam muito tempo ao ar livre também apresentam maior incidência de CCE cutâneo, que tende a ocorrer no abdômen e na cabeça (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017). Em gatos, ocorre mais na região das pálpebras, pavilhão auricular e plano nasal (Mauldin & Kennedy, 2016). Nos animais de produção, a localização mais frequente, em bovinos e equinos é na região orbitária, enquanto nos pequenos ruminantes o CCE é mais observado na pele da cabeça de ovinos e na vulva de cabras (Carvalho et al., 2012). As lesões macroscópicas são proliferativas, hiperêmicas, crostosas, podendo evoluir para úlceras (Tillmann et al., 2016). O diagnóstico definitivo é realizado através do exame histopatológico, baseado no grau de diferenciação das células neoplásicas.

Histologicamente, os CCEs caracterizam-se pela proliferação de células epiteliais neoplásicas arranjadas em ilhas, cordões, trabéculas e ninhos associados ou não com a epiderme sobrejacente (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017).

A classificação histopatológica é um fator importante para definição do prognóstico (Burton et al. 2016; Samarasinghe et al. 2011), o qual permite a estimativa da sobrevida e na escolha no tratamento mais adequado ao tipo histológico tumoral. Estudos em medicina humana sugerem que o valor prognóstico tende a ser mais fidedigno quando são utilizados sistemas de classificação de malignidade multifatoriais, tanto para CCEs orais quanto para cutâneos. (Lourenço et al., 2006).

Assim, diante do grande número de casos de CCEs na medicina veterinária e dos desafios para estabelecer prognóstico mais fidedigno para pacientes portadores desse neoplasma, o objetivo desse trabalho foi revisar a literatura acerca das classificações histopatológicas dessa neoplasia e elencar as vantagens e desvantagens de cada sistema de classificação.

2. Metodologia

A revisão foi realizada utilizando os recursos de buscas em bancos de dados PubMed, ScienceDirect e Web of Science. Os artigos científicos e capítulos de livros encontrados foram avaliados quanta à relevância para o presente estudo, sendo então abordados os principais sistemas de classificação de carcinomas de células escamosas orais e cutâneos tanto na medicina humana quanto na medicina veterinária, além dos subtipos histológicos de CCEs, se enquadrando numa pesquisa qualitativa.

3. Resultados e Discussão

Histologicamente, os CCEs apresentam vários subtipos que incluem os bem diferenciados, moderadamente diferenciados, poucos diferenciados, acantolíticos, de células fusiformes, variantes verrucosas e invasivos (Mauldin & Kennedy, 2016).

Os CCEs invasivos são semelhantes a placas, com presença de massas que variam de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro. Alopecia, eritema, ulceração e crostas geralmente estão presentes. As lesões podem ser únicas ou múltiplas. Na superfície de corte, são firmes e brancacentas (Mauldin & Kennedy, 2016).

O CCE acantolítico é uma variante relativamente incomum. Esse neoplasma contém formações pseudoglandulares a pseudocísticas. Apresenta células neoplásicas parcialmente queratinizadas nos centros de ilhas e trabéculas resultantes da perda das junções intercelulares. O fusiforme é outra rara variante dos CCEs pouco diferenciados/indiferenciados e é composta por grandes fusos pleomórficos e células poligonais que possuem abundante citoplasma pálido ou anofílico. Os núcleos são grandes e vesiculares com nucléolos proeminentes, com índice mitótico alto. E o CCE verrucoso é uma variante descrita apenas em cães, de baixo grau de malignidade. É exofítico e endofítico, e as trabéculas largas têm margens arredondadas suaves (Mauldin & Kennedy, 2016).

