

# **Neoplasias Cutáneas en Felinos: Monografía**

Carlos A. Torres y Michelle A. Mora

Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Antonio Nariño

Trabajo de Grado III

Dra. Patricia Álvarez

Junio 2020

## Contenido

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACIÓN	13
OBJETIVOS	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
METODOLOGÍA	15
MARCO TEÓRICO	
<b>1. Piel</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Funciones de la piel</b>	<b>16</b>
1.1.1 Protección	17
1.1.2 Termorregulación	17
1.1.3 Sensación	17
1.1.4 Secreción	17
1.1.5 Función inmunológica	18
1.1.6 Producción de vitamina D	18

	3
1.1.7 Excreción	18
<b>1.2 Anatomía de la piel</b>	<b>19</b>
1.2.1 Epidermis	19
1.2.2 Estratos de la epidermis	20
Estrato basal germinativo	20
Estrato espinoso	20
Estrato granuloso	20
Estrato lúcido	20
Estrato córneo	20
Queratinocitos	21
Melanocitos	21
Células de langerhans	21
Células de merkel	21
1.3 Dermis	23
1.3.1 Dermis papilar	23
1.3.2 Dermis reticular	24
1.3.3 Funciones de la dermis	24

	4
1.3.4 Celularidad	25
Fibroцитos	25
Histiocitos	25
Mastocitos	25
1.4 Hipodermis	26
1.5 Fibras Musculares y Vasculatura de la Piel	26
<b>1.6 Anexos de La Piel</b>	28
1.6.1 Pelo	28
1.6.2 pelos especializados	28
1.6.3 Folículo piloso	29
Músculo piloerector	29
Glándulas sebáceas	29
Glándulas sudoríparas	30
Glándulas apocrinas	30
Glándulas ecrinas	30
1.7 Glándulas de piel especializadas	31
1.7.1 Glandulas del saco anal	31

	5
1.7.2 Glándulas ceruminosas	31
1.7.3 Glándulas de meibomio	31
1.7.4 Glándulas de la cola	31
1.7.5 Órgano submental y glándulas circumorales	32
<b>1.8 Fisiología de la Piel</b>	32
1.8.1 Queratinización epidérmica	32
1.8.2 Epidermopoyesis	33
2, Neoplasias	34
Oncogenes	35
Protooncogenes	35
2.1 Genes supresores de tumores	36
P53	36
<b>3. NEOPLASIAS CUTÁNEAS</b>	36
<b>3.1 Clasificación histológica de las neoplasias cutáneas</b>	37
3.1.1 Epiteliales	37
3.1.2 Mesenquimales	38
3.1.3 Células redondas	39

<b>3.2 Clasificación TNM de las neoplasias cutáneas</b>	41
3.2.1 Tumor primario (T)	41
3.2.2 Nódulos linfáticos (N)	42
3.2.3 Metástasis (M)	42
<b>4. Diagnóstico de las neoplasias</b>	42
<b>4.1 Biopsia</b>	42
4.1.1 Biopsia tru cut	43
4.1.2 Biopsia de perforación	43
4.1.3 Biopsia endoscópica	43
4.1.4 Biopsia incisional	43
4.1.5 Biopsia escisional	44
<b>4.2 Citología</b>	44
<b>4.3 Tipos de tinción para citología neoplásica</b>	45
4.3.1 Tinción de diff quick	45
4.3.2 Tinción de papanicolau	46
4.4Punción por aspiración con aguja fina	46

	7
4.5 Impronta	47
4.6 Hisopado	48
4.7 Raspado	49
4.8 Imagenología	50
<b>4.9 Evaluación de los ganglios linfáticos</b>	51
<b>4.10 Análisis de sangre</b>	51
<b>5. NEOPLASIAS CUTÁNEAS EN FELINOS</b>	52
5.1 Epiteliales	52
<b>5.1.1 Neoplasias de células basales</b>	52
Tratamiento	52
<b>5.1.2 Carcinoma de células escamosas</b>	53
Tratamiento	57
Criocirugía	57
Quimioterapia	58
Electroquimioterapia	58
Radioterapia	59

Teleterapia	
60	
Braquiterapia	61
Terapia fotodinámica	62
Inhibidor de la tirosina quinasa	63
Pronóstico	64
<b>5.1.3 Adenoma sebáceo</b>	65
Tratamiento	65
Pronóstico	66
5.2 Mesenquimales	66
<b>5.2.1 Fibrosarcoma</b>	66
Tratamiento	68
<b>5.2.2 Lipoma</b>	69
Tratamiento	70
Pronóstico	70
<b>5.2.3 Hemangiosarcoma</b>	70
Tratamiento	71

	9
<b>5.2.4 Fibroma</b>	<b>72</b>
Tratamiento	73
<b>5.2.5 Hemangioma</b>	<b>73</b>
Tratamiento	74
5.3 Células redondas	75
<b>5.3.1 Mastocitoma</b>	<b>75</b>
Tratamiento	78
<b>5.3.2 Linfoma cutáneo</b>	<b>80</b>
Estadificación del linfoma cutáneo felino	81
Linfoma no epiteliotrópico	81
Linfoma epiteliotrópico	81
Tratamiento	83
Factores pronósticos en gatos con linfoma	83
<b>5.3.3 Histiocitoma</b>	<b>83</b>
Histiocitosis progresiva felina	84
Sarcoma histiocítico felino	84
Histiocitoma fibroso maligno	84

	10
Tratamiento	85
Pronóstico	85
<b>5.3.4 Melanoma</b>	<b>86</b>
Tratamiento	87
6. Tratamiento Neoplasias cutáneas	88
6.1 Inmunoterapia	88
6.2 Quimioterapia	89
6.3 Quimioterapia metronómica	90
6.4 Radioterapia	92
6.5 Electroporación o electroquimioterapia	93
7. Discusión y conclusiones	93
8. BIBLIOGRAFÍA	99

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los datos en literatura sobre neoplasias en gatos son limitados en comparación con la información que se encuentra de tumores en humanos, incluso en caninos, por ello es muy frecuente no tener una base de evidencia sólida (Blackwood, 2013).

El cáncer es una patología que afecta a 1 de cada 6 gatos, siendo una de las principales causas de muerte en esta especie. El reconocer y tratar de forma temprana y adecuada los diferentes tipos de cáncer que se presentan es casi una competencia que debe adquirir el médico veterinario actual (Blackwood, 2013).

La investigación y revisión de la literatura acerca de neoplasias cutáneas en gatos, puede facilitar la visión general del enfoque de estos pacientes que presentan cáncer y esto puede beneficiar a todos los veterinarios que tratan con gatos. Los datos en literatura sobre neoplasias en gatos son limitados en comparación con la información que se encuentra de tumores en humanos, incluso en caninos, por ello es muy frecuente no tener una base de evidencia sólida (Blackwood, 2013).

Estudios realizados recientemente dan muestras que las neoplasias que surgen en cualquier ubicación anatómica son la cuarta causa de muerte más común en los gatos que acuden

a consultas veterinarias de atención primaria en Inglaterra y representando hasta una cuarta parte de las muertes en la población de gatos mayores (Ho, Smith y Dobromylskyj, 2017)

La piel y el tejido subcutáneo son las ubicaciones anatómicas más comunes para que se manifiesten los tumores en el gato. La piel como órgano más grande y el más expuesto del cuerpo, llega a ser más susceptible a insultos externos en una variedad de formas y también es el órgano más fácil de visualizar y palpar (Ho, Smith y Dobromylskyj, 2017)

En Reino unidose realizó un estudio a 9000 gatos en donde se estudiaron 219.083 muestras de neoplasias y se encontró que el 4.4% de las neoplasias fue de origen cutáneo además se determinó que el 80.7 % de estas neoplasias fueron de los 10 de tipos neoplasias cutáneas más comunes en felinos ,donde los 4 principales fueron, tumor de células basales, fibrosarcoma, carcinoma de células escamosas, y mastocitoma. Además se encontró que el 52.7% de los tumores de piel en gatos eran malignos (Ho, Smith y Dobromylskyj, 2017).

La mayoría de pacientes felinos que acuden a consulta por la presencia de neoplasias, se encuentran en fase avanzada de presentación, lo que puede llegar a perjudicar tanto el manejo como el pronóstico de la enfermedad. Además es necesario tener en cuenta que los gatos sufren un nivel de estrés elevado influenciado por las condiciones externas que puede llegar a influir en las decisiones que toma el propietario con respecto al tratamiento (Blackwood, 2013)

## **JUSTIFICACIÓN**

Esta monografía se llevó a cabo con el propósito de realizar un compilado bibliográfico sobre la presentación de neoplasias cutáneas en felinos, la importancia que tiene en la clínica,

además de explicar el comportamiento biológico de dichas neoplasias con el fin de llegar a un diagnóstico temprano y correcto plan terapéutico.

La relevancia de las neoplasias en gatos, parte de que muchos de ellos suelen desarrollar cáncer y este puede llegar a presentar o no alguna lesión masiva que se observe. La incidencia y prevalencia del cáncer en felinos asciende a medida que la expectativa de vida del felino aumenta lo que conlleva a que los propietarios acudan de forma más frecuente a consulta.(Blackwood, 2013).

Teniendo en cuenta que los pacientes felinos suelen estar sujetos a la ocurrencia de neoplasias, es importante que el médico veterinario esté capacitado para llegar a un correcto abordaje diagnóstico de estos procesos neoplásicos y así poder brindar una correcta información al propietario sobre las opciones terapéuticas actuales. (Castro, Chavera, Perales y Fernández, 2012).

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Realizar una revisión literaria sistemática, metódica y completa acerca de la presentación de neoplasias cutáneas en felinos.

### **Objetivos Específicos**

Describir las diferentes neoplasias cutáneas que han sido reportadas en felinos

Conocer el comportamiento biológico de las neoplasias cutáneas en los felinos

Hacer una revisión de las alternativas terapéuticas disponibles reportadas actualmente para neoplasias cutáneas en felinos.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de literatura científica actualizada, profunda y precisa de nuestra monografía de tipo integradora consultando las bases de datos *Scielo, Sciencedirect, Pubmed* y *CABI (Vet Med Resource)* donde se utilizaron palabras claves para la búsqueda relacionadas con las neoplasias cutáneas en los felinos, que fueron : Tumours, skin, oncology, feline, cutaneous, treatment.

Se seleccionó como mínimo 30 artículos científicos de revisión de literatura, casos clínicos o estudios experimentales de los últimos 10 años.

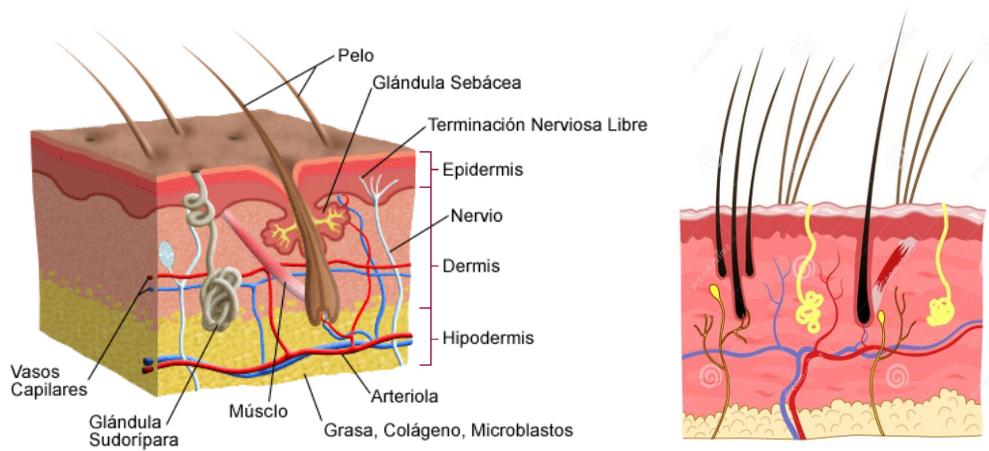
Principalmente se plantea la utilización de artículos científicos en el idioma inglés , debido a que se encuentra una mayor información y reportes actualizados.

### 1. Piel

Uno de los órganos más extensos que encontramos es la piel que cumple múltiples funciones. Dentro de estas se incluyen procesos metabólicos, termorregulación, sensibilidad y protección. Está formada por tres capas que son la epidermis, la dermis y la hipodermis (Fig 1). En la dermis se pueden encontrar anexos como folículos pilosos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Los animales domésticos pueden presentar variaciones entre especies, incluso entre individuos a pesar de que su estructura es similar, las variaciones que se pueden encontrar pueden ser en cuanto al espesor de la epidermis y dermis, las clases y la disposición de los folículos pilosos y las estructuras anexas. (Castellanos, Iregui y Rodriguez,2005)

## Figura 1

*Dibujo esquemático de la piel*



Tomado de: *Anatomía de la piel* por Stanford Children's Health

Dentro de la variedad de funciones que cumple la piel y anexos como glándulas sudoríparas y sebáceas se encuentra la protección frente a la luz ultravioleta ya que actúa como una barrera física contra agresiones mecánicas, químicas y térmicas. Al ser una superficie relativamente impermeable evita la deshidratación. Además tiene funciones en percepción sensorial ya que posee receptores para temperatura, tacto, presión y dolor. También cumple la

función de termorregulación, esto es debido a que el tejido adiposo subcutáneo mantiene el calor y aísla al cuerpo; a su vez la evaporación del calor de la superficie cutánea por sudor y aumento de flujo sanguíneo a través de la red térmica de la dermis favorece la pérdida de calor. Por último cumple una función metabólica debido a que en la piel se lleva el metabolismo de la vitamina D3 y también sirve como depósito de energía en forma de triglicéridos en el tejido adiposo subcutáneo. Allí también se llevan a cabo los procesos de queratogénesis y de melanización que se realizan con la síntesis de proteínas (Castellanos, Iregui y Rodriguez,2005)

## **1.1 Funciones de la piel**

La piel es el órgano más grande del cuerpo y realiza una variedad de funciones para poder mantener una homeostasis en el organismo. Además las distintas regiones de la piel como los párpados, labios, pabellón auditivo, prepucio, almohadillas y uñas, llegan a tener funciones especializadas y se diferencian estructuralmente de las demás de la superficie cutánea. Entre las funciones de la piel, se incluyen la protectora, la termorregulación, la sensitiva, la inmunológica, la producción de vitamina D y la excretora (Ortiz, 2012)

### ***1.1.1 Protección***

Debido a su especial textura y a la composición, la piel le confiere protección a los órganos internos de traumatismos mecánicos, físicos y químicos además de que evita la pérdida de agua y electrolitos desde el interior. Los estratos dérmicos e hipodérmicos son los encargados de proteger de factores mecánicos ya que actúan como una clase de cojinetes mediante el mecanismo crecimiento-engrosamiento epitelial y llegan a proteger de los factores físicos como lo es la radiación ultravioleta, por medio de la pigmentación epidérmica además de la absorción

de las radiaciones a distintos niveles y de los factores químicos, impidiendo su paso a través de un epitelio celular compacto (Eisman, Blanca y Martínez, 2018).

### ***1.1.2. Termorregulación***

La termorregulación está controlada por mecanismos que intentan equilibrar la producción y la pérdida de calor. Un centro de control ubicado en el hipotálamo recibe señales de termorreceptores periféricos y termorreceptores centrales. Los mecanismos de producción de energía se basan en vasoconstricción, estímulo simpático del metabolismo corporal, estímulo tiroideo del metabolismo corporal (Palacios, J 2014)

### ***1.1.3 Sensación***

Presión, tacto, vibración, temperatura, prurito y dolor son sensaciones que se captan por receptores sensoriales libres que los transmiten hacia el cerebro por medio de los cordones medulares dorsales (Eisman et al, 2018)

### ***1.1.4 Secreción***

Estas glándulas pueden ser ecrinas (Glándula sudorípara que tiene forma tubular y se localiza en la profundidad de la dermis o hipodermis subyacente, con función de favorecer el enfriamiento y pérdida de calor por parte del cuerpo), y así mismo como sucede con las glándulas sudoríparas ecrinas, se puede considerar a la citocrinia melánica desde el melanocito; la función apocrina propia de las sudoríparas además glándula mamaria y las holocrinas se representan por medio de las glándulas sebáceas y el epitelio epidérmico (Eisman et al, 2018)

### ***1.1.5 Función inmunológica***

Los queratinocitos tienen acción de forma activa en el sistema inmune cutáneo interactuando en las células de Langerhans y los linfocitos T epidermotrópicos y produciendo citocinas. Además, los histiocitos dérmicos suelen intervenir en la función defensiva del tejido cutáneo (Eisman et al, 2018)

La inducción de la respuesta inmunitaria adaptativa es realizada por medio de las células dendríticas ubicadas en la epidermis y encargadas de la captación, procesamiento y la presentación de los antígenos a los linfocitos en los ganglios linfáticos locales (Castrillón, Palma & Padilla, 2008).

### ***1.1.6 Producción de vitamina D***

La vitamina D se encuentra en la naturaleza de dos formas: ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> y colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>. En los mamíferos una gran mayoría de vitamina D proviene de la transformación cutánea del 7 dehidrocolesterol en colecalciferol bajo la presencia de la luz solar (Valero y Hawkins, 2007).

### ***1.1.7 Excreción***

Por medio de la piel se pueden llegar a eliminar algunas sustancias aunque solo en determinadas situaciones patológicas, al producirse grandes cantidades de capa córnea, puede haber pérdidas de elementos que constituyen el epitelio como lo es el azufre y las proteínas. En la excreción cutánea también se considera la pérdida de agua diaria que se da por medio de la superficie cutánea (Eisman et al, 2018).

## **1.2 Anatomía De La Piel**

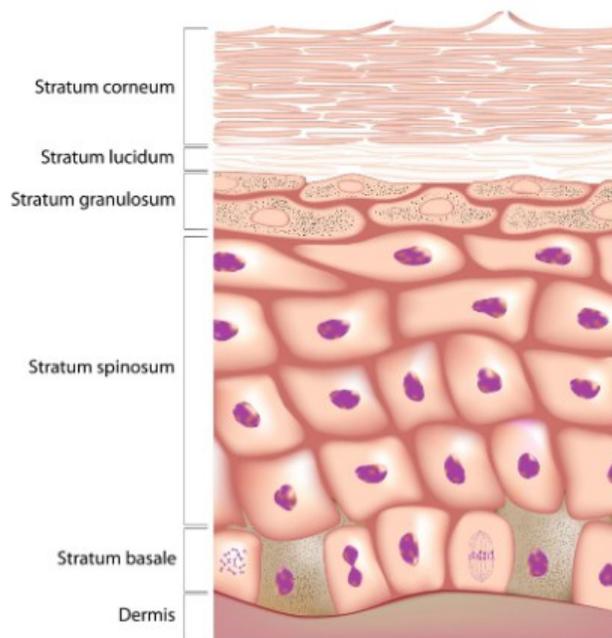
### ***1.2.1 Epidermis***

La epidermis es un epitelio plano poliestratificado y queratinizado que cubre completamente la superficie corporal, presenta un espesor variable con un valor medio de 0.1mm. Está compuesto generalmente por cuatro capas diferentes que son la capa córnea, capa granular, capa de células espinosas, capa basal (Perez & Borge 2016)

### 1.2.2 Estratos De La Epidermis

**Figura 2**

*Estratos de la epidermis*



Tomado de: *Anatomía de la piel* por Ealsar G.

**Estrato Basal Germinativo.** Esta formado por una hilera de células vivas que tienen la función de regenerar constantemente la epidermis, en esta capa se encuentran ubicados los melanocitos que son los encargados de dar pigmentación a la piel (Bayon, 2007)

**Estrato Espinoso.** Se encuentra constituido por un número que es variable de queratinocitos poligonales combinados como en tipo de mosaico. Las células experimentan mitosis de una manera normal. El término de estrato de Malpigio se suele utilizar para indicar a la vez la capa de células basales y la capa espinosa (Angel,2010).

