

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 04/04/2026.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
CÂMPUS DE JABOTICABAL**

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA INVASÃO PERINEURAL
COMO FATOR PREDITIVO DE RECIDIVA LOCAL EM
FELINOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
TRATADOS COM ELETROQUIMIOTERAPIA**

**Francielle Fernanda Quirino dos Santos
Médica Veterinária**

2024

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP

CÂMPUS DE JABOTICABAL

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA INVASÃO PERINEURAL
COMO FATOR PREDITIVO DE RECIDIVA LOCAL EM
FELINOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS
TRATADOS COM ELETROQUIMIOTERAPIA**

Francielle Fernanda Quirino dos Santos

Orientador: Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi

Coorientador: Dr. Marcelo Monte Mor Rangel

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Cirurgia Veterinária.

S237a

Santos, Francielle Fernanda Quirino dos

Avaliação retrospectiva da invasão perineural como fator preditivo de recidiva local em felinos com carcinoma de células escamosas tratados com eletroquimioterapia / Francielle Fernanda Quirino dos Santos. -- Jaboticabal, 2024

59 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal

Orientador: Andrigo Barboza de Nardi

1. Neoplasia cutânea. 2. Oncologia. 3. Bainha nervosa. 4. Prognóstico. 5. Gato. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Jaboticabal. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Jaboticabal



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA INVASÃO PERINEURAL COMO FATOR PREDITIVO DE RECIDIVA LOCAL EM FELINOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS TRATADOS COM ELETROQUIMIOTERAPIA

AUTORA: FRANCIELLE FERNANDA QUIRINO DOS SANTOS

ORIENTADOR: ANDRIGO BARBOZA DE NARDI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Cirurgia Veterinária, pela Comissão Examinadora:



Documento assinado digitalmente
ANDRIGO BARBOZA DE NARDI
Data: 09/04/2024 07:27:53-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. ANDRIGO BARBOZA DE NARDI (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
CARLOS EDUARDO FONSECA ALVES
Data: 08/04/2024 19:06:42-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. CARLOS EDUARDO FONSECA ALVES (Participação Virtual)
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal / FMVZ UNESP Botucatu

Profa. Dra. ANNEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS (Participação Virtual)
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária / FCAV UNESP Jaboticabal



Documento assinado digitalmente
ANNEISE CARLA CAMPESI DOS SANTOS
Data: 09/04/2024 07:12:01-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Jaboticabal, 04 de abril de 2024

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

Francielle Fernanda Quirino dos Santos, natural de Contagem, Minas Gerais. Graduada no curso de Medicina Veterinária pela FEAD/ MG em julho de 2007. Pós-Graduada em Clínica Médica e Cirúrgica de Pequenos Animais pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, em 2008. Pós-Graduada em Clínica Médica e Cirúrgica de Felinos, pelo Instituto Qualittas em 2011. Pós-Graduada em Clínica Cirúrgica de Pequenos Animais, pelo Instituto Qualittas em 2015. Pós-Graduada em Oncologia em Pequenos Animais, pelo Instituto Qualittas em 2017. Curso extensivo de Eletroquimioterapia – VET Câncer 2017/2018. Curso extensivo de aperfeiçoamento em Cirurgias Oncológicas e Reconstructivas, Unesp Campus Jaboticabal em 2019. Mestranda do programa de Cirurgia Veterinária, Unesp – Jaboticabal.

“Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim.”

- *Chico Xavier*

Dedico este trabalho aos meus mestres e
aos que tanto acreditaram em mim.

AGRADECIMENTOS

Não caberiam em poucas linhas o agradecimento de uma vida inteira. O curso de mestrado contempla dois anos de uma longa jornada de formação.

Agradeço inicialmente a Deus, por guiar meus passos e me permitir cuidar dos animais, seres tão maravilhosos e um dos meus propósitos de vida.

Agradeço aos meus pais, Celenita Quirino dos Santos e José Osmar Quirino dos Santos (in memoriam), pelo infinito apoio, renúncias e abdicação, para que pudesse me dedicar aos estudos desde minha graduação. Agradeço ao meu marido Marcelo pela ajuda em todo processo do mestrado e em todas as minhas especializações sempre me ajudando, apoiando e incentivando. Agradeço a minha filha Maria Vitória, grande amor da minha vida, que mesmo tão pequena me incentiva a me capacitar e ser cada vez mais uma profissional melhor. Agraço também a minha irmã Danielle e meu afilhado Gustavo por todo carinho e amor comigo sempre.

