



**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

Hemangiosarcoma cutáneo canino

Por

Paola Mónica Sosa Pérez

**TESIS DE GRADO presentada como
uno de los requisitos para obtener el
título de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria**

MODALIDAD: Revisión Bibliográfica

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2024**

PÁGINA DE APROBACIÓN

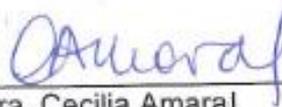
Tesis aprobada por:

Presidente de mesa:



Dra. Natalie Ruiz

Segundo Miembro (Tutor):



Dra. Cecilia Amaral

Cotutor:



Dra. Alicia Decuadro

Tercer Miembro:



Dra. Cecilia Abreu

Fecha: 11 de diciembre del 2024

Autor:



Br. Paola Sosa

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de la República, especialmente a La Facultad de Veterinaria que ha sido mi casa de estudio.

A las Dras. Alicia Decuadro y Cecilia Amaral, en su rol de tutoras, que tuvieron la paciencia necesaria durante todo este camino.

A mis hermanos, Diego, Bruno y Tania que han sido de gran ayuda en este proceso.

A mis padres, Edgardo y Mónica, que, desde su esfuerzo y amor, nos estimularon y apoyaron a mis hermanos y a mi para estudiar y proyectarnos a futuro.

A Matías, que no solo es mi compañero de ruta y aliado en esta vida, si no que siempre me ha apoyado a terminar mis estudios y seguir en esto que amo que es la Medicina Veterinaria.

A mis hijas, Lucia y Julieta, que son mi orgullo, mi amor y mi motor día a día, que la vida nos lleva a que podamos compartir este momento de realización personal, teniéndolas a mi lado y siendo testigos que todo se puede.

TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS	5
1. RESUMEN	7
2. SUMMARY	8
3. INTRODUCCIÓN	9
4. OBJETIVOS	11
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	12
5.2 EPIDEMIOLOGIA	14
5.3 ETIOPATOGENIA	15
5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO	19
5.5 DIAGNÓSTICO	21
5.6 ESTUDIOS COLATERALES UTILIZADOS PARA ESTADIFICACION Y DIAGNOSTICO DE METASTASIS	25
5.7 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN	27
5.8 TRATAMIENTO:	30
5.9 PRONÓSTICO:	37
6. CONCLUSIONES	39
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

LISTA DE FIGURAS Y TABLAS

Figura N°1. Clasificación de HSA no visceral	12
Figura N°2. Lesiones actínicas en canino pitbull hembra, con antecedentes a exposición solar	14
Figura N°3. Lesiones nodulares en ventral de abdomen de paciente con HSA cutáneo.	21
Figura N°4. Imágenes de preparados histológicos al microscopio de Hemangiosarcoma cutáneo	23
Figura N°5. Imágenes de preparados histopatológicos de las 3 diferentes variantes de Hemangiosarcoma cutáneo	24
Tabla N° 1. Clasificación de estadio I, II y III	29
Tabla N° 2. Clasificación TNM de Hemangiosarcoma cutáneo	29

LISTA DE ABREVIATURAS

HSA: Hemangiosarcoma
UV: Rayos ultravioleta
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ARN: Ácido ribonucleico
F- actina: Filamento de actina
G- actina: actina monomérica globular
CxCR4: receptor de quimioquina C-X-C
CxCL12: receptor de quimiocina C-X-C-L
S1P: Esfingosina- 1- fosfato
IL-8: Interleucina-8
ROS. Especies reactivas al oxígeno
H2O: Agua
CID: Coagulación intrínseca diseminada
TP53: Gen de la proteína tumoral p53
ADN cf: ADN libre en células
BL: Biopsia líquida
TAC: Tomografía axial computarizada
PET- TC: Tomografía computarizada por emisión de positrones
PAAF: Punción por aspiración con aguja fina
DSB: rotura de doble cadena del ADN
ATR- Rad3: Serine/threonine-protein kinase ATR
DDR-AND: respuesta al daño en el ADN
ADN-PK: Proteína quinasa dependiente del ADN
VAC: Protocolo que incluye Doxorubicina, Vincristina y Ciclofosfamida.
AC: Protocolo que incluye Doxorubicina y Ciclofosfamida
TFD: Terapia fotodinámica
FVIII: Factor de Von Willebrand
COX2: Ciclooxygenasa 2
PCNA: Antígeno nuclear de células en proliferación.

1. RESUMEN

El Hemangiosarcoma (HSA) es una neoplasia de estirpe mesenquimal, cuyo origen se presumía en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, esto se debía a la apariencia histológica de dichos tumores. Sin embargo, actualmente la información y las investigaciones sugieren que el origen puede desarrollarse a través de células pluripotenciales de la médula ósea, además de los factores externos que lo promueven.

Independientemente del sitio de aparición o del origen, la infiltración local y la metástasis sistémica son patrones comunes de crecimiento, incluso a pesar de que la evidencia indica que los tumores primarios dérmicos o subcutáneos son de menor agresividad, el comportamiento metastásico puede darse, aunque el HSA cutáneo puro o HSA dérmico sin ninguna signología clínica o con evidencia histológica de infiltración subdérmica no se comporta de manera tan agresiva o metastásica.

En caninos la mayor prevalencia de la aparición de HSA cutáneo se relaciona a la menor protección a la radiación solar UV, como también pieles menos pigmentadas y en algunos casos el pelo corto.

El HSA ocurre más frecuentemente en caninos que en otras especies, siendo la presentación en bazo la de mayor prevalencia, aunque la presentación dermal e hipodermal son también comunes. Dentro de las especies domésticas los caninos son los más afectados por HSA cutáneo, representando este tipo de neoplasia el 14% de todos los HSA y solo el 5% de los tumores que afectan la dermis. En otras especies como los gatos, el comportamiento biológico y neoplásico del HSA dérmico y subcutáneo es menos agresivo sistémicamente y con menor índice de metástasis, pero con gran índice de invasión local. En cuanto a la presentación visceral en gatos el comportamiento local y sistémico es tan agresivo como en caninos. El HSA cutáneo es raro en humanos y son descritos como muy invasivos y de alta tasa de recidiva local luego de la cirugía.

Se han elaborado mejores planes terapéuticos en el caso del HSA cutáneo, siendo la cirugía el tratamiento de elección para caninos que padecen HSA no visceral sin evidencia de metástasis. Hay un consenso general en la literatura que apunta a la quimioterapia como tratamiento concomitante, siendo la doxorubicina la droga de elección en este tipo de tumores (HSA subcutáneo y muscular).

2. SUMMARY

Hemangiosarcoma (HSA) is a neoplasm of mesenchymal lineage, whose origin was presumed in the endothelial cells of the blood vessels, this was due to the histological appearance of these tumors. However, information and research now suggest that the origin may develop through pluripotent cells in the bone marrow, in addition to the external factors that promote it.

Regardless of the site of onset or origin, local infiltration and systemic metastasis are common growth patterns, even though evidence indicates that dermal or subcutaneous primary tumors are less aggressive, metastatic behavior may occur, although pure cutaneous HSA or dermal HSA without any clinical signs or with histological evidence of subdermal infiltration does not behave as aggressively or metastatically.

In canines, the higher prevalence of the appearance of cutaneous HSA is related to less protection from solar UV radiation, as well as less pigmented skin and in some cases short hair.

HSA occurs more frequently in canines than in other species, with the spleen presentation being the most prevalent, although dermal and hypodermal presentation are also common. Within domestic species, canines are the most affected by cutaneous HSA, with this type of neoplasm representing 14% of all SAH and only 5% of tumors affecting the dermis. In other species such as cats, the biological and neoplastic behavior of dermal and subcutaneous HSA is less systemically aggressive and with a lower rate of metastasis, but with a high rate of local invasion. As for the visceral presentation in cats, the local and systemic behavior is as aggressive as in canines. Cutaneous HSA is rare in humans and is described as very invasive and has a high rate of local recurrence after surgery.

Better therapeutic plans have been developed for cutaneous HSA, with surgery being the treatment of choice for canines suffering from non-visceral HSA without evidence of metastasis. There is a consensus in the literature that points to chemotherapy as a concomitant treatment, with doxorubicin being the drug of choice in this type of tumor (subcutaneous and muscular HSA).

3. INTRODUCCIÓN

La oncología es una especialidad dentro de la medicina veterinaria, se encarga del estudio, tratamiento y pronóstico de las enfermedades neoplásicas malignas de los animales. El cáncer es una enfermedad crónica, similar a otras enfermedades crónicas de difícil tratamiento, como por ejemplo enfermedades renales, cardíacas, etc. El enfoque y el avance de dicha rama en medicina veterinaria ha sido en parte por el cambio de la percepción de las mascotas dentro del núcleo familiar, que consideran a esta, parte de su familia. El objetivo es mantener y mejorar la calidad de vida de los pacientes (Bracho, 2011).

El estudio del hemangiosarcoma (HSA) canino y felino revela muchas similitudes genéticas con el angiosarcoma humano, perfiles mutacionales diferentes entre tejidos y, en algunos casos, mutación genética como consecuencia de la exposición ultravioleta (UV). Los caninos, en particular, son modelos relevantes, ya que desarrollan espontáneamente estos tumores, tienen un mayor tamaño corporal, población heterogénea, predisposiciones de raza, comorbilidades (como obesidad, asma, hipertensión), y exposiciones ambientales compartidas con los humanos. Esto tiene el potencial de abrir vías para la aplicación de terapias humanas a estos animales, ya que una serie de medicamentos utilizados en medicina veterinaria se desarrollaron originalmente para uso humano. Del mismo modo, los ensayos clínicos sobre el cáncer en animales de compañía tienen aplicaciones potenciales para pacientes humanos, especialmente cuando el tipo de cáncer es más común en animales. Todo esto fomenta el concepto de “Una Salud”, la asociación entre Medicina Veterinaria y Medicina Humana (Pimentel, Giuliano, Beczkowski y Horta, 2023).

La piel es el órgano más grande del cuerpo, y es capaz de albergar entre el 9,5 y el 51% de todas las neoplasias en caninos. Puede ocurrir una amplia variedad de tipos de tumores en la piel y en el tejido subcutáneo, esto se debe al daño que la piel puede recibir, que la exponen a factores oncogénicos, incluidos los rayos UV, que pueden causar tumores localizados. La radiación ionizada tiene un efecto oncogénico en función de la dosis, el tipo de radiación y la forma de su liberación. Los carcinógenos químicos, así como ciertos tipos de alimentos que contienen sustancias químicas naturales, tienen la capacidad de causar daños en el ADN y alteraciones celulares. Además, se ha demostrado que algunos virus de ADN y ARN, causan cáncer en las

células infectadas. Los factores genéticos y los factores de riesgo ambientales también tienen una importancia significativa para las neoplasias de piel y por ende contribuyen al desarrollo de tumores cutáneos caninos. Además, la piel contiene un gran número de células que se están continuamente renovando, lo que la hacen más vulnerable a trastornos en los genes codificadores, lo que lleva a mutaciones (Rivera, 2023).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

Realizar una actualización bibliográfica acerca del hemangiosarcoma cutáneo canino.

