



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo de Fin de Grado en Veterinaria

El carcinoma de células escamosas felino: la electroquimioterapia y otros tratamientos
novedosos

Feline squamous cell carcinoma: electrochemotherapy and other novel treatments.

Autor/es

Aina María Rosselló Matamalas

Director/es

D^a María Carmen Aceña Fabián

Facultad de Veterinaria

2017

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen-Abstract	Pág. 2
2. Introducción	Pág. 2
3. Justificación y objetivos	Pág. 4
4. Metodología	Pág. 4
5. Resultados y discusión	Pág. 4
5.1. Comportamiento	Pág. 4
5.2. Factores de riesgo	Pág. 5
5.3. Diagnóstico	Pág. 6
5.4. Tratamiento	Pág. 8
5.4.1 Cirugía	Pág. 9
5.4.2 Crioterapia	Pág. 10
5.4.3 Radioterapia	Pág. 11
5.4.4 Terapia fotodinámica	Pág. 12
5.4.5 Quimioterapia	Pág. 13
5.4.6 Electroquimioterapia	Pág. 13
5.4.7 Otros tratamientos alternativos	Pág. 20
5.5. Casos clínicos	Pág. 23
5.6. Pronóstico	Pág. 25
6. Conclusiones	Pág. 26
7. Valoración personal	Pág. 27
8. Agradecimientos	Pág. 27
9. Bibliografía	Pág. 28
10. Anexos	Pág. 33

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

• Figura 1: Pioderma superficial previa al tratamiento	Pág. 23
• Figuras 2 y 3: Evolución de la lesión de Duffy	Pág. 24
• Figura 4: Lesión inicial de Estel	Pág. 24
• Figura 5: Lesión costrosa que reemerge	Pág. 24
• Figura 6 y 7: Procedimiento quirúrgico de la resección del plano nasal	Pág. 24
• Tabla 1: Diagnóstico diferencial para los diferentes tipos de CCE	Pág. 33
• Tabla 2: Ventajas e inconvenientes del uso de la crioterapia en felinos	Pág. 34
• Tabla 3: Ventajas e inconvenientes del uso de la radioterapia en felinos	Pág. 34
• Tabla 4: Ventajas e inconvenientes del uso de la fototerapia en felinos	Pág. 34
• Tabla 5: Ventajas e inconvenientes del uso de la electroquimioterapia en felinos	Pág. 35
• Tabla 6: Estadiaje para el CCE	Pág. 35

1. RESUMEN

El cáncer es una de las patologías con mayor interés en la medicina veterinaria en nuestra época. Por este motivo, el presente trabajo pretende ofrecer una visión global acerca del carcinoma de células escamosas en gatos. El carcinoma de células escamosas (CCE) es un tipo de neoplasia dérmica maligna cuya incidencia es mayor en gatos geriátricos de capa clara y con zonas despigmentadas. Por su carácter maligno, aparece relativamente rápido en la dermis de los felinos y está asociado a una serie de factores predisponentes tales como la exposición prolongada a la radiación solar y al humo del tabaco, entre otros. El principal objetivo de este proyecto es realizar una revisión bibliográfica global de la neoplasia, incluyendo datos acerca de la etiopatogenia, clasificación y predisposición y de los diferentes tipos de tratamientos médicos y quirúrgicos y sus correspondientes pronósticos. Además se presenta un enfoque detallado de la electroquimioterapia, una de las terapias más innovadoras para esta patología, junto a un caso real. Por último, se valora la eficacia de los diferentes tratamientos instaurados en pacientes reales mediante una revisión general de una pequeña selección de casos clínicos.

ABSTRACT

Nowadays, cancer is a pathology with an increasing interest in the veterinary medicine field. Thus, the following paper seeks to offer an overview of the feline squamous cell carcinoma. Squamous cell carcinoma (SCC) is a malign dermal neoplasm which has a major incidence in older pale skinned cats and in its body dispegmented areas. For its malignant behaviour, it appears relatively fast in the feline dermis and it is linked to some predisponent factors such as the long-term sunlight radiation and the tobacco smoke. The main objective of this study is to make a bibliographical review about this type of neoplasm, including ethiopatogenia, classification, predisposition and different medical and surgical treatments along with its prognosis information. It is also presented a detailed explanation on electrochemotherapy, one of the newest therapy methods for this pathology, together with a real case. At last, it is examined and compared the efficacy of a range of treatments used on real patients through the study and following analysis of a few clinical cases.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas es un tipo de neoplasia cutánea maligna que se desarrolla frecuentemente en gatos y en perros. Esta neoplasia es el tumor de piel más común de los gatos

(suponiendo un 50% de los diagnósticos cutáneos seguida de los fibrosarcomas) mientras que es el segundo más común en perros, suponiendo un 20% de los tumores diagnosticados.⁵⁴

Los CCE consisten en proliferaciones irregulares de células epidérmicas, que presentan atipia, mitosis, masas densas de queratina (perlas córneas) e invasión de la dermis. Las lesiones iniciales suelen ser pequeñas y discretas pero pueden ir evolucionando rápidamente desde formas preneoplásicas leves (eritema o queratosis actínica) hasta llegar a ser un carcinoma in situ, que puede ulcerarse o no. A partir de allí el grado de malignidad puede culminar evolucionando a la forma más agresiva: el CCE invasivo, con ulceración profunda y destrucción de tejido o de hueso subyacente. En las mucosas se presenta más frecuentemente como masas productivas, de superficie ulcerada y sangrante.^{1, 4, 5, 53.}

Según la forma de presentación se describen tres tipos de tumores de células escamosas:

- **La forma oral:** crece en las inmediaciones o dentro de la boca. Suele ser la forma más maligna y supone alrededor de un 65% del total de los tumores diagnosticados.^{1,2,53.}
- **La forma cutánea:** la localización suele estar en la cara (zonas sin pelo de las orejas, plano nasal, párpados....) o en las patas y suele deberse a la exposición prolongada a la radiación solar.²
 - *En el plano nasal:* en forma de lesión ulcerativa progresiva
 - *En el pabellón auditivo*
 - *En los dedos:* se origina a partir del epitelio germinal de la uña. Induce a cambios osteolíticos en el hueso subyacente y deformaciones del dedo con caída o distorsión de la uña.
- **Bowen disease o carcinoma tipo enfermedad de Bowen:** es un tipo de CCE multicéntrico que progresa lentamente. Se ve predominantemente en hembras de razas mixtas y de edad media a avanzada (promedio 12 años). Se sospecha que, a diferencia de las formas anteriores, este tipo de tumor no está relacionado con la luz solar si no con la presencia de virus felinos ya que las lesiones se desarrollan en regiones de piel pigmentadas y con pelo.³ Aparece en gatos de todas las capas y se caracteriza por sus múltiples lesiones alopécicas que se desarrollan en el tronco, las extremidades, el cuello, los hombros, la parte distal de los miembros y los dedos, la piel del abdomen ventral y la cabeza con un aspecto de arañazo que no se cura a lo largo del tiempo. Se trata de masas de unos 0'5 y 4 centímetros, elevadas, costrosas, fácilmente depilables o alopécicas que pueden presentar pigmentación oscura y tener la superficie ulcerada⁴. Aproximadamente 30% de los casos presentan lesiones múltiples aunque también se han observado tumores de presentación solitaria.⁵

Histológicamente, la forma benigna de neoplasia no invade la base de la membrana basal epidérmica pero en algunos casos, puede progresar hasta la forma invasiva.^{5,6,53}

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Actualmente, el cáncer es una patología con una incidencia alta tanto en humanos como en veterinaria. La necesidad de elaborar este trabajo surgió a partir unas prácticas realizadas en verano del 2015 en las que se presentó un paciente con la forma oral del tumor al que se le pretendía dar un enfoque terapéutico diferente a los que, siendo estudiante, he podido conocer: el tratamiento con la electroquimioterapia. Al ser un tipo de tratamiento infrecuente, decidí investigar acerca de su mecanismo de actuación, sobre la patología y su aplicación en ella. De esta forma, los objetivos de esta revisión bibliográfica son:

- Conocer en profundidad la naturaleza, la clasificación y el comportamiento y pronóstico del CCE según su forma de presentación.
- Evaluar los diferentes tipos de tratamientos, con las indicaciones para cada uno de ellos.
- Estudiar la respuesta de varios gatos a distintas pautas terapéuticas ilustrándolas con casos reales.

4. METODOLOGÍA

Para realizar esta revisión bibliográfica se ha recurrido, en su mayor parte, a consultas por Internet, utilizando redes científicas como la “Research Gate” o buscando artículos en bases de datos científicas como “Pubmed” y “Alcorze”. Además de utilizar numerosos libros de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria y aquellos libros en formato PDF cedidos por la directora de este trabajo, M^a Carmen Aceña. Una gran parte de los artículos citados en la bibliografía se encuentran en revistas de divulgación científica veterinaria tales como “Journal of Feline Medicine and Surgery” o “Gemfe”. El resto de artículos proceden de bibliotecas online tales como “Wilow online library” o “Sage Journals”. Además cabe destacar, la aportación tanto literaria como de los casos clínicos posteriormente descritos de la clínica “Món veterinari” de Manacor y del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. COMPORTAMIENTO

Independientemente de cuál sea su localización, el CCE es una neoplasia maligna localmente invasiva con tendencia a metastatizar en los linfonodos y el tejido pulmonar.⁶

5.2. FACTORES DE RIESGO:

Principalmente, son una serie de factores ambientales los que adquieren importancia en la evaluación del riesgo de padecer este tipo de tumor ⁷. Sin embargo, no hay que olvidar que la *edad* es un factor determinante, ya que la media de edad de los animales afectados es de 12'5 años. Sin embargo no se ha establecido una correlación directa entre el sexo y la raza.^{6,8,7,11}

Como en todas las neoplasias, tanto la *exposición a ciertos componentes del humo* como las *mutaciones directas* en el *gen53* pueden jugar un papel importante en el desarrollo de CCE. De este modo, se está estudiando el riesgo que puede tener sobre la salud de los gatos a largo plazo el hecho de vivir en una casa de fumadores. Una hipótesis sugiere que la inhalación y la ingestión de componentes carcinogénicos procedentes del humo durante el acicalamiento de los gatos podrían predisponer al desarrollo de la forma oral de este tipo de tumor.⁸

También se ha analizado el *papel de la alimentación* y se ha observado que la probabilidad de padecer esta patología es mayor en gatos que consumen diariamente comida enlatada que en aquellos que comen pienso seco. Del mismo modo, se ha descrito que la incidencia de desarrollarlo es cinco veces mayor en gatos que consumen atún en lata que en aquellos que lo consumen en otras formas de presentación. Este hecho podría deberse a las diferencias nutricionales de ambos tipos de comida. Sin embargo, una teoría plantea la posibilidad de que la comida seca, al llevar menos tartar y ser más consistente, no se queda tan retenida entre los dientes como la comida húmeda y contribuye a una mejor higiene bucal.^{6,7,8.}

