



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Hemangiosarcoma canino: revisión bibliográfica y estudio de casos

Canine hemangiosarcoma: bibliographical review and case studies

Autor/es

Belén Benages Saura

Director/es

José Antonio García de Jalón Ciércoles

Mª Carmen Aceña Fabián

Pablo Cigüenza del Ojo

Facultad de Veterinaria

2016

---

## **ÍNDICE**

I. Resumen.....	Página 2
II. Abstract.....	Página 2
III. Introducción.....	Página 3
IV. Justificación y objetivos.....	Página 4
V. Metodología.....	Página 4
VI. Resultados	
VI.I Revisión bibliográfica.....	Página 5
– VI.I.I. Presentación clínica.....	Página 6
– VI.I.II Sintomatología.....	Página 7
– VI.I.III Diagnóstico.....	Página 9
– VI.I.IV Estadio clínico.....	Página 11
– VI.I.VI Tratamiento.....	Página 12
VI. II. Estudio de casos.....	Página 20
VII. Discusión.....	Página 21
VIII. Conclusiones.....	Página 23
IX. Conclusions.....	Página 24
X. Valoración personal.....	Página 25
XI. Agradecimientos.....	Página 26
XII. Bibliografía.....	Página 26
XIII. Anexos.....	Página 31

## **I. RESUMEN**

En el presente trabajo realizamos una revisión bibliográfica del HSA canino junto con un estudio de los casos atendidos durante el curso académico 2015-2016, en tres centros veterinarios distintos para así tener una idea más cercana y global de esta patología.

El hemangiosarcoma (HSA) es una neoplasia maligna que se origina de manera primaria en las células del endotelio vascular. Se caracteriza por tener un comportamiento agresivo, con alta tasa de metástasis y un tiempo medio de supervivencia no demasiado prolongado.

La especie canina es la que resulta más afectada por este tipo de neoplasia. La presentación clínica más frecuente tiene lugar en el bazo seguido de la aurícula derecha, el tejido subcutáneo y la piel.

La sintomatología asociada depende fundamentalmente del lugar de asentamiento del tumor, pudiendo ir de síntomas de tipo inespecífico a más concretos propios de su localización, a éstos debemos sumarles los síndromes paraneoplásicos propios del tumor. Por tanto, el diagnóstico se basa en la recopilación de todos estos datos clínicos así como hemogramas, técnicas de diagnóstico por imagen, citología y finalmente para clasificar perfectamente al tumor se requiere la toma de biopsias.

Tras la identificación del cáncer el siguiente paso es establecer es el estadio clínico, para definir un pronóstico y adecuar el tipo de tratamiento. En cuanto a éste último, según la bibliografía y los datos obtenidos de los centros veterinarios, la principal vía es la cirugía, así como también lo es la quimioterapia convencional basada en el empleo doxorubicina y la quimioterapia metronómica, la cual según los resultados de las estadísticas es la más empleada, como única vía de tratamiento o como quimioterapia postquirúrgica.

## **II. ABSTRACT**

### **Canine hemangiosarcoma: bibliographical review and case studies**

The present study consists of a bibliographical review on canine hemangiosarcoma (HSA) along with case study from three different veterinary clinics during the 2015-2016 academic year, in order to obtain a closer and more complete view of this pathology.

HSA is a malignant neoplasia which originates primarily in the cells of the vascular endothelium. It is characterised by aggressive behaviour, high metastasis rate and short survival period.

The canine species is the most affected by this kind of neoplasia. The most common clinical presentation is the splenic one (45-51% of neoplasms occur in the spleen), followed by the right atrium (where 69-70% of cardiac HSAs are found), the subcutaneous tissue and other organs such as the skin or the lungs.

Symptoms associated with this pathology depend on the place where the tumour is located, ranging from unspecific to location-related, in addition to possible paraneoplastic syndromes. Therefore, diagnosis is based on the recopilation of clinical data and the evaluation of diagnostic tests such as haemograms, imaged-based diagnosis or cytologies; a biopsy is required to completely identify and classify the tumour.

