



**UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**USO DE ELECTROQUIMIOTERAPIA COMO TRATAMIENTO PARA EL
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN GATOS.
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Tutor: MCs Mónica Liliana Araya Opitz MV
Estudiante: Antonia Zepeda Téllez

® Antonia Zepeda Téllez, Mónica Liliana Araya Opitz.

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile
2024

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 8 de julio de 2024, los abajo firmantes dejan constancia que el(la) alumno(a) Antonia Zepeda Téllez de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5.3



Mg. Javier Agustín Neumann Vásquez
Presidente Comisión



Mg. José Patricio Guzmán Labraña
Profesor Evaluador



MCs Mónica Liliana Araya Opitz
Profesor Patrocinante

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS	VI
RESUMEN.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS	6
3. MATERIAL Y MÉTODO	7
4. RESULTADOS.....	11
5. DISCUSIÓN.....	21
6. CONCLUSIONES.....	26
7. REFERENCIAS	27

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Artículos publicados entre 2002 - 2023 con información sobre tratamiento con electroquimioterapia en gatos domésticos	11
Tabla 2. Protocolos de electroquimioterapia para tratar el carcinoma de células escamosas en gatos publicados entre los años 2002 - 2023.....	15
Table 3. Tiempos de sobrevida en gatos con carcinoma de células escamosas tratados con electroquimioterapia.....	17
Tabla 4. Efectos adversos registrados en gatos con carcinoma de células escamosas tratados con electroquimioterapia	18
Tabla 5. Efectos adversos producidos por la electroquimioterapia contra el carcinoma de células escamosas en gatos de acuerdo con su ubicación anatómica.....	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Eficacia de la electroquimioterapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos medido en porcentaje de respuesta objetiva	16
---	----

RESUMEN

Una de las principales patologías ligada a la exposición prolongada en el tiempo a la radiación ultravioleta y que provoca la muerte de gatos, corresponde al tipo de cáncer denominado carcinoma de células escamosas, que se describe como una neoplasia maligna presente en diversas partes del cuerpo. Características físicas como pelaje blanco, piel despigmentada, déficit de pelaje y mayor edad, son factores predisponentes de este cáncer independientemente del sexo o raza. Su diagnóstico se realiza por biopsia incisional e histopatología. Diversos autores han concluido que la electroquimioterapia es el tratamiento más eficaz y seguro, con un 81,8% de efectividad y consiste en la combinación de fármacos quimioterapéuticos con impulsos eléctricos de alto voltaje, siendo el objetivo de este trabajo contestar la pregunta: ¿la electroquimioterapia es una terapia eficaz y segura para tratar el carcinoma de células escamosas en gatos?

El objetivo general de este estudio fue evaluar el uso de la electroquimioterapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos.

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando fuentes de información como: PubMed, Pubvet, Elsevier, Wiley Blackwell Science, Journal of Feline Medicine and Surgery, SciELO y Google Académico, mediante el uso de palabras clave, criterios de selección para los artículos utilizados en la revisión. Así mismo, las referencias se valoraron al cumplir con los siguientes criterios de selección: animal de interés, gatos; patología, carcinoma de células escamosas; tratamiento, electroquimioterapia. Como también con las variables a evaluar: protocolos, eficacia y efectos adversos de la electroquimioterapia. Con respecto a los resultados obtenidos, se identificó el protocolo de electroquimioterapia, para el cual se administra bleomicina endovenosa a dosis de 10.000 a 15.000 UI/m², voltaje de 1000 V/cm, en 1 a 3 sesiones por 30 minutos. También se identificó el porcentaje de eficacia de esta terapia, la cual varía desde un 71% al 97% de efectividad, con amplios rangos de sobrevida entre 90 días y 3 años. Se determinó los efectos adversos, estos son: eritema, edema, inflamación local, anorexia, dolor, hiporexia, anosmia, obstrucción nasal, estornudos, epífora, quemadura, hiporexia, ulceración y letargo. Finalmente, se concluyó que el protocolo de electroquimioterapia está estandarizado a nivel internacional, el cual utiliza bleomicina y no cisplatino debido a su toxicidad en gatos. La efectividad de la electroquimioterapia es en promedio un 80% eficaz, con tiempos de sobrevida amplios, dependiendo del estadio tumoral, el número de sesiones de EQT y la constante exposición a los rayos UV postratamiento. Los efectos adversos son locales y temporales de mediana a baja severidad, con un rango de tiempo entre 3 a 28 días, y dependen de la ubicación anatómica de la neoplasia.

Palabras claves: Gatos, Carcinoma de células escamosas, electroquimioterapia, eficacia, protocolos, tiempo de sobrevida, efectos adversos.

ABSTRACT

One of the main pathologies linked to prolonged exposure to ultraviolet radiation that causes the death of cats is the type of cancer called squamous cell carcinoma, which is described as a malignant neoplasm present in various parts of the body. Physical characteristics such as white fur, depigmented skin, lack of fur and older age are predisposing factors for this cancer regardless of sex or breed. Its diagnosis is made by incisional biopsy and histopathology. Several authors have concluded that electrochemotherapy is the most effective and safe treatment, with 81.8% effectiveness, and consists of the combination of chemotherapeutic drugs with high voltage electrical impulses. The aim of this study is to answer the question: is electrochemotherapy an effective and safe therapy to treat squamous cell carcinoma in cats?

The general objective of this study was to evaluate the use of electrochemotherapy as a treatment for squamous cell carcinoma in cats.

A bibliographic review was carried out using information sources such as: PubMed, Pubvet, Elsevier, Wiley Blackwell Science, Journal of Feline Medicine and Surgery, SciELO and Google Scholar, using keywords, selection criteria for the articles used in the review. Likewise, the references were evaluated by meeting the following selection criteria: animal of interest, cats; pathology, squamous cell carcinoma; treatment, electrochemotherapy. As well as the variables to be evaluated: protocols, efficacy and adverse effects of electrochemotherapy. With respect to the results obtained, the electrochemotherapy protocol was identified, for which intravenous bleomycin is administered at doses of 10,000 to 15,000 IU/m², voltage of 1000 V/cm, in 1 to 3 sessions per 30 minutes. The percentage of efficacy of this therapy was also identified, which varies from 71% to 97% of effectiveness, with wide ranges of survival between 90 days and 3 years. Adverse effects were determined, these are: erythema, edema, local inflammation, anorexia, pain, anosmia, nasal obstruction, sneezing, epiphora, burning, hyporexia, ulceration and lethargy. Finally, it was concluded that the electrochemotherapy protocol is internationally standardized, which uses bleomycin and not cisplatin due to its toxicity in cats. The effectiveness of electrochemotherapy is on average 80% effective, with long survival times, depending on the tumor stage, the number of ECT sessions and the constant exposure to post-treatment UV rays. Adverse effects are local and temporary of medium to low severity, with a time range between 3 to 28 days, and depending on the anatomical location of the neoplasm.

Key words: Cats, squamous cell carcinoma, electrochemotherapy, efficacy, protocols, survival time, adverse effects.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer representa una de las principales patologías que culmina en la muerte de perros y gatos (Vail et al., 2020). Por ello es fundamental el estudio de la oncología en medicina veterinaria (Daleck y De Nardi, 2016). Un tipo de cáncer corresponde al carcinoma de células escamosas, que se describe como una neoplasia maligna que se diferencia en queratinocitos que surgen del epitelio escamoso (Meuten, 2002). Este está presente en varias partes del cuerpo, como en las almohadillas, lecho ungueal, cavidad oral, esófago, y en especial en toda la piel (Murphy, 2013; Vail et al., 2020).

Su patogenia se encuentra ligada a la exposición prolongada en el tiempo a la radiación ultravioleta, por lo que desempeña un rol importante en el desarrollo de ésta (Murphy; 2013; Sicchieri et al., 2023).

En general el carcinoma de células escamosas presenta un comportamiento biológico proliferativo localmente invasivo pero su potencial para efectuar metástasis es bajo (Esplin et al, 2003; Maiolino et al., 2002). Cuando ocurre metástasis se distribuye principalmente a los linfonódulos regionales y a los pulmones (Ettinger y Feldman, 2004; Haar, 2006; Murphy, 2013).