Otras investigaciones acerca de CCE orales en gatos ⁶, demuestran que el hecho de llevar *collar antimosquitos* es un factor de riesgo para su desarrollo. Se cree que la proximidad del collar a la cavidad bucal y la liberación continua de sustancias carcinogénicas podría llegar a estimular el crecimiento tumoral. Sin embargo, también se piensa que el uso periódico de champús repelentes de mosquitos, de pulgas o cualquier tipo de champú en general podría reducir hasta en un 90% la probabilidad de padecer la enfermedad. Este hecho se asocia a que, al frotar y aplicar el producto sobre la piel del gato va decreciendo la cantidad de contaminantes químicos presentes en ella. De este modo, el riesgo de ingestión durante el acicalamiento se reduce significativamente ya que estos compuestos solo están en el cuerpo del animal en un momento puntual.^{6, 9, 10}

En algunas ocasiones se han descrito diferencias en la propensión de desarrollar carcinomas según el *modo de vida del animal*. En las zonas urbanas e industriales se ha detectado una mayor incidencia de

carcinomas tipo tonsilar pero debido a la gran variedad de carcinógenos que están en el medio es difícil discernir cual de ellos es el causante de la neoplasia.^{6, 8, 9,11}

También se ha demostrado que existe una fuerte relación entre las *horas de exposición al sol* y la tendencia a desarrollar tumores cutáneos. Este riesgo es significativamente mayor en los animales de piel clara o con áreas despigmentadas⁸. Se descubrió que los gatos blancos que estaban expuestos crónicamente a la luz del sol, solían acabar desarrollando CCE en la zona del plano nasal y en la cara. Probablemente la parte del espectro que induce directa o indirectamente el desarrollo de los tumores es la radiación ultravioleta B (de 280-320 nm)¹¹, causando mutaciones genéticas o alterando el sistema inmunológico del animal. Las radiaciones solares no ionizantes ultravioletas (UVB) son las más intensas y penetrantes por su incidencia perpendicular hacia la tierra, sobretodo durante los meses del verano y entre las diez y las cuatro de la tarde, por lo que deberán intentar evitarse.⁶

Una de las maneras de llegar a desarrollar este tipo de neoplasia es a través de las *inflamaciones crónicas*, que pueden dar lugar a modificaciones genéticas en la estructura de las células escamosas. De este modo, se ha observado que la dermatitis actínica crónica en áreas despigmentadas por incidencia prolongada a los rayos ultravioletas podría considerarse un estado de precáncer ya que si la exposición al sol continúa, la dermatitis culmina en un CCE¹. Además, algunos tipos de *tumores cutáneos benignos* como son los papilomas pueden llegar a malignizar ya que se han detectado *secuencias de ADN de papilomavirus* en el CCE oral felino.^{6,7,11}

5.3. DIAGNÓSTICO

Los CCE suelen presentarse en forma de masas firmes y nodulares, que pueden ser proliferativas o erosivas y pueden llegar a extenderse profundamente en la dermis¹². Se caracterizan por presentarse como nódulos únicos, pequeños y de bordes irregulares. En ciertas ocasiones, la piel de alrededor del tumor suele estar rosada y puede estar ligeramente alopecica y ulcerada. El diagnóstico clínico se basa en una primera aproximación mediante una exploración de la lesión, cuya forma de presentación puede variar ligeramente con la zona. De este modo, se sabe que si el CCE se localiza en el **plano nasal** y **pabellones auriculares**, suele ser en forma de lesiones costrosas, ulceradas o masas (pudiendo haber exudación o sangrado). En cuanto a los CCE en el **canal auditivo externo**, pueden manifestarse como una masa acompañada de otra sintomatología nerviosa y auricular como puede ser la secreción ótica, prurito, mal olor, parálisis del nervio facial, marcha en círculos o inclinación de la cabeza. La ubicación **digital** en gatos, es menos frecuente y suele ser consecuente con una metástasis de un tumor pulmonar subyacente, pudiendo llegar a dar lugar a claudicaciones del tercio afectado si la masa evoluciona con rapidez.^{5, 11,12,13}

En un principio, la forma epitelial del tumor puede parecer una lesión benigna, un pequeño arañazo que puede llegar a descamarse o cicatrizar. Sin embargo a lo largo del tiempo reaparece en forma de recaídas que pueden llegar a extenderse a los linfonodos metastatizando a otras regiones corporales.

11,12,13

Los signos clínicos de la **forma oral**, suelen ser bastante diferentes a los de las formas dérmicas y el motivo de la consulta puede ser muy variado: dificultad para comer, halitosis, secreción sanguinolenta, manoseo bucal, masa bucal o facial, pérdida de piezas dentarias, etc. La mayoría de los pacientes requieren de un examen detallado de la cavidad oral bajo sedación profunda o anestesia ⁵. En los primeros estadios las lesiones orales suelen ser pequeñas redondas, elevadas, con apariencia de masa carnosa o como un área ulcerada con poca o sin proliferación tumoral ¹⁴. Los hallazgos de este examen son muy variados: en el *CCE gingival* suele evidenciarse un tumor maxilar o mandibular con encías normales o ulceradas con lesiones crateriformes, tumefacción ósea y osteolisis en los estadios avanzados; en el *CCE tonsilar* se observa una linfadenopatía mandibular con las tonsilas unilateralmente agrandadas y en el caso del *CCE sublingual* se distingue una masa irregular por debajo de la lengua que puede llegar a invadir su musculatura induciendo a una desmoplasia. De este modo, los movimientos linguales se ven notablemente reducidos por el aumento de grosor de la lengua. A medida que el tumor lingual crece, puede que este órgano protruya fuera de la boca, se lesione con los dientes adyacentes y se produzca disfagia y una incapacidad para cerrar la boca. Cabe destacar que en los primeros estadios puede haber ulceración de la zona gingival y, si el tumor se extiende, pérdida dental. ^{5,14}.

Teniendo en cuenta la situación y la descripción morfológica de la lesión, cabe realizar un diagnóstico diferencial de cada una de las formas clínicas. En una tabla incluida en el *Anexo 1* se ilustran, de manera resumida, los posibles diferenciales para cada tipo de carcinoma.

Tras el análisis de posibles causas es esencial realizar un *hemograma completo*, un *panel bioquímico* y un *urianálisis* para evidenciar posibles síndromes paraneoplásicos tales como la hipercalcemia (asociada al CCE del canal auditivo). Si la masa es oral, también se recomienda realizar un *test de inmunodeficiencia felina (FIV)* y otro de *leucemia felina (FeLV)*. En el caso de sospecha de metástasis, acostumbra a realizarse una *aspiración de aguja fina de los ganglios linfáticos mandibulares* y una citología y una *radiografía torácica* para valorar su presencia o ausencia, sobretodo en CCE digitales. ¹⁵

Por último, como diagnóstico definitivo, es necesario, en todos los casos realizar una *biopsia incisional* bajo anestesia general. De este modo se pretende discernir la naturaleza y la causa de la patología epitelial u oral. Además, con el paciente anestesiado, se podrá explorar la masa sospechosa

detenidamente. En algunos casos, la aspiración para la citología de la masa primaria también puede llegar a ser diagnóstica.^{5,9,15}

5.4. TRATAMIENTO

Existen múltiples tratamientos para el CCE según la localización y el grado de malignidad del tumor. Las opciones terapéuticas de los gatos con **CCE cutáneo facial** se ven limitadas por el tamaño y la capacidad de invasión del tumor, por lo que el tratamiento temprano es el ideal. Si no se tratan pueden llegar a invadir tejidos sanos resultando en desfiguración facial y pérdida de función.

- *CCE en el plano nasal*: la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección. Suele indicarse en aquellas neoplasias no muy extensas y sin invasión labial ni de la piel adyacente. Para lesiones de tamaño muy pequeño puede utilizarse la terapia radiante, la fotodinámica, la crioterapia y la quimioterapia intralesional o una combinación de ellas.
- Para la *forma auricular* deberá evaluarse la extensión, ya que el CCE auricular puede llegar a invadir los huesos del cráneo de forma agresiva. Si el tumor no ha progresado en profundidad suele recomendarse la ablación del canal auditivo total con osteotomía de la ampolla.
- La *forma digital* suele tener mal pronóstico ya que suele ser una forma metastática del tejido pulmonar. Sin embargo, siempre debe evaluarse con detenimiento la radiografía torácica, porque si no indica ninguna anomalía y solo hay un dedo afectado, la amputación está indicada. La escisión quirúrgica suele ser paliativa.^{1,12,13,15,26.}

En cuanto al **CCE oral** tiene que tenerse en cuenta la localización del tumor, pero en casi todas las ocasiones se optará por una escisión quirúrgica.

- Existen escasas opciones terapéuticas para el *CCE gingival y sublingual*: la alternativa quirúrgica no suele ser posible, mientras que otras terapias como la radiación y la fotodinámica tienen un éxito limitado.
- Para el *CCE tonsilar* se puede utilizar una terapia multimodal como tratamiento paliativo. Esta se basa en la combinación de la citorreducción quirúrgica de la masa primaria y de los ganglios linfáticos, seguida de la radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas^{14,15}.

Los CCE tipo enfermedad de Bowen pueden controlarse mediante la *extirpación quirúrgica* del tumor, sin embargo, muchas veces las lesiones tumorales ya se han desarrollado en otras zonas. En un estudio realizado por Gill V. L. *et al* (2008), se trataron doce gatos con *Imiquimod* presentando todos una mejoría de las lesiones. Entre los efectos adversos destacaron una elevación de las enzimas hepáticas, neutropenia, síntomas gastrointestinales y eritema local¹⁷. La *radiación* es útil para la

reducción los tumores de menos de dos milímetros de profundidad. En este tipo de tumores las recidivas tras la cirugía suelen ser extrañas aunque, como en todos las neoplasias, se recomienda una monitorización periódica. Los tiempos de supervivencia suelen ser elevados.^{15,26.}

5.4.1. LA CIRUGÍA

La escisión quirúrgica se considera el tratamiento de elección. La incisión debe ser amplia para lograr márgenes limpios del tumor y se deben incluir cualquier cicatriz o trayecto que se considere potencialmente neoplásico. La elección correcta de los límites de los márgenes de escisión es fundamental para tener éxito en la cirugía. En la mayoría de casos suele tratarse de cirugías radicales y la limitación principal es la estética. El procedimiento quirúrgico varía según la localización del tumor:

