

CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CANINOS DE CULIACÁN, SINALOA, MÉXICO: ESTUDIO RETROSPECTIVO (2006-2014)

Squamous Cell Carcinoma in Dogs from Culiacan, Sinaloa, Mexico: Retrospective Review (2006-2014)

Gabriela Silva-Hidalgo¹⁺, Felipe Juárez-Barranco¹, Martín López-Valenzuela¹ y Margarita Dávila-Paredes¹

¹Laboratorio de Patología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Sinaloa. 1+ teléfono: 01 667 7155790, fax: 01 667 7181650. gabsilhid@uas.edu.mx

RESUMEN

El objetivo de esta investigación fue determinar la frecuencia y factores de riesgo asociados a carcinoma de células escamosas (CCE) en caninos. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo y se utilizaron casos pertenecientes al acervo del servicio de diagnóstico del laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa, de enero 2006 a diciembre 2014. Se seleccionaron 108 muestras citológicas obtenidas por Punción Aspirativa con Aguja Fina teñidas con Papanicolaou y 52 biopsias de piel de perros incluidas en parafina y teñidas con Hematoxilina-Eosina. Se recopiló información de las siguientes variables: edad, sexo, lugar anatómico de presentación, color de pelaje y raza. La frecuencia de CCE entre las neoplasias cutáneas fue del 20% y los factores de riesgo asociados fueron: color de pelaje blanco, prepucio como lugar de presentación, sexo macho, raza Bull Terrier y edad de 2-4 años. Con respecto a color de pelaje, lugar anatómico de presentación y raza detectada en este estudio, concuerda con lo hallado por otros autores. Sin embargo, en lo que respecta a la variable edad, se observó una presentación de CCE a edad más temprana.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas; Factores de riesgo; Caninos.

ABSTRACT

The aim of this study was to determine the frequency and risk factors associated with Squamous Cell Carcinoma (SCC) in dogs. A retrospective descriptive study was carried out at the Pathology Laboratory, Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry, Sinaloa Autonomous University. From January 2006 to December 2014, a total of 108 cytological samples obtained through Fine Needle Aspiration Biopsy and stained with Papanicolaou were selected. Fifty two additional samples from skin biopsies of dogs embedded in paraffin and stained with Hematoxylin-Eosin, were also selected. Information concerning the following variables was collected: age, gender, anatomical location of presentation, coat color and breed. The study showed that in Culiacan the frequency of SCC in dogs with cutaneous neoplasia was 20%. It was also found that the associated risk factors were as follows: white coat, prepucio as anatomical location, male gender, Bull terriers as for breed and two to four years old. This study agrees with results from other authors, who have also found similar results as for coat color, anatomical location and breed. However, with respect to the variable age, it was noticed that dogs were younger, compared to those previously reported with SCC.

Key words: Squamous cell carcinoma; Risk factors; dogs.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas o carcinoma epidermoide (CCE) es una neoplasia maligna, que se origina de la capa escamosa del epitelio. La piel, la cavidad oral, y las falanges son los sitios más comunes de presentación en perros (*Canis familiaris*) [2, 21]. Menos del 5% del total de las neoplasias cutáneas corresponden a CCE, y los sitios anatómicos más comúnmente afectados son los miembros torácicos, los miembros pélvicos, el escroto, el perineo, el plano nasal y otras áreas con menor cantidad de pelo [22]. El CCE representa aproximadamente el 25% de las neoplasias caninas de presentación oral y se puede originar prácticamente de cualquier superficie de ésta, incluyendo la gingiva, la lengua, las amígdalas, la faringe, los labios, y la mucosa oral [21]. En un estudio retrospectivo realizado para evaluar las lesiones linguales en perros, más de la mitad correspondió a trastornos neoplásicos, y el 17 % de estas neoplasias fue CCE [8] y en lo que corresponde a la localización en falanges del 38 al 50 % fue CCE, pudiendo estar implicadas más de una falange [2, 12]. Otros lugares anatómicos predispuestos a desarrollar CCE incluyen la conjuntiva, la córnea, los pasajes aéreos, la laringe, el pulmón, el esófago, la vejiga, la próstata, el pene, el cérvix, la vagina y los sacos anales [10, 18, 19, 21, 36]. La mayoría de los CCE son localmente invasivos y en ciertas áreas del cuerpo puede invadir el hueso y provocar osteólisis, y en procesos crónicos, puede haber incluso metástasis a linfonodos regionales o bien a tonsilas, pulmón y falanges, los mismos que son considerados como los lugares anatómicos con un mayor riesgo de metástasis [21].