**Estrato Granuloso.** Esta formado por tres a cinco capas de células que se van adelgazando hasta que el núcleo se degenera y los organelos desaparecen, presentan gránulos de queratohialina, que se tiñen intensamente con hematoxilina, su grosor depende de la capa córnea (Franco,2003)

**Estrato Lúcido.** Este tipo de estrato se encuentra en regiones de piel sin pelo y está situado entre el estrato granuloso y el estrato córneo. Está compuesto por varias capas de células queratinizadas que carecen de organelos citoplasmáticos y núcleo. El citoplasma contiene queratina, fosfolípidos y eleidina que es una proteína similar a la queratina (Castellanos, Iregui y Rodriguez,2005 p.114)

**Estrato Córneo.** Es la capa más superficial de la piel que contiene numerosas cantidad de células aplanadas que contienen queratina y carecen de núcleo y organelos, las células que se encuentran más alejadas a la superficie poseen desmosomas y las células que se sitúan cerca a la superficie son llamadas células escamosas o corneas, que no poseen desmosomas y son las células que descaman (Andrade,2017)

**Queratinocitos.** Son cilindricos o cubicos y estos establecen una sólida unión con la dermis subyacente por medio de una membrana basal donde sus principales constituyentes (lamininas, fibronectina, colágenos IV y VII, etc) se unen a esta membrana por medio de uniones focales y hemidesmosomas. Los queratinocitos de la capa basal pueden

proliferar mediante mitosis cíclica o por medio de un proceso irreversible de diferenciación que les conducirá aproximadamente 28 días más tarde a la descamación (Bitoux y Haftek, 2008).

**Melanocitos.** También llamados células claras o células de Masson, este tipo de células se observan en la capa basal como células de citoplasma grande y núcleo pequeño. Se encuentran intercaladas con las células basales en una proporción de un melanocito a diez células basales. Los melanocitos permiten el paso de melanina a los queratinocitos basales a través de las proyecciones basales dendríticas que presentan los melanocitos (Franco, 2003)

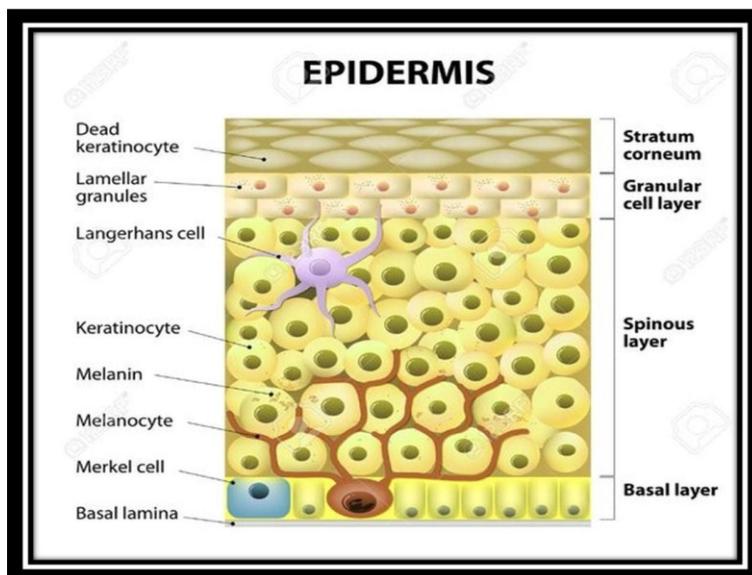
**Células De Langerhans.** Son células presentadoras de antígenos que juegan un papel clave en el inicio y regulación de la respuesta inmune. Se encuentra localizada en la epidermis y en algunos otros epitelios estratificados desde donde viaja a los órganos linfoides secundarios y así presentar a los linfocitos T a aquellos antígenos que penetran por la piel para poder iniciar una respuesta inmune específica (Sarmiento y Peña, 2002).

**Células de Merkel.** Son las células que se encuentran en la capa basal de la epidermis y están unidas por desmosomas a los queratinocitos vecinos. La función de las células de Merkel es actuar como mecanorreceptor de adaptación lenta, participa en la homeostasis de la piel y en desórdenes cutáneos a través de la liberación de neuropéptidos y hormonas, estas células están integradas en el sistema inmuno-neuro-endocrino-cutáneo, que se comunican a través de vías neuronales y humorales (Chaparro & Sazunic, 2012)

Además de las células ya mencionadas, en el borde de la epidermis se encuentra la membrana basal y la zona dermoepidérmica. Esta tiene funciones estabilizantes, barrera y filtración, asimismo aquí se da origen a algunas patologías significativas como el lupus, pénfigo, etc. (Ackerman, 2018)

**Figura 3**

*Celularidad de la epidermis*



Tomado de: [Celularidad de la epidermis]. (2020). Celularidad de la epidermis.

[https://www.ecured.cu/C%C3%A9lulas\\_de\\_la\\_epidermis#/media/File:Epidermis\\_c%C3%A9lulas.jpg](https://www.ecured.cu/C%C3%A9lulas_de_la_epidermis#/media/File:Epidermis_c%C3%A9lulas.jpg)

### **1.3.Dermis**

La dermis es una capa que le da sostén y nutrientes a la epidermis. Esta contiene los anexos y las estructuras vasculonerviosas. La dermis está compuesta por tejido conjuntivo que se compone de células, fibras y sustancia fundamental y tiene diferentes texturas dependiendo de la

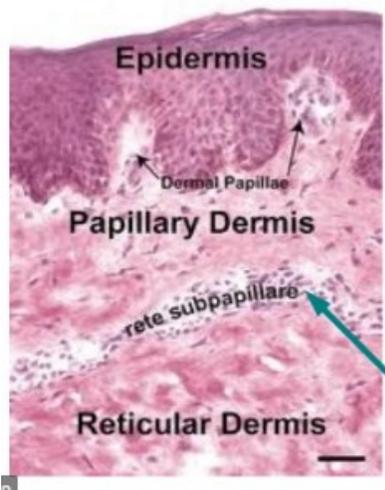
zona del cuerpo y de la edad por lo que su grosor varía. Las células de la dermis incluyen fibroblastos, macrófagos, mastocitos y adipocitos y en ella se encuentran vasos sanguíneos, nervios y folículos pilosos (Fig 4) (Palacios, 2014)

La sustancia fundamental es una especie de gel que se compone por agua fría, proteínas, electrolitos y material mucoso. Tiene una estructura que es amorfa y la hidratación es su característica principal (Palomino M. , 2001)

**1.3.1 Dermis Papilar.** La dermis papilar o también llamada dermis superficial se interdigitaliza con la epidermis a través de las papilas dérmicas o epidérmicas (grupo de células dérmicas encargada de transportar oxígeno y nutrientes a la raíz del cabello para favorecer su crecimiento), llegando hasta las crestas interpapilares (relieves epidérmicos separados entre sí de forma alterna), algunos autores reportan que en el felino no hay crestas interpapilares es inapropiado el uso de este término en esta especie, sin embargo otros autores dividen la dermis como en la medicina humana, en superficial y profunda (Souza, Figuera, Glauca, Kommers & Barros, 2009 )

#### **Figura 4**

*Anatomía de la dermis*



Tomado de: *Pratico 13 piel* (pg 7) por Geraldine sandoval

**1.3.2 Dermis Reticular.** Es tejido compacto que contiene grandes cantidades de colágeno y fibras elásticas. Esta capa de la dermis le proporciona fuerza y resiliencia, la dermis reticular se conecta a la hipodermis a través de una red de fibras (Maceo, 2019)

### 1.3.3 *Funciones De La Dermis*

Las funciones de la dermis se pueden dividir en tres, la primera es la de protección ya que el tejido conjuntivo va a suponer una segunda línea de defensa frente a los traumatismos. Esta es la función más importante debido a que cuando se aplica una fuerza sobre la epidermis, esta la transmite a la dermis superficial y el gel fluido que la compone, la disipa haciendo que sea difícil de romper la cohesión epidérmica. Igualmente la dermis reticular hace que sea muy resistente a los traumas. La segunda función que cumple la dermis es la de dar soporte ya que esta mantiene al sistema vasculonervioso y aneural. La última función es la de almacenamiento tanto en el sistema vascular como en algunas ocasiones la sustancia fundamental (Esiman et al, 2018).

### ***1.3.4 Celularidad***

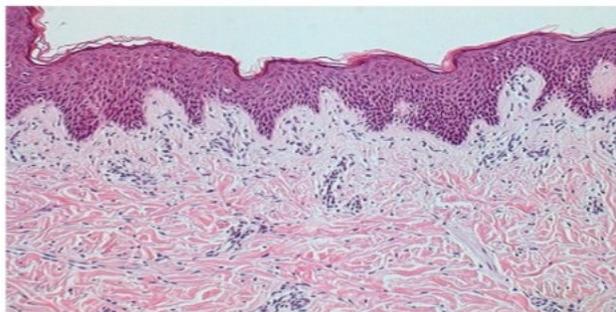
**Fibroцитos.** Expresan marcadores característicos tanto de fibroblastos (colágena I y III, fibronectina y vimentina) como de células hematopoyéticas y se han identificado circulando en la sangre como en diferentes tejidos. Estos se consideran parte fundamental del proceso de reparación de heridas. (Garcia, 2007)

**Histiocitos.** Estas células hacen parte del sistema mononuclear fagocítico, tienen semejanza con los fibroцитos en cuanto al tamaño de su núcleo y aspecto de su citoplasma. Los histiocitos tienen la habilidad de adoptar un aspecto semejante a las células del cuerpo mucoso de Malpighi, por lo que se les ha denominado “células epitelioides”, que así mismo pueden unirse y formar las células gigantes tipo Langerhans con núcleos dispuestos en herradura. (Esiman et al, 2018)

**Mastocitos.** Los mastocitos de la piel se llegan a observar en los vasos sanguíneos y en especial en las vénulas postcapilares. La cantidad puede ser variable, dependiendo la localización y las especies animales. Se dice que los gatos tienen de 4-20 mastocitos por campos de alta magnitud en la piel, sin embargo en la literatura se han encontrado límites superiores a 20 mastocitos por campos de alta magnitud para gatos (Souza et al, 2009)

## **Figura 5**

*Dermis*



Tomado de: *Generalidades de la piel* por Sosa et al, 2015

#### **1.4 Hipodermis**

Es la capa más profunda de la piel, también conocido como tejido subcutáneo, esta constituida por adipocitos que están dispuestas en lóbulos, que a su vez están divididos por fibras de colágeno y elastina que son llamadas trabéculas (Bayon, 2007)

#### **1.5 Fibras musculares y vasculatura de la piel**

Las fibras musculares (músculo liso) están ubicadas en la dermis en áreas especializadas como el escroto, el pezón y el pene y éstas a su vez forman parte del músculo pilo erector del pelo. Las fibras musculares del músculo esquelético atraviesan la dermis y estas permiten el movimiento voluntario de la piel. El músculo panicular, se ubica debajo de algunas áreas cutáneas en el perro y el gato (Sosa, 2019)

La vasculatura de la piel se divide en tres plexos que son: superficial medio y profundo los cuales se encuentran intercomunicados. El plexo profundo se encuentra en la unión dermoepidérmica, el plexo intermedio se encuentra ubicado a nivel de las glándulas sebáceas y el plexo superficial se

encuentra ubicada debajo de las papilas: este envía capilares a la unión dermoepidérmica(Fig 5).

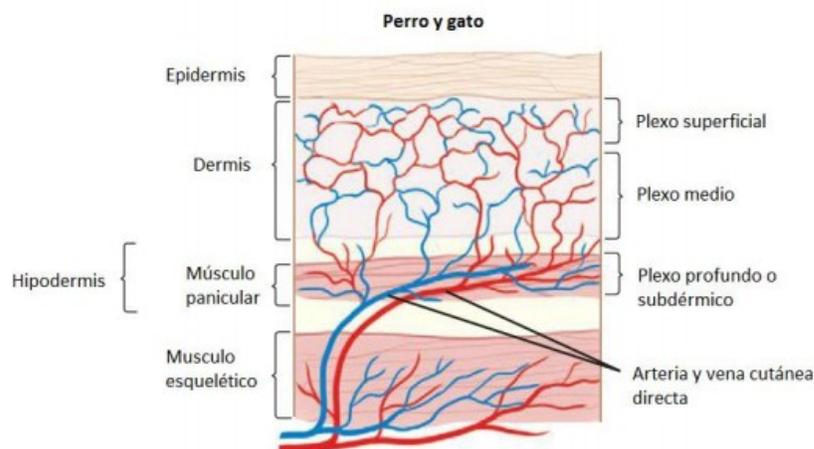
(Sosa,2019)

Las fibras nerviosas en general siguen los vasos sanguíneos y estos se relacionan con exteroceptores sensoriales del tacto fino llamados corpúsculos de Meissner y de presión llamados corpúsculos de Pacini, junto con las glándulas sebáceas, los folículos pilosos y el músculo piloerector y terminaciones libres que llegan a la epidermis. Estas fibras son simpáticas y pertenecen al sistema nervioso autónomo(Castellanos, Iregui y Rodriguez,2005).

El plexo subdérmico (plexo ubicado debajo de la capa dérmica que se extiende de forma paralela por toda la superficie cutánea) se encuentra tanto superficial como profundo. En el caso de los gatos tienen un número menor además de una distribución más amplia de los vasos cutáneos en comparación de los perros,el músculo panicular, se ubica debajo de algunas áreas cutáneas en el perro y el gato. (Sosa, 2019)

## Figura 6

*Circulación cutánea en el perro y el gato*



Tomado de: *RESOLUCIÓN QUIRÚRGICA DE LOS TUMORES DE PIEL MALIGNOS MÁS FRECUENTES EN CANINOS Y FELINOS*, (pg 19), por Sosa, 2019

## **1.6 Anexos de la piel**

### **1.6.1 Pelo.**

El pelo se forma a partir del folículo piloso en el ciclo de crecimiento que se encuentra controlado por factores intrínsecos y extrínsecos. el pelo en el perro y el gato, es remplazado en un patrón mosaico, su crecimiento está estimulado por el fotoperiodo, temperatura y estado nutricional, el seno de los pelos conocidos como táctiles o bigotes se encuentran en la cara de los animales domésticos, actúan como mecanorreceptores de adaptación lenta (Lloyd & Patel, 2012)

**1.6.2 Pelos especializados.** En los mamíferos se encuentran dos tipos especializados de pelo táctiles en la piel. El pelo sinusal y el pelo tilotriquios, funcionan como órganos táctiles típicos. Los encargados de que emerjan los pelos sinusales son los folículos sinusales que están incrustados en el seno anular lleno de sangre venosa entre la membrana vitrea y la vaina de la raíz fibrosa, tiene aproximadamente 2000 terminaciones nerviosas que incluyen terminaciones libres, terminaciones nerviosas de lanza, terminaciones nerviosas de merkel, corpúsculos ruffini y cuerpos lamelares vater-pacini, estos infundíbulos están ubicados en hocicos, labios, párpados y en la región carpiana. Los pelos tilotriquios están extendidos por todo el cuerpo entre las unidades de los folículos capilares, estos folículos son mucho más grandes que los folículos no especializados que los rodean, este tipo de pelo es considerado mecanorreceptores de adaptación rápida, los folículos tilotriquios están ubicados en regiones donde la dermis es gruesa y están sostenidos por tejido conectivo innervado y vascularizado, se encuentran asociados con los cojines tilotriquios que es uno de los órganos táctiles más importante en los mamíferos, los folículos están

rodeados de tejido neurovascular en el istmo más exactamente a nivel de la glándula sebácea y las fibras nerviosas que rodean el folículo interactúan con las células de merkel (Souza, Figuera, Glaucia, Kommers & Barros, 2009)

**1.6.3 Folículo Piloso.** El folículo piloso está formado por varias estructuras. Tiene un segmento inferior y uno superior, ambos dentro de la piel (epidermis y dermis). El segmento inferior tiene dos secciones, bulbo y tallo. En el inferior del bulbo se encuentra la papila folicular y en ella células madre, melanocitos, melanosomas y capilares arteriales. El segmento superior se divide en istmo e infundíbulo (Araucaria, Alfaro & Sandoval, 2010)

### Figura 7

#### *Folículo piloso*



Tomado de: *Atlas de histología vegetal y animal* por Megias, Molist y Pombal, 2019

**Músculo piloerector.** Este músculo está formado por células del musculo liso, que se extienden a través del tallo del folículo piloso a la capa papilar de la dermis que al contraerse elevan el tallo del pelo y la piel circundante ( Gameros & Cordero,2017)

**Glándulas sebáceas.** Son glándulas saculares, que tienen un tipo de secreción holocrina. estas glándulas tienen la facultad de poder sintetizar y así mismo liberar sebo. Generalmente llegan a compartir su conducto de secreción con el folículo piloso (Montalvo,2018)

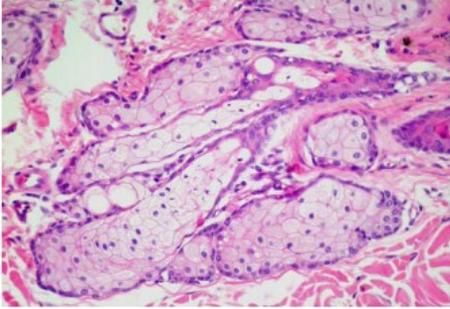
**Glándulas Sudoríparas.** Están situadas en la hipodermis . Son de dos tipos ,apocrinas y ecrinas.

**Glándulas apocrinas.** Son los tipos de células predominantes en los animales domésticos y están distribuidas en todo el cuerpo, encargadas de secretar inmunoglobulinas en la superficie de la piel y sustancias que neutralizan las sustancias secretadas por bacterias evitando el origen de piodermas. La parte secretora está formada por una capa de células epiteliales cuboidales y recubierta en su parte externa por células mioepiteliales y la porción de los ductos está conformada por una capa de células cuboidales sin células mioepiteliales (Fig 8) (Castellanos et al 2005)

**Glándulas ecrinas.** Se encuentran en toda la superficie corporal excepto borde libre de labios, lechos ungueales, labios menores, glande y cara interna del prepucio. El tipo de secreción es merocrina (solo excretan), como todas las glándulas posee dos porciones, secretora y excretora. (Navarrete,2003).

## Figura 8

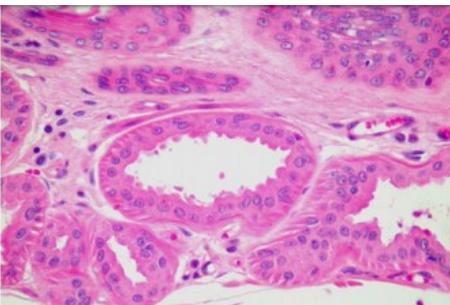
*Glándula sebácea*



Tomado de: *Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatología* (pg. 187) por Souza, Figuera, Kommers y Barros, 2009

### **Figura 8**

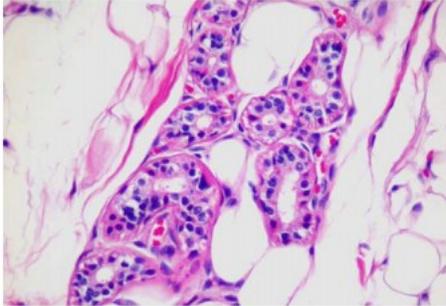
*Glándula apocrina*



Tomado de: *Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatología* (pg. 188) por Souza, Figuera, Kommers y Barros, 2009

## Figura 9

### *Glándula ecrina*



Tomado de: *Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatología* (pg. 188) por Souza, Fighera, Kommers y Barros, 2000)

### 1.7 Glándulas de piel especializadas

Las glándulas especializadas en los felinos se originan de las glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Histológicamente, algunas de estas glándulas presentan una estructura similar a las glándulas originales y en algunos, solo se difiere en el producto de su secreción. En los felinos las glándulas especializadas incluyen: Glándulas del saco anal, glándulas ceruminosas, glándulas de meibomio y glándulas de la cola. Los felinos presentan una acumulación de glándulas sebáceas modificadas en la región mentoniana (órgano submental) y alrededor de la hendidura oral (Glándulas circumorales) (Souza, Figuera, Glaucia, Kommers & Barros, 2009)

**1.7.1 Glandulas saco anal.** Los sacos anales son divertículos cutáneos que se sitúan entre los músculos externos de tipo liso e interno estriados del esfínter del ano. Estas glandulas se comunican con el ano mediante un conducto que se abre a nivel de la union anocutanea. La parte del saco anal contiene glandulas sebaceas y sudoríparas apocrinas en el gato (Izquierdo, 2007)

**1.7.2 Glándulas Ceruminosas.** También llamadas glándulas del canal auditivo externo, son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas que se encuentran ubicadas en toda la longitud del canal y son las encargadas de la producción de cerumen (Souza, Figuera, Glaucia, Kommers & Barros, 2009)

**1.7.3 Glándulas De Meibomio.** Son glándulas sebáceas que están ligeramente modificadas que no están asociadas al folículo piloso, son las encargadas de producir lípidos que constituyen a la capa más externa de la película lagrimal (Borell, 2016)

**1.7.4 Glándulas de la cola.** Las glándulas de la cola también conocidas con el nombre de glándula de la grupa o glándula supracaudal, es una glándula presente en la cara dorsal de la cola que en el felino se extiende sobre toda la superficie dorsal de la cola y es denominado órgano supra caudal u órgano de la cola. Es una glándula sebácea modificada (Souza, Figuera, Glaucia, Kommers & Barros, 2009)

**1.7.5 Órgano submental y glándulas circumorales.** El órgano submental está ubicado en el espacio intermandibular y está formado por la acumulación de glándulas sebáceas modificadas. Los felinos poseen un gran cantidad de glándulas sebáceas ( glandulas circumorales) alrededor de la hendidura oral y estas glándulas presentan un tamaño mucho mayor (Souza, Figuera, Glaucia, Kommers & Barros, 2009 pag 189)

## **1.8 Fisiología de la piel**

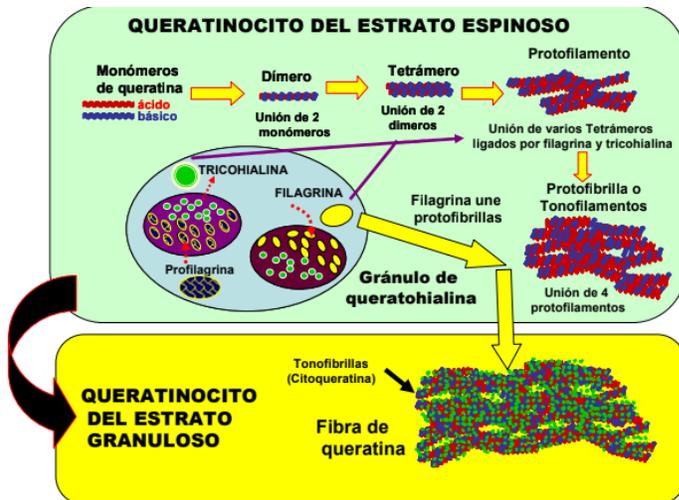
### ***1.8.1 Queratinización de células epidérmicas***

La queratina es una composición de fibroproteína que está formada por cadenas de aminoácidos en secuencia constante y dispuestos helicoidalmente, además de una proteína globulosa que envuelve a la primera. Entre los tipos de queratina se encuentra una blanda que es la procedente de la epidermis y otra dura que se puede observar en el pelo y las uñas (Eisman et al, 2018).

