

# TUMORES CUTANEOS: CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS EN EL GATO EPIDEMIOLOGIA, CRITERIOS DE DIAGNOSTICO Y ENFOQUE TERAPEUTICO

Estefanía Flores P., Gino Cattaneo U.  
Departamento de Ciencias Clínicas  
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias  
Universidad de Chile  
Santa Rosa 5, La Pintana. Casilla 2, correo 15, La Granja  
Santiago - Chile

## Temario

- \* Antecedentes Epidemiológicos
- \* Antecedentes Generales
  - Características Biológicas
  - Signos Clínicos
  - Formas de Presentación
- \* Criterios de Diagnóstico
  - Diagnóstico Diferencial
  - Proceso Diagnóstico
  - Evaluación del Paciente
  - Extensión Orgánica del Proceso
  - Otros Criterios para Decisión
- \* Enfoque Terapéutico
  - \* Tratamiento Quirúrgico
    - Aspectos de tipo Local
    - Aspectos de tipo General
  - \* Técnicas Quirúrgicas
    - Cirugía Curativa Definitiva
- \* Quimioterapia
- \* Discusión

La piel es una membrana biestratificada, resistente y flexible, que cubre todo el cuerpo y que a nivel de los orificios naturales se continúa con las mucosas. Actúa como primera barrera protectora ante cualquier injuria. Epidermis y dermis están separadas entre sí por una membrana basal y por el subcutáneo de los tejidos más profundos. Las neoplasias de la piel y el subcutáneo se pueden desarrollar a partir de los elementos celulares que constituyen la epidermis, la dermis o la hipodermis. El cambio celular

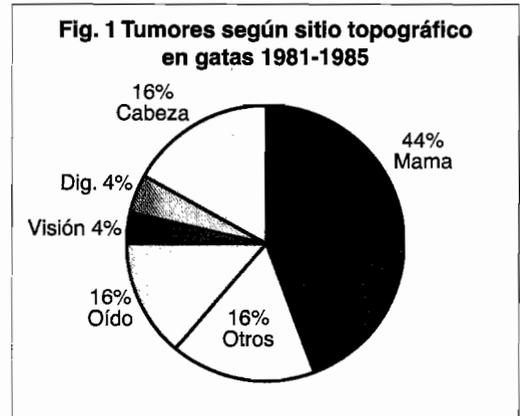
puede afectar a elementos tanto epiteliales como glándulas anexas, pelos y componentes mesenquimáticos de los estratos más profundos de la piel. El estrato epitelial por su ubicación superficial es especialmente susceptible a la acción de factores irritativos, reconocidos como agentes físicos y químicos de cambio celular, radiaciones ionizantes y virus. La disminución global significativa en la capa de ozono total, cuya mayor expresión se manifiesta en el Hemisferio Sur, tiene como consecuencia un in-

cremento en exposición a la radiación UV-B, con efectos dermatológicos que van de quemaduras provocadas por la luz solar y exacerbación de la fotosensibilización a desórdenes conducentes a neoplasias cutáneas en humanos. Es importante dirigir la atención a la presentación del Carcinoma de Células Escamosas (CCE), en particular en el gato, el más afectado de los animales de compañía tradicionales: por el incremento en riesgo que para ellos implica la proximidad del período de máximo adelgazamiento de la capa de ozono.

## ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Pese a constituir la piel un órgano común y similar en todos los animales domésticos (con algunas diferencias entre especies y razas), los tipos de tumores, su incidencia y características son diferentes para cada una de las especies de interés. Es difícil cuantificar las diferentes neoplasias que sufren los gatos, debido a que no existen cifras poblacionales de referencia y a que la población que recibe atención médica es una fracción desconocida del total. La frecuencia de observación de todo tipo de tumores en gatos, comunicada en la literatura, ha variado según el origen de la población de referencia: total de un registro, de consultas atendidas en alguna institución universitaria o de necropsias. Según los perfiles tumorales entregados por el VM DP (Veterinary Medical Data Program) para sitio anatómico, en los gatos las neoplasias de piel correspondían al 2º lugar (10%), después de las hemolinfáticas (48%), y para tipo tisular las epiteliales (30%), después de las hemolinfáticas (55%). Para perro señalaba como los más frecuentes la ubicación anatómica en piel (25%) y el tejido epitelial (48%). El National Animal Health Registry de Norteamérica registró entre 1966 y 1970 en 49 tumores de piel en gatos, un 12,2% de carcinoma de células escamosas como malignidad de origen epitelial (y un 5,6% de 908 tumores de piel en perro). En la Serie de tumores del VMTH (Veterinary Medical Teaching Hospital) de la Universidad de California, Davis, de 68 tumores de piel en gatos, registrados entre 1968 y 1975, el

