



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Carcinoma de células escamosas sensible a AINEs. Revisión
bibliográfica y descripción de un caso

Squamous cell carcinoma responsive to NSAID. State of the art
and description of a case

Autora

Marta Fuertes Marí

Directores

Lluís Luján Lerma, Estela Pérez Rodríguez

Facultad de Veterinaria

2023

Índice

1.	Resumen.....	2
2.	Abstract	2
3.	Introducción	2
	CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS.....	2
4.	Justificación y objetivos.....	4
5.	Metodología	4
	5.1 Revisión bibliográfica.....	4
	5.2 Revisión caso clínico	4
6.	Resultados y discusión	4
	6.1 Revisión bibliográfica.....	4
	6.1.1 COX-2, INFLAMACIÓN Y CÁNCER	4
	6.1.2 ASPECTOS CLÍNICOPATOLÓGICOS DEL CCE.....	7
	6.1.3 INFLAMACIÓN, MALIGNIDAD Y PRONÓSTICO DE LOS TUMORES QUE SOBREEXPRESAN COX-2	13
	6.1.4 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.....	14
	6.2 Caso clínico	19
7.	Conclusiones.....	24
8.	Conclusions	25
9.	Valoración personal.....	26
10.	Bibliografía	26

1. Resumen

El carcinoma de células escamosas (CCE) es una neoplasia maligna del epitelio escamoso estratificado de la piel, la aparición de la cual se suele asociar a la sobreexposición a rayos ultravioletas, la ausencia de pigmento en la piel y la poca o nula presencia de pelo en las localizaciones afectadas. La solución habitual es la resección quirúrgica con grandes márgenes dada la alta probabilidad de recidiva. Sin embargo, la necesidad de describir nuevas terapias no invasivas frente al CCE justifica el estudio, en el presente trabajo, de la efectividad de los Antiinflamatorios no Esteroideos (AINEs) como tratamiento. En especial, los estudios más recientes se centran sobre todo en el uso de los inhibidores selectivos de la COX-2, una enzima sobreexpresada en gran variedad de tumores, el CCE entre ellos. Este trabajo pretende recoger los últimos avances al respecto, comparándolo también con neoplasias del mismo tipo en otras especies. El caso que se describe en el apartado final refuerza esta línea de investigación, mostrando una remisión completa de un CCE en un perro tras una monoterapia con AINEs.

2. Abstract

The squamous cell carcinoma (SCC) is a malignant tumor that affects the stratified squamous epithelium of the skin. Its onset is typically linked to excessive exposure to ultraviolet rays, lack of skin pigmentation, and low or absent hair presence in the affected areas. The standard approach for SCC is surgical resection with wide margins due to its high probability of recurrence. Nevertheless, the exploration of new non-invasive therapies for SCC is warranted, leading to the investigation of the effectiveness of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in this study. Recent research has primarily focused on the use of selective COX-2 inhibitors, an enzyme overexpressed in various tumors, including SCC. This work aims to consolidate the latest advancements in this area, with a comparative analysis involving neoplasms of the same type in other species. The final section presents a compelling case that reinforces this research direction, demonstrating the complete remission of SCC in a dog after monotherapy with NSAIDs.

3. Introducción

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

El carcinoma de células escamosas (CCE) es un tipo de tumor epitelial que puede aparecer en distintas partes del cuerpo del perro, pero que tiene preferencia por la cavidad oral (44,9%) y la piel (44,9%) (Goldschmidt, 1984). En esta especie suelen verse afectadas la zona del abdomen, las extremidades, los dedos y la cabeza (Dobson y Lascelles, 2011). En gatos, las

localizaciones cutáneas más comunes suelen ser el pabellón auricular, los párpados y el plano nasal (Gross *et al.*, 2005). Los caballos suelen presentar CCE en la conjuntiva, la vulva, el prepucio y el pene (Elce, Orsini y Blikslager, 2007).

El CCE es un tumor maligno del epitelio escamoso estratificado de la piel que suele asociarse con altos niveles de exposición a la luz solar ultravioleta (UV), a la falta de pigmento en la epidermis y a la escasa o nula cobertura de pelaje (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). Otros factores predisponentes importantes son la exposición a radiación ionizante, o a carcinógenos químicos, las dermatosis de larga duración y otras lesiones crónicas en la piel (Łojarczyk *et al.*, 2021). También se ha encontrado una correlación entre las lesiones inducidas por el virus del papiloma canino (VPC) y el desarrollo del CCE (Munday, O'Connor y Smits, 2011).

La prevalencia de este tipo de tumores depende significativamente de la ubicación geográfica de los animales y, por ende, de su grado de exposición a los rayos UV. Varios estudios citados en Willcox *et al.* (2019), confirman que el carcinoma de células escamosas abarca del 3,9% al 10,4% de todos los tumores de piel caninos y que la edad media de aparición es sobre los 8-9 años. Además, este tumor tiende a sobreexpresarse en razas como los Schnauzer, Wolfspitz, Bullmastiff, y Bull Terriers, entre otras (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). El CCE tiene un comportamiento localmente agresivo, pero por lo general es de crecimiento lento. Las metástasis a linfonodos regionales no suelen ser muy comunes y se suelen producir con más frecuencia en neoplasias poco diferenciadas o en diagnósticos tardíos (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). Por lo general, el hueso no suele verse afectado, aunque se han observado algunos casos en los que ha ocurrido en etapas avanzadas (Som *et al.*, 1997; Łojarczyk *et al.*, 2021). En el caso clínico que se revisa en este trabajo se observó una afectación ósea sin tratarse de un caso avanzado.

La mejor opción terapéutica para la mayoría de los CCE es la escisión quirúrgica, aunque existen otras modalidades de tratamiento como terapias fotodinámicas, quimioterapia, o terapias médicas con AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) específicos de COX-2 (ciclooxigenasa-2) (Webb *et al.*, 2009; Willcox *et al.*, 2019). Con esta última terapia se están obteniendo resultados muy prometedores en los últimos años, razón por la cual está justificada una revisión bibliográfica que profundice en este tipo de fármacos y en sus avances como terapias anticancerígenas.

4. Justificación y objetivos

El carcinoma de células escamosas es un tumor de alta malignidad e importancia en la especie canina. Urgen terapias no invasivas frente al CCE, ya que la solución habitual es una resección quirúrgica con grandes márgenes dada la alta probabilidad de recidiva.

Los objetivos de este trabajo son, realizar una revisión del CCE cutáneo en perro, compararlo con neoplasias del mismo tipo en otras especies y estudiar la efectividad de los AINEs contra el CCE, especialmente la efectividad de los inhibidores selectivos de la COX-2. Se describirá un caso clínico de CCE en perro, sensible a una monoterapia con AINE.

5. Metodología

5.1 Revisión bibliográfica

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de información en diversas fuentes, mediante la utilización de bases de datos propias de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza, y de fuentes externas como Dialnet, Scopus, ScienceDirect y PubMed.

En la búsqueda se utilizaron las palabras clave: *squamous cell carcinoma, selective COX-2 inhibitors, antitumoral activity, inflammation, canine*.

5.2 Revisión caso clínico

Se presentará un caso de CCE, de una perra de 13 años que presentaba un nódulo inmóvil e infiltrativo de crecimiento continuo en el área periorbital con exoftalmo y de la que se remitió una biopsia incisional al Servicio de diagnóstico anatomopatológico veterinario de la Universidad de Zaragoza. El diagnóstico resultó compatible con carcinoma de células escamosas de pronóstico desfavorable (grado 3), tras el análisis mediante hematoxilina-eosina (H&E) de secciones de la muestra tumoral (Megías, Molist y Pombal, 2022). Se describirá su evolución con un tratamiento antiinflamatorio no esteroideo, específico de COX-2 (Cimicoxib).

6. Resultados y discusión

6.1 Revisión bibliográfica

6.1.1 COX-2, INFLAMACIÓN Y CÁNCER

La inflamación suele estar asociada a la progresión y el desarrollo del cáncer. Entre otros componentes, las ciclooxigenasas y la producción de prostaglandinas intervienen de forma importante en el desarrollo del proceso inflamatorio (Kumar *et al.*, 2009), razón por la cual, en

estos últimos años, el estudio de su papel en la progresión y prevención del cáncer ha sido ampliamente abordado.

La ciclooxigenasa (COX), también conocida como prostaglandina endoperóxido sintasa o PGHS, es la enzima reguladora de la velocidad de la ruta bioquímica encargada de la biosíntesis de todas las prostaglandinas (Smith, DeWitt y Garavito, 2000). Se distinguen 3 isoformas distintas de COX: ciclooxigenasa-1 (COX-1), ciclooxigenasa-2 (COX-2), ciclooxigenasa-3 (COX-3). La COX-1 se expresa en una amplia gama de células y tejidos como la corteza renal, la mucosa gástrica y también sobre plaquetas y endotelio vascular. Es la responsable de mantener las funciones esenciales del sistema digestivo, urinario y cardiovascular, mediante la síntesis de eicosanoides (Zmigrodzka *et al.*, 2018). La COX-2 es una enzima que se suele inducir en respuesta a citoquinas asociadas a enfermedades inflamatorias y a carcinogénesis (Bernard *et al.*, 2008). Esta isoforma promueve la angiogénesis, la invasión tisular por parte de células tumorales y la resistencia tumoral a la apoptosis (Xu *et al.*, 2014). De acuerdo con varios de los estudios citados, la tercera isoforma COX-3 es la más abundante en la corteza cerebral de humanos, ratones y perros, relacionándola con el desarrollo de los glioblastomas (Zmigrodzka *et al.*, 2018).

Las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) juegan un papel crucial en la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G_2 (PGG_2), la cual posteriormente se reduce a prostaglandina H_2 (PGH_2). Después, mediante la acción de la prostaglandina E_2 sintasa (PGES), la PGH_2 se transforma en PGE_2 (Figura 1; Smith, DeWitt and Garavito, 2000).

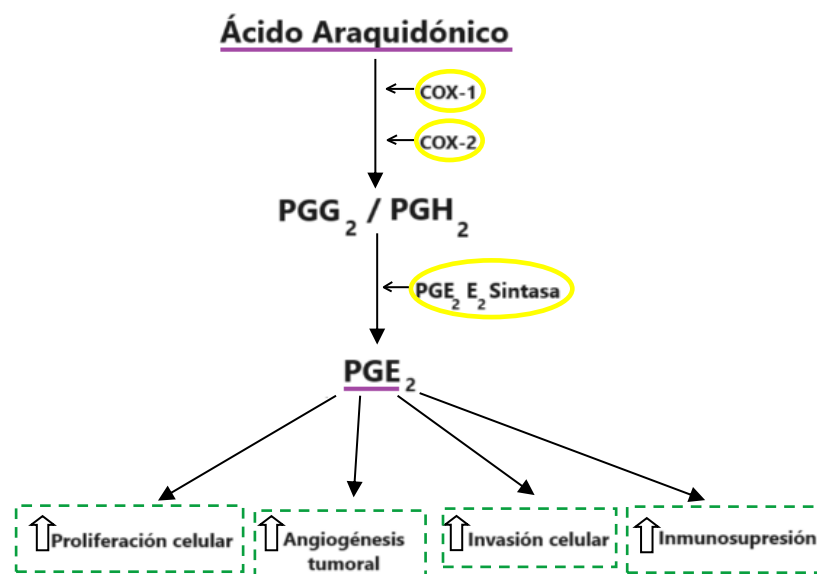


Figura 1. Proceso de formación de prostaglandina E_2 (PGE_2) a partir de ácido araquidónico, mediante la acción de las enzimas ciclooxigenasas (Adaptada de Doré, 2011).

