

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS



Carcinoma de células escamosas en caninos de la Comarca Lagunera. Estudio retrospectivo de casos clínicos analizados en la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, U.L.

Por:

ANDRÉS ANTONIO GÓMEZ GONZÁLEZ

TESIS

Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Torreón, Coahuila, México
Agosto 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Carcinoma de células escamosas en caninos de la Comarca Lagunera. Estudio retrospectivo de casos clínicos analizados en la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, U.L.

Por:

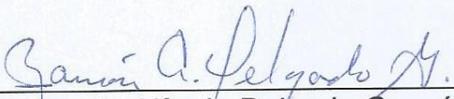
ANDRÉS ANTONIO GÓMEZ GONZÁLEZ

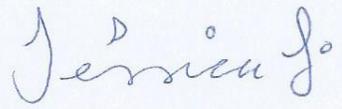
TESIS

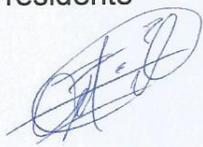
Que se somete a la consideración del H. Jurado Examinador como requisito parcial para obtener el título de:

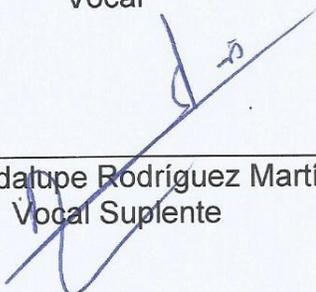
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por:


Dr. Ramón Alfredo Delgado González
Presidente


Dra. Jessica María Flores Salas
Vocal


MVZ César Octavio Cruz Marmolejo
Vocal


M.C. J. Guadalupe Rodríguez Martínez
Vocal Suplente


MVZ J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal

Torreón, Coahuila, México
Agosto 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICO VETERINARIAS

Carcinoma de células escamosas en caninos de la Comarca Lagunera. Estudio retrospectivo de casos clínicos analizados en la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, U.L.

Por:

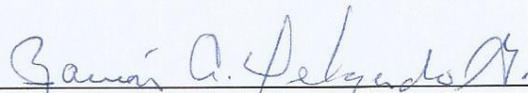
ANDRÉS ANTONIO GÓMEZ GONZÁLEZ

TESIS

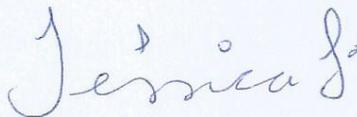
Presentada como requisito parcial para obtener el título de:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Aprobada por el Comité de Asesoría:



Dr. Ramón Alfredo Delgado González
Asesor Principal



Dra. Jessica María Flores Salas
Coasesor



MVZ César Octavio Cruz Marmolejo
Coasesor



MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ
Coordinador de la División Regional de Ciencia Animal



Torreón, Coahuila, México
Agosto 2020

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá

Agradezco al cielo que tú fuiste mi mamá. Desde que nací siempre he contado contigo. En las buenas, en las malas y en las peores estuviste conmigo, motivándome siempre para hacer las cosas bien. Por fin ha llegado el momento en donde te puedo decir ¡gracias por los innumerables sacrificios que hiciste para que yo esté de pie aquí, mamá! Estoy seguro de que pronto poderte pagar todo lo que has hecho por mí. Te mereces el mar, cielo y estrellas. Siempre estaré para ti mamá, para las buenas y las malas. Te amo mamá. ¡Lo logramos!

A mi hermano

Gracias por tu compañía todos nuestros años de juventud. Ahora mismo estás enfrentando un gran reto, pero sé que lo lograrás superar. Para toda la vida seremos hermanos y siempre te voy a querer.

A mis amigos

Gracias a todos mi amigos que me regalaron risas y momentos divertidos. Gracias por poder apoyarme en ustedes cuando lo necesitaba. Particularmente te agradezco a ti, Fernando. Tú desde el inicio de la carrera fuiste mi amigo. Espero de corazón que encuentres tu camino y logres lo que desees.

A mi familia

Agradezco a toda mi familia porque todos y cada uno aportaron un granito de arena para que pudiera construir junto a ustedes este día. Particularmente agradezco a Ana Luisa González Mejía e Ise María González Ocampo, las quiero mucho y agradezco infinitamente que formen parte de mi vida.

A mi familia de Torreón (Familia Ikeda-Martínez)

Gracias por todo su apoyo en esta etapa de mi vida. Por una razón nuestros caminos se encontraron y estoy eternamente agradecido con ustedes y con la vida por

permitirme aprender cada día de todos ustedes. Les agradezco la ayuda y cariño que me brindaron durante este tiempo, así como las enseñanzas que me han transmitido para mejorar como persona y profesional. Los quiero con todo mi corazón.

A mis perros

Gracias Rex, Lucy, Max y Nany. Ustedes siempre me han motivado para seguir adelante y ser mejor médico cada día.

A todas las personas cuyo camino cruzó el mío

Gracias a todas las personas que coexistieron conmigo durante estos 5 años. Gracias a ustedes también me he formado mi carácter.

A mis maestros y asesores

Por hacer que desarrolle la herramienta académica que me permitirá resolver problemas. Gracias a todos por permitirme mejorar cada día. Eternamente agradecido con todos ustedes.

A la Universidad

Gracias por darme literalmente todo lo necesario para vivir. Gracias por el internado. Gracias por el comedor. Gracias por la beca académica. Gracias por la biblioteca.

RESUMEN

Se realizó un estudio retrospectivo de Carcinoma de Células Escamosas (CCE) de piel de perros remitidos a la Unidad de Diagnóstico de la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, UL durante los años de 2007 a 2013 y de 2018 a 2019. Se revisaron los registros de 3404 casos de los cuales 665 (19.5%) fueron neoplasias. Del total de las neoplasias 320 (48.1%) fueron de piel, y 58 (8.7%) se diagnosticaron como CCE. De las neoplasias de piel el CCE se presentó en un 18.1%. Se encontraron 21 casos de CCE de 2007 a 2013, uno en el año 2007, cuatro en el 2008, tres en el 2010, cuatro en el 2011, dos en el 2012, siete en el 2013. En los años 2018 y 2019 se presentaron 29 casos confirmados de CCE, 17 y 12 respectivamente. Las razas de perros con mayor frecuencia de CCE fueron criollo, Pitbull, Bóxer y Schnauzer; un 44% correspondió a hembras y 56% a machos; la edad fue de 4 a 10 años de edad. Las técnicas de diagnóstico utilizadas fueron la citología exfoliativa por aspiración con aguja delgada de tumores de piel (52%), con la tinción de Papanicolaou y la histopatología (48%), de biopsias procesadas con la técnica de rutina de inclusión en parafina y tinción de Hematoxilina y Eosina. Se describen los resultados y se discuten con otros estudios.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas, neoplasias, piel, caninos.

INDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	i
RESUMEN	iii
INDICE DE CONTENIDO	iv
INDICE DE FIGURAS	vi
I. INTRODUCCIÓN	1
II. JUSTIFICACIÓN	3
III. OBJETIVOS	3
3.1 Objetivo general	3
3.2 Objetivos específicos	3
IV. ANTECEDENTES	4
4.1 Carcinoma de células escamosas (CCE)	4
4.2 Mecanismos moleculares para el desarrollo del CCE	4
4.3 Desarrollo tumoral	8
4.3.1. Iniciación	9
4.3.2. Promoción	9
4.3.3 Progresión	10
4.4 Factores de riesgo	10
4.5 Diagnóstico	12
4.5.1 Diagnóstico macroscópico	12
4.5.2 Diagnóstico microscópico	12
4.6 Descripción clínica	19
4.6.1 Clasificación	22
4.7 Síndrome paraneoplásico	22
4.8 Crecimiento y metástasis	22
4.9 Pronóstico	24
4.10 Terapia	25
4.10.1 Intervención quirúrgica	25
4.10.2 Quimioterapia	26
4.10.3 Intervención radioterapia	27
4.10.4 Terapias alternativas. Crioterapia	28

V. MATERIALES Y MÉTODOS	30
5.1 Tipo y diseño del estudio.....	30
5.2 Lugar del estudio.....	30
5.3 Selección de la muestra.....	30
5.3.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	30
5.4 Procesamiento de las muestras citológicas.	30
5.4.1 Tinción de Papanicolaou.....	30
5.5 Procesamiento de las biopsias.....	31
5.5.1 Técnica de inclusión en parafina.	31
5.5.2 Procedimiento para la tinción de hematoxilina y eosina.....	32
5.6 Evaluación microscópica.....	33
5.7 Obtención de datos clínicos.....	33
5.8 Análisis estadístico.	33
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
6.1 Población de estudio.....	34
6.2 Estimación de las proporciones de neoplasias cutáneas.....	34
6.3 Cálculo del riesgo de factores clínicos con la presencia del CCE cutáneo..	38
VII. CONCLUSIÓN	44
VIII. REFERENCIAS	45

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Transformación neoplásica de la epidermis a CCE.	14
Figura 2. CCE en piel clara desprovista de pelo.	15
Figura 3. Citomorfología de CCE cutáneo	16
Figura 4. CCE cutáneo.	20
Figura 5. CCE invasivo. Recuadro: Inmunoreactividad al coctel de citoqueratinas de alto peso molecular	21
Figura 6. Diagrama de flujo del manejo de un paciente con CCE	29
Figura 7. Porcentaje del total de neoplasias cutáneas en perros	35
Figura 8. Porcentaje del total de CCE en perros	35
Figura 9. Porcentaje de los métodos de diagnóstico.	36
Figura 10. Porcentaje de las razas de perros afectados.....	36
Figura 11. Porcentaje del sexo de perros afectados.....	37
Figura 12. Porcentaje de perros afectados por edad	37

I. INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más grande y visible del cuerpo y la barrera anatómica y fisiológica entre el animal y el ambiente. Está formada por un arreglo complejo de células de origen ectodérmico, cresta neural, y endodérmico y tiene tres capas principales: la epidermis, dermis y el subcutáneo (hipodermis). Un básico entendimiento de la estructura cutánea y su función facilita el entendimiento de los mecanismos patológicos asociados a la enfermedad cutánea. No solo la piel es un órgano que tiene sus propios patrones de respuesta, sino que también refleja procesos que ocurren en otro lado del cuerpo (Miller *et al.*, 2013).

La piel es importante para el control fisiológico de un animal. Sin embargo, es también susceptible a sufrir enfermedades de diferentes etiologías, ya sea infecciosa (bacterias, hongos, virus, parásitos, protozoarios), nutricionales, neoplásicas, vasculares, inmunomediadas, autoinmunes, misceláneas, entre otras (Coatesworth, 2019).

Desafortunadamente la piel es ejemplo de un sistema en donde por su variedad celular se tiene un amplio grupo de enfermedades neoplásicas. Los tumores de piel y tejido subcutáneo son comunes en pacientes veterinarios. Estos se clasifican como epiteliales, mesenquimales o bien como células redondas en base a sus características citomorfológicas (Northrup y Gieger, 2010), o bien como epiteliales y mesenquimales desde un punto de vista histogénico, éstos se subdividen en tumores epiteliales de los anexos (glándulas sebáceas, glándulas apocrinas y ecrinas sudoríparas y folículo piloso), tumores epiteliales de la epidermis, abarcando queratinocitos, melanocitos y células de Merkel (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017) y en tumores de los componentes mesenquimales incluyen aquellos derivados de fibroblastos, células perivasculares, células endoteliales vasculares y linfáticas, vainas de nervios periféricos, células del músculo piloerector, adipocitos y de origen hematopoyético (Hendrick, 2017), siendo la mayoría con una versión benigna y una versión maligna (Coatesworth, J., 2019).

El Carcinoma de células escamosas (CCE) pertenece a la clasificación de tumores de origen epitelial cuya ocurrencia es desafortunadamente común, aunque esto varía dependiendo de la ubicación geográfica, exposición a radiación ultravioleta, entre otros factores. Es un tumor que afecta a muchas especies, ocurriendo en humanos, equinos, bovinos, caprinos, ovinos, caninos, felinos e incluso en aves (JPC, 2019). Es una entidad que contrasta con otros tumores en cuestión a su comportamiento biológico, su potencial metastásico, su habilidad para invadir y destruir tejidos, entre otras (Northrup y Gieger, 2010). El CCE como indica su nombre surge de células escamosas, siendo que en la epidermis los queratinocitos son un tipo de células escamosas, lo que implica que no es un tumor exclusivo de piel, ya que puede surgir de cualquier tejido compuesto por células escamosas como la base de la uña, esófago, cavidad oral, porción rostral de la cavidad nasal, laringe, porción escamosa del estómago (caballos), entre otros (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; Hendrick, 2017). Además, puede surgir en piel que cubre otras estructuras como abdomen ventral que cubre glándula mamaria, o en escroto que puede asemejar un tumor testicular primario, como la piel del pene que puede hacer pensar que es un TVT.

Debido a esta ubicuidad del epitelio escamoso, CCE permanece normalmente en la lista de diagnósticos diferenciales de múltiples lesiones cutáneas y no cutáneas.

II. JUSTIFICACIÓN

La piel es un lugar común de desarrollo de lesiones neoplásicas en perros (Hargis, y Bettenay, 2003). En la práctica diaria de un médico veterinario zootecnista especialista en perros y gatos es común la presentación de tumores incluyendo CCE, principalmente a nivel regional donde la exposición de estos animales a uno de los principales factores de riesgo que es la exposición a altos niveles de radiación solar, aunado a otros factores, propicia el desarrollo de aberraciones cutáneas. Sin embargo, existe una falta de información sobre la frecuencia de estas neoplasias y la estimación de factores relacionados a su desarrollo. Por esta razón la estimación de estos parámetros propiciaría un mayor entendimiento de la patología propiciado una mejoría actual en la práctica clínica

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general.

Determinar la frecuencia del carcinoma de células escamosas cutáneo en caninos, diagnosticado en la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, UL.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Determinar a la población de estudio.

3.2.2 Estimar la frecuencia del carcinoma de células escamosas con respecto a otras neoplasias cutáneas.

3.2.3 Calcular el riesgo de factores clínicos con la presencia del carcinoma de células escamosas cutáneo.

IV. ANTECEDENTES

4.1 Carcinoma de células escamosas (CCE).

El CCE, es un tumor localmente agresivo que infiltra la dermis subyacente y los tejidos subcutáneos. Las lesiones son usualmente solitarias, proliferativas o erosivas y seguido se ulcera. La metástasis tiende a ser por vía linfática, pero su incidencia es variable. El CCE es usualmente lento en hacer metástasis, sin embargo, en otros sitios (ej. oral o base de la uña) los tumores pueden ser mucho más agresivos, pero incluso estos son usualmente curados por la amputación exceptuando los casos de negligencia (Fisher, 2020). Es un tumor que ocurre en múltiples especies incluyendo animales domésticos, humanos, primates no humanos y animales silvestres (Marder *et al.*, 2000).

El CCE ocurre más frecuentemente en piel dañada por el sol, ligeramente pigmentada y es la segunda lesión maligna cutánea más común en los perros (Esplin *et al.*, 2003; Mestrinho, 2018; Wobeser *et al.*, 2007), siendo en esta especie los sitios más afectados: el tronco, piernas, escroto, labios y uñas, en contraste con los gatos en donde es más común su ubicación en la cabeza, plano nasal, pinta, párpados y labios, además, usualmente afecta a animales con una edad media de 9 años y en perros específicamente mayores de 6 años y no presenta predisposición de raza conocida ni de especie (Dobson y Shearer, 2012).