36,8% correspondió a Carcinoma de células escamosas (En perros, de 453 tumores de piel, el 11,8% fueron CCE). Vail y Withrow (1996) asignan una frecuencia relativa de los tumores de piel en relación al total de tumores del 33% para perro y 25% para gatos, y el predominio de los procesos malignos en gatos.



En un análisis retrospectivo de una Serie de Tumores del Servicio de Cirugía de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile durante el período 1981 -1985, (atenciones quirúrgicas de 1462 felinos), en los casos de tumores en gatos predominan las hembras (62,5%) con relación a los machos (37,5%), siendo la edad mediana de presentación de tumores de 8 años para ambos sexos, con una proporción de tumores que aumenta con la edad, 8% en jóvenes, 29% en adultos y 63% en viejos. En ubicación topográfica para ambos sexos, la neoplasia más frecuente después de la de mama, fue piel de cabeza, (16%) oído (15,9%), digestivo y ojo (12,5% cada uno). Un problema común a las cifras estadísticas internacionales es que incluyen tumores cutáneo y epitelial en las ubicaciones topográficas de oído, de ojo o visión y en digestivo (CCE del pabellón auricular de párpados, y de labios). En todo caso es evidente que el CCE es una entidad de alta prevalencia en el felino.

## ANTECEDENTES GENERALES

La epidermis como capa externa goza de una máxima exposición a la observación; recibe cuidados, manejos y manipulación en pelo y anexos en variados grados en las

partes corporales accesibles. Es además objeto de las expresiones de afecto en la relación de propietarios con sus animales. Por estas características sería esperable que las alteraciones de ella fueran detectadas fácil y precozmente. Siendo crecimientos externos, se podría suponer que su terapia sería una cirugía de superficie fácil, de cuidado postoperatorio simple, cicatrización recuperación optima. No obstante la lógica secuencia enunciada se confronta con una realidad médica diferente, en la que los tumores de piel, y en particular los de epidermis, constituyen problemas de manejo quirúrgico complejo, llegando incluso a ser causal de eutanasia. Esta problemática se debe a un retardo diagnóstico, asociado a ubicación en zonas anatómicas que impiden la generación de márgenes quirúrgicos amplios y a un comportamiento biológico impredecible, no bien comprendido hasta el momento y carente de variables histológicas o clínicas con un realista valor predictivo.

### CARACTERISTICAS BIOLOGICAS

Siendo la piel la primera barrera de protección al entorno, su función expone a los efectos de compuestos de conocido efecto inductor y promotor del cambio celular. El desarrollo del carcinoma de células escamosas es un modelo natural del proceso evolutivo que sufren las lesiones precancerosas, desde la reacción eritematosa a la radiación solar que despues de episodios repetitivos pasa a la cronicidad como queratitis actínica, luego progresa a carcinoma de células escamosas.

Los procesos de carcinogénesis química, estudiados en animales experimentales, mediante la aplicación de un agente irritante que constituye el iniciador de la transformación celular, establecen los primeros cambios, exentos de manifestaciones clínicas e histológicas. La secuencia de exposición del epitelio a otros agentes promotores, llevará a la aparición de signos a través de un complejo evento de varias etapas. El CCE cutáneo es localmente invasivo lento para metastizar. El potencial metastásico es mayor cuando hay compromiso de estructuras óseas.