La etapa final de la diferenciación y la maduración de los queratinocitos , se llama queratinización, que es producida por la activación de sistemas de formación y destrucción. Los monómeros de queratina se juntan entre sí para formar los llamados dímeros y este dímero es el precursor de la queratina. Después de esto, los dímeros se unen entre ellos formando los tetrameros que luego al juntarse dan lugar a los protofilamentos y estos son elementos fibrilares homogéneos que se juntan en grupos de 4 protofilamentos dando origen a las protofibrillas (Fig 10) (Honeyman,2010).

### **Figura 10**

*Formación de las fibras de queratina*



### 1.8.2 Epidermopoyesis

La epidermis es muy importante en cuanto al tiempo de regeneración celular, que se da por medio de una población celular que le permite producirse a sí misma, es decir un intervalo entre dos mitosis sucesivas de las células germinativas de la epidermis (Eisman et al, 2018 p.9).

La razón de que la epidermis permanezca en un tamaño constante, hace suponer que la tasa de producción celular en el estrato germinativo está equilibrada con la pérdida celular en el estrato córneo. La capa basal tiene unos controles con función de estimular o inhibir que llegan a permitir en algunas circunstancias producir más o menos células (Eisman et al, 2018).

## 2. Neoplasias

Para entender el cáncer, es importante tener en cuenta que no es una enfermedad simple y más bien se describe como una gran cantidad de enfermedades cuya característica en común es que tienen un crecimiento descontrolado y aumento de proliferación celular. Un concepto que es universalmente conocido es que el cáncer es una enfermedad genética aunque no siempre es heredable. Los tumores suelen surgir de acumulación de mutaciones que llegan a eliminar las restricciones normales de proliferación e integridad genética en una célula somática. Entre otras

causas, las mutaciones de las células pueden surgir después de exponerse a mutágenos ambientales como lo es el humo de los cigarrillos, radiación ultravioleta, etc. Sin embargo es incorrecto decir que estos factores ambientales son los mayores responsables de los tumores (Withrow, et al,2013)

Existe evidencia acerca de que hay una serie de mutágenos intrínsecos que interactúan en complejas y a veces formas impredecibles con desencadenantes ambientales que promueven el cáncer. Un ejemplo son los radicales libres de oxígeno que son producidos luego de una inflamación crónica que puede llegar a actuar como mutágeno procarcinogénico. Los genomas de los mamíferos, la mayoría comprenden entre 2 a 3 mil millones de pares de bases, por lo cual cada vez que una célula se divide, puede llegar a ocurrir que cada célula hija lleve al menos cientos de mutaciones en su ADN. La gran mayoría de mutaciones ya sean ocasionadas por factores intrínsecos o extrínsecos, son silenciosas, lo que quiere decir que no suelen obstaculizar la capacidad de funcionamiento de la célula, aunque por otro lado hay otros que pueden inhibir los genes supresores de tumores o promotores de oncogenes , que inhiben o promueven respectivamente la división celular y la supervivencia. En conclusión el factor de riesgo más grande para el cáncer es estar vivo (Withrow et al, 2013).

Actualmente existe una teoría de los dos pasos del desarrollo tumoral. El primer paso consiste en la exposición de la célula al carcinógeno que es conocido como el “iniciador” que da como resultado una alteración permanente del ADN. Siendo así, puede ocurrir un largo periodo de retraso y pueden llegar a pasar meses y hasta años antes que ocurra el segundo paso, que se conoce como promoción y que permite que las células transformadas progresen a un estado de crecimiento descontrolado. El “Promotor” puede ser el mismo agente que el iniciador o también puede ser un segundo agente que incluyan promotores de crecimiento y hormonas normales. Una

vez los eventos iniciales han tenido lugar en el ADN, los cambios de expresión de genes reguladores conducen a un crecimiento en restricciones y oncogénesis ( North & Banks, 2009).

La división celular rápida es una característica que nos indica malignidad y el crecimiento ocurre ya que el aparato regulador normal de las células es defectuoso, es decir hay un colapso en la homeostasis a nivel molecular. Una característica de las células tumorales es que estas son independientes a los estímulos mitogénicos externos que permiten un crecimiento sostenido por la capacidad para evitar las señales de anti-crecimiento que en la normalidad conducirán a la diferenciación terminal y la etapa post-mitótica. Mecánicamente se basa en la activación de oncogenes celulares. Para que un tumor se establezca, se debe desarrollar de una manera rápida un suministro de sangre y para que esto sea posible se requiere de la angiogénesis (North & Banks, 2009)

**Oncogenes:** Se define como oncogen, al fragmento de ADN capaz de provocar alteraciones morfológicas en la célula e inducir su transformación. En algunos casos es muy posible que para llegar a producir la transformación tumoral no baste con un solo oncogen si no se necesitó la colaboración entre varios (Sancho,2006)

### **Protooncogenes**

Son oncogenes celulares que no tienen la facultad innata de producir neoplasias, pero tienen la posibilidad de modificarse para hacerlo. Los protooncogenes son secuencias celulares de ADN y como función tienen regular el crecimiento y la diferenciación en células normales. La expresión de oncogenes celulares se encuentra controlada, lo que llega a permitir la función celular normal pero una activación inadecuada de estos genes puede causar una desregulación del

crecimiento y de la diferenciación normal, aumentando así la posibilidad de transformación neoplásica (North & Banks, 2009).

Los cambios a nivel de oncogenes dan como consecuencia una transformación maligna. Los productos de los protooncogenes consisten en factores de crecimiento y sus receptores, proteínas, quinasas, genes de transducción de señales y proteínas nucleares. Para que los protooncogenes tengan un efecto en la transformación maligna, los productos normales de estos genes deben ser interrumpidos de alguna manera para producir una división celular descontrolada. Se han encontrado varios mecanismos por los cuales puede ocurrir esto como las translocaciones cromosómicas, amplificación genética, multiplicaciones puntuales e inserciones virales (North & Banks, 2009).

## **2.1 Genes supresores de tumores**

Estos genes normalmente previene la proliferación de las células con algún tipo de daño genético. Cuando se inactivan por mutaciones se pierden proteínas supresoras, un fallo para detener el la proliferación de células genéticamente dañadas (Dobson, 2012)

### ***P53***

Este es un gen supresor de tumores que tiene como función restringir o inhibir la proliferación celular. El efecto de p53 es capaz de mover las células hacia el arresto o la apoptosis cuando esta célula ha recibido un “insulto” que puede llegar a provocar daños en el ADN. Debido a esto el p53 se ha denominado el guardián del genoma por la habilidad para regular la transcripción de varios genes involucrados en la progresión del ciclo celular y las vías apoptóticas que impiden el desarrollo de mutaciones con potencial oncogénico y desarrollo

tumoral. Las mutaciones en p53 pueden llevar a una pérdida de la función que resulta en un crecimiento descontrolado y desarrollo tumoral (North & Banks, 2009)

### **3. Neoplasias cutáneas**

Las neoplasias de la piel se originan de la epidermis, dermis e hipodermis y de las estructuras que están asociadas. Para facilitar su diagnóstico y un buen pronóstico estas neoplasias se dividen en función de su diferenciación en subelementos específicos. Histológicamente se divide en benignas o malignas, basadas en la clínica conocida y de acuerdo a predictores histológicos de comportamiento. El sistema de clasificación de la Organización Mundial de La Salud (OMS), de metástasis de ganglios tumorales se puede aplicar a las neoplasias de la piel en la clínica. La ubicación también es pronóstica para una neoplasia en particular (Withrow et al, 2013).

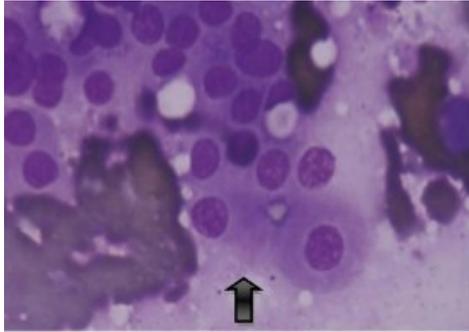
#### **3.1 Clasificación Histológica de las Neoplasias Cutáneas**

##### ***3.1.1 Epiteliales***

En esta clasificación se encuentran células glandulares que en general presentan una fragilidad del citoplasma mayor al de otras células. Este tipo de células tienden a adherirse unas a otras, este tipo de neoplasias exfolian agregados celulares, las células tienden a ser grandes, con citoplasma moderado y núcleos redondos, presentan patrones de cromatina lisos o ligeramente rugosos que aumentan su potencia de malignidad. Los núcleos suelen contener uno o más nucleolos prominentes que se vuelven más grandes y/o irregulares a medida que aumenta el potencial de malignidad. Las neoplasias de células epiteliales de origen maligno suelen presentar moldeado nuclear y la relación núcleo citoplasma aumentada (Tyler, Cowell & Meinkoth, 2009)

#### **Figura 12**

### *Células epiteliales*



Tomado de: *Citología cutanea veterinaria* por Fernandez, Jimenez y Aguilar, 2013

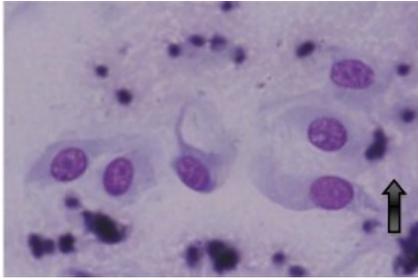
### **3.1.2 Mesenquimales**

Este tipo de tejido en condiciones normales presenta poca celularidad. Las células están dispuestas de manera individual con prolongación del citoplasma (forma fusiforme). Son de tamaño mediano, con bordes citoplasmáticos indefinidos, núcleo redondeado con patrón de cromatina fina y el nucleolo generalmente no es visible (Fig 13) (Paniagua et al, 2018)

Este tipo de células son pluripotentes por lo que presentan una alta capacidad proliferativa y potencial de diferenciarse a diversos linajes celulares como condrocitos, osteocitos y adipocitos. Las neoplasias mesenquimales más comunes son los mastocitomas, lipomas, sarcomas, melanomas, histiocitomas y fibrosarcomas (Serrano et al, 2012)

### **Figura 13**

### *Células mesenquimales*



Tomado de: *Citología cutánea veterinaria* por Fernandez, Jimenez y Aguilar, 2013

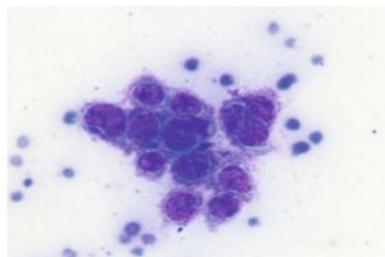
### **3.1.3 Células Redondas**

La categoría de las neoplasias de células redondas están compuestas principalmente por células del sistema hematopoyético. Las células neoplásicas son típicamente discretas en cuanto a su naturaleza y redondas en cuanto a su forma, las características morfológicas se caracteriza por la ausencia de uniones celulares que conectan las células neoplásicas individuales, estas células suelen presentar una forma redonda u ovalada, en algunas ocasiones se pueden encontrar de forma ameboides o irregular, los núcleos son redondos u ovalados, la presencia o ausencia de vacuolas citoplasmáticas, la presencia o ausencia de gránulos citoplasmáticos y el color, la distribución de los gránulos citoplasmáticos son útiles para realizar un diagnóstico definitivo. Las neoplasias de células redondas discretas presentan un comportamiento biológico muy variable. Las características morfológicas no son suficientes para determinar el comportamiento biológico de la neoplasia (DeNicola, 2009)

Presentan núcleo redondo o arriñonado y bordes citoplasmáticos nítidos además de presentar estructuras diferentes como granulocitos citoplasmáticos que son típicos en los mastocitos. En el caso del TVTT las células tienen pequeñas vacuolas citoplasmáticas, área perinuclear clara (Fig 14). Las neoplasias más comunes de células redondas son el mastocitoma, plasmocitoma, TVT, histiocitoma y linfoma (Fernandez, Puerta & Aguilar 2003 pág 75)

**Figura 14**

*Células redondas*



Tomado de: *Citología cutanea veterinaria* por Fernandez, Jimenez y Aguilar, 2013

**3.2 Clasificación TNM de las Neoplasias Cutáneas****Figura 15**

*Clasificación TNM neoplasias cutáneas*

**Box 18-1 Clinical Stages (TNM) of Canine or Feline Tumors of Epidermal or Dermal Origin**

**Primary Tumor**

- T0 No evidence of tumor
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor <2 cm maximum diameter, superficial or exophytic
- T2 Tumor 2-5 cm maximum diameter or with minimal invasion irrespective of size
- T3 Tumor >5 cm maximum diameter or with invasion of the subcutis, irrespective of size
- T4 Tumor invading other structures, such as fascia, muscle, bone, or cartilage

Simultaneous tumors are recorded by number, with the highest T category selected and the total number indicated in parentheses, for example, T2 (3). Successive tumors are classified independently.

**Regional Lymph Nodes (RLN)**

- N0 No evidence of RLN involvement
- N1 Movable ipsilateral nodes
- N1a Nodes considered non-metastatic
- N1b Nodes considered metastatic
- N2 Movable contralateral or bilateral nodes
- N2a Nodes considered nonmetastatic
- N2b Nodes considered metastatic
- N3 Fixed nodes

**Distant Metastasis**

- M0 No evidence of distant metastasis
- M1 Distant metastasis detected—specify site(s)

Tomado de: *Small Animal Clinical Oncology*, (pg 308), por withrow et al,2013

### 3.2.1 Tumor primario (T)

Define el tamaño del tumor primario para así poder establecer los márgenes quirúrgicos posibles. Este criterio se basa en la extensión del tumor en cuanto a profundidad, que se determina observando la fijación, que nos puede indicar infiltración y un aumento de riesgo de invasión a otros órganos. La ubicación y el tamaño de las lesiones puede llegar a tener un significado pronóstico, ya que se ha visto que tamaños de menos de 1 cm de diámetro puede significar una mejor calidad de vida y un intervalo mayor libre del tumor (Flores y Cattaneo , 2002)

### **3.2.2 Nódulos linfáticos (N)**

Nódulos periféricos: En el examen físico se puede evaluar el tamaño, la forma, textura y su movilidad. Para poder determinar si hay compromiso neoplásico, las características son el aumento del volumen, irregularidad y fijación. Por medio de la citología se puede llegar a diferenciar si un aumento de volumen es reactivo o neoplásico (Withrow, 2013)

### **3.2.3 Metástasis (M)**

Las neoplasias de origen maligno se pueden diseminar por vía sanguínea, que da lugar a una metástasis en órganos, aunque los pulmones son los sitios más frecuentes para el desarrollo de metástasis, existen otros sitios importantes de diseminación metastásicas que son piel, hueso, cerebro, médula espinal, órganos internos como bazo, hígado, riñones, corazón (Dobson, 2012).

## **4. Diagnóstico De Las Neoplasias**

Para manejar adecuadamente casos de pacientes con neoplasias es necesario tener un diagnóstico definitivo y para ello es necesario tener una técnica complementaria como la citología, biopsia e histopatología, para poder realizar la estadificación del tumor y recomendar el tratamiento adecuado (Withrow, 2013).

### **4.1 Biopsia**

Es un procedimiento invasivo que permite la recolección de un tejido con el fin de realizarle un análisis microscópico. El objetivo del análisis es obtener un diagnóstico más preciso y la comprensión de un tejido con respecto a características histológicas, moleculares, fenotípicas, etiológicas e inmunohistoquímicas. La interpretación histopatológica de la neoplasia

es confiable dependiendo de la calidad y de la cantidad de muestra enviada (Paniagua & López 2018)

#### ***4.1.1 Biopsia tru cut***

Esta forma de biopsia es posible obtener fragmentos de la lesión mediante una aguja gruesa que se puede procesar como cualquier estudio histopatológico, este tipo de técnica puede presentar una sensibilidad del 89 al 94%, especificidad del 96 al 100% valor predictivo positivo 99% valor predictivo negativo 56% (Montano et al, 2005)

#### ***4.1.2 Biopsia de perforación***

Este tipo de biopsia suele implicar anestesia general, la piel se limpia, se prepara asépticamente y posteriormente se utiliza una hoja de bisturí para poder realizar una incisión en la piel y el tumor subyacente (North & Banks, 2009)

#### ***4.1.3 Biopsia endoscópica***

Es usualmente usado para la toma de muestras del tracto gastrointestinal. Se toman pequeñas muestras superficiales de la mucosa y se recomienda tomar múltiples biopsias tanto de duodeno como de íleon. Esto es guiado por la cámara que lleva el endoscopio y la muestra se toma con unas pinzas que también forman parte de este endoscopio; Este endoscopio se puede insertar en el cuerpo a través de la boca o por medio de una incisión quirúrgica (Withrow, 2013).

#### ***4.1.4 Biopsias incisional***

Se usa con frecuencia cuando se necesita obtener una porción más grande o profunda de muestra, usando un bisturí quirúrgico se extirpa la lesión en su totalidad para un examen más detallado (Mosquera & Noya 2008)

Para esto se usa un bisturí , se caracteriza por extirpar una parte de la lesión , se debe usar anestesia local, luego se debe inmovilizar el tejido con unas pinzas de Allis sin dientes y se efectúa una incisión elíptica que incluya tejido representativo y tejido sano. En el caso que existan múltiples lesiones o neoplasias deben efectuarse varias biopsias (Seoane, Mosquera y Velo, 2008)

#### ***4.1.5 Biopsia escisional***

Este tipo de biopsia se realiza incidiendo un eclipse del tejido mediante una técnica quirúrgica. Las pruebas generalmente se obtienen por medio de sacabocado, es una técnica que requiere más tiempo, pero permite la resección de nódulos enteros, masas, bulla o la toma de un margen entre el tejido normal y el tejido anormal. Es de vital importancia que la orientación del eclipse sea la correcta ya que durante el procesamiento de la muestra se corta dos mitades y una de ellas es desechada (Foil, 2012)

## **4.2 Citología**

La citología es una herramienta diagnóstica de continua expansión, es un método fiable, poco invasivo, el diagnóstico proporcionado por la citología es mayor cuando es evaluada por un clínico con experiencia en muestras citológicas, la recogida y la preparación de las muestras citológicas es una habilidad que se adquiere únicamente con la experiencia y el refinamiento de la técnica (Meinkoth, Cowell, Tyler & Morton, 2009)

La citología puede diferenciar entre lesiones inflamatorias o neoplásicas y determinar si en el caso de neoplasia tiene algún componente que indique malignidad. La citología permite establecer el origen celular que implica el tumor (epitelial, mesenquimatoso, células redondas) pero no brinda una histogénesis exacta. Los aspirados con aguja fina tienen un bajo rendimiento

en algunos diagnósticos. Esta prueba complementaria es también útil para la aproximación diagnóstica de fluidos (Withrow, 2013).