Las prostaglandinas resultantes regulan numerosos procesos fisiológicos como la ovulación, la liberación de neurotransmisores, agregación plaquetaria y contribuyen a la citoprotección de la mucosa gástrica (Doré, 2011). Además de los procesos fisiológicos, las prostaglandinas actúan en muchos procesos patológicos, entre ellos la carcinogénesis (Zmigrodzka *et al.*, 2018). La sobreexpresión de COX-2 y la producción de cantidades elevadas de PGE₂, contribuyen a la proliferación y supervivencia celular a través de diferentes mecanismos: la supresión de la apoptosis, la angiogénesis tumoral mediante la producción de factores de crecimiento endotelial vascular [VEGF] y el factor de crecimiento de fibroblastos básico [bFGF], la promoción de la invasión celular y la metástasis y, también, modulando la respuesta ante el sistema inmune con el objetivo de que las células tumorales esquiven la inmunovigilancia (Figura 1; Greenhough *et al.*, 2009).

La unión de la PGE₂ a 4 tipos de receptores acoplados a la proteína G de la superficie celular (EP1 a EP4) es la que le permite ejercer sus acciones e influir en muchos eventos celulares que contribuyen al desarrollo del cáncer (Doré, 2011). Estos receptores EP pueden estar involucrados en varias etapas de la carcinogénesis y en diferentes tipos de cáncer. Por ejemplo, el receptor EP2 está involucrado en el desarrollo de tumores de piel en ratón (Sung, He y Fischer, 2005), mientras que los receptores EP1 y EP4 participan en la progresión del cáncer de colon (Wang y DuBois, 2006).

El cáncer colorrectal en humanos fue la primera neoplasia con la que se comenzó a relacionar el papel de la COX-2 en la aparición del tumor. Tras varios estudios epidemiológicos, se hizo evidente una disminución del riesgo de padecer cáncer colorrectal mediante la ingesta regular de dosis bajas de aspirina (Figura 2. A; Thun y Heath, 1995; Cuzick *et al.*, 2009). Después de estos hallazgos, otros estudios definieron que la COX-2 se sobreexpresa en los cánceres colorrectales, visualizándose en las células epiteliales cancerígenas del colon mediante análisis inmunohistoquímicos (Figura 2. B, Eberhart *et al.*, 1994). Además, se detectaron niveles de PGE₂ más elevados en los tejidos cancerosos que en los normales (Pugh y Thomas, 1994).

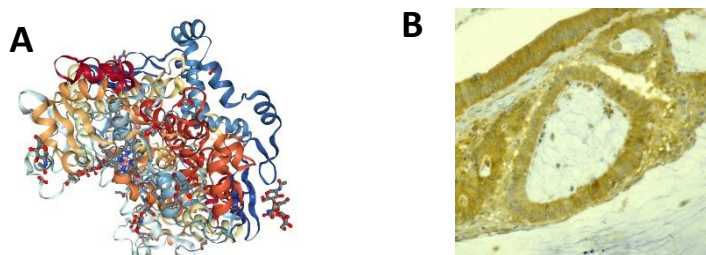


Figura 2. A. Estructura cristalina de COX-2 humana acetilada con aspirina (Lucido, Orlando y Malkowski, 2016). **B.** Tinción inmunohistoquímica para la expresión de COX-2 en un carcinoma mucinoso colorrectal humano (coloración marronácea) (Triki *et al.*, 2020).

Tras varios estudios en los que se evaluaba la sobreexpresión de COX-2 en animales, se estableció que ésta se sobreexpresaba en varios tipos de tumores tanto felinos como caninos de la piel, glándulas mamarias, vejiga urinaria, intestinos y huesos, entre otras localizaciones (Doré, 2011; Millanta *et al.*, 2014). Además, también se ha aislado COX-2 en tumores de équidos en órganos reproductivos y los ojos (Thamm *et al.*, 2008).

6.1.2 ASPECTOS CLÍNICOPATOLÓGICOS DEL CCE

6.1.2.1. Cuadro clínico

Desde el punto de vista clínico, el CCE muestra dos tipos de apariencia: proliferativa y ulcerativa (Figura 3).

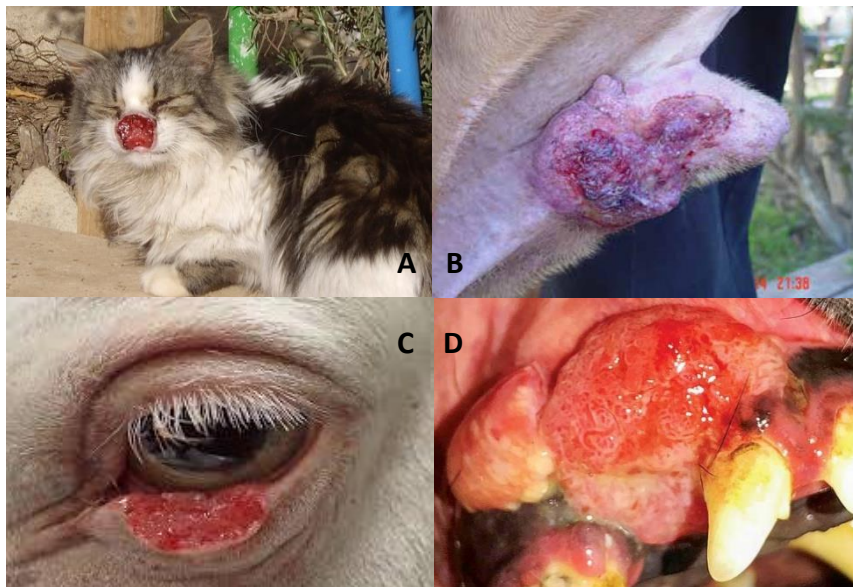


Figura 3. A. CCE ulcerativo en el plano nasal de un gato (*Unidad de Anatomía Patológica, Universidad de Zaragoza*); B. CCE con lesiones proliferativas y ulceradas en un prepucio de un perro (*Silva Hidalgo et al., 2015*); C. CCE en conjuntiva de un caballo (*Coyne et al., 2023*); D. CCE en cavidad oral de un perro (*Lewis, 2021*).

Las formas proliferativas se presentan como masas papilares de diferentes tamaños de aspecto proliferativo y blanquecino, que pueden llegar a ulcerarse. Por otro lado, las formas ulcerativas se manifiestan como úlceras superficiales, que en ocasiones pueden volverse más profundas (Vail y Withrow, 2007).

En el caso particular de los tumores inducidos por la radiación UV, estos suelen estar precedidos por una lesión preneoplásica conocida como queratosis actínica (Gross *et al.*, 2005). Este tipo de lesión se presenta como una hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, una acentuación de la red epidérmica y una displasia de los

queratinocitos (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). Algunos expertos consideran esta lesión como un CCE en etapa temprana, ya que su única diferencia es que la membrana basal permanece intacta, siendo frecuente su progresión hacia una forma invasiva del carcinoma (Gross *et al.*, 2005).

En la especie felina, existe otra lesión muy parecida a la queratosis actínica conocida como carcinoma in situ Bowenoide (*Bowenoid in situ carcinoma*, BISC). Esta afección se caracteriza histológicamente como regiones bien delimitadas de hiperplasia epidérmica con acentuación de la red epidérmica y, en algunas ocasiones, hiperpigmentación de todas las capas de la epidermis. Los queratinocitos neoplásicos afectan a la epidermis, al epitelio del infundíbulo y al istmo del folículo piloso, sin invasión de la lámina basal ni de la dermis (Wilhelm *et al.*, 2006; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). Esta lesión, a diferencia de la queratosis actínica, no está asociada a la exposición de la luz UV, pero puede estar inducida por la infección del virus del papiloma (Baer y Helton, 1993).

6.1.2.2 Citología

En el examen citológico, las células de los CCE se caracterizan por presentar una maduración asincrónica del núcleo y del citoplasma (Cowell, 2009; Peleteiro *et al.*, 2011). Durante la maduración de las células normales del epitelio escamoso, su núcleo tiende a desaparecer. Sin embargo, cuando ocurre una transformación maligna, el patrón de diferenciación se altera, dando lugar a células malignas de mayor tamaño, abundante citoplasma pálido o eosinófilo, bordes angulares y con un núcleo grande y funcional sin signos de picnosis (Figura 4; Cowell, 2009; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

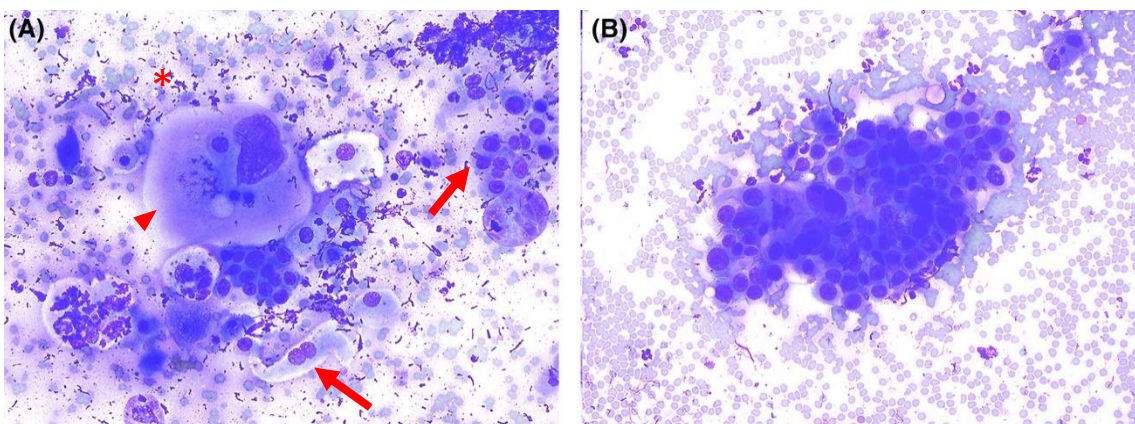


Figura 4. Citología de CCE del saco anal de un gato con tinción Romanowsky (Diff-Quik). **A.** Se observan células epiteliales escamosas pleomórficas (flecha) y células gigantes (punta de flecha). Al fondo restos nucleares (asterisco); **B.** Se observan grupos de células epiteliales pleomórficas con nucleolos prominentes (Kopke *et al.*, 2020).

6.1.2.3 Histopatología

El examen histológico es el método de diagnóstico de elección para los CCE. Al observar el tumor al microscopio, se pueden apreciar islas, cordones o trabéculas de células epiteliales escamosas que surgen de la epidermis e invaden la dermis, el tejido subcutáneo y, en ocasiones, tejidos más profundos. Las células neoplásicas cornificadas que se encuentran en el centro del tumor generan una acumulación de queratina en cantidad variable, que puede ser ortoqueratósica (Figura 5; queratosis normal) o paraqueratósica (Figura 6; queratosis con presencia de núcleos celulares; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

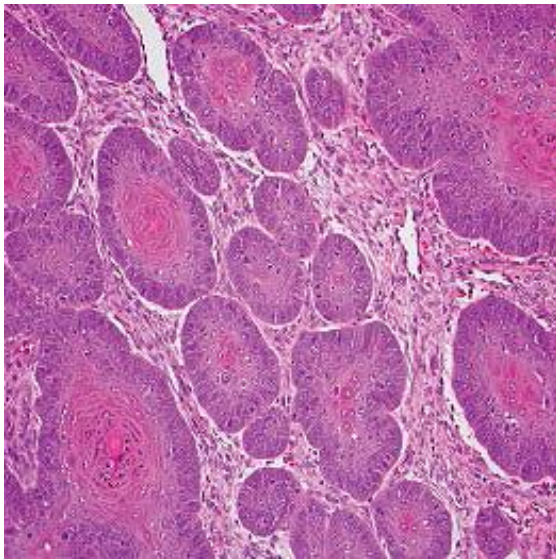


Figura 5. CCE bien diferenciado con queratosis normal (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