Los factores que determinan la aparición de las neoplasias no están bien definidos, pero el CCE en los gatos, tiene características tanto por especie como derivadas de su particular malignidad, que proveen un modelo de presentación natural para el estudio de los más agresivos cánceres de piel en la especie humana

### SIGNOS CLINICOS

El propietario informado y preocupado debe ser el responsable de la pesquisa precoz.

La piel mas afectada es la de las áreas despigmentadas y la zona anatómica la de cabeza, en particular orejas, nariz párpados y labios. Con frecuencia compromete ambos pabellones auriculares o es casi simétrico en la piel de los párpados.

**CUADRO 1**

**SEÑALES DE ALARMAS EN CANCER**

**A** delgazamiento por causas inexplicables

**L** esiones de piel y mucosas que no cicatrizan

**A** nomalías en hemograma y química sanguínea

**R** eurrencia de síntomas como tos, vómito, diarrea

**M** odificaciones de forma y tamaño de estructuras

**A** normalidades hormonales (estrógeno en macho)

**S** angramiento persistente (nariz, genital, bucal)

*¡Si su regalón presenta alguna, consulte su Veterinario!*

La neoplasia simple, en particular en etapas tempranas y de curso moderado, es una lesión superficial, con eritema, inflamada, pruriginosa y con costras; con una historia de aparición y resolución temporal y tratamientos tópicos sin resultado. Puede ser detectada fácilmente a la inspección.

Recurriendo a las señales de «alarma de cáncer» (CUADRO 1), La clásica en tumores de piel, es «Lesiones de piel y mucosas

que no cicatrizan» (Fig. 1), también corresponde a «Modificaciones de forma y tamaño de estructuras» y a «Sangramiento persistente» en la presentación en forma de costras que se desprenden al mínimo roce (Fig. 2).

## FORMAS DE PRESENTACION

1.- Lesión de consistencia firme o dura, expresión clínica de fibrosis. Con frecuencia como una úlcera cubierta por tejido de aspecto granular, friable, con variados grados de necrosis.

2.- La lesión clásica es destructiva mas que proliferativa, infiltrando los tejidos sin evidenciar márgenes nítidos.



Fig. 1 «Lesiones de piel que no cicatrizan»



Fig. 2 Costras persistentes en nariz.

## CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Los propietarios deberían reconocer con facilidad las anomalías de la piel, dando un diagnóstico precoz, pero a menudo se parecen a lesiones inflamatorias, el diagnóstico se basa en exámen, historia, citología e histología. La presunción de malignidad o benignidad puede nacer del exámen físico; los benignos crecen lento, bien circunscritos, incitan mínima respuesta inflamatoria curso prolongado de semanas a años, lo maligno es rápido, ulcerado, fijo a piel y fascias, infiltrado, poco delimitados, inducen gran inflamación a los tejidos vecinos, invaden linfáticos y producen linfoadenopatía regionales.

### 1. -DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1 - Herida superficial infectada. Si no responde a tratamiento tópico en un plazo prudente, persiste y se extiende en el tiempo, indica lesión maligna.

2 - Absceso que ha drenado en forma espontánea; con tejido granular, que si no se repara con la terapia local antiséptica indica lesión maligna.

3 - Osteomielitis, si el CCE afecta dedos, puede dar la impresión de fístula producto de una infección por trauma.

4 -Complejo granuloma eosinofílico, entre los patrones de reacción cutánea inmunomediada la presentación en placa en piel de abdomen o medial a las extremidades, pero más aún la úlcera roedora, en la unión mucocutánea bucal, es similar a las lesiones del CCE. La citología no siempre muestra eosinófilos, siendo el diagnóstico diferencial, mediante estudio histológico de las lesiones. Las alternativas terapéuticas son básicamente corticoides, oral diario, prednisona o prednisolona, ( $\approx$ )4 mg/Kg. en esquemas descendente; o Acetato de metilprednisolona, 4 mg/Kg, S.C.; inyección que requiere ser repetida hasta la desaparición de las lesiones, siguiendo el esquema de tratamiento descendente en dosis mediante prolongación del lapso entre inyecciones. La terapia antimicrobiana puede

hacer remitir las lesiones, cuando hay un componente bacteriano involucrado.