4.2 Mecanismos moleculares para el desarrollo del CCE.

Dentro de los principales mecanismos moleculares para el desarrollo de CCE y del cáncer en general, es el efecto de factores como la radiación ionizante, en la que se incluye la radiación UV y otros agentes mutagénicos que pueden generar mutaciones en genes específicos, principalmente en aquellos genes supresores de tumores. La designación de genes supresores de tumores originalmente se dio a aquellos genes que inhibían la proliferación celular. Con el tiempo la clase de genes

supresores de tumores se ha expandido para incluir muchos diferentes tipos de genes relacionados con el cáncer que, cuando se inactivan a través de efectos genéticos o epigenéticos, permite la proliferación incontrolada celular y crecimiento tumoral. Los genes supresores de tumores incluyen genes que controlan el ciclo celular, apoptosis, reparaciones al ADN, y otras rutas fundamentales (Newkirk *et al.*, 2017).

Muchos genes supresores de tumores son componentes clave para el ciclo celular. Uno de los más ampliamente estudiados es el gen supresor de tumores p53. Es inactivado, más comúnmente por mutación, en más de la mitad de los cánceres humanos (Kumar *et al.*, 2015). Este gen codifica para una proteína de unión al ADN que regula la transcripción de numerosos genes y juega un papel crítico en el arresto del ciclo celular y la inducción de la apoptosis posterior a un daño al ADN (Newkirk *et al.*, 2017; Miller y Zachary, 2017).

Las mutaciones del gen supresor de tumores p53 han sido reportadas en diferentes tipos de tumores en perros, incluyendo osteosarcoma, linfoma, carcinoma de células escamosas, y tumores de glándula mamaria (Asada *et al.*, 2019).

Los arreglos de hibridación genómica comparativa (aCGH) revela variaciones en la extensión del número de copias anormales (CNA) genómicas entre los tumores caninos. Específicamente, mientras siete carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) caninos mostraron CNA extensivas, los otros cinco tumores tuvieron escasas CNA en sus genomas. Al igual que en los HNSCC humanos, tanto CNA focal como difuso se detectó en los tumores caninos. En efecto, los genes asociados a la anti-apoptosis *IKBKB*, *PLOB*, *SFRP1* y *FNTA*, así como genes de endopeptidasa *ADAM9* y *PLAT* codificaron en regiones amplificadas y sobre expresadas, así como en el HNSCC humano (Cerami *et al.*, 2012). Estas observaciones apoyan los derivados en común de cáncer entre humanos y perros (Huan *et al.*, 2015). En la mayoría de los HNSCC caninos, se encontraron más amplificaciones que supresiones, causando que más secuencias genómicas y

genes sean amplificados que suprimidos (Huan *et al.*, 2015). Esto es consistente en los hallazgos humanos (Cohem *et al.*, 2019).

Muchos de los genes conocidos de HNSCC humanos también son amplificados / suprimidos en los tumores caninos. Ejemplos incluyen la amplificación recurrente del oncogén conocido *MYC*; genes de proteínas quinasas *MET*, *PTK2* y *FGFR1*; *FADD* relacionado con la apoptosis; genes de lisina histona metiltransferasa *WHSC1L1*; *NDRG1* el cual es frecuentemente alterado en los cánceres humanos incluyendo HNSCC pero cuyo rol sigue siendo controversial (Huan *et al.*, 2015).

Los genes que se sobre expresaron en los tumores caninos fortalecen funciones tales como: 1) adhesión celular/motilidad, matriz extracelular, y actividad endopeptidasa; 2) hipoxia y procesos metabólicos de polisacáridos; 3) morfogénesis vascular y diferenciación celular; 4) respuesta inmune. Así como en los cánceres humanos, estas funciones facilitan la proliferación e invasión de las células tumorales caninas (Huan *et al.*, 2015).

Pese a la fuerte homología descrita arriba, unas pocas diferencias se observan también. Por ejemplo, la mutación del *TP53* es más frecuente en HNSCC humano que en los tumores caninos evaluados en este experimento, lo que sucede igual con *NOTCH1*. Sin embargo, estas diferencias pueden deberse a la pequeña cantidad de muestra o el uso solamente de secuenciación de ARN en lugar de una secuenciación completa del exoma para descubrir mutaciones (Huan *et al.*, 2015). En términos de proteínas, un componente del microambiente tumoral de reciente investigación es la periostina secretada por fibroblastos del estroma del CCE canino (Mineshige *et al.*, 2018). La periostina es una proteína secretoria recientemente caracterizada que pertenece al grupo de proteínas metricelulares. Estudios actuales de modelos animales y casos humanos demuestran que la periostina está involucrada en la fisiopatología de varias enfermedades, incluyendo dermatitis atópica, asma, y otras enfermedades inflamatorias, así como el cáncer (Mineshige, *et al.*, 2018; Gillan *et al.*, 2002; Kikuchi *et al.*, 2008). La expresión de periostina se

ve elevada en varios tejidos neoplásicos humanos, incluyendo cáncer de estómago, colon, páncreas, piel, y otros órganos (Gillan *et al.*, 2002; Bao *et al.*, 2004 y Erkan, *et al.*, 2007). Diversos estudios han mostrado que la periostina juega un papel crítico en la angiogénesis tumoral, crecimiento de los componentes neoplásicos, motilidad de las células cancerígenas, y adhesión (Kikuchi *et al.*, 2008, Kikuchi *et al.*, 2014).

Anteriormente se ha demostrado que la expresión de periostina es más intensa en tejido cutáneo de perros con dermatitis atópica y se correlaciona con la severidad del grado de cronicidad con los cambios histopatológicos (engrosamiento epidermal y fibrosis) y número de células CD3+ en la dermis, similar a lo reportado en los pacientes humanos con dermatitis atópica (Mineshige *et al.*, 2018).

Se ha demostrado que la expresión de la proteína periostina en CCE canino es más intenso en el estroma tumoral. En general la expresión de la proteína perióstica ha mostrado un patrón difuso en el frente de invasión del crecimiento cancerígeno, mientras que ha mostrado un patrón de membrana basal o reticular en el centro del crecimiento tumoral (Mineshige *et al.*, 2018).

En los modelos de cáncer humanos y animales, la periostina es un elemento crítico del microambiente tumoral ya que contribuye a la iniciación de la carcinogénesis y metástasis. Siendo más probablemente los fibroblastos la principal fuente de periostina en los CCE caninos sugiriendo que existe una relación paracrina de periostina entre los fibroblastos y las células del CCE. En otras palabras, el TGF- β 1 derivado de las células del CCE estimulan a los fibroblastos para producir periostina, la cual puede promover la invasión de las células cancerígenas (Mineshige *et al.*, 2018).

Una vía de carcinogénesis ampliamente estudiada en diversos cánceres humanos que afecta al caso de cánceres cutáneos en humanos es la vía *RAS-RAF-MAPK*, la cual se tiene una incidencia de mutación relativamente común (Santarpia *et al.*, 2012). Estas mutaciones son comunes, particularmente *HRAS*, en carcinoma de

células escamosas y queratoacantomas que se desarrollan en pacientes humanos (Fei *et al.*, 2012). La familia de genes *RAS* es el prototipo de oncogenes de transducción de señales que codifican proteínas de unión (proteínas G) a partir de guanosin trifosfato (GTP). En células normales, las proteínas *RAS* transmiten señales es promoción del crecimiento a partir de receptores de factores de crecimiento ubicados en el núcleo, para activar la transcripción de genes que regulan la proliferación celular. *RAS* es normalmente ubicada en el lado citoplásmico de la membrana celular y está en cercana asociación con la farnesil transferasa. *RAS* inactivo se une a GDP. Tras recibir la señal de estimulación de los receptores de factores de crecimiento activados, *RAS* intercambia GDP por GTP. *RAS* se une a GTP para volverse en su forma activa, la cual activa la cascada de señalización *RAS*-*RAF*-proteína quinasa activadora de mitosis (*MAPK*) y resulta en la transcripción de genes que promueven la división celular. La activación de *RAS* normalmente es de una vida media corta, porque *RAS* tiene una GTPasa intrínseca que se activa e hidroliza GTP a GDP y convierte a *RAS* a su estado normal. En muchos cánceres, la mutación de *RAS* convierte la activación de *RAS* independiente de la activación de los receptores de factores de crecimiento o abroga la actividad de la GTPasa de *RAS* poniendo a la célula afectada en un estado de progresión del ciclo celular perpetuo (Newkirk *et al.*, 2017).

4.3 Desarrollo tumoral.

Como se mencionó anteriormente, las neoplasias se desarrollan como resultado de múltiples cambios genéticos o epigenéticos que ocurren sobre un tiempo relativamente largo. Es el efecto acumulativo de estas alteraciones que resultan en la generación de un tumor. El desarrollo tumoral se genera de una manera gradual, por lo que los términos carcinogénesis y transformación neoplásica son utilizados para describir este proceso. Hay múltiples carcinomas que se desarrollan de una forma ordenada y predecible como por ejemplo el CCE que surge del epitelio de los párpados de muchas especies animales, incluyendo bovinos, equinos, gatos y perros. En todas estas especies el desarrollo tumoral es el mismo y sigue el orden

de hiperplasia epidermal, carcinoma *in situ*, y CCE invasivo (Newkirk *et al.*, 2017; Perez *et al.*, 2013). Esto se ilustra en la Figura 1.

4.3.1. Iniciación.

El primer paso para la carcinogénesis es la iniciación, la introducción de un cambio genético irreversible a una célula normal por la acción de un agente iniciador mutagénico. Los iniciadores son químicos o carcinógenos físicos que dañan el ADN. La inducción de las mutaciones requiere no solo la introducción de una lesión al ADN, sino que también que persista durante las subsecuentes replicaciones del ADN para producir una cadena complementaria alterada de ADN. Por lo que al menos una sola ronda de replicación de ADN es necesaria para que el daño genético se vuelva permanente. Las células iniciadas pueden parecer morfológicamente normales y pueden permanecer en latencia por años. Sin embargo, estas células poseen mutaciones que les pueden proveer una ventaja de crecimiento bajo condiciones especiales. Por ejemplo, las células iniciadas pueden responder más vigorosamente a las señales mitogénicas o ser más resistentes al estímulo inductor de apoptosis que sus células vecinas (Newkirk *et al.*, 2017; Malarkey *et al.*, 2013).

4.3.2. Promoción.

La segunda etapa del desarrollo tumoral es la promoción, que implica el sobre crecimiento de células iniciadas en respuesta a estímulos selectivos. La mayoría de estos estímulos selectivos, llamados agentes promotores, generan proliferación. En general, los promotores no son mutagénicos, más bien, crean un ambiente proliferativo en donde las células iniciadas tienen una ventaja de crecimiento. Debido a que los promotores no son mutagénicos, sus efectos son usualmente reversibles. Sin embargo, las respuestas proliferativas a los promotores crean una gran población de células iniciadas con riesgo de adquirir mutaciones. Lo que surge

al final de la fase de promoción es un tumor benigno (Newkirk et al., 2017; Malarkey et al., 2013).

4.3.3 Progresión.

En la progresión, la etapa final del desarrollo tumoral, un tumor benigno evoluciona a un tumor maligno en un proceso llamado transformación maligna. Los tumores malignos en su etapa final se pueden volver metastásicos. La transformación maligna representa un cambio irreversible en la naturaleza del tumor en desarrollo. La progresión es un proceso pobremente entendido y complejo que involucra tanto cambios genéticos como epigenéticos, así como alteraciones en el ambiente tumoral. Las marcas de oro de la progresión son la inestabilidad genética de las células tumorales y un aumento en la heterogeneidad tumoral (Newkirk et al., 2017, Malarkey et al., 2013).

4.4 Factores de riesgo.

Como se describió anteriormente las dermatitis y neoplasias inducidas por el sol ocurren en perros y gatos tras la exposición crónica de la luz solar y la radiación ultravioleta en piel no pigmentada, ligeramente pigmentada o dañada (despigmentada o con cicatriz) que no está cubierta y protegida por el pelo. Los efectos deletéreos se han descrito anteriormente y dependen de la duración y frecuencia de la exposición, la intensidad de la radiación solar relacionada con la latitud geográfica, y la reactividad de la piel en base al color genéticamente dictaminado, densidad del pelo y susceptibilidad genética (Burrows, 2012).

Por lo que una dermatosis actínica es en sí un riesgo para desarrollar una transformación neoplásica hacia CCE. Estas lesiones inician como parches de eritema que pueden o no coalescer con descamación en piel no pigmentada. Con la cronicidad hay un eritema mucho más notorio que pueden tener costras, pápulas eritematosas, placas lineares o nódulos. Comedones actínicos pueden estar

presentes, presentes como resultado de oclusión folicular por fibrosis dérmica. Estas lesiones tienen que diferenciarse de dermatitis por hipersensibilidad (atopia, dieta, irritante de contacto, insecto), dermatitis por *Malassezia* y desórdenes de queratinización primarios. El prurito asociado es usualmente mínimo. El diferencial para los comedones actínicos incluye otros desórdenes comedogénicos como demodicosis, hiperglucocorticoidismo, síndrome de comedones del Schnauzer. La evidencia de comedones en una raza ligeramente pigmentada con habitual acceso a la exposición solar, con o sin evidencia de lesiones inducidas por el sol, debería aumentar la sospecha de comedones actínicos. Forunculosis actínica necesita ser diferenciada de foliculitis bacteriana profunda, forunculosis, demodicosis con pioderma profundo, pioderma en punto de presión, infecciones, y otros tumores nodulares (Scarff, 2017).

Por otro lado, se ha hecho una asociación directa con cierta controversia sobre el efecto que induce papilomavirus en la piel de los perros que pueda tener un efecto de transformación maligna (Lange y Favrot, 2011).

Esto es especialmente cierto en cavidad oral, donde el papilomavirus oral canino 1 (CPV-1), es la causa de papilomas no neoplásicos, en donde se ha reportado evidencia histológica y molecular de que CPV-1 puede causar transformación maligna a carcinoma in situ y últimamente a CCE. La expresión de las proteínas p53 y p16 en las células infectadas por CPV-1 dentro de los papilomas benignos y las lesiones que progresan a CCE apoyan la asociación entre papilomavirus y la transformación maligna. Se especula que esta transformación puede suceder debido a una alteración en la inmunidad del huésped por un aumento del uso de fármacos inmunosupresores o por cambios en los factores medio ambientales, como la sobre exposición de radiación UV, la cual puede aumentar el potencial oncogénico de este virus de “bajo riesgo” (Thaiwong *et al.*, 2018).