El examen macroscópico muestra crecimientos papilares de diferente tamaño con aspecto de coliflor; puede ulcerarse y sangrar con facilidad [11]. Desde el punto de vista histológico se observa hiperqueratosis, paraqueratosis, pérdida de polaridad celular, marcadas uniones intercelulares, formación de perlas de queratina, así como pleomorfismo celular. Las figuras mitóticas atípicas pueden ser abundantes en los queratinocitos. La lesión más sobresaliente es la formación abundante de queratina, cuando progresa invade dermis y otros tejidos [11, 29].

Por lo que respecta al examen citológico se aprecian abundantes células epiteliales pleomórficas de cromatina finamente granular o muy condensada, así como nucléolos prominentes, el citoplasma se observa reforzado por la presencia de queratina. Estas características varían de acuerdo al grado de diferenciación de la neoplasia. Son también características citológicas del CCE las células fibroideas, en las que en ocasiones es posible ver los espirales de Heis Jaimer, así como la presencia de perlas de queratina y escamas en cantidad variable [3, 6].

Dentro de los principales factores de riesgo asociados a la presentación de CCE están la edad, siendo el rango de edad media de presentación entre 8 a 10 años [33], la exposición prolongada a luz ultravioleta (UV) [21] y el pelaje blanco para presentación cutánea, mientras que los perros de pelaje oscuro tienen más riesgo de desarrollo en las falanges [12]. No se ha observado una asociación en cuanto al sexo; sin embargo, el CCE lingual es más común en hembras, mientras que el de presentación tonsilar predomina en los machos [5, 20]. En

cuanto a las razas con mayor riesgo se incluyen Keeshond, Schnauzer estándar, Basset Hound, Collie, Boxer, Dálmata, Staffordshire Bull Terrier, Pit Bull Terrier Americano y Beagle [8].

La asociación entre el CCE y la luz UV implica la supresión del gen p53 [28, 35], que codifica una proteína (p53) que detiene el ciclo celular cuando el ADN se altera, dando tiempo a la célula para reparar el daño antes de continuar con la mitosis. Si el daño no puede ser reparado, la p53 inducirá apoptosis celular. La luz UV es un cancerígeno común que puede transformar el gen p53 causando mutaciones, por lo que se debe enfatizar en la importancia de la prevención solar en el caso de CCE [35]. El objetivo del presente estudio fue determinar la frecuencia de presentación y de factores de riesgo asociados a CCE en caninos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, se utilizaron casos pertenecientes al acervo del servicio de diagnóstico del laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Sinaloa, de enero 2006 a diciembre 2014. Se seleccionaron 108 muestras citológicas obtenidas por punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de lesiones en piel, teñidas con la técnica tricrómica de Papanicolaou [4] y 52 biopsias de piel de perro incluidas en parafina y teñidas con la técnica de rutina de hematoxilina y eosina (H-E) para su observación microscópica [14]. De los expedientes de los perros se recopiló información de las siguientes variables: edad, sexo, lugar anatómico de presentación, color de pelaje y raza. Esto permitió conocer mejor al grupo de población afectada. La información obtenida se analizó mediante el programa EpiDat versión 3.1 [25]. Se llevaron a cabo análisis estadísticos descriptivos de frecuencia y se determinó la razón de momios (odds ratio: OR) con un intervalo de confianza de 95% para establecer las inferencias. El nivel de significancia para la p se consideró en 0,05.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De 160 neoplasias de presentación cutánea, 32 correspondieron a CCE, que representan un 20% (13,38 – 26,62 IC95%), siendo la neoplasia cutánea más frecuente (TABLA I). La segunda más común en este estudio correspondió al hemangiosarcoma, proceso neoplásico que se desarrolla en áreas anatómicas con manto de pelo claro o bien no pigmentadas, principalmente en abdomen ventral. Al igual que el CCE los rayos UV están implicados en el desarrollo de este proceso neoplásico [31]. Las características macroscópicas y microscópicas observadas en las 32 muestras fueron consistentes con lo descrito por De Buen y Trigo (FIG. 1, 2 A, 2 B, 3 A, 3B) [6, 29] y los hallazgos microscópicos fueron compatibles con CCE bien diferenciado según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [32] donde se distinguen perlas de queratina, queratinocitos y células fibroideas (células en renacuajo). La frecuencia de CCE encontrada en esta investigación es alta comparada con otras investigaciones, en donde se observaron frecuencias menores al 5% [22].