## 2.- PROCESO DIAGNOSTICO

### A.- Evaluación del Estado General del Paciente

Es determinado al momento de la primera evaluación clínica, registrado y reevaluado en los controles sucesivos como una más objetiva medida de la mejoría en su calidad de vida. Se buscan los problemas orgánicos funcionales y metabólicos significativos, que determinen la contraindicación de alguna modalidad terapéutica. La edad no constituye contraindicación a ninguna terapia,

- Exámen físico general detallado.
- Siendo patologías propias de la edad senil, la estadificación diagnóstica incluye urinalisis, hemograma completo, perfil bioquímico.
- Performance Status (P.S.). Clasificación funcional del paciente, basada en su capacidad de desempeñar actividades diarias de fácil comprobación. La categoría así determinada, completa la información dada por los resultados de los exámenes físico y de laboratorio.

### Extensión Orgánica del Proceso

#### CLASIFICACION ANATOMICA DE LA EXTENSION TUMORAL (TNM) (TABLA 1)

TABLA 1. CLASIFICACION TNM de NEOPLASIAS DE ORIGEN EPIDERMICO Y DERMICO

<b>T</b> Tumor Primario	<b>N</b> Nódulos Linfáticos Regionales	<b>M</b> Metástasis
Diámetro Máximo	Histología (-) (+)	
<b>T</b> Is Carcinoma in situ. <b>Preinvasivo</b>		
<b>T<sub>0</sub></b> Sin evidencia de T <sub>1</sub>	<b>N<sub>0</sub></b> Sin compromiso nodular.	
<b>T<sub>1</sub></b> < 2 cm diámetro Superficial (exofítico)	<b>N<sub>1</sub></b> Ipsilateral móvil <b>N<sub>1a</sub></b> sin compromiso (-) <b>N<sub>1b</sub></b> con compromiso (+)	<b>M<sub>0</sub></b> : NO
<b>T<sub>2</sub></b> 2-5 cm, O con invasión mínima, independiente del diámetro.	<b>N<sub>2</sub></b> Contra o bilateral móvil <b>N<sub>2a</sub></b> sin compromiso (-) <b>N<sub>2b</sub></b> con compromiso (+)	<b>M<sub>1</sub></b> : SI (especificar el sitio)
<b>T<sub>3</sub></b> > 5 cm O con invasión subcutánea independiente del diámetro.	<b>N<sub>3</sub></b> Linfonodos fijos	
<b>T<sub>4</sub></b> Irrodea fascia, músculo, hueso, cartilago.		

\*Cuando son tumores múltiples, el que tenga un T mayor se identifica como principal, los secundarios se indican entre paréntesis.

## TUMOR PRIMARIO (T)

Define el tamaño del tumor primario, para determinar los márgenes quirúrgicos posibles. El criterio para categorizar el tumor primario está basado además en la extensión en profundidad, determinando fijación, que denota infiltración y mayor riesgo de invasión. Existen los casos multicéntricos. En los carcinomas de pabellón auricular que comienzan en los bordes y extremos es posible determinar la línea de incisión con amplios márgenes libres de tumor. En párpados es usual la fijación precoz a subcutáneo y a las salientes óseas más próximas. Los tumores de nariz tienen pésimo pronóstico si sobrepasan los bordes del plano nasal, y menor esperanza de vida si se extienden hasta el labio. La ulceración es signo de mal pronóstico. La ubicación y tamaño de las lesiones tiene cierta significación pronóstica; se ha observado que tamaños de menos de 1 cm de diámetro significan mejor calidad de vida y un intervalo mayor libre de tumor.

## NÓDULOS LINFÁTICOS (N)

### \* Los nódulos periféricos.

- Examen físico: Se evalúan tamaño, forma, textura y movilidad. Se especifica si es del mismo lado o contralateral. Características de compromiso neoplásico son el aumento de volumen, irregularidad, consistencia y fijación. Los estudios citológicos pueden distinguir si un aumento de volumen es reactivo o neoplásico. En los CCE no es precoz la metástasis linfática e incluso no ocurre.