Este tipo de cáncer no solo se presenta en animales de compañía, sino que también en rumiantes, equinos y porcinos, la diferencia es que en estos últimos es de presentación menos frecuente en comparación a los felinos (Meuten, 2002). Es decir, los gatos presentan alta predisposición a padecer de carcinoma de células escamosas, lo cual se debe a que sus barreras físicas como son el pelaje y la piel pigmentada son deficientes en ciertas zonas del cuerpo. Esto significa que hay ciertas características físicas del gato que lo hacen susceptible, particularmente aquellos que posean un pelaje blanco, piel despigmentada, ojos azules - aunque no sea siempre el caso - y zonas con déficit de pelaje (Gross et al., 2005; Hirahat, 2018; Thomson, 2007; Vail et al., 2020). Las principales zonas que cumplen con ello y sus respectivas frecuencias de presentación de carcinoma de células escamosas son 50% en pabellón auricular, 80-90% en plano nasal y un 20% tanto comisura labial como palpebral (Gross et al., 2005; Hirahat, 2018;

Thomson, 2007; Vail et al., 2020). Ahora, estos gatos con mayor predisposición a padecer esta patología presentan una edad promedio de entre diez a doce años (Ettinger y Feldman 2004; Meuten, 2002; Murphy, 2013; Daleck y De Nardi, 2016). Esto está íntimamente relacionado con lo expuesto anteriormente sobre la radiación solar, es decir, a mayor edad mayor tiempo de exposición a ésta, por lo tanto, mayor riesgo de presentar carcinoma de células escamosas; en resumen, es un factor predisponente cancerígeno (Daleck y De Nardi, 2016; Fernandes et al., 2022; Meuten, 2002; Vail et al., 2020). Por ello se ha estudiado como una de las etiologías identificada en esta enfermedad (Daleck y De Nardi, 2016).

Para evitar y/o disminuir los efectos cancerígenos de la radiación solar los dueños de gatos deben establecer medidas preventivas como aplicar protector solar en todas las zonas predisponentes de aparición del cáncer, y disminuir la exposición al sol entre las 10 am y las 16 pm del día (Sicchieri et al., 2023; Carvalho, 2022).

Gross et al. (2005) menciona que los gatos de pelaje blanco presentan un riesgo de trece veces mayor a desarrollar carcinoma de células escamosas en comparación con los gatos de color oscuro.

Por otro lado, afecta a cualquier raza e independiente del sexo, aunque en las razas de pelo largo por tener una mayor cobertura de pelaje, esta condición los protege más de la radiación solar. Entre estas razas están los siamés, persa e himalaya, siendo los menos predispuestos (Ferreira et al., 2006; Moore y Ogilvie, 2001, citado en Bioni, 2018; Murphy, 2013).

Respecto a las lesiones de esta patología, estas pueden ser únicas o múltiples, suelen verse al macroscópico inicialmente proliferativas, erosivas con eritema, costras, alopecia, y posteriormente evolucionan a úlceras que perduran por mucho tiempo desde meses a años en el paciente, ya que no cicatrizan y crecen en el tiempo (Daleck y De Nardi, 2016; Gross et al., 2005; Thomson, 2007; Vail et al., 2020). En lesiones avanzadas o poco diferenciadas pueden ocurrir metástasis a los ganglios linfáticos locales y a los pulmones (Daleck y De Nardi, 2016; Gross et al., 2005; Thomson, 2007; Vail et al., 2020).

Por otro lado, el diagnóstico presuntivo de la neoplasia se basa en la asociación del motivo de consulta del tutor que generalmente obedece a que la mascota presenta una herida que no cicatriza, la historia clínica del paciente, anamnesis, la extensión de la

lesión y la localización, los signos clínicos, examen físico general y examen histopatológico, es decir mediante biopsia. Este examen confirma el diagnóstico definitivo (Groos et al., 2005; Vail et al., 2020; Goldschmidt y Shofer, 1992, citado en Fernandes et al., 2022; Simič et al., 2021).

Respecto al sistema de clasificación TNM de la organización mundial de la salud para tumores felinos de origen epidérmicos, la T representa el tamaño del tumor donde T0: no hay evidencia de tumor; T_{es}: tumor in situ; T1: tumor < 2 cm de diámetro; T2: tumor de 2 a 5 cm de diámetro o mínimamente invasivo; T3: tumor > 5 cm de diámetro o con invasión del subcutis y T4: Tumor que invade estructuras como la fascia, músculo o hueso. Mientras que N indica el número de linfonódulos regionales (LN) cercanos que son cancerosos, donde N0: no hay metástasis en LN; N1: hay presencia de metástasis en LN; T2: mayor cantidad de LN afectados. Mientras más alto es el número junto a la N, más alta es la cantidad de LN cancerosos. Por último, la M representa la metástasis a distancia, donde M0: ausencia de metástasis a distancia y M1: presencia de metástasis a distancia (Murphy, 2013; National Cancer Institute at the National Institutes of Health, 2022).

Según Sicchieri et al., (2023) indican, que la biopsia incisional profunda para diagnóstico histológico, ofrece información determinante y precisa sobre el grado de invasión de la neoplasia. La histopatología permite obtener información sobre el comportamiento maligno de la neoplasia, como el grado de diferenciación, la morfología nuclear y el porcentaje de necrosis. La biopsia se realiza de acuerdo con la ubicación de la masa presentada.

También se pueden realizar otros exámenes complementarios, con el fin de determinar si presenta metástasis mediante radiográficas torácicas y craneanas de la zona afectada (Haar, 2006; Nelson y Couto, 2005).

Meuten (2002) indica que los siguientes exámenes también se pueden solicitar, la ecografía abdominal y tomografía computarizada.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que existen varios diagnósticos diferenciales del carcinoma de células escamosas, incluyendo otros tipos de neoplasias como el epiteloma cornificado intracutáneo, papiloma escamoso, melanoma, carcinoma basoescamoso, mastocitoma, hemangioma o hemangiosarcoma cutáneo, tumores de

folículos pilosos, dermatofitosis, pénfigo y procesos alérgicos como el granuloma eosinofílico (Meyer y Raskin, 2003).

En cuanto a los tratamientos existe una variedad para la remisión del carcinoma de células escamosas. Dichos tratamientos son la cirugía, radioterapia, quimioterapia, criocirugía, terapia fotodinámica o electroquimioterapia (Ettinger y Feldman, 2004; Ferreira et al., 2006; Meuten, 2002).

Algunos autores mencionan que la elección del tratamiento para el carcinoma de células escamosas se determina, según la estadificación del tumor, el estado general del paciente, el compromiso del propietario, la disponibilidad de equipos y medicamentos (Ferreira et al., 2006).

La electroquimioterapia consiste en la combinación de fármacos quimioterapéuticos como la bleomicina con impulsos eléctricos de alto voltaje que provocan la permeabilización reversible de la membrana celular, permitiendo la entrada del fármaco a las células para así poder generar apoptosis y/o necrosis de estas. Este fármaco se puede administrar vía endovenosa o intratumoral (Tozon et al., 2014).

Desde las últimas tres décadas se ha investigado, sobre carcinoma de células escamosas y con ello se ha confirmado que es una de las neoplasias de piel más predisuestas en gatos, con una frecuencia del 15% (Murphy, 2013). Por este motivo, es importante que el médico veterinario posea conocimiento para diagnosticar la patología, como también esté al tanto sobre la variedad de tratamientos que existen, y cuál de estos, posee mayor efectividad en cada caso según el paciente. Varios autores han concluido en base a estudios de casos con pacientes que presentan carcinoma de células escamosas, que la electroquimioterapia es uno de los tratamientos a elección por ser eficaz y seguro. Además, la tasa de respuesta al tratamiento es de un 81,8% (Tozon et al., 2014).

Por ello, esta terapia puede considerarse como tratamiento alternativo para este cáncer en gatos, en particular cuando el tutor no acepta otro tratamiento debido a la probabilidad de mutilación, invasividad, entre otros (Silveira et al., 2016; Tozon et al., 2014).