4.2 Objetivos específicos

Describir los aspectos más importantes del hemangiosarcoma cutáneo canino, su fisiopatología y patogenia.

Relatar los métodos diagnósticos, así como los distintos tratamientos existentes.

Elaborar un documento que facilite al médico veterinario clínico a actualizar sus conocimientos en el tratamiento de esta enfermedad.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Los HSA se clasifican en dos tipos diferentes y eso va a depender de su localización o región y dependiendo de ello tendremos HSA no visceral y HSA viscerales.

Los no viscerales pueden afectar la piel, el tejido subcutáneo y el tejido muscular.

Los viscerales pueden afectar el bazo, el hígado, el corazón, pulmones, riñones, cavidad oral, huesos, útero y el retroperitoneo (De Nardi et al., 2023).

Los HSA no viscerales, se pueden clasificar en 4 subtipos, esto se basa en las diferencias biológicas de los mismos, como se explica en la Figura 1 (Nobrega, Sehaber, Madureira y Bracarense, 2019)

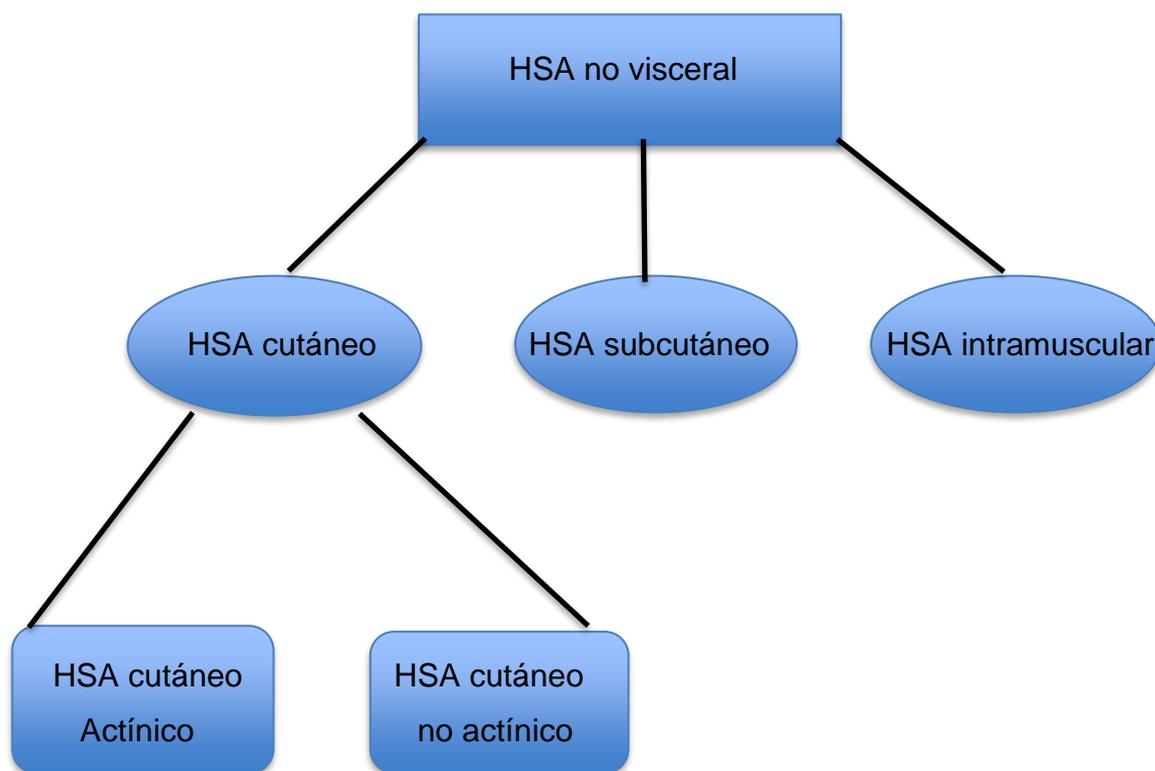


Figura 1: Clasificación de HSA no visceral (Nobrega et al., 2019)

La actina es el componente proteico principal del citoesqueleto de las células eucariotas, puede representar hasta el 10% del peso total de proteína. En la célula

podemos encontrarla en forma de ramillete (hacia la periferia de la célula, siendo la base para microvellosidades y filopodios) o en forma de filamentos entrecruzados (sirve de soporte a la célula o también le aporta características de gel). Las células eucariotas en la piel se organizan en forma de láminas, y estas se fabrican mediante la unión firme de las células individuales entre sí. Los haces de actina en las uniones adherentes ayudan a fortalecer las láminas epiteliales. Las células vecinas se unen entre sí mediante proteínas transmembrana que están unidas a haces de actina, formando un cinturón interno alrededor de cada célula, lo que ayuda a la lámina epitelial a resistir las fuerzas de estiramiento o tracción de lado a lado, sin que estas células se separen. Por lo cual los filamentos de actina (F-actina) se forman uniendo moléculas de actina monomérica globular (G-actina) en una cadena de polímero, cada filamento de actina tiene un extremo positivo y otro negativo, estos filamentos pueden disponerse en haces que permiten la forma y la adhesión celulares (Ricardo, 2020).

El daño actínico crónico es un grupo de alteraciones en la estructura, función y apariencia de la piel como resultado de la exposición no controlada a las radiaciones ultravioletas (UV). Los efectos crónicos de la radiación UV incluyen fotoenvejecimiento, queratosis actínicas, carcinomas basocelulares y espinocelulares, HSA cutáneo, etc. (Tamayo, Velázquez y Salazar, 2021).

De Nardi y colaboradores (2023) en su investigación adjuntan la imagen (Fig. 2) de las lesiones nodulares en zona ventral de abdomen e ingle, que aparecieron en una perra pitbull con antecedentes de años de exposición solar, lo cual llevo a cambios actínicos de la piel.

El sol favorece el crecimiento y desarrollo, destruye los agentes patógenos e interviene en la síntesis de vitamina D, pero dentro de los efectos negativos se encuentra el incremento de la carcinogénesis, los trastornos pigmentarios y el envejecimiento de la piel. Por otra parte, la radiación influye en la formación de especies reactivas al oxígeno o radicales libres que provocan eritema, fotoenvejecimiento, pigmentación, fotodermatitis y daño directo del ADN celular (Tamayo, Velázquez y Salazar, 2021).



Figura 2: Múltiples lesiones actínicas en canino pitbull hembra, con antecedentes de exposición solar prolongada (adaptada De Nardi et al., 2023).

5.2 EPIDEMIOLOGIA

El HSA cutáneo representa el 14% de los HSA diagnosticados en caninos y menos del 5% de los tumores dermales en total, según datos en América del Norte (Ward et al., 1994). En cambio, en Brasil las estadísticas demuestran que los HSA cutáneos representan entre el 80 a 90% de los HSA y el 14% de las neoplasias diagnosticadas en piel. Esto puede estar dado por la exposición solar en países tropicales, aumentando así la incidencia (Soares et al., 2014).

Existen razas predispuestas a la aparición de HSA cutáneo, están incluidas: Italian greyhound, Beagle, Dálmata, American Staffordshire terrier, Pitbull, Bóxer y Basset hound, esto se da por su pelaje corto y la falta de pigmento en algunas zonas de su cuerpo, así como también por poseer pelaje claro (Nóbrega et al., 2019).

El HSA cutáneo afecta mayormente a caninos de edad media a avanzada entre los 8 y 15 años, con cierta predisposición racial, así sea en la presentación actínica o no actínica. Pero todos aquellos caninos que presenten pelo claro, corto y de piel clara, sin importar su raza, se verán afectados significativamente por la poca protección a la exposición solar. Los cambios que se presentan son progresivos y generalmente la progresión va desde hemangiomas hasta la malignización celular (De Nardi et al., 2023).

Las razas predispuestas, tienen mayor riesgo de desarrollar HSA regionales adicionales al primario, lo cual indicaría que la zona de piel de aparición tumoral haya quedado sensibilizada por la exposición a la radiación solar (exposición UV), dando como resultado un efecto cancerígeno de la región (Szivek et al., 2012).

Además de la predisposición racial a la aparición de HSA cutáneo, hay una predisposición a que la aparición de dicha dolencia sea en la región ventral del animal, dado que la piel es más fina y con menor cantidad de pelo, haciendo a este tejido más susceptible al daño por exposición a los rayos UV, lo cual también predispone a estas razas con el paso del tiempo al desarrollo de tumores adicionales en esta zona. El daño solar en la mayoría de los casos genera con el tiempo cambios actínicos en la piel expuesta (Szivek et al., 2012). En principio comienza con inflamación y estrés oxidativo y si la exposición prevalece en el tiempo puede evolucionar a una carcinogénesis la cual puede evolucionar a un hemangioma y, eventualmente, evolucionar a una neoplasia maligna (HSA). El daño en el ADN causado por la radiación UV normalmente activa el gen TP53 y conduce a la acumulación de p53 fosforilado (García et al., 2020).

El HSA cutáneo no actínico ocurre más frecuentemente en caninos sin predisposición racial, en pieles pigmentadas y con pelaje grueso, sin historial de exposición solar, y se caracteriza por no poseer evidencia histopatológica de alteración actínica. Para este tipo de tumor su origen permanece desconocido, siendo una de las hipótesis que su etiopatogénesis sea similar al HSA visceral (De Nardi et al., 2023).

5.3 ETIOPATOGENIA

Los factores heredables, pueden componer un riesgo ante la aparición de errores en las polimerasas del ADN, promoviendo la aparición de neoplasias malignas tales como HSA (Carvajal, 2019).

A pesar de que la etiología de esta patología tiene ciertos aspectos aún desconocidos, el estudio del origen celular del HSA ha permitido aclarar ciertos aspectos de la misma. Las investigaciones de la última década apuntan a un progenitor pluripotencial de la médula ósea como el iniciador de la enfermedad. Se investigó las líneas celulares de los HSA, lo cual brindó características de las expresiones antigénicas de las células de la superficie, de los genes inactivadores de

la supresión tumoral y la generación del genoma celular tumoral sin la interferencia de la asociación del estroma tumoral. Todo esto lleva a la conclusión que las células del HSA poseen características fenotípicas semejantes a las de las células madre de la médula ósea y sus derivaciones celulares. De todas maneras, estos estudios no pudieron determinar si los tumores eran producidos por una célula madre de médula ósea que había migrado a un plexo vascular o si se originan desde una célula madre de la médula ósea (Kim et al., 2015).

No se ha podido demostrar claramente la relación entre la aparición HSA en caninos asociados a procesos infecciosos, aunque ha habido algunos estudios que relacionan la aparición en algunos casos de dichas neoplasias predispuestos por procesos infecciosos tales como *Leishmania* y *Bartonella* spp (Margarito et al., 1994).

Según la investigación de Kim et al. (2015) la frecuencia relativamente alta de HSA en caninos podría deberse a características anatómicas o funcionales de la microvasculatura canina o a la inflamación y hemostasia canina.