\* **Nódulos linfáticos internos:** con técnicas de imagen; radiografía.

-La indicación clásica de estadificación recomienda estudios radiográficos de tórax, para la ubicación topográfica de metástasis en las neoplasias que es mas frecuente.

## METÁSTASIS (M).

Las metástasis de CCE en gato no son frecuentes. Los pulmones son el lugar donde se han comunicado, también en riñones, hueso y cerebro. El desarrollo de metástasis es tardío, y su detección es problemática, en especial en forma precoz porque el tamaño al cual son detectables está bajo el nivel de sensibilidad de los métodos

exploratorios disponibles. Las metástasis puede tener una variada distribución presentando diversos síntomas, por lo que sistematizarlas es difícil. Lo importante es la presencia (**M<sub>1</sub>**), señalando el sitio, o ausencia (**M<sub>0</sub>**) de Metástasis; la evidencia microscópica de una metástasis de sospecha clínica, comprobada en histopatología (**M+**) y la ausencia de evaluación microscópica de metástasis (**Mx**)

- **Examen Físico:** Generalmente no hay síntomas generales. Se debe poner especial atención en todo signo persistente o inexplicable y en síntomas neurológicos.

- **Radiografía:** Lateral derecha e izquierda y ventro-dorsal (en posición lateral el contraste disminuye en el pulmón comprimido, el de abajo). Se detectan lesiones de mínimo 0,5 cm. de diámetro; más pequeño sólo si son múltiples. La efusión pleural o infiltración pulmonar pueden indicar metástasis, toda presencia de efusión pleural debe ser muestreada y analizada.

- **Exámen Físico:** Generalmente no hay síntomas generales. Se debe poner especial atención en todo signo persistente o inexplicable como disnea, tos, vómito, letargia, emaciación, síntomas neurológicos. La palpación abdominal externa es un método semiológico de valor en la gata, por la factibilidad de discriminación al tacto entre órganos, debido a su anatomía en relación a ubicación, tamaño y consistencia.

#### **D.- Otros Criterios para Decisión.**

La secuencia de procedimientos, exámenes preoperatorios, cirugía, exámenes postoperatorios, inmunoprocedimientos, quimioterapia y tiempos para realizarlos es una decisión de criterio individual. ¿Se hará la estadificación completa primero? ¿En los casos en que es un nódulo pequeño, in situ, se esperará al diagnóstico histopatológico para continuar con la exploración radiográfica de tórax en caso de resultar CCE? En la práctica se ha observado un 15% de metástasis pulmonares.

## **ENFOQUE TERAPEUTICO**

### **TRATAMIENTO QUIRURGICO**

La cirugía es la terapia de elección, excepto en aquellos casos en que el compromiso de piel y tejido subyacente no permite extraer el segmento neoplásico. La exéresis debe considerar varios aspectos en su desarrollo y planificación.

### **ASPECTOS DE TIPO LOCAL**

La recomendación es: Minimizar la manipulación en etapas de preparación, diagnóstico y extracción. La recomendación de realizar ligaduras venosas antes de disecar y extraer las neoplasias no es practicable en todos los casos de CCE, por la imposibilidad de «aislar» arterias nutricias. El electrobisturí es el instrumento apropiado para hemostasis y obliteración de vasos.

Anestesia local: contraindicada, favorece invasión loco-regional y deforma las células para biopsia.

### **ASPECTOS DE TIPO GENERAL**

Instrumental Quirúrgico: El bisturí es el indicado para la calidad de la biopsia. La electrocirugía permite una buena hemostásis y dejar bordes limpios, pero daña las muestras histológicas, por lo que primero se extrae con bisturí el tumor y luego se folgura o coagula los vasos. La fulguración es útil para tratar superficies tumorales y limitar la diseminación tumoral. La criocirugía destruye, limitando las hemorragias, pero produce daño vascular y necrosis retardada por frío, con fuerte olor y cicatrización tardía en lesiones extensas.