### 4.3 Tipos de Tinción Para Citología Neoplásica

**4.3.1 Tinción De Diff Quick.** Es una técnica de fijación y tinción que es utilizada con bastante frecuencia ya que es una prueba rápida y sencilla de realizar. Los reactivos son fáciles de adquirir y están adecuados para realizar la técnica en el menor tiempo posible. Se utiliza para examen hematológico y citológico. Generalmente contienen una solución (I) que es un fijador de Eosina tamponada, una solución (II) que es azul de metileno y una solución (III) que es otro tamponado (Fig 16). Esta técnica se realiza sumergiendo de 5 a 8 veces la lámina portaobjetos en la solución con Eosina para después lavar la lámina con agua y se repite el proceso con la solución II y III, por último se deja secar al aire (Chacon,2006)

#### Figura 16

*Tinción de diff quick*



Tomado de: *Diff Quick tincion rapida*, por sanilaboshop

**4.3.2 Tinción De Papanicolaou.** Es una tinción usada tanto en pruebas ginecológicas como no ginecológicas y es utilizada para la observación del núcleo y citoplasma de las células. Se usan tres tipos de colorantes que son: hematoxilina de carazzi, orange G y el EA-31. Los nucleos se tiñen con hematoxilina de color azul y las celulas acidofilas se tieñen con el colorante Orange G y las celulas basofilas de color verde-azul (Paniagua et al 2018)

### Figura 17

*Tinción de papanicolaou*



Tomado de: *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 17), por Palacios y García, 2018

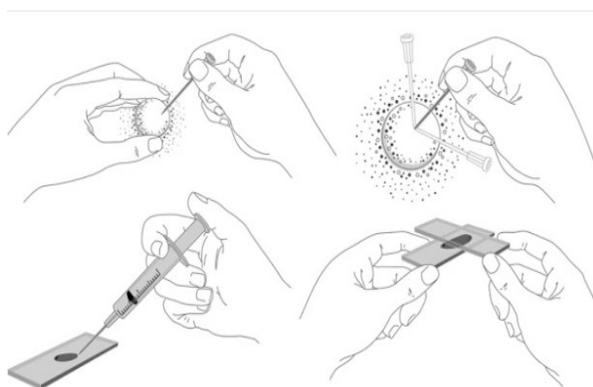
### 4.4 Punción Por Aspiración Con Aguja Fina (PAAF)

La aspiración con aguja fina se puede realizar utilizando una jeringuilla y una aguja estándar con o sin aspiración. resulta ser el método más adecuado para la obtención de muestras a partir de cualquier masa o lesión proliferativa, es una técnica mínimamente invasiva, se recoge mediante aguja de 22 a 25 G y con jeringuilla de 3 a 20 ml, el tamaño de la jeringuilla suele depender de la consistencia del tejido que se va a aspirar para realizar la aspiración se estabiliza la masa con una mano mientras se introduce la aguja unida a la jeringuilla en el centro de la masa, se debe mover repetidamente la jeringuilla de adentro hacia afuera para obtener una mejor

muestra, luego de obtener muestra de diversas zonas se interrumpe la presión negativa y se retira la aguja de la masa y de la piel, posteriormente se llena la jeringa de aire y se extiende la muestra sobre una lámina portaobjetos (Meinkoth, Cowell, Tyler & Morton, 2009)

### Figura 18

*Punción por aspiración con aguja fina.*



Tomado de: *Toma de muestras para citopatología*

### 4.5 Impronta

Los frotis por impresión se puede obtener a partir de lesiones superficiales ulceradas o exudativas, los frotis que se realizan de lesiones superficiales generalmente sólo proporcionan células inflamatorias, en la exfoliación de masas ulceradas no siempre se observa las células neoplásicas. La recogida de la muestra en zonas no ulceradas disminuye el riesgo de contaminación (Meinkoth, Cowell & Morton 2009)

**Figura 19***Impronta*

Tomado de: *La citología en medicina veterinaria*, por Carracedo, P, 2012.

**4.6 Hisopado**

Esta técnica generalmente se realiza cuando no se puede obtener una muestra por medio de PAAF, impronta o raspado ya que el hisopo permite llegar a zonas donde no alcanzan las otras técnicas. Está indicada en zonas de difícil acceso como cavidad nasal, oído, prepucio, vagina, y conjuntiva ocular. Para esta técnica se utiliza un hisopo de algodón combinado con una solución isotónica estéril esto permite que no se dañe la muestra al momento de la recolección. Para obtener la muestra se presiona con el hisopo el área afectada y una vez obtenida la muestra se extiende sobre la lámina portaobjetos rotando en la parte central(fig 20) (Paniagua et al 2018)

## Figura 20

### *Toma de muestra hisopado*



Tomado de: *La citología en medicina veterinaria*, por Carracedo, P, 2012.

## 4.7 Raspado

Los raspados cutáneos son importantes para el diagnóstico de diversas patologías cutáneas como la presencia de parásitos, para realizar esta técnica diagnóstica se debe rasurar la zona, se coloca una gota de aceite en una lámina portaobjetos, es necesario pellizcar la zona y raspar el pliegue, el material recogido se debe colocar en una lámina portaobjetos, se homogeniza con el aceite y por último se observa al microscopio (Brazis & Pol, 2016)

## Figura 21

### *Raspado cutáneo*



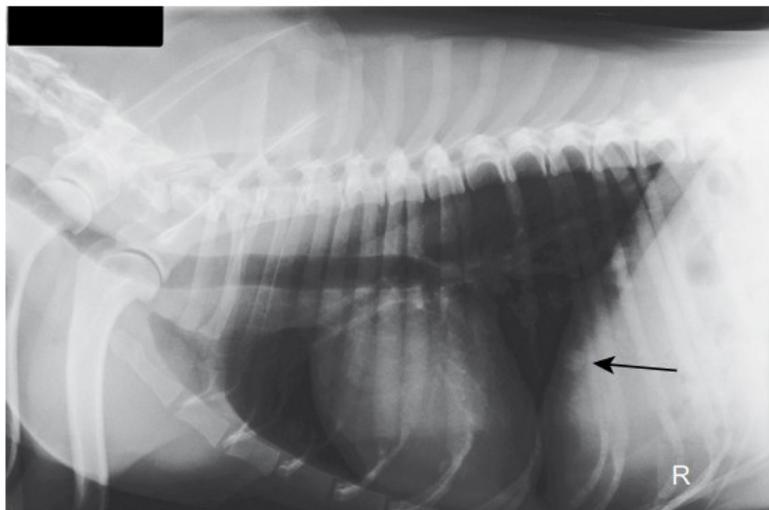
Tomado de: *La citología en medicina veterinaria*, por Carracedo, P, 2012.

## 4.8 Imagenología

La radiología es un método diagnóstico complementario indicado en pacientes con neoplasias ya que el lugar donde se originó una neoplasia está relacionado con el lugar donde se propagara. La mayoría de las células neoplásicas que se desprenden del tumor original son transportadas al sistema sanguíneo o linfático hasta que quedan atrapadas en el siguiente órgano o grupo de ganglios linfáticos “corriente abajo”. Una vez que las células están allí, pueden comenzar a crecer y a formar nuevos tumores. Las neoplasias se toman en ciertos órganos blancos de metástasis que varían de acuerdo a la neoplasia, como por ejemplo el pulmón donde se propagan la mayoría de veces las neoplasias, esto se debe a que el corazón bombea sangre desde el resto del cuerpo a través de los vasos sanguíneos de los pulmones antes de enviarla hacia otros lugares. La radiografía se utiliza fundamentalmente por tres razones: detección de neoplasias primarias, posibilidad de metástasis a otros órganos y control de la evolución de neoplasias primarias o secundarias. Las lesiones metastásicas pueden aparecer en el pulmón como lesiones masivas mal definidas o patrones alveolares difusos, intersticiales o metastásicos difusos, la radiografía de tórax en pocas ocasiones confirma el diagnóstico de neoplasia, se requiere una confirmación citológica histopatológica (Paniagua et al 2018)

## Figura 22

### *Radiografía de tórax*



Radiografía latero lateral derecha se observa en las pleuras, a nivel del 7 espacio intercostal, una zona con aumento de la radiopacidad, de forma circunscrita y redondeada compatible con una posible enfermedad metastásica temprana

Tomado de: *Introduction to small animal oncology* (pg 13) por North y Banks, 2009

### **4.9 Evaluación de los ganglios linfáticos**

La mayoría de los carcinomas realizan metástasis por vía linfática a ganglios linfáticos, la mayoría de tumores que están bien diferenciados histológicamente tienen baja tasa de metástasis (Withrow, 2013).

### **4.10 Análisis de sangre**

Los análisis de sangre a menudo no suelen ser de mucha ayuda diagnóstica en los pacientes felinos con cáncer, pero puede identificar comorbilidades que determinan decisiones en el abordaje médico de estos pacientes. La hematología puede mostrar una anemia no regenerativa

y hemograma de estrés, la linfocitosis o células circundantes anormales es un hallazgo poco común en gatos (Withrow, 2013)

## **5. Neoplasias Cutáneas En Felinos**

### **5.1 Epiteliales**

#### **5.1.1 Neoplasia De Células Basales**

Las neoplasias de células basales son muy comunes y corresponden al 11 al 30% de las neoplasias cutáneas de los felinos que se suelen presentar en gatos adultos mayores de 7 años. Estos tumores pueden ser de tipo benigno como lo son el tumor de células basales felino benigno, el epiteloma de células basales, el tumor basaloideo y el basaloma. También pueden ser de tipo maligno como lo es el carcinoma de células basales. Estas neoplasias surgen de las células basales epidérmicas y generalmente se observan como masas circunscritas, elevadas de 0,5 a 2 cm de diámetro, ulceradas, melanóticas y en algunos casos suelen ser intradérmicas, quísticas sobre la cabeza, cuello, miembros, region dorsal del tronco, sobre el plano nasal y los párpados. La forma de manifestación más conocida se limita a la presentación de la masa y no suelen ser malignos, ya que la probabilidad de presentar metástasis o recurrencia post quirúrgica es baja (Withrow,2013)

#### ***Tratamiento***

El tratamiento para neoplasias de células basales, sea benigno o maligno es la extirpación quirúrgica. Los tumores benignos pueden volver a aparecer si no son eliminados por completo, qué ocurre cuando el cirujano no puede llegar a extirpar un margen bastante amplio alrededor del tumor o en casos donde está ubicado en un lugar casi imposible de quitar todo el tejido dañado. En algunas ocasiones los gatos desarrollarán otras neoplasias de células basales en

el área del tumor original. Por fortuna la mayoría de los gatos tienden a recuperarse completamente después haberles extirpado la neoplasia de células basales ( Becker, 2015)

### **5.1.2 Carcinoma De Células Escamosas|**

El carcinoma de células escamosas (CCE) es el diagnóstico de aproximadamente el 15% de las neoplasias cutáneas en gatos. La localización más frecuente es el plano nasal, los párpados y pabellón auricular. Su presentación está asociada a la exposición prolongada a luz ultravioleta que ocasiona un daño en al ácido desoxirribonucleico ADN y la mutagenicidad asociada, falta de pigmentación en la epidermis y escasa capa capilar en los sitios de desarrollo (Radostin 2018)

Este tipo de carcinoma se desarrolla en la epidermis en regiones alopecicas, despigmentado o ligeramente pigmentado, también epitelio escamoso estratificado y varias superficies mucosas. Los sitios más comunes de presentación en los gatos con rostro blanco son las zonas despigmentadas del pabellón auricular, plano nasal y párpados. La luz puede presentar un efecto inmunosupresor directo y transitorio sobre la piel que afecta la función de las células de langerhans y por ende la piel no tendría células presentadoras de antígenos llevando a que puedan desarrollarse diversas patologías como por ejemplo las neoplasias (Rosolem,Moroz &Rodigheri, 2012)

La radiación ultravioleta tiene un efecto cancerígeno sobre la piel que causa reacciones fotoquímicas y estas a su vez activan las vías inflamatorias, que alteran el sistema inmune y ocasionan un daño en el ADN. Esto ocasiona que ocurra una reparación inadecuada de los fotoproductos del ADN, mutaciones en los genes reguladores y expansión por clonación de células malignas. Los rayos causan alteraciones en el gen P53 que es también llamado “guardián

del genoma” y en el genoma P16 que es un gen supresor de tumores y este gen ha sido encontrado en la mayoría de queratosis actínicas. Estas lesiones son causadas por exposición a rayos ultravioleta en un rango de 3000a, produciendo como signo clínico eritema local. Cuando las neoplasias son originadas por la exposición a rayos ultravioleta, la formación de la neoplasia está precedida por una afección precancerosa llamada queratosis actínica, que es una dermatitis premaligna. Aunque este tumor es localmente agresivo lo que hace que se infiltre localmente, su capacidad metastásica es baja. En los casos que se produce metástasis la ruta de diseminación es la vía hematógena a través de los ganglios regionales hacia el pulmón y los huesos (Rosolem, Moroz & Rodigheri, 2012)

No se han identificado las causas exactas por las que este tipo de carcinoma se desarrolla en zonas que no están expuestas al sol, pero se ha establecido que por ejemplo el virus del papiloma felino puede ser un factor desencadenante. El papilomavirus es un virus ADN que afecta los queratinocitos en los sitios cutáneos y la mucosa y es altamente específico de huésped y tejido que afecta. La mayoría de infecciones por papilomavirus son asintomáticas y en una pequeña proporción pueden producir papilomas hiperplásicos o placas cutáneas pero en raras ocasiones este tipo de neoplasias pueden avanzar a cáncer. La progresión de esa lesión cutánea hacia neoplasia se debe a una expresión no regulada de los genes E6 y E7 que son los encargados de conducir a los queratinocitos diferenciados al final del ciclo celular y prevenir la apoptosis. Los carcinomas de células escamosas producidos por el virus del papiloma se presentan en zonas protegidas a los rayos UV (Hoggard, Munday & Luff, 2018 pag 409) puesto que tiende a desarrollarse en el lugar donde se realiza la aplicación de la vacuna y puede existir una relación entre el virus de la leucemia felina (VILEF) y el virus de inmunodeficiencia felina (VIF) con el

carcinoma de células escamosas pero no ha sido comprendido completamente (Rosolem, Moroz & Rodigheri, 2012)

Algunas vacunas veterinarias inactivadas contienen hidróxido de aluminio, que es un compuesto insoluble y está relacionado con la vacunación previa con el desarrollo de neoplasias, además está ligada con inflamación crónica y producción de granulomas en el sitio de inyección. La relación de las vacunas con el desarrollo de sarcomas asociados al sitio de inyección tiene antecedentes desde 1991 y en 1993, donde se describió una asociación entre la vacunación frente a VILEF y rabia con el desarrollo de sarcomas en gatos, ligado al incremento de la incidencia de los sarcomas asociados al sitio de inyección, donde se ha informado un riesgo aumentado hasta 5 veces para la vacuna de la rabia y de dos veces para la de VILEF. Además múltiples investigaciones han evidenciado la relación que existe en torno al número de vacunas administradas en el mismo sitio de inyección el cual se incrementa 50% tras la administración de una sola vacuna, 127% para 2 vacunas y hasta un 175% para tres o más vacunas (Aragon, 2017)

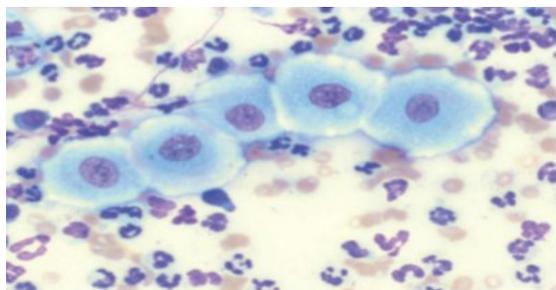
El diagnóstico del carcinoma de células escamosas debe realizarse por medio de biopsia, tomada por aspiración, biopsia por escisión o incisión. El resultado de la muestra tomada por aspiración con aguja fina, puede ser poco confiable puesto que la mayoría de lesiones son superficiales o inflamadas por lo que está indicado realizar el muestreo de varias áreas lesionadas. Los CCE son relativamente lentos para realizar metástasis y cuando realizan metástasis lo hacen a ganglios linfáticos regionales y pulmones (Murphy, 2013)

En el examen histopatológico, el CCE se puede clasificar como bien diferenciado, moderadamente diferenciado y poco diferenciado. La cantidad de queratina que se produce depende del grado del estadio humoral, como en los carcinomas de células escamosas bien diferenciados donde se encuentra una gran cantidad de perlas corneales y queratina. El carcinoma

de células escamosas se caracteriza en el examen histopatológico por la presencia de células con núcleos atípicos que se encuentran agrandados e hipercromáticos en todos los niveles de la epidermis(fig 23). Cuando estos núcleos atraviesan la membrana basal, la neoplasia se vuelve invasiva. El examen histopatológico es el que proporciona el diagnóstico definitivo. Este tipo de carcinoma presenta un grado de diferenciación variable, desde neoplasias formadas por células poligonales escamosas que están ubicadas en lóbulos ordenados y que presentan numerosas zonas de queratinización grandes hasta neoplasias formadas por células redondeadas y altamente anaplásicas con focos de necrosis y solo queratinización abortiva de células aisladas (disqueratosis: queratinización anormal prematura en las células por debajo del estrato córneo). La epidermis presenta hiperplasia, hiperqueratosis, acantosis y displasia de queratinocitos. Estas lesiones ocasionadas por una exposición prolongada a rayos UV, ocasionan una degeneración y fragmentación del tejido elástico y de las fibras de colágeno en la superficie de la dermis. En esta etapa no hay invasión de la membrana basal por queratinocitos displásicos (Rosolem, Moroz & Rodigheri, 2012)

### **Figura 23**

#### *Carcinoma de células escamosas*



Tomado de: Tomado de: *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 25), por Palacios y García, 2018

## ***Tratamiento***

Un diagnóstico preciso seguido de un tratamiento adecuado para el tumor primario, previene el riesgo de metástasis, facilita la resección quirúrgica, proporciona calidad de vida y evita la eutanasia como opción terapéutica. La cirugía empleada para la extirpación del CCE en estadio avanzado es mutilante y por esta razón mientras se realice un diagnóstico correcto en el menor tiempo posible, la cirugía para su extirpación será menos agresiva (Corrêa et al 2018)

Para una correcta elección del q por ejemplo cuando la neoplasia está ubicada en el plano nasal se realiza una nosectomia (planectomia nasal), También influyen en el abordaje terapéutico, la presencia de metástasis y el estado general del paciente. El tratamiento quirúrgico está recomendado en pacientes que presenten un buen pronóstico y resultado estético satisfactorio. Lo que se pretende lograr con la cirugía es eliminar todo el tejido neoplásico y proporcionar márgenes libres, siendo este el tratamiento más efectivo para un estado inicial de la enfermedad. La cirugía para este tipo de neoplasia debe ir acompañada de radioterapia o quimioterapia. La principal ventaja de realizar la cirugía es la extirpación del tumor con un gran margen de seguridad y algunas de las complicaciones que pueden presentarse es la dehiscencia de suturas, hemorragia y estenosis de vías respiratorias en casos de nosectomia (Corrêa et al 2018)

**Criocirugía.** La criocirugía es una opción quirúrgica que causa destrucción tisular por crionecrosis debido a la congelación y descongelación tisular, el propósito de esta cirugía es reducir la inflamación y controlar el sangrado, además produce muerte celular del tejido neoplásico con daño mínimo del tejido adyacente y limita la producción de metástasis, la destrucción celular de esta técnica depende de la relación entre la velocidad, tiempo, temperatura y tipo celular, generalmente el tejido se expone a una temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $-40^{\circ}\text{C}$  y el tejido sufre crionecrosis, a temperaturas más bajas el grado de necrosis es mucho mayor, en el

carcinoma de células escamosas el tejido se somete a una temperatura alrededor de  $-30^{\circ}\text{C}$  para la destrucción de las células, la repetición en general se hace entre los 14 y 21 días (Costa et al 2013)

**Quimioterapia.** La quimioterapia no es muy recomendada en felinos ya que muchos agentes quimioterapéuticos pueden ocasionar la muerte del paciente. Un método es el uso de quimioterapia vía intravenosa con cisplatino y carboplatino, este tipo de medicación produce poca toxicidad sistémica sin embargo se ha reportado el origen de neoplasias en los sitios de aplicaciones (Corrêa et al 2018).

**Electroquimioterapia** La electroquimioterapia es la combinación de agentes quimioterapéuticos con la bleomicina con impulsos eléctricos de alto voltaje, ha tenido buenos resultados terapéuticos al ser un método seguro y efectivo para lesiones localizadas, su principal efecto adverso es el daño ocular que produce en pacientes con CCE en la cara (Corrêa et al 2018).