Muchos estudios han investigado la etiopatogénesis de estos tumores analizando los perfiles genéticos, para identificar mutaciones en ciertos genes específicos. Similar al HSA visceral el gen que frecuentemente muta es el TP53, pero este ha sido encontrado en varios subtipos de cáncer, no siendo específico de HSA. La TP53 tiene alta proliferación en el HSA, teniendo un rol importante en la adquisición de fenotipos malignos en neoplasias cutáneas endoteliales en caninos, en cambio, la asociación entre TP53 y el Ki-67 podría ser útil en la diferenciación entre hemangiosarcoma y hemangioma (García et al., 2020).

El patrón de crecimiento implica la infiltración en los tejidos normales que rodean el tumor, así como la metástasis a distancia. Sin embargo, la enfermedad es potencialmente insidiosa, es decir, la tasa de crecimiento en las primeras etapas parece ser relativamente lenta. Es posible que los caninos que presentan incluso HSA de gran tamaño, no muestran signos clínicos o evidencia que tengan una enfermedad potencialmente mortal durante un tiempo significativo (Kim et al., 2015).

La aparición de metástasis del HSA, suele producirse por vía hematológica o por siembra a lo largo de una cavidad corporal después de la rotura del tumor, esto sucede más comúnmente en la rotura de masas intraabdominales (HSA visceral). Los sitios más comúnmente documentados de la enfermedad metastásica son: hígado, epiplón, mesenterio y pulmones. Otros sitios documentados de metástasis incluyen el peritoneo, el riñón, la glándula suprarrenal, la linfa ganglios nodulares, diafragma y

músculo. En caninos, el HSA parece ser el tumor que más comúnmente hace metástasis en el cerebro (Griffin y Rebhun, 2021).

El estudio del microambiente tumoral ha permitido entender mejor el comportamiento de muchos tipos de neoplasia maligna y como éste colabora para el desarrollo, crecimiento y supervivencia del mismo. La actividad entre las células malignas y su entorno, son las causantes del crecimiento tumoral y su progresión. El estudio de estas interacciones permite conocer los componentes que permiten el crecimiento y las posibles migraciones tumorales (metástasis) de los HSA. La translocación de cromosomas y un microambiente reactivo sugieren un potencial genético y eventos biológicos que pueden ser generados por células progenitoras del HSA. La producción de interleucina 8 (IL-8) por las células tumorales, se cree que modulan el microambiente tumoral, promoviendo el crecimiento celular y su supervivencia (Gorden et al., 2014).

Las quimiocinas (CXCR4 y CXCL12), se hallan de forma abundante en el tejido de los HSA, éstas aumentan la motilidad celular y la posterior migración e invasión de otros tejidos. O sea, juegan un papel importante en el potencial metastásico de los HSA (Kim et al., 2015).

Se ha estudiado también dentro del microambiente tumoral el rol de la Esfingosina-1-Fosfato (S1P), la cual tiene la función de ser precursor o intermediario del metabolismo de los esfingolípidos y que además están implicados en el control de procesos como proliferación, diferenciación y muerte celular. Los HSA en caninos, donde las células consumen S1P del microambiente tumoral, éstas quedan señalizadas como receptores-1 S1P, generando en las mismas un aumento de su crecimiento y supervivencia. Por lo cual se cree que estas Citocinas y los biolipidos modificados podrían ser la respuesta, para la regulación del comportamiento de los HSA. Las células de los HSA presentan características claras de inflamación y angiogénesis, éstas expresan receptores que al inicio son los que generan la relevancia entre la vinculación IL-8 y la CXC, la CXCL 12, lo que sería conocido como el factor derivante de las células estromales (Spiegel y Milstein, 2003).

La IL-8, es una citoquina pro- inflamatoria, con un rol más que importante en la inflamación y en la angiogénesis, ha sido muy estudiada para conocer el microambiente tumoral. Ésta genera cambios de señales en las células de los HSA, lo cual induce la movilización de calcio y altera la transcripción de sus propios genes semejando un feed back negativo. Aunque realmente la IL-8 no promueve

directamente la proliferación celular y su supervivencia en los HSA, pero sí su expresión genética fue asociada con las señales genéticas que se aprecian en el microambiente tumoral, por lo cual la producción de IL-8 es parte de un mecanismo adaptativo que usan las células de los HSA, para modular su propio microambiente (Kim et al., 2014).

Hay evidencia que demuestra que las especies reactivas al oxígeno (ROS), constituyen ese límite entre la inflamación crónica y la neoplasia; el estrés oxidativo al inicio daña directamente el ADN, promoviendo la mutación a favor de la transformación oncogénica. Las ROS son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. La cadena de transporte de electrones de la mitocondria, los peroxisomas, la NADPH oxidasa, la óxido nítrico sintetasa desacoplada y el sistema del citocromo P450 son las fuentes más importantes de producción de ROS. El desbalance entre la producción de ROS y el sistema de defensa antioxidante en los sistemas vivos ocasiona una ruptura de la función celular y daños. Este desbalance ocurre por una sobreproducción de ROS y una reducción del mecanismo de defensa antioxidante. Las acciones protectoras contra ROS las realizan varias enzimas (superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa) y otros compuestos no enzimáticos (vitamina E, ascorbato, glutatión, transferrina, ceruloplasmina, etc.). Las ROS son moduladoras cruciales de las funciones celulares. A bajas concentraciones, son participantes esenciales en la señalización celular, la inducción de la respuesta mitogénica, la defensa contra agentes infecciosos. Sin embargo, su presencia en exceso puede alterar la función celular normal y promover el daño irreversible a lípidos, ácidos nucleicos y a proteínas celulares. Las ROS, especialmente el agua (H_2O), sirven como moléculas mensajeras por medio de la modificación oxidativa de proteínas de señalización. Entonces, un balance entre la producción de las ROS y su remoción permite una función celular normal, mientras que un desequilibrio causa estrés oxidativo con consecuencias patológicas (Carvajal, 2019).

Los HSA caninos son una asociación entre células endoteliales malignas, activas en parte por la mutación del receptor y el no receptor de tirosin kinasa, más la asociación con las proteínas involucradas, se podrían utilizar para inhibir los mecanismos de la activación de las líneas celulares del HSA (Marley, Maier y Helfand, 2012).

5.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPORTAMIENTO BIOLÓGICO

Las manifestaciones clínicas en caninos generados por HSA no visceral, varían según la ubicación primaria y su grado de infiltración de tejidos adyacentes. El HSA cutáneo actínico, aparece más frecuentemente en la zona ventral abdominal, en prepucio y en la zona pélvica, en perros con historia de exposición solar prolongada y de pelo corto. La presentación clínica del HSA cutáneo está asociada a que son de tamaño variable por lo usual solitarios, bien delimitados, no encapsulados, dermo-epidérmicos y subcutáneos, blandos y esponjosos (Garzón et al., 2020).

La presencia de uno o más HSA cutáneos, podría representar una enfermedad metastásica más que una lesión primaria y está asociado a un peor pronóstico (Ward et al., 1994).

Pueden presentarse en el mismo animal (al mismo tiempo) hemangiomas y HSA cutáneos, los mismos son imposibles de diferenciar clínicamente. En los HSA, la epidermis se aprecia frecuentemente engrosada y ulcerada, cuando los tumores se encuentran por debajo de la dermis son generalmente más grandes, posiblemente debido a que su detección sea más tardía. Muchos de los caninos que presentaron tumores subcutáneos, al presentarse a la consulta, se hizo referencia por parte de los tutores a que el crecimiento del mismo fue muy rápido (Ogilvie y Moore, 2008).

Clínicamente, los HSA tienden a presentarse de dos maneras diferentes, asociado a sus características histológicas. Los que son más pequeños, de forma redonda, bien delimitados, de color púrpura o rojo fuerte, que al ser removidos quirúrgicamente se logran buenos márgenes libres de células con características malignas, presentan habitualmente mejor pronóstico, como las lesiones observadas en la Figura 3. En cambio, aquellas masas grandes de contenido fluctuante, más allá que se logre su remoción quirúrgica con buenos márgenes, el pronóstico suele ser menos favorable, así como mayor porcentaje de recidiva en la zona, disminuyendo así el tiempo de supervivencia (Ward et al., 1994).

Generalmente, los HSA dérmicos, se pueden presentar como un nódulo o pápulas solitarias o múltiples, de color violáceo oscuro. Las manifestaciones clínicas son generalmente locales, con sangrado intermitente y limitado en la región tumoral. Estudios han demostrado mayor incidencia en el desarrollo de múltiples nódulos en

el HSA cutáneo actínico, en aquellas razas con predisposición al mismo (Szivek et al., 2007).

El comportamiento biológico del HSA cutáneo actínico difiere de aquellos que son no actínicos. En los perros que desarrollaron HSA cutáneo tipo actínico, la enfermedad tuvo una manifestación clínica menos agresiva, con menor probabilidad de desarrollar metástasis y mayor sobrevida. Al contrario, aquellos pacientes que desarrollaron el tipo no actínico, las probabilidades de desarrollar metástasis fueron superiores y la sobrevida sustancialmente menor. Este tipo se desarrolla más frecuentemente en aquellas razas no predispuestas (De Nardi et al., 2023).

El cuadro clínico varía según la localización del tumor primario, con pacientes que solo presentan signos inespecíficos como decaimiento, pérdida de peso e inapetencia, hasta signos más severos que normalmente se relacionan con la ruptura y hemorragia de estos tumores, lo cual puede llevar a shock hipovolémico dependiendo de la severidad de la hemorragia. De esta manera, en el hemograma se puede evidenciar anemia, trombocitopenia y presencia de acantocitos y esquistocitos en el frotis (Astudillo, Contardo, Merino y Luna, 2015).

En contraposición, en las presentaciones viscerales las manifestaciones clínicas van a depender del origen de la ubicación de la neoplasia, la mayoría de estos manifiestan colapso agudo causado por un sangrado por la rotura de una neoplasia o por la presencia de arritmias ventriculares relacionadas a la presencia de masas en el atrio derecho o en el bazo. Es común encontrar distensión abdominal causada por el crecimiento de masas intraabdominales o por hemoabdomen (Alvarez, 2011). Esta hemorragia intraabdominal se explica porque generalmente, los vasos sanguíneos asociados al tumor son tortuosos y malformados, y las células sanguíneas tienden a acumularse en ellos y coagularse, estos coágulos impiden que la sangre y los nutrientes lleguen a las células tumorales, lo que a su vez hace que estas células mueran, creando pequeñas rupturas en el tumor a través de las cuales la sangre puede escapar hacia el abdomen, el saco pericárdico, la cavidad pleural o el espacio subcutáneo. Dependiendo del volumen de sangre perdido, los caninos afectados pueden mostrar signos generales de letargo y debilidad, pero estos son transitorios y se resuelven a medida que los caninos absorben los componentes sanguíneos y producen nuevas células sanguíneas (Kim et al., 2015).

Los que presentan masas a nivel atrial con presencia de efusión pericárdica pueden presentar signos de falla cardíaca congestiva por taponamiento. La anemia que estos

pacientes presentan puede ser debida a hemorragia intracavitaria o por hemólisis microangiopática, aunque el sangrado espontáneo generalmente es causado por una coagulación intravascular diseminada (CID) o trombocitopenia secundaria (Alvarez, 2011).



Figura 3: Canino hembra mestiza con lesiones nodulares en ventral de abdomen de HSA cutáneo (imagen cedida por la Dra. Decuadro).