### **CIRUGIA CURATIVA DEFINITIVA**

1.- EXCERESIS NEOPLASICA: Principios básicos.

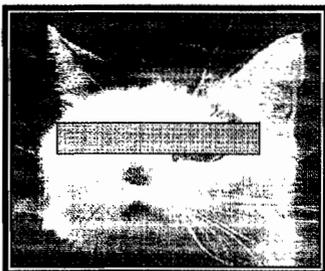
A.- DIÉRESIS Y EXPOSICIÓN: La incisión debe ser amplia para lograr márgenes libres de tumor, adecuados a la reconstrucción. Incluir cualquier cicatriz o trayecto se considera contaminada con células neoplásicas.

**B.- MÁRGENES QUIRURGICOS:** El éxito del tratamiento depende en la cirugía, de la extracción del tumor con un segmento de tejido sano libre de células tumorales alrededor de todas sus dimensiones superficial y profundo. El tejido normal está infiltrado con células tumorales. El mecanismo por el cual las células malignas penetran las membranas basales e infiltran tejidos vecinos sanos es desconocido, pero este fenómeno de gran importancia quirúrgica, depende de la biología del tumor, su tipo histológico y gradación histológica. Algunas neoplasias tienden a crecer sin invadir, empujando el tejido vecino. Otras son infiltrativas, envían células solas o en grupos a través del estroma vecino, venas linfáticas y vainas nerviosas. El cáncer epitelial generalmente estimula reacción fibrosa de los tejidos que invade, desmoplásica, manifestada clínicamente por dureza y rigidez del tejido. Esta textura tisular ayuda a distinguir márgenes quirúrgicos palpables y visibles. La elección acertada de márgenes previo a la cirugía es clave para su éxito.

En los tumores del pabellón auricular es posible realizar la amputación del pabellón, generando márgenes libres de tumor y realizar una cirugía curativa definitiva (Fig 4-5).



Fig. 3 Plano nasal cicatrizado

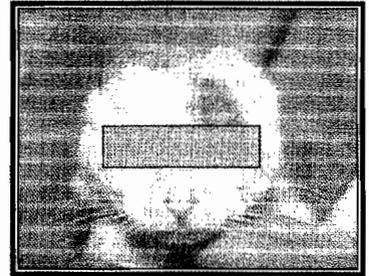


En los tumores del plano nasal es posible realizar la biopsia escisional con márgenes seguros si la lesión es detectada cuando es pequeña y superficial. La cirugía del plano nasal puede ser curativa, es una técnica que deja los cornetes nasales cicatrizar por segunda intención, con resultados funcionales. El riesgo de cuadros respiratorios es alto, pero si no hay metástasis dará un buen intervalo libre de tumor.

En párpados el pronóstico es reservado, dependiendo de la profundidad de la lesión. Requiere de plastias que no siempre son eficientes por lo limitada de la piel de la cara.



Fig. 4-5 Amputación de pabellón



**QUIMIOTERAPIA**

La Quimioterapia se ha usado en presencia de metástasis, el fármaco indicado es la Mitoxantrona (NEOTALEM<sup>®</sup>, NOVANTRONA<sup>®</sup>).

Aspectos Químicos: Compuesto sintético, la aminoantracenediona es oncolítico con mecanismo de acción similar a antraciclinas. Su estructura se diferencia por la ausencia de anillo bencénico, y del amino-azúcar. Carece de capacidad para producir radicales libres del tipo de la quinona, produciendo menor cardiotoxicidad.

Acción citotóxica: Estimula las rupturas en la cadena del DNA, proceso mediado por la topoisomerasa II, también se intercala en el DNA, inhibiendo síntesis de DNA Y RNA.

Mecanismo de resistencia: Aumento de la capacidad de reparación del DNA.

Presentación: Fco-ampolla 20, 25 y 30 mg, en sol acuosa azul intenso, conserva actividad a T° ambiente por años. Tiene efecto antibacteriano, con técnica aséptica puede extraerse multidosis por periodos superiores a los 7 días, efectuando en jeringa la dilución. Se usa diluída con solución Glucosada al 5% o salina fisiológica, manteniendo su actividad por 48 hs.