1.1 Justificación del estudio

Spugnini y Baldi (2014) indican:

La electroporación de fármacos ha demostrado ser una técnica anticancerígena fiable que está ganando impulso en la medicina veterinaria y convirtiéndose rápidamente en una primera línea de intervención. Esta técnica hasta que esté más desarrollada debería limitarse a los oncólogos veterinarios para promover la estandarización y la difusión del protocolo entre la comunidad científica. (p. 254).

La electroquimioterapia permite realizar procedimientos más conservadores e incluso quirúrgicos que antes eran técnicamente inviables. La investigación adicional sobre esta técnica promete contribuir con importantes avances en el tratamiento del cáncer (Rangel et al., 2019).

Conforme a lo anterior y teniendo presente que esta técnica anticancerígena está ganando impulso en la medicina veterinaria, es que, en razón de ello, el objetivo de esta revisión bibliográfica es entregar respuesta a la siguiente pregunta de investigación, ¿la electroquimioterapia es una terapia eficaz y segura para tratar el carcinoma de células escamosas en gatos?

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

Evaluar el uso de electroquimioterapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos.

2.2.- Objetivos específicos

2.2.1.- Identificar los protocolos de electroquimioterapia descritos para el tratamiento de carcinoma de células escamosas en gatos.

2.2.2.- Identificar la efectividad de la electroquimioterapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos en base a la respuesta objetiva o tiempos libre de enfermedad o recidivas.

2.2.3.- Determinar los efectos adversos asociados al uso de electroquimioterapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos.

3. MATERIAL Y MÉTODO

Material: Computador portátil HP.

Método:

En esta revisión bibliográfica, se lleva a cabo una revisión sistemática en la cual se realiza una búsqueda de información de artículos científicos, reportes de casos, libros electrónicos revistas científicas y tesis.

Estrategia de búsqueda.

Se realiza una búsqueda bibliográfica en los siguientes motores de búsqueda, revista y fuentes de información:

- PubMed
- Pubvet
- Elsevier
- Wiley Blackwell Science
- Journal of Feline Medicine and Surgery
- SciELO
- Google Académico

La búsqueda se efectúa utilizando los siguientes términos de búsqueda y palabras clave, junto con el operador booleano "AND":

- Carcinoma de células escamosas AND gatos – Squamous cell carcinoma AND cats
- Electroquimioterapia AND carcinoma de células escamosas AND gatos – Electrochemotherapy AND squamous cell carcinoma AND cats

-Electroquimioterapia AND protocolos AND efectos adversos – Electrochemotherapy AND protocols AND adverse effects

-Electroquimioterapia AND eficacia AND gatos - Electrochemotherapy AND efficacy AND cats

-Electroquimioterapia AND eficacia AND tiempo sobrevida - Electrochemotherapy AND efficacy AND survival time

La búsqueda de información se realiza desde agosto de 2023 – junio de 2024.

Para esta revisión se incluyen datos publicados entre 2002 – 2023.

Criterios de inclusión.

Se incluyen publicaciones con los siguientes términos de búsqueda en español, inglés: gatos, Carcinoma de células escamosas, electroquimioterapia, eficacia, protocolos, efectos adversos - Cats, Squamous cell carcinoma, electrochemotherapy, efficacy, survival time, protocols, adverse effects.

- Carcinoma de células escamosas en gatos.

- Electroquimioterapia como tratamiento único para el carcinoma de células escamosas en gatos.

- Publicaciones sobre electroquimioterapia que trate sobre protocolos, su eficacia, tiempo de sobrevida y efectos adversos en gatos.

- Publicaciones en español, portugués e inglés.

- Artículos científicos originales, revistas veterinarias científicas, reporte de casos, estudio retrospectivo, libros oncológicos de medicina veterinaria y tesis.

Criterios de exclusión.

Se excluyen los siguientes artículos:

- Publicaciones en idiomas distintos a español, inglés y portugués
- Estudios sobre el uso de electroquimioterapia en otras patologías.
- Carcinoma de células escamosas en otro animal distinto del gato.

Análisis de datos.

Los datos se someten a un análisis descriptivo, en el cual se emplea el programa Excel para crear tablas y gráficos con los datos que se obtienen de las variables cualitativas y cuantitativas medidas en dicho análisis.

Para el primer objetivo específico se mide la variable protocolos de electroquimioterapia en base a el tipo de fármaco, vía de administración, voltaje y número de sesiones.

Para el segundo objetivo específico, se registra la variable eficacia de la electroquimioterapia, se obtiene un promedio del porcentaje de eficacia, en base al tiempo libre de enfermedad, recidivas y sobrevida total, o bien en base a la respuesta objetiva (remisión completa + remisión parcial) de los individuos con posterioridad a la aplicación de la terapia, y de acuerdo con lo informado en cada publicación científica.

Respecto del tercer objetivo específico, se registra la variable efectos adversos posterior al tratamiento, como dolor, anorexia, inflamación entre otros.

Valorización de las referencias.

Se consideran las referencias seleccionadas por igual, con el mismo peso, siempre y cuando cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos y el número de individuos en que se base cada estudio.

Conforme a lo anterior, para el primer objetivo específico se consideran publicaciones referidas al número de sesiones, tiempo de éstas, el fármaco utilizado y voltaje.

Para el segundo objetivo específico se consideran publicaciones referidas al tiempo libre de enfermedad, recidivas o respuesta objetiva al tratamiento.

Por último, para el tercer objetivo específico se consideran publicaciones referidas a los efectos adversos asociados a la terapia.

4. RESULTADOS

Se encuentran un total de 30 publicaciones mediante los criterios de búsqueda establecidos. De estas, se seleccionan 12 publicaciones que cumplen con los criterios de inclusión, las cuales se incluyen en esta revisión bibliográfica. En la tabla 1 se indican las 12 publicaciones.

Se obtienen datos sobre los protocolos de electroquimioterapia (EQT), su efectividad y efectos adversos, al ser aplicada como terapia para tratar el carcinoma de células escamosas en gatos.

Tabla 1: Artículos publicados entre 2002 - 2023 con información sobre tratamiento con electroquimioterapia en gatos domésticos.

Autor	Año	Título	Especie del estudio	Objetivo del estudio
Dos Anjos et al.	2020	Comparison of two different doses of bleomycin in electrochemotherapy protocols for feline cutaneous squamous cell carcinoma nonsegregated from ultraviolet light exposure	Felino	The objective of this study was to conduct a comparative, prospective, blinded, non-randomized, with two different bleomycin protocols (conventional dose versus reduced dose) in cats with cSCC undergoing EQT as the sole therapy
Gonçalves	2021	Electroquimioterapia como tratamiento de carcinoma de células escamosas em gatos: Estudio retrospectivo	Felino	O objetivo é avaliar a eficácia do TEQ à base de bleomicina como tratamento do CEC cutâneo e oral em gatos.

Granja	2018	Electroquimioterapia no tratamento de carcinoma de células escamosas (CCE) palpebral em gato: Relato de caso	Felino	This work aims to carry out a review of the literature with approach to etiology, clinical presentation and use of electrochemotherapy as a treatment for squamous cell carcinoma; and report the case of a feline diagnosed with this cutaneous neoplasm.
Lowe	2016	Benefits and Side-Effects of Electrochemotherapy in Veterinary Patients	Felino	To assess the efficacy of electrochemotherapy in different species, tumour types and locations. Local tissue damage was assessed
Moreno	2021	Efecto de la Electroquimioterapia más Bleomicina en gatos con carcinoma de células escamosas de plano nasal en Quito – Ecuador	Felino	associated with ECT and was related to pulse rate
Oliveira et al.	2023	Electroquimioterapia no tratamento de neoplasias sólidas de CÃES e gatos – estudo retrospectivo	Felino	objetivo do presente trabalho é demonstrar as principais indicações, eficácia e efeitos adversos associados a eletroquimioterapia em cães e gatos, como tratamento único ou técnica adjuvante a excisão cirúrgica

Ribeiro et al.	2023	Evaluation of cell proliferation and apoptosis markers as predictive factors for electrochemotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma of cats	Felino	This study aimed to analyze the immunohistochemical expression of Ki-67, COX-2 and caspase-3 and correlate them with the type of response to ECT in feline cutaneous squamous cell carcinoma (SCC), thus determining the predictive potential of these variables
Spugnini et al.	2015	Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head	Felino	To assess the ability of electrochemotherapy (ECT) to improve the efficacy of bleomycin in cats with carcinoma periocular and advanced carcinoma of the head.
Spugnini et al.	2009	Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: A preliminary report	Felino	This preliminary study reports on the management of these lesions combining the local administration of bleomycin (plus hyaluronidase for a more uniform distribution) with permeabilizing biphasic electric pulses