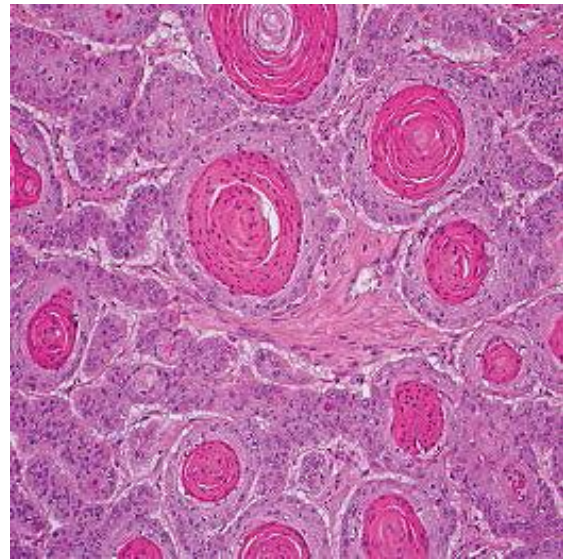


Figura 6. CCE bien diferenciado con paraqueratosis (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

La acumulación de queratina en neoplasias bien diferenciadas, que se observa como material fibrilar eosinofílico intracitoplasmático (tonofilamentos de queratina), produce la formación de las denominadas “perlas de queratina” (Figura 7). En las neoplasias no muy diferenciadas solo pocas células presentan tonofilamentos de queratina (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

Los CCE se asocian con frecuencia a procesos inflamatorios neutrofilicos (con abundancia de neutrófilos) como resultado de las lesiones ulcerativas o por la presencia de infecciones bacterianas concomitantes (Peleteiro *et al.*, 2011). El infiltrado de neutrófilos se encuentra localizado en las islas de epitelio escamoso neoplásico, mientras que células plasmáticas y linfocitos pueden ser visualizados en el estroma del tejido conectivo que rodea el epitelio neoplásico (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017). La histopatología permite clasificar los tumores en función de su grado de diferenciación y también permite diagnosticar otras variantes

como el CCE acantolítico, el CCE de células fusiformes y el CCE verrucoso (Gross *et al.*, 2005). Respecto al CCE acantolítico, las células neoplásicas presentan una importante pérdida de adhesión entre ellas, dando un aspecto pseudoglandular, con individualizaciones y disqueratosis de los queratinocitos neoplásicos que forman los centros de las islas de células escamosas neoplásicas (Figura 8; Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

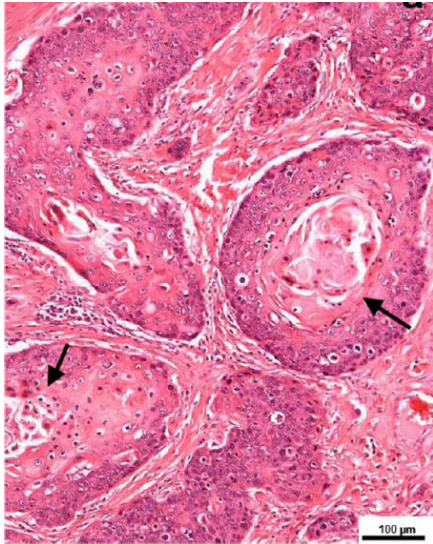


Figura 7. CCE en la piel del cráneo de un perro. Las flechas señalan las perlas de queratina en forma de laminillas concéntricas. (Łojarczyk *et al.*, 2021).

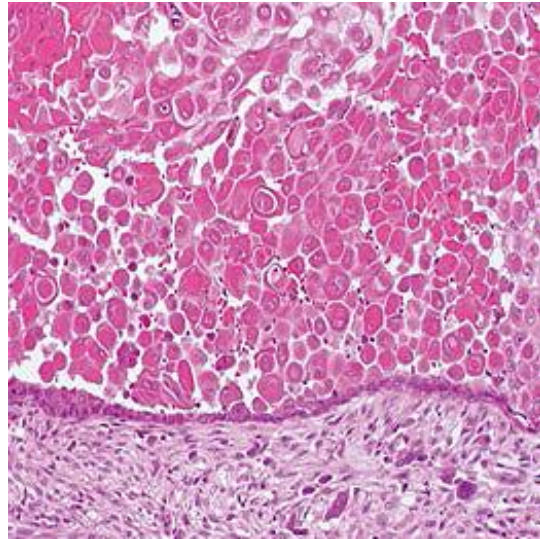


Figura 8. CCE acantolítico. (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

El sistema de clasificación de Broder (Roland *et al.*, 1992) define como CCE bien diferenciado o de grado 1 aquél que está constituido por células con un gran citoplasma eosinófilo, con masas laminadas de queratina concéntricas, perlas de queratina y puentes intercelulares. En las zonas de dermis y epidermis que están siendo invadidas por el tumor se desarrolla fibrosis. Este tipo de tumores tienen poco pleomorfismo nuclear y presentan una actividad mitótica mínima. En los carcinomas de grado 2 y 3, las células neoplásicas se caracterizan por presentar un citoplasma menos eosinófilo, con unos núcleos más pleomórficos, hipercromáticos y mayor actividad mitótica. Se encontrarán perlas de queratina en menor cantidad y puentes intercelulares más difíciles de detectar. Finalmente, el CCE poco diferenciado o de grado 4 presenta núcleos especialmente pleomórficos, hipercromáticos y con una actividad mitótica muy marcada. Se trata de neoplasias muy invasivas y suelen aparecer como células individuales o pequeños grupos en un estroma de tejido conjuntivo fibroso desmoplásico (Goldschmidt y Goldschmidt, 2017).

6.1.2.4 COX-2

El papel de la enzima COX-2 en la oncogénesis de gran variedad de cánceres, incluyendo el carcinoma de células escamosas, está siendo un área de estudio muy importante debido a su relevancia en aspectos como el tratamiento y pronóstico de los tumores. Según Rundhaug *et al.* (2007), estudios en humanos y roedores confirman que un aumento en la expresión de COX-2 está directamente relacionada con unos mayores niveles de PGE₂, uno de los primeros eventos que se generan en las carcinogénesis inducidas por luz UV como sería el caso de los carcinomas de células escamosas. Además, se conoce que la interacción de las prostaglandinas con sus receptores específicos EP1- EP4 favorece a la activación de procesos celulares que pueden promover el desarrollo de algunos tipos de tumores (Doré, 2011; Musser *et al.*, 2020). En un estudio realizado por Musser *et al.* (2020), se evaluó la expresión de ARNm de un subtipo de receptor EP4 (EP4R) en muestras caninas de carcinoma de células escamosas, y se identificó una fuerte expresión positiva en relación a los tejidos normales.

La expresión de COX-2 se ha hecho evidente en CCE caninos, felinos y equinos (Rassnick y Njaa, 2007; Bardagí, Fondevila y Ferrer, 2012; Łojarczyk *et al.*, 2021). En un estudio se observó que la COX-2 se sobreexpresaba en el 53% y el 61% de los CCE caninos y felinos respectivamente, relacionándose en ambas especies con el avance de la enfermedad (Bardagí, Fondevila y Ferrer, 2012). Por otro lado, en la especie equina, la expresión de COX-2 obtuvo resultados contradictorios debido a las distintas metodologías de cuantificación usadas para cada estudio (Doré, 2011), sin ser posible, de esta manera, establecer de forma definitiva la importancia de la COX-2 en los CCE equinos.

La sobreexpresión de la enzima COX-2 se puede visualizar por tinción inmunohistoquímica. En las preparaciones se puede observar un marcaje positivo en el citoplasma de los queratinocitos neoplásicos, de forma difusa (Figura 9).

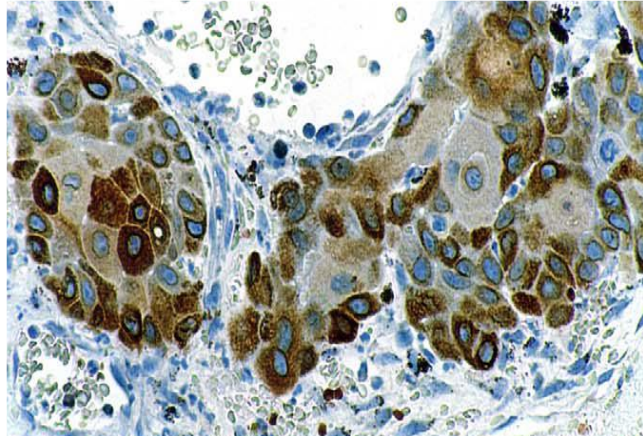


Figura 9. CCE en un perro. La presencia de enzima COX-2 se revela mediante un marcaje de la unión antígeno-anticuerpo usando un complejo avidina-biotina peroxidasa y tinción de contraste de hematoxilina de Gill (Doré, 2011).

Esta inmunoreactividad observada en los queratinocitos neoplásicos se ve asociada generalmente a la presencia de inflamación granulocítica, como se evidencia en las histologías de la figura 10, tomadas del estudio realizado por Bardagí, Fondevila y Ferrer (2012). Respecto a la distribución de la COX-2 en las preparaciones, se aprecia una marcada preferencia por las células más próximas a la superficie ulcerada del tumor.

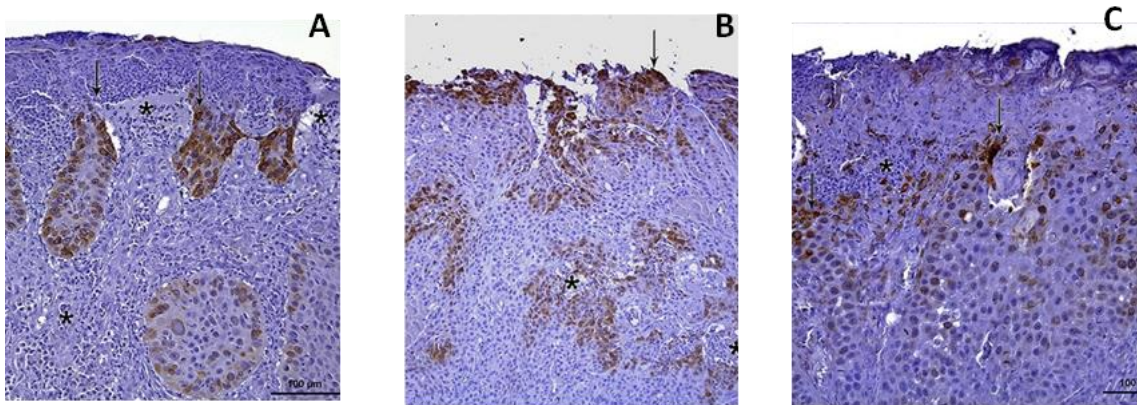


Figura 10. (A) y (B) Cortes histológicos de CEE felino. (C) Corte histológico de CCE canino. La inmunoreactividad de COX-2 se señala con flechas y los asteriscos señalan granulocitos asociados a los queratinocitos (Bardagí, Fondevila y Ferrer, 2012).

6.1.3 INFLAMACIÓN, MALIGNIDAD Y PRONÓSTICO DE LOS TUMORES QUE SOBREENPRESAN COX-2

Fruto de los esfuerzos por parte de los centros de investigación de encontrar biomarcadores que sean capaces de acelerar y mejorar el diagnóstico y la calidad de las terapias oncológicas, se empezaron a realizar estudios sobre la enzima COX-2 (Xie, Robertson y Simmons, 1992; Szweda *et al.*, 2020).

La carcinogénesis está muy relacionada con los procesos inflamatorios crónicos, en los cuales tiene un importante papel la COX-2 (Queiroga *et al.*, 2011; Szweda *et al.*, 2020). Esta enzima favorece la oncogénesis creando las mejores condiciones para el crecimiento, proliferación y diseminación de las células tumorales (Greenhough *et al.*, 2009). La proliferación tumoral se encuentra regulada por la relación de equilibrio entre factores angiogénicos positivos y negativos que alteran de distinta manera el microambiente tumoral (Queiroga *et al.*, 2011). Entre estos factores destaca el factor de crecimiento endotelial (VEGF), un importante inductor de la angiogénesis que estimula la proliferación y migración de las células endoteliales, aumentando la permeabilidad microvascular (Ferrara, 2000; Gasparini, 2000). Tanto la COX-2 como el VEGF podrían ser utilizados como posibles indicadores de un mayor riesgo metastásico o de una peor supervivencia en neoplasias que los presenten sobreexpresados (Queiroga *et al.*, 2011).