- Los **tumores del párpado** pueden eliminarse con relativa facilidad pero el problema está en que en muchas ocasiones, no se consigue conservar su funcionalidad. Para una escisión completa es necesario dejar unos márgenes de 4-5 mm que, en muchos casos, supone quitar el párpado completo. Todo el párpado inferior puede ser sustituido con una plastia rotacional del labio, de este modo, los gatos conservan su funcionalidad. La reconstrucción suele ser buena y es muy infrecuente que se den úlceras o queratitis corneales¹⁸. Sin embargo, el pronóstico es reservado según la profundidad del tumor. Por último, hay que tener en cuenta que en muchas ocasiones se requieren plastias que pueden no ser eficaces debido a la poca cantidad de piel que hay en la cara^{19,26}.
- En los tumores localizados en el **pabellón auditivo** existe la posibilidad de amputar el pabellón entero para asegurar la eliminación completa de las células tumorales. Esta operación resulta en una resección con márgenes limpios con largos tiempos de supervivencia. En este caso, se recomienda dejar 1 cm de margen. Se procede a recortar el cartílago auricular de tal forma que los bordes de la piel se puedan coser escondiendo el borde del cartílago sano, facilitando el proceso de curación. Es frecuente que tengan que eliminarse ambos pabellones²⁰.
- En las **formas nasales** es posible realizar una biopsia escisional si la lesión es pequeña y superficial. Para masas de mayor tamaño se recomienda realizar una *cirugía curativa* por la cual se deja los cornetes nasales cicatrizar con segunda intención. Existe un elevado riesgo de infecciones y patologías respiratorias pero así se evita la metástasis. Otra opción terapéutica es la *resección nasal*. Ésta consiste en una escisión de 360 grados del epitelio y el cartílago del plano nasal mediante una transección turbinada. Esta operación se describe como el mejor tratamiento para los CCE nasales invasivos. Se trata de una cirugía simple, rápida, eficiente y de bajo coste. Además los resultados obtenidos son estéticos, bien aceptados por los propietarios y se mantienen a largo plazo. En cuanto a las complicaciones, puede darse una pérdida del apetito postquirúrgica, por lo

que se recomienda ofrecer comidas aromáticas y estimulantes del apetito. Algunos gatos aumentan sus episodios de ronquidos o tienen epistaxis durante varios días. Sin embargo, el efecto secundario más peligroso es la apertura nasal. En el caso que no se consiga resear por completo los márgenes tumorales con la cirugía, se aconseja un tratamiento adyuvante con *radioterapia* ²¹.

- Para las **formas orales** suelen usarse *maxilectomías o mandibulectomías*, cirugías bastante agresivas. Este tipo de escisiones son complicadas ya que, en ocasiones, la localización del tumor limita el método de proceder, el hueso puede estar afectado, su detección puede ser tardía y el tumor puede encontrarse en un estado avanzado. Además, la anatomía de la cabeza del gato impide resear de una forma exacta los márgenes quirúrgicos necesarios ²². Por ello, estas técnicas no acostumbran a tener mucho éxito ya que conllevan a una imposibilidad para comer adecuadamente durante varias semanas, meses o incluso de por vida. Para intentar solucionar este problema se ha ideado un plan por el que los pacientes pueden ser manejados con sondas de alimentación, sin embargo, la recuperación no suele ser sencilla y se empeora su calidad de vida. Algunos oncólogos solo recomiendan la cirugía en casos donde la neoplasia sea rostral al colmillo y no cruce la línea media y la desaconsejan en los otros casos. Sin embargo, en general, el pronóstico es pobre, ya que la mayoría de los casos presentan lesiones caudales, sublinguales o faríngeas, por lo que la cirugía oral no llega a ser una opción compatible con la calidad de vida deseada ⁵.

5.4.2. LA CRIOTERAPIA

. Esta terapia se basa en utilizar el frío para reducir o frenar el desarrollo y la propagación tumoral. A lo largo del tiempo, se ha ido descubriendo el efecto de diferentes gases criógenos que, al ser aplicados sobre ciertos tejidos neoplásicos pueden llegar a destruirlos. El nitrógeno líquido es el criógeno de elección por su elevada capacidad de penetración del frío y por el mantenimiento de temperaturas con potencial necrosante. Está indicada para gatos con CCE superficiales, pequeños y no invasivos, generalmente en un estadio T₁ o T₂. También se utiliza para tratar tumores a los que, por limitaciones anatómicas, no se le puede aplicar otro tipo de terapia o por preferencias del propietario ¹²

Mecanismo de acción:

El efecto necrótico de esta terapia se basa en la combinación de varios mecanismos que se producen en las células cancerosas al aplicar frío sobre ellas. Tiene lugar un **efecto celular** por el que, al enfriar lentamente una célula se forman cristales extracelularmente. De este modo, se produce un desequilibrio osmótico entre el espacio extracelular y el intracelular, liberando este último

compartimento una gran cantidad de agua e iniciando una deshidratación celular. Esta liberación de agua va asociada a cambios en los fosfolípidos de la membrana celular y de otros elementos celulares, generando un shock químico: se magnifica el proceso catabólico, se modifica el pH y se desnaturalizan los elementos de la bicapa lipídica de la membrana. En el enfriamiento rápido se generan cristales simultáneamente en ambos compartimentos que acaban induciendo la muerte celular. Además tiene un **efecto vascular**: el frío provoca lesiones isquémicas secundarias por agregación intravascular de plaquetas e induce a la formación de microtrombos obstructivos, hipoxia y necrosis tisular. También se generan graves fracturas de las paredes vasculares por pérdida de adherencia a la matriz extracelular. En muchos casos se genera un edema ya que, durante la descongelación, se produce una vasodilatación compensatoria. Hay que tener en cuenta que una falta de riego sanguíneo conducirá directamente a la necrosis de la neoplasia ya que estas masas son muy dependientes de la vascularización. De esta forma la capacidad de destrucción de la tumoración está íntimamente ligada con el contenido en agua de la estructura tisular y con la vascularización de ésta. Los tejidos fibrosos, tendones, ligamentos y fascias son más resistentes que el cutáneo, conjuntivo y muscular. Los huesos planos, tejido óseo tumoral, y tejido cartilaginoso, son bastante sensibles.^{23,24,25,26,52} *[Se incluye una tabla con la valoración del uso de la crioterapia como tratamiento en el Anexo 2]*

5.4.3. LA RADIOTERAPIA

La radioterapia es un tipo de tratamiento que se basa en la alteración de la neoplasia tras incidir sobre ella mediante un haz de protones, electrones o rayos gamma²⁷. Esta terapia está indicada especialmente cuando el tumor no puede incidirse quirúrgicamente, como tratamiento curativo en combinación con otras terapias y como tratamiento paliativo en animales de estadio avanzado.

La radiación puede aplicarse sobre el cuerpo de forma externa o interna (braquiterapia). Esta última consiste en la introducción de fuentes de radiación en el interior del cuerpo o su superficie (mediante una sonda) para exponer el tumor a la radioterapia. De este modo se consigue un efecto antitumoral más localizado²⁸. Se utiliza la braquiterapia para tratar volúmenes tumorales pequeños y en zonas con estructuras complejas adyacentes (ojos, boca, etc.) mientras que la radioterapia externa se utiliza para CCE de un grado avanzado, extensos o en áreas sin contacto directo con estructuras importantes.

El principal objetivo de ambos tipos de radioterapia es inducir la muerte celular del tumor evitando el daño a tejidos sanos. Se aplica en varias sesiones (denominadas fracciones) para conseguir un mejor control de la neoplasia y minimizar los efectos secundarios. Existen muchos protocolos de radioterapia y actualmente se está investigando el efecto de la radioterapia acelerada y la fraccionada frente a las pautas clásicas de tratamiento.²⁹

Mecanismo de acción:

Las radiaciones tienen una gran capacidad para ionizar células y desencadenar una serie de efectos químicos en cascada. Los átomos ionizados son muy reactivos ya que tratan de recuperar su estabilidad química. De este modo, cuando se aplica la radioterapia en las células tumorales, en las moléculas de ADN aparecen una serie de lesiones genéticas y cromosomales. Muchas de estas reacciones solo ocasionan un daño celular subletal, sin embargo, algunas lesiones directas o aquellas generadas por la acumulación de daño subletal pueden conducir a la muerte celular. Hay que tener en cuenta que, mediante la radiación, se destruyen células cancerosas y no cancerosas pero, a pesar de ello, muchas células sanas tienen una elevada capacidad de regeneración tras la terapia^{20, 26, 30, 31, 32}.
[Se incluye una tabla con las ventajas e inconvenientes del uso de la radioterapia en el Anexo 2]

5.4.4. LA TERAPIA FOTODINÁMICA

Esta terapia está indicada para aquellos gatos con CCE inducido por la luz solar que están en un estadio T1 o T2, ya que el tumor puede llegar a controlarse mejor que en aquellos pacientes con un estadio más avanzado de cáncer.

La fototerapia se basa en la introducción en el cuerpo del paciente de un agente fotosensibilizador que, al ser estimulado por luz de una longitud de onda determinada, actúa frente al tumor. Los agentes fotosensibilizadores pueden administrarse por vía oral, intravenosa y subcutánea.

Mecanismo de acción:

La fototerapia se basa en la transformación de la energía solar captada por los agentes fotosensibilizadores en energía química. Estos agentes se activan mediante luz láser con una determinada longitud de onda, de modo que únicamente activará estas moléculas. Se pueden dar dos tipos de reacción:

- Tipo 1: el fotosensibilizador excitado reacciona directamente con ciertos sustratos para producir radicales libres.
- Tipo 2: el fotosensibilizador excitado transfiere energía al oxígeno molecular, transformándolo en un oxígeno singulete, que promoverá la oxidación de las macromoléculas celulares. Clínicamente se consideran las más relevantes.

En ambos tipos de reacciones, se consigue un daño celular inducido por los radicales libres que conduce a la muerte celular. Ésta se produce por el efecto directo de las reacciones anteriormente descritas, pero también por un efecto indirecto de daño vascular e isquemia. De este modo, se induce

la apoptosis y la necrosis celular^{6,11}.