4.5 Diagnóstico

4.5.1 Diagnóstico macroscópico.

El CCE puede aparecer como proliferativo o ulcerativo. Las variantes proliferativas son masas papilares, las cuales tienen un aspecto similar a una coliflor, de variable tamaño. La superficie tiende a ser ulcerada y sangra con facilidad. Cuernos cutáneos pueden o no desarrollarse en la superficie de dicha lesión. La variante ulcerativa inicialmente se presenta como una úlcera con costra discreta que se convierte en profunda y crateriforme. Este tipo de neoplasia es usualmente una lesión solitaria, pero puede tener un mismo paciente múltiples lesiones en el tronco si recibe baños de sol, o bien en la base de las uñas en perros de raza grande de pelo oscuro (Blackwood, 2010). Teniendo estas consideraciones, al ver un paciente con una lesión proliferativa o ulcerativa, inmediatamente se tiene que formular una lista de diagnósticos diferenciales que incluya CCE, sobre todo si la anamnesis e historia clínica lo apoyan.

4.5.2 Diagnóstico microscópico.

La toma de biopsia es el procedimiento que se requiere para diagnosticar esta enfermedad. Se puede realizar de primera opción una aspiración con aguja fina (AAF) o bien una biopsia excisional, la cual puede cumplir una función terapéutica adicional. Para tomar una muestra citológica a través de aspiración con aguja fina (AAF), se necesita una aguja de calibre 20- a 22-, con aguja de 1 a 1 ½ in unida con una jeringa de 6 a 12 mL. Se puede emplear el método de capilarización en donde se inserta solamente la aguja repetidamente por varias áreas de la lesión, se retira, se une a una jeringa en la que previamente se cargó de aire y se vierte el material en un portaobjetos. O bien se puede realizar aspiración, en donde se inserta la aguja con jeringa, se aspira ligeramente unos 5 – 10 cm³, redirigiendo en múltiples áreas de la misma lesión, al retirar se deja liberar la presión negativa primero y el material se expulsa en un portaobjetos. Estas técnicas son útiles en lesiones palpables, no en lesiones planas. En estas últimas se puede emplear un raspado, impronta o

hisopado para obtener muestra. Se debe tener cuidado de evitar las áreas ulceradas, ya que estas mostrarán necrosis, inflamación superficial con posible infección bacteriana secundaria, lo cual es a consecuencia del tumor y esto por lo tanto no brinda la información suficiente para emitir un diagnóstico. Una vez se tenga la muestra en un portaobjetos se procede a teñir con la tinción de la preferencia del citopatólogo, la cual puede ser Romanowsky a base de agua (hemocolorante rápido), Romanowsky a base de metanol (Wright y Giemsa) o Papanicolaou (Fisher *et al.*, 2020).

Las ventajas que tiene la tinción de Papanicolaou son el gran detalle nuclear y nucleolar, la desventaja principal es el tiempo invertido y los múltiples pasos para realizarla, por lo que no se considera práctica en medicina veterinaria. Por otro lado, las tinciones de tipo Romanowsky presentan como ventaja su rapidez, sus relativamente pocos pasos, además de que poseen detalle citoplásmico mayor que Papanicolaou. Es cierto que su detalle nuclear y nucleolar no se compara con Papanicolaou, sin embargo, es más que suficiente para evaluar criterios de malignidad nucleares. Además, la mayoría de los textos e información disponible sobre citología está disponible con imágenes de células teñidas con Romanowsky (Fisher, 2020).

Las características citológicas del CCE son de células epiteliales que se arreglan en células individuales o sábanas de células adheridas. Escamas y epitelio escamoso altamente queratinizado nucleado con bordes angulares con atipia nuclear predominan en los tumores bien diferenciados. Cuando estas células aparecen en arreglos concéntricos, corresponden a las perlas de queratina vistas histopatológicamente. La presencia de un tipo celular dentro del citoplasma de otro llamado emperiopolesis puede ser observada en los CCE bien diferenciados. Los tumores moderadamente diferenciados tienen menos células angulares con más de un 50% de células displásicas redondas a ovales. Las células redondas, individuales tienen un alto radio núcleo – citoplasma, las cuales predominan en los tumores pobremente diferenciados.

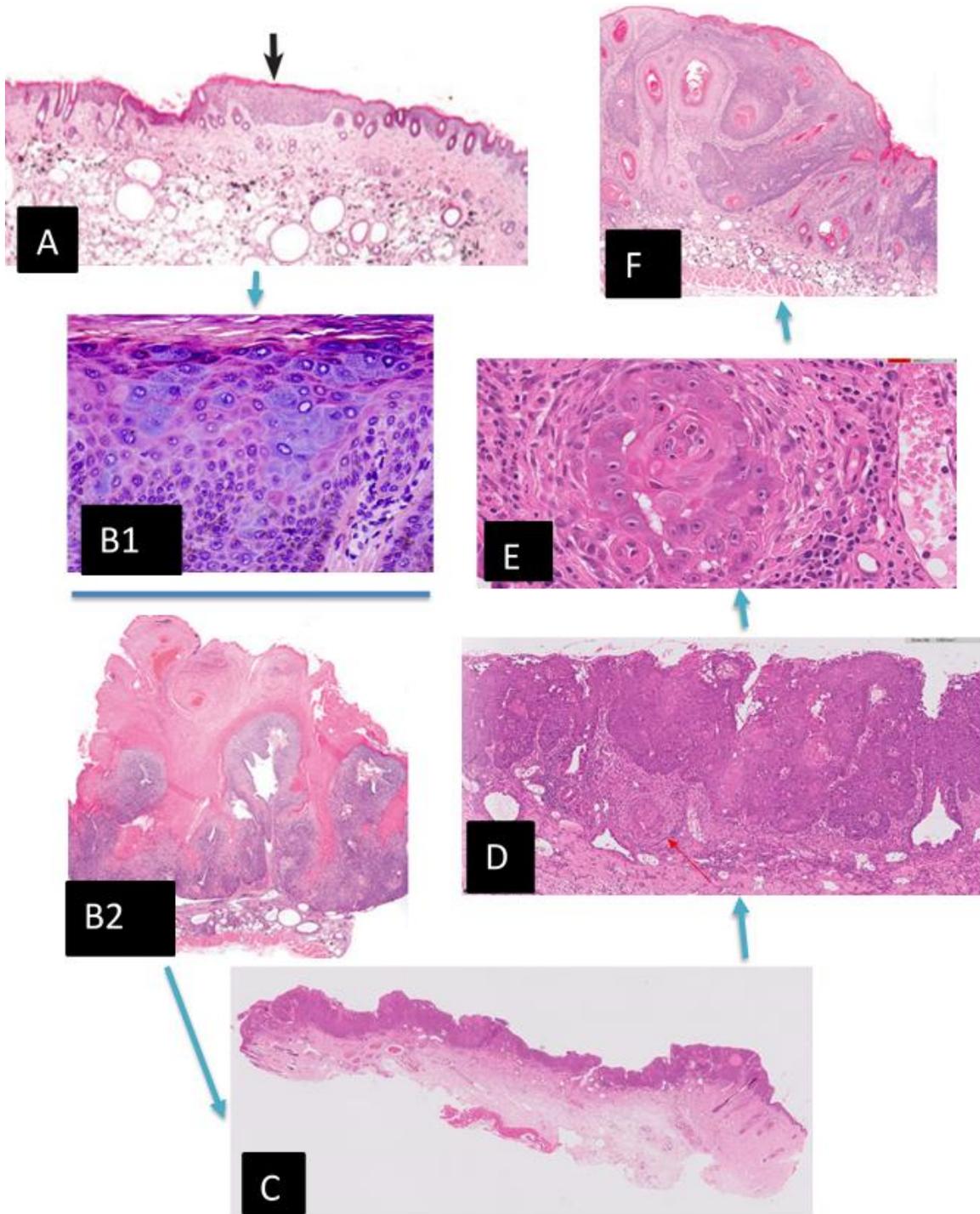


Figura 1. Transformación neoplásica de la epidermis a CCE. A.- Hiperplasia, B1. Displasia, B2. Papiloma, C. Carcinoma *In situ*, D. Carcinoma *In situ* con invasión temprana, E.- Acercamiento a invasión de D, F.- CCE invasivo. Tinción H&E. (Newkirk *et al.*, 2017).



Figura 2. CCE en piel clara desprovista de pelo. Nódulo ulcerado, elevado, firme, doloroso con una depresión central que supura material seroso–sanguinolento (Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, UL)

El pleomorfismo celular y nuclear es marcado en los CCE pobremente diferenciados. Vacuolización perinuclear se cree que representan gránulos de queratohialina sin color. Una observación de vital importancia es que cualquier epitelio en presencia de inflamación va a generar como resultado cambios displásicos que van de anisocitosis y anisocariosis, nucléolos prominentes, cromatina periférica e incluso indentaduras en la membrana nuclear. Todas estas son características de malignidad, las cuales en ausencia total de inflamación dictaminan un diagnóstico de malignidad, sin embargo, la presencia de inflamación genera estos cambios los cuales no se pueden distinguir de una malignidad. Esto quiere decir que, si una malignidad se ulcera, generará inflamación (principalmente supurativa y con cronicidad genera un infiltrado mixto), lo cual imposibilita diagnosticar un tumor, aunque la posibilidad no de que exista una neoplasia no se elimina. Esto sucede también con los fibroblastos, los cuales en presencia de inflamación no es posible diferenciarlo de un sarcoma (ej. Fibrosarcoma). Teniendo en cuenta este importante dato, hay que considerar que CCE es un tumor el cual es muy común que se ulcere y sería de esperar encontrar inflamación. Lógicamente no se puede diagnosticar CCE si hay inflamación, sin embargo, se puede sugerir la posibilidad de que sea esta entidad clínica la causante de dicha lesión teniendo en

cuenta las características morfológicas, ubicación, raza, edad y tipo de piel / pelo. En los casos ambiguos o en aquellos en los que hay duda, es mejor acudir a la histopatología para confirmar (Raskin, 2016).

Ya que la fijación con formol es tiempo dependiente, y se genera por medio de tres pasos: penetración, formación de enlaces covalentes (unión), y formación de enlaces cruzados. Estos pasos suceden simultáneamente, pero a velocidades muy diferentes, siendo que la penetración ocurre alrededor de 12 veces más rápido que la unión, y la unión ocurre 4 veces más rápido que la formación de enlaces cruzados.

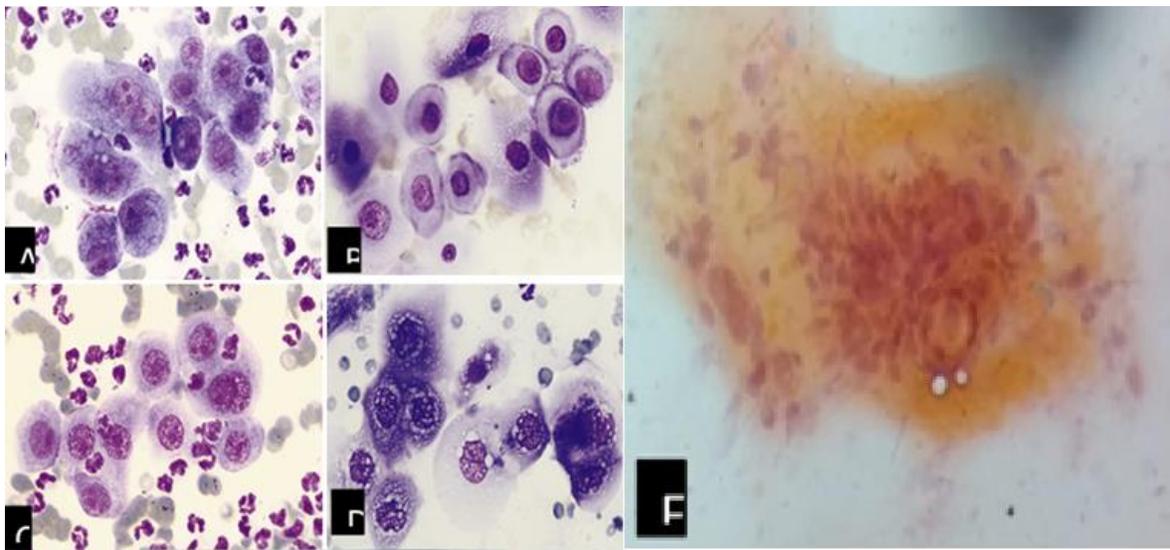


Figura 3. Citomorfología de CCE cutáneo. A) Células epiteliales arregladas en grupos moderadamente adhesivos que exhiben anisocitosis, anisocariosis, binucleación, pleomorfismo nuclear, nucléolos múltiples y evidentes con variables radios de núcleo – citoplasma. Una célula muestra emperiopolesis. Note la gran cantidad de neutrófilos no degenerados (Wright). B) Células epiteliales redondas arregladas de forma individual, mostrando formas redondas y angulares, con anisocitosis, anisocariosis y nucléolos evidentes (Wright). C) Células epiteliales arregladas de forma pobremente adhesivas con notorios criterios de malignidad mezclados con numerosos neutrófilos no degenerados. Algunas células muestran emperiopolesis (Wright). D) Células epiteliales con vacuolización perinuclear (gránulos de queratohialina) (Wright). E) Células epiteliales con citoplasma naranja que muestran un arreglo concéntrico (perla de queratina) (Papanicolaou). A – D: (Raskin, 2016).

Como, por ejemplo, una muestra de 3 milímetros de grosor será penetrado al 100%, 24% unido, y 6% tendrá enlaces cruzados en 8 horas; después de 24 horas de fijación un 70% estará unido (enlaces covalentes) y un 36% tendrá enlaces

cruzados. El mecanismo básico de fijación del formaldehído es la formación de productos de adición (aductos) entre la formalina y los grupos aminos reactivos sin carga (-NH o -NH₂), los cuales eventualmente formarán enlaces cruzados. Una vez que el producto de adición (compuestos reactivos de hidroximetilo) se forma, sucederán enlaces cruzados adicionales. Por otro lado, una vez que se decide tomar una biopsia excisional con fines diagnósticos, terapéuticos o ambos, se debe al momento de la extirpación sumergir la muestra en formol al 10% en una proporción 1 a 10. Es decir, del total del volumen, solo el 10% corresponde al tumor y el 90% a formol. Esto implica que en tumores grandes se empleen “exageradas” cantidades de formol, y aunado a que en ocasiones carecen de material para transportar y sumergir estas piezas quirúrgicas, genera que se emplee una mínima cantidad de formol, lo que generará fijación solamente en la periferia y no en el centro.

En la presencia de un hidrógeno reactivo secundario, el grupo hidroximetilo formará un puente de metileno. Por lo tanto, el resultado final de la fijación con formaldehído es un cambio profundo en la conformación de macromoléculas, las cuales pueden hacer que el reconocimiento de antígenos por anticuerpos sea imposible, o en el mejor de los casos, difícil (Ramos-Vara y Borst, 2017).

