

Uso del piroxicam como tratamiento adjunto en carcinoma de células escamosas en el tercer párpado de un caballo

The use of piroxicam as an adjunctive treatment for squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse.

Simone Iwabe* León Ramírez-López** Mónica Juárez-Sánchez**

Abstract

The aim of this study was to evaluate the use of piroxicam as an adjunctive treatment for squamous cell carcinoma in a horse. In September 2007, a 10-year-old Thoroughbred gelding weighing 555 kg was seen by private ophthalmologist for showing abundant mucoid secretion, conjunctival hyperemia and granulation tissue on the third eyelid of the left eye. The patient was initially treated with antibiotics and anti-inflammatory drugs. A biopsy of the granulation tissue on the third eyelid was taken. The laboratory reported a non tumoral epithelial hiperplasia. After ten days of treatment, the size of the tumor slightly decreased, but after two weeks the horse showed no further improvement, so surgical treatment was elected. The third eyelid of the left eye was excised completely and the tumor was submitted for histopathological examination. The laboratory reported a squamous cell carcinoma. Postsurgical treatment included topical antibiotics and anti-inflammatory drugs, and piroxicam (80 mg PO SID). Ten months after surgery was performed, the horse showed no complications or signs of recurrence. Squamous cell carcinoma has been reported as the second most common tumor in horses. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are potent inhibitors of the cyclooxygenases (COX). It has been demonstrated that COX-2 is overexpressed in several epithelial tumors; therefore, inhibitors of COX-2 can induce apoptosis of tumor cells and inhibit angiogenesis. .

Key words: SQUAMOUS CELL CARCINOMA, HORSE, THIRD EYELID, NSAID, COX-2, TUMOR.

Resumen

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el uso del piroxicam como tratamiento adjunto en un caso de carcinoma de células escamosas en un caballo. En septiembre de 2007, un caballo, macho castrado, raza Pura Sangre Inglés, de diez años de edad y 555 kg de peso fue referido a un oftalmólogo privado por presentar secreción mucoide abundante, hiperemia conjuntival y tejido granulomatoso en el tercer párpado del ojo izquierdo. Se inició tratamiento médico con antibiótico y antiinflamatorio, y se tomó biopsia del tejido granulomatoso presente en el tercer párpado. El resultado fue hiperplasia epitelial no tumoral. En una nueva evaluación (después de diez días), se observó ligera disminución del tejido. Después de dos semanas de tratamiento, sin mejoría se decidió extirpar el tercer párpado en su totalidad. En consecuencia, el tercer párpado del ojo izquierdo fue completamente extirpado para su análisis histopatológico, el cual confirmó carcinoma de células escamosas. Como tratamiento posquirúrgico además de antibiótico y antiinflamatorio tópico se prescribió piroxicam a dosis de 80 mg totales SID PO. Diez meses después de la cirugía, el caballo se encuentra bien y sin recidiva del tumor. El carcinoma de células escamosas es el segundo tumor más común en caballos. Los antiinflamatorios no esteroideos son potentes inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Se ha demostrado que la COX-2 se encuentra sobreexpresada en tumores epiteliales; por tanto, sus inhibidores probablemente inducen la apoptosis de las células tumorales e inhiben la angiogénesis.

Palabras clave: CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS, CABALLO, TERCER PÁRPADO, AINES, COX-2, TUMOR.

Recibido el 5 de enero de 2009 y aceptado el 29 de septiembre de 2009

* Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional (IPN-Cinvestav), Calzada de los Tenorios 235, Col. Granjas Coapa, 14330, Apartado Postal 22026, México, D. F.

** Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Équidos, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D. F.

Correspondencia: Simone Iwabe, Teléfono: +52(55) 4323-8625, correo electrónico: siiwabe@gmail.com

Introduction

Squamous cell carcinoma (SCC) is the most common periorbital neoplasia in horses.¹ The high SCC incidence is associated to high altitude and solar radiation. A predisposition is observed related to age and in neutered horses suggesting that androgens, estrogen or both hormonal concentrations may be associated with the development of ocular and adnexal SCC in equines.¹ The most common affected structures are: the third eyelid, nasal canthus, limbus and eyelids. Untreated ocular SCC may usually invade local soft tissues, bony orbit, nasal sinuses and brain. Limbal involvement can quickly lead to visual impairment and destruction of the globe.²

SCC is an aggressive ocular and adnexal tissue tumor, local invasive and that metastasize if left untreated. The third eyelid is involved in 30% of SCC cases, and is the primary site with secondary implication of nasal canthus, eyelid and cornea in 50% to 60% of the cases.³ Treatment varies according to the lesion site and extension; a combination of surgical excision and chemotherapy or radiotherapy is recommended. 1 Cyclooxygenase-2 (COX-2) has an important role in the development and progression of several tumors, such as SCC. Studies have reported that inhibitory drugs of COX-2 have anticancer activity, and have a synergic effect when combined with chemotherapy and radiotherapy treatment.⁴

This paper describes the clinical presentation, diagnosis, results and treatment of a squamous cell carcinoma in the third eyelid of a Thoroughbred horse, treated surgically and adjunctive therapy with a non-steroidal anti-inflammatory drug.