Agradeço aos meus animais e filhos de coração, que sempre são fontes de alegria para minha vida e da minha família. Amora, Crystal, Zuleika, Aurora, Leleo, Penelope, Britney e Mussun, que possam sempre receber o meu carinho.

A todos os professores que fizeram parte da minha caminhada e que lecionaram no dia a dia, com palavras de orientação e exemplos verdadeiros.

A realização desse projeto de pesquisa só foi possível graças ao imenso apoio de mestres que sempre admirei e que agora me ajudaram e desenvolver este trabalho juntos. Dedico este agradecimento a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a conclusão desta etapa.

Agradeço a todos os pacientes e tutores que colaboraram com paciência, mesmo diante de momentos difíceis que vivenciaram.

Em especial, agradeço ao Prof. Andriago Barboza de Nardi, por abrir as portas deste mestrado, sendo meu orientador. Agradeço pelos vários ensinamentos, pela paciência, confiança e carinho em um momento muito difícil da minha vida e que ele fez total diferença para mim.

Agradeço com carinho ao meu querido Co orientador Marcelo Monte Mór Rangel, que foi fundamental para a realização deste projeto, me ajudando muito, sempre que necessário. Agradeço a disponibilidade e amizade sempre.

Agradeço também a Krishna Oliveira e a toda equipe do Vet Cancer pela disponibilidade e ajuda em todas as dúvidas e dificuldades que tive neste processo.

Agradeço ao Gabriel Carra, a Beatriz (Bia) e a Luciana pela disposição e paciência em me ajudar nas minhas dúvidas sempre com carinho e boa vontade. Agradeço a todos do Hospital veterinário da UNESP que de alguma forma contribuíram para esse projeto.

SUMÁRIO

	Página
CERTIFICADO CEUA	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
CAPÍTULO 1 – Considerações gerais	1
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA	2
2.2. Carcinoma de células escamosas felino	2
.....	3
2.3. Etiologia e fatores de risco.....	3
2.4. Apresentação clínica	5
2.5. Diagnóstico e estadiamento.....	5
2.6. Tratamento.....	6
2.7. Eletroquimioterapia.....	9
2.7.1. Eletropermeabilização	10
2.7.2. Parâmetros elétricos	10
2.7.3. Quimioterápicos e mecanismos de ação da EQT	11
2.7.4. Aplicação da EQT no CCE felino e humano.....	13
2.8. Fatores prognósticos	13
2.9.1 Invasão em bainha perineural	14
3. REFERÊNCIAS	16
CAPÍTULO 2 – Avaliação retrospectiva da invasão perineural como fator preditivo de recidiva local em felinos com carcinoma de células escamosas tratados com eletroquimioterapia	22
INTRODUÇÃO	24
MATERIAL E MÉTODOS	26
Aspectos éticos.....	26
Seleção de animais.....	26

Protocolo de eletroquimioterapia	28
Avaliação histopatológica transoperatória.....	27
Avaliação de resposta.....	29
Avaliação de segurança	29
Análise estatística.....	30
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	41



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de Jaboticabal



CEUA – COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação retrospectiva da invasão perineural como fator preditivo de recidiva local em felinos com carcinoma de células escamosas tratados com eletroquimioterapia"**, protocolo nº 9849/2023, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Andriago Barboza de Nardi, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao Filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, no decreto 6.899, de 15 de junho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado **"Ad referendum"** pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), da FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS, UNESP - CÂMPUS DE JABOTICABAL-SP.

Vigência do Projeto	01/12/2023 a 31/12/2023
Espécie / Linhagem	Felina
Nº de animais	Não especificado
Peso / Idade	Não especificado
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Prontuários clínicos

Jaboticabal, 29 de novembro de 2023.