Spugnini y Porrello	2003	Potentiation of Chemotherapy in Companion Animals with Spontaneous Large Neoplasms by Application of Biphasic Electric Pulses	Felino	The objectives of this phase I/II study were: i) to determine whether electrochemotherapy (intralesional bleomycin + electric pulses) could be effective in companion animals with different, large neoplasms compared to chemotherapy (conventional intralesional bleomycin); ii) to identify potential toxicities; iii) to preliminarily assess the electric field requirements.
Tellado et al.	2022a	Electrochemotherapy using thin-needle electrode improves recovery in feline nasal planum squamous cell carcinoma - a translational model	Felino	Compare fine-needle electrodes developed using computer simulations and tissue models vegetables with standard electrodes. Conducting a prospective, non-randomized study of 52 feline patients with plane cSCC nasal. They evaluated local response, anorexia, and overall survival
Zeferino	2019	Efeitos adversos associados à electroquimioterapia em gatos com carcinoma das células escamosas: estudo retrospectivo	Felino	O objetivo deste estudo foi descrever os efeitos secundários observados em gatos com um diagnóstico citológico ou histopatológico de oral ou cutâneo de carcinoma espinocelular (CEC) da cabeça submetidos a EQT como tratamento primário

De acuerdo con las publicaciones obtenidas tras la búsqueda, y como respuesta al objetivo específico 1, se identifica un protocolo de EQT descrito para el tratamiento del carcinoma de células escamosas en gatos. Cada artículo seleccionado en esta revisión

proporciona información sobre las diversas variables del protocolo, como el fármaco utilizado (dosis y vía de administración), voltaje, número de sesiones y tiempo de éstas. Esto se indica en la tabla 2.

Tabla 2. Protocolos de electroquimioterapia para tratar el carcinoma de células escamosas en gatos publicados entre los años 2002 - 2023.

Fármaco - Vía administración	Dosis	Voltaje	Nº sesiones	Tiempo sesión	Estudio
Bleomicina I.V	15.000 UI/m ²	1000 V/cm	1 - 2	30 minutos	Tellado et al. (2022a) Estándar Tellado et al. (2022a) Aguja fina Moreno (2021)
Bleomicina I.V	15.000 UI/m ²	800 - 1300 V/cm	1 - 2	30 minutos	Dos Anjos et al. (2020) - G.E
Bleomicina I.V	10.000 UI/m ²	800 - 1300 V/cm	1 - 2	30 minutos	Dos Anjos et al. (2020) - G.R
Bleomicina I.V	15.000 UI/m ²	675 V/cm	1	30 minutos	Granja (2018)
Bleomicina I.V	10.000 UI/m ²	1300 V/cm	1	30 minutos	Spugnini et al. (2009)
Bleomicina I.V	15 mg/ m ²	800 ms	1 - 3	30 minutos	Spugnini et al. (2015)

I.V: Intravenoso; UI: Unidad internacional; M²: Metro al cuadrado; Mg: Miligramos; Ms: Milisiemen; V/cm: Voltios dividido en centímetros; G.E: grupo estándar; G.R: grupo reducido.

Respecto al segundo objetivo específico, se identifica en la figura 1 el promedio de la efectividad de la EQT, como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos, independiente del tipo de electrodo utilizado en cada artículo seleccionado.

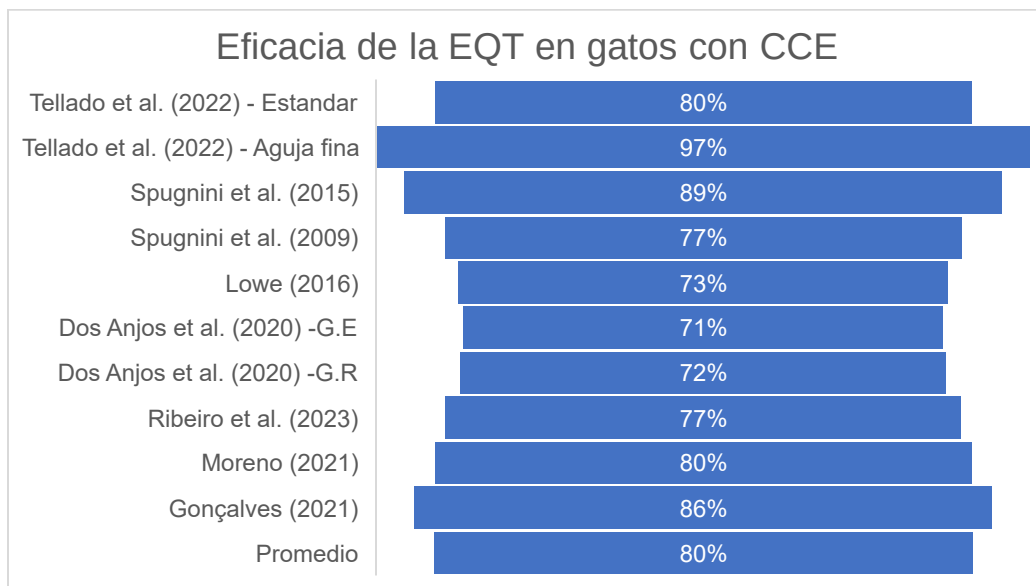
Respecto al promedio de efectividad, se obtuvo que la EQT presenta un 80% de eficacia (RO, tanto RP como RC) contra el carcinoma de células escamosas en gatos.

RO: respuesta objetiva.

RP: respuesta parcial.

RC: respuesta completa.

Figura 1. Eficacia de la electroquimioterapia, como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos medido en porcentaje de respuesta objetiva.



EQT: electroquimioterapia.

CCE: carcinoma de células escamosas.

G.E: grupo estándar (dosis de bleomicina: 15.000 UI/m²)

G.R: grupo reducido (dosis de bleomicina: 10.000 UI/m²)

Como parte del segundo objetivo específico, se identifican los tiempos libres de enfermedad o recidivas de los gatos con carcinoma de células escamosas, tratados con EQT. Esto se aprecia en la tabla 3.

Tabla 3. Tiempos de sobrevida en gatos con carcinoma de células escamosas tratados con electroquimioterapia.

Estudios	Tiempo de sobrevida
Tellado et al. (2022a) - estándar	520 días (23 - 840)
Tellado et al. (2022a) - Aguja fina	611 días (170 - 1003)
Spugnini et al. (2015)	30,5 meses
Spugnini et al. (2009)	3 años
Dos Anjos et al. (2020) - G.E	300 días
Dos Anjos et al. (2020) - G.R	210 días
Ribeiro et al. (2023)	No informado
Moreno (2021)	No informado
Gonçalves (2021)	No informado
Spugnini y Porrello (2003)	90 - 465 días

Nota. Los tiempos de sobrevida de los gatos varían entre 90 días a 3 años.

G.E: grupo estándar (dosis de bleomicina: 15.000 UI/m²)

G.R: grupo reducido (dosis de bleomicina: 10.000 UI/m²)

Por último, para el tercer objetivo específico, se determina en la tabla 4 y 5 los siguientes efectos adversos asociados al uso de EQT como tratamiento para el carcinoma de células escamosas en gatos.