Aplicación en CCE:

En un estudio realizado por Stell *et al.* (2001) se observó una respuesta completa del 85% en tumores tratados tópicamente con la terapia fotodinámica. Sin embargo, siete de los once tumores analizados resurgieron unas 21 semanas tras el tratamiento. La importancia de este estudio radica en que, a pesar de que el efecto de la terapia es menor que el de otros tratamientos, no se dieron efectos adversos ni toxicidad en ningún paciente tratado sistémicamente con el mismo fotosensibilizante. Otro estudio (Buchholz *et al.* (2007)) demostró el control del 75% de pacientes usando, durante un año, un tipo de fotosensibilizador llamado meta-tetra-hidroxipenilcloril. Se observaron leves efectos adversos tales como eritema o edema en el 15 % de los pacientes^{6,11}. [Se incluye una tabla con la valoración del uso de la terapia fotodinámica como tratamiento en el Anexo 2]

5.4.5. LA QUIMIOTERAPIA

Este tipo de tratamiento no suele ser efectivo para controlar el crecimiento tumoral a largo plazo o para tratar metástasis, sin embargo, está indicado como tratamiento paliativo (ya que frena el crecimiento tumoral) y como adyuvante en combinación con la radioterapia o la electroquimioterapia. Algunos fármacos, como el 5'-fluorouracilo y la cistoplastina, no pueden usarse de forma sistémica por su toxicidad, pero se ha demostrado que producen hasta un 64% de respuesta si se administran de forma intralesional.⁴⁵

5.4.6. LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

La electroquimioterapia es una alternativa a la quimioterapia clásica, basada en el efecto que produce un campo eléctrico en la célula. Los pulsos eléctricos conllevan a una reorganización de la membrana plasmática dando lugar a un aumento de la permeabilidad celular. Este efecto se combina con la administración local o sistémica de quimioterápicos de baja permeabilidad a la membrana plasmática. De este modo, se potencia el mecanismo de acción de ambos componentes y se consigue destruir o paliar los efectos malignos de la neoplasia.³⁵

Varios estudios realizados en medicina humana demuestran que la efectividad antitumoral es de alrededor de un 80-85%. En medicina veterinaria, se ha demostrado una eficacia similar para el tratamiento de diferentes tipos de tumores cutáneos y subcutáneos de perros, gatos y caballos. Llegándose a obtener una respuesta a largo plazo en el 80% del total de los casos analizados. En un estudio más concreto, realizado por Natasa Tozon *et al.* (2013) se analizó la efectividad y la seguridad

de la electroquimioterapia en un grupo de once gatos, obteniendo una respuesta positiva en el 87'5% de los casos ³⁶. Sin embargo, cabe destacar que la eficacia del antitumoral depende del tamaño del tumor. Los tumores inferiores a 2 cm suelen más sensibles que los tumores mayores. ³⁷

Los estudios in vitro

El primer grupo científico que utilizó la electropulsación en células de cultivo fue el de Orlowski *et al.* (1988). Su objetivo era aumentar la citotoxicidad de la bleomicina para poder inyectarla en tumores epiteliales. Para ello evaluaron la toxicidad de muchos fármacos en combinación con la electropulsación. De sus experiencias descubrieron que, por sus características, el cisplatino, era ideal para ser incluido en los protocolos de electroquimioterapia. Además se observó que la electropulsación aumentaba la citotoxicidad de la bleomicina hasta varios mil veces y la del cisplatino hasta setenta veces. De esta forma alcanzaron su fin: aumentar la citotoxicidad de un fármaco de baja permeabilidad para potenciar sus características cuando se combinara con otras terapias. Se llegó a la conclusión de que, para que la electroquimioterapia sea eficaz, es esencial que el fármaco utilizado no pueda atravesar la membrana celular por sus propiedades químicas o por un déficit de un mecanismo de transporte transmembrana. Además, se demostró que las células endoteliales son sensibles a la bleomicina y al cisplatino. Este hallazgo permite explicar uno de los mecanismos de acción de la electroquimioterapia: el efecto antivascular. ³⁸

Los estudios in vivo

Además, la bleomicina y la cisplatina fueron estudiados en un protocolo de electroquimioterapia en un número de animales vivos entre ellos en ratas, ratones, hámsters y conejos. Los tumores tratados eran muy diferentes y abarcaban desde sarcomas hasta melanomas. ^{39,40}

Se usaron dosis bajas con el fin de no tener efectos sistémicos que pudieran interferir en los resultados y se obtuvo un 80% de respuesta completa al final del tratamiento. La vía de administración fue la intravenosa para la bleomicina o la intratumoral para ambos fármacos. Se observó que la respuesta frente a la administración intravenosa de cisplatino fue la menos eficaz. El período de tiempo entre las dos fases del tratamiento (inyección del fármaco y la iniciación de los pulsos eléctricos) es muy importante ya que, para conseguir un efecto significativo, en el momento en el que se inicia la electropulsación, tiene que haber cierta cantidad de fármaco en el tumor. Tras la administración intravenosa es necesario esperar unos minutos para conseguir la máxima concentración en la masa tumoral. Este periodo de tiempo se acorta para la inyección intratumoral. ^{39,40,41}

El único efecto adverso que se observó fueron contracciones musculares que coincidían con la aplicación de pulsos eléctricos, pero son totalmente entendibles ya que no se usó anestesia en la mayoría de casos.⁴¹

Mecanismo de acción:

La electroquimioterapia puede considerarse como una técnica de ablación local para tumores de diferentes tipos histológicos. La técnica se basa en la inyección sistémica (por infusión intravenosa) o intralesional directa de ciertos quimioterápicos de baja permeabilidad celular junto con la emisión de pulsos eléctricos sobre la masa tumoral. En condiciones fisiológicas normales, el campo eléctrico en la membrana celular es de aproximadamente 10V/cm (potencial transmembrana). Cuando se aplica un campo eléctrico por encima de este valor umbral, la membrana sufre cambios en su estructura que conllevan un incremento de la conductividad y la permeabilidad celular⁴². De este modo, la electropulsación conlleva un aumento del tamaño de los poros celulares y un incremento de la permeabilidad de la membrana celular que se traduce en una mayor absorción de los fármacos quimioterápicos. Con esta técnica se pretende mejorar la eficacia de la acción de los fármacos citostáticos mediante su acumulación intracelular a partir de un proceso previo, la electroporación de la membrana celular.

El tratamiento completo suele desarrollarse en dos fases:

En una **primera etapa** se introducen los fármacos sistémicamente mediante una infusión intravenosa o inyectándolos directamente en la lesión tumoral⁴¹. Los quimioterápicos más utilizados en esta técnica son la bleomicina y el cisplastino, dos fármacos hidrófilos con baja permeabilidad de la membrana. Debido a su citotoxicidad mejorada en el lugar de aplicación del impulso eléctrico las dosis necesarias para conseguir un buen efecto antitumoral son bajas y, consecuentemente, apenas se observan efectos secundarios sistémicos.³⁷

En una **segunda etapa** se genera la electropulsación en forma de pulsos eléctricos que inciden directamente en las células tumorales. Bajo condiciones controladas, in vitro o en el animal vivo, la membrana celular incrementa su permeabilidad permitiendo que los fármacos quimioterápicos penetren en el interior de la célula.⁴¹

El mecanismo de acción de esta terapia se basa en varios efectos combinados que se producen simultáneamente en las células tumorales:

El principal es el incremento de permeabilidad mediante la **electroporación** de las células tumorales

en las cuales los quimioterápicos no pueden penetrar. De esta forma se consigue que el fármaco penetre en la masa.

En segundo lugar, se ha descrito un **efecto antivascular** por el que la combinación de fármacos y pulsaciones eléctricas conllevan a una disminución del flujo sanguíneo al tumor. De este modo se consiguen dos hechos interesantes: por un lado, el fármaco se queda atrapado en el tejido durante varias horas, por lo que su período de actuación se prolonga y, por otro lado, la terapia produce una destrucción conjunta de las células tumorales y de las células endoteliales de los vasos sanguíneos más pequeños conduciendo a una isquemia y muerte celular. Es decir, el efecto citotóxico de la quimioterapia no solo se limita a las células tumorales si no que también induce daños en las células endoteliales de los vasos angiogénicos que rodean la neoplasia. Debido a esta característica, indirectamente se previene el sangrado del tejido, hecho que adquiere especial relevancia en el caso de los tumores hemorrágicos.

Otro mecanismo para aumentar la eficacia antitumoral de la electroquimioterapia se basa en la **activación del sistema inmune**. La electropulsación induce, de forma indirecta, una respuesta inmune por la excreción de antígeno tumoral en el entorno de la neoplasia ⁴¹. Esta excreción masiva de antígenos tras el tratamiento permite regular la inmunidad sistémica mediante un tratamiento adicional con modificadores de la respuesta biológica como son las interleukinas 2 y 12, el factor estimulador de macrófagos y granulocitos y el factor de necrosis tumoral α 20. ^{37,44}

Protocolo de actuación:

1. Selección de los pacientes

Una vez diagnosticado el tumor como carcinoma de células escamosas es preciso evaluar si el paciente es apto para recibir este tratamiento. Para ello es esencia revisar el historial del animal (datos generales relativos a la edad, la raza, el sexo y todos aquellos datos relacionados con la neoplasia: tipo de CCE, progresión o evolución del tumor en el tiempo, historial de tratamientos previos y los resultados obtenidos, y finalmente la tasa de recurrencia). Se tiene que hacer especial incidencia en la posible existencia de una hipersensibilidad a la bleomicina si el animal ha recibido un tratamiento de quimioterapia. También cabe evaluar las posibilidades de éxito de tratamiento, las tasas de supervivencia, curación y remisión y tener en cuenta las expectativas que tienen los propietarios sobre el éxito del tratamiento. Si no se ha realizado previamente, es recomendable hacer una biopsia de tejido para evaluar la histología y determinar el alcance del tratamiento y estadio del paciente.

Debido a que el carcinoma de células escamosas suele aparecer con más frecuencia en animales

geriátricos, se recomienda realizar una revisión general del paciente antes de implantar el tratamiento para detectar enfermedades concomitantes, infecciones crónicas o enfermedades hematológicas que podrían alterar la coagulación durante el tratamiento. Además hay que tener en cuenta que se utilizará anestesia general o se sedará profundamente al paciente por lo que, es conveniente realizar una valoración preanestésica que incluya analíticas generales.³⁷

2. Las pruebas de laboratorio

Para la valoración preanestésica es esencial realizar análisis con un *panel bioquímico completo* y un *análisis hematológico*. Es fundamental incluir en la analítica ciertos parámetros que pueden ser indicativos de una enfermedad renal crónica subclínica o una patología hepática avanzada como son la *urea en sangre (BUN)*, *creatinina*, *la alanina aminotransferasa (ALT)*, *fosfatasa alcalina (FA)* y *el calcio* (para excluir posibles síndromes paraneoplásicos que pueden tener un efecto en el pronóstico). Otros parámetros que se analizan para conocer el estado clínico del paciente son la *albúmina*, *el fósforo*, *el sodio*, *el potasio*, *el cloruro* y *la concentración de lipasa*.

Además debe realizarse un análisis de sangre específico si el paciente está recibiendo un medicamento que pudiera alterar los cambios en la capacidad de coagulación y se debe comprobar su perfil de coagulación. El recuento plaquetario debe ser mayor que 100.000/mm³. En el caso de que sea menor, *el perfil de coagulación (PT, APTT, fibrinógeno, dímero D) debe ser normal*.³⁷

3. Elección de la modalidad de tratamiento: para gatos solamente se puede usar la bleomicina ya que el cistoplastino puede provocar una toxicidad respiratoria aguda cuando es administrado por vía sistémica a dosis efectivas.³⁷

4. Elección del modo de funcionamiento

- **Selección del electrodo:** es muy importante elegir el tipo de electrodo correcto ya que su configuración afecta a la distribución del campo eléctrico en el tejido. Para la electroquimioterapia se utilizan dos tipos de electrodos: los electrodos de placa y los de aguja.
 - Los electrodos de placa están formados por dos placas paralelas de acero inoxidable: la distancia interior entre los electrodos depende del tamaño del tumor y de la capacidad del generador de impulsos eléctricos. Por lo general, suele ser de 6-8 mm.
 - Los electrodos de aguja pueden estar dispuestos en filas o de forma hexagonal. El electrodo hexagonal tiene una aguja central y seis agujas en una matriz circular.