En la TABLA II se muestran las frecuencias observadas y

TABLA I
**FRECUENCIA DE NEOPLASIAS CUTÁNEAS CANINAS DIAGNOSTICADAS DURANTE EL PERIODO 2006-2014
 EN CULIACÁN, SINALOA, MÉXICO**

Tipo de neoplasia	Número	Porcentaje
Carcinoma de células escamosas	32	20
Hemangiosarcoma	20	12,5
Lipoma	19	11,8
Linfoma	14	8,7
Hemangioma	12	7,5
Quiste epidermal	11	6,8
Melanoma	10	6,2
Liposarcoma	8	5
Mastocitoma	7	4,3
Plasmocitoma	6	3,7
Fibroma	5	3,1
Hemangiopericitoma	5	3,1
Fibrosarcoma	3	1,8
Pilomatricoma	3	1,8
Keratoacantoma	2	1,2
Tricoepitelioma	2	1,2
Adenoma de glándulas perianales	1	0,6



FIGURA. 1. ASPECTO MACROSCÓPICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CCE EN PREPUCIO Y REGIÓN ABDOMINAL
 Se observan placas ulcerativas deformantes, de bordes elevados que se desprenden y sangran fácilmente y lesiones nodulares proliferativas tipo coliflor en la región del prepucio.