Profa. Dra. Paola Castro Moraes
Vice-Coordenadora em exercício – CEUA FCAV

Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, s/n CEP 14884-900 - Jaboticabal - SP - Brasil
Tel. 16 3209-7100 - www.fcav.unesp.br

AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DA INVASÃO PERINEURAL COMO FATOR PREDITIVO DE RECIDIVA LOCAL EM FELINOS COM CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS TRATADOS COM ELETROQUIMIOTERAPIA

RESUMO - O carcinoma de células escamosas (CCE) é considerado uma neoplasia maligna que compreende cerca de 15-25% de todos os tumores cutâneos e de 70-80% de todos os tumores orais em felinos. Assim como em humanos, o CCE felino é caracterizado por um comportamento altamente invasivo localmente, entretanto, apresenta baixas taxas metastáticas. Diante disso, o tratamento local efetivo pode ser considerado curativo para a maioria dos pacientes, incluindo principalmente a cirurgia, a eletroquimioterapia (EQT), a criocirurgia ou a combinação destes. Ainda assim, essa doença pode se manifestar de forma mais agressiva em uma parcela dos pacientes, culminando em maiores taxas de recidiva, mesmo quando tratados adequadamente. Em humanos, a invasão perineural (IP) já foi descrita como uma importante via de disseminação tumoral, sendo associada ao CCE cutâneo e oral de alto risco, o que confere uma maior agressividade tumoral, culminando em maiores taxas metastáticas e de recidiva, maior resistência a terapias locais e menores tempos de sobrevida. Em contrapartida, a IP em felinos com CCE ainda não foi descrita, assim como seu valor prognóstico. O presente estudo objetivou avaliar a IP em uma população de felinos com CCE tratados com EQT, correlacionando sua presença com a ocorrência de recidiva local e outras variáveis clínicas. Foram selecionados de forma retrospectiva 24 felinos com o diagnóstico histopatológico de CCE atendidos no centro oncológico Vet Câncer (São Paulo, SP, Brasil), durante o período de 2013 a 2021. A instituição da EQT como terapia única, a avaliação histopatológica da IP e a ausência de metástases a distância, foram padronizados como os critérios de inclusão. Dados referentes a presença de IP, resposta inicial a terapia, ocorrência de recidiva e efeitos adversos foram obtidos a partir dos prontuários clínicos. A taxa de resposta completa inicial foi de 96% (23/24). A IP foi identificada em 33% dos gatos (8/24 - grupo IP positivo), enquanto que 67% estavam livres desta invasão (16/24 - grupo IP negativo). Todos os pacientes do grupo IP positivo apresentaram recidiva local, enquanto que apenas 5 pacientes do grupo IP negativo recidivaram. Assim, o índice de recidiva foi significativamente maior nos felinos com IP do que os sem IP ($p=0,03$). Esses resultados são os primeiros acerca da IP em felinos com CCE e servem de premissa para que novos estudos sejam realizados, principalmente a fim de correlacionar a presença de IP com dados de sobrevivência e melhor definição de seu valor prognóstico.

Palavras-chave: Neoplasia cutânea; Oncologia; Bainha nervosa; Prognóstico; Gato.

RETROSPECTIVE EVALUATION OF PERINEURAL INVASION AS A PREDICTIVE FACTOR OF LOCAL RECURRENCE IN CATS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA TREATED WITH ELECTROCHEMOTHERAPY

ABSTRACT – Squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant neoplasia, which represents, approximately, 15-25% of all feline cutaneous tumors and 70-80% of all feline oral tumors. As in humans, feline SCC is characterized to be highly invasive locally, however, its metastatic rate is low. In front of this, an effective local treatment can be considered curative for the majority of the patients, and includes surgery, electrochemotherapy (ECT), cryosurgery, or a combination of them. Still, this neoplasia can be manifested more aggressively in a portion of patients, leading to higher recurrence rates, even if treated properly. In humans, the presence of perineural invasion (IP) has already been described as a relevant tumor dissemination route, being associated to the high-risk CCE and higher tumor aggressiveness, which results in higher metastatic and recurrence rates, resistance to local treatments and short survivals. However, IP has not been described in felines with CCE, as well as its prognostic value. This study aimed to evaluate the IP occurrence in a feline population with CCE treated with ECT, correlating its presence with the occurrence of local recurrence and other clinical variables. Twenty-four cats, with histopathological diagnosis of SCC, were retrospectively selected from the clinical records of the oncological center Vet Cancer (São Paulo, SP, Brazil), between 2013 and 2021. ECT as sole therapy, histopathological evaluation of IP, and absence of distant metastatic disease were the inclusion criteria. Data regarding to IP presence, initial response to therapy, local recurrence and adverse events were collected from the clinical records. Complete response rate was 96% (23/24). IP was identified in 33% of the cats (8/24 – IP-positive group), while 67% were free of this invasion (16/24 – IP-negative group). All the IP-positive patients developed local recurrence, while only 5 patients IP-negative recurred. Thus, the recurrence was significantly higher in cats IP-positive than those IP-negative ($p=0,03$). The data obtained are the first regarding IP occurrence in cats with SCC and paves the road for new studies to be developed, mainly to correlate the IP with survival data and better definition of its prognostic value.