Dosis: 5 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

Vias: Infusión IV lenta con solución glucosada, cuidando extravasación, aún cuando no es necrotizante.

Metabolismo: Se elimina por hígado en alta proporción, debiendo ajustar dosis según pruebas hepáticas.

Un 10% se elimina vía renal, coloreando la orina. No se ha demostrado daño renal.

Aplicación clínica: No hay resistencia cruzada con adriamicina, es relativamente nueva y más cara.

Toxicidad clínica: Náusea, vómito anorexia, diarrea, estomatitis, alopecia, mielosupresión aguda, leuco y trombocitopenia, a los 10 -12 días, recuperable en 21 días. Menos cardiotoxica, menos reacciones alérgicas.

BAC: Bleomicina doxorubicina (Adriamicina), Ciclofosfamida, Se ha comunicado como medianamente efectiva en CCE oral del felino.

## DISCUSION

Las lesiones iniciales tienen un potencial de tratamiento con los nuevos retinoides sintéticos, que pueden revertir cambios preneoplásicos como el etretinato, que es muy eficiente en lesiones similares en pe-

ro. Su capacidad de inhibir el crecimiento celular e inducir la diferenciación escamosa, es efectiva tanto en los queratinocitos normales como en los procesos malignos. En canino se ha usado 1 mg/Kg. de peso cada 12 o 24 horas, con buenos resultados en lesiones asociadas a radiación solar.

El uso de aplicaciones de quimioterapia local, con matriz de colágeno, o en aceite de sésamo estéril, ofrece un vehículo estéril que permite la aplicación en forma superficial mapeando la lesión, recordando que la suspensión no avanza mas allá de 5 mm.

El fracaso del manejo del CCE se debe al retardo terapéutico y su frecuencia aumentada, a condiciones ambientales que se pueden asumir como un riesgo que obligue a recluir a los gatos, en particular los despigmentados, evitando su exposición a la radiación dañina, en los meses de alto índice de peligro.

## BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA

-Diez, X. (1989) «Epidemiología Retrospectiva en Caninos y Felinos Domésticos». **Tesis Médico Veterinario Facultad de Ciencias. Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.**

-Díaz A.M., (1990) «Epidemiología Prospectiva de las Neoplasias en Caninos y Felinos Domésticos. **Tesis Médico Veterinario. Facultad de Ciencias Veterinaria y Pecuarias Universidad de Chile.**

-Yávar L.A. (1991) «Introducción de una Metodología para Explorar Factores Extrínsecos y su Relación con las Neoplasias en Perro y Gato». **Tesis Médico Veterinario Facultad de Ciencias. Veterinarias y Pecuarias. Universidad de Chile.**

-Flores, E.; Cattaneo G.; Diaz, A.; Diez, X.; Urcelay, S., (1993) Comparación De Dos Periodos (1981-1985 Y 1986-1988) Del Registro De Neoplasias Del Servicio De Cirugía De La Facultad De Ciencias Veterinarias Y Pecuarias. Universidad De Chile. **Av. Cs. Vet. 8 (1): 61- 67.**

-Flores, E.; Cattaneo G.; (1996) Oncología Veterinaria **Tecnovet Nº1:13-18.**

-Withrow, S.;McEwen, G.; (1989)  
**Small Animal Clinical Oncology.**  
«Ed. W.B.Saunders Company.»

-Priester, W.A. Epidemiology. (1979) En  
**Theilen, GH y Madewell B.R.(eds):**  
**Veterinary Cancer Medicine. Philadelphia,**  
**Lea y Febiger, pp 14-32.**

-Theilen, GH y Madewell (1979) B.R.Tumors  
of the skin and subcutaneous tissues. En  
**Theilen, GH y Madewell B.R.(eds):**  
**Veterinary Cancer Medicine. Philadelphia,**  
**Lea y Febiger, pp 123-191.**