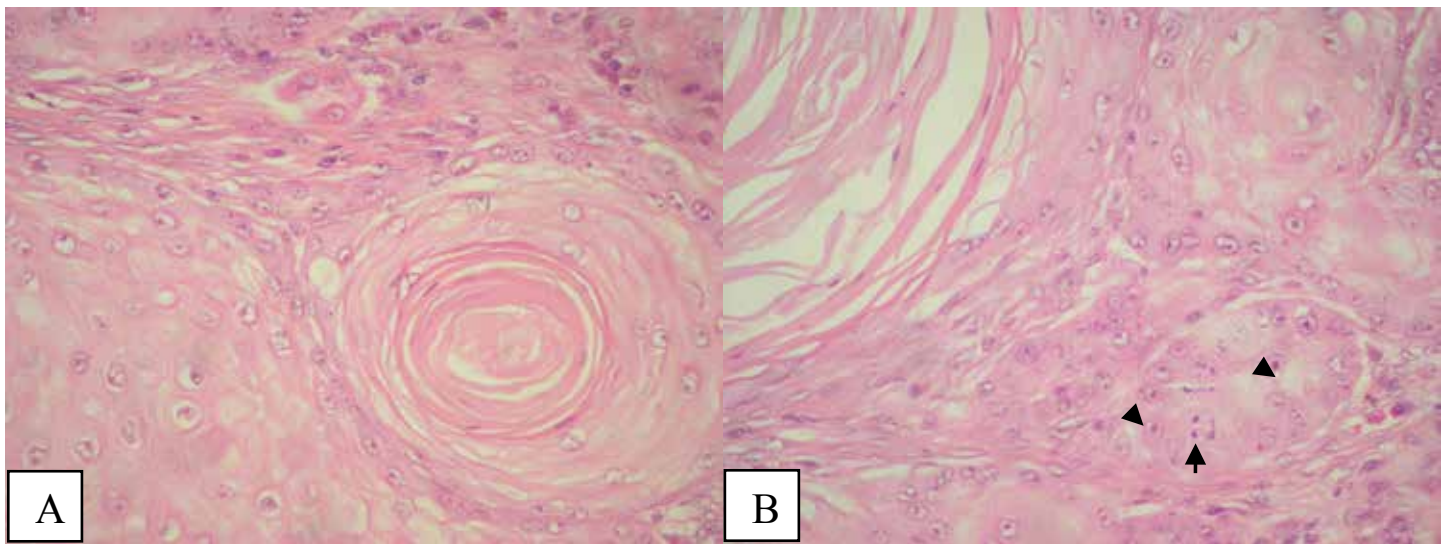


FIGURA. 2. A. Y 2. B. ASPECTO MICROSCÓPICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CCE

Cortes histológicos de CCE donde se puede observar en A una perla de queratina y en B grupos de células epiteliales neoplásicas de núcleos prominentes (punta de flecha) y algunas en mitosis atípicas (flecha). H-E 40x

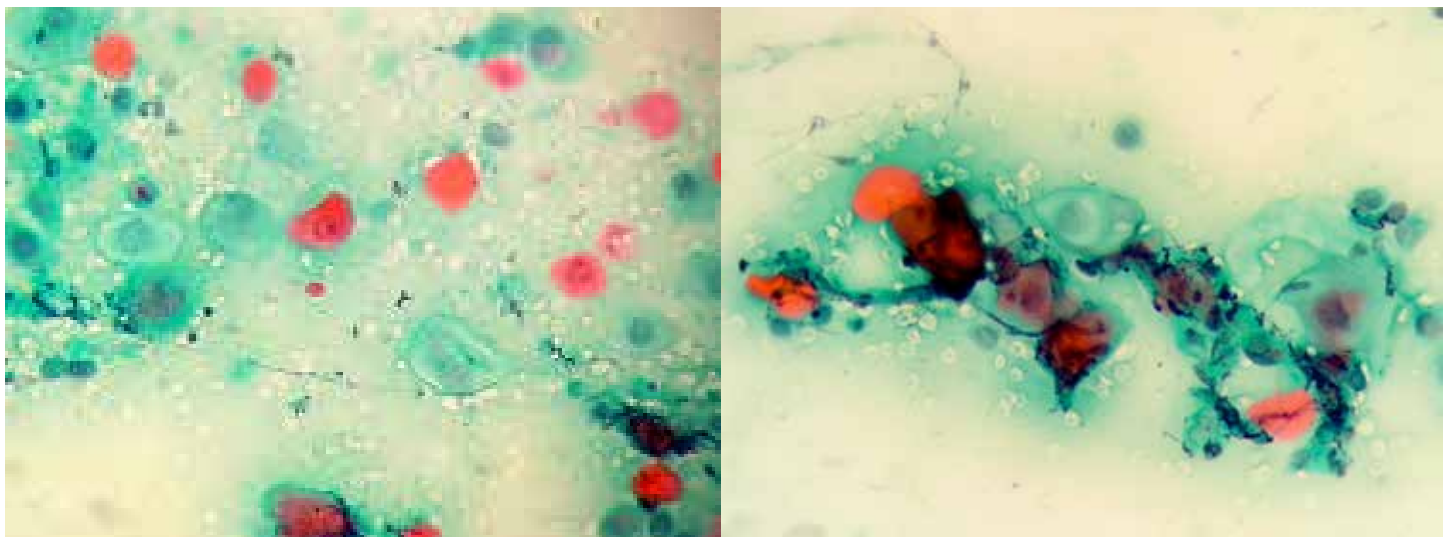


FIGURA. 3. A. Y 3. B. ASPECTO MICROSCÓPICO DE CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS CCE

Muestras citológicas de Punción Aspirativa con Aguja Fina (PAAF) dónde se observa en A abundantes queratinocitos y en B células malignas con marcado pleomorfismo celular, anisocitosis, anisocariosis, gránulos de queratina y entosis. Papanicolaou 40 x.