Keywords: Cutaneous neoplasia; Oncology; Nervous sheath; Prognosis; Cat.

LISTA DE FIGURAS

Página

- Figura 1.** Representação esquemática do processo de invasão perineural. Diferentes moléculas (neurotrofinas) são liberadas pelas células tumorais e nervosas no microambiente tumoral, promovendo a migração de células tumorais em direção aos nervos e sua consequente invasão. NGF, fator de crescimento nervoso; GDNF, fator neurotrópico derivado da linhagem glial; NCAM, molécula de adesão celular neuronal; MMP, metaloproteinases de matriz (Adaptado de Zhang et al. 2018). ...15
- Figura 2.** Fotomicrografia histológica de paciente felino com CCE (IP positivo), apresentando células tumorais totalmente ao redor do nervo e em seu interior (H&E).28
- Figura 3.** Distribuição do número de sessões (A), ocorrência de recidiva (B) e escore de toxicidade (TOX) (C) entre os grupos com e sem IP. O teste de Wilcoxon foi utilizado para comparar o escore TOX ($p = 0.21$) e a ocorrência de recidiva ($p = 0.03$) entre os grupos.33
- Figura 4.** Diferença significativa entre os grupos utilizando a Análise de Componente Principal (ACP). As variáveis consideradas foram a presença de IP e a taxa de recidiva.33

LISTA DE TABELAS

Página

Tabela 1. Dados clínicos e de tratamento nos 24 felinos com CCE incluídos no estudo 31

Tabela 2. Distribuição das lesões tumorais de acordo com a localização entre os grupos com e sem invasão perineural 34

Tabela 3. Classificação do escore de toxicidade (TOX) de acordo com a presença de IP 35

CAPÍTULO 1 – Considerações gerais

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma de células escamosas (CCE) é uma neoplasia originada a partir da transformação maligna do epitélio escamoso, localizado principalmente na pele, cavidade oral e esôfago (Murphy, 2013). O CCE cutâneo é considerado uma das três neoplasias cutâneas mais frequentes em felinos, com incidência de aproximadamente 15% de todos os tumores cutâneos nesta espécie. Além disso, o CCE de cavidade oral representa 70-80% de todas as neoplasias orais malignas em felinos (Hauck; Oblak, 2020).

A etiologia do CCE cutâneo está fortemente associada a exposição a radiação ultravioleta (UV), e devido a isto, felinos de pelagem branca e esparsa com histórico de exposição solar, estão sob maior risco de desenvolvimento dessa neoplasia. Essa neoplasia surge de forma mais frequente em regiões da cabeça dos felinos, especialmente em áreas glabras de gatos de pelagem clara, incluindo o plano nasal, orelhas, têmporas, pálpebras (Thomson, 2007; Murphy, 2013; Hauck; Oblack, 2020). Por sua vez, o CCE oral ainda não possui fatores etiológicos bem estabelecidos, porém, correlaciona-se seu surgimento com o uso de certos anti-pulgas, alimentos enlatados e fumaça de cigarro (Bilgic et al., 2015; Sequeira et al., 2022).

A cirurgia é considerada o tratamento de primeira linha no CCE felino, oferecendo maiores chances de cura local, no entanto, sua abordagem enfrenta alguns desafios, como a localização complexa das lesões, dificultando a obtenção de margens completas, e os defeitos cosméticos que podem ser gerados. Diante disso, terapias adjuvantes mais conservadoras podem ser utilizadas em associação a cirurgia ou como terapia única (Hauck; Oblack, 2020).