Há muitos anos, o sistema de estadiamento clínico de tumores (TNM) tem sido o padrão clínico de classificação adotado para caracterizar alguns tipos tumorais, como os CCEs de cavidade oral, sejam eles em humanos ou animais. Ele varia de acordo com o tipo tumoral, sendo específico para cada neoplasia. Para CCEs em humanos, o TNM é composto pelo tamanho do tumor (T), envolvimento ou não de linfonodos regionais ou contralaterais (N) e evidências ou não de metástases (M). Caso o paciente seja submetido à ressecção cirúrgica, determina-se também o estadiamento patológico (pTNM), por meio do exame histopatológico do tumor e/ou dos linfonodos regionais, o que auxilia na seleção da terapia adjuvante pós-operatória e na estimativa do prognóstico (Lourenço et al., 2006).

A classificação histológica mais adotada para os CCEs em medicina veterinária se baseia no grau de diferenciação das

células neoplásicas onde os CCEs podem ser classificados em bem diferenciados, diferenciados e indiferenciados (Weiss & Frese, 1974). O CCE bem diferenciado é composto por células neoplásicas dispostas em cordões ou feixes com centros queratinizados e com a presença de pérolas de queratina. As pontes intercelulares também são fáceis de encontrar e os processos inflamatórios, principalmente na periferia do tumor, são comuns. O CCE diferenciado apresenta moderada queratinização, mas as pérolas e as pontes intercelulares são menos frequentes. Já no CCE indiferenciado, a queratinização, quando presente, é restrita às células isoladas, e com grande quantidade de figuras mitóticas (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017; Mauldin & Kennedy, 2016; Weiss & Frese, 1974).

A graduação histológica tem sido estabelecida como um critério útil para o prognóstico de CCEs cutâneos em humanos (Guim, 2010). Entretanto não apresenta valor prognóstico significativo para CCEs em cães e gatos (Théon et al., 1995; Lascelles et al., 2000; Guim, 2010), mesmo quando submetidos a terapia antineoplásica, a correlação da graduação histológica com o tempo de sobrevida livre da doença não é significativa (Guim, 2010). Em medicina humana, são utilizados diversos sistemas de classificação para CCEs orais e cutâneos. O sistema de classificação de Broders (Figura 1), propõe uma graduação dos CCEs, baseada no princípio fundamental de diferenciação celular, onde são graduados de 1 a 4, de menor para o maior percentual de células indiferenciadas, porém também não apresenta associação significativa com o prognóstico (Lourenço et al., 2006; Broders, 1925).

Figura 1. Sistema de classificação histopatológica de Broders (1925), baseado no princípio fundamental de diferenciação celular, divididos em quatro graus, variando de 1 a 4 para CCEs orais e cutâneos.

| Classificação Histopatológica de Broders | |
|--|--------------------------------------|
| Parâmetro | Características |
| Grau 1 | 0 a 25% de células indiferenciadas |
| Grau 2 | 25 a 50% de células indiferenciadas |
| Grau 3 | 50 a 75% de células indiferenciadas |
| Grau 4 | 75 a 100% de células indiferenciadas |

Fonte: Lourenço et al. (2006).

Outra forma de diagnosticar os CCEs orais e cutâneos em humanos foi o sistema de classificação de Bryne (1992) (Figura 2). Esse sistema é baseado na classificação multifatorial de graduação de malignidade, onde avalia-se quatro características morfológicas onde cada uma dessas características recebe um escore, de 1 a 4, do menos para o mais maligno e que no final, após a soma dos escores, resultam em um grau de malignidade e quanto maior o grau, pior o prognóstico.