en la TABLA III los factores de riesgo significativos para este estudio. El mayor porcentaje de CCE con respecto al pelaje fue el color blanco (58%, OR=11,01). Este hallazgo concuerda con lo encontrado por otros autores que han observado que la falta de pigmentación está relacionada con el desarrollo de CCE en gatos (*Felis catus*) blancos cuantificando un riesgo relativo de 13.4 comparado con otros colores, manifestándose este mayor riesgo solo en aquellas áreas de gran radiación solar [9]. En lo referente al lugar anatómico, la zona del prepucio fue la de mayor frecuencia (33%, OR=7,85), hallazgo que coincide con otros autores que mencionan a esta zona anatómica frecuentemente afectada por este proceso neoplásico, en un estudio retrospectivo donde se

analizaron 709 tumores de piel, 36 de ellos correspondieron a CCE de presentación genital [24, 30].

La raza más afectada correspondió en este caso al Bull Terrier (26%, OR= 4,04), esta observación concuerda con otros autores, Poggiani y col. encontraron que, en muestras de biopsias de piel con CCE el 60% pertenecían a la raza Bull Terrier [26].

En lo que respecta a la variable edad, en este caso la frecuencia más alta de presentación de CCE se ubicó en el rango de los 2-4 años (34%, OR=6,18). Otras investigaciones han hallado que el rango de edad media de presentación oscila entre los 8 a 10 años [33, 34]. La presentación a edad más temprana puede explicarse debido a que los perros considerados en este

estudio radican en la ciudad de Culiacán, área geográfica con una radiación solar diaria promedio anual mayor a 5,8 kWh/m²-d promedio, radiación mayor que en otras regiones del país [15]. Se pudo constatar a través de comunicación personal con los dueños de los perros, que 18 de estos pacientes se sometieron a sobreexposición solar, ya que fueron mantenidos en azoteas sin espacios propios para guarecerse del sol, por lo que estuvieron bajo una exposición crónica a radiaciones UV; sin embargo, se desconocen las condiciones de albergue de los otros 14. Cabe mencionar que un agente etiológico asociado a CCE es la exposición crónica a radiaciones UV sobre todo las de origen solar de forma acumulativa a lo largo de la vida. La radiación solar UV consta de tres bandas con diferentes longitudes de onda: la UVC (200-280 nm), la UVB (280-315 nm) y la UVA (315-400 nm) que se modifican al atravesar la atmósfera terrestre, de forma que a la superficie solo llega el 5% de la UVB y el 95% de la UVA emitidas, mientras que no llega nada de la UVC [36]. Aunque la banda UVB constituye sólo el 5% de toda la energía solar terrestre, su poder carcinógeno es muy superior al de la UVA, siendo la radiación UVB la principal responsable del cáncer de piel fotoinducido. Aunque el mecanismo es complejo y no del todo conocido, se sabe que los rayos UVB producen un daño directo sobre el ADN celular, mientras que los UVA dañan al ADN de forma indirecta, al generar radicales libres de oxígeno. En cualquier caso, y aunque con distinta eficiencia mutágena, tanto la radiación UVA como UVB son claros carcinógenos, alterando los queratinocitos hasta el desarrollo del CCE [16]. Por lo que respecta al sexo, los machos fueron los más afectados y con lesiones neoplásicas en prepucio, lo que coincide con otros investigadores [36]. Otra de