5.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo es a través de la toma de muestras por biopsia para realizar estudios de histopatología. El diagnóstico presuntivo y la estadificación de los HSA cutáneos son similares entre los diferentes subtipos. También se han evaluado varios biomarcadores en pacientes con HSA. Las pruebas plasmáticas de concentración de troponina I cardíaca también pueden ser una valiosa herramienta diagnóstica para caninos con HSA cardíaco, ya que se ha sugerido que la concentración media de troponina I cardíaca en plasma es mayor en caninos con HSA cardíaco que en caninos con derrame pericárdico no causado por HSA y caninos con HSA no cardíaco. La timidina quinasa 1 y el péptido colágeno XXVII son otros dos biomarcadores que pueden tener un papel en el diagnóstico y monitoreo de la HSA. A pesar de los avances en el uso de los biomarcadores, en el caso del HSA su uso para el

diagnóstico y estadificación aún está en evaluación y crecimiento por lo cual su aplicación no es frecuente aun en medicina veterinaria (Griffin y Rebhun, 2021).

Diagnóstico Citológico:

Las punciones a partir de estos tumores suelen presentar extensiones citológicas de carácter esencialmente hemorrágico, siendo posible en algún caso identificar algunas células fusiformes neoplásicas entre el componente eritrocítico predominante. Aunque se puede obtener un diagnóstico presuntivo por citología, en la mayoría de los casos se debe confirmar mediante un estudio histopatológico de las biopsias obtenidas. La citología puede ser usada como un método que brinda información previa al acto quirúrgico (Garzón y Navarro, 2020).

Otro motivo que indica que la citología no es el método diagnóstico recomendado es el expuesto por Schultheis (2004), según el autor la acumulación de mastocitos en el estroma en los HSA cutáneos no aparenta ser un signo de peor pronóstico, pero al momento de realizar el estudio citológico puede llevar a confusión de estar ante la presencia de un tumor maligno de células redondas.

Diagnóstico Histopatológico:

Para obtener una muestra de calidad, la biopsia deberá obtenerse de diferentes partes del área afectada o de su totalidad cuando la localización sea más diseminada, ya que existen áreas que no evidenciaron células tumorales en la histopatología. (Garzón y Navarro, 2020).

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes del HSA muestran diferentes grados de diferenciación nuclear y patrones celulares (Fig. 4). Se caracterizan por una pobre proliferación de células epiteliales con forma espinosa (anaplásicas y pleomórficas), alineados en las trabéculas de colágeno y formando canales vasculares irregulares llenos de sangre, de diferentes tamaños. La relación núcleo/citoplasma se presenta claramente aumentada, los núcleos muestran hipercromasia marcada. Se aprecia de moderada a elevada cantidad de mitosis aberrantes o atípicas. La anaplasia celular lleva a veces a no poder distinguir los HSA cutáneos de otros sarcomas, por lo cual es necesario complementar con estudios inmunohistoquímicos (Nóbrega, Sehaber, Madureira y Bracarense, 2019).

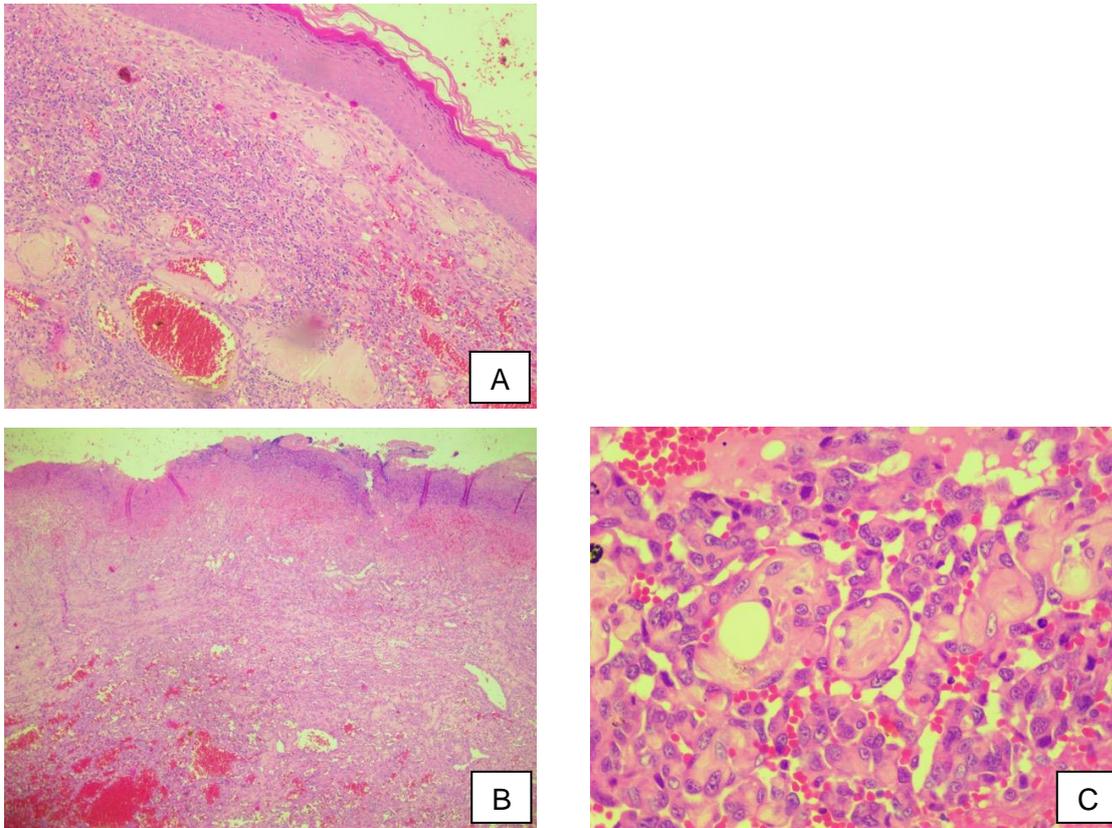


Figura 4. Imágenes de preparados histológicos que corresponden a imágenes microscópicas de Hemangiosarcoma cutáneo: A y B 4X y C 40X. (Imágenes cedidas por la Dra. Deborah Cesar).

La principal distinción es que las células tumorales se observan recubriendo espacios vasculares irregulares (capilares o sinusoides) llenos de sangre, y expresan proteínas comúnmente asociadas con la diferenciación endotelial, pero también según la imagen histológica (distribución celular) podríamos tener tres tipos de variantes diferentes, tipo capilar, cavernoso o sólido (Fig.5) (Kim et al., 2015).

En un estudio se presentó el caso hemangiosarcoma epitelioides cutáneo en un canino en el que la mayoría de las células neoplásicas presentaban características histológicas y ultraestructurales similares a las observadas en los tumores de células granulares, en dicho estudio proponen que la apariencia histológica granular representa un defecto metabólico de las células neoplásicas, lo que apoya la variabilidad en el origen celular para la diferenciación celular granular. En dicho estudio proponen la siguiente combinación de marcadores para el diagnóstico de angiosarcoma de células granulares y/o hemangiosarcoma: vimentina positiva, NSE y/o S100 negativo, CD31 positivo (Bolfá, DellaGrotte, Weronko y Armien, 2018).

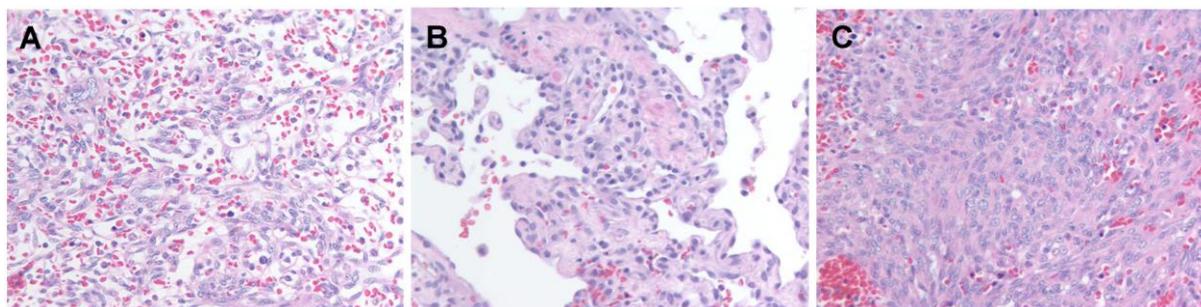


Figura 5. Fotografía de preparados que corresponden (10x) a las 3 diferentes variantes del HSA canino según su aspecto histológico A) Tipo capilar; B) Tipo cavernoso; C) Tipo sólido (Adaptado de Kim et al., 2015).

Inmunohistoquímica:

La inmunohistoquímica es una técnica que permite identificar, a través de reacciones de antígeno-anticuerpo, ciertas proteínas de interés. En ese sentido, se han descrito numerosos marcadores celulares que facilitan el diagnóstico de los tumores. La tinción del antígeno relacionado con el factor VIII, permite la precisa identificación de células endoteliales en varias especies animales, por lo cual es de suma ayuda en la identificación y diagnóstico de aquellos HSA con poca diferenciación de otros tumores de piel también pobremente diferenciados (celularmente) (Schultheiss, 2004).

El gen oncosupresor tumoral p53 (TP53) se expresa constitutivamente en casi todos los tipos celulares, y actúa como un factor de transcripción implicado en diferentes procesos celulares, como el control del ciclo celular, la senescencia y la apoptosis, la diferenciación y el desarrollo, la reparación del ADN y mantenimiento de la estabilidad genómica. La proteína p53 es esencial para la regulación de la proliferación celular. La acumulación aberrante de la misma suele ocurrir en neoplasias malignas cutáneas. El mutante p53 se detecta mediante inmunohistoquímica porque es más estable que el P53 de tipo salvaje. La sobreexpresión de p53 y fosfo-p53 Serina392 junto con una alta actividad proliferativa en los HSA versus hemangiomas indicaron que p53 podría desempeñar un papel en la adquisición de tumores fenotípicamente malignos en neoplasias endoteliales cutáneas en perros. El índice Ki-67 puede ser útil para distinguir en los caninos HSA bien diferenciados de hemangiomas (García et al., 2020).

La detección de ADN libre de células (ADNcf) en la sangre de pacientes con cáncer es un campo emergente en el diagnóstico de este. Estas técnicas son conocidas como biopsia líquida (BL), permiten la realización de operaciones mínimamente invasivas en la detección del ADN del cáncer como complemento o incluso como alternativa a los enfoques estándar de biopsia. El ADNcf se puede encontrar en el componente libre de células de la sangre y suele estar en fragmentos de 120 a 200 pb de longitud. Éste ADNcf a menudo se libera en el torrente sanguíneo a través de apoptosis o necrosis, por lo tanto, los individuos sanos suelen tener niveles bajos de ADNcf en su plasma. Los nucleosomas son una forma particular de ADNcf liberado durante la apoptosis o necrosis en una variedad de enfermedades (Montealegre et al., 2020).