Los pulsos se aplican entre un par de electrodos de forma bidireccional. Se suele seleccionar el

tipo de electrodo según la profundidad que tiene la masa tumoral con el fin de realizar la electroporación de forma adecuada.³⁷

- **Preparación de bleomicina:** la segunda parte de la electroquimioterapia consiste en la administración intratumoral o intravenosa de la bleomicina. Se trata de un fármaco que se descubrió en 1966 en Japón cuya citotoxicidad radica en su habilidad para romper el ADN de única o doble hebra de las células de los mamíferos. Es un buen quelante de diversos metales como el hierro, el cobre y el cobalto, por el cual tiene una mayor afinidad. Su mecanismo de acción se debe, principalmente, a su potencial para dañar el ADN celular. Actúa fragmentando las hebras tanto simples como dobles de ADN dando lugar a huecos cromosómicos, deleciones y fragmentos de ADN. La bleomicina “per se” tiene otras propiedades que pueden causar daño celular: produce una degradación oxidativa del RNA, ataca a pequeñas moléculas orgánicas y da lugar a un peroxidación de los lípidos. Para aplicarla en la electroquimioterapia, la bleomicina se disuelve en una solución de suero salino fisiológico a una concentración de 3 mg/ml y se aplica intratumoralmente o por vía intravenosa.⁴⁴

5. Generadores de impulsos eléctricos

Los pulsos eléctricos se aplican con un generador de impulsos eléctricos. Se trata de una máquina que genera impulsos de onda cuadrada que tiene un software integrado y una interfaz de pantalla táctil que permite seleccionar el tipo de impulsos eléctricos que se pretende aplicar. El generador está equipado con un botón de activación de impulsos que puede ser controlado por un interruptor de pie. Es obligatorio que el generador deben cumplir con las normas de la Unión Europea.³⁷

6. Consideraciones previas a la aplicación del tratamiento.

Para proceder correctamente, en primer lugar se administra la bleomicina de forma intratumoral o intravenosa y, posteriormente, se aplican los pulsos eléctricos a la masa tumoral. Con el fin de mejorar el contacto entre la piel y los electrodos y para focalizar el campo eléctrico se utiliza un gel a base de agua cuya conductividad debe de ser de entre 0'5 y 1 m/s. Para obtener una mejor distribución del campo eléctrico los pulsos eléctricos se aplican dos veces en dirección perpendicular. En el caso de *electrodos de aguja*, es fundamental que todas las agujas se inserten bien en el tejido para obtener una distribución de campo eléctrico apropiada y no es necesario que se aplique gel.^{37,44.}

7. Aplicación del tratamiento:

Tras la depilación y la aplicación del gel en el área tumoral se va a administrar la dosis adecuada de

citostático. Éste debe inyectarse lentamente, en un tiempo de unos 30 segundos, para evitar fugas. La dosis a inyectar depende del tamaño del tumor y de la forma de administración.

Para la inyección intratumoral las dosis difieren según el tamaño de la masa tumoral:

- Si el tumor es de menos de 1 cm^3 , la dosis de bleomicina es de $0,5 \text{ ml (1500 UI)/cm}^3$ de tumor.
- Si el tumor tiene un tamaño superior a 1 cm^3 la dosis de bleomicina va desde $0,5$ a $1 \text{ ml (1500-3000 UI)/cm}^3$.

Sin embargo, la dosis en inyección intravenosa es la misma en ambos casos: 300 UI/ kg .

Es necesario tener ciertas precauciones en la aplicación de los pulsos eléctricos según la forma de administración del citostático. Si éste se administra por *vía intravenosa* se deben esperar unos *8-10 minutos* antes de aplicar los pulsos y el intervalo de aplicación entre ambos procesos no debe superar los 20 minutos. Si, por contra, se administra por *vía intratumoral*, la electropulsación debe iniciarse inmediatamente (antes de que transcurra un minuto tras la inyección).

Para los **electrodos de placa** se utilizan los siguientes parámetros: la duración del impulso es de 100 microsegundos, la amplitud, determinada por la distancia entre los electrodos, es de 1300 V/cm y la frecuencia es de 1 Hz o 5 kHz.

Los parámetros de aplicación serán diferentes para los electrodos de aguja según la disposición de sus agujas. De este modo, para los **electrodos de agujas dispuestas en filas** se utilizan un tipo de parámetros denominados pulsantes: la duración del impulso es de 100 microsegundos; la amplitud, que también está determinada por la distancia de los electrodos, es de 1000 V/cm y la frecuencia es de 1 o 5 kHz. Cada serie de pulsos eléctricos unipolares consta de ocho pulsos. Para los **electrodos de aguja con distribución hexagonal**, la duración de pulso también es de 100 microsegundos, pero el electrodo hexagonal tiene un voltaje fijo de 730 V (que no depende de la distancia entre electrodos) y la frecuencia es de 5 kHz. El número de pulsos depende del número de agujas.³⁷

8. Revisiones post tratamiento

Una semana tras el tratamiento es conveniente programar una cita para evaluar el efecto de la terapia sobre el tumor y detectar posibles reacciones adversas. Posteriormente se recomienda hacer dos reevaluaciones: la segunda pasadas dos semanas tras la electroquimioterapia y otra a las cuatro semanas.³⁷

Recomendaciones:

La electroquimioterapia tiene dos pasos que son esenciales y en los que se debería prestar una mayor atención para maximizar la eficacia del tratamiento. En primer lugar, es fundamental administrar de forma correcta el citostático: deben evitarse las fugas. En segundo lugar, la aplicación de los pulsos eléctricos debe realizarse tan pronto como sea posible para inducir la vasoconstricción y procurar la circulación del citostático durante el mayor tiempo posible en el torrente sanguíneo. Además, es importante definir el tipo de electrodos que van a utilizarse: los de distribución lineal se utilizan para tumores pequeños mientras que los de distribución hexagonal se prefieren para masas de tamaño superior. La aplicación de pulsos puede repetirse para asegurar que se cubre todo el área tumoral, incluyendo los márgenes de seguridad. Cabe recordar que los pulsos eléctricos causan obstrucción vascular por lo que deben aplicarse desde los bordes hasta el centro^{37,43,44}.

Posibles efectos secundarios:

A pesar de que la electroquimioterapia es un tipo de tratamiento muy seguro, con pocos efectos adversos por la baja permeabilidad de los citostáticos, se han descrito algunas reacciones indeseadas.

- Tras el tratamiento con la electroquimioterapia los tumores se encogen o disminuyen su tamaño muy rápidamente pudiendo dar lugar a una lisis tumoral asociada a consecuencias fatales.
- Las masas más grandes pueden llegar a desarrollar áreas de necrosis o fibrosis extensas que impedirían la transmisión normal del impulso eléctrico.
- Inflamaciones locales con prurito intenso en las zonas de aplicación del tratamiento.⁴⁴

[Se incluye una tabla con la valoración del uso de la electroquimioterapia como tratamiento en el Anexo 2]

5.4.7. OTRAS TERAPIAS ALTERNATIVAS

5-Fluoracilo:

Se trata de un fármaco antineoplásico, que actúa como antimetabolito y se administra en forma tópica o sistémica. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima timidilato sintasa, (esencial para la síntesis de nucleótidos de timina) y, colateralmente, la de la reacción de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN). De esta manera, el mecanismo de acción antineoplásico consiste en detener la síntesis del ADN de las células tumorales y la de ARN en menor grado. Consecuentemente a la imposibilidad de replicación genética, se promueve un desequilibrio metabólico que finaliza en la muerte de la célula tumoral. En gatos, la administración sistémica está contraindicada ya que provoca sintomatología neurológica grave. Por este motivo, la administración

debe ser siempre tópica procurando que el gato no pueda lamerse la zona donde se le ha aplicado la pomada.⁴⁶

Antiinflamatorios no esteroideos:

Las ciclooxigenasas catalizan la síntesis de prostaglandinas durante los procesos inflamatorios, la curación de las heridas y en el desarrollo de distintos tipos de cáncer. Existen dos isoformas: la COX-1 y la COX-2. La forma COX-2 es un mediador muy potente de la inflamación que se sobreexpresa en algunas formas tumorales. De este modo se ha demostrado que ambas isoformas se sobreexpresan en el CCE. Esta sobreexpresión puede llevar a una proliferación celular, a un crecimiento y a un incremento de la capacidad de invasión y angiogénesis de la masa tumoral. Así, el uso de inhibidores de COX-2 (antiinflamatorios no esteroideos) puede llegar a ser muy beneficioso para los pacientes con cualquier tipo de CCE por tres motivos: alivian el dolor, reducen la inflamación y el edema asociado a la neoplasia y potencian los efectos anticancerosos.

De este modo, la administración de AINES específicos antiCOX-2 podría considerarse una opción paliativa para limitar la progresión de tumores grandes e inoperables durante un periodo corto de tiempo del orden de meses. No se han hecho estudios sobre el efecto que estos fármacos pueden tener sobre el tumor si se administran solos pero se sabe que, combinados con otras terapias, permiten alargar la vida del paciente.^{7, 20, 22}

Los inhibidores de la tirosin kinasa.

Otra terapia emergente es la administración de agentes que actúen directamente sobre componentes relaciones con la progresión tumoral. Entre estos fármacos, los inhibidores de la tirosin kinasa adquieren una especial relevancia en la medicina veterinaria ya que actúan contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que se sobreexpresa en un 70% de los CCE orales.^{3,20,22}

Los receptores de la tirosin kinasa cambian de conformación en el momento en que se produce la unión con el factor de crecimiento correspondiente, produciéndose una fosforilación. Esta última reacción inicia una cadena de señales intracelulares que inducen la proliferación celular dando lugar a una célula con expresión genética anómala que podría acabar siendo tumoral.⁴⁷

Palladia® (toracenib fosfato) es una molécula pequeña cuyo mecanismo de acción se basa en inhibir la acción de los receptores de la tirosin kinasa: el receptor del crecimiento vascular endotelial, el receptor del factor plaquetario, C-kit y Flt-3, entre otros.