De acuerdo con un estudio realizado por Queiroga *et al.* en 2011, se encontró que la expresión de COX-2 en los tumores mamarios malignos es significativamente mayor que en las neoplasias benignas. Factores como el crecimiento infiltrativo, el alto grado nuclear y el alto índice mitótico se vinculan con la sobreexpresión de COX-2 y con el consecuente comportamiento agresivo de las neoplasias. En otro estudio realizado por Clemente *et al.* (2013), en el que se describió la expresión de COX-2 en tumores mamarios caninos malignos de alto grado y su papel en la angiogénesis, se indicó la asociación de esta sobreexpresión con el fenotipo inflamatorio del tumor. Se observó una sobreexpresión inmunohistoquímica y expresión de ARNm de COX-2 más altas en las células del carcinoma de mama inflamatorio que en las del carcinoma de mama no inflamatorio. Además, se hizo evidente una mayor sobreexpresión inmunohistoquímica de VEGF. Estas diferencias en los resultados se asociaron a que la COX-2 utiliza un mecanismo diferente en las vías de angiogénesis y linfangiogénesis del carcinoma de mama inflamatorio, generando un fenotipo más patogénico que el fenotipo no inflamatorio.

Por otro lado, en el CCE cutáneo y oral en perro y gato, se ha llegado a relacionar la sobreexpresión de COX-2 con la progresión de la enfermedad, pero no con la invasión linfática o la clasificación del tumor (Millanta *et al.*, 2016). En el carcinoma de próstata en el perro tampoco se encontró asociación de la sobreexpresión de COX-2 y el tiempo de supervivencia (Sørenmo *et al.*, 2004).

Aunque en el mundo de la oncología veterinaria esta enzima esté adquiriendo cada vez más relevancia, no existen suficientes estudios que permitan defender con seguridad el valor pronóstico de la expresión de COX-2. Esto se debe a la elevada disparidad de opiniones asociada a las distintas formas de cuantificación de la ciclooxigenasa en los distintos estudios, que contribuyen a aumentar el sesgo y, por ende, dificultan la reproducibilidad entre los patólogos (Beam *et al.*, 2003; Mohammed *et al.*, 2004; Doré, 2011; Szweda *et al.*, 2020; Gregório *et al.*, 2021). Urge una mayor investigación respecto a esta enzima, con métodos estandarizados, para llegar a conclusiones más consistentes (Gregório *et al.*, 2021).

6.1.4 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

6.1.4.1 AINEs y el cáncer

La COX-2 representa un objetivo terapéutico potencial en el tratamiento y la prevención del cáncer. Los AINEs actúan inhibiendo las ciclooxigenasas de manera que se bloquea la síntesis de prostaglandinas, las cuales, como ya se ha comentado en el presente trabajo, protagonizan un papel importante en la progresión y gravedad del cáncer.

La primera vez que se evidenció la eficacia de los AINEs como tratamiento contra una neoplasia fue en el cáncer colorrectal humano. Con la ingesta continuada de dosis bajas de aspirina, un AINEs no específico de COX-2, se consiguió intervenir en la progresión de la neoplasia (Cuzick *et al.*, 2009). Sin embargo, los efectos adversos como úlceras gastrointestinales, alteraciones en la funcionalidad renal y los efectos cardiovasculares asociados a su uso en tratamientos crónicos o de largo plazo, desaconsejan su utilización como quimiopreventivo. Ante esta situación y al reconocer que la COX-2 es el principal responsable de la respuesta inflamatoria, se desarrollaron una nueva clase de inhibidores selectivos para COX-2 conocidos como Coxibs. A pesar de que con su uso se evitaban las toxicidades gastrointestinales y renales, se descubrió que seguían manteniendo los riesgos cardiovasculares (Gurpinar, Grizzle y Piazza, 2014).

A nivel experimental, tanto los AINEs como los Coxibs obtuvieron resultados favorables en cuanto a la inhibición del crecimiento de células cancerosas y a su proliferación, además de

modular su actividad apoptótica, reduciendo la probabilidad de metástasis y el potencial invasivo de las células (Arun y Goss, 2004; Gurpinar, Grizzle y Piazza, 2014). Además, en algunos casos, se ha observado que la terapia anti-COX-2 *in vitro* puede llegar a ser útil incluso con independencia a la expresión de COX-2 en los tumores (Tamura *et al.*, 2015).

Varios ensayos preclínicos y clínicos han respaldado también el uso de estos fármacos como anticancerígenos en la medicina veterinaria. En Knapp *et al.* (1994), se estudió el uso de piroxicam como anticancerígeno contra el carcinoma de células de transición de vejiga en perros y se obtuvieron resultados favorecedores. En otro estudio (Knapp *et al.*, 2016) se descubrió que cuando el tratamiento del carcinoma de células de transición se realizaba inicialmente con vinblastina y posteriormente con piroxicam administrados de forma individual, resultaba en un aumento significativo del tiempo de supervivencia en comparación a los perros que recibían los mismos agentes de forma simultánea. Esto llevó al planteamiento de que la quimioterapia puede sensibilizar al tumor frente a la acción de los inhibidores de la COX-2. Al prescribir piroxicam en perros de edad avanzada, es conveniente llevar un control de la toxicidad gastrointestinal (Eichstadt, Moore y Childress, 2016).

Otro AINEs del que se han obtenido buenos resultados es el meloxicam, el cual, sin ser específico de COX-2, presenta una mayor afinidad por esta enzima que otros AINEs como el piroxicam (Domingo y Martín, 2008). Un estudio realizado por Cerdà *et al.*, (2023) sugiere que este medicamento, administrado junto a mitoxantrona o vinblasina, es una opción de tratamiento de primera línea contra el carcinoma de células uroteliales canino no resecable.

En aquellos casos en los se usan AINEs como terapia anticancerígena se ha visto que, incluso en casos en los que no se estaban consiguiendo resultados satisfactorios en la remisión del tumor, se decide continuar con el tratamiento debido a la mejora notable que producen en la calidad de vida de los animales (Knapp *et al.*, 1994).

Respecto a los Coxibs, existen una gran variedad de fármacos que se llevan utilizando en medicina humana durante años y de los que se pueden encontrar numerosos estudios. Posteriormente, estos mismos fármacos se han ido introduciendo en la práctica de la clínica veterinaria y, aunque se están consiguiendo grandes avances, queda mucha investigación por delante. Entre los Coxibs que están aprobados para uso veterinario encontramos: firocoxib, deracoxib, robenacoxib, mavacoxib y cimicoxib (Valdivia *et al.*, 2021).

Se ha visto que existe una tendencia similar en la respuesta clínica y supervivencia de los perros con carcinoma de células de transición de vejiga tratados únicamente con firocoxib a las descritas en la bibliografía con el uso de piroxicam (Aceña *et al.*, 2008). En otro estudio

realizado por Knapp *et al.* (2012), en el que se investigaba también sobre la terapia de este mismo tipo de cáncer, se demostró que firocoxib, al ser administrado junto a cisplatino, mejoraba significativamente la actividad antitumoral de este quimioterápico, lo que resultó en una tasa de remisión del 57%. El uso de firocoxib presenta unos efectos secundarios mínimos como agente único y puede considerarse un tratamiento paliativo para perros con carcinoma de células de transición (Knapp *et al.*, 2012).

Otro inhibidor específico de COX-2 es el celecoxib (Coxib de 1ª generación), del cual se obtuvieron resultados satisfactorios al disminuir significativamente el tamaño de tumores de piel inducidos por luz UV en ratones (Fischer *et al.*, 1999; Pentland *et al.*, 1999). En los últimos años han aumentado considerablemente el número de investigaciones sobre este fármaco y sus efectos antineoplásicos. Tras analizar estas publicaciones se ha visto que tanto los estudios preclínicos como los clínicos han mostrado resultados prometedores acerca del papel de celecoxib en el tratamiento de gran variedad de cánceres (Tołoczko-Iwaniuk *et al.*, 2019). En un estudio en el que se comparaban tres tratamientos distintos contra los tumores mamarios caninos (celecoxib meloxicam y etodolaco), se demostró que el celecoxib era el fármaco que inhibía en mayor medida la función de COX-2 en relación a los otros dos AINEs (Saito, Tamura y Asano, 2014). Aun así, este medicamento no está aprobado aún para uso veterinario (Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios, 2018).

Respecto al deracoxib, mavacoxib y cimicoxib, solo se han llevado a cabo ensayos in vitro en líneas celulares que confirman su acción anticancerígena, pero no hay demasiados estudios que demuestren su eficacia a nivel clínico (Hurst, Pang y Argyle, 2019). El deracoxib ha sido testado en líneas celulares de carcinoma mamario canino solo o en combinación con piroxicam, obteniendo buenos resultados en ambos casos (Alkan *et al.*, 2012). McMillan *et al.* (2011) valoró clínicamente su eficacia en perros que sufrían de carcinoma de células transicionales de vejiga urinaria, y observó que el deracoxib era bien tolerado por estos y que tenía actividad anticancerígena. El mavacoxib actúa como agente citotóxico para líneas celulares de osteosarcoma, carcinoma de mama y carcinoma de vejiga canino, lo que sugiere que puede ser un potencial anticancerígeno para tratar estos tipos de cánceres (Hurst, Pang y Argyle, 2019). El cimicoxib, un inhibidor altamente selectivo de COX-2 de 2ª generación, presenta una especial actividad antiinflamatoria y analgésica y un alto margen de seguridad (Kim *et al.*, 2014).

6.1.4.2 Aines y CCE

Existen pocos estudios en animales que aborden el tratamiento farmacológico del carcinoma de células escamosas con este tipo de drogas. Respecto los AINEs no específicos de

COX-2, Knapp *et al.*, (1992) y Schmidt *et al.*, (2001), informaron que el uso de piroxicam tenía efecto antitumoral en perros con CCE. Además, Schmidt *et al.*, (2001) describió que el 18% de los perros tratados diariamente con piroxicam presentaron una remisión completa del tumor y al 29% de los animales se les estabilizó el cáncer. En otro estudio realizado por Boria *et al.*, (2004), se observó una tasa de remisión del 56% al combinar piroxicam con cisplatino.

Por otro lado, la eficacia de los AINEs específicos de COX-2 como los Coxibs en el tratamiento del CCE no está tan documentada. No existen estudios específicos de este carcinoma en los que se hayan utilizado clínicamente Coxibs como terapia contra el cáncer. Aun así, debido a la característica sobreexpresión de la enzima COX-2 en sus células cancerígenas y a los estudios experimentales y clínicos que se han elaborado con este tipo de fármacos en otras neoplasias similares, estaría justificado proponer un fármaco de este tipo para su tratamiento. Entre los coxibs utilizados en clínica veterinaria se destaca el cimicoxib, debido a que el caso que se describe en este trabajo es uno de los primeros informes en los que se hace evidente la eficacia clínica de este fármaco como anticancerígeno en el tratamiento del carcinoma de células escamosas canino.

6.1.4.3 Otros tratamientos del CCE

El carcinoma de células escamosas se caracteriza por presentar bajas tasas de metástasis, de manera que los tratamientos locales, sobre todo en las primeras fases de la enfermedad, son muy agradecidos y extienden el tiempo de supervivencia en la mayoría de los casos.

El tratamiento de elección del carcinoma de célula escamosas suele ser la resección quirúrgica de la neoplasia, dejando los márgenes libres de células neoplásicas y manteniendo, en la mayor medida de lo posible, la funcionalidad y la estética del animal (Murphy, 2013). En el caso de que se trate de zonas muy pequeñas o difíciles de acceder quirúrgicamente, el CCE se puede tratar con otro tipo de terapias que se explicarán brevemente a continuación.