las causas asociadas al desarrollo de procesos neoplásicos son las prostaglandinas. Se piensa que juegan un papel importante en el desarrollo de algunos tipos de cáncer [13]. La síntesis de prostaglandinas se origina del ácido araquidónico, proceso regulado por la enzima prostaglandina G/H sintasa también llamada ciclooxigenasa (COX) que presenta dos isoformas COX-1 y COX-2 [1]. La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios como interferón γ , factor de necrosis tumoral α , interleucina 1, factores de crecimiento en diversos tejidos afectados por procesos neoplásicos [7]. En los queratinocitos, los factores inflamatorios y mutagénicos como los rayos UV estimulan la expresión de la COX-2 [17]. Hay evidencia de que la sobreexpresión de COX-2 está en relación con la activación del receptor de crecimiento epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR). La actividad de COX-2 y de la PGE2 sintetizada por la misma, son reguladores positivos de la proliferación en células tumorales así como supresores de apoptosis promoviendo el desarrollo del tejido neoplásico [23]. A nivel sistémico, la radiación UV aumenta la liberación de prostaglandinas (PG) proinflamatorias, fundamentalmente PGE2, sintetizada por COX-2, que se activa directamente por la propia radiación UV. Esto ocasiona un aumento de producción de IL-4 e IL-10, que tienen efecto inmunosupresor sistémico [27]. Como consecuencia de esto, aumenta la susceptibilidad a infecciones (fundamentalmente intracelulares) y disminuye el reconocimiento de células tumorales, con lo que se facilita el desarrollo del tumor, en este caso CCE.

TABLA II
FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO OBSERVADOS EN CANINOS CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CULIACÁN, SINALOA, MÉXICO

Color/Pelaje	%	Lugar/anatómico	%	Sexo	%	Edad	%	Raza	%
Blanco-Blanco/café	58	Prepucio	33	Macho	81	0-2	3	Bull terrier	26
Café	16	Escroto	16	Hembra	19	2-4	34	Boxer	23
Amarillo	7	Plano Nasal	13			4-6	12	Criollo	19
Negro	7	Glándula mamaria	13			6-8	16	Otras	32
Gris	3	Falange	13			8-10	18		
Sal y pimienta	3	Párpado superior	3			10-12	13		
Golondrino	3	Ano	3			>12	4		
Rojo	3	Cuello	3						
		Abdomen/ventral	3						

TABLA III
FACTORES DE RIESGO PARA CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CANINOS DE CULIACÁN, SINALOA, MÉXICO

Variable	OR	IC _{95%}	Valor de <i>p</i>
Color (blanco)	11,01	4,53-26.74	0,000
Localización anatómica (prepucio)	7,85	2,70-22.84	0,000
Sexo	1,56	0,59-4,13	0,364
Edad (2-4 años)	6,18	2,33-16,37	0,000
Raza (Bull Terrier)	4,04	1,80-9,05	0,000