Nos últimos anos, a eletroquimioterapia (EQT) surgiu como uma terapia local seletiva, que proporciona o tratamento do tecido tumoral, ao passo que preserva as estruturas anatômicas saudáveis. A EQT tem mostrado alta eficácia no controle do CCE felino, com respostas objetivas que chegam a 97%, sendo hoje considerada também,

uma terapia de primeira linha para os felinos acometidos, principalmente em lesões menores e menos invasivas (Tozon et al., 2014; Spugnini et al., 2009; Simčič et al., 2021; Ribeiro et al., 2023).

Apesar do tratamento local proporcionar grande chance de cura nesses pacientes, principalmente para lesões de estadiamento mais precoce, uma parcela de felinos manifesta a doença na sua forma mais agressiva, com altas taxas de recidiva local, mesmo após o tratamento adequado. Da mesma forma ocorre com pacientes humanos com CCE, no entanto, já existem fatores prognósticos bem estabelecidos que classificam esses pacientes como de “alto risco”, permitindo uma abordagem individualizada para tais (Schmuls et al., 2013).

Dentre esses fatores prognóstico, a presença da invasão perineural (IP) ganha destaque, sendo considerada um dos fatores de malignidade mais importantes e estudados em humanos com CCE, sendo a sua presença associada a maiores taxas de recidiva e menores sobrevidas (McCord et al., 2000; Clayman et al., 2005; Carter et al., 2013; Haug et al., 2020).

Em contrapartida, a investigação de fatores prognósticos em felinos com CCE ainda é muito escassa na medicina veterinária, não existindo, até o momento, estudos que avaliem a IP nesses pacientes. Diante disso, hipotetizou-se que, assim como em humanos, felinos com CCE podem também apresentar a IP, e sua presença pode estar relacionada a maiores taxas de recidiva e, potencialmente, ser reconhecida como um fator prognóstico negativo.

Sendo assim, o objetivo deste estudo é avaliar retrospectivamente a ocorrência da IP em felinos com CCE e correlacionar com a ocorrência de recidiva local e de outras variáveis clínicas.

CONCLUSÃO

Este estudo é pioneiro na avaliação da IP em felinos com CCE. Os resultados preliminares obtidos sugerem a IP como possível fator preditivo de recidiva local em felinos com CCE, destacando o seu papel como um possível marcador prognóstico nessa espécie, assim como já confirmado em seres humanos. Em conjunto com tais resultados, esse estudo também descreve a avaliação histopatológica da IP, sendo de grande valia para os patologistas e clínicos.

Por fim, estes resultados servem de premissa para que novos estudos sejam conduzidos de forma prospectiva, com maior tamanho amostral e considerando diferentes dados de sobrevivência, determinando de forma mais assertiva o valor prognóstico da IP em felinos com CCE.

REFERÊNCIAS

Berlato D, Murphy S, Laberke S, Verganti S (2018) Response, disease-free interval and overall survival of cats with nasal planum squamous cell carcinoma treated with a fractionated vs a single-dose protocol of strontium plesiotherapy. **Journal of Feline Medicine and Surgery** 21:306-313.

Bertino G, Sersa G, De Terlizzi F, Occhini A, Plaschke CC, Groselj A, Langdon C, Grau JJ, McCaul JA, Heuveling D, Cemazar M (2016) European Research on Electrochemotherapy in Head and Neck Cancer (EURECA) project: Results of the treatment of skin cancer. **European Journal of Cancer**. 63:41-52.

Bilgic, O., Duda, L., Sánchez, MD., & Lewis, JR. (2015). Feline oral squamous cell carcinoma: clinical manifestations and literature review. **Journal of veterinary dentistry**, 32:30-40.

Binmadi, NO, & Basile, JR (2011) Perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: a discussion of significance and review of the literature. **Oral oncology**, 47:1005-1010.

Carter JB, Johnson MM, Chua TL, Karia PS, Schmults CD (2013) Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study. **JAMA dermatology**. 149:35-42.