- La criocirugía es un tipo de terapia basada en el uso de bajas temperaturas para reducir o frenar el desarrollo e invasión tumoral. El nitrógeno líquido suele ser el gas criogénico de elección que, al ser aplicado sobre determinados tejidos, tiene capacidad necrotizante. Esta terapia está indicada para tratar CCE superficiales, pequeños y no invasivos en estadios iniciales (Vail y Withrow, 2007).
- La radioterapia es un tratamiento que altera la neoplasia tras incidir sobre ella con un haz de protones, electrones o rayos gamma. Esta terapia, que es capaz de inducir la muerte del tejido celular tumoral sin dañar a los tejidos sanos, se usa como tratamiento

- curativo en combinación con otras terapias o como tratamiento paliativo en tumores de estadio avanzado (Moore, 2002; Vail y Withrow, 2007).
- La terapia fotodinámica se recomienda para estadios tempranos del CCE que hayan sido inducidos por luz solar. El procedimiento consiste en introducir un agente fotosensibilizador en el cuerpo del paciente. Dicho agente, al ser estimulado con una longitud de onda determinada, actúa sobre la integridad del tumor (Lucroy, 2007).
 - La electroquimioterapia es una técnica que tiene el objetivo de aumentar la permeabilidad de membrana de las células cancerígenas mediante la exposición a un campo eléctrico que genera poros en dicha membrana. Esto permite que agentes quimioterápicos hidrófilos y con escasa permeabilidad de membrana puedan ser absorbidos correctamente por las células. Estos agentes actuarán de forma local en la zona en la que se aplican, de manera que no se producirán efectos secundarios sistémicos (Spugnini, 2007; Tozon *et al.*, 2013; Tozon *et al.*, 2016; Spugnini y Baldi, 2019).
 - La quimioterapia sistémica se utiliza como tratamiento paliativo, para frenar la proliferación tumoral y también en terapias combinadas con radioterapia o electroquimioterapia. Algunos quimioterápicos sistémicos que pueden utilizarse son la mitoxantrona, actinomicina D, combinaciones de doxorubicina/ciclofosfamida, bleomicina y cisplatino (Buhles y Theilen, 1973; Mauldin *et al.*, 1988; Ogilvie *et al.*, 1993; Hammer *et al.*, 1994; Vail y Withrow, 2007).
 - La quimioterapia tópica consiste en la administración de fármacos de forma local como el 5-fluorouracilo, fármaco antineoplásico que actúa inhibiendo la síntesis de ADN de las células tumorales. Este fármaco se suele administrar en forma de crema y, aunque no es capaz de alcanzar las células cancerosas más profundas de la piel, se han conseguido remisiones en lesiones precancerosas como la queratosis actínica y algunos CCE de piel superficiales (Kitchell *et al.*, 1995; Overton *et al.*, 2014).
 - Los inhibidores de la tirosin-quinasa son otro conjunto de fármacos que actúan directamente frente a componentes que se relacionan con la progresión tumoral como los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), que están sobreexpresados en este tipo de cánceres (London *et al.*, 2011). El Palladia® (toceranib fosfato) forma parte de este tipo de fármacos, y en un estudio en el que se comparó su eficacia en gatos, se obtuvo un aumento en el tiempo de supervivencia de 100 días en comparación a los que no recibieron el tratamiento (Wiles *et al.*, 2016).
 - Los retinoides, del grupo de la vitamina A y sus derivados, impiden el desarrollo de otras células mediante la inducción de la apoptosis, y favorecen la diferenciación celular hacia

un patrón normal. Se suelen usar como adyuvantes, y sirven para controlar las posibles recidivas (Veterinary Society of Surgical Oncology, 2019).

6.2 Caso clínico

Violeta es un perro, hembra mestiza de 13 años, que acudió a una clínica privada de Zaragoza en febrero de 2021 porque presentaba un nódulo inmóvil de crecimiento continuo en el área periorbital derecha (Figura 11). Se sospechó de un proceso tumoral y se contemplaron varios diagnósticos diferenciales, entre ellos el hemangiosarcoma, el CCE, el histiocitoma o el hematoma.

La masa continuó creciendo y en marzo de 2021 se le realizó una radiografía de la cabeza y una biopsia de la masa. La radiografía del cráneo reveló una osteolisis del hueso frontal en la zona periorbital derecha (Figura 12).



Figura 11. Violeta en abril de 2021, antes de iniciar el tratamiento.



Figura 12. Imagen radiográfica de la cabeza de Violeta. Se observa una zona de osteolisis en el hueso frontal, caracterizada por desaparición ósea y discontinuidad del hueso frontal (círculo rojo).

Se realizó una biopsia incisional de la masa y parte del periostio subyacente del hueso frontal y se remitió al Servicio de Diagnóstico Anatomopatológico Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

Macroscópicamente, se trataba de una lesión nodular de 1 x 0,5 cm, de color blanquecino al corte, mayoritariamente blanca y con un área osificada.

Mediante microscopía, se identificó en la dermis del cráneo una masa tumoral altamente celular, no delimitada ni encapsulada, endofítica, que invadía con un crecimiento infiltrativo las capas restantes de la piel y el tejido óseo subyacente (Figura 13). La masa afectaba al 90% de la preparación y se extendía a los márgenes. La composición de la masa era de una población de células epiteliales compatibles con células epidérmicas de tipo escamoso. Estas células aparecían agrupadas en islotes, nidos o trabéculas anastomosadas que se sustentaban sobre un estroma fibroso moderado. Las células, de 21-35 micras de diámetro, presentaron un alto pleomorfismo (Figura 14).

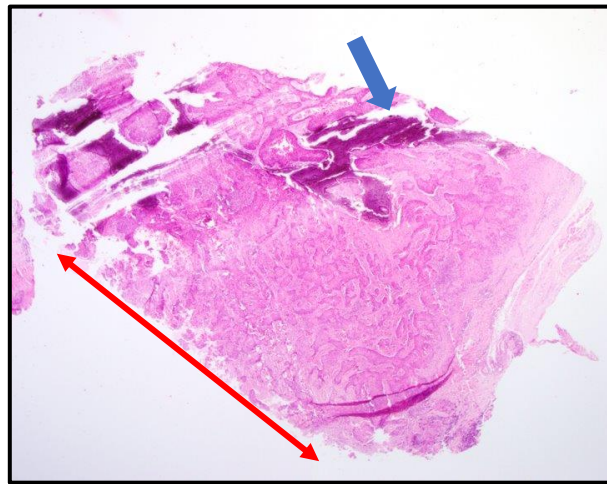


Figura 13. Imagen histológica del CCE de Violeta. La masa ocupaba toda la preparación (flecha roja) y se extendía a los márgenes. Se observaban fragmentos óseos en el interior de la masa (flecha azul). H&E x1

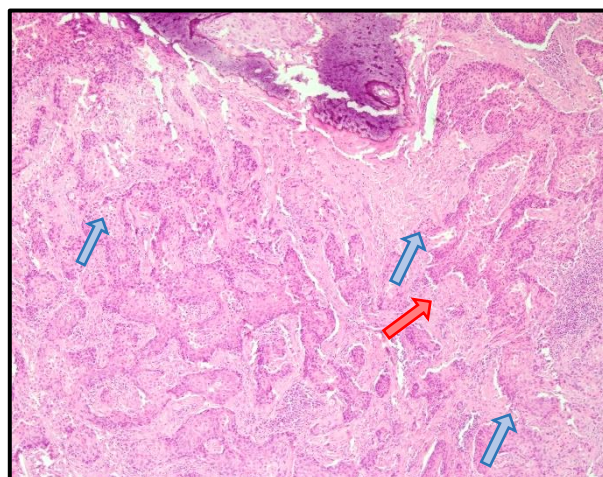


Figura 14. Imagen histológica del CCE de Violeta. Se observan cordones celulares epiteliales, que se agrupan como islotes, nidos y trabéculas (flechas azules). Estas células se estructuran sobre un estroma fibroso moderado (flecha roja).

Las células podían ser grandes y redondeadas, más similares a células escamosas, o bien más pequeñas, delimitando las trabéculas, más parecidas a células basaloideas (figura 15.A). Las células que eran similares a las células escamosas se encontraban bien delimitadas, y su citoplasma era eosinófilo claro, de escaso a elevado. En ocasiones, el citoplasma presentaba una mayor eosinofilia debido al depósito intracelular de queratina (disqueratosis). El núcleo pleomórfico, era mayoritariamente redondeado, de 14-21 micras y presentaba una cromatina que iba de marginal a finamente punteada, con 1-2 nucleolos prominentes. Muchos de estos núcleos se presentaron hipercromáticos, reducidos de tamaño y fragmentados (picnosis). En el centro de algunos de estos islotes celulares, se observaron unos agregados de células individualizadas que estaban desprendidas y libres (células acantolíticas) (Figura 15.B), las cuales en ocasiones se acompañaban de pequeños acúmulos de queratina irregular. También, en el centro de estos islotes celulares aparecían células alteradas en el interior de otras células (un fenómeno llamado emperipolesis). Ocasionalmente, las células tumorales adoptaban una conformación pseudoglandular (Figura 15.C). Las células similares a células basaloideas se localizaban en la base de las trabéculas y tenían citoplasma escaso con unos núcleos más ovoides de cromatina compacta y oscura. En ambos grupos celulares se observaron células multinucleadas con 2 a varios núcleos, y la anisocitosis y anisocariosis era elevada, con un número de 56 mitosis en 10 HPF (Figura 15.D). Muchas mitosis eran aberrantes, las apoptosis elevadas y se observaban elevados números de atipias con núcleos de elevado tamaño y formas alteradas con hendiduras o invaginaciones de la membrana nuclear.

En las capas profundas de la masa, las células tumorales rodeaban trabéculas de pequeño tamaño de tejido óseo. Estas trabéculas presentaban células espumosas multinucleadas (osteoclastos activos) en lagunas de Howship y pérdida de su mineralización (osteolisis). Cerca de las trabéculas, la reacción desoplásica era mayor, con un elevado número de fibroblastos activos y angiogénesis. Intralesionalmente y de forma multifocal en el estroma, se observaron agregados de un infiltrado linfoplasmocitario moderado con algún neutrófilo asociado.