Tabla 4. Efectos adversos registrados en gatos con carcinoma de células escamosas tratados con electroquimioterapia

Efectos adversos	Ubicación anatómica	Tiempo	Muestra	Porcentaje	Estudio
Anorexia	Plano nasal	3 - 5 días	52	100%	Tellado et al. (2022a)
Hiporexia	Plano nasal	7 días	10/22	45%	G.E - G.R Dos Anjos et al. (2020)
Ulceración	Auricular Comisura labial	7 días	22 y 34	100% -100%	
Anosmia	Plano nasal	7 – 14 días	2/22 y 34	9% - 100%	
Edema Obstrucción nasal	Plano nasal	7 – 14 días	2/22 y 34	9% - 100%	
Edema palpebral.	Periocular Peripalpebral	-	22 y 34	100% - 100%	
Estornudos	Plano nasal	-	22 y 34	100% - 100%	
Eritema	Plano nasal y palpebral	1 semana	13	100%	Ribeiro et al. (2023)
Edema		1 semana	13	100%	
Epífora	Periocular	No informado	3/26	11%	Spugnini et al. (2015)
Quemadura	Cabeza - sien	2 – 3 semanas	4/26	15%	
Inflamación local	Comisura labial – oral	1 semana	2/26	7%	

Eritema Inflamación	- Plano nasal Canto ocular Auricular	3 - 4 días	3/9	33%	Spugnini et al. (2009)
Dolor	Plano nasal	No informado	17	100%	Zeferino (2019)
Letargo	Palpebral Auricular Oral	No informado	17	100%	
Dolor	Plano nasal	No informado	15	100%	Gonçalves (2021)
Anorexia	Palpebral Oral Mandibular Sien	1 semana	9/15	60%	
Inflamación local	Palpebral	2 semanas	1	100%	Granja (2018)
Edema – eritema – dolor	Plano nasal Palpebral	3 semanas	5	100%	Oliveira et al. (2023)
Eritema Edema	Plano nasal	4 semanas	4/5 1/5	80% 20%	Moreno (2021)

Nota. En la tabla se aprecian los efectos adversos según la ubicación anatómica donde se realizó la EQT: plano nasal, pabellón auricular, palpebral, sien, oral y mandibular.

La duración de estos se presenta en un rango de tiempo que va desde tres días a veintiocho días. Por otra parte, la muestra indica cuantos pacientes presentaron efectos adversos.

Tabla 5. Efectos adversos producidos por la electroquimioterapia contra el carcinoma de células escamosas en gatos de acuerdo con su ubicación anatómica.

Ubicación anatómica	Efectos adversos
Plano nasal	Eritema - edema - dolor – anorexia – hiporexia – anosmia – obstrucción nasal – estornudos
Palpebral	Eritema - edema - dolor - inflamación

Periocular	Epífora
Cabeza - sien	Quemadura - anorexia
Comisura labial - oral	Inflamación - anorexia – ulceración - letargo
Canto ocular	Inflamación
Auricular	Inflamación - letargo - ulceración
Mandibular	Anorexia

Nota. La inflamación es local en cada ubicación anatómica.

5. DISCUSIÓN

En primer lugar, con respecto al protocolo de electroquimioterapia (EQT), el fármaco utilizado en la EQT como tratamiento contra el carcinoma de células escamosas en gatos fue la bleomicina, ya que este fármaco no está contraindicado en gatos, como si lo está el cisplatino (Tozon et al., 2016b), porque produce edema pulmonar fulminante (Barabas et al., 2008). Además, el cisplatino posee efecto nefrotóxico, cardiotóxico, neurotoxicidad y ototoxicidad, y no solo afecta a gatos, sino que también a ratas, humanos y otros animales (Mir et al., 2006; Katayama et al., 2011; Kursunluoglu et al., 2014; Lin et al., 2015; Dugbartey et al., 2016; Guinain et al., 2020; Elsayed et al., 2021). Aun así, se menciona el cisplatino en algunas publicaciones como opción para realizar EQT en gatos (Tozon et al., 2014; Dos Anjos et al., 2020; Spugnini et al., 2016).

Con relación al protocolo de EQT, la administración de bleomicina es vía endovenosa (EV), ya que por esta vía es más eficaz tanto en tumores de estadio menor, como de estadio más avanzado (Mir et al., 2006; Tozon et al., 2014; Spugnini et al., 2015). Mientras que la administración de este fármaco vía intratumoral presenta mayor efectividad solo en tumores en estadio menor (Mir et al., 2006). Por lo tanto, las guías internacionales recomiendan su uso endovenoso en felinos en todos los casos por varias razones, tales como la distribución homogénea del fármaco en el tejido tumoral y sus márgenes, y el efecto inmunomodulador adicional que posee además este fármaco (Tellado et al., 2022b).

El protocolo de EQT de acuerdo con lo observado en la literatura, no varía mucho entre especies, ya que la técnica está estandarizada y debe cumplir con los estándares internacionales para que sea realmente efectiva (Mir, 2006; Sersa et al., 2008; Spugnini et al., 2016; Tozon et al., 2016a; Gehl et al., 2018; Cemazar y Sersa, 2019), esto es aproximadamente 1.000 V/cm² de tejido, previa administración de 12.500 UI/m² EV de

bleomicina, y una duración de no más de 30 minutos por sesión de tratamiento en función del tamaño de la lesión.

En relación con la efectividad de esta terapia como tratamiento para el carcinoma de células escamosas, todos los estudios que utilizaron una dosis de bleomicina de 10.000 UI/m² vía intravenosa, obtuvieron un porcentaje de eficacia similar, Spugnini et al. (2009) obtuvo remisión completa del 77% en 7/9 gatos, mientras que 2/9 gatos obtuvieron respuesta parcial, pues presentaban tumores en estadio T4. Respecto al tiempo libre de enfermedad de los 7 gatos, este fue de 3 años. En comparación con el estudio de, Dos Anjos et al. (2020) en el grupo reducido, en la primera sesión obtuvo remisión completa del 72% en, 21/29 gatos. Estas diferencias se deben, al estadio del tumor, la exposición solar crónica persistente postratamiento (pacientes outdoor) y con ello mayor probabilidad de recidivas. (Dos Anjos et al., 2020). Por ello el tiempo de sobrevida fue de 210 días, significativamente menor al estudio de Spugnini et al. (2009).

Asimismo, la eficacia de la terapia en los estudios que utilizaron dosis de 15.000 UI/m² de bleomicina EV, obtuvieron mayor o menor porcentaje de efectividad comparado a los estudios de menor dosis (10.000 UI/m²). Estos son: Dos Anjos et al. (2020) en el grupo estándar, obtuvo remisión completa del 71% (10/14 gatos) con tiempos de sobrevida de 300 días, mayor al grupo reducido (210 días). Anteriormente eran 24 gatos, pero fallecieron 14. Esto se debió a mayor exposición a rayos UV y a poseer estadio tumoral mayor pudiendo presentar un comportamiento biológico infiltrativo mayor. Otro punto por destacar es el número de sesiones que recibieron los gatos, la mayoría se sometió a una sesión. Y por último el tamaño muestral, es la mitad del grupo reducido. Por otro lado, Tellado et al. (2022a) obtuvo respuesta objetiva del 97% en el grupo de aguja fina. En cambio, el grupo estándar obtuvo un 80% de respuesta objetiva. Esta variación se debió al tipo de electrodo y a que, en el grupo de aguja fina había mayor proporción de tumores en estadio temprano (T1 + T2) (53,4 % en el grupo con aguja estándar vs. 83,7% en el grupo de aguja fina). Como se mencionó antes, en un tumor en estadio menor, mayor eficacia entregará la EQT (Mir et al., 2006; Tozon et al., 2014; Spugnini et al., 2015).

Continuando con la eficacia de esta terapia, Spugnini et al. (2015) utilizó una dosis de 15 mg/ m², obtuvo respuesta general del 89%, donde 21 gatos obtuvieron respuesta

completa y 2 respuesta parcial, incluyendo gatos de cohorte periocular y SCC (carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza). En este mismo estudio realizaron quimioterapia con bleomicina a 21 gatos, todos murieron o fueron eutanasiados debido a progresión del cáncer en un corto periodo de tiempo, de 3 y 5 meses. En cambio, los gatos tratados con electroquimioterapia tuvieron tiempo de sobrevida de 20 a 24 meses. Esto se debe a que los pulsos eléctricos favorecen la permeabilidad celular a la bleomicina, y con ello se logra un mayor control tumoral. También es importante tener en cuenta que todos los pacientes presentaban el mismo estadio tumoral (T2 y T3). Asimismo, en el estudio de Kodre et al. (2009) la electroquimioterapia fue comparada con cirugía para el tratamiento de tumores de mastocitos caninos, los pacientes tratados con EQT obtuvieron remisión completa del 70%, mientras que la cirugía logró remisión completa del 50%. Por lo tanto, la EQT presenta mayor control tumoral, a pesar de que ambos grupos presentaban tamaño tumoral similar. Respecto a las recidivas, fue de 31,5 meses para el grupo de cirugía y de hasta 43 meses en el grupo de EQT.