Histológicamente, diversos subtipos han sido descritos e incluyen las variantes bien diferenciado, pobremente diferenciado, acantolítico, fusiforme, y verrugoso. El CCE bien diferenciado es una lesión tipo placa compuesta de islas, cordones, y trabéculas de células escamosas que se originan de la epidermis o raramente de los folículos pilosos o quistes foliculares, que atraviesan la membrana basal, y se extienden hacia la dermis. Puentes intercelulares entre los queratinocitos pueden ser prominentes, y seguido hay formación de acumulaciones centrales de queratina compacta laminar (perlas de queratina) dentro de las islas de las células epiteliales neoplásicas invasivas. Hay un orden relativo de progresión de células basales no queratinizadas poliédricas en la periferia de las estructuras epiteliales neoplásicas a células grandes poligonales queratinizadas en el centro. Las células neoplásicas

tienen núcleo vesicular con uno o múltiples nucléolos muy prominentes. El citoplasma es usualmente abundante y eosinofílico. Hay reacción desmoplástica comúnmente que rodea a la dermis. Puede haber marcadas costras e hiperqueratosis. La versión pobremente diferenciada del CCE tiende a componerse de principalmente cordones o nidos de células epiteliales neoplásicas. Las células neoplásicas tienen citoplasma anfofílico con núcleo hipercromático y nucléolo prominente. Hay moderada a alta actividad mitótica y frecuentes mitosis atípicas. No se observan perlas de queratina, y en su lugar, hay células disqueratósicas individuales o en grupos de células parcialmente queratinizadas (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; Hargis y Myers, 2017; Mauldin y Peters-Kennedy, 2016).

La versión acantolítica del CCE es poco común. En esta existen formaciones pseudoglandulares a pseudoquística por abandono de células parcialmente queratinizadas del centro de las islas epiteliales y trabéculas resultando de la pérdida de uniones intercelulares. Este tipo de tumor debe ser distinguido muy cuidadosamente de un adenocarcinoma al identificar la queratinización de las células tumorales. La versión fusiforme del CCE es una variante rara del CCE pobremente diferenciado, la cual se compone de células fusiformes grandes pleomórficas y células poligonales que tienen abundante citoplasma pálido o anfofílico. Los núcleos son grandes y vesiculares con nucléolo prominente. La cuenta mitótica es alta. Raros focos de queratinización individual ayudan a distinguir esta neoplasia de un sarcoma. La versión verrugosa es rara solamente descrita en perros. Es una malignidad de bajo grado. Es tanto exofítica como endofítica, y cuenta con amplias trabéculas que tienen márgenes redondos lisos. Puede haber grandes invaginaciones tubulares con queratinocitos sueltos. Hay ausencia de perlas de queratina. Hay ligero pleomorfismo celular y baja actividad mitótica (Mauldin y Peters-Kennedy, 2016; Lee *et al.*, 2005).

El diagnóstico de un tumor cutáneo depende de las características histológicas; sin embargo, la inmunohistoquímica es una herramienta auxiliar muy importante para un diagnóstico definitivo (Alhumaidi, 2012; Simkus *et al.*, 2016). Es también la

técnica básica más efectiva para determinar el origen tisular o la diferenciación de las células neoplásicas (Simkus *et al.*, 2016). En la inmunohistoquímica, anticuerpos monoclonales teñidos se usan para detectar la presencia de antígenos específicos (moléculas proteicas específicas) en tejidos y células, para identificar su ubicación precisa y, de acuerdo con la intensidad de la reacción de tinción, para determinar su concentración aproximada (Simkus *et al.*, 2016; Ramos-Vara *et al.*, 2008).

Las citoqueratinas son componentes de la red de filamentos intermedios de las células epiteliales. Hasta un 85% del contenido total de los queratinocitos se compone de citoqueratina. El grupo de las citoqueratinas de alto peso molecular (CQ APM) (I, II, V, X, XI, XIV) son probablemente las CQ APM de amplio espectro más comúnmente usadas en la inmunohistoquímica oncológica diagnóstica; CCE reacciona intensamente con este anticuerpo (Ramos-Vara y Borst, 2017).

4.6 Descripción clínica.

Clínicamente un CCE cutáneo tiene una presentación variable, pudiendo ser una lesión tipo placa a papilar, de crateriforme a fungiforme. Puede estar eritematosa el área de enfermedad, ulcerada, o cubierta por una costra. Originándose principalmente en cabeza, abdomen, miembros, perineo, y dedos. Los perros con poco pelo con un pelaje de color blanco o claro que pasan periodos extensos de tiempo bajo la exposición a la radiación UV tienen una mayor incidencia de CCE cutáneo que tiende a surgir en el abdomen ventral y cabeza (Helton y Werner, 2011).

Los signos asociados a un CCE pueden variar. Por sí solo, un CCE implica una lesión que puede llegar a ulcerarse y, si no se maneja propiamente esa úlcera, fácilmente se contamina e infecta por microorganismos ambientales, saprófitos o incluso de la flora bacteriana cutánea. Esto puede suponer un malestar al animal. Rara vez una infección de una úlcera causará fiebre. Esto es más común en CCE orales en donde hay destrucción de los tejidos adyacentes incluyendo hueso con

contaminación de la flora oral (Soukup *et al.*, 2013). No se han reportado casos en donde estas infecciones lleguen a causar sepsis. Sin embargo, puede llegar a causar linfadenomegalia regional por estimulación antigénica (Luff *et al.*, 2016).

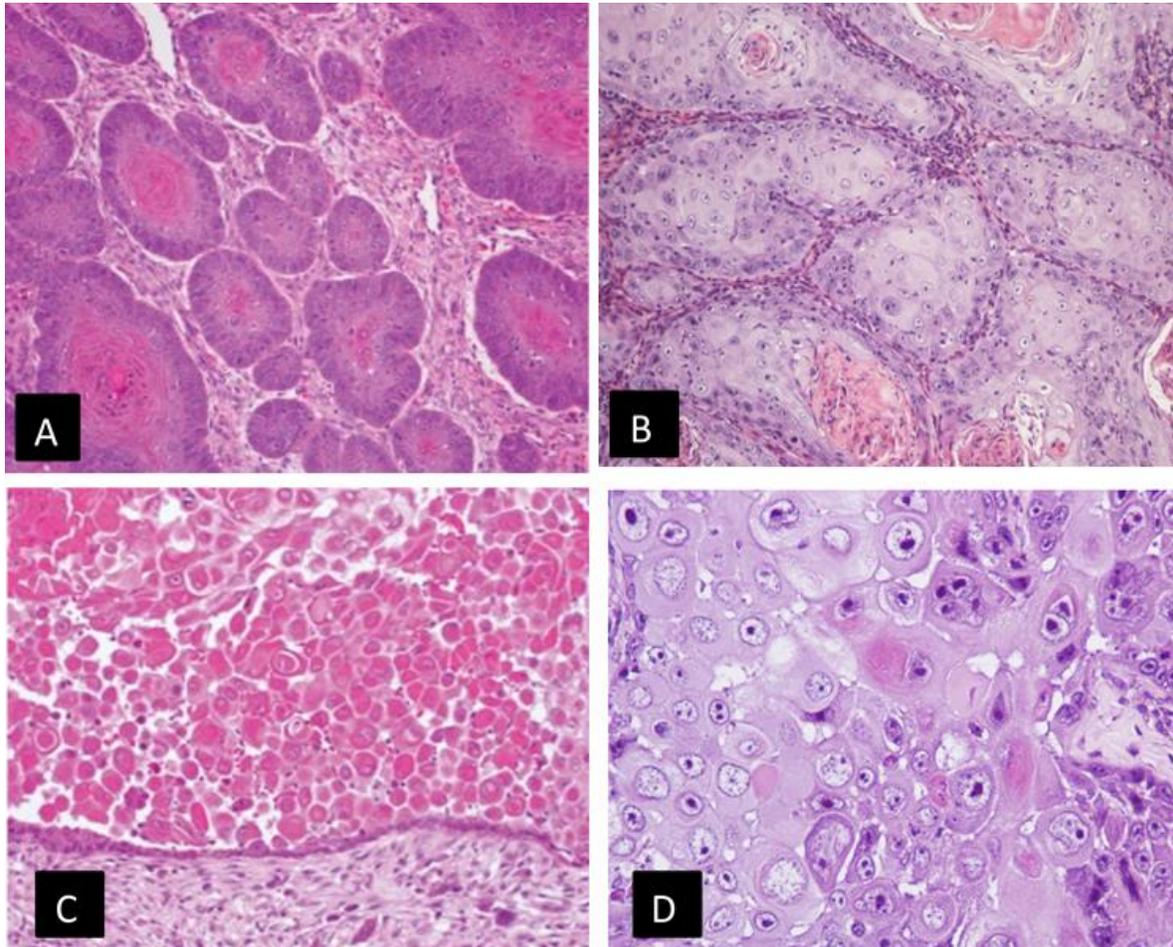


Figura 4. CCE cutáneo. A) Islas de células epiteliales que demuestran el orden de maduración que tienen las células basales (periferia) a las queratinizadas (centro) con la formación de perlas de queratina. Rodeados por un estroma fibrovascular moderado a abundante (H&E). B) Islas de células epiteliales con mayor cantidad de citoplasma eosinófilo con núcleos vacuolados con prominentes nucléolos, anisocitosis, anisocariosis, moldeado nuclear con infiltrado neutrofílico en el fino estroma fibrovascular (H&E). C) Versión acantolítica del CCE que muestra células no cohesivas (H&E). D) Mayor enfoque que B) mostrando los evidentes criterios de malignidad (H&E); (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

En ocasiones una caquexia ocurre aun cuando el paciente es normorexico, notándose una disminución en su actividad física, notable pérdida de peso, y debilidad. En la caquexia por cáncer, hay pérdida tanto de grasa como de músculo, mientras que en una desnutrición se pierde preferencialmente grasa. La disminución

compensatoria de la tasa metabólica basal que se observa en la desnutrición, no se observa en la caquexia por cáncer. Calorías extra no previenen o revierten el estado caquéxico del cáncer. Este desorden tiene una etiología diversa.

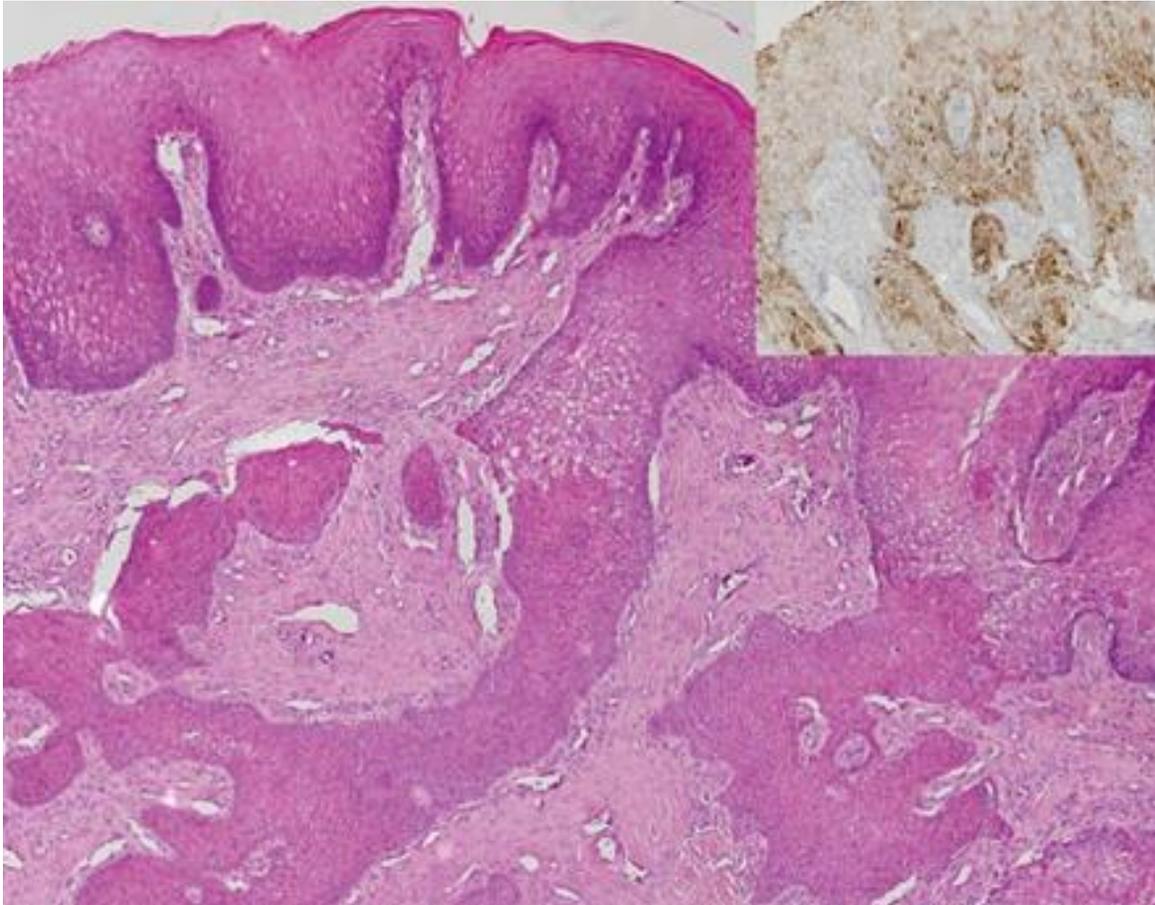


Figura 5. CCE invasivo. Recuadro: Inmunoreactividad al coctel de citoqueratinas de alto peso molecular (Alhumaidi, 2012).

La caquexia por cáncer se debe, en parte, a las citosinas y hormonas, particularmente TNF-alfa (también conocida como caquectina), IL-1, IL-6, y prostaglandinas, las cuales causan anorexia y debilitación. Otros factores que contribuyen incluyen digestión defectuosa, demandas nutricionales por el tejido tumoral, pérdida de nutrientes con relación a los exudados o efusiones tumorales, y a una variedad de desarreglos endócrinos y metabólicos (Luff *et al.*, 2016, Rosol y Meuten, 2017).

4.6.1 Clasificación.

El sistema de clasificación de la organización mundial de la salud de tumor – nódulo – metástasis puede ser aplicado en los tumores de piel en un arreglo clínico. Y dado que la ubicación es un factor pronóstico para tumores en particular, por ejemplo, melanoma en la cavidad oral tiende a tener un comportamiento maligno, el cual difiere del comportamiento esperado del melanoma en piel con pelo, por lo tanto, esta información deberá ser incluida en la descripción clínica del tumor en la presentación (Rosol y Meuten, 2017). Dicha clasificación se describe en la Tabla 1.

4.7 Síndrome paraneoplásico.

El CCE en ocasiones se ha asociado con la hipercalcemia de malignidad (HCM) por producción del péptido relacionado con la paratohormona (PTH). Los hallazgos clínicos característicos en pacientes con HCM incluyen hipercalcemia, hipofosfatemia, hipercalciuria, aumento de la excreción del fósforo fraccionado, aumento nefrogénico del AMPc, y aumento de la resorción ósea osteoclástica. La hipercalcemia es inducida por efectos humorales en el hueso, riñón y posiblemente en intestino. Un aumento de la resorción ósea osteoclástica es un hallazgo consistente en la HCM con aumento de la liberación de calcio por el hueso. Los riñones juegan un papel crítico en la patogenia de la hipercalcemia y la hipofosfatemia porque el calcio renal es reabsorbido por la estimulación del PTHrp, y la reabsorción del fósforo es inhibida por la activación de los receptores renales de PTH/PTHrp. En algunas formas de la HCM, hay niveles elevados de la 1,25-dihidroxitamina D en suero, lo cual puede aumentar la absorción de calcio por el intestino (Rosol y Meuten, 2017).