Case report

In September 2007, a 10-year-old Thoroughbred gelding weighing 555 kg was referred for ophthalmology evaluation of a granulation tissue on the left eye. Ophthalmic examination revealed a serous mucoid discharge, conjunctival hyperemia and a granulation tissue on the third eyelid surface (Figure 1A,1B,1C). The mass was irregular and with slow growth, but without extending to other tissues. No other ophthalmic lesions were observed in neither anterior nor posterior segments. The condition was initially treated with polymyxin, neomycin and dexamethasone* TID and a biopsy of the granulation tissue on the third eyelid was taken. The laboratory reported a non tumoral epithelial hyperplasia. In a new evaluation, after ten days of treatment, a slight decrease in the size of the mass was noticed.

After two weeks of treatment, no further improvement was observed and complete extirpation of the

Introducción

El carcinoma de células escamosas (CCE) constituye la neoplasia periorbital más común en caballos.¹ Su elevada incidencia se asocia con alturas elevadas y mayor exposición a los rayos solares. Se ha observado mayor predisposición de la enfermedad con la edad y en machos castrados, es posible que la concentración de andrógenos, estrógenos, o ambos, estén asociados con el desarrollo del CCE ocular en equinos.¹ Las estructuras más afectadas son tercer párpado, canto nasal, limbo y párpados. Los CCE no tratados pueden invadir el tejido blando adyacente, el hueso orbital, senos nasales y cerebro. Cuando la neoplasia involucra al limbo puede evolucionar rápidamente causando daño visual y destrucción del globo ocular.²

El CCE ocular y de tejidos anexos es una neoplasia maligna, localmente invasiva, que puede originar metástasis. El tercer párpado se ve involucrado en 30% de los casos de CCE, y es el sitio primario con implicación secundaria de la conjuntiva del canto nasal, párpado y cornea en 50% a 60% de los casos.³ El tratamiento varía de acuerdo con el sitio de presentación y extensión de la lesión. El manejo recomendado es la combinación de la extirpación quirúrgica y terapia adjunta de quimioterapia o radioterapia.¹ La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es de importancia en el desarrollo y evolución de diversos tipos de tumores, como el CCE. Diversos estudios han informado que los inhibidores de la COX-2 tienen actividad anticancerígena e incrementan los efectos anticancerígenos de la quimioterapia y radioterapia.⁴

En este trabajo se describe la presentación clínica, diagnóstico, resultado y tratamiento de un carcinoma de células escamosas en el tercer párpado de un caballo Pura Sangre Inglés, tratado quirúrgicamente y con terapia adjunta con un antiinflamatorio no esterooidal.

Caso clínico

En septiembre de 2007, un caballo macho castrado, Pura Sangre Inglés, de diez años de edad y 555 kg de peso, fue referido para revisión oftalmológica por presentar una masa en el ojo izquierdo. El examen reveló presencia de secreción mucoides abundante, hiperemia conjuntival y tejido granulomatoso en toda la superficie del tercer párpado del ojo izquierdo (Figura 1A, 1B, 1C). La masa era irregular y de crecimiento lento, pero sin extenderse a tejidos oculares adyacentes. No se observaron lesiones oftálmicas en los segmentos anterior ni posterior del ojo. Se inició tratamiento médico con polimixina, neomicina y dexametasona* TID y se

*Maxitrol® ungüento, Alcon, Estados Unidos de América.