After the identification of the cancer the next step is determining the clinical stage, in order to establish the prognosis and an adequate treatment. With regard to the latter, bibliography and data collected from veterinary clinics point to surgery and chemotherapy as the main solutions; this chemotherapy may be conventional (based on the application of doxorubicin) or metronomic, which is the most common according to statistics (as a single treatment or after surgery).

### III. INTRODUCCIÓN

El hemangiosarcoma es una neoplasia originada a partir de células mesenquimales vasculares, por este motivo, se incluye dentro de la estirpe conjuntiva, es decir, dentro de los sarcomas de tejidos blandos (STSs)<sup>1</sup>.

Los STSs son un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizadas por un punto en común que es su origen a nivel del tejido conectivo laxo. El hecho de que se originen a partir de tejido mesenquimal conlleva a que puedan verse afectados multitud de tipos tisulares como el tejido muscular, neurovascular, adiposo, óseo, fibroso, cartilaginoso... Además, hay una variedad ingente de subtipos histopatológicos dentro de cada localización y esto da lugar a la gran variedad de neoplasias que se engloban dentro de esta familia. Algunos ejemplos son: lipoma/liposarcoma, fibrosarcoma/fibroma, miosarcoma/mioma... Pese a ello se agrupan en este colectivo debido a que se considera que su origen mesenquimal hace que en general,

posean un comportamiento bilógico y unas características histológicas similares. Como consecuencia su tratamiento es también semejante en muchos casos (escisión quirúrgica).

A grandes rasgos esta familia de sarcomas tiene un buen pronóstico y un comportamiento biológico no demasiado agresivo. Sin embargo, algunos tumores como son el que nos ocupa en este trabajo junto con el condrosarcoma y el osteosarcoma se comportan de manera mucho más agresiva y con una elevada tasa de metástasis<sup>2</sup>.

De forma que el hemangiosarcoma canino dista significativamente de la línea general que siguen la gran mayoría de sarcomas, como veremos más adelante, por su capacidad de diseminación, infiltración, pronóstico, etc., haciendo más complejo su tratamiento y control mediante las herramientas terapéuticas de las que disponemos hoy en día.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

El HSA canino es una neoplasia un tanto excepcional y de carácter altamente maligno (a salvedad de la presentación cutánea) que por lo general, una vez diagnosticado, ha de actuarse de manera rápida y eficaz para mantener a nuestro paciente con buena calidad de vida, el máximo tiempo posible y sin un desenlace fatal.

Por ello, con la finalidad de saber cómo enfrentarnos presentamos este trabajo, en el que exponemos una revisión bibliográfica, en la que hablaremos de sus formas de presentación, signos clínicos, técnicas diagnósticas y tratamiento a fin de tener una recopilación de la información disponible y actual acerca de esta patología. Y finalmente contrastaremos dicha información con los datos obtenidos del estudio estadístico de los casos clínicos atendidos por el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Zaragoza, el Hospital Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid y el Hospital Veterinario Mediterráneo de Madrid durante un año académico. Para obtener unas conclusiones más veraces y cercanas de esta neoplasia.

#### **V. METODOLOGÍA**

La metodología seguida para la elaboración de la revisión bibliográfica ha consistido en la consulta de bases de datos como Web of Science, PubMed y Dialnet, escogiendo con prioridad los artículos más actuales. Además de libros y artículos relacionados con la materia accesibles a nuestro alcance.

En cuanto al estudio de casos la metodología que hemos llevado a cabo se ha basado en recopilar datos siguiendo la misma plantilla en todos los centros, en la que se recogía lo siguiente: sexo, raza, edad, localización de la neoplasia, si ha dado metástasis y en qué lugar/es, tipo de tratamiento (cirugía o/y quimioterapia y dentro de ésta última, qué tipo), si está vivo el paciente, y en caso de que no sea así, el tiempo medio de supervivencia (TMS).