4.8 Crecimiento y metástasis.

Los tumores de CCE crecen relativamente lento y la mayoría de los tumores, aunque son invasivos, no muestran una capacidad de dispersión metastásica para

linfonodos regionales, capacidad que es más común en tumores pobremente diferenciados o en tumores que han estado presentes por un tiempo considerable antes de su diagnóstico (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

Tabla 1. Estadios clínicos de los tumores caninos o felinos de origen epidermal o dérmicos

Tumor primario	
T0	No hay evidencia de un tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor de < 2 cm de diámetro máximo, superficial o exofítico
T2	Tumor de diámetro máximo entre 2 – 5 cm o con mínima invasión sea cual sea su tamaño
T3	Tumor de diámetro máximo de > 5 cm o con invasión al subcutáneo, sea cual sea su tamaño
T4	Tumor que invade otras estructuras, como fascia, músculo, hueso o cartílago
Tumores simultáneos se registran por número, con la más alta categoría T seleccionada y el número total indicado en paréntesis, por ejemplo, T2 (3)	
Linfonodos regionales (LNR)	
N0	No evidencia de que los LNR estén involucrados
N1	Nódulo ipsilateral movable
N1a	Nódulo considerado no metastásicos
N1b	Nódulo considerado como metastásicos
N2	Nódulo bilateral o contralateral movable
N2a	Nódulos considerados no metastásicos
N2b	Nódulos considerados metastásicos
N3	Nódulos fijados
Metástasis a distancia	
M0	No hay evidencia de metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia detectada – especificar sitio(s)

(Hauck, 2013)

Aquellos tumores que se ulceran y su superficie es contaminada y no se da un manejo clínico a esa herida es posible que se infecte, lo que puede llegar a generar una linfadenomegalia regional, principalmente ipsilateral como resultado de una estimulación antigénica con hiperplasia reactiva de linfocitos compuestos por una

población heterogénea entre linfocitos pequeños, medios, células plasmáticas, macrófagos y neutrófilos (Raskin, 2016).

En general, el CCE tiene menor perfil metastásico comparado con el CCE oral o incluso aquel CCE que surge de la base de la uña. Teniendo metástasis ocasional solo a linfonodos regionales y es muy poco común que afecte a otros órganos, a comparación con aquel que surge en cavidad oral, el cual es de esperar una dispersión relativamente rápida a órganos a distancia y a linfonodos regionales, teniendo una tasa metastásica del 20% en CCE de cavidad oral y un 60% en CCE tonsilar (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

4.9 Pronóstico.

La tasa metastásica del CCE cutáneo en perros parece ser menor a la que se reporta en humanos, documentando un 2 – 5% de metástasis. Además, la distinción entre la población canina que desarrolla CCE con o sin la influencia de la radiación solar UV no ha sido bien descrita (Goncalves y Hallack, 2016).

La presencia de evidencia histológica de cambio actínico es de valor pronóstico, ya que comparado con los tumores que surgen de piel sin evidencia de cambio actínico tienen características diferentes, entre ellas que aquellos perros con cambio actínico, la mayoría son de pelaje blanco, tienen más porcentaje de invasión vascular o linfática, mayor metástasis y un mayor porcentaje de recurrencia a comparación de aquellos CCE que surgieron de piel con ausencia de evidencia de cambio actínico. Esto se ve reflejado también en el tiempo medio de supervivencia (TMS) siendo en promedio 1359 días para los perros con evidencia de dermatosis actínica y 680 para perros sin dermatosis actínica teniendo rango desde 16 a 4211 días (Willcox *et al.*, 2018).

Sin embargo, si consideramos cada factor posible como indicador del TMS podremos tener distintos promedios, siendo que, si consideramos el sexo, los

machos tienen 69 días (1054) más de TMS que las hembras (985). Si consideramos a razas predisponentes, estas tienen más TMS (1359 días) comparadas con aquellas razas no predisponentes (754). En cuestión del color del pelaje, si el paciente no es blanco tiene un TMS de 1359 días a comparación de un pelaje blanco con un TMS de 685 días. Si consideramos el área de afección predispuesta (cabeza, tronco, extremidades) los pacientes tienen un TMS de 1197 días a comparación de un TMS de 256 – 754 días en aquellos con diagnóstico de CCE que surgen de áreas no predispuestas. Interesantemente, aquellos tumores que muestran invasión tisular tienen un TMS mayor que aquellos que no lo muestran en el momento de la evaluación histológica (969 días versus 680 días respectivamente). Lo mismo sucede considerando invasión vascular (1075 días de TMS con invasión vascular versus 958 días sin invasión vascular). Sorprendentemente parece ser que aquellos pacientes que tienen invasión a linfonodos registraron un TMS mayor (1197 días) a comparación de aquellos que no (985 días de TMS). Finalmente, aquellos tumores que en efecto tuvieron recurrencia, registraron un TMS promedio de 958 días (Willcox *et al.*, 2018).

4.10 Terapia.

Una opción terapéutica apropiada de un caso individual se basa en el tipo de tumor y grado de enfermedad tumoral local, los resultados de los exámenes de imagen, la presencia o ausencia de metástasis, y la condición en general del paciente.

4.10.1 Intervención quirúrgica.

La mayoría de los tumores sólidos cutáneos y subcutáneos pueden ser tratados exitosamente con resección quirúrgica. Esta modalidad de tratamiento puede ser usada sola o en combinación con terapias de radiación, quimioterapia, u otras modalidades adyuvantes (Ehrhart y Culp, 2012). El principal tratamiento para el CCE cutáneo es quirúrgico cuando es viable. Una resección quirúrgica amplia resulta en un control a largo tiempo tanto en perros como en gatos, dada su bajo

potencial metastásico. Sin embargo, CCE suele ocurrir en otros sitios anatómicos no viables para resección quirúrgica, tales como el párpado, plano nasal, córnea, vulva, prepucio, donde definitivamente se necesita considerar el uso de terapias adyuvantes para minimizar el tamaño tumoral y volver esta ubicación anatómica candidata para cirugía (Hauck, 2013; Tadeu *et al.*, 2010).

El objetivo de la escisión quirúrgica de un tumor cutáneo maligno es el alcanzar una escisión en bloque completa y amplia del tumor primario rodeado por un margen de tejido normal en tres dimensiones. La extensión de los márgenes quirúrgicos va a depender del tipo de tumor y su ubicación (Ryan *et al.*, 2012).

Un manejo gentil de los tejidos y un mantenimiento del flujo sanguíneo con minimización de los espacios muertos y tensión en los sitios quirúrgicos son principios importantes que se deben realizar durante la remoción del tumor cutáneo (Stromberg y Meuten, 2017). Los rangos de referencia de los márgenes quirúrgicos dependen del tipo de tumor, comportamiento biológico anticipado, grado tumoral y ubicación anatómica (Ryan *et al.*, 2012).

Cualquier tejido que toca el tumor o lo invade debe ser removido con un margen tisular normal. La grasa es una barrera deficiente de invasión tumoral, por lo que márgenes amplios pueden ser requeridos (Stromberg y Meuten, 2017). Desde la perspectiva de la oncología quirúrgica, es preferible en la mayoría de los casos lidiar con una herida grande en vez de una resección tumoral maligna incompleta, ya que existen una gran variedad de opciones quirúrgicas reconstructivas usando colgajos cutáneos, injertos, o técnicas de cierre de heridas por segunda intención (Ryan *et al.*, 2012).

4.10.2 Quimioterapia.

Hay poca información sobre el uso de la quimioterapia para el tratamiento del CCE cutáneo tanto en perros como en gatos. Sin embargo, la evidencia existente

relacionada a la inyección intralesional de carboplatino en el plano nasal de los pacientes con CCE mostró una actividad significativa, particularmente en gatos, teniendo una tasa de respuesta completa de un 73% y un 53% de tasa de respuesta parcial al año. Un perro con CCE cutáneo metastásico (al linfonodo axilar y pulmonar) tuvo una marcada reducción en el número y tamaño de los nódulos pulmonares, así como una respuesta parcial de la masa axilar después de la aplicación de cisplatino. Sin embargo, el paciente tuvo progresión aproximadamente 4.5 meses post inicio del tratamiento. Otro perro tuvo una respuesta completa y durable de lesiones múltiples (> 22 meses). Dos perros con CCE fueron tratados con actinomicina-D y tuvieron respuesta parcial y recibieron un total de 6 dosis (Hauck, 2013).

Otros reportes indican el uso de otros fármacos, sin embargo, actualmente no se cuenta con información concisa que nos permita decidir de forma certera el fármaco a utilizar, dosis, el tiempo y frecuencia terapéutica.

4.10.3 Intervención radioterapia.

Particularmente en gatos con CCE en el plano nasal puede ser efectivamente tratado con una terapia de radiación con rayo externo con pleroterapia de estroncio – 90 y terapia de protones. Una terapia de radiación definitiva (ortovoltaje, 10 x 4 G) generó una tasa de supervivencia a 1 año del 60% en 90 gatos tratados con esta modalidad. Sin embargo, la terapia de radiación no ha demostrado ser tan efectiva para el tratamiento de CCE en plano nasal en perros. En un grupo de cuatro perros tratados con radiación sola, solo uno obtuvo remisión durable. En el mismo estudio, siete perros adicionales fueron tratados con una combinación de cirugía y radiación registrando que todos los perros tuvieron recurrencia a un intervalo de 9 semanas en promedio. Ocho perros fueron tratados con ortovoltaje o implantes de rado-222, los cuales sufrieron de recurrencia local (Hauck, 2013).

4.10.4 Terapias alternativas. Crioterapia.

La crioterapia o criocirugía utiliza bajas temperaturas para alcanzar una destrucción selectiva de los tejidos y es empleada para tratar condiciones cutáneas tanto benignas como malignas. Las técnicas de criocirugía incluyen “rociador” abierto, “rociador” cerrado y métodos de criosonda para desvitalizar el tejido neoplásico al congelarlo *in situ*, alcanzando temperaturas de -50°C a -60°C en todo el tejido neoplásico

El tratamiento de lesiones epidermales benignas yace en un congelado leve que causa separación de la epidermis de la dermis, mientras que en las lesiones malignas los componentes celulares son más susceptibles a la injuria por congelación que su componente del estroma. En personas, la criocirugía es útil para el tratamiento de tumores que involucran los párpados, nariz, orejas, labios, superficie dorsal de las manos, tronco y las partes distales de los miembros, particularmente para los pacientes de alto riesgo quirúrgico como los ancianos. Otra ventaja que ofrece es que implica una técnica menos invasiva que tiene una mortalidad inferior comparada con la resección quirúrgica (Fernandes *et al.*, 2008).

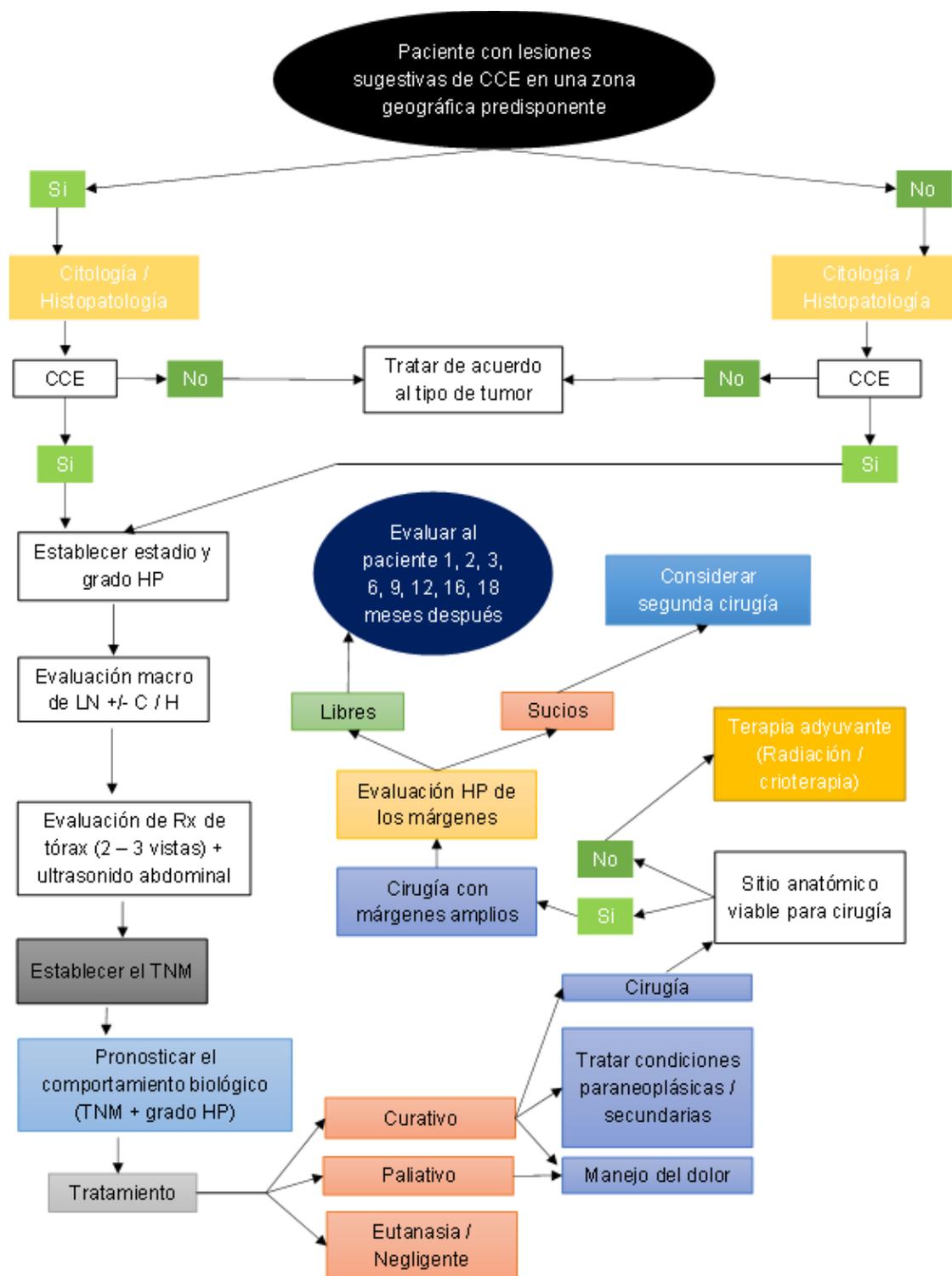


Figura 6. Diagrama de flujo del manejo de un paciente con CCE. CCE = Carcinoma de células escamosas; HP= Histopatológico; LN = Linfonodo; C = Citología; H = Histopatología; Rx = Radiografía; TNM = Tamaño – Linfonodo – Metástasis (Datos tomados de Hauck, 2013).

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Tipo y diseño del estudio.

Se realizó un estudio con diseño transversal de tipo analítico, observacional y retrospectivo.

5.2 Lugar del estudio.

Se utilizaron casos pertenecientes al acervo del servicio de la Unidad de Diagnóstico del Laboratorio de Patología del Departamento de Ciencias Médico Veterinarias de la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro, Unidad Laguna, de 2007 a 2013 y de 2018 a 2019.

5.3 Selección de la muestra.

5.3.1 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Como criterios de inclusión para las muestras tanto citológicas como histológicas se consideró que fuera compatible con un carcinoma de células escamosas.