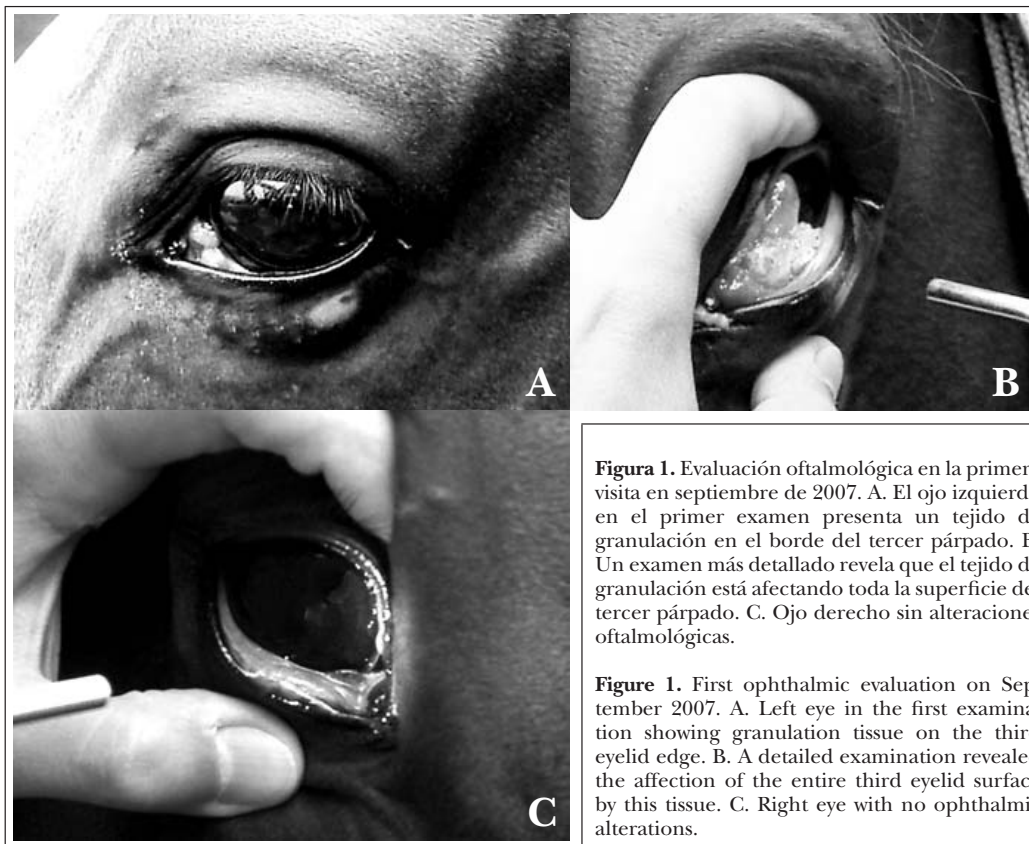


Figura 1. Evaluación oftalmológica en la primera visita en septiembre de 2007. A. El ojo izquierdo en el primer examen presenta un tejido de granulación en el borde del tercer párpado. B. Un examen más detallado revela que el tejido de granulación está afectando toda la superficie del tercer párpado. C. Ojo derecho sin alteraciones oftalmológicas.

Figure 1. First ophthalmic evaluation on September 2007. A. Left eye in the first examination showing granulation tissue on the third eyelid edge. B. A detailed examination revealed the affection of the entire third eyelid surface by this tissue. C. Right eye with no ophthalmic alterations.

mass was elected and tissue sent to histopathological analyses (Figure 2A). The third eyelid and its gland were completely excised and the edges of conjunctival incision were sutured with 7.0* (Figure 2B,2C,2D). At the end of the surgery, a small corneal ulcer was observed. The removed granulation tissue was submitted for histopathological examination (Figure 3). Postsurgical treatment consisted of topical ciprofloxacin** every three hours, autologous serum every three hours and diclofenac*** every four hours during one week (Figure 4A,4B). In a new evaluation, one week after surgery, the ulcer was completely healed so topical treatment was suspended. Treatment continued with piroxicam at 80 mg total SID PO.

Histology results of the excised left nictitans mass reported an extensive proliferation area of stratified epithelium of neoplastic cells, with abundant cytoplasm, polyhedral, eosinophilic, and different grades of keratinization. Cells nuclei were large, round or pleomorphic, with irregular and thick chromatin, and one to two prominent nucleoli. The mitotic rate was zero to two per field (40X). These cells were found in groups under the basal membrane, between the lymphoid tissue follicles, as well as in some lymphatic vessels. Lymphoid tissue showed a diffuse and moderate to severe hyperplasia. Laboratory findings reported a squamous cell carcinoma.

tomó una biopsia del tejido granulomatoso presente en el tercer párpado. El laboratorio informó hiperplasia epitelial no tumoral. En una nueva evaluación, después de diez días de tratamiento, se observó ligera disminución del tejido neoplásico.