Figura 2. Sistema de classificação de Bryne et al. (1992), também chamado sistema de gradação de margens invasivas para CCEs orais em humanos.

| Característica Morfológica | PONTUAÇÃO | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Grau de Ceratinização | Altamente ceratinizado (>50% das células) | Moderadamente ceratinizado (20-50% das células) | Ceratinização mínima (5-20% das células) | Sem ceratinização (0-5% das células) |
| Pleomorfismo Nuclear | Pouco pleomorfismo nuclear (>75% das células maduras) | Moderadamente abundante pleomorfismo nuclear (50-75% das células maduras) | Abundante pleomorfismo nuclear (25-50% das células maduras) | Extremo pleomorfismo nuclear (0-25% das células maduras) |
| Padrão de Invasão | Compressivo, bordas infiltrantes bem delineados | Infiltrante, cordões sólidos, bandas ou fios | Pequenos grupos ou cordões de células infiltrantes (n > 15) | Marcante e disseminada dissociação em grupos pequenos e/ou em células individuais |
| Infiltrado Linfo - plasmocitário | Marcante | Moderado | Leve | Ausente |

Fonte: Lourenço et al. (2006).

Baseado nos estudos em humanos, Nagamine et al. (2017) (Figura 3), elaboraram um sistema de gradação multifatorial para CCEs cutâneos e orais em cães. Esse sistema é baseado na avaliação de características morfológicas, para as quais são atribuídos escores, que somados resultam em uma gradação de I, II ou III, do menos para o mais maligno. Nele são avaliados o grau de queratinização, o padrão de invasão, grau de inflamação, pleomorfismo nuclear e número de mitoses por campo (Nagamine et al., 2017). Além disso, avaliaram também a transição epitelial mesenquimal (TEM) através de imunohistoquímicas para validação do sistema de gradação como valor prognóstico. A TEM é um processo essencial na progressão do tumor, implicando diretamente na capacidade de invasão e metástase (Mestrinho et al., 2015). A TEM está associada à perda das moléculas de adesão celular, tais como a caderina-E, a β -catetina e a desmogleína (Nagamine et al., 2017) e resulta em um prognóstico desfavorável em termos de recorrência e mortalidade (Mestrinho et al., 2015). As principais características da TEM são a perda do fenótipo epitelial e aquisição de fenótipo mesenquimal, incluindo a atenuação da caderina-E e a aquisição da expressão de vimentina e caderina-N (Nagamine et al., 2017).

Figura 3. Sistema de classificação multifatorial de malignidade de Nagamine et al. 2017 para CCEs orais e cutâneos em cães.

| Característica morfológica | Escore | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Grau de queratinização | Alta queratinização (>50% das células) | Moderada queratinização (20-50% das células) | Mínima queratinização (5%-20 das células) | Queratinização ausente (0%-5% das células) |
| Padrão de invasão | Marcada, bem delimitada, bordas infiltrativas | Cordões sólidos, bandas e/ou feixes | Pequeno grupo de cordões ou células (n > 15) | Pequeno grupo de células dissociadas e/ou células individuais (n < 15) |
| Inflamação | Marcada | Moderada | Pouca | Ausente |
| Pleomorfismo nuclear | Pequeno pleomorfismo nuclear (75% das células maduras) | Moderado a abundante pleomorfismo nuclear (50-75% das células maduras) | Abundante pleomorfismo nuclear (25%-50% das células maduras) | Extremo pleomorfismo nuclear (0-25% das células maduras) |
| Mitoses por campo | 0-1 | 2-3 | 3-4 | >5 |

**Para cada parâmetro são adicionadas uma pontuação, sendo o total máximo de 20. O grau do tumor é baseado na pontuação total como segue: Grau 1 (6-10), Grau 2 (11-15), Grau 3 (16-20).

Fonte: Nagamine et al. 2017 (traduzido).