En un estudio realizado en Roma, Italia por en el año 2007 a 9 gatos seleccionados con Carcinoma de Células Escamosas, donde se infiltraron los márgenes del tumor 0.6 cm en todas las direcciones utilizando una combinación de Hialuronidasa y Lidocaína; a los seis minutos se les administró Bleomicina a una concentración de 1,5 mg/ml donde la dosis varió de 1 a 2 ml dependiendo el tamaño de la lesión. 7h Cinco minutos después se colocaron trenes de ocho pulsos bifásicos que duran 50+50, cada uno con intervalos entre pulsos de 1 ms, esto se administró mediante electrodos de calibre modificados o por medio de electrodos de aguja emparejados para zonas difíciles (Spugnini et al, 2009).

La electroquimioterapia que se usó en este estudio fue capaz de lograr un control completo en >77% de los pacientes, donde los efectos secundarios fueron leves y de corta duración. Se había usado un protocolo de tratamiento con hialuronidasa que esta difiere el tejido conectivo permitiendo una distribución uniforme de la quimioterapia, además se usó lidocaína para reducir las molestias. La respuesta tumoral a la electroquimioterapia se indujo con éxito en 9 de 9 gatos con Carcinoma de Células Escamosas y 7 de 9 gatos tuvieron una respuesta completa al tratamiento. Así mismo los resultados de este tratamiento comparados con otros fueron favorables; los efectos secundarios leves localizados que se presentaron por la electroquimioterapia y la preservación de la arquitectura facial normal (en los casos de las neoplasias que tienen esta ubicación), hacen que este tratamiento sea totalmente interesante. Otro elemento favorable fue el uso de electrodos de calibre modificados personalizados y electrodos de matriz de agujas gemelas (similares a las de una vacuna) permitió alcanzar fácilmente las ubicaciones faciales y tratar áreas sensibles sin inducir hemorragia o pérdida de la integridad arquitectónica (Spugnini et al, 2009).

**Radioterapia.** La radioterapia es un tipo de tratamiento que es considerado eficaz para tratar el cáncer en animales, el principio de esta técnica es la radiación ionizante en las células neoplásicas que ocasiona la muerte o impide su multiplicación. La radioterapia se puede administrar en fracciones durante 2 a 5 semanas dependiendo del tumor, el tamaño y la ubicación del tumor. La radioterapia se puede usar con fines paliativos, procedimientos que requieren grandes fracciones, la radioterapia curativa se recomienda en situaciones, para esterilizar los márgenes del campo de un sarcoma o carcinoma postoperatorio, se utiliza como principal tratamiento para neoplasias nasales y faciales, también se puede utilizar en el tratamiento

preoperatorio de sarcomas de tejidos blandos para disminuir 7h su tamaño y viabilidad de la neoplasia (Vettorato,Fernandes,Fogaca & Vulcano 2017)

La radioterapia de uso único o junto a la quimioterapia es bien tolerado, su mayor uso es en neoplasias orales donde no se puede realizar resección quirúrgica convencional, este método permite la regresión de lesiones y una mejor calidad de vida del paciente, para realizar este procedimiento se requiere de anestesia general y puede producir efectos negativos como eritema o alopecia (Corrêa et al 2018)

La radioterapia tiene varias modalidades para el tratamiento de carcinomas de células escamosas que incluye:

**Teleterapia.** Se utiliza la radioterapia convencional o también llamada ortovoltaje ,la megavoltaje y la irradiación con haz de protones es utilizado en carcinoma de células escamosas ubicadas en el plano nasal en tumores clasificados T1 y aproximadamente un 85% de los felinos con CCE T1 tienen un periodo de supervivencia de 1 año en comparación en pacientes con CCE T2, la ventaja de la radioterapia de haz externo es que es menos invasivo desde el punto de vista estético, pero involucra varios anestésicos y presenta una tasa de recurrencia más alta en comparación con la resección quirúrgica (Murphy,2013)

En el año 2014 se realizó un estudio en Río de Janeiro por Cuña, Roble,Corgozinho, Holguin Y Ferreira sobre la eficacia de la radioterapia en carcinomas de células escamosas a 6 gatos que lo presentaban. Se utilizó teleterapia y la maquina utilizada para la aplicacion de la radioterapia.Se utilizó un protocolo que fue el fraccionamiento estándar de doce fracciones de 4G realizadas tres veces por semana. Se usó para el tratamiento energía de 120 Kv,15 mA además de un filtro de aluminio de 2 mm.Se utilizó un cono de 6x8 cm y la distancia entre el foco y la piel fue de 30 cm.

Se dio un margen de aproximadamente de 2 cm alrededor de la neoplasia, utilizando un rotulador para delimitar. Terminada la radioterapia los animales fueron evaluados 30 días después de ejercer el tratamiento de radioterapia, donde se considero como una respuesta completa a aquellos animales que tuvieron una regresión completa del tumor, como respuesta parcial cuando hubo mejoría del 50% o más y como falta de respuesta cuando la mejoría fue menor al 50%. Teniendo en cuenta esto como resultado 6 de 7 gatos(87%) presentaron una regresión total de las lesiones neoplásicas, mientras que 1 de 7 gatos (13%) una respuesta parcial a la radioterapia(Cuña,Roble, Corgozinho, Holguin y Ferreira, 2014)

Los animales presentaron efectos secundarios leves, donde se restringen solamente a los lugares que fueron irradiados, donde se incluyen dermatitis seca, alopecia y rinitis y se clasificaron como toxicidad de grado 1 de acuerdo a la tabla de toxicidad aguda por radiación del Grupo de Oncología de Radioterapia Veterinaria modificada. Al momento del diagnóstico se logró evidenciar lesiones muy avanzadas en estadio T4 (según la estadificación clínica de tumores cutáneos felinos según la OMS)representaron el 86% (6 de 7) total de lesiones. Según los datos de este estudio la radioterapia se puede considerar en animales con Carcinoma de células Escamosas en felinos, incluso en los casos avanzados donde ya otras modalidades de tratamiento no son posibles. Asimismo los gatos fueron totalmente tolerantes al tratamiento, además de presentar efectos secundarios leves y reversibles demostraron que esta terapia es considerada segura en esta especie (Cuña,Roble, Corgozinho, Holguin y Ferreira, 2014)

***Braquiterapia..*** La braquiterapia es una modalidad de la radioterapia donde se implanta una fuente radiactiva en el tumor o cerca de él, donde se realizan unos implantes generalmente de iridio que generalmente son difíciles de distribuir idealmente en toda la neoplasia, esta modalidad ofrece una mejor localización de la radiación y permite liberar altas dosis en la

neoplasia, protegiendo los tejidos circundantes normales, una de las desventajas es que el implante se considera peligroso para el personal médico o cualquier persona que tenga contacto con el paciente, por esta razón es rara vez usado en veterinaria (Vettorato, Fernandes, Fogaca & Vulcano 2017)

Se realiza por medio de la radiación beta que es utilizada con éxito en lesiones superficiales menores a 3mm, preserva el tejido localmente, diversos estudios que se han realizado obtuvieron respuestas favorables a este tipo de tratamiento y un tiempo de supervivencia de 692 a 1071 días (Murphy, 2013)

**Terapia fotodinámica.** Es una opción de tratamiento para carcinomas de células escamosas ubicados en el plano nasal, con este tratamiento las células tumorales absorben un fotosensibilizador, la luz brillante de una longitud de onda específica sobre la lesión da como resultado la formación de radicales de oxígeno y la muerte de las células tumorales pero conservan el tejido normal y con buenos resultados estéticos (Murphy, 2013)

El carcinoma de células escamosas parece tener una gran expresión de las ciclooxigenasas (Cox-1 Cox-2) y un estudio realizado por Millanta, Andreani, Rocchiagiani, Lorenzi y Poli, en el año 2016, evidenció que las células endoteliales estimulan la expresión de COX 2 por medio de las células neoplásicas. Igualmente se logró evidenciar que las células cancerosas tienen la propiedad de producir factores de crecimiento que a su vez estimulan la expresión de COX 2 en células inflamatorias y estromales dentro del microambiente tumoral; esto lleva a una sobreexpresión de COX 2 en las células cancerosas además en el microambiente y la infiltración inflamatoria, dando como resultado una producción exagerada de PGE2 y otros prostanoideos que

inducen el crecimiento del cáncer. Por esta razón se ha empezado a emplear el piroxicam como tratamiento para este tipo de neoplasias ya que al ser un antiinflamatorio no esteroideo inhiben la COX y ha tenido buenos resultados su uso en felinos (Millanta et al. 2016).

La terapia fotodinámica que produce la necrosis de las células neoplásicas inducida por una fuente de luz a una longitud de onda determinada. El uso de un agente fotosensibilizante y oxígeno molecular en estas lesiones, conserva la estética del animal en comparación con las otras opciones terapéuticas, pero su desventaja es que debido a la fotosensibilización producida no se puede exponer al animal a radiación solar durante el tratamiento (Corrêa et al 2018)

**Inhibidor de la tirosina quinasa.** El toceranib se ha contemplado como una opción terapéutica debido a que es un potente inhibidor de tirosina quinasa (Las tirosinas cinasas forman parte de muchas funciones de la célula, incluso la señalización, el crecimiento y la división celular. En algunos tipos de células cancerosas estas enzimas están demasiado activas o en concentraciones altas, por lo tanto impedir su acción ayuda a evitar la multiplicación de las células cancerosas) y pertenece a la familia de las quinasas divididas que incluye VEGFR, PDGFR $\beta$  y el receptor KIT. También se ha logrado demostrar que inhibe receptores implicados en el desarrollo de neoplasias hematopoyéticas. Se desarrolló inicialmente como un compuesto anti-angiogénico al inhibir VEGFR, PDGFR $\beta$ , pero también se ha podido demostrar una acción anti tumoral directa (Florindo, 2018)

Los receptores de membranas tirosina quinasa (TQR) tienen un papel importante en la transducción celular ya que actúan como reguladores en el proceso de crecimiento y diferenciación celular. Estos receptores se activan tras la unión del ligando que permite la oligomerización de dos o más dominios y la unión de los ligandos permite la autofosforilación de residuos de tirosina que se encuentran situados en la cara interna de la membrana celular que da

comienzo a una serie de transmisiones de señales al núcleo. Las células cancerígenas producen una desregulación en la actividad quinasa por lo que ya no tienen un control fisiológico de crecimiento y supervivencia, los receptores TQR presentan un papel importante en la regulación de la angiogénesis que es un proceso importante para el crecimiento de células tumorales. Los receptores que están involucrados en la angiogénesis son el receptor para el factor del crecimiento endotelial vascular (VEGFR), receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), receptor para el crecimiento de fibroblastos (FGFR), en gatos se ha estudiado en el sarcoma asociado al sitio de inyección donde se cree que el PDGFR promueve el crecimiento y supervivencia de estas células, también se ha descrito la mutación en la proteína tirosin quinasa KIT en paciente felinos con MCT (Masso, 2017)

Un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Chicago en el año 2013 a 35 gatos con carcinoma de células escamosas orales confirmados histopatológicamente para determinar la tolerabilidad del uso de toceranib solo o junto a otras opciones terapéuticas, concluyó que el uso de toceranib como tratamiento para el CCE es bien tolerado en felinos y solo un 17 % de ellos desarrollan toxicidad, demostrando que el toceranib posee propiedades antitumorales a través de la interrupción de las vías de proliferación celular y a través de la inhibición de las vías de crecimiento que produce un efecto antiangiogénico, es un inhibidor de la tirosina quinasa receptor multitargetive activo contra varios miembros de la familia splitkinase, incluidos VEGFR, PDGFR y Kit, el toceranib no solo inhibe kit también actúa como agente antiangiogénico debido a que inhibe VEGFR, PDGFR (Olmsted, Farrelly, Post & Smith, 2017)

### ***Pronóstico***

El pronóstico de este tipo de neoplasias generalmente es bueno en pacientes que presentan carcinoma de células escamosas no invasivo y con diagnóstico temprano, debido a que en etapas

tempranas la lesión es más pequeña y el tratamiento quirúrgico indicado más efectivo. Como en este tipo de neoplasias no es común que presenten metástasis con un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado, los felinos presentan una alta tasa de supervivencia (Corrêa et al 2018)

### **5.1.3 Adenoma Sebáceo**

Es una neoplasia poco común en felinos y se origina en las uniones cutáneas, se presenta con mayor frecuencia en felinos de edad entre 8 y 15 años, sin predilección por sexo o raza pero se ha reportado más en felinos de raza persa, los sitios de mayor presentación son cabeza, torax y abdomen y clínicamente se presenta como una lesión alopecica prominente, plana o peduncular, lisa o irregular, con coloración blanca o amarillenta y su tamaño puede variar de milímetros a unos pocos centímetros. El nódulo generalmente está ulcerado e inflamado asociado con infección secundaria. El diagnóstico definitivo no se debe limitar solo al examen clínico del paciente ya que hay similitud con otro de neoplasias. Se debe realizar por medio de histopatología aunque en algunos casos es difícil de diferenciar de otro tipo de neoplasias originadas en la epidermis debido al aspecto histológico complejo de las uniones cutáneas relacionadas con las características pluripotentes de las células de la madre que lo originan (Mendes,2016)

#### ***Tratamiento***

El comportamiento de esta neoplasia generalmente es benigno y por esta razón se recomienda la resección quirúrgica con márgenes de seguridad amplios, sin embargo este tipo de lesiones pueden volver a aparecer, las complicaciones que presenta cuando no se alcanzan márgenes quirúrgicos y puede haber una infiltración en el tejido subcutáneo y metástasis a

ganglios linfáticos regionales, se ha reportado el uso de inmunohistoquímica pero su uso todavía es restringido debido al alto costo (Mendes, 2016)

### ***Pronóstico***

Se encuentra poca literatura respecto a este tipo de neoplasias en felinos ya que los casos reportados no han tenido buen pronóstico y no han sido monitoreados para observar su evolución clínica, pero se cree que tienen buen pronóstico al ser una neoplasia benigna que generalmente no presenta recurrencia (Mendes, 2016)

## **5.2 Mesenquimales**

### **5.2.1 Fibrosarcoma**

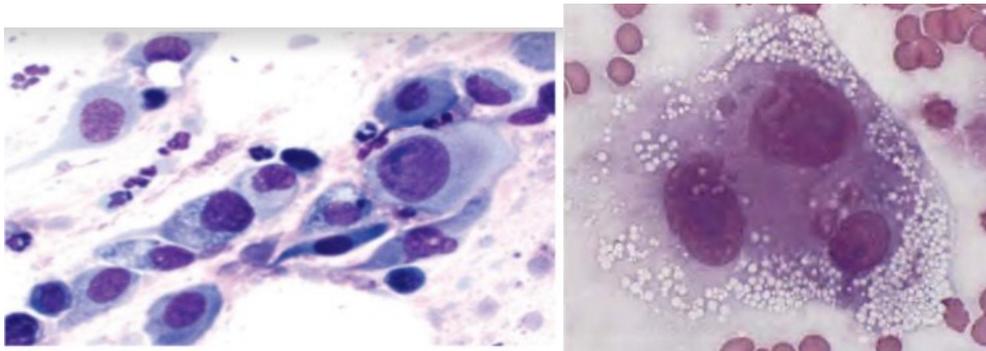
El fibrosarcoma es una de las neoplasias comunes en gatos, se origina en los fibroblastos dérmicos o subcutáneos, el origen de algunos de estos fibrosarcomas están asociados a virus, el virus del sarcoma felino es una mutación del virus de la leucemia felina (VILEF), los gatos que presentan fibrosarcomas inducidos por el virus del sarcoma felino son positivos al virus de leucemia felina, pero el virus del sarcoma felino no está asociado a la presentación de fibrosarcomas solitarios en pacientes geriátricos este tipo de fibrosarcoma se presenta en felinos de edad avanzada aproximadamente 12 años y suele presentarse de manera solitaria. La edad promedio de presentación de fibrosarcoma por el virus del sarcoma felino es de 5 años o menos y suelen ser multicéntricos. Los sitios de mayor presentación de estas neoplasias son el tronco, región distal de los miembros y las orejas. La mayoría de fibrosarcomas presentan un crecimiento rápido e infiltrativo y las zonas donde se presentan suelen estar alopécicas y ulceradas. Este tipo de neoplasias suelen ser irregulares, nodulares, firmes y bien delimitadas, pueden

estar ubicadas en tejido subcutáneo como tronco y miembros posteriores, o la dermis en las orejas o dedos (Lopez, 2009)

El diagnóstico definitivo se debe realizar por medio de histopatología, pueden estar ulcerados y con focos de inflamación, suele tener comportamiento agresivo y se relaciona con elevados números de criterios de malignidad. Los fibrosarcomas que están asociados a la aplicación de vacuna parecen ser originados por fibroblastos y miofibroblastos que participan en la respuesta inflamatoria crónica producida por la inoculación en el sitio de la vacuna, presenta un carácter agresivo, muestran celularidad fagocitaria e inflamatoria con células gigantes multinucleadas y macrófagos. En el patrón citológico la celularidad que más predomina son los fibroblastos reactivos y las células se caracterizan por presentar una forma alargada, ovalada, aislada o en grupos, con pérdida de relación núcleo-citoplasma y abundantes mitosis atípicas (fig 23) (Fernandez, Puerta & Aguilar 2003 pág 82).

#### **Figura 24**

##### *Histología del fibrosarcoma*



Tomado de: *Citología cutánea veterinaria*, (Pg. 79) Por Fernandez, Jimenez y Aguilar, 2003

##### ***Tratamiento***

La terapia más efectiva es la cirugía radical con o sin radioterapia adyuvante. En los últimos años el utilizar drogas permitió reducir la tasa de recidivas y así minimizar la extensión sistémica; este es un tumor que tiene una tasa de metástasis del 20- 30% , muy tardía (Bracho G, 2011 pg. 11).

La resección quirúrgica es el método de tratamiento más efectivo para fibrosarcomas primarios localizados ya que son tumores que son relativamente insensibles a quimioterapia, la radioterapia es más efectiva para tratar la enfermedad microscópica no resectable. Lo que se busca con la cirugía es una escisión amplia del tumor primario de aproximadamente 3cm de ancho por 3 cm o un plano fascial de profundidad, de esta forma conseguir histopatológicamente uno bordes libres de células tumorales (Bacon, 2012)

La radioterapia pre o post quirúrgica está indicada para proporcionar un control más prolongado de la enfermedad. Si la radioterapia se realiza post quirúrgica ,el cirujano debe colocar unos hemoclips en el lecho quirúrgico al momento de la excisión quirúrgica. Esto para identificar el área quirúrgica de manera más precisa, con la finalidad de aplicar la radioterapia en el campo adecuado (Arbaiza L, 2017).

La mayoría de protocolos usados son de lunes a viernes por varias semanas hasta completar una dosis total de 32 a 36 Gy. Los efectos que tiene la radiación sobre los gatos son muy leves y en los que se incluyen descamación seca de la piel aunque también es posible una curación demorada si se ha realizado la cirugía previamente. Cuando se administra pre quirúrgicamente (radioterapia neoadyuvante), el tumor completo más un margen amplio de 3 a 5 centímetros de tejido normal alrededor del tumor deben ser tratados con radioterapia. Con la radioterapia neoadyuvante el suministro de sangre hacia el tumor es preservado, dando la seguridad que las células que se encuentran en la periferia están bien oxigenadas y así mismo sean radiosensibles. Una desventaja de usar este tratamiento es que el riesgo aumentado de

dehiscencia de la herida post quirúrgica debido a que la piel que se irradia no es normal y puede llegar a ser más propensa a una curación demorada y limitada (Arbaiza L, 2017).