Después de continuar el tratamiento médico durante dos semanas más y al no observar mejoría, se optó por extirpar la masa para su análisis histopatológico (Figura 2A). El tercer párpado fue extirpado en su totalidad junto con su glándula, los bordes quirúrgicos se suturaron con sutura 7.0* (Figura 2B, 2C, 2D). Al final de la cirugía se observó una pequeña lesión en la córnea. El tejido extirpado fue enviado al laboratorio para estudio histopatológico (Figura 3). Como tratamiento posquirúrgico se prescribió ciprofloxacino tópico** cada tres horas, suero autólogo cada tres horas y diclofenaco*** cada cuatro horas durante una semana (Figura 4A, 4B). En nueva valoración, una semana después de la cirugía, la córnea se encontraba totalmente cicatrizada, por lo que se suspendieron las gotas tópicas. Se continuó el tratamiento con piroxicam a dosis de 80 mg totales SID PO.

El estudio histológico de la masa del tercer párpado reveló un área extensa de proliferación epitelial,

*Ácido poliglicólico, Oasis, Estados Unidos de América..

**Sophixin ofteno®, Sophia, México.

***3-A-ofteno®, Sophia, México.

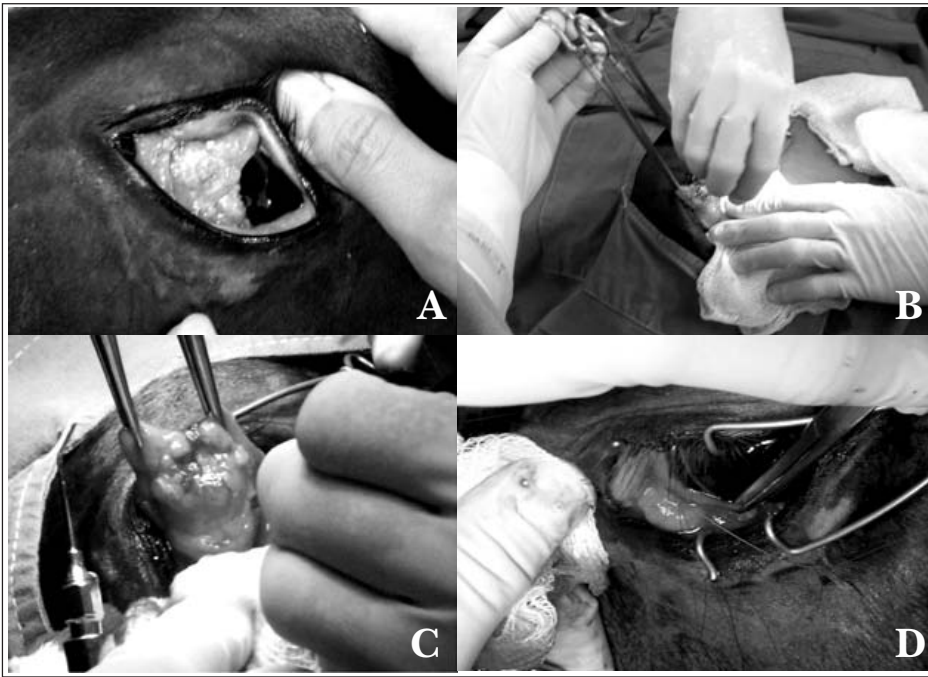


Figura 2. A. El tercer párpado del ojo izquierdo inmediatamente antes de la cirugía. B, C. El tercer párpado fue extirpado completamente junto con la glándula del tercer párpado y los bordes de la conjuntiva, D. fueron suturados con sutura 7.0.

Figure 2. A. The third eyelid of left eye immediately before the surgery. B and C. The third eye was completely extirpated together with the third eyelid gland and conjunctival edges. D. Sutured with 7.0 suture.

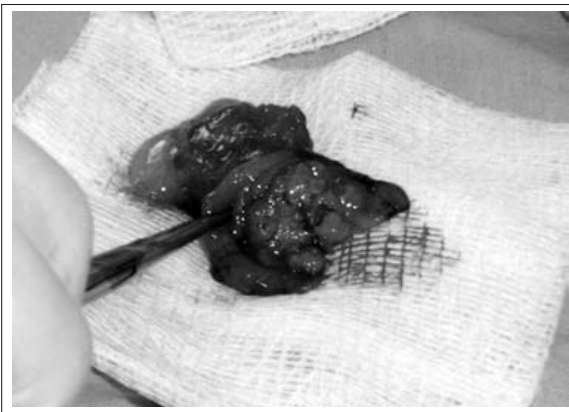


Figura 3. Tejido de granulación extirpado, sometido a estudio histopatológico. Los hallazgos registran un carcinoma de células escamosas.

Figure 3. Removed granulation tissue was submitted for histopathological examination, which revealed a squamous cell carcinoma.