O principal sistema de classificação utilizado atualmente (Weiss & Frese, 1974) se baseia principalmente na avaliação da diferenciação do tumor expressa pela presença de queratina. A quantidade de citoqueratina, produzida pelas células

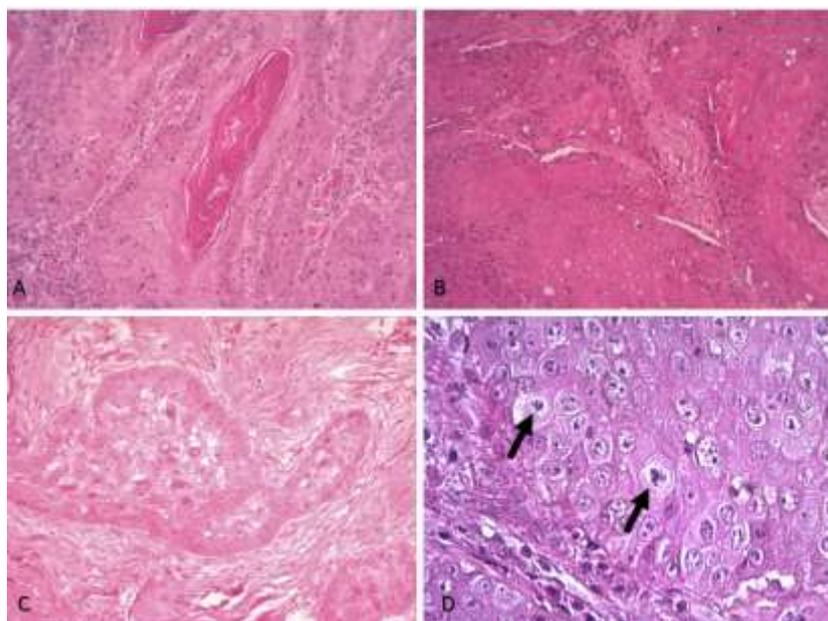
neoplásicas é bastante variável e não é considerado um bom fator prognóstico quando avaliado de forma isolada de outros parâmetros (Guim, 2010; Goldschmidt & Goldschmidt, 2017). Quando há extensa queratinização em neoplasias bem diferenciadas ocorre a formação das figuras distintas conhecidas como pérolas de queratina (Figura 4a). Em neoplasias pouco diferenciadas (Figura 4b), apenas algumas células podem ter presença de citoqueratina eosinofílica (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017).

O padrão de invasão (Figura 4c) é um importante fator prognóstico uma vez que o arranjo ou dissociação das células neoplásicas evidenciam a malignidade do neoplasma (Guim, 2010). O mecanismo de invasão, que inicia o processo de metástase, consiste na separação das células tumorais, adesão aos componentes da matriz extracelular (MEC), proteólise do tecido adjacente e migração das células neoplásicas (Steeg, 2006). As células epiteliais, que normalmente justapostas por moléculas de adesão, perdem sua capacidade de coesão e acabam invadindo outros sítios (Kusewitt & Rush, 2009). Histologicamente, as células neoplásicas individuais apresentam núcleos grandes, ovoides, frequentemente vesiculares, com nucléolo único, central e evidente, citoplasma abundante que varia de pálido a intensamente eosinofílico e bordas celulares distintas (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017).

O número de mitoses (Figura 4d) por campo tem sido utilizado como um fator preditivo do comportamento tumoral e prognóstico em uma ampla variedade de tumores, incluindo neoplasias mamárias (Biesterfeld et al., 2001) e carcinoma de tireoide, em humanos (Volante et al., 2004). Em medicina veterinária, a contagem de mitoses tem sido utilizada em sarcomas de tecidos moles em cães, tumores sólidos cutâneos e mamários em cães e gatos e mastocitomas em cães (Magalhães, 2017). O número de figuras mitóticas nos CCEs é variável, sendo mais frequente em neoplasias menos diferenciadas (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017). A proliferação excessiva de células devido ao aumento da mitoses atípicas é característica em lesões neoplásicas e pré-neoplásicas. Assim, avaliar quantitativamente o número de mitoses pode servir como um bom fator de prognóstico para tais lesões (Kesarkar et al. 2018). A contagem de mitoses tem se revelado um importante fator na avaliação prognóstica para cães portadores de mastocitomas cutâneos (Romansik et al., 2007).