Por otro lado, otros estudios respecto al tratamiento contra el carcinoma de células escamosas en gatos presentaron los siguientes porcentajes de efectividad: remisión completa del 81,8% (9/11 gatos), (Tozon et al., 2014). Mientras Simčič et al. (2021) obtuvo respuesta global de 96,7% en 59/61 gatos. Ahora, el 63,9% de estos requirieron solo una sesión de electroquimioterapia. En cambio, 36,1% requirieron más de una sesión. Esto se debe, a que el carcinoma de células escamosas en plano nasal presenta elevada tasa de recurrencia (Simčič et al., 2021). Otro estudio en un grupo de 19 gatos tratados con EQT 14/29 se ubicaban en plano nasal, obtuvieron respuesta objetiva del 94,7% con tiempos de recurrencia de 467 días. Se observó que los gatos con FIV+ requirieron más sesiones y/o no respondieron al tratamiento después de una cuarta sesión (Simčič et al., 2019). Esto indica que el estado inmunitario del paciente es un factor por considerar respecto a la eficacia de la terapia (Kodre et al., 2009). Por último, Silveira et al. (2016) obtuvo remisión completa en los 21 gatos del estudio, el 57,1% de los gatos se sometieron a una sesión, mientras que 42,9% obtuvieron respuesta parcial, siendo sometidos a otra sesión de EQT, obteniendo remisión completa, por lo tanto, la remisión completa fue del 100%. Todos los pacientes presentaban estadio tumoral T1 o T2 N0 M0, por ello presentan elevado porcentaje de remisión (Mir et al., 2006).

En cuanto a la efectividad con respecto a otras terapias como la cirugía, estudios han demostrado eficacia de la EQT en sarcomas de tejido blando resecados de forma incompleta en perros y gatos, registrando un tiempo libre de enfermedad prolongado y mejor control local en comparación con la cirugía (Spugnini et al., 2007; Spugnini et al., 2020). Además, a veces la cirugía como tratamiento para el carcinoma de células escamosas no puede proporcionar márgenes limpios (Tellado et al., 2022a). Asimismo, esta a menudo está limitada por ubicación anatómica y funcional. En cambio, la electroquimioterapia posee efectos cosméticos y funcionales beneficiosos para el paciente (Spugnini et al., 2015). Por lo mismo, la cirugía de carcinoma de células escamosas oral a menudo no es posible, debido a su naturaleza altamente invasiva y estadio avanzado al momento del diagnóstico (Bilgic et al., 2015). En cambio, la EQT es factible de realizar en tumores avanzados (Spugnini et al., 2015).

Por otro lado, el carcinoma de células escamosas presenta quimioresistencia, por ello la quimioterapia no es una buena opción como tratamiento (Basu et al., 2010; Law et al., 2021; Tellado et al., 2022a).

Finalmente, respecto a los efectos adversos de la electroquimioterapia en gatos con carcinoma de células escamosas reportados por los autores, varían en función de su ubicación anatómica. Estas son, plano nasal, palpebral, periocular, sien, comisura labial – oral, canto ocular, auricular y mandíbula. Ahora bien, estos efectos son: eritema, edema, dolor, inflamación, epífora, quemadura, anorexia, letargo, hiporexia, ulceración, anosmia, estornudos y obstrucción nasal, y su duración va entre 3 a 28 días (Spugnini et al., 2009; Spugnini et al., 2015; Zeferino, 2019; Dos Anjos et al., 2020; Gonçalves, 2021; Moreno, 2021; Tellado et al., 2022a; Ribeiro et al., 2023; Oliveira et al., 2023). Estos efectos son locales y temporales de mediana a baja severidad. Suceden porque la EQT genera apoptosis celular, disminuyendo el flujo sanguíneo y causando hipoxia del tumor provocando necrosis, esto genera dolor (Plaschke et al., 2017, citado en Oliveira et al., 2023). Por otro lado, en el estudio de Tozon et al. (2014) los gatos no presentaron efectos secundarios evidentes, solo contracciones musculares durante la aplicación de pulsos eléctricos. En paralelo, los gatos sometidos a tratamiento quirúrgico o radioterapia presentan efectos adversos de mayor severidad: triquiasis y enfermedad corneal

secundaria (queratitis ulcerosa) y toxicosis oculares que provocan pérdida de visión en los casos de carcinoma periocular (Melzer, et al.,2006; Pinard et al., 2012).

Las limitaciones de este estudio fueron, por una parte, la dificultad para encontrar información sin restricción, la falta de datos precisos del protocolo de EQT utilizado, la variación del tamaño muestral para determinar efectividad del tratamiento y la heterogeneidad de la información encontrada en general.

Cabe mencionar, que, si bien la EQT es un tratamiento oncológico en desarrollo creciente en medicina veterinaria, aún faltan estudios con un mayor número de pacientes sobre el uso de esta técnica en diferentes estadios de cáncer, en diferentes localizaciones anatómicas, en la determinación de posibles factores pronósticos o predictivos de respuesta al tratamiento, en la exploración de nuevos fármacos para EQT, en la influencia del diseño de las agujas utilizadas y en el control de los efectos adversos asociados a la terapia.

6. CONCLUSIONES

Con respecto a la evaluación del uso de la electroquimioterapia (EQT) como tratamiento para el carcinoma de células escamosas (CCE) en gatos, se concluye lo siguiente:

Se identifican los protocolos de EQT estandarizados a nivel internacional descritos para tratar el CCE en gatos, el cual consiste en la administración de bleomicina vía endovenosa en un rango de dosis desde 10.000 UI/m² a 15.000 UI/m². El voltaje estándar utilizado es de 1.000 V/cm² de tejido, y la duración del tratamiento es de 30 minutos en promedio.

La efectividad de este tratamiento descrita en la literatura reporta en promedio un 80% de respuesta objetiva. Los tiempos de sobrevida varían entre 90 días a 3 años, presentando mayores tiempos de sobrevida gatos con menores estadios de enfermedad. Factores extrínsecos a la terapia, como la exposición constante de los pacientes a radiación UV post tratamiento presentan recidivas en un menor tiempo, comparado con pacientes indoor.

Los efectos adversos asociados al uso de este tratamiento son: eritema, edema, dolor, inflamación, epífora, quemaduras, anorexia, letargo, hiporexia, ulceración, anosmia, estornudos y obstrucción nasal. Estos son provocados por apoptosis celular, y varían en función de la ubicación anatómica del CCE. Son locales y temporales de mediana a baja severidad, con perduración de 3 a 28 días.

En síntesis, la EQT es una terapia eficaz y segura de aplicar en gatos con CCE debido a su alto porcentaje de efectividad con tiempos de sobrevida amplios y mínimos efectos adversos. Por ello se debería considerar dentro de las primeras opciones como tratamiento de este tipo de cáncer en gatos.

Se logra dar cumplimiento a todos los objetivos planteados en esta revisión bibliográfica.