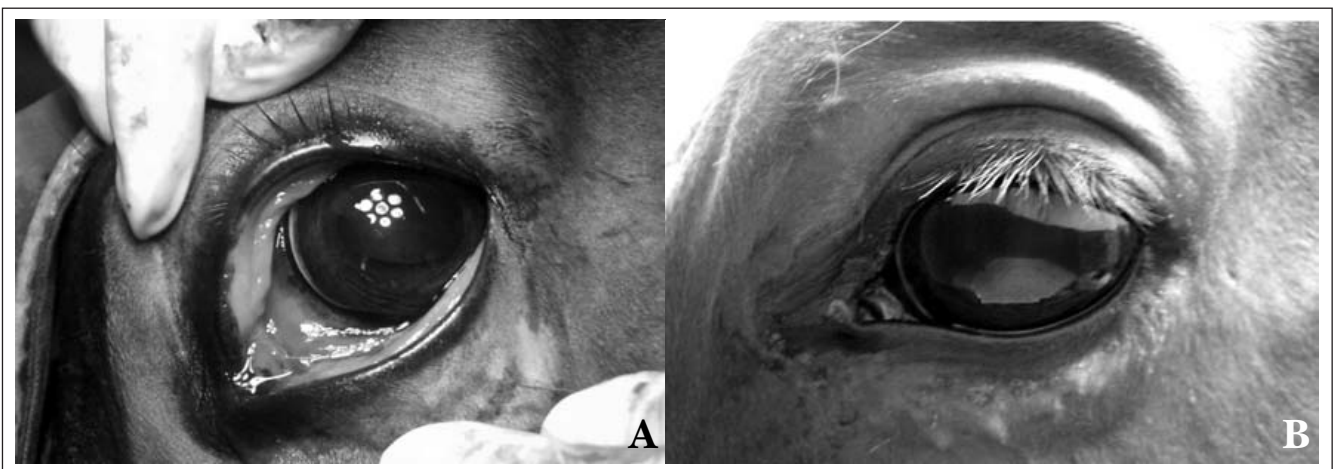


Figura 4. A. Ojo izquierdo inmediatamente después de la cirugía, enseñando una pequeña inflamación de la conjuntiva. B. El mismo ojo dos días después de la cirugía, sin señales de molestia o dolor.

Figure 4. A. Left eye immediately after surgery showing slight inflammatory response in the conjunctiva. B. The same eye two days after surgery with no signs of discomfort or pain.

Ten months after surgery, the horse is sound and with no tumor recurrence (Figure 5A, 5B).

Discussion

The etiopathogenesis of ocular/periocular SCC in horses is unknown, but the cause might be related to the ultraviolet component of solar radiation, periocular pigmentation, high levels of androgen and/or estrogen, viral agents, genetic and immunologic factors.⁵ One study described p53 gene mutations, consistent with ultraviolet radiation carcinogenesis in 25% equine SCCs.⁶ Many studies suggest that mutations of the p53 tumor suppressor gene are involved in the development of human sunlight-related skin cancer. The p53 protein acts as a transcription factor regulating the cell cycle. Furthermore, overexpression of p53 is considered to be an indicator of mutation since high levels of this protein have been found in squamous cell carcinomas of many domestic animals including the horse.^{5,7}

SCC is an aggressive tumor that metastasizes if untreated. SCC is a common tumor of the equine conjunctiva and third eyelid.^{2,3} Some studies demonstrated the efficacy of iridium-192 in treating a periocular squamous cell carcinoma but with serious sequelae.⁸ Other results indicate that ocular and adnexal SCC surgically treated and with adjuvant radiation therapy, has a significant low recurrence rate in comparison to those treated without adjuvant radiation therapy.⁹ Adjuvant therapies have been proposed for ocular SCC therapy, including cryotherapy with liquid nitrogen,¹⁰ topical application of mitomycin C,¹¹ or intratumoral administration of chemo-

tipo estratificado de células neoplásicas de abundante citoplasma poliédrico, eosinofílico y con diferentes grados de queratinización. Los núcleos de las células eran grandes, redondos o pleomórficos, con cromatina gruesa e irregular y uno a dos nucléolos prominentes. Se encontraron de cero a dos mitosis por campo (40X). Las células descritas también se encontraban en grupos debajo de la membrana basal, entre los folículos del tejido linfoide asociado, así como en algunos vasos linfáticos. El tejido linfoide presentó hiperplasia de moderada a grave, difusa. El resultado del análisis histopatológico fue carcinoma de células escamosas.

A los diez meses del tratamiento, el caballo se encuentra bien y sin recidiva del tumor (Figura 5A, 5B).