Los nucleosomas consisten en ADN envuelto alrededor de un núcleo de octámero de histonas como hilo en un carrete para condensar el ADN como cromatina en cromosomas. Enfermedades como el cáncer o la inflamación conducen a la muerte celular, fragmentación de la cromatina y liberación de nucleosomas en la sangre (Gutiérrez et al., 2019).

En el estudio realizado por Wilson (2021), donde querían comparar los niveles de nucleosomas entre perros con HSA y perros sanos, éste estudio dio por resultado que los perros con HSA tuvieron un aumento de 6,6 veces en sus concentraciones plasmáticas medias de nucleosomas en comparación con perros sanos. Se aprecia elevación de los nucleosomas en todas las etapas de la enfermedad y además las concentraciones de estos aumentan según el avance de la enfermedad.

Las concentraciones plasmáticas de nucleosomas son una forma fiable de diferenciar a los caninos con HSA de caninos sanos. Se están realizando más pruebas para caracterizar mejor el HSA circulante asociada al cáncer nucleosomal y optimizar futuros diagnósticos para la detección de HSA canina (Wilson et al., 2021).

5.6 ESTUDIOS COLATERALES UTILIZADOS PARA ESTADIFICACION Y DIAGNOSTICO DE METASTASIS

Ecografía:

Se recomienda la ecografía por sobre la radiografía cuando se trata del abordaje abdominal cuando hay sospecha de HSA, puesto que esta permite una evaluación más exhaustiva en la búsqueda de HSA o visceral o en la búsqueda de metástasis. Y además cuando existen derrames, éste puede impedir la visualización de masas o

nódulos viscerales en las imágenes radiográficas. Sin embargo, el hallazgo de masas o nódulos en las ecografías, no pueden determinar por sí solos un diagnóstico de HSA. Se ha propuesto el uso de contrastes durante las ecografías, pero no hay evidencia actual que sugiera que el uso de estos puede mejorar la detección de lesiones primarias y metastásicas de HSA en caninos (Withrow, Page y Vail, 2021).

Ecocardiografía para masas cardiacas:

Se ha reportado que la ecocardiografía tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y diferenciación de masas auriculares y de la base del corazón en perros con efusión, aunque los falsos negativos y falsos positivos son posibles. La electrocardiografía también puede ser una valiosa herramienta diagnóstica tanto para la evaluación de pacientes con HSA cardíaca y otras formas de HSA visceral. Los hallazgos compatibles con derrame pericárdico (secundario a la ruptura del HSA cardíaco) puede incluir una reducción del QRS amplitud compleja y alternancias eléctricas, las arritmias ventriculares se han documentado con frecuencia en perros con formas cardíacas y esplénicas de HSA (Griffin et al., 2021).

Radiografía:

Las radiografías torácicas se pueden realizar para enfermedad metastásica pulmonar, y se ha demostrado que las de tres proyecciones disminuyen la incidencia de diagnósticos falsos negativos de enfermedad metastásica en comparación con una o dos vistas radiografías torácicas. En un estudio realizado por Holt y colaboradores (1984-1989) en el cual se compararon los hallazgos radiográficos torácicos y post mortem en caninos con HSA, se informó que la radiografía torácica de tres proyecciones tenía una sensibilidad del 78% y un valor predictivo negativo del 74% para la metástasis pulmonar de la HSA. HSA a menudo tiene una silueta cardíaca globoide en radiografías torácicas y la distensión de la vena cava puede observarse en pacientes con taponamiento e hipovolemia (Holt, Van Winkle, Schelling y Prymac, 1992).

Tomografía:

La tomografía axial computarizada (TAC) permite determinar con mayor exactitud el tamaño y grado de infiltración del tumor a estructuras anexas, así como la presencia

de metástasis a distancia, criterios que por palpación no se pueden identificar fácilmente (Garzón y Navarro, 2020).

La TAC nos brinda información esencial para la estadificación de los HSA. En un estudio se indicó que las lesiones esplénicas de HSA pueden ser significativamente menos densas, en comparación con la hiperplasia nodular y el hematoma antes y después del contraste, esto lo lograremos identificar a través de una TAC, pero al no haber más información sobre este dato, esto debe ser tomado con cautela al momento de emitir un diagnóstico (Griffin et al., 2021).

La TAC es de suma relevancia cuando la presentación del HSA es en sitios atípicos (como los que se producen en los huesos, los músculos, los tejidos cardíacos, el tórax y el retroperitoneo), estas modalidades avanzadas de diagnóstico por imágenes pueden ser necesario para caracterizar mejor el tumor primario y orientar las posibles opciones de tratamiento quirúrgico) (Fukuda et al., 2014).

Un estudio piloto reciente también ha revelado una utilidad potencial de tomografía por emisión de positrones-TC (PET-TC) con 18-fluorodesoxiglucosa para la estadificación y el seguimiento de la enfermedad metastásica en perros con HSA esplénica o esplenectomía. En este estudio, las anomalías consistentes de enfermedad metastásica se detectaron en la PET-TC, pero no en modalidades de imágenes de estadificación convencionales como las radiografías torácicas y ecografía abdominal, lo que sugiere la posibilidad de un aumento de la sensibilidad y una detección más temprana por este medio (Borgatti et al., 2017).

5.7 CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

Según su ubicación los HSA se pueden clasificar en visceral y no visceral. Todas sus presentaciones tienen una alta tasa de capacidad metastásica a distancia, afectando a otros órganos. La estadificación es esencial puesto que la aparición de una lesión en la piel, en el caso del HSA cutáneo, puede ser también una lesión metastásica de tumor primario visceral (Ogilvie y Moore, 2008).

Los HSA no viscerales afectan la piel, el tejido subcutáneo y el tejido muscular, en cambio los HSA viscerales pueden afectar el bazo, hígado, pulmones, riñones, cavidad oral, tejido óseo, útero, lengua y retroperitoneo. El HSA primario muscular no es frecuente (De Nardi et al., 2023).

Según estudios realizados en los últimos años podría ser estadificado por la expresión de:

- a) subtipo inflamatorio: por la presencia de genes pre -inflamatorios.
- b) subtipo vascular o angiolitico, por la presencia de la interacción genética de células endoteliales de la matriz.
- c) subtipo adipogénico, por la presencia de genes de tejido pre -adipogénico y de tejido conectivo formador.

Todos estos genes reflejan la composición del microambiente tumoral y la potencial hipoxia e inflamación durante la formación tumoral (Graef et al., 2015).

Dentro de los HSA no viscerales, la presentación más común es la que afecta el tejido cutáneo, (dermis e hipodermis). Primariamente, el HSA cutáneo puede aparecer en la dermis, con o sin invasión del tejido subcutáneo y del músculo. Lo mismo sucede cuando la presentación primaria es en el tejido subcutáneo, esta puede darse en un inicio con o sin afectación del tejido muscular (Mullin y Clifford., 2020).

Los HSA no viscerales pueden clasificarse en:

- a) HSA cutáneo y este subdividirse en actínico o no actínico,
- b) HSA subcutáneo
- c) HSA intramuscular (De Nardi et al., 2023).

El Hemangiosarcoma cutáneo canino se clasifica en tres estadios histológicos (Tabla n°1) de acuerdo con su profundidad histológica: Estadío I (dérmico), estadío II (subcutáneo), estadío III (debajo de los músculos), las lesiones en el estadío I son nódulos pequeños, elevados, de color rojo púrpura (probablemente inducidos por el sol), y comúnmente se encuentran en abdomen ventral, prepucio y miembros posteriores; estos tumores tienen una conducta benigna con una sobrevida de 780 días. En los estadíos II y III las lesiones son más grandes, pobremente circunscriptas, blandas a fluctuantes, con aspecto de hematoma, sin predilección por sitios anatómicos, y escasa sobrevida post quirúrgica (172 y 307 días respectivamente para los estadíos II y III) (Giraldo et al., 2018). La clasificación TNM establece el estadio clínico según el tamaño del tumor (T), la diseminación a ganglio linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (Tabla n° 2) (Garzón y Navarro, 2020).

Los caninos con HSA en estadio I (dérmico) tienen una tasa de resección quirúrgica completa del 78% y una tasa de metástasis del 30% con todas las metástasis

ocurriendo en sitios dérmicos distantes, en contraposición a aquellos perros con HSA hipodérmico en estadios II y III que solo poseen una tasa de resección quirúrgica completa del 23%, puesto que son tumores más grandes y no bien delimitados y poseen mayor índice de metástasis a distancia (pulmones, ganglios linfáticos regionales y sitios dérmicos distantes) (Rivera, 2023).

Protocolo de estadificación clínica para el HSA canino:

Estadios

ESTADIO	T	N	M
I	T o T1	No	Mo
II	T2	No, N1 o N2	Mo
III	T1, T2 o T3	No, N1 o N2	M1

Tabla 1: adaptado de Hammer, et al. (1991), clasificación del hemangiosarcoma cutáneo canino en estadio I, II y III. (T: tumor; N: linfonódulos; M. metástasis)

Tumor primario	
To	Sin evidencia de tumor
T1	Tumor menor de 5 cm, pero confinado al sitio primario
T2	Tumor de 5 cm o más, o tumor roto
T3	Tumor que invade estructuras adyacentes
Ganglios Linfáticos	
No	Sin afectación de los ganglios linfáticos
N1	Compromiso de los ganglios linfáticos regionales
N2	Afectación de ganglios linfáticos distales
Metástasis a distancia	
Mo	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 2: adaptado de Garzón y Navarro (2020), clasificación Tumor – Nódulos – Metástasis (TNM) para el Hemangiosarcoma cutáneo.

5.8 TRATAMIENTO:

Cirugía:

El tratamiento más eficaz requiere una extirpación quirúrgica amplia del tumor, junto con parte del tejido circundante normal y dependiendo del tamaño y localización cutánea, la cirugía puede llevar a la mutilación de los animales. Cabe destacar que la mayoría de los HSA viscerales a pesar de poder realizar una cirugía exitosa el pronóstico suele ser malo, ya sea por las recidivas o por las posibles metástasis. En cambio, el HSA cutáneo presenta mayor índice de éxito terapéutico y pronóstico luego de una cirugía exitosa con buenos márgenes quirúrgicos libres de células malignas (Smith, 2003).

La linfadenectomía se puede realizar, pero se recomienda solo en casos específicos en los que esté presente al menos uno de los siguientes criterios: 1) que se evidencie infiltración neoplásica en un ganglio linfático, detectado por PAAF previa; 2) presencia de cambios en el examen de palpación (volumen, forma, consistencia y/o adherencia) y 3) alteraciones morfológicas que hayan sido identificadas mediante pruebas de imagen (ecografía abdominal o tomografía computarizada) (Rivera, 2023).

La completa extirpación de un tumor es el factor más importante que se puede utilizar para predecir el resultado clínico de un canino. En la mayoría de los casos en los que los animales fueron clínicamente normales durante al menos 1 año después de la extirpación quirúrgica de un HSA no visceral, esto se vio asociado a que los márgenes estaban libres de células neoplásicas, luego de dicha cirugía (Schultheiss, 2004).

Quimioterapia:

A diferencia de los casos de HSA visceral, se considera que el tratamiento quirúrgico para las lesiones de HSA cutáneo actínico, confinada a la dermis y sin evidencia de metástasis (estadio I), es curativa (De Nardi et al., 2023).