### **5.2.2 Lipoma**

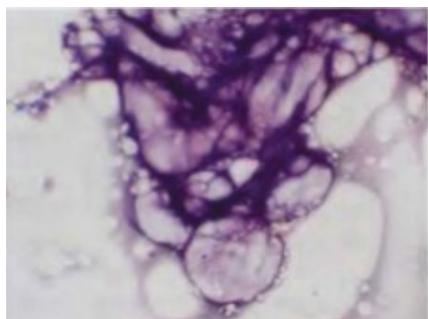
Los lipomas son un tipo de proliferación benigna originada en el tejido adiposo, aunque son neoplasias benignas deben ser retiradas ya que algunas presentan crecimiento rápido o se ubican en regiones anatómicas que pueden generar molestias en el paciente, un correcto diagnóstico se debe realizar por medio de histopatología, no presentan gran potencial de metástasis pero pueden ser localmente agresivos e invasivos (North, Banks 2008)

Está compuesto por células adiposas bien diferenciadas sin anaplasia, en la citología se puede confundir con un liposarcoma, aunque tienen bajo potencial metastásico se pueden encontrar adheridos a músculo, fascia, nervios, miocardio e incluso hueso ( Paniagua, Lopez 2018)

El tejido adiposo subcutáneo normal no se puede diferenciar de un lipoma o de un lipoma infiltrante citológicamente y se requiere hacer un estudio citológico si la apariencia o textura de la neoplasia no es típica, la muestra a menudo puede contener fibroblastos pleomórficos e histiocitos que contienen lípidos o vacuolas similares a lípidos que se pueden confundir fácilmente con otro tipo de neoplasia (fig 25), se debe realizar una biopsia para obtener un diagnóstico definitivo (Friedrichs, Young, 2013)

### **Figura 25**

*Histología del lipoma*



Tomado de: *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 17), por Palacios y García, 2018

### ***Tratamiento***

Se recomienda la resección marginal para lipomas que interfieren la función normal, sin embargo la mayoría de lipomas son asintomáticos y no requieren resección quirúrgica, la resección quirúrgica suele ser curativa aunque en algunos casos se ha reportado recurrencia local (Friedrichs, Young, 2013)

### ***Pronóstico***

El pronóstico de estos pacientes es bueno debido a que al ser una neoplasia que se considera benigna tienen poco potencial de metástasis y no se ha reportado recurrencia después de la extirpación quirúrgica (Friedrichs, Young, 2013)

### **5.2.3 Hemangiosarcoma**

Es una neoplasia originada a partir de las células endoteliales vasculares, es de carácter maligna y se conoce por su agresiva y temprana metástasis. Este tumor llega a ser muy frecuente en perros, por lo contrario en gatos es menos común. Se llega a presentar con mayor incidencia en animales geriátricos, aunque estudios recientes han reportado que pueden aparecer en perros y gatos jóvenes, en una edad media entre 8 y 10,5 años de edad en gatos. Parece ser que suele

afectar más a las razas de pelo duro y despigmentadas y con mayor frecuencia en machos y hembras esterilizadas; en los gatos también se ha observado un factor de riesgo como lo es la exposición a los rayos solares (Rial, Nieto, Marva y Torrubia, 2010).

El hemangiosarcoma llega a afectar el bazo, atrio derecho, tejido subcutáneo/ dérmico y el hígado en perros, mientras que en los gatos regularmente se presenta en el hígado, el bazo, el mesenterio, el omento y el tejido subcutáneo. Independientemente de la localización del origen, la infiltración local y metástasis sistémica suele ser patrones comunes de crecimiento, según algunos investigadores han llegado a sugerir que si bien el tumor primario dérmico o subcutáneo pueden tener menor agresividad, igualmente el comportamiento metastásico de estas localizaciones podría ocurrir (Weinborn, Issortta, Agurto y Lara, 2015).

En cuanto a los hemangiosarcomas cutáneos, el sitio más común de presentación es la piel, y su causa es desconocida, aunque se ha llegado a asociar con animales que tienen poca pigmentación y tienen una exposición a la luz solar. El cuadro clínico es diferente depende a la localización del tumor primario, con individuos que llegan a presentar signos inespecíficos como decaimiento, pérdida de peso e inapetencia; o signos más severos que tienen relación con la ruptura y hemorragia de estas neoplasias, llevando a un shock hipovolémico, dependiendo la severidad de la hemorragia. Una desventaja acerca de este tumor es que no existe un test disponible efectivo para poder diagnosticar de una forma temprana el hemangiosarcoma (Weinborn, Issortta, Agurto y Lara, 2015).

### ***Tratamiento***

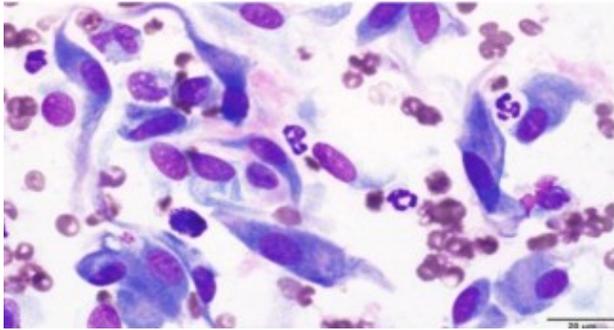
Según estudios retrospectivos , a pesar de la resección quirúrgica, la recurrencia local del tumor se produjo en el 50% de los casos. Se encontró que la recurrencia es más probable en tumores subcutáneos, ya que es más difícil obtener una cirugía adecuada de los márgenes. Los hemangiosarcomas ubicados en el abdomen ventral la mayoría de veces suelen ser agresivos y a menudo en estos pacientes se presenta la forma intravascular diseminada. En gatos se llega a presentar de manera más frecuente el hemangiosarcoma cutáneo y subcutáneo que la enfermedad visceral (North y Banks, 2008).

#### **5.2.4 Fibroma**

Es un tipo de neoplasia benigna originada de células de tejido fibroso o cualquier tipo de tejido conectivo, que pueden presentarse en el tejido subcutáneo o la dermis, su diagnóstico se puede realizar por medio de un aspiración por aguja fina o impresiones son suficientes para obtener un diagnóstico (fig 25).Este tipo de neoplasias suele presentarse en cuello y/o extremidades, generalmente son duras, redonda y nodulares que pueden ulcerarse (Paniagua, Lopez 2018)

#### **Figura 26**

### *Fibroma*



Tomado de *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 17), por Palacios y García, 2018

### ***Tratamiento***

La terapia más efectiva es la cirugía radical con o sin radioterapia adyuvante. En los últimos años el utilizar drogas permitió reducir la tasa de recidivas y así minimizar la extensión sistémica; este es un tumor que tiene una tasa de metástasis del 20- 30% , muy tardía (Bracho G, 2011).

La excisión quirúrgica debe ser de 3 a 5 centímetros en los márgenes laterales y una plano fascial profundo al tumor. En caso de que la neoplasia involucre o se acerque a la escápula, a un proceso espinoso o la pelvis que no se puede separar mediante un plano fascial y se necesitará realizar una escapulectomía, la resección del proceso espinoso o una hemipelvectomía en bloque, respectivamente durante la excisión del tumor (Arbaiza L, 2017).

### **5.2.5 Hemangioma**

El hemangioma es un tumor vascular de origen endotelial. Es una neoplasia benigna que puede llegar a ocurrir en varios sitios donde están incluidos la piel, hígado, bazo, riñones, bazo, hueso, lengua y corazón. Los hemangiomas dérmicos se pueden inducir por luz ultravioleta, en animales de pelo corto con poca pigmentación en la piel. A pesar de tener un comportamiento biológico benigno, los hemangiomas pueden llegar a causar una anemia severa secundaria por pérdida de sangre asociada a el tumor. En los humanos los hemangiomas pueden llegar a desaparecer espontáneamente o responder a corticosteroides, aunque eso no ha sido observado en animales ( Withrow et al, 2013).

### ***Tratamiento***

La terapia más efectiva es la cirugía radical con o sin radioterapia adyuvante. En los últimos años el utilizar drogas permitió reducir la tasa de recidivas y así minimizar la extensión sistémica .La excisión quirúrgica debe ser de 3 a 5 centímetros en los márgenes laterales y una plano fascial profundo al tumor . El extirpar el tumor con buenos márgenes tiene un pronóstico muy bueno. Los hemangiomas grandes y profundamente infiltrados suelen tener comportamientos agresivos y se debe hacer una escisión con márgenes muy amplios, en caso que no se pueda realizar estos márgenes se debe utilizar radioterapia adyuvante(Bracho G, 2011).

## **5.3 Células redondas**

### **5.3.1 Mastocitoma**

La segunda neoplasia cutánea más frecuente en los gatos , es el tumor de mastocitos cutáneos , que representa el 20% de tumores cutáneos felinos. La mayoría de los mastocitos cutáneos felinos son de tipo benigno, aunque los de tipo maligno pueden llegar al 22% de estos tumores, y ya en última instancia provocar metástasis en ganglios linfáticos, afectar órganos

viscerales y/o diseminarse por vía cutánea. En la actualidad no hay una clasificación para el mastocitoma felino como la hay en los caninos, por esto la identificación de tumores con comportamiento maligno sigue siendo un desafío. Para llegar a predecir el pronóstico el único parámetro histológico que se tiene en cuenta es la actividad mitótica, aunque se ha observado un grado significativo de superposición en el índice mitótico de los mastocitoma de tipo benigno y maligno, lo que nos sugiere una combinación de múltiples parámetros para poder permitir una mejor diferenciación (Sabattini & Bettini, 2018).

Ninguna de las características histológicas se llegan a considerar individualmente como un factor pronóstico sensible. Se debe obtener una indicación pronóstica de la evaluación simultánea de todas las características. Es por eso que la actividad mitótica es el factor más importante y herramienta pronóstica para los mastocitomas felinos (Lepri et al, 2003).

El mastocitoma cutáneo felino tradicional se describe como un nódulo dérmico solitario, elevado, firme, circunscrito, sin pelo, de un tamaño de 0,5 y 3 cm de diámetro. La mayoría de veces tiene una apariencia blanca pero en algunas ocasiones se encuentra de una forma eritematosa rosa. Otras formas que se han informado es que presenta una lesión en forma de placa pruriginosa plana parecida en apariencia a una placa eosinofílica y a nódulos subcutáneos discretos ( Withrow et al, 2013)

Se han descrito dos tipos de mastocitomas en los felinos: uno que es el mastocitoma que es el más típico, este es histológicamente similar al mastocitoma de los perros, y el segundo tipo es el mastocitoma histiocito, que este es menos común, con características morfológicas propias del mastocitoma histiocítico, que puede regresar espontáneamente durante un periodo de 4 a 24 meses. La edad media de presentación es de 8 a 9 años para los gatos con mastocitoma, aunque

la forma mastocítica e histiocítica suelen ocurrir en edades medias de 10 y 2,4 años respectivamente ( Withrow et al, 2013).

Los mastocitomas pleomórficos se describen como tumores que presentan citomegalia y cariomegalia además de pleomorfismo nuclear, al igual estos pueden ser compactos o difusos siendo más común los compactos. Los mastocitomas pleomórficos no son lo mismo que el mastocitoma difuso felino. No se ha demostrado el pleomorfismo del mastocitoma en sí mismo, es decir sin un índice mitótico aumentado, presagie un comportamiento agresivo (Schulman, 2013).

El sitio más común de presentación del mastocitoma en el felino a diferencia del perro es la cabeza y el cuello seguido del tronco y extremidades. Los tumores que se presentan en la cabeza suelen involucrar las pinnas que están cerca a la base del oído. se han observado poco en la cavidad oral. El autotraumatismo es común debido al prurito y eritema intermitentes, lo que también llega a causar compromiso vascular llegando a una ulceración. La forma histiocítica de regresión espontánea se caracteriza por presentar nódulos subcutáneos múltiples, no pruriginosos, firmes, sin pelo, de color rosado y en ocasiones ulcerados. ( Withrow et al, 2013).

La forma de diagnosticar los mastocitomas es por medio del PAAF (Punción con aguja fina), allí se observan de pequeñas a medianas células mastocíticas, con gránulos citoplasmáticos alrededor de la célula; estas tiñen una coloración de un color rojo púrpura, aunque en ocasiones algún número reducido de células no se llega a teñir de una manera fácil, en donde se suele utilizar la tinción de wright-Giemsa que los hace visibles (fig 26)(Palacios & García, 2018).

La detección del mastocitoma cutáneo felino con comportamiento agresivo sigue siendo un desafío, y existe la necesidad de poder encontrar métodos para identificar este tipo de tumores

al momento de diagnosticar. El protooncogen c-kit codifica el kit receptor de tirosina quinasa, donde se demuestra que regula la supervivencia, proliferación, diferenciación y la migración normales de los mastocitos. Sin embargo la relevancia pronóstica del c-kit en gatos no se ha investigado muy bien; Una comprensión del papel de los c-kit juegan en el desarrollo de los mastocitos felinos pueden llegar a ayudar al enfoque clínico y el tratamiento. Se ha demostrado que la expresión citoplasmática de KIT en los mastocitomas cutáneos felinos aunque se desconoce su relación con el comportamiento clínico de la neoplasia. La regulación ascendente de la telomerasa, un mecanismo de inmortalización de las células cancerosas, ha sido indagado en diferentes neoplasias caninas y felinas. Los precursores de los mastocitos humanos están inducidos parcial de la actividad de la telomerasa, aunque en los felinos no se ha investigado la expresión de la telomerasa (Sabattini & Bettini, 2010)

La mastocitemia se puede llegar a identificar también por medio de un examen directo de la película sanguínea o en preparaciones de capa leucocitaria. El uso de este examen para la estadificación de mastocitoma en gatos suele ser muy útil, además porque permite monitorear a los gatos después del tratamiento (Skeldon, Gerber, Wilson y Cunningham, 2010).

### ***Tratamiento***

El tratamiento y el pronóstico para este tumor puede variar según donde se encuentre ubicada la neoplasia además de la clasificación histológica. Para estos pacientes la atención de apoyo suele ser la administración de glucocorticoides que se usa para reducir la inflamación y posibles efectos citotóxicos, además de inhibidores H1 y H2, seguido del tratamiento con antibióticos y analgésicos si es necesario. Así mismo el pronóstico para los pacientes que presentan mastocitomas cutáneos solitarios es muy bueno luego de la extracción quirúrgica. La quimioterapia neoadyuvante para reducción tumoral incluye agentes terapéuticos antes del

tratamiento primario. Esta estrategia es utilizada para poder disminuir el tamaño de la neoplasia cuando el hacer la cirugía es imposible debido al tamaño del tumor, además de aumentar las posibilidades de una escisión histológica completa (Kim y Kim, 2019).

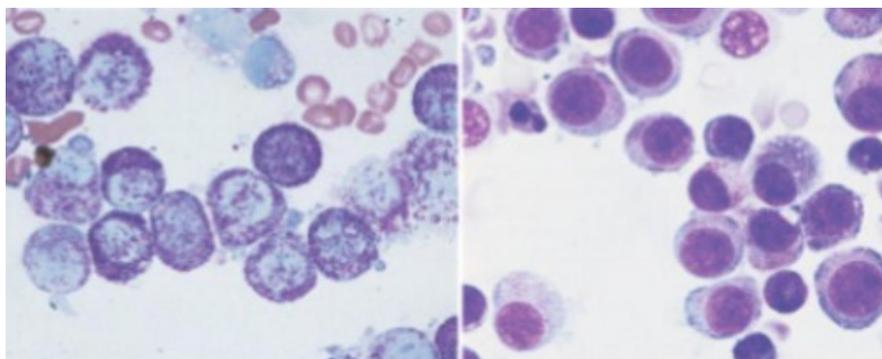
Varios tumores están asociados con la mutación del gen tirosina quinasa y por ende los inhibidores neoadyuvantes de la tirosina quinasa pueden llegar a ser muy importantes en el tratamiento de los mastocitomas. El Imatinib es un inhibidor neoadyuvante de la tirosina quinasa que llega a ser más estable que los quimioterapéuticos que se usan convencionalmente como la Vinblastina y Lomustina; además en el Imatinib se han observado una menor incidencia de efectos adversos. La quimioterapia instaurada con medicamentos que incluyen el Imatinib es una estrategia recomendada para tratamiento de mastocitoma. El hecho de que los inhibidores neoadyuvantes de la tirosina quinasa, incluso el tratamiento con Imatinib, no causan la progresión de los efectos adversos que habitualmente se dan en la quimioterapia, a pesar de la eliminación o el acortamiento de los largos periodos sin el medicamento. Esto es lo opuesto a lo que se ha llegado a observar en la administración de regímenes terapéuticos convencionales que pueden contener vinblastina y ciclofosfamida (Kim y Kim, 2019).

Otro fármaco utilizado para el tratamiento de esta neoplasia es el el fosfato de toceranib que es un inhibidor de la tirosina quinasa que actúa inhibiendo la señalización de c-kit (receptor de la tirosina quinasa), además de otras variedades de receptores de la tirosina quinasa, como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular y el receptor de crecimiento derivado de las plaquetas. El resultado del bloqueo de estos receptores da efectos directos antitumorales además de antiangiogénicos en una variedad de neoplasias sólidas del canino. Debido a la alta prevalencia de mutaciones en KIT (KIT es una tirosina cinasa que se expresa en diferentes células como las células madre hematopoyéticas, los melanocitos y los mastocitos, entre otros) en

los mastocitomas cutáneos felinos, el toceranib pasa a ser un fármaco atractivo para usarlo en esta especie, aunque no este reportado aún su uso en gatos (Berger et.al, 2017).

Un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2017 por Berger, Johannes, Gerald, Rothchild, Shiu, Wetzel y Fox, donde se trataron 50 gatos con fosfato de toceranib vía oral a una dosis de 2,5 mg/kg. La mayoría de los gatos recibieron el medicamento tres veces por semana. Igualmente a un mayor número de gatos se les administró terapia con glucocorticoides simultáneamente y a diario. Se logró observar un beneficio clínico en el 80% de los gatos, donde la duración media de la respuesta que experimentaron un beneficio clínico fue de 32 semanas. De los 50 casos estudiados 30 experimentaron efectos adversos. En particular, se observaron aumentos en la actividad de ALT y ALP; 20 de los 30 gatos que presentaron efectos adversos se les realizó un ajuste de la dosis a discreción del médico tratante, y en cuatro gatos se les suspendió el tratamiento con el toceranib por sospecha a toxicidad debido a que presentaron letargo, vómitos, diarrea, inapetencia, anemia y aumentos de ALP (Berger et.al, 2017).

**Figura 27** *Mastocitoma (citología)*



Tomado de: *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 17), por Palacios y García, 2018

### 5.3.2 Linfoma Cutáneo

El linfoma cutáneo en gatos es una neoplasia poco frecuente que ocurre entre un 0.2 al 1.7 % ya que es un desorden mieloproliferativo y representa del 50-90% de las neoplasias hematopoyéticas. El linfoma cutáneo en el felino es descrito como epiteliotrópico y predominantemente originado por las células T, la supervivencia de este tipo de neoplasias es de 3 a 6 meses y solo el 4% de los pacientes supera el año por la agresividad de este tipo de neoplasia (Sierra et al 2016)

#### *Estadificación Del Linfoma Felino*

La estadificación de la etapa clínica del linfoma es importante para poder establecer un pronóstico y brindar planes terapéuticos adecuados. La clasificación de Mooney y Hayes (fig 27) se relaciona con la respuesta al tratamiento donde los gatos con estadio I tuvieron una respuesta más favorable al tratamiento ya que es un linfoma que ocurre con mayor frecuencia en felinos con enfermedades extranodales, pero se asocia con el tiempo de remisión y supervivencia porque tienen un mejor pronóstico. La categorización anatómica y estadificación son clasificaciones diferentes pero puede haber superposición entre ellas (Moore, 2013)

**Linfoma no epiteliotrópico.** El origen de esta neoplasia puede ser de células T o de células B y son extremadamente raras aunque es el tipo de linfoma cutáneo más común en gato. Su presentación clínica es en forma de lesiones nodulares rojas violáceas solitarias o múltiples de localización dérmica o subdérmica y es rara la presentación de prurito o localización oral. El diagnóstico se realiza por medio de histopatología donde se observa la formación de masas celulares no encapsuladas en la dermis y tejidos subcutáneos, agregados perivasculares de células grandes linfoides monomórficas, la epidermis puede ulcerarse. El pronóstico es desfavorable ya

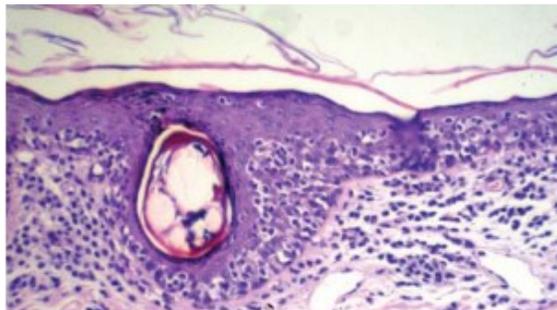
que realiza metástasis a ganglios regionales por esta razón la resolución quirúrgica es poco frecuente (Machicote.,Gonzalez,2008)

**Linfoma epiteliotrópico** .También conocida como micosis fungoide, es una enfermedad poco común y progresiva que está caracterizado por la infiltración neoplásica linfoide de la epidermis y estructuras anexas(fig 28),es una enfermedad rara y poco estudiada en felinos y presenta fenotipos de los linfocito CD3+,CD4- y CD8-. La presentación clínica de este tipo de neoplasias en gatos es la presencia de parches alopécicos y placas que evoluciona lentamente hacia neoplasias. Es altamente pleomórfico por lo que se clasifica en cuatro estadios (Machicote.,Gonzalez,2008)

1. *Eritrodermia exfoliativa.*
2. *Localización mucocutánea.*
3. *Placas y nódulos solitarios o múltiples.*
4. *Enfermedad infiltrativa y ulcerativa de la cavidad oral.*

### Figura 27

*Linfoma epiteliotrópico*



Tomado de: *Linfoma cutáneo*, (pg. 34) por Machicote y Gonzalez, 2008.