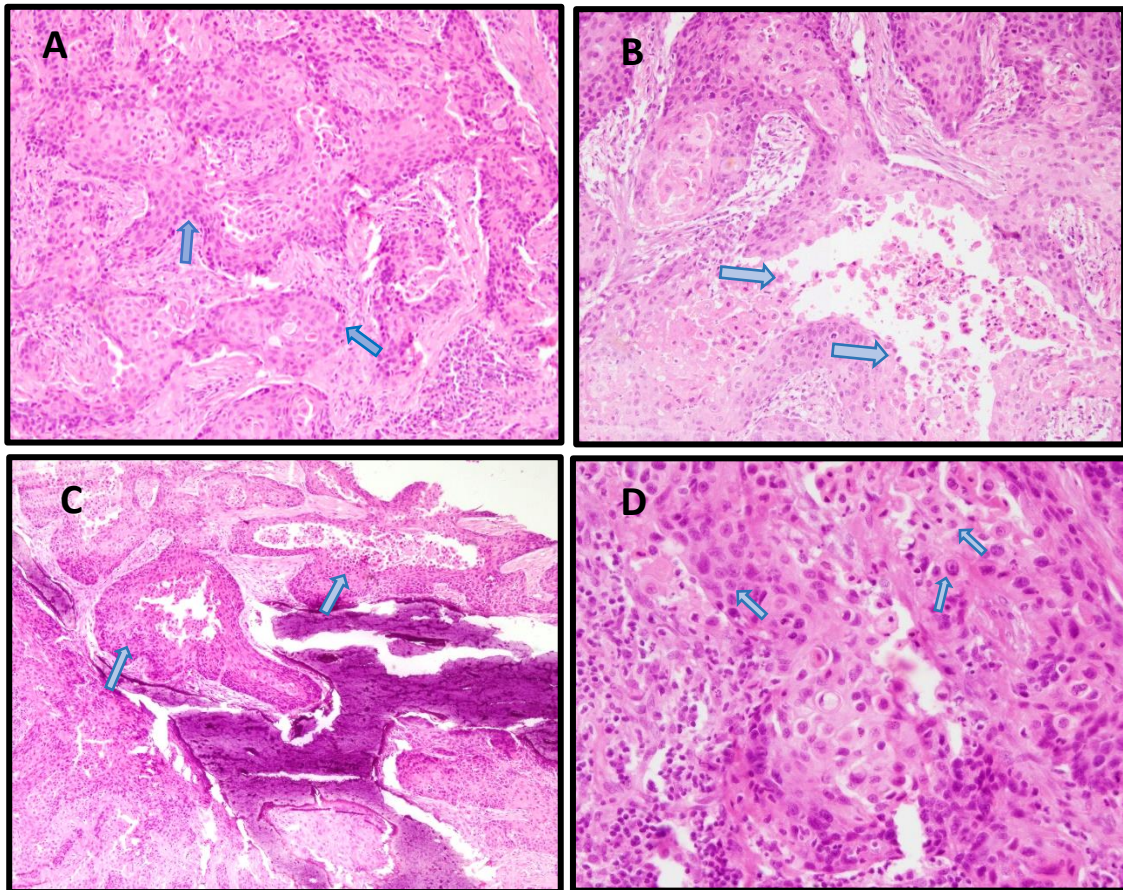


Figura 15. Imágenes histológicas del CCE de Violeta. **A.** Células basaloides.; **B.** Acanтолísis; **C.** Patrón pseudoglandular; **D.** Marcada anisocitosis y anisocariosis.

Las lesiones observables tanto a nivel macroscópico como microscópico se diagnosticaron como compatibles con un carcinoma de células escamosas acantolítico moderadamente diferenciado (grado 3, sistema de Broder (Roland *et al.*, 1992)). Se consideró de pronóstico desfavorable debido a la alta malignidad y el riesgo de recidiva. Se clasificó como un tumor poco diferenciado debido a la escasa o nula presencia de queratina y ausencia general de perlas de queratina. Además, la variante acantolítica de este tumor suele presentar una alta agresividad local, con una elevada infiltración, lo que impidió su retirada con unos márgenes adecuados. Aunque las metástasis son poco comunes en este tipo de neoplasias, la osteólisis y agresividad local que se observó en la zona de la cabeza, podía llevar a complicaciones serias.

En junio de 2021 el dolor era muy agudo y debido al grado de malestar del animal, se decidió iniciar un tratamiento para reducir en lo posible la sintomatología clínica. El tratamiento estaba basado en una monoterapia con antiinflamatorios no esteroideos específico de COX-2, concretamente con Cimicoxib (Cimalgex®). El dolor del animal disminuyó de forma notable y también lo hizo el tamaño del tumor (al cuarto mes de tratamiento el tumor había remitido hasta tal punto que permitía la completa abertura del ojo) (Figura 16).



Figura 16. Violeta en diciembre de 2021, tras cuatro meses de tratamiento con Cimalgex®.

Finalmente, en agosto de 2022 se le realizó una revisión completa, y se constató la desaparición de la masa tumoral e incluso, gracias a una radiografía de control, se observó la remisión completa de las lesiones óseas y la regeneración ósea de la zona, con fenómenos de remodelación (Figura 17; Figura 18).



Figura 17. Violeta en agosto de 2022. Se aprecia una desaparición completa de la masa tumoral.



Figura 18. Radiografía de Violeta en agosto de 2022. Se aprecia el cráneo con signos de remodelación y regeneración ósea.

Ante los resultados obtenidos, se quiso valorar mediante tinción inmunohistoquímica la expresión de COX-2 por parte de los queratinocitos tumorales (Figura 19). Los resultados demostraron que la COX-2 estaba expresada por una mayoría de queratinocitos y, por la intensidad de tinción, se pudo extrapolar que la expresión era alta.

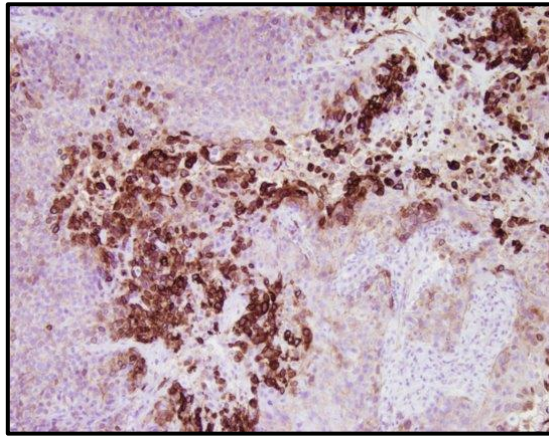


Figura 19. Inmunohistoquímica frente a la enzima COX-2. Se observan muchos queratinocitos tumorales exhibiendo una intensa coloración marrónácea, que indica expresión alta de COX-2.

Actualmente el perro tiene 16 años, continua en terapia crónica con cimicoxib, está sano y hace vida totalmente normal.

7. Conclusiones

- El carcinoma de células escamosas es un tumor maligno del epitelio escamoso estratificado de la piel que afecta a perros, gatos y équidos, entre otros. Su diagnóstico definitivo se realiza por histología. Mediante tinción inmunohistoquímica, se puede valorar la sobreexpresión de la enzima COX-2 en el tejido neoplásico que se ha visto sobreexpresada en CCE caninos, felinos y equinos.
- La COX-2 está relacionada con la supresión de la apoptosis, promueve la angiogénesis tumoral, la invasión celular y metástasis y también modula la respuesta ante el sistema inmune. De esta manera, su sobreexpresión se relaciona con un aumento de la malignidad del tumor, un peor pronóstico y un menor tiempo de supervivencia de una gran variedad de cánceres.
- La importancia de la COX-2 como biomarcador aún no ha podido establecerse con certeza debido a los pocos estudios presentes, y a la disparidad de opiniones de los distintos autores. Urge una investigación más profunda respecto a esta enzima, con métodos estandarizados para reducir sesgos y llegar a conclusiones más consistentes.

- Varios estudios clínicos, experimentales y epidemiológicos indican que los inhibidores de la COX-2 pueden llegar a ser efectivos como tratamiento paliativo e incluso curativo frente al CCE. Aun así, estos estudios están realizados sobre otros tipos de cánceres y se limitan a pocos animales, lo que hace necesaria una mayor investigación para describir más detalladamente su participación en protocolos anticancerígenos.
- El cimicoxib es un fármaco de la familia de los Coxibs con potencial clínico para combatir el CCE en perros, como se presenta en el caso clínico expuesto, donde el tumor llegó a su completa desaparición.

8. Conclusions

- Squamous-cell carcinoma is a malignant tumor of the stratified squamous epithelium of the skin that affects dogs, cats, and horses, among others. Its definitive diagnosis is through histology, and immunohistochemical staining can be used to assess the overexpression of the COX-2 enzyme in neoplastic tissue. COX-2 has been found to be overexpressed in SCC in canines, felines, and equines.
- COX-2 is associated with the suppression of apoptosis, promotes tumor angiogenesis, cell invasion, and metastasis, and also modulates the response to the immune system. Thus, its overexpression is related to increased tumor malignancy, a worse prognosis, and a shorter survival time for a variety of cancers.
- The significance of COX-2 as a biomarker has not been firmly established due to the limited present studies and the disparity of opinions among different authors. There is an urgent need for more in-depth research on this enzyme, using standardized methods to reduce bias and reach more consistent conclusions.
- Several clinical, experimental, and epidemiological studies indicate that COX-2 inhibitors may be effective as palliative and even curative treatment against SCC. However, these studies are conducted on other types of cancers and involve a limited number of animals, which make further investigation necessary to describe their involvement in anticancer protocols more thoroughly.
- Cimicoxib is a drug of the family of Coxibs that has clinical potential for the treatment of the SCC in dogs, as it is exposed in the case study discussed, where the tumor disappeared completely.

9. Valoración personal

Elaborar este trabajo me ha permitido aprender sobre el uso de los AINEs en la terapia oncológica. Además, también he podido profundizar en las características del carcinoma de células escamosas y en el importante papel de la enzima COX-2 como blanco de acción contra este tipo de neoplasias.

Gracias a la realización de este trabajo, he sido capaz de desarrollar habilidades de investigación, mejorar mi análisis crítico seleccionando información relevante y de calidad, y potenciar mis capacidades de síntesis y de redacción; siendo todos estos aspectos de mucha utilidad para mi crecimiento académico, profesional y personal.

Me gustaría agradecer en primer lugar a mis tutores la oportunidad de ampliar mis conocimientos sobre diagnóstico histológico y oncología de pequeños animales, y su plena disposición a ayudarme cuando lo he necesitado. En segundo lugar, darle las gracias a Ana Rodríguez Largo por facilitarme toda la información necesaria para describir el caso clínico. Finalmente, mencionar a todos aquellos que han aportado su granito de arena y me han apoyado durante estos 5 años.

10. Bibliografía

Aceña, M. C., Dimeto, V., Torres, D., Pacín, J. R., Borobia, M. y Gómez, P. (2008) "Uso del firocoxib como agente único en el tratamiento del carcinoma de células de transición de vejiga". *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 28(4), pp. 279-279, Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/80020?ln=ca> [Consultado: 29-10-2023].

Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (2018). *Medicamentos veterinarios* Madrid: AEMPS. CIMAvet. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/home.html> [Consultado: 13-11-2023].

Alkan, F.Ü., Üstüner, O., Bakirel, T., Çınar, S., Erten, G. y Deniz G. (2012) "The effects of piroxicam and deracoxib on canine mammary tumour cell line". *The Scientific World Journal*, 2012, pp. 1-8. DOI: 10.1100/2012/976740

Arun, B. y Goss, P. (2004) "The role of COX-2 inhibition in breast cancer treatment and prevention" *Seminars in Oncology*, 31(S7), pp. 22–29. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2004.03.042

Baer, K. E. y Helton, K. (1993) "Multicentric Squamous Cell Carcinoma in situ Resembling Bowen's Disease in Cats". *Veterinary Pathology*, 30(6), pp. 535–543. DOI: 10.1177/030098589303000607

Bardagí, M., Fondevila, D. y Ferrer, L. (2012) "Immunohistochemical detection of COX-2 in feline and canine actinic keratoses and cutaneous squamous cell carcinoma". *Journal of Comparative Pathology*, 146(1), pp. 11–17. DOI: 10.1016/j.jcpa.2011.03.012

Beam, S., Rassnick, K.M., Moore, A.S. y McDonough, S.P. (2003) "An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms". *Veterinary Pathology*, 40(5), pp. 496–500. DOI: 10.1354/vp.40-5-496

Bernard, M.P., Bancos, S., Sime, P.J. y Rhipps, R.P. (2008) "Targeting cyclooxygenase-2 in hematological malignancies: rationale and promise". *Current Pharmaceutical Design*, 14(21), pp. 2051–2060. DOI: 10.2174/138161208785294654

Boria, P.A., Murry, D.J, Bennett, P.F., Glickman, N.W., Snyder, P.W, Merkel, B.L., Schlittler, D.L., Mutsaers, A.J., Thomas, R.M. y Knapp, D.W. (2004) "Evaluation of cisplatin combined with piroxicam for the treatment of oral malignant melanoma and oral squamous cell carcinoma in dogs". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(3), pp. 388–394. DOI: 10.2460/javma.2004.224.388

Buhles, W.C. y Theilen, G.H. (1973) "Preliminary evaluation of bleomycin in feline and canine squamous canine squamous cell carcinoma". *American Journal of Veterinary Research*, 34(2), pp. 289-291. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4119568/> [Consultado: 1-11-2023].