5.4 Procesamiento de las muestras citológicas.

Las muestras citológicas fueron obtenidas por punción y aspiración con aguja fina (PAAF) de lesiones cutáneas teñidas con la técnica tricrómica de Papanicolaou (Papanicolaou, 1942; Bibbo, 1997).

5.4.1 Tinción de Papanicolaou.

Después de tomar la muestra por la técnica PAAF se realizó un extendido en un portaobjetos para su fijación en alcohol al 70% durante 15 minutos. Posteriormente se dejó secar al aire para realizar el procedimiento siguiente:

- 1) Sumergirla en hematoxilina durante 5 minutos.
- 2) Lavar con agua corriente.
- 3) Sumergir en el colorante OG-6 por 3 minutos.
- 4) Lavar dos veces con alcohol al 96% por 10 segundos (total 20 segundos).
- 5) Sumergir en el colorante EA-50 por 3 minutos.
- 6) Lavar dos veces con alcohol al 96% por 10 segundos (total 20 segundos).
- 7) Lavar dos veces con alcohol absoluto por 3 minutos (total 6 minutos).
- 8) Sumergir dos veces en Xilol por 3 minutos (total 6 minutos).
- 9) Aplicar resina sintética.

(Papanicolaou, 1942; Bibbo, 1997).

5.5 Procesamiento de las biopsias.

Para las biopsias, estas fueron tomadas quirúrgicamente por un médico veterinario zootecnista especialista en pequeñas especies. Las biopsias fueron excisionales e incisionales y se fijaron inmediatamente en formol al 10% en una relación de 1 a 10.

5.5.1 Técnica de inclusión en parafina.

Las biopsias fijadas en formol se procesaron mediante la técnica de rutina de inclusión en parafina, se realizan cortes de 5 mm de tejido y se guardan en una cápsula de inclusión y se introducen en un procesador de tejidos, de acuerdo con el procedimiento siguiente:

- 1) Lavado con agua destilada una hora.
- 2) Deshidratación en alcohol al 70% por una hora.
- 3) Deshidratación en alcohol al 80% por una hora.
- 4) Deshidratación en alcohol al 96% por una hora.
- 5) Deshidratación en alcohol al 96% por una hora.
- 6) Deshidratación en alcohol absoluto por una hora.

- 7) Deshidratación en alcohol absoluto por una hora.
- 8) Aclaramiento con alcohol absoluto/Xilol una hora.
- 9) Aclaramiento con Xilol una hora.
- 10) Aclaramiento con Xilol una hora.
- 11) Inclusión en parafina una hora.
- 12) Inclusión en parafina una hora.
- 13) Se elaboran bloques de parafina
- 14) Se realizan cortes con microtomo a 5 μm de grosor

5.5.2 Procedimiento para la tinción de hematoxilina y eosina.

- 1) Los cortes se desparafinan en una placa caliente a 50°C.
- 2) Se continua la desparafinación con Xilol
- 3) Se hidratan iniciando con lavados con alcohol absoluto (100%), alcohol al 96%, alcohol al 80% y finalmente se hidratan con agua destilada.
- 4) Se tiñen con hematoxilina.
- 5) Se lavan con agua corriente.
- 6) Decoloración con alcohol ácido al 1%.
- 7) Se lavan con agua corriente.
- 8) Se lavan con agua amoniacal para aclaramiento.
- 9) Lavado con agua destilada
- 10) Alcohol al 80%
- 11) Se tiñen con eosina.
- 12) Se deshidratan con alcohol al 96% y alcohol absoluto (100%).
- 13) Finalmente se aclara con xilol.
- 14) Se montan con resina sintética.

(Prophet *et al.*, 1993).

5.6 Evaluación microscópica.

La evaluación de las laminillas fue realizada por un anatómo-patólogo empleando un microscopio de luz visible con los objetivos de 5X, 10X y 40X.

5.7 Obtención de datos clínicos.

De los expedientes se recopiló información de las siguientes variables: edad, sexo, raza y lugar anatómico. Esto permitió conocer mejor al grupo de población afectada. La información obtenida se analizó mediante el programa *EpiDat* versión 3.1 (Pérez, *et al.*, 2010).

5.8 Análisis estadístico.

Se empleó estadística descriptiva y se realizó un análisis de regresión logística binaria, para evaluar la relación de variables como la edad, raza y sexo con el desarrollo de las distintas neoplasias, a través de los coeficientes β y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se estableció un nivel de significancia $\alpha=0.05$ por lo tanto un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado como significativo.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Población de estudio.

Se realizó un estudio retrospectivo de Carcinoma de Células escamosas (CCE) en perros, en la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, UL. Se revisaron 3404 casos de perros de los cuales 665 (19.5%) fueron neoplasias, de éstas, 320 (48.1%) fueron de presentación cutánea y 58 (8.7%) correspondieron a CCE. Del total de las neoplasias de piel 18.1% correspondieron a CCE (Figuras 7, 8 y 9).

6.2 Estimación de las proporciones de neoplasias cutáneas.

Las características macroscópicas y microscópicas observadas en las 58 muestras fueron consistentes con lo descrito por Raskin (2016) y Fisher (2020) y los hallazgos microscópicos fueron compatibles con un CCE bien diferenciado de acuerdo con Lee *et al.* donde se distinguen perlas de queratina, queratinocitos y células fibroideas (células de renacuajo). La raza que mostró tener una mayor incidencia fue Pitbull (Figura 10), los machos mostraron una mayor incidencia del tumor (Figura 11) y la edad más afectada fue de 7 a 10 años (Figura 12).

El 31% de los tumores de CCE no especifica el lugar de la lesión, el 17% se presentó en la región genital, otras áreas fueron el labio exterior (12%), región nasal y palpebral (7%), miembros anteriores y posteriores (5%), cuello, tórax y abdomen (3.4%) y región lumbar y cara (1.7%).

En la Tabla 2 se muestran la frecuencia de factores de riesgo observados en perros con carcinoma de células escamosas en la región Laguna, México, mientras que en la Tabla 3 se muestran los factores de riesgo significativos para este estudio.

Total de neoplasias, perros (UDX, 2007 - 2019)

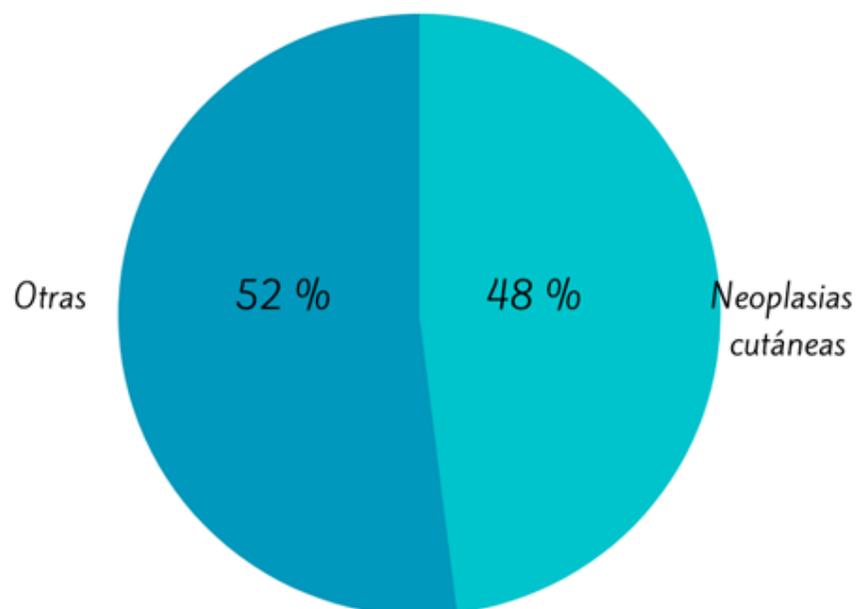


Figura 7. Porcentaje del total de neoplasias cutáneas en perros remitidos a la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, U.L., Torreón, Coahuila, México.

Carcinoma de células escamosas, perros (UDX, 2007 - 2019)

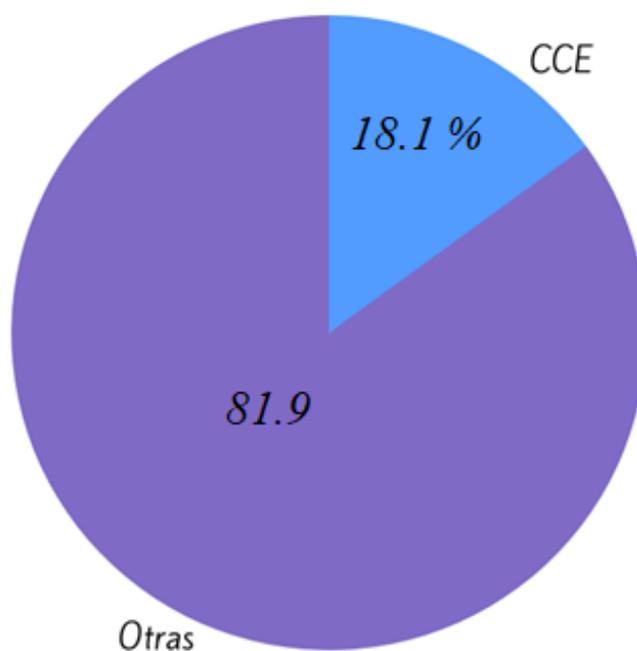


Figura 8. Porcentaje del total de CCE en perros remitidos a la Unidad de Diagnóstico de la UAAAN, U.L., Torreón, Coahuila, México.

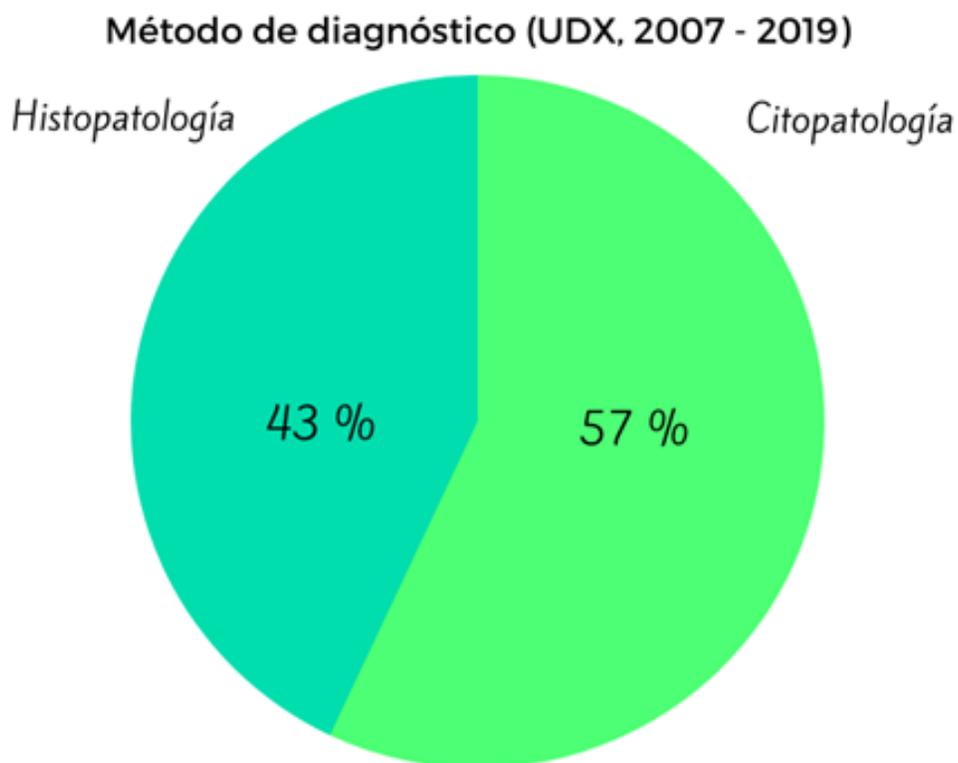


Figura 9. Porcentaje de los métodos de diagnóstico.

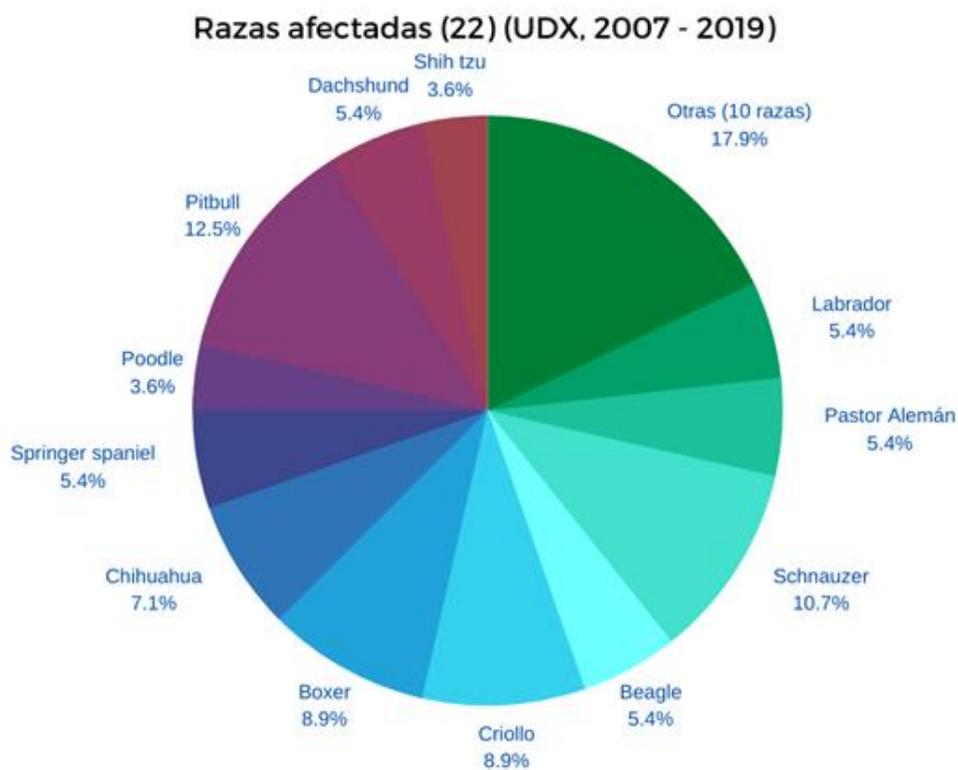


Figura 10. Porcentaje de las razas de perros afectados

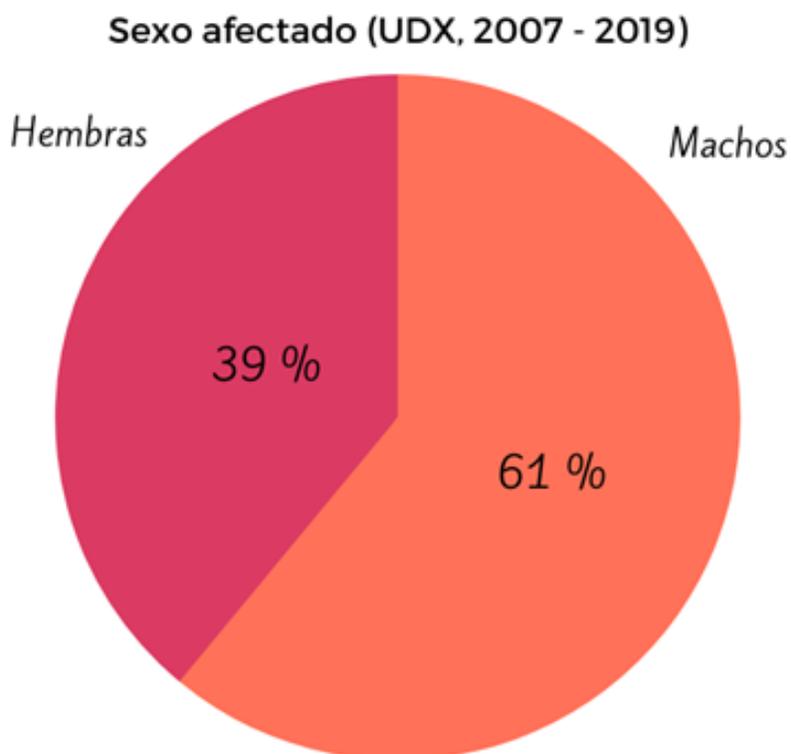


Figura 11. Porcentaje del sexo de perros afectados.