Las conclusiones a las que se llegaron en un estudio realizado por Wiles V *et al.* (2016) en el que se

comparaba a gatos con CCE oral tratados con toracenib fosfato frente a aquellos que no recibieron ningún tipo de tratamiento fueron las siguientes:

- El tiempo medio de supervivencia fue mayor en aquellos animales que recibieron tratamiento (145 días) que en aquellos que no lo recibieron (45 días).
- La anorexia fue el efecto adverso más notificado ya que se dio en el 70% de los pacientes. En algunos casos se describieron episodios de neutropenia, elevación de los enzimas hepáticos y azotemia progresiva.⁴⁸

Además de los efectos secundarios descritos en el estudio, se advierte que esta terapia puede dar lugar a: diarrea, neutropenia, pérdida de peso, sangre en las heces/diarrea hemorrágica/hemorragia gastrointestinal, anorexia, sopor, vómitos, cojera/trastorno músculo-esquelético, deshidratación, dermatitis, prurito, incremento de alanina-aminotransferasa, trombocitopenia, disminución de albúmina, disminución del hematocrito, pirexia, úlcera duodenal, náuseas, septicemia, necrosis de la piel, dolor localizado o generalizado, taquipnea, polidipsia, flatulencias, despigmentación nasal, cambios en el color del pelaje, alopecia, infección del tracto urinario, incremento de bilirrubina, incremento de creatinina, shock circulatorio grave⁴⁹. A pesar de los múltiples efectos secundarios descritos, un estudio realizado por John Farrelly *et al* (2006) demostró que la dosis media de toceranib a 2'75 mg/kg en una prescripción semanal de lunes, miércoles y viernes fue tolerada por la mayoría de los pacientes del estudio tratados con otras terapias anticancerosas sin desarrollar complicaciones de ningún tipo. Sin embargo, es necesario hacer más estudios acerca del tratamiento para conocer exactamente qué papel desempeña este fármaco en el tratamiento del carcinoma de células escamosas oral.^{3,20,22,50}

Retinoides:

Los retinoides comprenden un grupo de vitaminas A naturales (retinol, retinal, ácido retinoico) y sus derivados sintéticos: isotretinoína, etretinato, acitretina, y tretinoína⁵¹ que actúan favoreciendo la diferenciación celular hacia un patrón normal e inhibiendo el desarrollo de otras células por medio de la inducción de la apoptosis. Se ha observado que estos fármacos no sirven como tratamiento primario de la enfermedad, pero son útiles para controlar el estado libre de enfermedad posterior a la remisión completa obtenida por otros métodos.⁵²

El tratamiento para el carcinoma tipo Bowen's disease:

La cirugía siempre es el tratamiento de elección pero, en ocasiones, puede que la localización tumoral impida incidir o reseca dejando amplios bordes. En esos casos, se puede plantear el uso de la

radioterapia sobretodo para aquellas las lesiones in situ y menores a 2 cm de diámetro. Otra alternativa a considerar es el uso de imiquimod tópico (crema al 5%), que puede llegar a ser efectivo para el control de este tipo de lesiones superficiales. Se recomienda aplicar el medicamento por las noches (evitando la exposición a la luz solar), dos a tres veces por semana, aseando la lesión antes y tras 8 horas después de la aplicación. Los efectos secundarios descritos son neutropenia, eritema, anorexia, vómitos y elevación de las enzimas hepáticas. Como única precaución debe evitarse la ingestión del producto por lamido, por lo que, si la lesión se encuentra muy accesible para el gato, esta pauta terapéutica será rechazada para esa lesión. La quimioterapia como único tratamiento no suele ser efectiva y tampoco se recomienda el uso de 5-Fluorouracilo por su neurotoxicidad.^{5,17}

5.5. CASOS CLÍNICOS

CASO 1: DUFFY

Un macho europeo común castrado de 16 años, hipertiroideo y con antecedentes de gingivostomatitis crónica y pioderma superficial, se presenta en la clínica porque tiene la zona maxilar inferior derecha muy inflamada, engrosada y abultada. Se seda al paciente para hacer aspirados para una citología y para realizar un antibiograma por si se tratara de una infección derivada de la gingivostomatitis. Se le realiza también una radiografía donde se observa una pérdida de material óseo importante. Se envía una fotografía de los resultados de la citología a la patóloga, que emite un informe en el que se describe cierta inflamación en la zona lesional y se sospecha de una posible atipia celular. Para intentar descubrir la naturaleza de la lesión se le realiza una biopsia. Ésta revela el diagnóstico de **carcinoma de células escamosas oral** por lo que, tras plantear a los propietarios las diferentes alternativas terapéuticas, éstos se interesan por la electroquimioterapia. De este modo se contacta con una clínica de Alicante donde se le puede aplicar.



Figura 1: pioderma superficial previa al tratamiento

Inicialmente, el paciente parece que responde bien a la terapia a pesar de tener una pequeña lesión en el carrillo tratado. Sin embargo, pasados 12 días, se observa que los bordes de la herida empiezan a necrosarse. Por lo que, para intenta frenar este proceso, se procede a una limpiar completamente la lesión sedando al animal y aplicándole inyecciones de cefovecina subcutánea y Vetericin skin care®. Además, se contacta con el doctor que lo trató en Alicante y se acuerda mantenerlo con meloxicam y cefovecina. Sin embargo, dos meses tras la electroquimioterapia, la lesión postratamiento sigue evolucionando, necrosando el carrillo derecho del animal, por lo que, para evitar su sufrimiento, se

decide sacrificar al paciente.



Figuras 2 y 3: Evolución de la lesión de Duffy antes del tratamiento y tras dos meses de tratamiento (día del sacrificio)

CASO 2: ESTEL

Estel es un gato macho europeo común de 13 años de edad que se presenta en la clínica con un cuadro de costras, eritema leve y pequeñas ulceraciones en la zona dorsal de la trufa.

Se realiza una citología y se remiten las fotografías de ésta, para un telediagnóstico. En él, la patóloga sugiere un diagnóstico de atipias mesenquimales leves con bajo grado de cohesión, límites mal delimitados y baja atipia celular. Sin embargo, no se puede descartar la existencia de una reacción hiperplásica secundaria a las úlceras o la presencia de una neoplasia. Se decide tratar con cefovexina y Deyanil retard® (Dexametasona isonicotinato 1 mg) para intentar curar las lesiones. En principio el cuadro de dermatitis remite pero vuelve a reemerger tras varios meses, por lo que se le realiza una biopsia nasal. Gracias a ella, se revela la naturaleza neoplásica de la lesión y se confirma la sospecha de **CCE nasal**.

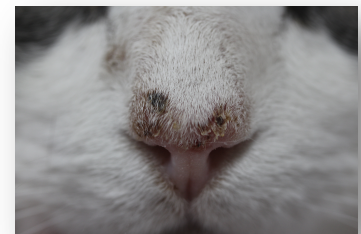


Figura 4: lesión inicial.

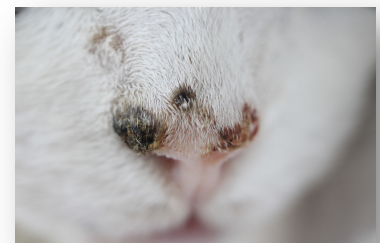
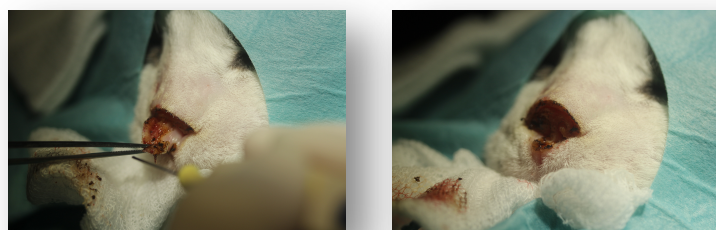


Figura 5: lesión costrosa que reemerge.

La resección del plano nasal resulta ser la pauta terapéutica seleccionada para Estel. Por lo que, dado que las analíticas pre anestésicas son correctas y, mediante el proceso descrito con anterioridad en este trabajo, se procede a diseccionar el área neoplásica.



Figuras 6 y 7: Procedimiento quirúrgico de la resección del plano nasal.

Tras pasar una noche hospitalizado, se le da el alta, se le receta dos antiinflamatorios para aliviar el dolor (Meloxidyl® (meloxicam) y Loxicom®(meloxicam)), se le inyecta un antibiótico de cobertura para prevenir futuras infecciones y se enseña a los propietarios como limpiar la herida.

Pasados dos meses, Estel ha respondido muy bien a la cirugía: come bien desde el primer día y lleva una vida totalmente normal.

CASO 3: PERLA

Perla es una gata de 16 años con CCE en el plano nasal diagnosticado en diciembre de 2015 sobre la que se practica una resección del plano nasal con función paliativa ya que en una radiografía de control se observa un patrón compatible con metástasis. Además se inicia un tratamiento con Palladia® (toracenib fosfato) y Onsior® (robenacoxib) para intentar frenar la expansión tumoral. Tras tres meses, en otra radiografía de control se halla un patrón pulmonar distinto al de la anterior, que resulta ser compatible con una neumonía. En octubre, la gata empieza a tener vómitos de forma regular por lo que se decide retirar Onsior® y al mes siguiente empiezan a aparecer lesiones cutáneas en la zona de la cabeza, por lo que se pausa el tratamiento con Palladia® y se le receta Diproderm® como tratamiento tópico.

En febrero de 2017, Perla vuelve a la consulta ya que, tras tres meses sin Palladia® y cuatro meses sin Onsior®, ha reaparecido una lesión de pequeño tamaño en la zona de la narina derecha. Para intentar frenar su crecimiento se reinicia la terapia con ambos fármacos. Sin embargo a los dos meses y tras una reevaluación, la herida parece estar infectada y necrosada, por lo que se propone la posibilidad de realizar una segunda cirugía más agresiva. La maxilectomía sería el tratamiento de elección para estos casos, a pesar de ello, se tiene que tener en cuenta la edad del animal y las posibles complicaciones postoperatorias. Se valora la posibilidad de metástasis mediante una placa de tórax y se observa un patrón nodular. Por lo que, antes de proceder quirúrgicamente se le realiza un TAC para verificar la sospecha de metástasis, analizar el grado de malignidad del carcinoma y replantear el tipo de cirugía que va a realizarse. Finalmente se decide reseccionar toda la zona costrosa incidiendo sobre más tejido peritumoral para retrasar las recidivas lo máximo posible pero teniendo en cuenta la funcionalidad y la calidad de vida de Perla.

5.6. PRONÓSTICO

Al tratarse de una neoplasia de carácter maligno, el pronóstico del CCE acostumbra a ser de reservado

a malo. Sin embargo, éste depende del tipo de tumor, su extensión y de la terapia aplicada:

- La **forma oral** es la más maligna, ya que menos del 10% de los gatos sobreviven más de un año. La mayoría de los gatos presentan una lesión avanzada, no resecable y el tratamiento suele ser ineficaz o asociado a cortos períodos de tiempo. La supervivencia media oscila entre los 2 y 5 meses ²². Dentro de este grupo, los de peor pronóstico son los tumores tonsilares y orales. La muerte del animal suele deberse por a un mal control local de la neoplasia más que por una metástasis ya que muchos tumores reicidivan tras su tratamiento.¹⁰
- Las **formas dérmicas** acostumbran a tener un mejor pronóstico. La mayoría de CCE nasales y palpebrales suelen curarse exitosamente, si se tratan a tiempo. La forma bowenoide tiene un pronóstico más reservado: en ocasiones el tratamiento es suficiente para erradicar las neoplasias, sin embargo, en otras, las lesiones reinciden y se requiere un plan terapéutico a largo plazo.²⁰

6. CONCLUSIONES

- El carcinoma de células escamosas es un tipo de cáncer de elevado grado de malignidad, por lo que el diagnóstico precoz es esencial.
- La cirugía siempre es el tratamiento de elección pero suele verle limitada por la localización del tumor.
- La electroquimioterapia está empezando a aplicarse en mundialmente sin embargo no siempre se obtienen los resultados deseados.
- Las alternativas más novedosas pueden empezar a tenerse en cuenta con la precaución de que se requieren muchos estudios más para llegar a ser fiables al 100%.
- El éxito o el fracaso de la terapia elegida dependerá, en último término, de las características intrínsecas de cada paciente.