Cerdà, E., Zajc, A.L., Finotello, R., Macdonald, K., Lyseight, F., Steen, N.V., González, K.S., Marrington, M. y Grant, J. (2023) "Meloxicam in Combination with Mitoxantrone or Vinblastine as First-Line Treatment for Non-Resectable Urothelial Cell Carcinoma in Dogs". *Veterinary Sciences*, 10(8), p. 529. DOI: 10.3390/vetsci10080529

Clemente, M., Rodríguez, A., Sardón, D., Díez, L., Martín-Ruiz, A., Cáceres, S., Sassi, F., Pérez-Alenza, M.D., Illera, J.C., Dunner, S. y Peña, L. (2013) "Different role of COX-2 and angiogenesis in canine inflammatory and non-inflammatory mammary cancer". *Veterinary Journal*, 197(2), pp. 427–432. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.02.009

Cowell, R.L., Tyler, R.D., Meinkoth, J.H. y DeNicola, D.B (2009) *Diagnóstico citológico y hematológico del perro y el gato* (3 ed.) Barcelona: Elsevier España S.L. Disponible en: https://books.google.com.py/books?id=sOhFTx_eDEwC&printsec=copyright#v=onepage&q&f=false [Consultado: 3-10-2023].

Coyne, C., Logas, D., Paterson, S., Hollis, A. (2023) "Skin: neoplasia - squamous cell carcinoma" *Vetlexicon*. Disponible en: <https://www.vetlexicon.com/equis/dermatology/articles/skin-neoplasia-squamous-cell-carcinoma/> [Consultado en 3-10-2023].

Cuzick, J., Otto, F., Baron, J.A., Brown, P.H., Burn, J., Greenwald, P., Jankowski, J., La Vecchia, C., Meyskens, F., Senn, H.J. y Thun, M. (2009) "Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs for cancer prevention: an international consensus statement" *The Lancet Oncology*, 10(5), pp. 501–507. DOI: 10.1016/s1470-2045(09)70035-x.

Da Conceição Peleteiro, M., Marcos, R. Santos, M., Correia, J., Pissarra, H. y Carvalho, T. (2011) *Atlas de Citologia Veterinária* (2011 ed.) Lisboa, Portugal: LIDEL.

Dobson, J. y Lascelles, D. (2011) *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. (3 ed.) Quedgeley, Gloucester: British Small Animal Veterinary Association (BSAVA).

Domingo, V. y Martín, J. (2008) "Situación actual de la COX-2 en oncología veterinaria". *AVEPA. Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales*, 28(4), pp. 239-243. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/pub/clivetpegani/11307064v28n4/11307064v28n4p239.pdf> [Consultado: 1-11-2023].

Doré, M. (2011) "Cyclooxygenase-2 Expression in Animal Cancers". *Veterinary Pathology*, 48(1), pp. 254–265. DOI: 10.1177/0300985810379434

Eberhart, C.E., Coffey, R.J., Radhika, A., Giardiello, F.M., Ferrenbach, S. y DuBois, R.N. (1994) "Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas". *Gastroenterology*, 107(4), pp. 1183–1188. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90246-1

Eichstadt, L.R., Moore, G.E. y Childress, M.O. (2016) "Risk factors for treatment-related adverse events in cancer-bearing dogs receiving piroxicam". *Veterinary and Comparative Oncology*, 15(4), pp. 1346–1353. DOI: 10.1111/vco.12276

Elce, Y.A., Orsini, J.A. y Blikslager, A.T. (2007) "Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses". *American Journal of Veterinary Research*, 68(1), pp. 76–80. DOI: 10.2460/ajvr.68.1.76

Ferrara, N. (2000) "VEGF: an update on biological and therapeutic aspects". *Current Opinion in Biotechnology*, 11(6), pp. 617–624. DOI: 10.1016/s0958-1669(00)00153-1.

Fischer, S.M. et al. (1999) "Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, and indomethacin against ultraviolet light-induced skin carcinogenesis". *Molecular Carcinogenesis*, 25(4), pp. 231-240. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10449029/> [Consultado: 14-10-2023].

Gasparini, G. (2000) "Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer". *Oncologist*, 5(S1), pp. 37–44. DOI: 10.1634/theoncologist.5-suppl_1-37

Goldschmidt, M.H. (1984) "Basal- and squamous-cell neoplasms of dogs and cats". *American Journal of Dermatopathology*, 6(2), pp. 199–206. DOI: 10.1097/00000372-198404000-00017

Goldschmidt, M.H. y Goldschmidt, K.H. (2017) "Epithelial and Melanocytic Tumors of the Skin". En: Meuten, D. J. (2017) *Tumors in Domestic Animals* (5 ed.) Ames, Iowa: John Wiley & Sons, Inc., pp. 88–141

Greenhough, A., Smartt, H., Moore, A., Roberts, H., Williams, A., Paraskeva, C. y Kaidi, A. (2009) "The COX-2/PGE2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment". *Carcinogenesis*, 30(3), pp. 377–386. DOI: 10.1093/carcin/bgp014

- Gregório, H., Magalhães, T., Pires, I., Prada, J., Carvalho, M. y Queiroga, F (2021) "The role of COX expression in the prognostication of overall survival of canine and feline cancer: A systematic review". *Veterinary Medicine and Science*, 7(4), pp. 1107–1119. DOI: 10.1002/vms3.460
- Gross, T., Ihrke, P., Walder, E. y Affolter V. (2005) *Skin diseases of the dog and cat: Clinical and Histopathologic Diagnosis* (2ª ed.) Denmark: Blackwell Science, pp. 562-708. Disponible en: https://forvetargentina.com/wp-content/uploads/2021/03/skin_diseases_of_the_dog_and_cat-full.pdf [Consultado: 27-7-2023].
- Gurpinar, E., Grizzle, W.E. y Piazza, G.A. (2014) "NSAIDs Inhibit tumorigenesis, but how?". *Clinical Cancer Research*, 20(5), pp. 1104–1113. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-13-1573
- Hammer A., Couto C., Ayl R. y Shanck, K. (1994) "Treatment of tumor-bearing dogs with actinomycin D". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(3), pp. 236-239 DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03224.x
- Hurst, E., Pang, L.Y. y Argyle, D. (2019) "The selective cyclooxygenase-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil) exerts anti-tumour effects in vitro independent of cyclooxygenase-2 expression levels". *Veterinary and Comparative Oncology*, 17(2), pp. 194–207. DOI: 10.1111/vco.12470
- Kim, T., Lebkowska-Wieruszewska, B., Owen H., Yun, H., Kowalski, C. y Giorgi, M. (2014) "Pharmacokinetic profiles of the novel COX-2 selective inhibitor cimicoxib in dogs". *Veterinary Journal*, 200(1), pp. 77–81. DOI: 10.1016/j.tvjl.2013.12.020
- Kitchell, B., Orenberg, E., Brown, D., Hutson, C., Ray, K., Woods, L. y Luck, E. (1995) "Intralesional sustained-release chemotherapy with therapeutic implants for treatment of canine sun-induced squamous cell carcinoma". *European Journal of Cancer*, 31(12), pp. 2093–2098. DOI: 10.1016/0959-8049(95)00446-7
- Knapp, D.J., Henry, C.J., Widmer, W.R., Tan, K.M., Moore, G.E., Ramos-Vara, J.A., Lucroy, M.D., Greenberg, C.B., Greene, S.N., Abbo, A.H., Hanson, P.D., Alva, R. y Bonney, P.L. (2012) "Randomized Trial of Cisplatin versus Firocoxib versus Cisplatin/Firocoxib in Dogs with Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(1), pp. 126–133. DOI: 10.1111/jvim.12013
- Knapp, D.W., Richardson, R.C., Bottoms, G.D., Teclaw, R. y Chan, T.C. (1992) "Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors". *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 29(3), pp. 214–218. DOI: 10.1007/bf00686255
- Knapp, D.W., Richardson, R.C., Chan, T.C., Bottoms, G.D., Widmer, W.R., DeNicola, D.B., Teclaw, R., Bonney, P.L. y Kuczek, T. (1994) "Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(4), pp. 273–278. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1994.tb03232.x

Knapp, D.W., Ruple-Czerniak, A., Ramos-Vara, J.A., Naughton, J.F., Fulkerson, C.M y Honkisz, S.I. (2016) "A nonselective cyclooxygenase inhibitor enhances the activity of vinblastine in a Naturally-Occurring canine model of invasive urothelial carcinoma". *Bladder Cancer*, 2(2), pp. 241–250. DOI: 10.3233/blc-150044

Kopke, M.A, Gal, A., Piripi, S.A. y Poirier, V.J. (2020) "Squamous cell carcinoma of the anal sac in two cats". *Journal of Small Animal Practice*, 62(8), pp. 704–708. DOI: 10.1111/jsap.13217

Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N. y Aster, J. (2010) *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (8ª ed.) Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

Lewis, J. (2021) "Oral cancer: Not just for older pets" *Veterinary Practice News*, 19 de Abril. Disponible en: <https://www.veterinarypracticenews.com/oral-cancer-not-just-for-older-pets/> [Consultado: 10-10-2023].

Łojarczyk, A., Łopuszyński, W., Szadkowski, M., Orzelski, M. y Twardowski, P. (2021) "Aggressive squamous cell carcinoma of the cranium of a dog". *BMC Veterinary Research* 17, 144. DOI: 10.1186/s12917-021-02843-8

London, C., Mathie, T., Stingle, N., Clifford, C., Haney, S., Klein, M.K., Beaver, L., Vickery, K., Vail, D.M., Hersey, B., Ettinger, S., Vaughan, A., Alvarez, F., Hillman, L., Kiselow, M., Thamm, D., Higginbotham, M.L., Gauthier, M., Krick, E., Phillips, B., LaDue, T., Jones, P., Bryan, J., Gill, V., Novasad, A., Fulton, L., Carreras, J., McNeill, C., Henry, C. y Gillings, S. (2011) "Preliminary evidence for biologic activity of toceranib phosphate (Palladia®) in solid tumours". *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(3), pp. 194–205. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2011.00275.x

Lucido, M.J., Orlando, B.J. y Malkowski, M.G. (2016) "COX-2 Protein Overview: Sequence, Structure, Function and Protein Interaction". SinoBiological. Disponible en: <https://www.sinobiological.com/resource/cox-2/proteins> [Consultado: 31-10-2023].

Lucroy M.D (2007) "Section C. Photodynamic Therapy". En: Withrow, S.J. Withrow & MacEwen's *Small Animal Clinical Oncology* (4ª ed). Philadelphia, EE. UU: Saunders Elsevier, pp. 283-288.

Mauldin, G.N., Matus, R.E., Patnaik, A.K., Bond, B.R. y Mooney, S.C. (1988) "Efficacy and toxicity of doxorubicin and cyclophosphamide used in the treatment of selected malignant tumors in 23 cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(2), pp. 60-65. DOI: 10.1111/j.1939-1676.1988.tb02794.x

McMillan, S.K., Boria, P., Moore, G., Bonney, P., Knapp, D. (2011) 'Antitumor effects of deracoxib treatment in 26 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder,' *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(8), pp. 1084–1089. DOI: 10.2460/javma.239.8.1084

Megías, M., Molist, P. y Pombal, M. (2022) *Atlas de Histología Vegetal y Animal*. Disponible en: <https://mmegias.webs.uvigo.es/6-tecnicas/protocolos/p-tincion-h-e.php> [Consultado: 17-10-2023].