Aun no hay un consenso sobre el uso de quimioterapia como adyuvante en el caso de los HSA cutáneos no actínicos, esto como consecuencia de que es una presentación más agresiva y con mayor índice metastásico, por lo cual no es claro si el uso de tratamiento sistémico con quimioterápicos sería realmente beneficioso para los pacientes (Szivek et al., 2012).

El HSA canino (sobre todo el visceral) tiene una evolución rápida, que no responde bien a la quimioterapia convencional, la resistencia a los medicamentos suele ser un obstáculo para un mejor resultado en el tratamiento de esta dolencia. (Khammanivong, Gorden, Frantz, Graef y Dickerson, 2016)

Para los casos de HSA visceral, subcutáneo y muscular, la quimioterapia generalmente se maneja de forma adyuvante, con protocolos basados en doxorubicina, o en combinación con otros fármacos (como vincristina y ciclofosfamida), estos pacientes son tratados con quimioterapia posoperatoria (De Nardi et al., 2023)

La doxorubicina hidroxildaunorubicina es un fármaco ampliamente utilizado en la quimioterapia del cáncer. Es un antibiótico de la familia de las antraciclinas elaborado con la bacteria *Streptomyces peucetius* que retarda o detiene el crecimiento de las células tumorales en el cuerpo, tiene un espectro antitumoral muy amplio, en comparación con otros fármacos. La doxorubicina ha estado en uso clínico durante más de 2 décadas, El efecto citotóxico que se produce a nivel celular es una combinación de la formación de radicales libres inducida por doxorubicina debido a la activación metabólica, las acciones deletéreas a nivel de la membrana y la intercalación de fármacos en el ADN. Un volumen aparente de distribución de aproximadamente 25 l/kg apunta a una amplia absorción por parte de los tejidos. Hasta varias semanas después de la administración, se han encontrado concentraciones significativas de doxorubicina en las células hematopoyéticas y en varios otros tejidos (Speth, Hoesel y Haanen, 1988). La doxorubicina, causa daños en el ADN, especialmente roturas de doble cadena (DSB) en el ADN en las células tumorales. Una vez que los DSB están presentes en una célula, las serina/treonina quinasas similares a PI3K, como la ataxia telangiectasia mutada (ATM), la ataxia telangiectasia y relacionada con Rad3 (ATR), y la proteína quinasa dependiente del ADN (DNA-PK) se activan y se localizan en los sitios de daño del ADN, lo que lleva a la activación de la vía de respuesta al daño del ADN (DDR), esta vía provoca la senescencia celular, la detención del ciclo celular y la apoptosis, y finalmente induce la muerte de las células tumorales. Se ha informado de que la desregulación de la DDR contribuye a la resistencia a los medicamentos (Morita et al., 2019)

La vincristina, conocida anteriormente como leurocristina, es un alcaloide de la planta floreciente llamada vincapervinca (*Catharanthus roseus*, anteriormente *Vinca*

rosea L.), ésta planta es cultivada en Cuba, de ella se extraen los alcaloides también de la vinblastina (De la Luz y Rodríguez, 2002).

La ciclofosfamida es un agente alquilante (clásico), se puede administrar de forma oral o intravenosa. Los agentes de alquilación de uso en quimioterapia tienen en común la propiedad de formar enlaces covalentes con grupos alquilo que sustituye un átomo de hidrógeno. De esta manera, forman puentes de unión entre las cadenas de ADN (inter-intracatenarios), impidiendo su replicación y explicando los efectos mutágenos y citotóxicos de los agentes de alquilación. Se desconoce la causa última de muerte celular-8 Quimioterapia Antineoplásica en relación con el daño del ADN. Entre las respuestas celulares específicas están la detención del ciclo celular, la reparación de ADN y la apoptosis (Morales, 2004).

Los protocolos de quimioterápicos sistémicos para las presentaciones de HSA visceral, subcutáneo y muscular, que se manejan son los siguientes:

*Doxorrubicina: 30 mg/m² IV cada tres semanas (21 días), 5 ciclos

*Protocolo AC, Doxorubicina (Idem) + ciclofosfamida (100-200 mg/m² IV ó 50 mg/m² PO (vía oral) los días 3 y 6 del ciclo de 21 días.

*Protocolo VAC Doxorubicina (idem) + ciclofosfamida (idem) + vincristina (0,75 mg/m² IV los días 8 y 15 del ciclo de 21 días.

Independientemente del protocolo empleado se aconseja la administración de 4 a 6 ciclos (Rivera, 2023).

En el caso del uso del protocolo VAC el principal efecto secundario hematotóxico asociado es neutropenia, lo que lleva a un mayor riesgo de sepsis. Otros efectos secundarios de la doxorubicina incluyen cardiotoxicidad crónica acumulativa, necrotóxicosis perivascular si se produce extravasación, alopecia, hiperpigmentación y gastroenterocolitis. La vincristina también puede causar descamación perivascular si se produce extravasación. La cistitis hemorrágica también puede ser un efecto secundario en algunos pacientes con el uso de ciclofosfamida. Por lo cual todos estos efectos adversos asociados al empleo de estas drogas (doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida), deben ser tenidos en cuenta al momento de su uso en conjunto, tanto en el protocolo AC, VAC o empleadas de forma individual. Así mismo, debe ser considerado que el uso de quimioterapia adyuvante a la cirugía aumenta de forma significativa el tiempo de supervivencia de los caninos en comparación a aquellos que

solo tuvieron cirugía (tiempo de supervivencia post cirugía entre 19 y 60 días) (Hammer et al., 1991).

El empleo de doxorubicina como único agente ha reportado supervivencias similares (172 días), a las descritas con otros protocolos convencionales. Según un estudio, la administración de doxorubicina cada 2 semanas en perros con HSA visceral en estadio I, II y III proporciona supervivencias de 257, 210 y 107 días respectivamente (Rivera, 2023).

A pesar del desarrollo de protocolos renovados a base de doxorubicina, la mejoría ha sido de todas maneras limitada para el pronóstico y no se ha podido evitar la progresión de la enfermedad tumoral o ampliar los tiempos libres de enfermedad (Morita et al., 2019)

Terapia fotodinámica (TFD):

El tratamiento más efectivo requiere una extirpación quirúrgica amplia del tumor. Para evitar cirugías mutilantes, la terapia fotodinámica (TFD) podría servir como tratamiento alternativo. Utilizando TFD con nanoemulsión de cloruro de aluminio-ftalocianina (AlClPc-nano) como fotosensibilizador (Rocha et al., 2019).

La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad de tratamiento para diferentes tipos de tumores. La TFD utiliza moléculas fotoactivadas (llamadas fotosensibilizadores), luz y oxígeno molecular. Después de la activación de la luz de fotosensibilizadores, se produce una reacción fotoquímica y promueve la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), principalmente oxígeno simple, que puede matar células directamente y/o provocar el cierre de los vasos sanguíneos. En algunos casos, esta reacción puede inducir una respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. Los fotosensibilizadores se clasifican en primera, segunda o tercera generación dependiendo de su tiempo de desarrollo y características específicas (Dolmas, Fukumura y Jain, 2003).

Las hematoporfirinas y sus derivados pertenecen al grupo de la primera generación de fotosensibilizadores. Sin embargo, exhiben una pobre selectividad a nivel del tejido, baja absorción de luz y mala penetración de la luz en los tejidos, se utiliza para promover la excitación (Bacellar, Tsubone, Pavani y Baptista, 2015).

La segunda generación de fotosensibilizadores incluye porfirinas, cloros y ftalocianinas. Las ventajas del uso de estas moléculas incluyen una mejor selectividad

tumoral, eliminación más rápida de las células normales y absorción preferencial de la luz, longitudes de onda más largas, por lo que pueden usarse para tratar tumores en tejidos. Algunos de los fotosensibilizadores de segunda generación, como las ftalocianinas, son moléculas hidrofóbicas y pierden su capacidad fotodinámica en ambientes acuosos, la administración de fotosensibilizadores no solo resuelve este problema, sino que también puede aumentar su acumulación en el sitio del tumor (Yoon, Li y Shim, 2013).

Los fotosensibilizadores de tercera generación consisten en la asociación de fotosensibilizadores con portadores a la nanoescala (nanoportadores). La respuesta terapéutica del HSA cutáneo a la TFD con AICIPcnano según un estudio del 2019 fue de casi el 90%, en los pacientes tratados histológicamente no se apreciaron células tumorales. Los hallazgos histopatológicos más frecuentes fueron: inflamatorio en áreas de infiltrado, necrosis, úlcera y lesiones cicatriciales iniciales (Rocha et al., 2019).

En un estudio realizado por Rocha et al (2019) se evaluó la efectividad de la terapia fotodinámica, utilizando nanoemulsión de cloruro de aluminio-ftalocianina, como fotosensibilizador, el objetivo de dicho estudio era tratar los perros con HSA cutáneo. Siete perros tuvieron una respuesta completa a la TFD, sin signos macroscópicos o microscópicos del tumor después del tratamiento. Los perros fueron seguidos durante al menos 18 meses después del tratamiento, y no se observó recidiva tumoral en ninguno de ellos.

Algunos de los efectos secundarios sistémicos reportados fueron: hiperemia, edema, cianosis y prurito después de la TFD en mascotas, sin embargo, estos efectos secundarios casi no se observaron cuando se utilizaron fotosensibilizadores de segunda generación (Buchholz y Walt., 2013).

Los efectos adversos locales comunes después de la TFD son la aparición de inflamación y dolor, los cuales fueron en dicho estudio tratados satisfactoriamente con medicina acorde. Pero uno de los efectos adversos más importantes cuando se utilizaron los de primera generación fue que se observó fotosensibilización de la zona tratada, y los pacientes deben ser protegidos de la radiación UV por varias semanas. Pero esto se evitó en dicho estudio mediante el uso de un fotosensibilizador de segunda generación, el cual se elimina más fácilmente de las células normales que los fotosensibilizadores de primera generación (Kurohane et al., 2001).

Electroquimioterapia :

Se conoce como una técnica que combina el uso de quimioterapia junto con la aplicación local de una serie de pulsos eléctricos específicos con el fin de generar un aumento en la permeabilidad de la membrana plasmática celular de forma reversible, lo que va a permitir la entrada de fármacos quimioterápicos al citoplasma de la célula y de esta forma potencia los efectos citotóxicos de los fármacos, estos fármacos utilizados son el Cisplatino y la Bleomicina (Rivera, 2023).

Permite su uso como monoterapia o como coadyuvante en las cirugías para mejorar los resultados de estas, de uso ampliamente útil cuando los tumores están ubicados en lugares donde la resolución quirúrgica no permite un buen o adecuado amplio margen quirúrgico (Rangel et al., 2019).