Para el diagnóstico y estadificación clínica para la mayoría de felinos con sospecha de linfoma, se debe realizar una evaluación inicial de recuento diferencial de células, recuento de plaquetas, perfil químico del suero, análisis de orina y pruebas retrovirales (VILEF/VIF), los perfiles químicos del suero pueden ayudar a establecer un pronóstico general del estado de salud del paciente y en algunos casos sugieren afectación específica del sitio tumoral. Para un diagnóstico definitivo se requiere citológica o histopatológica de ganglio linfático y zona afectada, se puede obtener por medio de citología de aspiración por aguja fina aunque en algunas ocasiones no suele ser diagnóstico por la complejidad para diferenciar entre linfoma hiperplásico, benigno o reactivo, por esta razón se recomienda la biopsia quirúrgica, endoscópica o con aguja gruesa. La evaluación de la médula ósea puede tener particular interés cuando se presenta anemia celular atípica y leucopenia (Vail, 2013)

### ***Tratamiento***

La mayoría de felinos generalmente toleran de forma adecuada el uso de quimioterapia para el tratamiento de linfoma, debido a que mejora su calidad de vida y alarga su periodo de supervivencia, los agentes quimioterapéuticos usados en linfomas de grado medio o alto, incluyen la doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, metotrexato, L- asparginasa, lomustina y prednisona. Se utilizan protocolos como CHOP C (ciclofosfamida) H (hidroxicloruro) vincristina O (oncovina) P (prednisona) y es adecuado para el tratamiento de linfomas con células grandes, intermedio o alto grado que involucren cualquier sitio anatómico, pero no debe ser una terapia de primera línea para linfomas de células pequeñas, de grado bajo. La mayoría de protocolos para el tratamiento de linfoma suspenden el tratamiento en la semana 25. La toxicidad cardíaca no es un problema significativamente clínico en gatos, aunque se encuentra toxicidad renal más común en estas especies. Por esta razón se debe tener un control de la función renal (BUN

seriado, creatinina y gravedad específica de la orina) cuando se implementa el tratamiento sin la doxorubicina. Se ha reportado poca información sobre el tratamiento de linfomas cutáneos en felinos, sin embargo algunos reportes señalan que en felinos con enfermedad solitaria podrían ser tratados con escisión quirúrgica. La estadificación clínica es necesaria para descartar una implicación sistémica adicional, se puede considerar la combinación con quimioterapia (Vail, 2013)

El uso de la radioterapia en linfomas localizados puede ser una terapia coadyuvante para el tratamiento de linfomas sistémicos, los linfocitos son sensibles a la radiación y sufren de apoptosis, se han realizado estudios del uso de radioterapia en linfomas extranodales en gatos donde la mayoría de pacientes tratados tuvieron un pronóstico favorable y aumentó el tiempo de supervivencia, también se concluyó que el uso de la quimioterapia como coadyuvante puede mejorar los resultados (Larue, Gordon, 2013)

### ***Pronóstico***

Los pacientes felinos que presentan este tipo de neoplasia presentan un periodo de supervivencia de 50 y 70% después del tratamiento de quimioterapia combinado y en general un periodo de 4 y 7 meses, los pacientes que responden favorablemente al tratamiento con quimioterapia pueden tener un periodo de supervivencia de 1 año, la respuesta al tratamiento parece ser un potente indicador del pronóstico, que también está determinado por otros factores que son la respuesta completa al tratamiento, tumores histológicamente de grado bajo de células pequeñas, estado de VILEF negativo, estadio clínico temprano, localización anatómica, uso de doxorubicina al protocolo de tratamiento (Vail, 2012)

### 5.3.3 Histiocitoma

El histiocitoma cutáneo es un tipo de neoplasia benigna que se origina en los histiocitos que son los macrofagos de la piel y son frecuentes en animales jóvenes, es poco frecuente en gatos, las características clínicas que presenta esta neoplasia, son típicamente solitarios, bien circunscritos, nódulos intradérmicos brillantes, firmes elevados, tiene un crecimiento rápido, pero después su tamaño se estabiliza, presenta un tamaño de 1-2 cm que puede llegar a alcanzar un tamaño de 4cm, los sitios de mayor presentación son cabeza, extremidades y tórax, pero también se pueden presentar en el plano nasal y la mucosa nasal, en la citología se observa un tamaño nuclear variable y el índice mitótico grande a pesar de ser una neoplasia benigna (Paniagua, Lopez 2018)

Este tipo de neoplasia no ha sido descrita en felinos pero se ha descrito un síndrome histiocítico que comprende:

#### ***Histiocitosis progresiva felina***

El felino puede presentar un nódulo solitario o varias placas, pápulas o nódulos, ocasionalmente suelen ulcerarse, son alopecicos, firmes y no dolorosos. Los nódulos pueden progresar y fusionarse, los sitios de presentación es extremidades inferiores y el tronco, ocasionalmente los órganos que pueden estar involucrados son ganglios linfáticos, hígado, pulmones, bazo y riñones (North, Banks 2008)

#### ***Sarcoma histiocítico felino***

Existe poca literatura sobre sarcoma histiocítico en gatos, es una neoplasia localizada en tejidos blandos, para su diagnóstico generalmente inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico, la mayoría de estas neoplasias son positivas a CD18 así como CD b45 y a CD 11c

,este tipo de neoplasias se han diagnosticado de forma diseminada mas que lesiones cutáneas subcutáneas y el pronóstico es desfavorable (Blackwood,2012)

### ***Histiocitoma fibroso maligno***

Hace referencia a un conjunto de neoplasias con características histológicas que se parecen a los histiocitos como a los fibroblastos que muestran un patrón tormentoso con células gigantes tumorales multinucleadas(fig 30), el término puede ser usado para otro tipo de sarcomas en tejido blando, utilizando técnicas para diferenciar el linaje de las células tumorales se ha podido diferenciar el histiocitoma fibroso maligno de neoplasias de verdadero origen histiocítico(Clifford,Skorupski & Moore, 2013)

Se debe realiza un diagnóstico a través de un análisis citológico o histopatológico,sin embargo el diagnóstico definitivo en muchas ocasiones puede ser complicado debido a que varias neoplasias pleomórficas presentan características morfológicas similares a neoplasias de células redondas y carcinomas.La celularidad que presenta esta neoplasia son células grandes,discretas y mononucleares que generalmente muestran anisocitosis y anisocariosis marcadas,los núcleos son redondos,ovales con nucleolos prominentes.La histiocitosis progresiva felina generalmente muestra agregados multinodulares,pobremente circunscritos o masas de células redondas con o son epiteliotropismo en la dermis y ocasionalmente subcutis invasores. Otra ayuda diagnóstica para complementar el estudio citológico es la inmunocitoquímica e inmunohistoquímica en tejidos fijados con formalina utilizando anticuerpos contra CD18,CD3 y CD79a. Los macrofagos y granulocitos expresan hasta diez veces más CD18 que los linfocitos,los linfomas expresan niveles bajos de CD18 y expresan niveles más altos de CD3 y CD79a. La radiografía torácica y ecografía abdominal puede revelar anomalías, se puede evidenciar una afectación pulmonar que se evidencia como un infiltrado intersticial difuso,áreas consolidadas irregulares o lesiones de

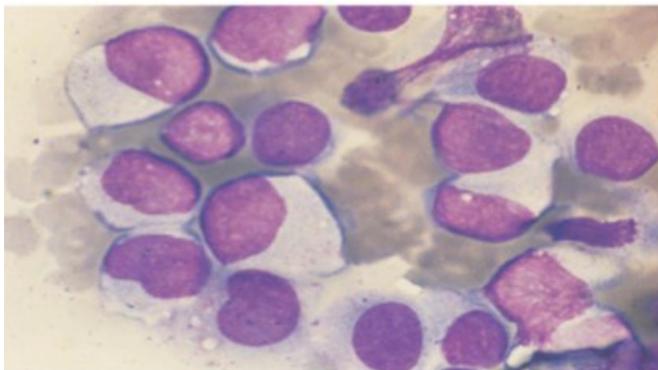
masa focal o multifocal, la citología por aspiración de médula ósea puede mostrar infiltración tumoral (Clifford, Skorupski & Moore, 2013)

### ***Tratamiento***

No se ha estudiado tratamiento efectivo contra el sarcoma histiocítico en felinos, aunque se ha reportado el tratamiento con quimioterapia con Lomustina, ciclohexilcloroetilnitrosourea (CCNU), es un agente a base de nitrosourea que es altamente liposoluble y entra a la célula por medio de difusión pasiva y en condiciones fisiológicas la lomustina se descompone espontáneamente en un reactivo capaz de dañar el ADN, permite un cruce rápido de membranas biológicas incluidas la barrera hematoencefálica. En el caso de histiocitosis progresiva felina, la escisión quirúrgica puede controlar lesiones cutáneas superficiales y solitarias al inicio de la enfermedad, las lesiones cutáneas parecen no tener respuesta frente al uso de corticoesteroides (Clifford, Skorupski & Moore, 2013)

### **Figura 28**

#### *Histiocitoma*



Tomado de: *MANUAL CITOLÓGICO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS CUTÁNEAS EN PEQUEÑAS ESPECIES*, (pg 17), por

Palacios y García, 2018

### 5.3.4 Melanoma

En los perros y los gatos, en comparación a los humanos, ellos no parecen desarrollar melanomas de tipo maligno debido a la radiación solar ionizante. En el gato el melanoma puede ser benigno o maligno. El melanoma ocular suele ser más maligno que el melanoma oral; además es más probable que las formas dérmicas tengan un curso benigno. La forma cutánea llega a ocurrir con mayor frecuencia en los sitios periféricos como lo son: la cabeza, la cola y las extremidades. La forma habitual que se presenta es como un nódulo que tiene un crecimiento lento que puede llegar a parecer benigno, aunque puede presentar recurrencia local y con diseminación a los ganglios linfáticos regionales junto con una metástasis amplia (North y Banks, 2008 pg. 186).

El melanoma tiene origen de los melanocitos, que son células que tienen como función generar el pigmento a través del melanosoma por una cantidad de glicoproteínas melanosomas. En algunas situaciones los melanomas pueden llegar a ser difíciles de diagnosticar patológicamente, en especial los melanomas anaplásicos amelánicos, que se pueden enmascarar como sarcoma de tejidos blandos. Para poder aumentar la precisión de identificación de estos melanomas se puede lograr por medio de ensayos inmunohistoquímicos en el tejido sospechoso de melanoma o por medio de un cóctel inmunohistoquímico de anticuerpos. El uso de PNL 2 y tirosinasa más allá del uso normal de melan A Y S100, parece ser algo prometedor ( Withrow et al, 2013 pg. 321).

#### *Tratamiento*

La cirugía es el tratamiento más efectivo para el melanoma y una detección temprana suele ser necesaria para tener un buen éxito. Los melanomas pigmentados se pueden diferenciar

fácilmente por medio de aspiración con aguja fina y citología. Los melanomas cutáneos pequeños (<2 cm) móviles, circunscritos y de lento crecimiento predispone a ser benignos y de fácil extracción, por lo contrario los tumores de tamaño grande, mal definidos, ulcerados y de crecimiento rápido, llegan a dificultar la cirugía. Si los ganglios linfáticos están aumentados se suelen asociar con metástasis y deben extirparse quirúrgicamente y ser evaluados por histopatología (Bergman, Kent y Farese, 2013).

El melanoma maligno debe ser estadificado para detectar metástasis a ganglios linfáticos locales y regionales, el tratamiento es la escisión quirúrgica pero la tasa de curación es solo del 35%, cuando la escisión completa de la neoplasia es posible, el uso de radioterapia puede ser beneficioso, no está completamente demostrado la utilidad de la quimioterapia en este tipo de pacientes (Blackwood, 2012)

Para los tumores que no tienen susceptibilidad de escisión amplia o que dan como resultado márgenes incompletos por medio de la evaluación histopatológica, se recomienda considerar la combinación de la cirugía y radiación o cirugía más terapia adyuvante. La radioterapia tiene un papel muy importante en el manejo y tratamiento de los melanomas caninos y felinos. Como en la mayoría de las neoplasias, la radioterapia es usada para controlar localmente o regionalmente el tumor. Se cree que el melanoma es una neoplasia radiorresistente que puede llegar a necesitar una dosis más elevada para poder lograr el control local, aunque esto es controvertido. La mayoría de los protocolos que se usan en perros y gatos han sido protocolos de dosis por fracción más altos, aunque no se ha determinado la radiosensibilidad del melanoma en especies de animales de compañía (Bergman, Kent y Farese, 2013).

## **6. TRATAMIENTO NEOPLASIAS CUTÁNEAS**

### **6.1 Inmunoterapia**

Los BRM son modificadores de la respuesta biológica de las células a los cambios que pueden haber en su entorno externo, que contra neoplasias fácilmente podría abarcar inmunoterapias específicas y no específicas. Uno de los primeros descubrimientos de BRM fue el uso del bacilo Calmette-Guerin, (BCG) es una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, y la instilación intravesical en la vejiga urinaria, causando una respuesta inflamatoria local, resultando en respuestas antitumorales. En pacientes veterinarios el uso de BCG fue reportado por Owen y Bostock, y se ha investigado en muchos tipos de neoplasias como carcinoma de vejiga urinaria, osteosarcoma, linfoma, TVT, carcinoma de células escamosas etc. Imiquimod es un nuevo BRM, que es un agonista del receptor 7 tipo toll. Se realizó un estudio en 12 gatos con enfermedad similar a la enfermedad de Bowen (Carcinoma multicéntrico de células escamosas in situ), donde fueron tratados tópicamente con Imiquimod al 5%, donde las iniciales y todas las posteriores respondieron en todos los gatos. De igual manera posteriormente se informó de un gato con queratosis actínica pineal y carcinoma de células escamosas y un perro con melanocitomas cutáneos tratados con éxito con crema tópica de Imiquimod al 5%, por lo que se ha tolerado bien y se justifican más estudios para poder examinar con exactitud su utilidad en tumores de piel donde no se han podido tratar con otros medios (Bergman, 2014)

### **6.2 Quimioterapia**

La quimioterapia es una modalidad de terapia en la medicina veterinaria oncológica que puede ser usada de forma única o adjunta a la cirugía u otras opciones terapéuticas, para poder empezar un protocolo quimioterapéutico se debe tener un diagnóstico histopatológico preciso, el

comportamiento biológico de la neoplasia, el estadio de la enfermedad y el estado general de salud del paciente, la quimioterapia es frecuentemente usada como tratamiento primario para la inducción, consolidación y en algunos casos el mantenimiento de la remisión de tumores malignos hematopoyéticos, para que esta opción terapéutica sea efectiva debe alcanzar a la célula cancerígena y ejercer un efecto tóxico dentro de la misma (Dobson & Lascelles, 2014)

### **6.3 Quimioterapia metronómica**

La quimioterapia metronómica se define como la administración crónica de agentes quimioterapéuticos a dosis relativamente bajas, con efectos tóxicos mínimos y en los que no se presentan interrupciones de tratamientos prolongados, este tipo de quimioterapia parece tener una actividad anticancerosa a través de la inhibición de la angiogénesis tumoral, también se ha encontrado que tiene una respuesta inmunomoduladora en las respuestas tumorales a través del aumento de linfocitos T, se ha evaluado algunos protocolos de quimioterapia metronómica combinados con el uso de AINES a bajas dosis alquilantes y el toceranib en donde se encontró respuesta objetiva a este tratamiento (Richard & Couto 2020)

La quimioterapia metronómica ha demostrado ser una opción de tratamiento muy atractiva en pacientes veterinarios, por razones como lo es la facilidad de administración del fármaco, costos accesibles y una toxicidad más baja en comparación con la quimioterapia convencional. A la fecha se han publicado más de 9 ensayos clínicos donde se investiga la administración de fármacos metronómicos en gatos y perros con neoplasias. Todos han sido de fase I y II y la mayoría ha evaluado de forma prospectiva la quimioterapia metronómica a una enfermedad grave. Así como en los humanos la quimioterapia metronómica parece ser bien tolerada con evidencia de respuesta temprana a tumores favorables (Biller, 2014)

Es considerada bien tolerada de fácil administración, de bajo costo y toxicidad. Se puede usar como opción terapéutica en pacientes con enfermedades concomitantes o en pacientes geriátricos, en pacientes con cáncer avanzado o donde la resección quirúrgica no es posible. Se puede usar simultáneamente con otros tipos de fármacos o incluso asociado a quimioterapia convencional. Los mecanismos por los cuales actúa la quimioterapia metronómica es a través del control de la angiogénesis, modulación inmune antitumoral, inhibición del crecimiento tumoral, dormancia tumoral. En relación a las dosis de los medicamentos aún es un tema controversial no hay suficiente evidencia científica que catalogue la selección de las dosis y los esquemas siguen siendo un proceso empírico (Suarez, Viera & Camplesi, 2017)

#### **6.4 Radioterapia**

La radioterapia es una opción terapéutica que puede ser usada en conjunto con la cirugía, se puede administrar antes o después de la cirugía, la toma de esta decisión depende del tipo de neoplasia. En algunas neoplasias donde se puede realizar la resección quirúrgica, el uso de la radiación antes del procedimiento quirúrgico es favorable. La radioterapia presenta un mayor porcentaje de efectividad cuando se emplea para lograr una curación a largo plazo o una remisión a largo plazo cuando se usa con la enfermedad microscópica localizada, para neoplasias con alto potencial metastásico que se deberían tratar conjuntamente con agentes quimioterapéuticos. Rara vez la radioterapia por sí sola es eficaz para tumores microscópicos. El principio de la radioterapia se basa en la radiación ionizante mata células que produce un daño químico al ADN lo que conduce eventualmente a la muerte celular, el daño que produce la radiación se evidencia cuando las células irradiadas intentan dividirse, de esta forma se pueden clasificar las respuestas tisulares a la radioterapia, se pueden clasificar como efectos agudos que son los que ocurren tanto

en el tumor como en los tejidos normales que proliferan, o efectos retardados en tejidos que proliferan de forma lenta o en tejidos normales que no proliferan (Pruitt & Thrall, 2014)

### **6.5 Electroporación o electroquimioterapia**

Esta alternativa terapéutica tiene como objetivo mejorar la eficacia de respuesta de los quimioterapéuticos como la Bleomicina o el Cisplatino, aumentando su captación en las células tumorales por medio de la administración de pulsos eléctricos impermeabilizantes. Este tratamiento se ha usado con buenos resultados en gatos para tratar carcinoma de plano nasal y como coadyuvante para tratamiento del sarcoma de tejido blando extirpado de manera incompleta, dando como resultado un alto porcentaje de respuesta además de un control a largo plazo (Sabattini et al, 2015)

La alta toxicidad intrínseca del medicamento asegura su acción sobre neoplasias de diferente origen histológico, pues es el campo eléctrico que permeabiliza las células lo que permitirá la entrada de la droga para que ejerza su acción, el tejido sano tratado con el campo eléctrico se regenera, se utiliza cuando la resección quirúrgica completa no se puede realizar o los márgenes fueron incompletos. La electroquimioterapia en regímenes anatómicos que implican un tratamiento quirúrgico radical que no es aceptada por los propietarios, puede ser usado como método de ayuda local en el área cicatrizal (Maglietti, Tellado & Michinski, 2011)

## **7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

La dosificación de la quimioterapia en los gatos es más complicada debido a que no hay agentes quimioterapéuticos aprobados para el uso en gatos y por esto el tamaño de las pastillas no se producen en dosis que sean apropiadas a su tamaño (Sean, 2013). Aunque esto es cuestionable ya que no solo sería un problema de los gatos si no como tal de las especies pequeñas donde si se

quiere usar algún agente quimioterapéutico se corre un riesgo muy grande de toxicidad ,ya que para poder dar la dosis exacta de una pastilla sería un reto muy difícil.