A presença de infiltrado de linfócitos e macrófagos dentro e ao redor de vários tipos tumorais em muitas espécies sugere que os tumores podem desencadear uma resposta imune (Kusewitt & Rush, 2009). A invasão da derme e do tecido subcutâneo pode provocar uma resposta inflamatória. Muitas vezes há infiltrado inflamatório neutrofilico próximo às células epiteliais neoplásicas, enquanto os linfócitos e os plasmócitos são encontrados no estroma do tecido conjuntivo que envolve o epitélio neoplásico (Goldschmidt & Goldschmidt, 2017). O recrutamento de células inflamatórias é utilizado para conter o desenvolvimento tumoral, representando uma tentativa do hospedeiro de suprimir o crescimento neoplásico. Sabe-se que a resposta inflamatória induz a liberação de fatores de crescimento, angiogênese, entre outros mecanismos que também possibilitam a progressão neoplásica e a evasão do sistema imune (Guim, 2010). Entretanto, a presença de inflamação em casos de CCEs cutâneos indica em humanos a correlação com um prognóstico favorável (Roppopen et al., 1997), uma vez que sua ausência é um fator significativo que facilita a invasão tumoral. Isso ocorre porque as células tumorais empregam uma variedade de mecanismos para evitar o ataque de linfócitos (Kusewitt & Rush, 2009)

Figura 4. Aspectos importantes para caracterização histológica de Carcinomas de Células Escamosas. (A) pérola de queratina; (B) disqueratose e queratinização rudimentar; (C) invasão para tecidos adjacentes em padrão de ninhos; (D) número de mitoses (setas) por campo.



Fonte: Arquivo pessoal.

Diversos autores já analisaram o valor prognóstico de outros parâmetros, tais como a graduação histológica, a eosinofilia tecidual associada a tumores (ETAT), a desmoplasia e AgNORs. A graduação histológica tem sido estabelecida como um critério útil para o prognóstico em CCEs cutâneos em humanos (GUIM, 2010), entretanto em cães e gatos, não apresenta valor prognóstico significativo (Lascelles et al., 2000; Théon et al, 1995).

A eosinofilia tecidual associada a tumores (ETAT) tem sido observada em uma ampla variedade de tumores, tanto em humanos como em animais (Guim, 2010). A ETAT desempenha papel importante de apoio as células T citotóxicas, possibilitando uma maior inibição do crescimento tumoral, por meio da degranulação (Minton, 2015). Em estudos feitos com ratos que possuíam eosinofilia tecidual abundante na lesão e eosinofilia periférica no sangue, foi visto que existe uma diminuição substancial na tumorigenicidade e progressão do tumor (Davis & Rothenberg, 2014). Na literatura atualmente disponível, não há relatos da ETAT como ferramenta prognóstica em CCEs cutâneos em cães (Guim, 2010).

A desmoplasia corresponde à proliferação de tecido conjuntivo associado às células epiteliais neoplásicas invasoras (Kusewitt & Rush, 2009). Nos CCEs bem diferenciados de cães e gatos a desmoplasia é de moderada a abundante, enquanto nos CCEs pouco diferenciados e mais invasivos, a produção de colágeno estromal é menos intensa (Gross et al., 2005), entretanto os efeitos exercidos sobre o crescimento tumoral são ainda desconhecidos (Guim, 2010) e consequentemente o valor prognóstico também é.

Nas células em proliferação, o número das NORs aumenta, tornando possível a relação entre a contagem das NORs e a proliferação celular uma vez que estas estruturas estão relacionadas com o nível de atividade celular e nuclear. (TRERÈ, 2000; WEBSTER et al., 2007). A técnica histoquímica da AgNOR consiste na impregnação pela prata das proteínas associadas às regiões organizadoras nucleolares (NORs) e constitui um recurso para analisar a proliferação celular. Em animais domésticos, a contagem das AgNOR tem sido utilizada como método auxiliar no diagnóstico (Webster et al., 2007). Para os CCEs a contagem das AgNORs/núcleo não representa valor prognóstico significativo (Guim, 2010).