La bleomicina se usa en electroquimioterapia, debido a su alto potencial citotóxico intrínseco y su selectividad celular, que es causada por un mecanismo de muerte celular mitótica. Una vez dentro de la célula, la bleomicina actúa como una endonucleasa, con el potencial de promover la ruptura de cadena simple y doble en el ADN, afectando predominantemente a las células en proceso de proliferación. Es el quimioterapéutico más utilizado en los protocolos de electro quimioterapia porque la internalización de sus moléculas se potencia aproximadamente de 300 a 700 veces en el medio intracelular, tiene la posibilidad de la administración intravenosa, permitiendo su distribución homogénea en la zona a tratar y proporcionando selectividad única. Esto se atribuye a su mecanismo de muerte celular, que proporciona destrucción de las células que se encuentran en alta actividad mitótica. y permite el tratamiento de los márgenes, preservando el tejido sano y eliminando posibles focos neoplásicos microscópicos presentes allí (De Nardi et al., 2023).

Un estudio realizado en humanos con HSA, dio como resultados que la aplicación de electro quimioterapia con bleomicina mantiene una actividad sostenida en este tipo de tumor, dando como datos relevantes en dicho estudio, que una alta tasa de estos tumores tratados de esta manera tuvo una regresión completa y el mantenimiento de esta fue de más de 6 meses sin aparición de lesiones nuevas en la región tratada (Guida et al., 2016).

La utilidad en el HSA cutáneo se vio demostrado según De Nardi et al. (2023) que cuando el uso de la electro quimioterapia se hace junto con la cirugía (en el lecho quirúrgico) brindaría un beneficio clínico prometedor en términos de control local y disminución de la recurrencia.

Criocirugía:

La criocirugía utiliza bajas temperaturas para lograr la destrucción de tejidos y se utiliza para tratar tanto enfermedades benignas como afecciones malignas de la piel. Las técnicas de criocirugía incluyen los métodos de pulverización abierta, pulverización cerrada y criosonda para desvitalizar el tejido neoplásico mediante congelación in situ. Se utilizan temperaturas entre -50°C y -60°C todo el tejido neoplásico. Se recomienda tanto la congelación-descongelación simple y la de doble ciclos (De Queiroz, Matera y Zaidan, 2008).

La criocirugía es útil para el tratamiento de lesiones pequeñas y no invasivas, o cuando una cirugía definitiva no puede realizarse debido a las limitaciones impuestas por el anatomía regional o reticencia del propietario. Puede ser un tratamiento alternativo para tumores recidivantes, lesiones cercanas o adheridas al hueso o al cartílago, y cuando hay múltiples lesiones cutáneas en las que realizar una escisión quirúrgica convencional no es factible (Ruslander, Kaser y Sardinas, 1997).

En el estudio clínico que realizaron De Queiroz, Matera y Zaidan (2008) constataron que la frecuencia de complicaciones mayores asociadas con la criocirugía es muy baja. Por lo general, se producen complicaciones debido a un tratamiento inadecuado, falla del equipo o inexperiencia del cirujano. Las complicaciones inmediatas más frecuentes son, hemorragia local, edema y dolor durante o después del tratamiento. También pueden surgir complicaciones permanentes, siendo la más frecuente la alopecia, pero observándose también neuropatía local, retracción del tejido y afección de los tendones.

La criocirugía también se ha utilizado para tratar al HSA cutáneo. A pesar de su uso cotidiano en práctica clínica, sólo un número limitado de estudios publicados previamente han evaluado el intervalo libre de enfermedad y supervivencia global de los pacientes con HSA cutáneo; lo más relevante es que los estudios han evaluado el efecto de la criocirugía en los tumores cutáneos y no fueron específicos a HAS. Esta técnica parece prometedora en base a estudios previos; sin embargo, se necesitan estudios clínicos futuros para confirmar su eficacia (Carra y Dagli, 2023).

Otras terapias alternativas en desarrollo:

En el último tiempo se han ido desarrollando terapias nuevas para otros tipos de HSA, esto incluye la combinación de cirugía, doxorubicina y modulación del sistema inmunitario, enfocándose en HSA esplénico, el cual es un tumor agresivo con un tiempo de supervivencia global corto a pesar del tratamiento con esplenectomía y doxorubicina adyuvante. Se ha demostrado que la modulación del sistema inmunitario es eficaz para una variedad de tumores humanos y puede ser eficaz para los tumores caninos, incluida la HSA. En estos estudios se evalúa a la Rapamicina para determinar si puede mejorar los resultados del tratamiento de los perros con HSA y para comprender qué genotipos de HSA pueden beneficiarse más de su uso. Se sabe que la rapamicina tiene un inmunosupresor que proporciona una actividad anticancerosa significativa y se ha aprobado su uso para el tratamiento de varios cánceres humanos (Musser, Coto, Lingnan, Mochel y Johannes, 2022).

5.9 PRONÓSTICO:

La presentación cutánea tiene un pronóstico reservado, pero mejor que la presentación visceral. Estudios reflejan que los cambios actínicos en la piel adyacente al HSA cutáneo, podrían estar asociados a una menor probabilidad de diseminación metastásica, o sea en aquellas lesiones que llevan a la elastosis solar de esta piel, esto conduce a la sospecha que los HSA inducidos por la exposición solar, son menos agresivos que otros tipos de HSA (Ogilvie y Moore, 2008).

El comportamiento biológico del HSA no visceral varía según la localización del tumor y grado de invasión tisular, considerándose la estadificación clínica como la más importante y factor pronóstico establecido para las presentaciones cutáneas, subcutáneas y musculares (De Nardi et al., 2023)

Según De Nardi et al. (2023) posteriormente a la resección quirúrgica completa, el pronóstico para los perros con HSA cutáneo actínico y sin diseminación metastásica (estadio I) se considera favorable. La recurrencia regional no se asocia con peor pronóstico y ésta es frecuente en razas predispuestas con HSA cutáneo, incluso cuando se obtienen márgenes quirúrgicos completos. Los autores concluyen que estos resultados pueden justificarse por la hipótesis del "efecto campo", que establece

que la exposición a largo plazo de una región anatómica a un carcinógeno (en este caso, la radiación UV) conduce al desarrollo de múltiples fenómenos microscópicos, que a lo largo de la vida del animal puede conducir a la recurrencia de tumores en la misma región anatómica. No está del todo claro si hay una correlación entre el pronóstico y el tamaño del tumor.

Estudios de las últimas décadas, han revelado que los caninos que presentan HSA dérmico, poseen mejor pronóstico y supervivencia, que aquellos con presentación visceral. Así como también si son o no razas predispuestas a dicha patología y el lugar de aparición del tumor primario en la presentación dérmica (Szivek, 2012).

Estudios previos han descrito la expresión de marcadores inmunohistoquímicos como un factor de pronóstico útil para el HSA canino, como el factor VIII/factor de von Willebrand (FVIII), el CD31, el CD117 (kit c), la COX-2, el antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), el VEGF (factor de crecimiento de endotelio vascular) y la peroxirredoxina 6 (factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF)) y sus respectivos receptores, el bcl-2, supervivencia. Pero para el HSA cutáneo no se han relacionado estos marcadores como específicos indicadores del pronóstico (Rivera, 2023).

En cambio, el HSA subcutáneo e intramuscular sigue siendo un grupo heterogéneo de tumores que generalmente conlleva un mal pronóstico. El control de los tumores más pequeños sin signos clínicos asociados o metástasis puede proporcionar la mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo (Shiu et al., 2011).

Algunos estudios concluían que los tumores más grandes tendrían tasas más altas de resección incompleta, lo cual haría que fuera más difícil el control local de dicha enfermedad, según estos estudios el tamaño del tumor sería un factor pronóstico importante, en cambio Schultheiss (2004) en sus investigaciones concluyó que no había asociación real entre el tamaño de los tumores y el pronóstico.

6. CONCLUSIONES

Los caninos se ven ampliamente afectados por los tumores que asientan en la piel, siendo el HSA de relevancia en esta especie. Existen factores que acentúan el riesgo de aparición como por ejemplo la predisposición racial, el pelo corto o la exposición a radiación UV prolongada.

El diagnóstico precoz de dicha dolencia es altamente relevante, puesto que, según lo investigado, permitiría lograr mejores planes terapéuticos. Las terapias para los casos de HSA cutáneo han tenido una amplia evolución a lo largo del tiempo. Las investigaciones en los protocolos utilizados en medicina humana han sido beneficiosas para medicina veterinaria, como los utilizados en crioterapia y electroquimioterapia entre otros.

Resulta de suma importancia la investigación del microambiente tumoral en casos de HSA, para continuar mejorando los protocolos terapéuticos, y en ese sentido el pronóstico de los pacientes.

En este trabajo se logró realizar una búsqueda bibliográfica actualizada que resume los principales puntos a tener en cuenta para el manejo de la patología, ofreciendo un documento de fácil consulta para los colegas.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abele, J. S., & Miller, T. (1982). Cytology of well-differentiated and poorly differentiated hemangiosarcoma in fine needle aspirates. *Acta Cytologica*, 26(3), 341-348.
- Acosta de la Luz, L., & Rodríguez Ferradá, C. (2002). Instructivo técnico para el cultivo de *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. Vicaria. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 7(2) Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-47962002000200008&script=sci_arttext
- Alvarez Berger, F. J. (2011). *Hemangiosarcoma canino*. Recuperado de <https://oncologiavet.blogspot.com/2011/04/hemangiosarcoma-canino.html>
- Bacellar, I. O., Tsubone, T. M., Pavani, C., & Baptista, M. S. (2015). Photodynamic efficiency: from molecular photochemistry to cell death. *International journal of molecular sciences*, 16(9), 20523-20559.
- Bolfa, P., DellaGrotte, L., Weronko, T., & Armien, A. G. (2018). Cutaneous epithelioid hemangiosarcoma with granular cell differentiation in a dog: a case report and review of the literature. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 30(6), 951-954.
- Borgatti, A., Winter, A. L., Stuebner, K., Scott, R., Ober, C. P., Anderson, K. L., ... Froelich, J. (2017). Evaluation of 18-F-fluoro-2-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) as a staging and monitoring tool for dogs with stage-2 splenic hemangiosarcoma—A pilot study. *PLoS One*, 12(2), e0172651.
- Bracho V., G. A. (2011). Oncología. *Revista del Colegio de Médicos Veterinarios del Estado de Lara*. 1(1) Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3893931>
- Buchholz, J., & Walt, H. (2013). Veterinary photodynamic therapy: A review. *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, 10(4), 342-347.
- Carvajal Carvajal, C. (2019). Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1), 91-100.
- De Nardi, A. B., de Oliveira Massoco Salles Gomes, C., Fonseca-Alves, C. E., de Paiva, F. N., Linhares, L. C. M., Carra, G. J. U., ... Dagli, M. L. Z. (2023). Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Canine Hemangiosarcoma: A Review Based on a Consensus Organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET. *Cancers*, 15(7). 10.3390/cancers15072025
- De Queiroz, G. F., Matera, J. M., & Zaidan Dagli, M. L. (2008). Clinical study of cryosurgery efficacy in the treatment of skin and subcutaneous tumors in dogs and cats. *Veterinary Surgery*, 37(5), 438-443.
- Dolmans, D. E., Fukumura, D., & Jain, R. K. (2003). Photodynamic therapy for cancer. *Nature reviews cancer*, 3(5), 380-387.