CONCLUSIONES

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALMEIDA, E. M. P.; PICHÉ, C.; SIROIS, J.; DORÉ, M. Expression of Cyclo-oxygenase-2 in Naturally Occurring Squamous Cell Carcinomas in Dogs. **J. Histochem. Cytochem.** 49(7): 867-875. 2001.
- [2] BELLUCO, S.; BRISEBARD, E.; WATRELOT, D.; PILLET, E.; MARCHAL, T.; PONCE, F. Digital Squamous Cell Carcinoma in Dogs: Epidemiological, Histological, and Immunohistochemical Study. **Vet. Pathol.** 50(6): 1078-1082. 2013.
- [3] BIBBO, M. Squamous Cell Carcinoma. In: **Comprehensive Cytopathology**. 2nd Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Pp 540-541. 1997.
- [4] BIBBO, M. Staining techniques bases on the Papanicolaou method. In: **Comprehensive Cytopathology**. 2nd Ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. Pp 892-898. 1997.
- [5] BROOKS, M.B.; MATUS, R.E.; LEIFER, C.E.; ALFIERI, A.A.; PATNAIK, A.K. Chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy in the treatment of tonsillar squamous CCELL carcinoma in the dog. **J. Vet. Intern. Med.** 2:206-211. 1988.
- [6] DE BUEN, N. Carcinoma epidermoide. En: **Citología Diagnóstica Veterinaria**. 1a Ed. El Manual Moderno, México, D.F. 48 pp. 2001.
- [7] DE NARDI, A.B.; DALECK, C.R.; SOUZA, C.H.M.; AMORIM, R.L.; RODASKI, S.; CALDERON, C.; TORRES, R. Cyclo- oxygenase-2 Expression in Mammary Tumors in Dogs and Its Correlation to Histologic and Biologic Behavior. **Vet. Comp. Oncol.** 3 (1): 56-57. 2005.
- [8] DENNIS, M.M.; EHRHART, N.; DUNCAN, C.G.; BARNES, A.B.; EHRHART, E.J. Frequency of and risk factors associated with lingual lesions in dogs: 1,196 cases (1995–2004). **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 228(10):1533-1537. 2006.
- [9] DORN, C.R.; TAYLOR, D.O.; SCHNEIDER, R. Sunlight exposure and risk of developing cutaneous and oral squamous cell carcinomas in white cats. **J. Natl. Cancer Inst.** 46(5):1073-1078. 1971.
- [10] ESPLIN, D.G.; WILSON, R.S.; HULLINGER, G.A. Squamous cell carcinoma of the anal sac in five dogs. **Vet. Pathol.** 40:332-334. 2003.
- [11] GINN, P.E.; MANSELL, J.E.K.L.; RAKICH, P.M. Skin and appendages. In: **Palmer's Pathology of Domestic Animals**. 5th Ed. Edited by Maxie MG. Philadelphia, PA: Elsevier. Pp 748-751. 2007.
- [12] HENRY, C.J.; BREWER, W.G.; WHITLEY, E.M.; TYLER, J.W.; OGILVIE, G.K.; NORRIS, A.; FOX, L.E.; MORRISON, W.B.; HAMMER, A.; VAIL, D.M.; BERG, J.; Canine digital tumors: a veterinary cooperative oncology group retrospective study of 64 dogs. **J. Vet. Intern. Med.** 19(5):720-724. 2005.
- [13] HOWE, D.L. Inflammation and Breast Cancer. Cyclo-oxygenase/Prostaglandin Signaling and Breast Cancer. **Breast Cancer Res.** 9(4): 210- 219. 2007.
- [14] HPROPHET, E.B.; MILLS, B.; ARRINGTON, J.B.; SOBIN, L. Hematoxilina y Eosina. En: **Métodos histotecnológicos**. Washington DC: Ed. Registro de patología de los Estados Unidos de América. Pp 53-58. 1993.
- [15] INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ELÉCTRICAS. Comisión Nacional para el uso eficiente de la energía. Energía Solar. Irradiación solar en México. 2014. En línea: <http://genc.iee.or.mx/genc/siger/frames.asp?mcontador=21336&url=mapas1%2Ehtm>. 16.10.14.
- [16] ISMAIL, F.; IKRAM, M.; PURDIE, K.; HARWOOD, C.; LEIGH, I.; STOREY, A. Cutaneous squamous CCELL carcinoma (SCC) and the DNA damage response: pATM expression patterns in pre-malignant and malignant keratinocyte skin lesions. **PLoS One.** 6(7):e21271. 2011.
- [17] KIM, J.Y.; SHIN, J.Y.; KIM, M.R.; HANN, S.K.; OH, S.H. siRNA-mediated knock-down of COX-2 in melanocytes suppresses melanogenesis. **Exp. Dermatol.** 21: 420-425. 2012.
- [18] LASCELLES, B.D.X.; PARRY, A.T.; STIDWORTHY, M.F.; DOBSON, J.M.; WHITE, R.A.S. Squamous cell carcinoma of the nasal planum in 17 dogs. **Vet. Rec.** 147:473–476. 2000.
- [19] LEIB, M.S.; SAUNDERS, G.K.; DALLMAN, M.J.; CARRIG, C.B.; Squamous CCELL carcinoma of the prostate gland in a dog. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 22:509-514. 1986.
- [20] MACMILLAN, R.; WITHROW, S.J.; GILLETTE, EL. Surgery and regional irradiation for treatment of canine tonsillar squamous cell carcinoma: Tumors of the skin and soft tissues. Retrospective review of eight cases. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 18:311-314. 1982.
- [21] MEUTEN, D. J. Tumors of the skin and soft tissues. In: **Tumors in Domestic Animals**. 4th Ed. Ames: Blackwell Publishing. Pp 45-118. 2002.
- [22] MILLER, M.A.; NELSON, S.L; TURK, J.R.; PACCE, L.W.; BROWN, T.P.; SHAW, D.P.; FISCHER, J.R.; GOSSER, H.S. Cutaneous neoplasia in 340 cats. **Vet. Pathol.** 28(5):389-395. 1991.
- [23] ORTONNE, J.P. Anti-Inflammatory vs. Inflammatory Treatments for Actinic Keratosis. **J. Cosmet. Dermatol.** 2(3): 135-140. 2003.
- [24] PATNAIK, A.K.; MATTHIESEN, D.T.; ZARVIE, D.A. Two cases of canine penile neoplasm: Squamous cell carcinoma and mesenchymal chondrosarcoma. **J. Am. Anim. Hosp. Assoc.** 24:403–406. 1987.