- Millanta, F., Andreani, G., Rocchigiani, G., Lorenzi, D. y Poli, A. (2016) "Correlation between cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression in canine and feline squamous cell carcinomas". *Journal of Comparative Pathology*, 154(4), pp. 297–303. DOI: 10.1016/j.jcpa.2016.02.005
- Millanta, F., Asproni, P., Canale, A., Citi, S. y Poli, A. (2014) "COX-2, mPGES-1 and EP2 receptor immunohistochemical expression in canine and feline malignant mammary tumours". *Veterinary and Comparative Oncology*, 14(3), pp. 270–280. DOI: 10.1111/vco.12096
- Mohammed, S.I., Khan, K.N.M., Sellers, R.S., Hayek, M.G., DeNicola, D.B., Wu, L., Bonney, P.L. y Knapp, D.W. (2004) "Expression of cyclooxygenase-1 and 2 in naturally-occurring canine cancer". *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(5), pp. 479–483. DOI: 10.1016/j.plefa.2003.10.002
- Moore, A.S. (2002) "Radiation therapy for the treatment of tumours in small companion animals". *Veterinary Journal*, 164(3), pp. 176–187. DOI: 10.1053/tvjl.2002.0728
- Munday, J.S., O'Connor, K.I. and Smits, B. (2011) "Development of multiple pigmented viral plaques and squamous cell carcinomas in a dog infected by a novel papillomavirus". *Veterinary Dermatology*, 22(1), pp. 104–110. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2010.00913.x
- Murphy, S. (2013) "Cutaneous squamous cell carcinoma in the cat ". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), pp. 401–407. DOI: 10.1177/1098612x13483238
- Musser, M., Viall, A.K., Philips, R.L., Hostetter, J.M. y Johanes, C.M. (2020) "Gene expression of prostaglandin EP4 receptor in three canine carcinomas". *BMC Veterinary Research*, 16(213). DOI: 10.1186/s12917-020-02431-2
- Ogilvie, G.K., Moore, A.S., Obradovich, J.E., Elmslie, R.E., Vail, D.M., Straw, R.C., Salmon, M.D., Klein, M.K., Atwater, S.W. y Ciekot, P.E. (1993) "Toxicoses and efficacy associated with administration of mitoxantrone to cats with malignant tumors". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(11), pp. 1839-1844. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8320152/> [Consultado: 2-11-2023]
- Overton, T.L., Allbaugh, R.A., Whitley, D., Ben-Shlomo, G., Griggs, A., Tofflemire, K.L. y Whitley, E.M. (2014) "A pulse-dose topical 1% 5-fluorouracil treatment regimen in a young dog with corneal squamous cell carcinoma". *Veterinary Ophthalmology*, 18(4), pp. 350–354. DOI: 10.1111/vop.12220
- Pentland, A.P., Schoggins, J.W., Scott, G.A., Khan, K.N. y Han, R. (1999) "Reduction of UV-induced skin tumors in hairless mice by selective COX-2 inhibition". *Carcinogenesis*, 20(10), pp. 1939–1944. DOI: 10.1093/carcin/20.10.1939
- Pugh, S. y Thomas, G.A. (1994) "Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E2". *Gut*, 35(5), pp. 675–678. DOI: 10.1136/gut.35.5.675

- Queiroga, F.L., Pires, I., Parente, M., Gregório, H. y Lopes, C.S. (2011) "COX-2 over-expression correlates with VEGF and tumour angiogenesis in canine mammary cancer". *Veterinary Journal*, 189(1), pp. 77–82. DOI: 10.1016/j.tvjl.2010.06.022
- Rabbani, S. y Zarghi, A. (2019) "Selective COX-2 inhibitors as anticancer agents: a patent review (2014-2018)". *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 29(6), pp. 407–427. DOI: 10.1080/13543776.2019.1623880
- Rassnick, K.M. y Njaa, B.L. (2007) "Cyclooxygenase-2 Immunoreactivity in Equine Ocular Squamous-Cell Carcinoma". *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 19(4), pp. 436–439. DOI: 10.1177/104063870701900419
- Roland, N.J., Caslin, A.W., Nash, J. y Stell, P.M. (1992) "Value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck". *Head & Neck*, 14(3), pp. 224–229. DOI: 10.1002/hed.2880140310
- Rundhaug, J.E., Pavone, A., Kim, E. y Fischer, S.M. (2007) "The effect of cyclooxygenase-2 overexpression on skin carcinogenesis is context dependent". *Molecular Carcinogenesis*, 46(12), pp. 981–992. DOI: 10.1002/mc.20340
- Saito, T., Tamura, D. y Asano, R. (2014) "Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors". *Oncology Reports*, 31(4), pp. 1637–1644. DOI: 10.3892/or.2014.3010
- Schmidt, B. et al. (2001) "Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(11), pp. 1783–1786. DOI: 10.2460/javma.2001.218.1783
- Silva-Hidalgo, G., Juárez-Barranco, F., López-Valenzuela, M., y Dávila-Paredes, M. (2015) "Carcinoma de células escamosas en caninos de Culiacán, Sinaloa, México: Estudio retrospectivo (2006-2014)". *Revista Científica*, 25(4), pp. 304-310. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/959/95941173005.pdf> [Consultado: 15-10-2023].
- Smith, W.L., DeWitt, D.L. y Garavito, R.M. (2000) "Cyclooxygenases: Structural, cellular, and molecular biology". *Annual Review of Biochemistry*, 69(1), pp. 145–182. DOI: 10.1146/annurev.biochem.69.1.145
- Som, P.M., Silvers, A.R., Catalano, P.J., Brandwein, M. y Khorsandi, A.S. (1997) "Adenosquamous carcinoma of the facial bones, skull base, and calvaria: CT and MR manifestations". *American Journal of Neuroradiology*, 18(1), pp. 173-175. Disponible: <https://www.ajnr.org/content/18/1/173> [Consultado: 5-8-2023]
- Sorenmo, K.U., Goldschmidt, M.H., Shofer, F.S., Goldkamp, C. y Ferracone, J. (2004) "Evaluation of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 expression and the effect of cyclooxygenase inhibitors in canine prostatic carcinoma" *Veterinary and Comparative Oncology*, 2(1), pp. 13–23. DOI: 10.1111/j.1476-5810.2004.00035x

- Spugnini, E.P. y Baldi, A. (2019) "Electrochemotherapy in veterinary oncology". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(5), pp. 967–979. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.04.006
- Spugnini, E.P., Baldi, F., Mellone, P., Feroce, F., D'Avino, A., Bonetto, F., Vincenzi, B., Citro, G. y Baldi, A. (2007) "Patterns of tumor response in canine and feline cancer patients treated with electrochemotherapy: preclinical data for the standardization of this treatment in pets and humans". *Journal of Translational Medicine*, 5(48). DOI: 10.1186/1479-5876-5-48
- Sung, Y.M., He, G. y Fischer, S.M. (2005) "Lack of Expression of the EP2 but not EP3 Receptor for Prostaglandin E2 Results in Suppression of Skin Tumor Development". *Cancer Research*, 65(20), pp. 9304–9311. DOI: 10.1158/0008-5472.can-05-1015
- Szweda, M., Rychlik, A., Babińska, I. y Pomianowski, A. (2020) "Cyclooxygenase-2 as a biomarker with diagnostic, therapeutic, prognostic, and predictive relevance in small animal oncology". *Journal of Veterinary Research*, 64(1), pp. 151–160. DOI: 10.2478/jvetres-2020-0018
- Tamura, D., Saito, T., Murata, K., Kawashima, M. y Ryuji, A. (2015) "Celecoxib exerts antitumor effects in canine mammary tumor cells via COX-2-independent mechanisms". *International Journal of Oncology*, 46(3), pp. 1393–1404. DOI: 10.3892/ijo.2015.2820
- Thamm, D.H., Ehrhart, E.J., Charles, J.B. y Elce, Y.A. (2008) "Cyclooxygenase-2 expression in equine tumors". *Veterinary Pathology*, 45(6), pp. 825–828. DOI: 10.1354/vp.45-6-825
- Thun, M.J. y Heath, C.W. (1995) "Aspirin use and reduced risk of gastrointestinal tract cancers in the American Cancer Society Prospective studies". *Preventive Medicine*, 24(2), pp. 116–118. DOI: 10.1006/pmed.1995.1021
- Tołoczko-Iwaniuk, N., Dziemiańczyk-Pakieła, D., Nowaszewska, B.K., Celińska-Janowicz, K. y Milyk, W. (2019) "Celecoxib in Cancer Therapy and Prevention – review". *Current Drug Targets*, 20(3), pp. 302–315. DOI: 10.2174/1389450119666180803121737
- Tozon, N., Pavlin D., Sersa, G., Dolinsek, T. y Cemazar, M. (2013) "Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16(4), pp. 291–299. DOI: 10.1177/1098612x13507071
- Tozon, N., Tratar, U.L., Znidar, K., Sersa, G., Teissie, J. y Cemazar, M. (2016) "Operating procedures of the electrochemotherapy for treatment of tumor in dogs and cats". *Journal of Visualized Experiments* (116). DOI:10.3791/54760
- Triki, M., Kallel, B., Feki, J., Mellouli, M., Charfi, S., Ayadi, L. y Boudawara, T. (2020) "Prognostic significance of E-cadherin and Cox 2 expression in Tunisian patients with colorectal mucinous adenocarcinoma". *Annals of Diagnostic Pathology*, 49 (151624) DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151624

- Vail D.M. y Withrow S.J. (2007) "Tumors of the skin and subcutaneous tissues". En: Withrow, S.J. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology (4ª ed). Philadelphia, EE. UU: Saunders Elsevier, pp. 375-401.
- Valdivia, G.R., Alonso-Diez, Á., Pérez-Alenza, D. y Peña, L. (2021) "From Conventional to Precision Therapy in Canine Mammary Cancer: A Comprehensive Review". *Frontiers in Veterinary Science*, 8. DOI: 10.3389/fvets.2021.623800
- Veterinary Society of Surgical Oncology (2019). Skin SCC-Canine. Disponible en: <https://vssso.org/skinscccanine> [Consultado: 20-10-23].
- Wang, D. y DuBois, R.N. (2006) "PROSTAGLANDINS AND CANCER". *Gut*, 55(1), pp. 115–122. DOI: 10.1136/gut.2004.047100
- Webb, J.L., Burns, R.E, Brown, H.M., LeRoy, B.E. y Kosarek, C.E (2009) "Squamous cell carcinoma". *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian*, 31(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19412903/> [Consultado: 27-7-2023].
- Wiles, V., Hohenhaus, A., Lamb, K., Zaidi, B., Camps-Palau, M. y Leibman, N. (2016) "Retrospective evaluation of toceranib phosphate (Palladia) in cats with oral squamous cell carcinoma". *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 19(2), pp. 185–193. DOI: 10.1177/1098612x15622237
- Wilhelm, S., Degorce-Rubiales, F., Godson, D. y Favrot, C. (2006) "Clinical, histological and immunohistochemical study of feline viral plaques and bowenoid in situ carcinomas". *Veterinary Dermatology*, 17(6), pp. 424–431. DOI: 10.1111/j.1365-3164.2006.00547.x
- Willcox, J.L., Marks, S.L, Ueda, Y. y Skorupski, K.A. (2019) "Clinical features and outcome of dermal squamous cell carcinoma in 193 dogs (1987-2017)". *Veterinary and Comparative Oncology*, 17(2), pp. 130–138. DOI: 10.1111/vco.12461
- Xie, W., Robertson, D. L. y Simmons, D.L. (1992) "Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs". *Drug Development Research*, 25(4), pp. 249–265. DOI: 10.1002/ddr.430250402
- Xu, L., Stevens, J., Hilton, M.B, Seaman, S., Conrads, T.P., Veenstra, T.D., Logsdon, D., Morris, H., Swing, D.A., Patel, N.L., Kalen, J., Haines, D.C., Zudaire, E. y St. Croix, D. (2014) "COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models". *Science Translational Medicine*, 6(242). DOI: 10.1126/scitranslmed.3008455
- Zmigrodzka, M., Rzepecka A., Krzyzowska, M., Witkowska-Pilaszewicz, O., Cywinska, A. y Winnicka A. (2018) "The cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 pathway and its role in the pathogenesis of human and dog hematological malignancies". *Journal of Physiology and pharmacology*, 69(5). DOI: 10.26402/jpp.2018.5.01