Clayman GL, Lee JJ, Holsinger FC, Zhou X, Duvic M, El-Naggar AK, Prieto VG, Altamirano E, Tucker SL, Strom SS, Kripke ML (2005) Mortality risk from squamous cell skin cancer. **Journal of Clinical Oncology**, 23:759-65.

Hauck ML, Oblack ML (2020) Tumors of the Skin and Subcutaneous Tissues In: Withrow SJ, Vail DM Withrow and MacEwen's **Small Animal Clinical Oncology**, 6 ed. St Louis: Elsevier–Saunders, pp. 572–582.

Haug, K, Breuninger, H, Metzler, G, Eigentler, T, Eichner, M, Haefner, HM, & Schnabl, SM. (2020). Prognostic impact of perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma: results of a prospective study of 1,399 tumors. **Journal of Investigative Dermatology**, 140:1968-1975.

Karia, PS, Morgan, FC, Ruiz, ES, & Schmults, CD (2017) Clinical and incidental perineural invasion of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis of outcomes data. **JAMA dermatology**, 153:781-788.

Lana SE. et al. (1997) Feline cutaneous squamous cell carcinoma of the nasal planum and the pinnae: 61 cases. **Journal of the American Animal Hospital Association**, 33:329-332.

Lowe R, Gavazza A, Impellizeri JA, Soden DM, Lubas G. The treatment of canine mast cell tumours with electrochemotherapy with or without surgical excision. *Vet Comp Oncol.* (2017) 15(3):775-784.

McCord MW, Mendenhall WM, Parsons JT, Amdur RJ, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR (2000) Skin cancer of the head and neck with clinical perineural invasion. **International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics**. 47:89-93.

Mir LM. Bases and rationale of the electrochemotherapy (2006) **European Journal of Cancer Supplements**, 4:38-44.

Misztal, C. I. et al. (2021). Molecular and cellular mechanisms of perineural invasion in oral squamous cell carcinoma: potential targets for therapeutic intervention. **Cancers**, 13:6011.

Moretto, AJG & Correa, FG (2013) Radioterapia para carcinomas em animais domésticos. **Rev Cientif Eletronica Med Vet** 20:1-16.

Mukaratirwa, S, Van der Linde-Sipman, JS & Gruys, E (2001) Feline nasal and paranasal sinus tumours: clinicopathological study, histomorphological description and diagnostic immunohistochemistry of 123 cases. **Journal of feline medicine and surgery**, 3:235-245.

Murphy S. (2013) Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat: current understanding and treatment approaches. **Journal of feline medicine and surgery**. 15:401-7.

Owen LN. "Clinical stages of canine / feline tumors of the oral cavity" In: *TNM Classification of Tumors in Domestic Animals*. Vol 23. 1st ed. Geneva: World Health Organization (1980).

Prado, LOC et al. (2017). Evaluation of the cryosurgery for treatment of squamous cell carcinoma in cats. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, 69:877-882.

Rahima, B, Shingaki, S, Nagata, M, & Saito, C (2004) Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, 97:423-431.

Schmults, CD, Karia, PS, Carter, JB, Han, J., & Qureshi, AA (2013) Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study. **JAMA dermatology**, 149:541-547.

Shen, WR, Wang, YP, Chang, JYF, Yu, SY, Chen, HM, & Chiang, CP (2014) Perineural invasion and expression of nerve growth factor can predict the progression and prognosis of oral tongue squamous cell carcinoma. **Journal of oral pathology & medicine**, 43:258-264.

Simčič, P. et al. (2021) A retrospective multicentric study of electrochemotherapy in the treatment of feline nasal planum squamous cell carcinoma. **Veterinary Sciences**, 8:53.

Thomson, M (2007). Squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats and dogs. **Clin. Techn. Small Anim. Pract.** 22:42-45.

Tozon N, Tratar UL, Znidar K, Sersa G, Teissie J, Cemazar M (2016) Operating procedures of the electrochemotherapy for treatment of tumor in dogs and cats. **Journal of Visualized Experiments: JoVE** 116.

Tozon, N, Pavlin, D, Sersa, G, Dolinsek, T, & Cemazar, M (2014). Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. **Journal of feline medicine and surgery**, 16:291-299.