7. REFERENCIAS

- Barabas, K., Milner, R., Lurie D. y Adin C. (2008). Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology*, 6(1), 1-18. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x>
- Basu, D., Nguyen, K., Montone, K., Zhang, G., Wang, L., Diehl, J., Rustgi, A., Lee, J., Weinstein, G. y Herlyn, M. (2010). Evidence for mesenchymal-like sub-populations within squamous cell carcinomas possessing chemoresistance and phenotypic plasticity. *Oncogene*, 29, 4170–4182. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.170>
- Bilgic, O., Duda, L., Sánchez, M. y Lewis, J. (2015). Feline Oral Squamous Cell Carcinoma: Clinical Manifestations and Literature Review. *Journal of Veterinary Dentistry*, 32(1), 30-40. <https://doi.org/10.1177/089875641503200104>
- Bioni, L. B. D. F. F. (2018). Carcinoma de células escamosas em felino: relato de caso. *Pubvet*, 12(07), 1-12. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v12n7a136.1-12>
- Carvalho, C. (2022). Quimioterapia e criocirurgia no tratamento de carcinoma de células escamosas em gata: Relato de caso. *Pubvet*, 16(02), 1-5. <https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n02a1034.1-5>
- Cemazar, M. y Sersa, G. (2019). Recent Advances in Electrochemotherapy. *Bioelectricity*, 1(4), 204–213. <https://doi.org/10.1089/bioe.2019.0028>
- Daleck, C.R. y De Nardi, A.B. (2016). *Oncologia em cães e gatos* (2a ed.). Roca. https://www.yumpu.com/pt/document/view/58110347/oncologia-em-caes-e-gatos-2016-desconhecido-2#google_vignette
- Dos Anjos, D. S., Sierra, O. R., Spugnini, E. P., De Nardi, A. B., y Fonseca-Alves, C. E. (2020). Publisher Correction: Comparison of two different doses of bleomycin in electrochemotherapy protocols for feline cutaneous squamous cell carcinoma

- nonsegregated from ultraviolet light exposure. *Scientific reports*, 11(1), 1-9.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-88998-8>
- Dugbartey, G. J., Peppone, L. J. y De Graaf, I. A.M. (2016). An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures, *Toxicology*, 371(51761), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.001>
- Elsayed, A., Elkomy, A., Elkammar, R., Youssef, G., Abdelhiee, E., Abdo, W., Fadl, S., Soliman, A. y Aboubakr, M. (2021). Synergistic protective effects of lycopene and N-acetylcysteine against cisplatin-induced hepatorenal toxicity in rats. *Scientific reports*, 11(13979), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93196-7>
- Esplin, D.G., Wilson, S.R. y Hullinger, G.A. (2003). Squamous Cell Carcinoma of the Anal Sac in Five Dogs. *Veterinary Pathology*, 40(3), 332-334.
<https://doi.org/10.1354/vp.40-3-332>
- Ettinger, S.J. y Feldman, E.C. (2004). *Tratado de medicina interna veterinaria* (5ª ed.). Elsevier.
https://www.academia.edu/41826055/Tratado_de_medicina_interna_veterinaria
[Enfermedades del perro y el gato vol 2](https://www.academia.edu/41826055/Tratado_de_medicina_interna_veterinaria)
- Fernandes, T.A., Monteiro, C.R. y Roque, B.T.A. (2022), Carcinoma de células escamosas em felino, tratado com nusectomia. *Pubvet*, 16(06), 1-4.
<https://doi.org/https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n06a1130.1-4>
- Ferreira, I., Caneavese, S., Ferreira, J. y Pagni, T. (2006). Terapêutica no carcinoma de células escamosas cutâneo em gatos. *Ciência Rural*, 36(3), 1027-1033.
<https://doi.org/10.1590/S0103-84782006000300051>
- Gehl, J., Sersa, G., Matthiessen, L. W., Muir, T., Soden, D., Occhini, A., Quaglino, P., Curatolo, P., Campana, L. G., Kunte, C., Clover, A. J. P., Bertino, G., Farricha, V., Odili, J., Dahlstrom, K., Ben azzo, M. y Mir, L. M. (2018). Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 57(7), 874–882.
<https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1454602>

- Guinaim, N. A., Ferreira, R. S. y Dos Santos, A. C. (2020). Overview of cisplatin-induced neurotoxicity and ototoxicity, and the protective agents, *Food and Chemical Toxicology*, 136(111079), 1-19. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.111079>
- Gonçalves, L. P. (2021). *Eletroquimioterapia como tratamento de carcinoma de células escamosas em gatos: estudo retrospectivo* [Dissertação de mestrado integrado em medicina veterinária]. Repositório da Universidade de Lisboa. <https://onx.la/bca18>
- Granja, K. M. (2018). *Eletroquimioterapia no tratamento de carcinoma de células escamosas (CCE) palpebral em gato: Relato de caso* [Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina Veterinária, da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de bacharel em Medicina Veterinária]. Repositório institucional da UECE. <https://siduece.uece.br/siduece/trabalhoAcademicoPublico.jsf?id=85546>
- Gross TL., Ihrke PJ., Walder E.J. y Affolter, V.K. (2005). *Skin diseases of the dog and cat* (2a ed.). Blackwell Science. <https://lc.cx/Av6ZAC>
- Haar, G.T. (2006). *Diseases of the nose; nasal plane; nasal cavity and frontal sinus*. International veterinary information service. <https://shorturl.at/qACKW>
- Hirahat, M. (2018). *Neoplasias no conducto auditivo de felinos: estudo retrospectivo* [Trabalhos de Conclusão de Curso de Graduação obtenção da graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul]. <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/182493>
- Katayama, R., Nagata, S., Lida, H., Yamagishi, N., Yamashita, T. y Furuham, K. (2011) Possible role of cysteine-S-conjugate β -lyase in species differences in cisplatin nephrotoxicity, *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 2053-2059, <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.05.017>
- Kodre, V., Cemazar, M., Pecar, J., Sersa, G., Cor, A. y Tozon, N. (2009). Electrochemotherapy compared to surgery for treatment of canine mast cell tumours. *In vivo Athens, Greece*, 23(1), 55–62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19368125/>

- Kursunluoglu, G., Kayali, H.A. y Taskiran, D. (2014). The Effect of Cisplatin Toxicity and Capsaicin on Electron Transport Chain in Liver and Kidney of Sprague Dawley Rats. *Cell biochemistry and biophysics*, 69(3), 707–716. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-9857-z>
- Law, Z. J., Khoo, X. H., Lim, P. T., Goh, B. H., Ming, L. C., Lee, W. L. y Goh, H. P. (2021). Extracellular Vesicle-Mediated Chemoresistance in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8(629888), 1-19. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.629888>
- Lin, L., Zheng, J., Zhu, W. y Jia, N. (2015). Nephroprotective Effect of Gelsemine Against Cisplatin-Induced Toxicity is Mediated Via Attenuation of Oxidative Stress. *Cell biochemistry and biophysics*, 71(2), 535–541. <https://doi.org/10.1007/s12013-014-0231-y>
- Lowe, R.J. (2016). Benefits and Side-Effects of Electrochemotherapy in Veterinary Patients. In: T. Jarm y P. Kramar (Eds) *1st World Congress on Electroporation and Pulsed Electric Fields in Biology, Medicine and Food & Environmental Technologies* (pp. 437-440). IFMBE Proceedings, Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-287-817-5_95
- Maiolino, P., Restucci, B., Papparella, S. y De Vico, G. (2002). Nuclear morphometry in squamous cell carcinomas of canine skin. *Journal of comparative pathology*, 127(2-3), 114–117. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2002.0568>
- Melzer, K., Guscetti, F., Rohrer Bley, C., Sumova, A., Roos, M. y Kaser-Hotz, B. (2006). Ki67 reactivity in nasal and periocular squamous cell carcinomas in cats treated with electron beam radiation therapy. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 676–681. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[676:krinap\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[676:krinap]2.0.co;2)
- Meuten, D.J. (2002). *Tumors of the skin and soft tissues* (4a ed.). Wiley Blackwell. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9780470376928>
- Meyer, D.J. y Raskin, R.E. (2003). *Canine and Feline Cytology a color atlas and interpretation guide* (3a ed.). Elsevier.

<https://es.scribd.com/document/371448963/canine-and-feline-cytology-a-color-atlas-and-interpretation-guide-3rd-edition#>

- Mir, L. M., Gehl, J., Sersa, G., Collins, C. G., Garbay, J. R., Billard, V., Geertsen, P. F., Rudolf, Z., O'Sullivan, G. C. y Marty, M. (2006). Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *European Journal of Cancer, Supplement*, 4(11), 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.003>
- Mir, L. (2006). Bases and rationale of the electrochemotherapy. *European Journal of Cancer Supplements*, 4(11) 38-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcsup.2006.08.005>
- Moreno, J.D. (2021). *Efecto de la Electroquimioterapia más Bleomicina en gatos con carcinoma de células escamosas de plano nasal* [Trabajo de Titulación modalidad Proyecto de Investigación presentado como requisito previo a la obtención del Título de Médico Veterinario Zootecnista, Universidad central del Ecuador]. Repositorio Institucional. <https://acesse.dev/ctNC1>
- Murphy, S. (2013) Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in the Cat: Current understanding and treatment approaches. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 15(5), 363-428. <https://doi.org/10.1177/1098612X13483238>
- National Cancer Institute at the National Institutes of Health. (2022). *Cancer Staging*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/staging>
- Nelson, W.R. y Couto, C.G. (2005). *Medicina interna de pequeños animales* (1a ed.). Intermédica. https://books.google.cl/books?id=zRifgzukySQC&printsec=frontcover&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- Oliveira, S. C., Dos Santos A. F., Galastri, S. L. y Marin, R. S. (2023). *Eletroquimioterapia no tratamento de neoplasias sólidas de cães e gatos – estudo retrospectivo* [Trabalho de Conclusão de Curso, Medicina Veterinária, Universidade Positivo]. Repositório Universitário da Ânima.