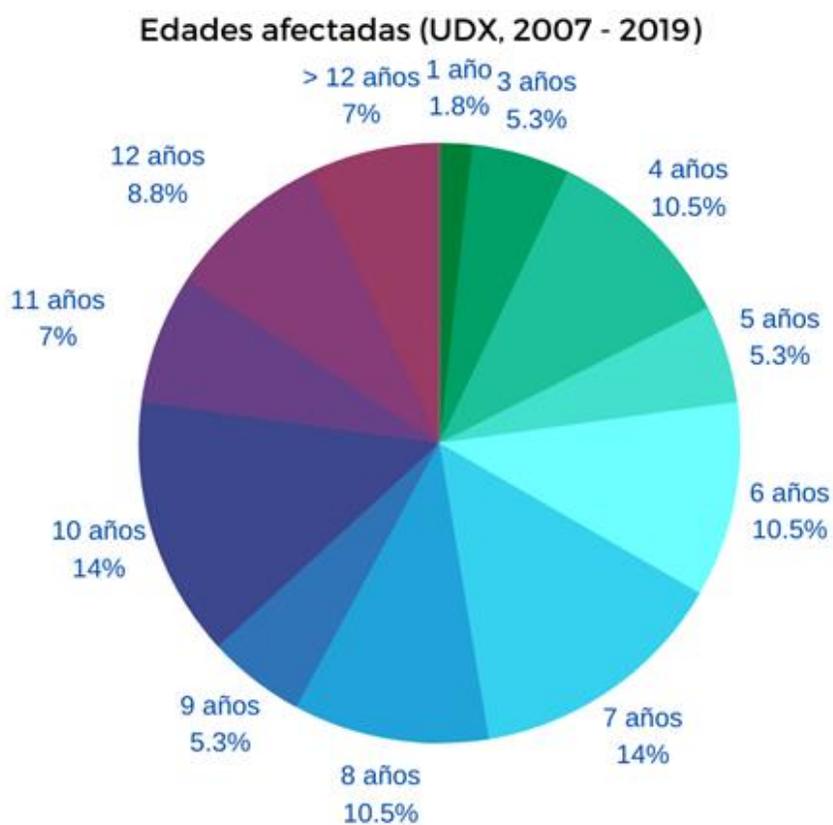


Figura 12. Porcentaje de perros afectados por edad

6.3 Cálculo del riesgo de factores clínicos con la presencia del CCE cutáneo.

El análisis de regresión logística binaria resultó en una asociación significativa para sexo ($p < 0.05$), aumentando en 2.275 (1.042-4.966) el riesgo de desarrollar CCE y no otro tipo de cáncer cutáneo en hembras caninas. La edad y la raza no presentaron ninguna asociación ($p > 0.05$). El sitio anatómico del cáncer cutáneo, incluyendo: labio, abdomen, escroto, pene y prepucio resulto en una asociación significativa con sexo y diagnóstico ($p < 0.05$) con un OR de 0.204 (0.051-0.813) para la variable sexo, lo que indica un efecto protector para las hembras en relación con el desarrollo algún tipo de cáncer cutáneo incluido el CCE en los sitios anatómicos descritos. Además de una asociación estadísticamente significativa para la variable diagnóstico, con un OR 16.780 (2.080-135.388) indicando un riesgo mayor de desarrollar CCE en esos sitios específicamente, comparado con los otros tipos de carcinomas cutáneos. No se presentó una asociación significativa para las variables edad y raza.

Tabla 2. Modelo de regresión logística binaria de variables relacionadas con el sitio anatómico en perros

Variables incluidas	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
							Inferior	Superior
Sexo (hembra)	-1.591	.706	5.075	1	.024	.204	.051	.813
Edad (>7 años)	.154	.592	.068	1	.794	1.167	.366	3.724
Raza	-.359	.596	.363	1	.547	.699	.217	2.245
Diagnóstico	2.820	1.065	7.008	1	.008	16.780	2.080	135.388

Tabla 3. Modelo de regresión logística binaria de variables relacionadas a CCE en perros

Variables incluidas	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	OR	95% C.I. para OR	
							Inferior	Superior
Sexo (hembra)	.822	.398	4.257	1	.039	2.275	1.042	4.966
Edad (>7 años)	.187	.408	.211	1	.646	1.206	.542	2.683
Raza	-.743	.432	2.962	1	.085	.475	.204	1.109

Los resultados obtenidos son consistentes con otros reportes generados en el país. Bien es sabido que una de las principales piezas quirúrgicas que evalúa un patólogo veterinario corresponde a tumores de piel (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). En este caso se corroboró, ya que el 48% de todos los tumores evaluados correspondieron a piel. Es probable que el porcentaje obtenido del total de casos de CCE corresponda a un factor variable dependiente de la región y la radiación ultravioleta que se produce (Willcox *et al.*, 2018).

En la literatura, el porcentaje general que tiene CCE varía desde un 5 – 15 % (Miller *et al.*, 2013; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; Mauldin y Peters-Kennedy, 2016; Hauck, 2013; Lee *et al.*, 2005), por lo que el tener una incidencia del 18% es significativamente mayor. Estas variaciones porcentuales varían de una zona geográfica a otra, hecho que ya es muy conocido desde hace tiempo (Goldschmidt, y Goldschmidt, 2017).

La radiación ultravioleta es el estímulo carcinogénico más importante para el CCE cutáneo, particularmente la radiación por UV-B (JPC, 2019; Campbell *et al.*, 1987). La radiación solar terrestre, como en la atmósfera se refleja parte de la radiación que llega del sol, y otra parte se absorbe, a la superficie de la tierra llega, lógicamente una cantidad menor que la que se tiene en el exterior de la atmósfera (Smartbitt, 2019). La radiación ultravioleta pertenece a la franja del espectro electromagnético con longitudes de onda de entre 400 y 100 nm aproximadamente que a diferencia de un rayo X que es originado a partir de transiciones de electrones de las capas interiores, la radiación ultravioleta se origina por la transición electrónica de las capas exteriores de los átomos. La principal característica de la radiación UV es la posibilidad de producir excitaciones en los átomos, que provocan reacciones químicas y éstas se dividen en A, B y C (APAEU, 2001). La mayoría de la radiación UV que alcanza la superficie terrestre es la UV-A y pequeñas cantidades de UV-B. Los rayos UV-B penetran la epidermis y dermis superficial y es la porción de luz UV más dañina de la piel porque es absorbida por el ácido desoxirribonucleico (ADN) en donde genera daños. Los rayos UV-A penetran más profundamente en la

dermis, pero es menos eficiente en causar daño al ADN porque no es significativamente absorbido por ADN nativo. Sin embargo, UV-A puede actuar indirectamente causando fotorreacciones secundarias a daños existentes al ADN inducidos por los UV-B o alternativamente dañar al ADN por reacciones indirectas de fotosensibilización. Por ejemplo, si hay presentes químicos fotodinámicos en la piel, pueden reaccionar químicamente con las radiaciones UV-A, y liberando la energía y llevando a la formación de intermedios de oxígeno reactivo que inician una cadena de reacciones que resultan en daño cutáneo (fotosensibilización, fototoxicidad) (Hargis y Myers, 2017). El daño a la piel por luz UV puede ser agudo (quemadura) o crónico (dermatosis solar / actínica, neoplasia). Un efecto temprano momentáneo de eritema puede ser causado por los efectos calientes de los rayos solares y posiblemente por los cambios fotoquímicos. Progresando a la quemadura eritematosa y la piel se vuelve cálida e hinchada. La patogenia de la quemadura eritematosa puede involucrar difusión de mediadores inflamatorios, tales como citosinas, por queratinocitos dañados por la radiación, o por directo daño a las células endoteliales de los capilares superficiales de la dermis. La exposición crónica al sol, particularmente a la radiación UV-B, causa daño principalmente en la epidermis llevando al desarrollo de neoplasia (Lazar y Murphy, 2015). Estos daños pueden ocurrir en 3 amplias categorías:

1. Uno de los cambios más detrimentales ocurre cuando la radiación UV-B entra en contacto con el núcleo y causa la formación de "fotoproductos", los cuales son enlaces simples o covalentes anormales entre dos bases pirimidinas adyacentes en las hélices del ADN. Los dos fotoproductos principales inducidos por UV-B son dímeros de pirimidina (enlaces covalentes entre dos bases tiaminas o dos bases pirimidinas) y 6-4 fotoproductos (enlaces simples del 4 carbono en una citosina y el 6 carbono, ya sea en una citosina o en una tiamina). Estos fotoproductos se forman en el ADN de los queratinocitos. El daño puede ser fácil y precisamente restaurado antes de que la célula entre en mitosis por el sistema de reparación enzimática de escisión de nucleótidos que remueve el área dañada y sintetiza nuevas porciones de ADN. Sin embargo, si la célula sufre mitosis antes de que se repare el daño, un

espacio entre las hélices de ADN permanece en la ubicación del fotoproducto. El espacio se repara por un método post replicación que se cree que es propenso a errores y puede conllevar a mutaciones y el desarrollo de neoplasias. Los factores que irritan a la piel y aumentan el índice de división celular aumentan también el número de células reparadas por el método de reparación postreplicación y por lo tanto puede promover el desarrollo de neoplasia (Hargis y Myers, 2017).

2. La exposición crónica de la radiación UV-B también causa daño al ADN en forma de mutaciones de los genes supresores de tumores, en particular al gen p53. Normalmente el daño al ADN inducido por radiación UV causa la inducción del gen p53 de los queratinocitos, lo que lleva a un arresto del ciclo celular, permitiendo que el daño al ADN inducido por los rayos UV sea corregido por el sistema de reparación de escisión de nucleótidos antes de que la célula entre en mitosis, además que un gen p53 funcional también facilita la apoptosis de las células con un daño excesivo e irreparable. La mutación del gen p53 se desarrolla cuando los fotoproductos inducidos por los rayos UV no se reparan antes de la mitosis de los queratinocitos. Los fotoproductos forman pequeñas anomalías estructurales en el ADN que resulta en un fallo en el emparejamiento de las bases durante la replicación (mutación). La mutación se caracteriza por el reemplazo de una citosina con una timina (C a T) o cambios con doble base en donde el dímero de citosina se reemplaza por dos bases timina no diméricas (CC a TT). A pesar de que la mutación del gen p53 ocurre en una variedad de tumores, aquellas mutaciones causadas por la radiación UV (C a T o CC a TT) son únicas y no ocurren con otros tipos de daño al ADN o en tumores no asociados con la radiación UV; por lo que se les denomina mutaciones de firma (Hargis y Myers, 2017; Lazar y Murphy, 2015).

3. La radiación UV-B causa inmunosupresión por deprimir las reacciones inmunes mediadas por células que normalmente sirven para eliminar o destruir células proliferativas con mutaciones. Los mecanismos incluyen la liberación de citosinas inmunosupresoras como IL-10 e IL-14, reducción en el número de células de Langerhans, un cambio en la presentación de antígenos por parte de las células de

Langerhans de linfocitos Th1 (involucrados en respuestas inmunes en contra de tumores) a Th2 (que liberan citosinas inmunosupresoras), la inducción de linfocitos T supresores, y la liberación de citosinas y otros modificadores biológicos que disminuyen la respuesta inmune (Hargis y Myers, 2017).

La Organización Mundial de la Salud establece que la escala del índice de radiación ultravioleta es baja cuando es menor a 2; moderada cuando es de 3 a 5; alta de 6 a 7; muy alta de 8 a 19 y extremadamente alta cuando es superior a 11 (OMS, 2020). La Comarca Lagunera se caracteriza por sus altas temperaturas que alcanzan hasta los 40°C, con índice de radiación ultravioleta registrado de 11 (González, 2018), por lo que no es de extrañarse que este tipo de tumor tenga una frecuencia elevada. Sin embargo, la proporción de casos evaluados no refleja en su totalidad los casos de CCE que existen en la región, debido a que solo una parte de los casos son remitidos a evaluación.

El factor predisponente más importante según la literatura (Miller *et al.*, 2013; Northrup y Gieger, 2010; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; JPC, 2019; Ehrhart y Culp, 2012; Lee *et al.*, 2005) es la ausencia de pigmento (piel clara, pelo claro). El escaso pelo también es un factor determinante (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; JPC, 2019). En el presente estudio no se evaluó el color del paciente.

Las razas principalmente afectadas son razas característicamente blancas como Dálmatas, Beagle, Bull terrier inglés blanco, Pitbull terrier, Gran Danés, entre otras (Miller *et al.*, 2013; Ehrhart y Culp, 2012; Lee *et al.*, 2005). La raza con mayor incidencia en este estudio fue Pitbull terrier con un 12.5%, lo cual es consistente con lo que comentan otros autores. Sin embargo, en México se han realizado estudios similares que indican que la raza Bull terrier ha sido la de mayor incidencia (Silva-Hidalgo *et al.*, 2015).

Las edades más comunes fueron 7 y 10 años, lo cual corresponde a edad media/avanzada, similar con lo que reportan en otras investigaciones (Miller *et al.*,

2013; Northrup y Gieger, 2010; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017; Hendrick, 2017; Ehrhart y Culp, 2012; Lee *et al.*, 2005). A pesar de que el cáncer es una enfermedad común en edad avanzada, también se registraron casos de animales tan jóvenes como de 1 a 3 años de edad, reportado en la literatura (Hazirolu y Sađlam, 1989; Willcox *et al.*, 2018).

La predilección de padecer CCE, por un sexo determinado, no ha sido bien establecida (Hargis y Myers, 2017; Ehrhart y Culp, 2012; Lee *et al.*, 2005), teniendo una variación esperada de estudio a estudio. En este caso, los machos tuvieron una mayor incidencia, pero no una significancia estadística.

El sitio anatómico de afección es variable, dependiendo de las áreas que entran en contacto con la radiación ultravioleta. En este caso la principal fue el área genital, siendo consistente con lo encontrado con otros autores (Willcox *et al.*, 2018; Ehrhart y Culp, 2012; Lee *et al.*, 2005). Otros sitios donde frecuentemente ocurre son en la cabeza, abdomen, miembros y falanges (Lee *et al.*, 2005), todos estos sitios fueron observados en este estudio.