Posteriormente, para el estudio de los resultados recopilados de cada centro hemos trabajado sobre una tabla Excel para clarificar mejor los datos y poder trabajar así de una manera comparativa. De esta manera a cada tabla hemos extraído los porcentajes medios de los distintos datos. Y finalmente, hemos trabajado todos los datos de manera global para alcanzar una idea más clara y poder extraer conclusiones significativas de los datos de casos clínicos y contrastarlos frente a lo recopilado en la revisión bibliográfica.

## **VI.RESULTADOS**

### **VII.I. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL HEMANGIOSARCOMA CANINO**

El hemangiosarcoma (HSA) también conocido como hemangioendotelioma maligno o angiosarcoma, es una neoplasia maligna cuyo origen primario son las células del endotelio vascular. Este tiene un comportamiento muy agresivo, infiltrativo y con alta probabilidad de metástasis<sup>3</sup>, dado que se encuentra en el medio perfecto para que células tumorales se diseminen y se asienten en otros tejidos; hecho que caracteriza la rapidez del desarrollo clínico y dificultad de tratamiento. Como única excepción se encuentran los HSAs dérmicos, los cuales suelen tener bajo potencial metastático.

Por lo descrito en el párrafo anterior, los tiempos medios de supervivencia, así como la respuesta al tratamiento son reducidos. A excepción, como veremos más adelante, del HSA cutáneo, el cual, diagnosticado a tiempo, puede tener tasas de supervivencia de 780 días<sup>4</sup>.

La especie canina es la que presenta mayor incidencia respecto al resto (aunque también pueden resultar afectados los gatos, caballos, vacas u ovejas<sup>5</sup>). En éstos representa el 5% de todos los tumores primarios no cutáneos, y hasta el 21% de todos los sarcomas<sup>6</sup>. Dentro de la especie canina aparece con mayor frecuencia en pacientes de mediana a avanzada edad (9-13 años) y las razas más afectadas son Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador Retriever, Boxer y German shepherds<sup>7</sup>. Las razas Whippet y Pitbull se encuentran sobrerepresentados

en cuanto a casos de HSA cutáneo localizándose en la gran mayoría de ellos en el abdomen ventral<sup>8</sup>. Además, se ha observado una ligera predisposición más acentuada en los machos frente a las hembras<sup>9,10,11</sup>.

Su etiología es todavía hoy desconocida. En medicina humana, se han realizado estudios en los que parece existir una relación con la exposición a insecticidas y a radiaciones (dióxido de torio), así como a otras sustancias como compuestos arsenicales y cloruro de vinilo (usado para la fabricación de gran variedad de compuestos plásticos)<sup>12,13</sup>. En concreto, en la especie canina se ha encontrado asociación con la exposición a radiaciones ultravioleta en sujetos con poca pigmentación y capa de pelo fina<sup>8</sup>. Además, existe cierta predisposición genética que parece estar patente en las razas mencionadas.

#### **VI.I.I Presentación clínica**

La presentación clínica más frecuente se da en el bazo (45-51% de las neoplasias de este órgano) seguido de la aurícula derecha (hasta el 69-70% de las cardíacas), el tejido subcutáneo (3,03-47%), la piel (2,3-3,6% de los tumores cutáneos) y otros órganos como riñón, pulmón, peritoneo, vejiga de la orina, útero, lengua<sup>9</sup>...