- Fernández Álvarez, L. (2021). *Doxorrubicina: pasado, presente y futuro en quimioterapia*. (Trabajo final de grado) Facultad de Biología. Universidad de Oviedo.
- Flores, E. (1996). Oncología veterinaria en Chile. *Tecnovet*, 2(1). Recuperado de <https://anales.uchile.cl/index.php/RT/article/view/5157>
- Fosmire, S. P., Dickerson, E. B., Scott, A. M., Bianco, S. R., Pettengill, M. J., Meylemans, H., ... Modiano, J. F. (2004). Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Laboratory Investigation*, 84(5), 562-572.
- Fukuda, S., Kobayashi, T., Robertson, I. D., Oshima, F., Fukazawa, E., Nakano, Y., ... Thrall, D. E. (2014). Computed tomographic features of canine nonparenchymal hemangiosarcoma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 55(4), 374-379.
- García-Iglesias, M. J., Cuevas-Higuera, J. L., Bastida-Sáenz, A., de Garnica-García, M. G., Polledo, L., Perero, P., ... Pérez-Martínez, C. (2020). Immunohistochemical detection of p53 and pp53 Ser 392 in canine hemangiomas and hemangiosarcomas located in the skin. *BMC veterinary research*, 16, 1-1
- Garzón Castillo, P. A., & Navarro Leal, G. S. (2020). Hemangiosarcoma dérmico de alto grado de malignidad, en un beagle macho: reporte de caso presentación de caso clínico. (Trabajo de grado-Pregrado) Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Bogotá. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/3606>
- Gorden, B. H., Kim, J. H., Sarver, A. L., Frantz, A. M., Breen, M., Lindblad-Toh, K., ... Dickerson, E. B. (2014). Identification of three molecular and functional subtypes in canine hemangiosarcoma through gene expression profiling and progenitor cell characterization. *The American journal of pathology*, 184(4), 985-995.
- Griffin, M. A., Culp, W. T., & Rebhun, R. B. (2021). Canine and feline haemangiosarcoma. *Veterinary Record*, 189(9) DOI: 10.1002/vetr.585.
- Guida, M., Campana, L. G., Curatolo, P., Strippoli, S., Bonadies, A., Grilz, G., ... Rossi, C. R. (2016). Local treatment with electrochemotherapy of superficial angiosarcomas: efficacy and safety results from a multi-institutional retrospective study. *Journal of Surgical Oncology*, 114(2), 246-253.
- Gutiérrez Gómez, M. L., Calixto Núñez, C. A., Gómez, A. M., Lugo Mesa, V., García, M. M., Vivas Ramírez, N., ... Orminso Argüello, E. (2019). Más allá de las moléculas... Lo que los clínicos desconocen: acortando brechas. *Universitas Médica*, 60(2), 26-50.
- Hammer, A. S., Couto, C. G., Filppi, J., Getzy, D., & Shank, K. (1991). Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide)

- in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 5(3), 160-166.
- Khammanivong, A., Gorden, B. H., Frantz, A. M., Graef, A. J., & Dickerson, E. B. (2016). Identification of drug-resistant subpopulations in canine hemangiosarcoma. *Veterinary and comparative oncology*, 14(3), e113-e125.
- Holt, D., Van Winkle, T., Schelling, C., & Prymak, C. (1992). Correlation between thoracic radiographs and postmortem findings in dogs with hemangiosarcoma: 77 cases (1984-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 200(10), 1535-1539.
- Kim, J. H., Graef, A. J., Dickerson, E. B., & Modiano, J. F. (2015). Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: research advances and future perspectives. *Veterinary sciences*, 2(4), 388-405.
- Kim, J. H., Frantz, A. M., Anderson, K. L., Graef, A. J., Scott, M. C., Robinson, S., ... Modiano, J. F. (2014). La interleucina-8 promueve el crecimiento del hemangiosarcoma canino mediante la regulación del microambiente tumoral. *Investigación celular experimental*, 323(1), 155-164.
- Kurohane, K., Tominaga, A., Sato, K., North, J. R., Namba, Y., & Oku, N. (2001). Photodynamic therapy targeted to tumor-induced angiogenic vessels. *Cancer letters*, 167(1), 49-56.
- Marley, K., Maier, C. S., & Helfand, S. C. (2012). Phosphotyrosine enrichment identifies focal adhesion kinase and other tyrosine kinases for targeting in canine hemangiosarcoma. *Veterinary and comparative oncology*, 10(3), 214-222.
- Margarito, J. M., Ginel, P. J., Molleda, J. M., Moreno, P., Novales, M., & Lopez, R. (1994) Haemangiosarcoma associated with leishmaniasis in three dogs. *The Veterinary record*, 134(3), 66-67.
- Montealegre-Páez, A. L., Pacheco-Orozco, R., Martínez-Gregorio, H., Vaca-Paniagua, F., Ardila, J., Cayol, F., ... Perdomo, S. (2020). La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y retos en Latinoamérica. *Revista Colombiana de Cancerología*, 24(4), 151-164.
- Morales, J. A., & de Oncología Médica, S. (2004) QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA. Revista Biocancer, Disponible en:
https://www.biocancer.com/sites/default/files/Quimioterapia_antineoplastica.pdf
- Morita, A., Aoshima, K., Gulay, K. C. M., Onishi, S., Shibata, Y., Yasui, H., ... y Kimura, T. (2019). La alta capacidad de bombeo de eflujo del fármaco y la baja respuesta al daño del ADN inducen resistencia a la doxorubicina en líneas celulares de hemangiosarcoma canino. *Investigación en veterinaria*, 127, 1-10.
- Mullin, C., & Clifford, C. A. (2019). Histiocytic sarcoma and hemangiosarcoma update. *Veterinary Clinics, Small Animal Practice*, 49(5), 855-879.

- Musser, M. L., Coto, G. M., Lingnan, Y., Mochel, J. P., & Johannes, C. M. (2022). Pilot safety evaluation of doxorubicin chemotherapy combined with non-specific immunotherapy (Immunocidin®) for canine splenic hemangiosarcoma. *PLoS One*, 17(12), e0279594.
- Nóbrega, D. F., Sehaber, V. F., Madureira, R., & Bracarense, A. P. F. R. L. (2019). Canine cutaneous haemangiosarcoma: Biomarkers and survival. *Journal of comparative pathology*, 166, 87-96.
- Ogilvie, G. K., & Moore, A. S. (2008). *Manejo del paciente canino oncológico: Guía práctica para la atención compasiva*. Buenos Aires: Inter-Médica.
- Pimentel, P. A. B., Giuliano, A., Bęczkowski, P. M., & Horta, R. D. S. (2023). Molecular profile of canine hemangiosarcoma and potential novel therapeutic targets. *Veterinary Sciences*, 10(6), 387.
- Rangel, M. M., Luz, J., Oliveira, K. D., Ojeda, J., Freytag, J. O., & Suzuki, D. O. (2019). Electrochemotherapy in the treatment of neoplasms in dogs and cats. *Austral journal of veterinary sciences*, 51(2), 45-51.
- Ricardo, R. (2020) Filamentos de actina: función y estructura. Disponible en: <https://estudyando.com/filamentos-de-actina-funcion-y-estructura/#:~:text=Los%20filamentos%20de%20actinason%20los%20filamentos>
- Rivera Flórez, P. J. (2023). Implementación de electroquimioterapia como tratamiento para la resolución de tumores cutáneos y subcutáneos comunes en caninos. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/5426>
- Rocha, M. S., Lucci, C. M., Dos Santos, J. A., Longo, J. P. F., Muehlmann, L. A., & Azevedo, R. B. (2019). Photodynamic therapy for cutaneous hemangiosarcoma in dogs. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 27, 39-43.
- Ruslander, D., Kaser-Hotz, B., & Sardinias, J. C. (1997). Cutaneous squamous cell carcinoma in cats. Journal article: *Veterinaria (Cremona)* 1998, vol12, No.6, 95-100 ref. 55
- Shiu, K. B., Flory, A. B., Anderson, C. L., Wypij, J., Saba, C., Wilson, H., ... Chun, R. (2011). Predictors of outcome in dogs with subcutaneous or intramuscular hemangiosarcoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 238(4), 472-479.
- Schultheiss, P. C. (2004). A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *Journal of Veterinary diagnostic investigation*, 16(6), 522-526.
- Smith, A. N. (2003). Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 33(3), 533-552.

- Sloan, C. Q., & Rodriguez, C. O. (2018). In vitro effects of doxorubicin and tetrathiomolybdate on canine hemangiosarcoma cells. *American journal of veterinary research*, 79(2), 219-225.
- Soares, N. P., Medeiros, A. A., Szabó, M. P. J., Guimarães, E. C., Fernandes, L. G., & Santos, T. R. D. (2017). Hemangiomas e hemangiossarcomas em cães: estudo retrospectivo de 192 casos (2002-2014). *Ciência animal brasileira*, 18, e30889.
- Speth, P. A. J., Van Hoesel, Q. G. C. M., & Haanen, C. (1988). Clinical pharmacokinetics of doxorubicin. *Clinical pharmacokinetics*, 15, 15-31.
- Spiegel, S., & Milstien, S. (2003). Esfingosina-1-fosfato: un enigmático lípido de señalización. *Nature reviews Molecular cell biology*, 4(5), 397-407.
- Szivek, A., Burns, R. E., Gericota, B., Affolter, V. K., Kent, M. S., Rodriguez Jr, C. O., & Skorupski, K. A. (2012). Clinical outcome in 94 cases of dermal hemangiosarcoma in dogs treated with surgical excision: 1993–2007. *Veterinary and comparative oncology*, 10(1), 65-73
- Tamayo-Marino, K., Velázquez-Ávila, Y., & Salazar-Ramírez, J. C. (2021). Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con daño actínico crónico. *Revista Médica Electrónica*, 43(5), 1285-1296.
- Vail, D. M., & Withrow, S. J. (Eds.). (2009). *Oncología clínica de pequeños animales*. Buenos Aires: Multimedica.
- Ward, H., Fox, L. E., Calderwood-Mays, M. B., Hammer, A. S., & Couto, C. G. (1994). Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 8(5), 345-348.
- Weinborn Astudillo, R. M., Issotta Contardo, C. M., Agurto Merino, M. K., & Lara Luna, J. I. (2015). Descripción clínica de hemangiosarcoma (HSA) cutáneo metastásico en un canino galgo: estudio clínico de un caso. *Revista de Medicina Veterinaria*, (30), 107-116.
- Wilson-Robles, H., Miller, T., Jarvis, J., Terrell, J., Kelly, T. K., Bygott, T., & Bougoussa, M. (2021). Characterizing circulating nucleosomes in the plasma of dogs with hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*, 17(1), 231.
- Withrow, S. J., Page, R., & Vail, D. M. (2012). *Withrow and MacEwen's small animal clinical oncology*. Elsevier Health Sciences.
- Wong, K., Ludwig, L., Krijgsman, O., Adams, D. J., Wood, G. A., & van der Weyden, L. (2021). Cross-species comparison of the oncogenomic landscape of canine and feline hemangiosarcoma shows novel parallels with human angiosarcoma. *Disease models & mechanisms*, DOI: 10.1242/dmm.049044.
- Yoon, I., Li, J. Z., & Shim, Y. K. (2013). Advance in photosensitizers and light delivery for photodynamic therapy. *Clinical endoscopy*, 46(1), 7-23.