VII. CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en la presente investigación permiten suponer la asociación entre el desarrollo del CCE y los factores de riesgo estudiados; los datos de monitoreo biológico aplicado a los animales domésticos pueden proporcionar información para aplicar medidas de alerta temprana de exposición crónica a radiación solar en humanos.

Es la opinión del autor que, los médicos veterinarios clínicos deberían brindar más información a los propietarios sobre el cáncer en mascotas. Esto con el fin de generar conciencia, aplicar medicina preventiva y realizar los procedimientos terapéuticos necesarios.

VIII. REFERENCIAS

1. **Alhumaidi, A. (2012).** Practical immunohistochemistry of epithelial skin tumors. *Indian J. Dermatol.* 78:698–708.
2. **Asada, H., Tomiyasu, H. Okada, K., Chambers, J. K., Goto-Koshino, Y., Uchida, K., Kagawa, Y., Ohno, K. y Tsujimoto, H. (2019).** Clinical significance of the two-base insertion mutation in the TP53 gene in canine histiocytic sarcoma. *Res. Vet. Sci.* 124:57–60.
3. **Bao, S., Ouyang, G., Bai, X., Huang, Z., Ma, C., Liu, M., Shao, R., Anderson, R.M., Rich, J.N. y Wang, X.F. (2004).** Periostin potently promote metastatic growth of colon cancer by augmenting cell survival via the Akt/PKB pathway. *Cancer Cell.* 5:329–339.
4. **Bibbo, M. (1997).** Staining techniques bases on the Papanicolaou method. *Comprehensive Cytopathology.* 2 edición. Editorial Willey-Blackwell.
5. **Blackwood, L. (2010).** BSAVA Manual of canine and feline oncology. 3 edición. Editorial BSAVA.
6. **Burrows, A. (2012).** Actinic (solar) dermatoses. En *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology.* 3 edición. Editorial BSAVA 1.
7. **Campbell, G.A., Gross, T.L. y Adams, R. (1987).** Solar elastosis with squamous cell carcinoma in two horses. *Vet Pathol.* 24:436–464.
8. **Cerami, E., Gao, J., Dogrusoz, U., Gross, B.E. y Sumer, S.O. (2012).** The cBio cáncer genomics portal: an open plataform for exploring multidimensional cancer genomics data. *Cancer discovery.* 2:401–404.
9. **Coatesworth, J. 2019.** What's your diagnosis. *Small animal dermatology.* 1 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
10. **Cohem, E.E., Bell, R.B., Bifulco, C.B., Burtness, B., Gillson, M.L., Harrington, K.J. et al. (2019).** The society for immunotherapy of cáncer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J. Immuno Theraphy Cancer.* 7(184).

11. **Dobson, J.M. y Shearer, D.H. (2012).** Neoplastic and paraneoplastic syndromes affecting the skin. En *BSAVA Manual of Canine and Feline Dermatology*. 3 edición. Editorial BSAVA Manuals.
12. **Ehrhart, N. y Culp, W.T. (2012).** Principles of surgical oncology. En *Veterinary surgical oncology*. 1 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
13. **Erkan, M., Kleeff, J., Gorbachevski, A., Reiser, C., Mitkus, T., Esposito, I., Giese, T., Büchler, M.W., Giese, N.A. y Friess, H. (2007).** Periostin creates a tumor – supportive microenvironment in the pancreas by sustaining fibrogenic stellate cell activity. *Gastroenterology*. 132:1447–1464.
14. **Esplin, D.G., Wilson, S.R. y Hullinger, G.A. (2003).** Squamous cell carcinoma of the anal sac in five dogs. *Vet Pathol*. 40(3):332–334.
15. **Fei, S., Viros, A., Milagre, C., Trunzer, K., Bollag, G., Spleiss, O., Reis-Filho, J. S. et al. (2012).** RAS Mutations in cutaneous squamous cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N. Engl. J. Med*. 366(3):207–215.
16. **Fernandes, G. de Q., Maria, J.M. y Zaidan, M.D. (2008).** Clinical study of cryosurgery efficacy in the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs and cats. *Vet. Surgery*. 37:438–443.
17. **Fisher, D.J. (2020).** Cutaneous and subcutaneous lesions. En *Cowell and Tyler's Diagnostic cytology and hematology of the dog and cat*. 5 edición. Editorial Elsevier.
18. **Gillan, L., Matei, D., Fishman, D.A., Gerbin, C.S., Karlan, B.Y. y Chang, D.D. (2002).** Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha (V) beta (3) and alpha (V) beta (5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res*. 62:5358–5364.
19. **Goldschmidt, M.H. y Goldschmidt, K.H. (2017).** Epithelial and melanocytic tumors of the skin. En *Tumors of domestic animals*. 5 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
20. **Goncalves, L.C. y Hallack, F.L. (2016).** Sistema tegumentar. En *Patologia veterinária*. 2 edición. Editorial Grupo Editorial Nacional.

21. **González, E. (2018).** Radiación solar extrema en La Laguna. El Siglo de Torreón. Recuperado de:
<https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/1464664.radiacion-solar-extrema-en-la-laguna.html>
22. **Hargis, A.M. y Bettenay, S.V. (2003).** Practical Veterinary Dermatopathology for the Small Animal Clinician. 1 edición. Editorial Tenton NewMedia.
23. **Hargis, A.M. y Myers, S. (2017).** The Integument. En Pathologic basis of veterinary disease. 6 edición. Editorial Elsevier.
24. **Hauck, M.L. (2013).** Tumors of the skin and subcutaneous tissues. En Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology. 5 edición. Editorial Elsevier.
25. **Haziroğlu R. y Sağlam M. (1989).** Squamous cell carcinoma in a puppy. *J Comp Pathol.* 101(2):221–223
26. **Helton, K.R. y Werner, A.H. (2011).** Neoplasms, cutaneous and paraneoplastic dermatoses. En Blackwell's five – minute veterinary consult. Clinical companion small animal dermatology. 2 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
27. **Hendrick, M.J. (2017).** Mesenchymal tumors of the skin and soft tissues. En Tumors of domestic animals. 5 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
28. **Huan, D X., Ellis, A.E., Northrup, N.C., Dobbin, K.K., Shin, D.M. y Zhao, S. (2015).** Canine spontaneous head and neck squamous cell carcinomas represent their human counterpart at the molecular level. *PLoS Genet.* 11 (6).
29. **Joint Pathology Center (JPC). (2019).** Systemic pathology. Integumentary system. Hairless skin, squamous cell carcinoma, dog. Recuperado de:
https://www.askjpc.org/vspo/show_page.php?id=Y284dWJjZjFhM2tGNysZNI RFYnQwQT09
30. **Kikuchi, Y., Kashima, T.G., Nishiyama, T., Shimazu, K., Morishita, Y., Shimazaki, M., Kii, L., Nagai, H., Kudo, A. y Fukayama, M. (2008).** Periostin is expressed in pericyptal fibroblast and cancer-associated fibroblast in the colon. *J. Histochem. Cytochem.* 56:754–764.

31. **Kikuchi, Y., Kunita, A., Iwata, C., Komura, D., Nishiyama, T., Shimazu, K. Takeshita, K. et al. (2014).** The niche component periostin is produced by cancer associated fibroblasts supporting growth of gastric cancer through ERK activation. *Am. J. Pathol.* 184:859–870.
32. **Kumar, V., Abbas, A.K. y Aster, J.C. (2015).** Neoplasia. En Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 9 edición. Editorial Elsevier.
33. **Lange, C.E. y Favrot, C. (2011).** Canine papillomaviruses. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract.* 41:1183–1195.
34. **Lazar, A.J.F. y Murphy, G.F. (2015).** The skin. En Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 9 edición. Editorial Elsevier.
35. **Lee, T.G., Ihrke, P.J., Walder, E.J. y Affolter, V.K. (2005).** Epithelial neoplasms and other tumors. En Skin diseases of the dog and cat – A clinical and histopathologic diagnosis. 2 edición. Editorial Willey-Blackwell.
36. **Luff, J., Rowland, P., Mader, M., Orr, C. y Yuan, H. (2016).** Two canine papillomaviruses associated with metastatic squamous cell carcinoma in two related basenji dogs. *Vet. Pathol.* 53(6):1160–1163.
37. **Malarkey, D.E., Hoenerhoff, M. y Maronpot, R.R. (2013).** Carcinogenesis: Mechanisms and manifestations. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. 3 edición. Editorial Elsevier
38. **Marder, M.Z., Cummings, D.W., Zegarelli, D.J., Neuschaefer, K. y Pulse, C.L. (2000).** Squamous cell carcinoma in an American Bison (*Bison bison*). *Vet. Pathol.* 37:343–345.
39. **Mauldin, E.A. y Peters-Kennedy, J. (2016).** Integumentary System. En Jubb, Kennedy and Palmers Pathology of domestic animals. 6 edición. Volumen 1. Editorial Elsevier.
40. **Mestrinho, L.A. (2018).** Current Status and Future Perspectives in Canine Oral Squamous Cell Carcinoma. *Vet. Pathol.* 55(2):200–201.
41. **Miller, M.A. y Zachary, J.F. (2017).** Mechanisms and morphology of cellular injury, adaptation, and death. En Pathologic basis of veterinary disease. 6 edición. Editorial Elsevier.

42. **Miller, W.H., Griffin, C.E. y Campbell, K.L. (2013).** Muller & Kirk's Small Animal Dermatology. 7 edición. Editorial Elsevier.
43. **Mineshige, T., Kamiie, J., Sugahara, G., Ysuno, K., Aihara, N., Kawarai, S., Yamagishi, K., Shirota, M. y Shirota, K. (2015).** Expression of periostin in normal, atopic, and nonatopic chronically inflamed canine skin. *Vet. Pathol.* 52:1118–1126.
44. **Mineshige, T., Ogihara, K., Kamiie, J., Sugahara, G., Chambers, J.K., Uchida, K., Madarame, H. y Shirota, K. (2018).** Increased expression of the stromal fibroblast-secreted periostin in canine squamous cell carcinomas. *J. Vet. Med. Sci.* 80(3):473–479.
45. **Newkirk, K.M., Brannick, E.M. y Kusewitt, D.F. (2017).** Neoplasia and tumor biology. En *Pathologic basis of veterinary disease*. 6 edición. Editorial Elsevier.
46. **Northrup, N. y Gieger, T. (2010).** Tumors of the skin, subcutis, and other soft tissue sarcomas. En *Cancer management in small animal practice*. 1 edición. Editorial Elsevier.
47. **Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020).** Radiación ultravioleta. Recuperado de: <https://www.who.int/uv/publications/globalindex/es/>
48. **Papanicolaou, G.N. (1942).** A new procedure for staining vaginal smears. Special articles. *Science.* 95(2469):438–439.
49. **Perez, A., Neskey, D. M., Wen, J., Pereira, L., Reategui, E.P., Jarrard, W.G., Carraway, K.L. y Franzmann, E.J. (2013).** CD44 interacts with EGFR and promotes head and neck squamous cell carcinoma initiation and progression. *Oral Concol.* 49(4):306–313.
50. **Pérez, S., Isolina, M., Vidal, H., Xurxo, Barbeito, N., Silva, G., Fariñas, L. C., Vázquez, H., Bacallao, E., Mújica, J. y Oscar, J. (2010).** El programa epidat: usos y perspectivas. *Rev. Panam. Salud Publ.* 27(1):80–82.
51. **Prophet, E., Mills, B. Arrigton, J. y Sobin, L. (1995).** Métodos Histotecnológicos. Métodos Histotecnológicos de AFIP. 279 p

52. **Ramos-Vara, J.A. y Borst, L.B. (2017).** Immunohistochemistry: Fundamentals and applications in oncology. En Tumors of domestic animals. 5 edición. Editorial Willey-Blackwell.
53. **Ramos-Vara, J. A., Kiupel, M., Baszler, T., Bliven, L., Brodersen, B., Chelack, B., Czub, S. et al. (2008).** Suggested guidelines for immunohistochemical techniques in veterinary diagnostic laboratories. *J. Vet. Diagn. Invest.* 20:4393–4413.
54. **Raskin, R.E. (2016).** Skin and subcutaneous tissues. En Canine and feline cytology. A color atlas and interpretation guide. 3 edición. Editorial Elsevier.
55. **Rosol, T.J. y Meuten, D.J. (2017).** Tumors of the endocrine glands. En Tumors of domestic animals. 5 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
56. **Ryan, S., Wouters, E.G., van Nimwegen, S. y Kirpensteijn, J. (2012).** Skin and subcutaneous tumors. En Veterinary surgical oncology. 1 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
57. **Santarpia, L., Lippman, S.L. y El-Naggar, A. (2012).** Targeting the mitogen-activated protein kinase RAS-RAF signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin. Ther. Targets.* 16 (1), pp: 103 – 119.
58. **Scarff, D. (2017).** Solar (actinic) dermatoses in the dog and cat. *Companion Animal.* 22(4).
59. **Silva-Hidalgo, G., Juárez-Barranco, F., López-Valenzuela, M. y Dávila-Paredes, M. (2015).** Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: Estudio retrospectivo (2006 – 2014). *Revista Científica.* 25(4).
60. **Simkus, D., Petkevicius, S., Pridotkas, G., Zorgevica-Pockevica, L., Maskaliovas, V., Simkiene, V. y Pockevicius, A. (2016).** Histological and immunohistochemical practical studies of canine cutaneous tumors. *Med. Weter.* 72:571–579.
61. **Smartbitt. 2019.** Radiación solar en México. Recuperado de: <http://energiasolar.smartbitt.com/radiacion-solar/>
62. **Soukup, J.W., Snyder, C.J., Simmons, B.T., Pinkerton, M.E. y Chun, R. (2013).** Clinical, histologic, and computed tomographic features of oral

- papillary squamous cell carcinoma in dogs: 9 cases (2008 – 2011). *J. Vet. Dent.* 30(1):18–25.
- 63. Stromberg, P.C. y Meuten, D.J. (2017).** Trimming tumors for diagnosis and prognosis. En *Tumors in domestic animals*. 5 edición. Editorial Wiley-Blackwell.
- 64. Tadeu, J.P., Stieven, P.H., Quartiero, F.P., Rodarte, A.V., Gomes, C., Albuquerque, L. y Driemeier, D. (2010).** Corneal squamous cell carcinoma in a dog. *Acta Scientiae Veterinariae*. 38(2); pp: 197 – 200. Thaiwong, T., Sledge, D. G., Wise, A. G., Olsat, K., Maes, R. K., Kiupel, M. 2018. Malignant transformation of canine oral papillomavirus (CPV1)-associated papilomas in dogs: An emerging concern?. *Papillomavirus Research*. 6, pp: 83 – 89.
- 65. Willcox, J.L., Marks, S.L., Ueda, Y. y Skorupski, K.A. (2018).** Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987 – 2017). *Vet. Comp. Oncol.* 17:130–138.
- 66. Wobeser, B.K., Kidney, B.A., Powers, B.E., Withrow, S.J., Mayer, M.N., Spinato, M.T. y Allen, A.L. (2007).** Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. *Vet Pathol.* 44:355–361.