Discusión

La etiopatogenia del CCE ocular/periocular no es bien conocida, pero la causa puede estar relacionada con los componentes ultravioleta de la radiación solar, pigmentación periocular, niveles hormonales elevados, agentes virales y factores genéticos e inmunológicos.⁵ Se ha descrito que mutaciones en el gen p53, consistente con la carcinogénesis por la radiación ultravioleta, fue observada en 25% de los casos de CCE en equinos.⁶ Otros estudios sugieren que mutaciones en el gen supresor tumoral p53 están involucradas en el desarrollo de muchos tumores en piel. La proteína p53 actúa como un factor de transcripción regulando el ciclo celular. La sobreexpresión de esta proteína representa un indicador de mutación, ya que se han descrito niveles elevados de la proteína p53 en

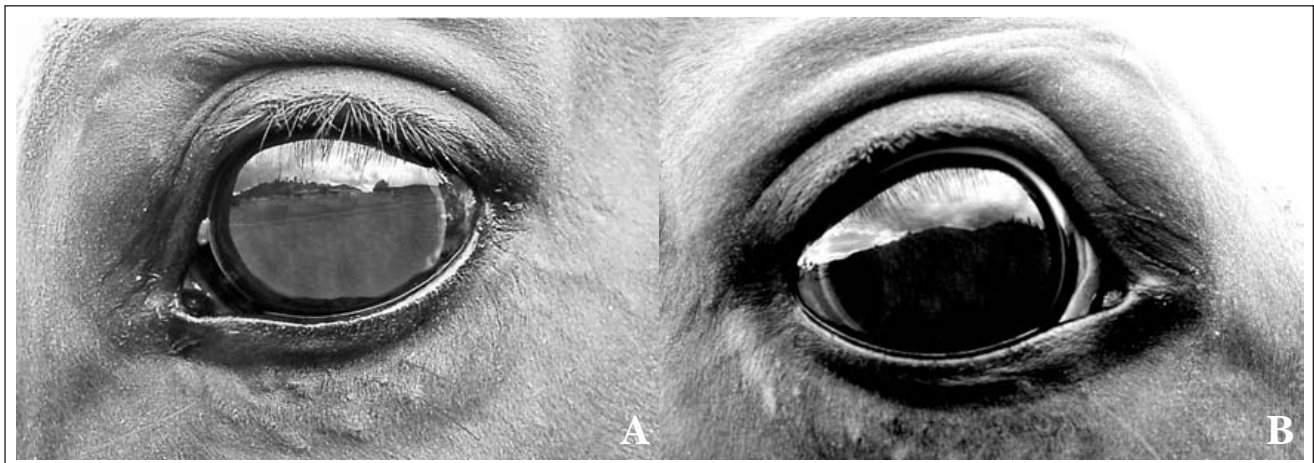


Figura 5. A. Ojo izquierdo diez meses después de la cirugía y con tratamiento oral con piroxicam (80 mg totales PO SID), empezado en octubre de 2007. El caballo no ha mostrado ninguna complicación o señales de recurrencia. B. Ojo contralateral (derecho) sin alteraciones oftalmológicas.

Figure 5. A. The left eye ten months after surgery. Oral treatment with piroxicam (80mg PO SID) began on October 2007. The horse has not shown any complications or signs of recurrence. B. Contralateral (right) eye with no abnormal findings.

therapeutics, considered as the most effective and safe treatment.¹²

Overall prognosis for horses with ocular SCC is good, even considering that tumors recurrence is observed in 30,4% of the cases after treatment.¹³ A detailed ophthalmological evaluation is necessary for diagnosing SCC, this evaluation should include careful histological examination to differentiate from other neoplasms, in order to chose the best treatment and give the correct prognosis. Commonly, SCC is presented alone, but it has also been reported with some variants as a pigmented SCC¹⁴ or associated with hemangiosarcoma.¹⁵

Several studies report successful treatment of SCC cases in horses by oral administration of piroxicam, a nonselective cyclooxygenase (COX) inhibitor.¹⁶ Cyclooxygenase-2 inhibitors are thought to have anti-neoplastic activity, interfering in tumor development by inducing apoptosis, inhibiting angiogenesis and stimulating immune system through inhibition of the synthesis of prostaglandin E2, a product of COX-2.^{4,17,18}

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are potent inhibitors of the cyclooxygenase (COX), family of enzymes that catalyze conversion of arachidonic acid to prostaglandins. COX-2 has been found over-expressed in several human and canine epithelial tumors. The COX-2 derived prostaglandins may be responsible of tumor growth, metastasis and angiogenesis present in these type of tumors.¹⁶