- [25] PÉREZ, S.; ISOLINA, M.; VIDAL, H.; XURXO; BARBEITO, N.; SILVA, G.; FARIÑAS, L.C.; VÁZQUEZ, H.; BACALLAO, E.; MÚJICA, J.; OSCAR J. El programa epidat: usos y perspectivas. **Rev. Panam. Salud Publ.** 27(1): 80-82. 2010
- [26] POGGIANI, S.D.S.C.; HATAYDE, M.R.; LAUFER-AMORIM, R.; WERNER, J. Expression of Cyclooxygenase-2 and Ki-67 in Actinic Keratosis and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Dogs. **Open J. Vet. Med.** 2: 41-47. 2012.
- [27] SHREEDHAR, V.; GIESE, T.; SUNG, V. W.; ULLRICH, S. E. A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. **J. Immunol.** 160 (31):3783-3789. 1998.
- [28] TEIFKE, J.P.; LOHR, C.V. Immunohistochemical detection of p53 overexpression in paraffin wax-embedded squamous cell carcinomas of cattle, horses, cats and dogs. **J. Comp. Pathol.** 114:205-210. 1996.
- [29] TRIGO, T. Carcinoma de células escamosas. En: **Patología Sistémica Veterinaria.** 5ta Ed. McGraw Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. 301 pp. 2011.
- [30] WAKUI, S.; FURUSATO, M.; NOMURA, Y.; IIMORI, M.; KANO, Y.; AIZAWA, S.; USHIGOME, S. Testicular epidermoid cyst and penile squamous cell carcinoma in a dog. **Vet. Pathol.** 29(6):543-545. 1992.
- [31] WARD, H.; FOX, L.E.; CALDERWOOD-MAYS, M.B.; HAMMER, A.S.; COUTO, C.G. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. **J. Vet. Intern. Med.** 8 (5): 345-348. 1994.
- [32] WEISS, E.; FRESE, K. Tumours of the skin. **Bull. World Health Org.** 50:79-100. 1974.
- [33] WITHROW, S.J.; VAIL, D.M. The Epidemiology and Incidence of Cancer. In: **Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology.** 4th Ed. Philadelphia: WB Saunders. Pp 68-76. 2006.
- [34] WOBESER, B.K.; KIDNEY, B.A.; POWERS, B.E.; WITHROW, S.J.; MAYER, M.N.; SPINATO, M.T.; ALLEN, A.L. Diagnoses and clinical outcomes associated with surgically amputated canine digits submitted to multiple veterinary diagnostic laboratories. **Vet. Pathol.** 44: 355-361. 2007.
- [35] WYPIJ, J.M. A naturally occurring feline model of head and neck squamous cell carcinoma. **Patholog. Res. Int.** 2013:1-7. 2013.
- [36] YAGHOUBI, Y.M.; SHAFIEE, R.; BAHRAMI, A.M.; POURZAER, M.; POURZAER, M.; PEDRAM, B.; JAVANBAKHT, J.; MOKARIZADEH, A.; KHADIVAR, F. Cyto-histopathological and outcome features of the prepuce squamous cell carcinoma of a mixed breed dog. **Diag. Pathol.** 9:110-116. 2014.