Apesar da graduação histológica caracterizar de forma simples o perfil das células neoplásicas e auxiliar no

direcionamento quanto ao diagnóstico, essa classificação não apresenta valor prognóstico significativo (GUIM, 2010). O sistema de Broders, embora faça a graduação (de 1 a 4) das células neoplásicas, também utiliza do mesmo princípio do grau de diferenciação, não apresentando valor prognóstico considerável (Lourenço et al., 2006). O de Bryne contempla a análise de quatro características histomorfológicas, a aplicação de escores e a graduação de CCEs orais e cutâneos, entretanto, esse sistema está consolidado apenas na medicina humana. O sistema de classificação de Nagamine, apresenta grandes possibilidades de ser implementado na medicina veterinária, já que seu valor prognóstico parece ser mais fidedigno, uma vez que mais de um parâmetro histomorfológico, contudo, há necessidade de ampliação nos estudos, incluindo outras espécies domésticas como os felinos.

4. Conclusão

Com base nesse estudo, fica evidente que a avaliação de um parâmetro isolado não representa valor prognóstico definitivo. Assim sendo, existe a necessidade de um sistema classificação mais preciso com aplicabilidade prognóstica e/ou preditiva na clínica para os Carcinomas de Células Escamosas em cães. Estudos devem ser realizados para determinar quais parâmetros devem ser considerados na construção desse sistema, já que a diferenciação, padrão de queratinização, ETAT, desmoplasia e taxa de proliferação celular (avaliada por AgNOR) tem valor limitado. Por outro lado, o perfil de invasão, índice mitótico, infiltrado histiolinfocitário são mais promissores. Desta forma deve ser realizados estudos que resultem na construção de um sistema de classificação fidedigno e com valor prognóstico, baseado em parâmetros morfológicos para os CCEs cutâneos e orais.

Referências

- Bastos, R. S. C. et al. (2017). Estudo retrospectivo de neoplasias cutâneas em cães da região metropolitana de Fortaleza. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, 11 (1), 39–53.
- Biesterfeld, S. et al. (2001) Re-evaluation of prognostic mitotic figure counting in breast cancer: results of a prospective clinical follow-up study. *Anticancer Research*, 21, 589-594.
- Broders, A. C. (1925). Cancer's Self-Control, *M. J. & Rec.* 121, 133-135.
- Bryne, M. et al. (1992). Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Journal of Pathology*, 166, 375-381.
- Burton, K. A. et al. (2016). Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Review of High-Risk and Metastatic Disease. *American Journal of Clinical Dermatology*, 17, 491–508.
- Carvalho, F. K. de. et al. (2012). Fatores de risco associados à ocorrência de carcinoma de células escamosas em ruminantes e equinos no semiárido da Paraíba. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 32 (9), <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012000900012>.
- Davis, B. P. & Rothenberg, M.E. (2014). Eosinophils and cancer. *Cancer immunology research*. 2 (1), 1-8.
- Devita Jr, V. T. et al. (2005). Cancer: Principles & Practice of Oncology (*Cancer Principles and Practice of Oncology*). 7. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 3120.
- Goldschmidt, M. H. & Goldschmidt, K. H. (2017). Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin. In: Meuten, D.J. *Tumors in Domestic Animals*. 5th Ed. Ames: Iowa State Press, 97-99.
- Gross, T. L. et al. (2005) *Skin Diseases of the Dog and Cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis*. 2th ed. Oxford: Blackwell Science, 560-603.
- Guim, T. N. (2010). Avaliação Da Sobrevida e de Marcadores Histomorfológicos Como Potenciais Fatores Prognósticos Para Carcinoma De Células Escamosas Em Cães E Gatos. Pelotas: UFPEL, 2010. 65. *Dissertação (Mestrado em Veterinária)*, Faculdade de Veterinária, Universidade Federal De Pelotas.
- Kesarkar, K. et al. (2018). Evaluation of Mitotic Figures and Cellular and Nuclear Morphometry of Various Histopathological Grades of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Sultan Qaboos University Medicine Journal*. 18, 149-154.
- Kusewitt, D. F. & Rush, L. J. *Neoplasia e Biologia Tumoral*. Ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2009, 298.
- Lascelles, B. D. X. et al. (2000). Squamous cell carcinoma of the nasal planum in 17 dogs. *Veterinary Record*. 147, 473-476.