CONCLUSIONS

- Squamous cell carcinoma is high malignant kind of cancer so a early diagnose is esential.
- The first choice treatment is surgery but it is usually restricted by the tumor extension.
- Electrochemotherapy is beggining to be applied around the world but sometimes it is difficult to archieve the desired results.
- Newest alternatives can be taken in account as treatments but having the precaution that further studies are needed to archieve a 100% of realibility.
- In any case, the success or the failure of the choosen therapy will depend, in the end, of the patient intrinsec characteristics'.

7. OPINIÓN PERSONAL.

Realizar esta revisión bibliográfica ha sido una experiencia muy satisfactoria y autodidacta ya que mediante la recopilación de toda la información con la que lo he ido conformando, he aprendido a usar bases de datos y he podido consultar páginas y libros de gran relevancia científica. Además he podido conocer en profundidad la etiopatogenia del CCE y sus múltiples tratamientos, centrándome en las terapias alternativas y la electroquimioterapia. De este modo, he podido entender el caso de Duffy, que pude llegar a conocer en primera persona en las prácticas que realicé en verano de 2015 y que, desde el primer momento, despertó mi curiosidad.

8. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer a mi directora académica, M^a del Carmen Aceña, toda la ayuda, los consejos, los libros prestados, las correcciones y su disponibilidad y amabilidad a lo largo de toda la elaboración de este trabajo.

También, me gustaría dar las gracias al Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza por cederme el historial de Perla y, especialmente, a la doctora Carolina Serrano por dejarme asistir a dos cirugías de CCE y permitirme tomar fotografías del proceso.

Finalmente, agradecer a todo el personal de la clínica veterinaria Món Veterinari de Manacor todo el apoyo recibido en la elaboración de esta revisión, sobretodo, en la recabación de bibliografía de su biblioteca privada. En especial, me gustaría dar las gracias a la doctora Joana María Villanueva, antigua alumna de esta facultad, por asesorarme, motivarme, resolver mis dudas y cederme toda la información y las imágenes necesaria para redactar los casos de Duffy y de Estel.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Spampinato, M.F. *Carcinoma de células escamosas en felinos*. Tutor: Iparraguirre, H. (Trabajo de residencia). Facultad de ciencias veterinarias universidad del centro de la provincia de Buenos Aires. http://www.veterinariosenweb.com/biblioteca/carcinoma_de_las_celulas.pdf
2. Argyle D.J. y Dick W. (2016) Cáncer de cabeza y cuello en gatos: de la patología molecular a la terapia multimodal. *X Southern European Veterinary Conference, 51 Congreso nacional AVEPA* (22 octubre 2016). Granada. <http://www.sevc2016.com/images/sevc/pdf/cancer-de-cabeza-y-cuello-en-gatos-de-la-patologia-molecular-a-la-terapia-multimodal.pdf>
3. Warland, J. y Dobson, J.M. Tumores cutáneos en el perro y el gato. *Royal Canin*. 21, 34-42. <http://www.royalcanin.es/wp-content/uploads/2016/05/Focus-21.3-Enfermedadescutaneas.pdf>
4. Del amo, A. Diessler, M. Idiart, J. y Zufriategui, L. (2004). Tumores cutáneos felinos. *VET-UY* http://www.veterinaria.org/asociaciones/vetuy/articulos/artic_fel/050/0011/fel0011.htm
5. Álvarez, F. (2011). Carcinoma de Células Escamosas en Gatos. *Oncologiavet* <http://oncologiavet.blogspot.com.es/2011/05/carcinoma-de-celulas-escamosas-en-gatos.html>
6. Henry, C. J. y Higginbotham, M.L. (2010). *Cancer management in small animal practice*. Canadá: Elsevier.
7. Garrett, L. D., Marretta, S. M. y Marretta, J. J. (2007). Feline oral squamous cell carcinoma: An overview. *Veterinary medicine*. <http://veterinarymedicine.dvm360.com/feline-oral-squamous-cell-carcinomaoverview>
8. Bertone E. R., Snyder, L. A. y Moore, A. S. (2003). Environmental and risk factors for oral squamous cell carcinoma in domestic cats. *Journal of Veterinary Intern Medicine*. 17 (4),557-562 DOI: 10.1111/j.1939-1676.2003.tb02478.x ·
9. Villalobos, A. y Kaplan, L. (2007). *Canine and Feline Geriatric Oncology: Honoring the Human-Animal Bond*. Iowa: Blakwell publishing
10. Palacios, D. Larrínaga, J.M y Menéndez R. (2015). Seguimiento clínico de un caso de carcinoma de células escamosas sublingual en un gato, tras tratamiento quirúrgico con láser de CO₂ y quimioterapia metronómica. *Gemfe, boletín digital*. 12, 5-10. http://avepa.org/pdf/boletines/Medicina_Felina_Boletin12.pdf
11. Withrow, S.J. y MacEwen, D.M. (2013). *Small Animal Clinical Oncology. 5th edition*. Canadá: Elsevier.
12. Veterinary Society of Surgical Oncology. *Skin SCC-Feline*. <https://www.vssso.org/index.php/9-education-1/education/421-skin-scc-feline>

13. Cornell University College of Veterinary Medicine. *Squamous cell cancer: Dangerous*. http://www.vet.cornell.edu/FHC/health_information/SquamousCellCancer.cfm
14. Bilgic, O., Duda, L., Sánchez M.D. y Lewis, J.R. (2015). Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical Manifestations and Literature Review. *Journal of Veterinary Dentistry*. 30 (1), 30-40. DOI: 10.1177/089875641503200104
15. Côte, E. *El consultor en la clínica veterinaria. Perros y gatos. Volumen 1*. Buenos Aires: Inter-médica Editorial.
16. Vail, D.M. y Withrow, S. J. (2008). Cuarta parte. Neoplasias específicas para pequeños animales. Capítulo 18. Tumores de la piel y tejido subcutáneo. *Oncología Clínica de Pequeños Animales*. Sant Cugat del Vallés: Multimedia ediciones veterinarias: http://media.axon.es/pdf/71708_1.pdf.
17. Gill, V.L., Bergman, P.J., Baer K.E., Craft D. y Leung, C. (2008). Use of imiquimod 5% cream (Aldara™) in cats with multicentric squamous cell carcinoma in situ: 12 cases (2002–2005). *Veterinary and Comparative Oncology*. 6 (1), 55-64. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2007.00144.x
18. Hunt, G. B.(2006) Use of the Lip-to-Lid Flap for Replacement of the Lower Eyelid in Five Cats. *Veterinary Surgery*. 35(3), 284-286. DOI: 10.1111/j.1532-950X.2006.00145.x
19. Flores. E y Cattaneo. G. (2002). Tumores cutáneos carcinoma de células escamosas en el gato. Epidemiología, criterios de diagnóstico y enfoque terapéutico. *Monografías de medicina veterinaria*. 22 (1-2), 49-57. <http://www.monografiasveterinaria.uchile.cl/index.php/MMV/article/viewFile/1031/912>
20. Murphy S. (2013) Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15 (5), 401–407. DOI: 10.1177/1098612X13483238.
21. Chadzimisios, K., Farmaki, R. y Papazoglou, L.G. (2015). Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the nasal planum in cats. *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*. 4 (2), 19-26. http://hjcam.hcavs.gr/images/vol4iss2/izs_vol4_issue2_nasal_planum.pdf
22. Pellin, M y Turek, M. (2016). A Review of Feline Oral Squamous Cell Carcinoma. *Today's veterinary practice*. 6 (6), 24-34. http://todaysveterinarypractice.navc.com/wp-content/uploads/2016/10/2016-1112_FelineCancer_NO-AD.pdf
23. Northrup, N.C., Selting, K.A., Rassnick, K.M., Kristal, O., O'Brien, M.G., Dank, G., Dhaliwal, R.S., Jagannatha, S., Cornell, K.K. y Gieger, T.L. (2006). Outcomes of Cats With Oral Tumors Treated With Mandibulectomy: 42 Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 42 (5), 350-360. <http://dx.doi.org/10.5326/0420350>
24. Criocirugía en veterinaria. Argentina: *Sociedad Argentina de Criocirugía*. <http://www.criocirurgia-sac.org/veterinaria>.

25. Gionfriddo, J.R. (2013). Criocirugía para masas en párpados. *Veterinary Medicine*. 8 (2). http://www.vetmedicinespanol.com.mx/articulo/915.criocirugia_para_masas_en_parpados
26. Ferreira, I., Rahal, S.C., Ferreira, J. y Corrêa, T.P. (2006). Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. *Ciência Rural*. 36 (3), 1027-1033. <https://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782006000300051>.
27. Radiation therapy in dogs, cats, and other small animals . Wisconsin: *Foster and Smith pet education.com*. <http://www.peteducation.com/article.cfm?c=2+2116&aid=2607>
28. Cáncer en gatos ¿Qué tratamientos hay al alcance de los gatos?. Wiltshire: *International Cat Care*. <https://icatcare.org/national-partners/gemfe/cancer-en-gatos-%E2%80%93-%C2%BFque-tratamientos-hay-al-alcance-de-los-gatos>
29. Cunha, S.C.S, Carvalho, L.A.V, Canary, P.C., Reisner, M., Corgozinho, K.B., Souza, H.J.M y Ferreira, A.M.R. (2010). Radiation therapy for feline cutaneous squamous cell carcinoma using a hypofractionated protocol. *Journal of Feline Veterinary and Surgery*. 12 (4), 306-313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.10.005>
30. Escoi R., Valenciai, J. y Pololl, S. (2004). Radioterapia y citoprotección. Estado actual. *Oncología (Barcelona)*. 27 (7). http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000700009
31. Fidel, J.L., Sellon, R.K., Houston, R.K. y Wheeler, B.A.(2007). A nine-day accelerated radiation protocol for feline squamous cell carcinoma. *Veterinary radiology and ultrasound*. 48 (5), 482-485. DOI: 10.1111/j.1740-8261.2007.00283.x
32. Radiation therapy information. Nueva York: *AMC. Animal Medical Center. The Elmer and Mamdouha Bobst Hospital*. <http://www.amcny.org/radiation-oncology/radiation-therapy-information> .
33. Marconato, L., Buchholz, J., Keller, M., Bettini, G., Valenti, P. y Kaser-hotz, B. (2012). Multimodal therapeutic approach and interdisciplinary challenge for the treatment of unresectable head and neck squamous cell carcinoma in six cats: a pilot study. *Veterinary and Comparative Oncology*. 11 (2), 101-112. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2011.00304.x.
34. North, S. y Banks, T. (2009). *Introduction to small animal oncology*. Elsevier.
35. Spugnini, E.P., Baldi, F., Mellone, P., Feroce, F., D'avino, A., Bonetto, F., Vincenzi, B., Citro, G. Y Baldi, A. (2007). Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans. *Journal of Translational Medicine*. 5 (1), 48. DOI: 10.1186/1479-5876-5-48
36. Tozon, N., Pavlin, D., Sersa, G., Dolinsek, T. y Cemazar, M. (2013). *Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in*

- cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 16 (4), 291-299. DOI: 10.1177/1098612X13507071.
37. Tozon, N., Tratar, U.L., Znidar, K., Sersa, G., Teissie, J. y Cemazar, M. (2016). Operating Procedures of the Electrochemotherapy for Treatment of Tumor in Dogs and Cats. *Journal of Visualized experiments : JoVE*, (116), 54760. DOI: 10.3791/54760 (2016).
 38. Orlowski, S., Belehradec, J. Jr., Paoletti, C. y Mir, L.M. (1988). Transient electropermeabilization of cells in culture. Increase in cytotoxicity of anticancer drugs. *Biochemistry Pharmacology*. 37 (24), 4727-4733. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90344-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90344-9)
 39. Okino, M. y Mohri, H. (1987). Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumors. *Japanese Journal of Cancer Research*. 78 (12), 1319-1321. DOI: 10.20772/cancersci1985.78.12_1319
 40. Heller, R., Jaroszeski, M., Leo-messina, J. *et al.* (1995). Treatment of B16 mouse melanoma with the combination of electropermeabilization and chemotherapy. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*. 36 (1), 83–87. [https://doi.org/10.1016/0302-4598\(94\)05013-K](https://doi.org/10.1016/0302-4598(94)05013-K)
 41. Cemazar, M., Tamzall, Y., Sersa, G., Tozon, N., Mir, L.M., Miklavcic, D., Lowe, R. y Teissie, J. (2008). Electrochemotherapy in Veterinary Oncology. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22, 826-831. DOI:10.1111/j.1939-1676.2008.0117.x
 42. Vetoncología. *Electroquimioterapia en veterinaria* (2013). <http://vetoncologia.com/electroquimioterapia-en-veterinaria/>
 43. Gothelfa, A., Mir, L.M. y Gehlc, J. (2003) Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treatment Reviews*. 29, (5) 371-387. [http://dx.doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00073-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00073-2)
 44. Spugnini, E.P., Pizzuto, M., Filipponi, M., *et al.* (2015). Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29 (5), 1368-1375. DOI: 10.1111/jvim.13586
 45. Dobson, M. J., Duncan B. y Lascelles, X. *Manual oncología pequeños animales. Tercera edición.* España: Ediciones S.
 46. Tonelli, E.A., Duchene, A., Suraniti A. y Loiza, M. (2011) Tratamiento tópico del carcinoma de células escamosas cutáneo felino con 5-fluorouracilo. *Oncología veterinaria*. <http://seleccionesveterinarias.intermedica.com.ar/es/articulos/oncologiveterinaria/tratamiento-topico-del-carcinoma-de-celulas-escamosas-cutaneo-felino-con-5-fluorouracilo>
 47. Lara, A. (2012). Uso de los inhibidores de la tirosin kinasa en oncología veterinaria. *XI Congreso de GTA de AVEPA de Córdoba*. http://www.avepa.org/pdf/proceedings/GTA2012/ONCOLOGIA_4_Lara.PDF
 48. Wiles,V., Hohenhaus, A., Lamb K., Zaidi, B., Camps-palau, M. y Leibman, N. (2016). Retrospective

evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma. *Journal of Feline Medicine and Surgery* . 19 (2), 185 – 193 DOI: 10.1177/1098612X15622237

49. ZOETIS. *Prospecto de Palladia*. https://www.zoetis.es/_locale-assets/spc/palladia.pdf
50. Olmsted, G.A., Farrelly, J., Post, G.S. y Smith, J.(2016).Tolerability of toceranib phosphate (Palladia) when used in conjunction with other therapies in 35 cats with feline oral squamous. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. DOI: 10.1177/1098612X16638118
51. Rejas, J. (1988). Otras novedades en terapéutica veterinaria. *Consulta de difusión veterinaria*. 6 (49), 20-24. <http://www.agrovetmarket.com/investigacion-salud-animal/pdf-download/otras-novedades-en-terapeutica-dermatologica>
52. Fiorentini, J. *Carcinoma de células escamosas cutáneo invasivo de cabeza y cuello en felinos. Su tratamiento con crioterapia*. Colaboradores: Mangieri, J. et al. Tesina de postgrado. Córdoba (Argentina): Facultad de Agronomía y Veterinaria Universidad Nacional de Río Cuarto.
53. Romairone Duarte, A. y Cartagena Albertus, J. C. (2014). Atlas de tumores: oncología en la clínica diaria. Zaragoza : Servet, D. L. 2014.

10. ANEXOS

ANEXO 1:

Diagnóstico diferencial CCE plano nasal:	Diagnóstico diferencial CCE auricular:	Diagnóstico diferencial CCE digital:	Diagnóstico diferencial CCE oral:
<ul style="list-style-type: none"> • Lesión micótica (Cryptococcus es el hongo más frecuente en gatos) • Linfoma cutáneo • Tumor de células cebadas • Fibrosarcoma • Granuloma eosinofílico • Dermatopatología inmunomediada • Lupus eritematoso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Canal auditivo externo: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hiperplasia marcada en otitis crónica ○ Adenocarcinoma de glándulas ceruminosas ○ Adenoma ○ Papiloma ○ Pólipo ○ Plasmocitoma ○ Tumor de células basales ○ Melanoma ○ Granuloma • Pabellón auricular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trauma ○ Congelación ○ Lesiones por insectos ○ Mismas causas que en el plano nasal 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor pulmonar metastásico • Paroniquia bacteriana 	<ul style="list-style-type: none"> • Masa gingival: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fibrosarcoma ○ Enfermedad periodontal ○ Melanoma ○ Otras neoplasias primarias • Masa sublingual: <ul style="list-style-type: none"> ○ Abscesos por cuerpos extraños lineales ○ Micosis ○ Otras neoplasias.

Tabla 1: Diagnóstico diferencial para los tipos de CCE.¹⁵

ANEXO 2:

VALORACIÓN DEL USO DE LA CRIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO

Ventajas :	Inconvenientes:
<ul style="list-style-type: none">• Paciente sano 26'7 meses sin recidivas ²⁰.• Poco daño sobre los tejidos adyacentes.• No se requiere anestesia y el dolor es leve, por la destrucción de las terminaciones nerviosas• La hemorragia es escasa.• El tiempo de aplicación corto• Puede combinarse con otros tratamientos• No se requiere esterilidad quirúrgica• Se puede repetir. ²⁴	<ul style="list-style-type: none">• El tejido normal de los párpados es refractario al daño por congelamiento → se necesitarán dos o más ciclos de criocirugía ²⁵.• Si no se reducen los márgenes correctamente, el tumor puede recurrir.• Efectos secundarios: anorexia, obstrucción temporal de los conductos nasales, estornudos y epífora ²⁶.

Tabla 2: ventajas e inconvenientes del uso de la crioterapia en felinos ^{20,24,25,26}.

VALORACIÓN DEL USO DE LA RADIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO

Ventajas:	Inconvenientes:
<ul style="list-style-type: none">• Es un tratamiento paliativo en gatos con CCE avanzado.• Se pueden tratar grandes tumores inoperables.• Se pueden incluir los linfonodos en el campo de radiación.• Efectivas para control a largo plazo. ^{5,32}• Resultado final estético. ²⁰• Destruye las células tumorales microscópicas que podrían hacer resurgir el tumor. ⁷	<ul style="list-style-type: none">• Se requiere anestesia• Algunos tumores son refractarios al efecto de la radiación.• Mayor reincidencia tumoral ³¹.• No es un método curativo por si solo. Requiere un tratamiento adyuvante.• Se han observado efectos secundarios: pérdida de pelo, inflamación e infección tras el rascado.• Se destruyen células no cancerosas. ^{32,33}.

Tabla 3: ventajas e inconvenientes del uso de la radioterapia en felinos ^{5,7,20,27,31,32,33}

VALORACIÓN DEL USO DE LA TERAPIA FOTODINÁMICA COMO TRATAMIENTO

Ventajas:	Inconvenientes:
<ul style="list-style-type: none">• El daño del tejido sano anexo al tumor no es un factor limitante.• Pueden administrarse varias dosis sin problemas de daños celulares.• Bien tolerada y toxicidad baja.• No impide la combinación con otras terapias.	<ul style="list-style-type: none">• Solo se puede aplicar a tumores superficiales → la luz láser tiene una cierta limitación a la hora de penetrar en los tejidos.• Sensibilización de los agentes frente a la luz.• Se requieren varias dosis• Ocasionalmente reacciones inflamatorias.• No disponible en clínicas pequeñas. ^{6,11}

Tabla 4: ventajas e inconvenientes del uso de la terapia fotodinámica en felinos^{6,11}

VALORACIÓN DEL USO DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO

Ventajas:	Inconvenientes:
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia relativamente sencilla. • Sesiones son cortas. • Bajas dosis de citostáticos • Es una terapia ambulatoria, • La electroquimioterapia es más accesible. • Alta efectividad antitumoral • Efecto tóxico mínimo y aplicación segura. • Gran aplicación práctica. • Puede inyectarse intralesionalmente → se reducen los efectos sistémicos potenciales. • El fármaco con acción directa y efectiva. • Nuevo uso a fármacos que se consideraban tóxicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad de los electrodos limitada. • No tiene efectos sobre las posibles metástasis en órganos internos. • Anestesia profunda • Algunos efectos adversos.

Tabla 5: ventajas e inconvenientes del uso de la electroquimioterapia en felinos^{35,37,43,44,45}

ANEXO 3:

T:	Tumor primario		
T _{is}	Carcinoma preinvasivo (carcinoma <i>in situ</i>)		
T ₀	Sin evidencia de tumor		
T ₁	Tumor < de 2 cm de diámetro máximo, superficial o exofítico		
T ₂	Tumor de 2-5 cm de diámetro máximo o con mínima invasión independiente del tamaño		
T ₃	Tumor > 5 cm de diámetro máximo o con invasión del subcutis, independiente del tamaños		
T ₄	Tumor que invade otras estructuras tales como fascia, músculo, hueso o cartilago		
Los tumores que se presentan a la ves, debería tener el número registrado. El tumor con la categoría T más alta se selecciona u el número de tumores se indican entre paréntesis p.e.: T2(5). Los tumores subsiguiente se debería clasificar independientemente			
N:	Nódulos linfáticos regionales (NLR)	M:	Nódulos linfáticos regionales (NLR)
N ₀	Sin evidencia de afección de los NLR	M ₀	Sin evidencia de metástasis a distancia
N ₁	Nódulos ipsilaterales móviles N1 _s : se considera que los nódulos no contienen crecimiento tumoral N1 _c : se considera que los nódulos contienen crecimiento tumoral	M ₁	Se detectan metástasis a distancia
N ₂	Nódulos contralaterales o bilaterales móviles N2 _s : se considera que los nódulos no contienen crecimiento N2 _c : se considera que los nódulos contienen crecimiento		
N ₃	Nódulos Fijos		

Tabla 6: Estadiaje de los tumores felinos y caninos cutáneos¹⁶