Los carcinomas de células escamosas en estado avanzado responden mal a la radioterapia en comparación con las lesiones superficiales, además interfieren en el tiempo de supervivencia (Cunha et al, 2010) pero Cuña et al (2014) realizó un estudio a gatos tratados con radioterapia demostró que la radioterapia funciona muy bien en tumores de estadios T4 ya que el 87% de las lesiones tuvieron una remisión completa por lo tanto es una buena alternativa terapéutica para tumores considerados de grado avanzado y donde otras modalidades de tratamiento no son posibles

El fosfato de Toceranib es bien tolerado en la mayoría de los gatos, la mayoría suelen presentar neutropenia de grado I y signos gastrointestinales leves, además de hepatotoxicidad potencial es preocupante, donde hubieron elevaciones de ALT, incluso después del cese de la terapia. La respuesta biológica parece ser similar a la que ha sido en perros, aunque se necesitan más estudios para los tumores de presentación avanzada, además el fosfato de Toceranib parece no tener una buena respuesta en el Carcinoma de Células Escamosas, o al menos en estados ya muy avanzados(Harper y Blackwood, 2016) Así mismo Wiles et al (2017)reporta en un estudio realizado a gatos con carcinoma de células escamosas tratados con fosfato de Toceranib, donde reportó una baja supervivencia ya que después de 2 años de haber sido tratados no había sobrevivido ningún gato, por lo que se sugiere utilizar mejor como terapia multimodal, por lo que también concuerda que se deben tener mayores investigaciones sobre el toceranib solo, para poder llegar a definir la eficacia de un solo agente.

Las neoplasias son consideradas una de las principales causas de muerte en los felinos y llega a afectar a 1 de cada 6 gatos, por lo que es muy importante reconocer, diagnosticar y tratar lo más rápido posible a las mismas. Este tipo de reconocimiento se considera una habilidad que cada veterinario debe desarrollar actualmente (Murphy S, 2019 pag 363).

Que un paciente sea portador de un cáncer o neoplasia no significa necesariamente que este sea un paciente terminal. Algunos procedimientos terapéuticos pueden mejorar el estado de salud de un paciente con cáncer como es el caso de una buena cirugía extirpativa (en las neoplasias cutáneas hay mayor probabilidad de éxito) que puede llegar a erradicar una gran cantidad de tumores si estos son diagnosticados y tratados en una etapa temprana. La cirugía sigue siendo actualmente el pilar del tratamiento oncologico veterinario (Murphy, 2013).

A pesar de la escasa información que se encuentra disponible sobre la presentación de neoplasias cutáneas en felinos comparada con la información que se tiene disponible para otras especies, lo que evidencia nuestra revisión es que cada día el diagnóstico precoz representa un desafío y que la información sobre casos clínicos con presentaciones clínicas particulares y la actualización sobre el avance en la terapéutica demuestra que hay un gran interés por el avance médico en el abordaje precoz y tratamiento oportuno de este tipo de pacientes. Poder tener un documento en donde se recopile la información actualizada sobre este avance permite el conocimiento sobre una nueva aproximación terapéutica más eficiente (Blackwood L, 2019).

Independientemente de la neoplasia que se presenta en los pacientes que acuden a consulta, estos llegan a presentar una lesión en forma de masa como signo principal, de forma secundaria a la masa se ha encontrado signos menos específicos como lo es halitosis y falta de acicalamiento lo que es muy notorio en felinos. Los diferentes patrones de comportamiento de los gatos pueden afectar la rapidez con la que se notan las lesiones masivas y por desgracia la

mayoría de los gatos son llevados tarde a la consulta veterinaria durante el curso de la enfermedad. Por lo general los gatos llegan a consulta con signos inespecíficos como puede ser alteraciones en el apetito, actividad reducida y pérdida de peso. Al examen clínico se puede obtener información muy valiosa, ya que las masas por lo general son fácilmente palpables. Las manifestaciones cutáneas de la neoplasia suelen ser poco frecuentes aunque muy llamativas (Alopecia, dermatitis exfoliativa etc); y las neoplasias siempre deben ser un diferencial para los gatos que se presentan con estas afecciones dermatológicas (Blackwood L, 2019).

La importancia de las neoplasias cutáneas en los felinos es que la piel y el tejido subcutáneo son las ubicaciones más frecuentes para que surjan tumores en el gato. Esto se debe a que la piel es el órgano más grande y el que se encuentra más expuesto del cuerpo a insultos externos (Blackwood L, 2019).

En cuanto a los tratamientos el más efectivo sigue siendo la extirpación quirúrgica siendo útil para neoplasias benignas o malignas. La ventaja de la cirugía es que se elimina todo el tejido neoplásico y si la extirpación permite márgenes libres de neoplasia de ese tejido, es el tratamiento más efectivo para un estado inicial de la enfermedad. Las neoplasias benignas que se encuentran bien circunscritas y de tamaño pequeño, son de más fácil extirpación. Por el contrario las que se encuentran ulceradas y de gran tamaño que están en una ubicación de difícil acceso, pueden llegar a tener mayores complicaciones a la hora de la resección. se ha propuesto que para el caso de los felinos es muy importante acompañar el tratamiento quirúrgico con terapia complementaria y por esta razón la revisión de las terapias disponibles deben empezar a implementarse en este tipo de pacientes sobretodo porque hoy en día los propietarios de esta mascota se encuentran mucho más comprometidos con el hecho de querer prolongar la su vida mientras se puede garantizar una buena calidad de la misma (Correa et al. 2018).

La crioterapia se perfila como un gran tratamiento para los tumores cutáneos y subcutáneos debido a la eficacia en reducción del diámetro total de la lesión, además de que produce muy pocos efectos secundarios. Otra ventaja es que es una técnica mínimamente invasiva (Mendes, 2015). Sobre esta técnica se encuentran opiniones controvertidas debido a que si bien es cierto que con esta se puede llegar a tejidos en donde sería difícil realizar resección quirúrgica, su principal desventaja es su poca seguridad en el retiro de los bordes (Correa et al. 2018).

La radioterapia tiene la desventaja de que su disponibilidad es un poco restringida aunque se plantea como un tratamiento alternativo en las neoplasias cutáneas felinas en donde otros tratamientos ya no son posibles por la gravedad de las lesiones. Los gatos han mostrado ser muy tolerantes a este tipo de terapia presentando efectos secundarios leves; aunque se deben realizar más estudios en más neoplasias para conocer su reacción y así poder implementar su uso (Cuña et al 2014).

Si bien el cáncer es en muchos aspectos similar en todas las líneas de especies, hay algunas diferencias. Esto es particularmente cierto para los gatos con respecto al espectro y ubicaciones de los cánceres observados, el comportamiento biológico de los tumores y la forma en que los gatos responden al tratamiento por la idiosincrasia de su metabolismo que lo hace más susceptible a la toxicidad de los fármacos. La quimioterapia aumenta preocupaciones específicas, incluidas las diferencias de dosis y los perfiles de toxicidad, que hacen que comprender que los gatos no son perros pequeños es vital en la planificación. (Sean, M 2013)

El tamaño y el peso de un gato pueden dificultar la dosificación de los medicamentos de quimioterapia y como no hay quimioterapia ni agentes dirigidos aprobados para su uso en los

gatos, los tamaños de las píldoras no se producen en dosis adecuadas para su peso. Esto es aún más problemático que para los perros pequeños, que a menudo pesan más que el gato promedio.

La consideración de los efectos secundarios de la quimioterapia es de suma importancia al tratar a un gato con cáncer. El efecto secundario más común y la toxicidad limitante de la dosis de la mayoría de los fármacos es la neutropenia.

En la actualidad se están realizando estudios sobre el uso de un inhibidor de la tirosina quinasa llamado fosfato de toceranib que ha tenido buenos resultados en el tratamiento de varios tipos de tumores cutáneos en caninos. Aún se considera que son necesarios más estudios sobre la eficacia de este tratamiento en felinos (Wiles et al.2017) Se ha establecido también la necesidad de hacer estudios prospectivos para poder describir su papel en los tratamientos debido a que el Toceranib fue bien tolerado en gatos con carcinoma de células escamosas y puede mejorar los tiempos de supervivencia, especialmente cuando se combina con AINE. (Berger et al 2018) La administración de AINE también se asoció con mejores tiempos de supervivencia y el beneficio relativo de toceranib y los AINE es difícil de determinar a partir de este estudio retrospectivo. A pesar de la mejora en los tiempos de supervivencia, la supervivencia a largo plazo en esta población de pacientes se mantuvo pobre.

Durante la última década, la oncología comparada ha ganado atención , brindando una oportunidad única para realizar estudios en animales sobre biología del cáncer, vías moleculares y respuesta a nuevos tratamientos.

## 8.BIBLIOGRAFÍA

Alves,R.,Viana,L.,Vale,E.,Bordalo (2014) Biopsia de piel¿donde,cuando y como? *Med Cutan Iber Lat Am* 39(1):3-12

Araucaria,D.,Alfaro,N., Sandoval, C.(2010) Estructura molecular y desarrollo del pelo. Wake Forrest university EE.UU 8(1):54-61

Aragon,D. (2017) Sarcomas cutáneos en gatos domésticos asociadas al sitio de inyección. *(Tesis de grado)Universidad de ciencias aplicadas UDCA Bogota-Colombia*

Bettini,G., Sabattini,S., (2010) Prognostic value of histologic and immunohistochemical features infeline cutaneous mast cell tumors. *Veterinary pathology* 47, 643-653

Berger,E et al (2017)Evaluación retrospectiva del uso de toceranib fosfato (Palladia) en gatos con neoplasia de mastocitos.*Revista de Medicina y Cirugía Felina* 20 (2) 95–102

Bergman,J.,Kent,M.,Farese,J., (2013) Melanoma *Small Animal Clinical Oncology* 5(1) 321-334

Blackwood,L.,(2013) Cats with cancer where to start. *Journal of feline medicine and surgery* 15(5) 366-377

Bitoux,M., Haftek,M.(2008) Fisiología cutánea:queratinización epidérmica.

Castellanos,G., Rodriguez,T.,Iregui,C. (2005) Estructura histológica normal de la piel del perro. *Revista de Medicina Veterinaria* 10, 109-122

Castro,L.,Palma,A., Padilla,C.(2008) La función inmunológica de la piel. *Dermatologia Rev Mex* 52(5):211-24.

Corrêa,J et al (2018) O Diagnóstico preciso muda o prognóstico do paciente felino com carcinoma de células escamosas? Diagnosis accuracy can change feline squamous cell carcinoma prognosis?. *Revista Científica de Medicina Veterinária - Pequenos Animais e Animais de Estimação* 15(46) 54-60.

Costa,C et al (2013) Criocirurgia no tratamento de carcinoma de células escamosas em cão.*Revista colombiana de ciencia animal* 5(1) 213-221

Clifford,A.,Skorupski,A.,Moore,P. (2013) Histiocytic Diseases *Small Animal Clinical Oncology* 5(1)

Cuña,S.,Roble,L.,Corgozinho,K.,Holguin,P.,Ferreira,A (2014) El uso de radioterapia en el tratamiento del carcinoma celular felino cutáneo escamoso avanzado.*Arq. Brasil Medicine Veterinary Zootec* 66(1) 7-14

Chacon,F (2006) Diagnóstico citológico de lesiones neoplásicas nodulares y quísticas en piel de caninos, por medio de las tinciones de Giemsa y Diff- Quick (*Tesis de grado*) *Universidad de San Carlos, Guatemala*

Dobromylskyj,M.,Rasotto,R., Melville,K., Smith,K., Berlato,D. (2015) Evaluation of minichromosome maintenance protein 7 and c-KIT as prognostic markers in feline cutaneous mast cell tumours. *Science Direct J.Comp* 153, 244-250

DeNicola,D(2009) Diagnostico citologico y hematologico del perro y el gato,*El sevier tercera edicion*

- Dobson,J (2012) Oncologia en pequeños animales.*Editorial lexus segunda edicion*
- Eisman,A.,Blanca,J.,Martinez,F (2018) Anatomia y fisiologia de la piel. *Manual de dermatologia* 2(1) 3-26
- Ferreiraa,F., Soares,M., Carvalho,S., Borralho,L., Vicente,G., Branco,S., Correira,J., Peleteiro,M. (2015) Four cases of cell cannibalism in highly malignant feline and canine tumors. *Ferreira et al. Diagnostic Pathology* 10, 199
- Ferreira,I., Rahal,S.,Ferreira,J.,Correa,T.(2006) Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. *Ciência Rural*, 36(3) 1027-1033
- Fernandez,C., Puerta,J.,Aguilar,A. (2003)Citologia cutanea veterinaria. . *A.V.E.P.A Clínica Veterinaria Manzanares*. 23(2) 75-87
- Florindo,A(2018) Estudo Retrospetivo Da Utilização Do Fosfato De Toceranib Numa Amostra De 38 Doentes Oncológicos Caninos,(*Tesis de doctorado*) *Universidad de lisboa*
- Henry,C., Herrera,C. (2013). Mast cell tumors in cat clinical update and possible new treatment avenues. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 41–47
- Hoggard,N.,Munday,J.,Luff,J. (2018).Localizacion of felis catus papillomavirus type 2 E6 and E7 RNA in feline cutaneous squamous cell carcinoma. *Veterinary pathology* 55(3) 409-416
- Honeyman,J.(2010) Fisiologia de la piel. *Pontificia Universidad catolica de chile* 2-86

Ho,T., Smith,K., Dobromylskyj,M. (2018). Retrospective study of more than 9000 feline cutaneous tumours in the UK:2006-2013. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 20(2) 128-13

Izquierdo,N.(2007) Histologia veterinaria del sistema tegumentario. Researchgate. Camagüey,Cuba.

Jhonson,O., Schulman,F., Lipscomb,T., Yantis,L. (2002) Histopathology and biologic behavior of pleomorphic cutaneous mast cell tumors in fifteen cats. *Veterinary Pathology* 39,452-457

Kim J, Kim HJ (2020). Treatment of a feline cutaneous mast cell tumour using imatinib mesylate as a neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapeutic agent. *Vet med* 65.84-88

Lepri,G., Ricci,G., Leonardi,L., Sforna,M., Mechelli,L. (2003) Diagnostic and prognostic features of feline cutaneous mast cell tumours: A retrospective analysis of 40 cases. *Veterinary Research Communications* 27, 707-709.

Mandara,M., Fabriani,E., Pavone,S., Pumarola,M. (2013) Feline cutaneous nerve sheath tumors: Histological features and immunohistochemical evaluations. *Research in veterinary science* 95.548-555

Machicote,G.,Gonzalez,J. (2008) Linfoma cutaneo. *A.V.E.P.A Clínica Veterinaria Vilanova*. 28(1) 31-37

Masso,F.(2017) Fosfato de Toceranib (Palladia) como nueva terapia en tumores mamarios caninos y felinos. (*Tesis doctoral*) Universidad CEU valencia, España.

Melville,K., Smith,K.,Dobromylskyj,M. (2014) Feline cutaneous mast cell tumors: a UK-based study comparing signalment and histological features with long-term outcomes.

*Journal of Feline Medicine and Surgery* 17(6) 486–493

Mendes,A (2015) Criocirugia en perros y gatos ¿como podemos usarlo?. Revista científica de medicina veterinaria 25 (1):1-17

Mendes,J (2016) Hiperplasia Nodular Sebácea e Carcinoma Sebáceo Epiteliomatoso em um Felino. (Tesis doctorado) Fundação Educacional Jayme de Altavila,São Paulo

Millanta,F.,Andreani,G.,Rocchigiani,G.,Lorenzi,D.,Poli,A. (2016) Correlación entre la expresión de ciclooxigenasa-2 y factor de crecimiento endotelial vascular en carcinomas de células escamosas caninos y felinos. *Journal of comparative pathology* (154) 297-303

Moore,A.,(2013) Extranodal lymphoma in the cats,prognostic factors and treatment options. *Journal of feline medicine and surgery* 15(5) 379-390

Murphy,S. (2013). Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 401-407

Murphy,S.,Blackwood,L., Moore,A., Morris,J.,Ladlow,J., Kent,M. (2013). Journal of feline medicine and surgery Special issue “Feline oncology”. *Journal of feline medicine and surgery* 15(5) 363-426.

Nardi,A., Calazans,S. (2017) Cutaneous lymphoma of the tarsus in a cat- case study. Rev MVZ Cordoba 22(1), 5747-5754.

Navarrete,G. (2003)Histología de la piel. Rev Fac Med UNAM vol 46 No 4

North,S., Banks,T (2009) Introduction to small animal oncology.Editorial *Elsevier* (1) 1-287

Olmsted,G.,Farrelly,J.,Post,G.,Smith,J.(2017) Tolerability of toceranib phosphate(Palladia) when used in conjunction with other therapies in 35 cats with feline oral squamous cell carcinoma:2009–2013.*Journal of Feline Medicine and Surgery*. 19(6) 568–575

Paniagua,R.,Lopez,C.,(2018) Manual citologico de celulas neoplasicas cutaneas en pequeños animals. *Universidad nacional agraria* 1-44

Palomino,M (2001) Fisiologia de la piel.*Revista peruana de dermatologia* 11(2)

Rodriguez J, (2016). Hiperplasia nodular sebácea e carcinoma sebáceo epiteliomatoso em um feline (Tesis de posgrado). Fundacion educacional Jayme de Altavila, Sao Paulo.

Rosolem,M.,Moroz,L.,Rodigheri,S., (2012) Carcinoma de células escamosas em cães e gatos Revisão de literature. *PUBVET Publicações em Medicina Veterinária e Zootecnia* 193(6) 1-17

Sabattini,S., Frizzon,M., Gentillini,F., Turba,M., Capitani,O., Bettini,G. (2013) Prognostic significance of kit receptor tyrosine kinase dysregulations in feline cutaneous mast cell tumors. *Veterinary Pathology* 50(5) 797-805.

Sabattini,S., Bettini,G. (2019). Grading cutaneous mast cell tumors in cats. *Veterinary pathology* 56(1), 43-49

Sancho,M(2006) Cacinogenesis.Curso05/06.

Sarmiento,L.,Peña, ,(2002) La célula de Langerhans .Unidad de Microscopia y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C, Colombia.

Sean, M (2013). Cats and chemotherapy. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 15 (419-424)

Sierra,O., Viera,R., Ferreira,M., Pascoli,A., Reis,N., Jark,P., Hernandez,G., Costa,M., . (2017) Cutaneous lymphoma of the tarsus in a cat- case study. *Rev MVZ Cordoba* 22(1), 5747-5754.

Simeonov,R (2018). Quantitative morphology as a prognostic factor in feline spontaneous cutaneous squamous cell carcinoma. *Acta Veterinaria-Beograd* 68(3), 251-256

Schulman,Y., Krafft,E., Janczewski,T. (2001) Feline cutaneous fibropapillomas: clinipathologic findings and association with papillomavirus infection. *Vet pathol* 38, 291-296

Schulman,F (2013) Feline pleomorphic cutaneous mast cell tumors (CMCT) are not the same as feline diffuse CMCT, *Veterinary and comparative oncology* 11(2) 162-163

Skeldon,N., Gerber,K., Wilson,R., Cunnington,S. (2010). Mastocytæmia in cats: prevalence,detection and quantification methods, haematological asocciations and potential implications in 30 cats with mast cell tumors. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 12, 960-966

Serrano, P et al (2012) Mesenchymal stem cells: biology, characterization and future applications to animal health and production of domestic species and livestock. part II. *Agrociencia* 46 543-555

Souza,T., Fighera,R.,Kommers,G.,Barros,C (2009) Aspectos histológicos da pele de cães e gatos como ferramenta para dermatopatologia.*Pesq Veterinary Brasil* 29(2):177-190

Spugini,E et al (2009) Electroquimioterapia para el tratamiento del carcinoma de células escamosas en gatos: un informe preliminar.*The Veterinary Journal* 179 117–120

Suares,M.,Viera,R.,Camplesi,A.(2017)Metronomic therapy to manage the veterinary patient with cancer.Rev. CES Med. Vet. Zoot. Vol 12 (3): 195-210.

Valero,M., Hawkins,S. (2007) Metabolismo,fuentes endogenas y exogenas de Vitamina D. Unidad de nutrición clínica. Madrid,España

Vettorato,M., Fernandes,M., Fogaca,J., Vulcano,L.,( 2017) Principais Avanços E Aplicações Da Radioterapia Na Medicina Veterinária. *Tekhne e Logos, Botucatu* 8(1) 103-117

Palacios,J (2015) Tejidos,Membranas,piel,derivados de la piel.*Col legi oficial infermeres barcelona* 1-37

Brazis,G., Pol.,P Guia de recogida de muestras de dermatología NIVET *Servicio de Diagnóstico Veterinario*

Meinkoth,J.,Cowell,R.,Tyler,R.,(2009) Diagnostico citologico y hematologico. *Elsevier tercera edicion*

Foil,A(2012) Oncologia en pequeños animales.*Tercera edicion*