Recent reports have recorded COX-1 and COX-2 expression in equine SCC.^{6,19,20} It seems that COX-2 protein expression level in horses differ from others species. In horses COX-2 expression has been found in nonneoplastic and SCC tissues, whereas in other species COX-2 expression is primarily observed in neoplastic tissues. In horses, COX-1 expression is similar in both tissues, while in other species COX-1 expression is decreased in abnormal tissues.¹⁹

Piroxicam is more specific for COX-2 than for COX-1, and has been shown to be more effective for the control of SCC and other tumor cells in dogs^{21,22} and oral SCC in a cat.⁴ The present paper describes an ocular SCC in a horse treated successfully with piroxicam; therefore, is feasible to consider this medication as an attractive treatment, because it is available, inexpensive and easy to administer; though, future investigation is necessary to describe the true role of COX in oncogenesis and progression of ocular and periocular SCC in horses.

Referencias

1. GILGER BC, STOPPINI R. Diseases of the eyelids, conjunctiva, and nasolacrimal system. In: GILGER BC,

el CCE de diversos animales domésticos, incluyendo al equino.^{5,7}

Los CCE son neoplasias muy agresivas que frecuentemente originan metástasis, cuando no son tratados a tiempo. El CCE es el tumor más común en la conjuntiva y tercer párpado de los equinos.^{2,3} En diversos estudios se ha usado la aplicación ocular de iridio-192 con buen resultado, pero con graves secuelas.⁸ Otros estudios indican que casos de CCE ocular y de anexos, tratados quirúrgicamente y con terapia adjunta de radioterapia, presentan una importante disminución en la tasa de recurrencia al compararse con los casos sin tratamiento adjunto.⁹ Las terapias adjuntas propuestas en el tratamiento de los CCE oculares incluyen crioterapia con nitrógeno líquido,¹⁰ aplicación tópica de mitomicina C,¹¹ o aplicación intralesional de quimioterapia, considerado uno de los tratamientos más seguros y efectivos.¹²

El pronóstico para caballos con CCE ocular/anexos es bueno generalmente, aunque se ha registrado 30,4% de recurrencia posterior a un tratamiento.¹³ El CCE debe ser debidamente diagnosticado y valorado mediante un cuidadoso estudio histopatológico, para descartar otras neoplasias, instrumentar el tratamiento adecuado y dar el pronóstico correcto. Normalmente el CCE se presenta solo; sin embargo, algunos estudios han referido casos de CCE pigmentado¹⁴ o asociados con un hemangiosarcoma.¹⁵

Diversos trabajos describen la resolución de casos de CCE en caballos a través de la administración oral de piroxicam, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa (COX).¹⁶ Los inhibidores de la COX-2 poseen una actividad antineoplásica que interviene en el desarrollo tumoral al inducir la apoptosis de las células neoplásicas; al inhibir la angiogénesis y estimular el sistema inmune mediante la inhibición de la producción de la prostaglandina E2.^{4,17,18}

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINE) son potentes inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), una familia de enzimas que catalizan la conversión del ácido aracdónico a prostaglandina. La COX-2 es uno de los subtipos que se sobreexpresan en casos de muchos tumores epiteliales en humanos y en perros. Las prostaglandinas derivadas de la COX-2 quizá sean responsables del crecimiento tumoral, de la metástasis y de la angiogénesis presentes en tales tumores.¹⁶

Recientes estudios han registrado la expresión de la COX-1 y COX-2 en caballos con CCE.^{6,19,20} Se han observado diferentes niveles de expresión de la proteína COX-2 en caballos con CCE en comparación con otras especies. En equinos, la proteína COX-2 se encuentra en tejidos normales y neoplásicos, mientras que en las demás especies esta proteína se expresa típicamente en tejidos neoplásicos. Igualmente en equinos, la expresión de la proteína COX-1 es similar

editor. Equine ophthalmology. Missouri, Elsevier Saunders, 2005: 107-156.