- Lima, S. R. et al. (2018). Neoplasmas cutâneos em cães: 656 casos (2007-2014) em Cuiabá, MT. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 38 (7), <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5534>.
- Lourenço, S. Q. C. et al. (2006). Classificações Histopatológicas para o Carcinoma de Células Escamosas da Cavidade Oral: Revisão de Sistemas Propostos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53 (3), 325-333.
- Magalhães, P. L. (2017). Imunomarcagem dos receptores de EGF (EGFR e c-ErbB2) no carcinoma de células escamosas em cães. Goiânia. UFG. 55. *Dissertação (Mestrado em Ciência Animal)* Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás.
- Mauldin, E.A. & Peters-Kennedy, J. Neoplastic and Reactive Diseases of the Skin. In: Jubb, Kennedy and Palmer's. *Pathology of Domestic Animals*. 6th. 3. St Louis, Missouri: Elsevier, 712-714.
- Mestrinho, L. A. et al. (2014). PCNA and grade in 13 canine oral squamous cell carcinomas: association with prognosis. *Veterinary and Comparative Oncology*. John Wiley & Sons Ltd, 1-7.
- Minton, K. (2015). Granulocytes: Eosinophils enable the antitumour T cell response. *Nature Reviews Immunology*, 15 (6), 333-333.
- Murphy, S. (2016). Squamous Cell Carcinoma in Cats. In: Susan E. Little. *August's Consultations in Feline Internal Medicine*, 7 (54), 526-534.
- Nagamine, E. et al. (2017). Invasive Front Grading and Epithelia-Mesenchymal Transition in Canine Oral and Cutaneous Squamous Cell Carcinomas. *Veterinary Pathology*, 54 (5), 783-791.
- Pereira A. S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFSM, 1-119.
- Romansik, E. M. et al. (2007). Mitotic index is predictive for survival for canine cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology*, 44, 335-341.
- Ropponen, K. M. et al. (1997). Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (tils) in colorectal cancer. *Journal of Pathology*, 182, 318-324.
- Samarasinghe V. et al. (2011). Management of high-risk squamous cell carcinoma of the skin. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 11 (5), 763-769.
- Steeg, P. S. (2006). Tumor Metastasis: Mechanistic Insights and Clinical Challenges. *Nature Medicine*, 12 (8), 895-904.
- Théon, A. P. et al. (1995). Prognostic factors associated with radiotherapy of squamous cell carcinoma of the nasal plane in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 206, 991-996.
- Tillmann, M. T. et al. (2017). Pacientes com carcinoma de células escamosas - relação do tratamento com o prognóstico. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45(1), 220.
- Trerè, D. (2000) AgNOR staining and quantification. *Micron*, 31, p.127-131.
- Volante, M. et al. (2004). Prognostic Factors of Clinical Interest in Poorly Differentiated Carcinomas of The Thyroid. *Endocrine Pathology*, 15 (4), 313-317.
- Webster, J. D. et al. (2007). Cellular proliferation in canine cutaneous mast cell tumors: associations with c-kit and its role in prognostication. *Veterinary Pathology*, 44, 298-308.
- Weiss, E. & Frese, K. (1974). Tumours of the Skin. *Bulletin of the World Health Organization—International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*, 50 (1-2), 79-100.