<https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstreams/f2b5a8ee-2e3b-402d-827b-272522c79696/download>

Pinard, C. L., Mutsaers, A. J., Mayer, M. N. y Woods, J. P. (2012). Retrospective study and review of ocular radiation side effects following external-beam Cobalt-60 radiation therapy in 37 dogs and 12 cats. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 53(12), 1301–1307.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23729828/>

Rangel, M.M., Luz, C.S., Oliveira, D. K., Ojeda, J., Freytag, J. O. y Suzuki, D. O. (2019). Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. *Austral journal of veterinary sciences*, 51(2), 45-51. <https://dx.doi.org/10.4067/S0719-81322019000200045>

Ribeiro, R. C. S., Anjos, D. S., Pazzini, J. M., Bertolo, P. H. L., Carra, G. J. U. y Nardi, A. B. D.. (2023). Evaluation of cell proliferation and apoptosis markers as predictive factors for electrochemotherapy in cutaneous squamous cell carcinoma of cats. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 43(e06518), 1-11. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-6518>

Sersa, G., Miklavcic, D., Cemazar, M., Rudolf, Z., Pucihar, G. y Snoj, M. (2008). Electrochemotherapy in treatment of tumours. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 34(2), 232–240.
<https://doi.org/10.1016/j.ejso.2007.05.016>

Sicchieri, B.G., Monteiro Silva, M.E., De Mello Bobany, D. y Rempto, R.B.I. (2023). Carcinoma epidermoide do plano nasal em felino: abordagem clínico-histopatológico-caso clínico, *Revista de Medicina Veterinária do UNIFESO*, 3(1), 25-38.
<https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/revistaveterinaria/article/view/3641/1257>

Simčič P., Lowe, R., Granziera, V., Tornago, R., Pierini, A., Torrigiani, F. y Lubas G. (2019). *Treatment of cutaneous squamous cell carcinoma on the head region with*

electrochemoterapy in a group of 19 cats. CINECA IRIS Institutional Research Information System. Consultado el 03 de junio de 2024, de <https://hdl.handle.net/11568/1028222>

Simič, P., Pierini, A., Lubas, G., Lowe, R., Granziera, V., Tornago, R., Valentini, F., Alterio, J., Cochi, M., Rangel, M.M.M., Oliveira, K.D., Freytag, J.O., Quadros, J.A., Sponza, E., Gattino, F., F., Impellizeri, J.A. y Torrigiani F. (2021). A Retrospective Multicentric Study of Electrochemotherapy in the Treatment of Feline Nasal Planum Squamous Cell Carcinoma, *Veterinary Sciences*, 8(3), 2-16. <http://dx.doi.org/10.3390/vetsci8030053>

Spugnini, E. P. y Porrello, A. (2003). Potentiation of chemotherapy in companion animals with spontaneous large neoplasms by application of biphasic electric pulses. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 22(4), 571–580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15053299/>

Spugnini, E. P., Baldi, A., Vincenzi, B., Bongiorno, F., Bellelli, C., Citro, G., y Porrello, A. (2007). Intraoperative versus postoperative electrochemotherapy in high grade soft tissue sarcomas: a preliminary study in a spontaneous feline model. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 59(3), 375–381. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0281-y>

Spugnini, E. P., Vincenzi, B., Citro, G., Tonini, G., Dotsinsky, I., Mudrov, N., y Baldi, A. (2009). Electrochemotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma in cats: A preliminary report. *Veterinary Journal*, 179(1), 117–120. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.08.011>

Spugnini, E.P. y Baldi, A. (2014). Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: From Rescue to First Line Therapy. In: Li, S., Cutrera, J., Heller, R. y Teissie, J. (eds.). *Electroporation Protocols. (Methods in Molecular Biology, pp. 247-256)*. Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9632-8_22

Spugnini, E. P., Pizzuto, M., Filipponi, M., Romani, L., Vincenzi, B., Menicagli, F., Lanza, A., De Girolamo, R., Lomonaco, R., Fanciulli, M., Spriano, G., y Baldi, A. (2015). Electroporation Enhances Bleomycin Efficacy in Cats with Periocular Carcinoma

- and Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head. *Journal of veterinary internal medicine*, 29(5), 1368–1375. <https://doi.org/10.1111/jvim.13586>
- Spugnini, E. P., Azzarito, T., Fais, S., Fanciulli, M. y Baldi, A. (2016). Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Current cancer drug targets*, 16(1), 43–52. <https://doi.org/10.2174/156800961601151218155340>
- Spugnini, E. P., Vincenzi, B., Carocci, F., Bonichi, C., Menicagli, F. y Baldi, A. (2020). Combination of bleomycin and cisplatin as adjuvant electrochemotherapy protocol for the treatment of incompletely excised feline injection-site sarcomas: A retrospective study. *Open veterinary journal*, 10(3), 267–271. <https://doi.org/10.4314/ovj.v10i3.4>
- Silveira, L.M.G., Cunha, F.M., Brunner, C.H.M. y Xavier, J.G. (2016). Utilização de eletroquimioterapia para carcinoma de células escamosas tegumentar em. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 36(4), 297-302. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2016000400008>
- Tellado, M., Michinski, S., Impellizeri, J., Marshall, G., Signori, E., y Maglietti, F. (2022a). Electrochemotherapy using thin-needle electrode improves recovery in feline nasal planum squamous cell carcinoma - a translational model. *Cancer drug resistance*, 5(3), 595–611. <https://doi.org/10.20517/cdr.2022.24>
- Tellado, M., Mir, L. M., y Maglietti, F. (2022b). Veterinary Guidelines for Electrochemotherapy of Superficial Tumors. *Frontiers in veterinary science*, 9, (868989), 1-16. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.868989>
- Thomson, M. (2007). Squamous Cell Carcinoma of the Nasal Planum in Cats and Dogs. *Elsevier*, 22(2), 42-45. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2007.03.002>
- Tozon, N., Pavlin, D., Sersa, G., Dolinsek, T. y Cemazar, M. (2014). Electrochemotherapy with intravenous bleomycin injection: an observational study in superficial squamous cell carcinoma in cats. *Journal of feline medicine and surgery*, 16(4), 291–299. <https://doi.org/10.1177/1098612X13507071>

- Tozon, N., Kramaric, P., Kos Kadunc, V., Sersa, G. y Cemazar, M. (2016a). Electrochemotherapy as a single or adjuvant treatment to surgery of cutaneous sarcoid tumours in horses: a 31-case retrospective study. *The Veterinary record*, 179(24), 1-5. <https://doi.org/10.1136/vr.103867>
- Tozon, N., Lampreht Tratar, U., Znidar, K., Sersa, G., Teissie, J. y Cemazar, M. (2016b). Operating Procedures of the Electrochemotherapy for Treatment of Tumor in Dogs and Cats. *Journal of Visualized Experiments*, 11(6e54760), 1-7, doi: [10.3791/54760](https://doi.org/10.3791/54760)
- Vail, D.M., Thamm, D.H. y Liptak, J.M. (2020). *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology* (6a ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-01939-3>
- Zeferino, A. R. (2019). *Efeitos adversos associados á eletroquimioterapia em gatos com carcinoma das células escamosas: Estudo retrospectivo*. [Dissertação apresentada para a obtenção do Grau de Mestre em Medicina Veterinária no curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, Universidade Lusófona de Humanidades e tecnologias]. Repositório Institucional. <http://hdl.handle.net/10437/9617>