2. BROOKS DE. Equine ophthalmology. In: GELLAT KN, editor. Textbook of veterinary ophthalmology. 3rd ed. Philadelphia, Williams and Williams, 1999: 1053-1116.
3. GELATT KN, MYERS VS, PERMAN V. Conjunctival squamous cell carcinoma in the horse. J Am Vet Med Assoc 1997; 165: 617-620.
4. DIBERNARDI L, DORE M, DAVIS AJ, OWENS JG, MOHAMMED SI, GUPTILL CF *et al.* Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 2007; 76: 245-250.
5. KAPS S, RICHTER M, PHILIPP M, BART M, EULE C, SPIESS BM. Primary invasive ocular squamous cell carcinoma in a horse. Vet Ophthalmol 2005; 8: 193-197.
6. RASSNICK KM, NJAA BL. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in equine ocular squamous cell carcinoma. J Vet Diagn Invest 2007; 19: 436-439.
7. SIRONI G, RICCABONI P, MERTEL L, CAMMARATA G, BROOKS DE. P53 protein expression in conjunctival squamous cell carcinomas of domestic animals. Vet Ophthalmol 1999; 2: 227-231.
8. ELLIS DR. Treatment of squamous cell carcinoma in a horse. Vet Rec 2006; 159: 462-463.
9. MOSUNIC CB, MOORE PA, CARMICHEAL KP, CHANDLER MJ, VIDYASHANKAR A, ZHAO Y *et al.* Effects of treatment with and without adjuvant radiation therapy on recurrence of ocular and adnexal squamous cell carcinoma in horses: 157 cases (1985-2002). J Am Vet Med Assoc 2004; 225: 1733-1738.
10. HILBERT BJ, FARREL RK, GRANT BD. Cryotherapy of periocular squamous cell carcinoma in the horse. J Am Vet Med Assoc 1977; 170: 1305-1308.
11. RAYNER SG, VAN ZYL N. The use of mitomycin C as an adjunctive treatment for equine ocular squamous cell carcinoma. Aust Vet J 2006; 84: 43-46.
12. THEON AP, PASCOE JR, GALUPPO LD, FISHER PE, GRIFFEY SM, MADIGAN JE. Comparison of perioperative *versus* postoperative intratumoral administration of cisplatin for treatment of cutaneous sarcoids and squamous cell carcinoma in horses. J Am Vet Med Assoc 1999; 215: 1655-1660.
13. DUGAN SJ, ROBERTS SM, CURTIS CR, SEVERIN GA. Prognostic factors and survival of horses with ocular/adnexal squamous cell carcinoma: 147 cases (1978-1988). J Am Vet Med Assoc 1991; 198: 298-303.
14. MCCOWAN C, STANLEY RG. Pigmented squamous cell carcinoma of the conjunctiva of a horse. Vet Ophthalmol 2004; 7: 421-423.

en ambos tipos de tejidos, mientras que en los tejidos neoplásicos de otras especies se encuentra disminuido.¹⁸

El piroxicam es un AINE más específico a la COX-2 que a la COX-1, ha demostrado ser eficaz en el control del CCE y de otras células tumorales en perros^{21,22} y CCE oral en gatos.⁴ En el presente trabajo se describe un caso de CCE ocular en un equino que ha sido controlado exitosamente con la administración de piroxicam, por lo que es posible considerar este medicamento como tratamiento viable, por su disponibilidad, bajo costo y fácil administración, aunque se requieren futuras investigaciones para aclarar el verdadero papel de la COX en la oncogénesis y progresión del CCE ocular y periocular en caballos.

15. GEARHART PM, STEFICEK BA, PETERSEN-JONES SM. Hemangiosarcoma and squamous cell carcinoma in the third eyelid of a horse. Vet Ophthalmol 2007; 10: 121-126.
16. MOORE AS, BEAM SL, RASSNICK KM, PROVOST P. Long-term control of mucocutaneous squamous cell carcinoma and metastases in a horse using piroxicam. Equine Vet J 2003; 35: 715-718.
17. BRIDEAU C, VAN STADEN C, CHAN GA. *In vitro* effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. Am J Vet Res 2001; 62: 1755-1760.
18. ELCE YA, ORSINI JA, BLIKSLAGER AT. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in naturally occurring squamous cell carcinomas in horses. Am J Vet Res 2007; 68: 76-80.
19. MCINNIS CL, GIULIANO EA, JOHNSON PJ, TURK JR. Immunohistochemical evaluation of cyclooxygenase expression in corneal squamous cell carcinoma in horses. Am J Vet Res 2007; 68: 165-170.
20. SCHMIDT BR, GLICKMAN NW, DENICOLA DB, DE GORTARI AE, KNAPP DW. Evaluation of piroxicam for the treatment of oral squamous cell carcinoma in dogs. J Am Vet Med Assoc 2001; 218: 1783-1786.
21. KNOTTENBELT C, CHAMBERS G, GAULT E, ARGYLE DJ. The *in vitro* effects of piroxicam and meloxicam on canine cell lines. J Small An Pract 2006; 47: 14-20.
22. KNAPP DW, RICHARDSON RC, CHAN TCK, BOTTOMS GD, WIDMER WR, DENICOLA DB *et al.* Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. J Vet Int Med 1994; 8: 273-278.