Pese a la localización de origen primario que tenga el HSA hay que tener en cuenta su elevada capacidad de metástasis e invasión de los tejidos, puesto que se asienta en el medio perfecto para ello, como lo es el vascular. De hecho, **se asume que el 80% de los perros con HSA presentan metástasis en el momento del diagnóstico**. Las metástasis más habituales se desarrollan en el hígado, pulmón, peritoneo y diafragma. Y éstas tienen dos vías de desarrollarse siendo la principal la hematogena aunque también puede darse por implantación tras una rotura. Según el origen primario (los más comunes) del tumor tenemos datos acerca de la predisposición a implantarse en otras localizaciones:

-La presentación **esplénica** metastatiza con más frecuencia a **pulmón** por vía hematogena, así como a **hígado** y a **omento** (ambas por diseminación hematogena o por implantación tras una hemorragia)<sup>8,9</sup>. Destacar, que según un estudio el 25% de los HSA esplénicos presentan de manera concurrente HSA en el atrio derecho, sin saber si se trata de una presentación multicéntrica o de metástasis<sup>14</sup>. No obstante, a nivel práctico este hecho no parece encontrarse con tanta asiduidad.

-La presentación **cardiaca** se disemina principalmente a **pulmón (34%)**, **bazo (17%)**, **pericardio (8%)**, subcutáneo, riñón, mesenterio, intestino, omento, cerebro (que suele ser un único nódulo), adrenales, peritoneo y linfonodos<sup>8,9</sup>.

-La presentación cutánea tiene un menor poder de metástasis, ya que su comportamiento es mucho menos agresivo y puede no infiltrar y comportarse como otros sarcomas de tejidos blandos<sup>15</sup>. Por lo que respecta a la presentación subcutánea, parece estar en una posición intermedia entre ser considerada como de mejor pronóstico respecto al resto de HSAs viscerales y de peor pronóstico que la presentación cutánea<sup>9</sup> y no tenemos datos acerca de los lugares de metástasis.

El HSA puede presentarse de manera aislada, multifocal en un órgano o bien de manera diseminada. El tamaño y aspecto son extremadamente variables, así como su color que puede variar desde gris hasta rojo oscuro. Están poco delimitados, no encapsulados y normalmente adheridos o infiltrados a las estructuras adyacentes. Al extirparlos vemos que su contenido principalmente es sangre y/o tejido necrótico. Si a esto le unimos su naturaleza extremadamente friable (de consistencia blanda a gelatinosa) y por tanto, con gran fragilidad podemos pensar en la alta susceptibilidad de estas lesiones a romperse y producir grandes hemorragias, así como diseminación tumoral<sup>8</sup>.

### **VI.I.II Sintomatología**

Los síntomas que podremos reconocer en un paciente dependerán principalmente de la localización del HSA, es decir, por ejemplo, si se asienta en una extremidad tendrá una sintomatología muy distinta de si se asienta en el bazo. El cuadro clínico puede ir desde una sintomatología inespecífica como decaimiento, inapetencia, pérdida de peso, aumento del diámetro abdominal, palidez de las mucosas, pulso débil, taquicardia, disnea, cojera,... hasta un cuadro agudo de urgencia, como es el shock hipovolémico que se produce tras una rotura espontánea del tumor con hemorragia aguda<sup>16</sup>.

Ahora bien, también tenemos que tener en cuenta los síndromes paraneoplásicos, que son efectos sistémicos del cáncer que no están directamente relacionados con la extensión, localización, metástasis o actividad ejercida sobre el órgano afectado. Se deben a secreción de hormonas u otras sustancias proteicas activas que causan efectos adversos a distancia de donde se encuentra el tumor. Estos síndromes pueden ser de lo más variado, como

hipercalcemia, hipoglucemia, fiebre, caquexia..... Sin embargo, en el caso del HSA los síndromes paraneoplásicos más característicos son los relacionados con las alteraciones hematológicas y hemostáticas, que mencionaremos más adelante. De ahí, las frecuentes alteraciones en el hemograma, la coagulación Intravascular diseminada (CID) y otros trastornos de la coagulación no se dan en el lugar donde se asienta el tumor. De forma que estos signos pueden servir de apoyo para el gran abanico de sintomatologías que puede presentar el paciente.

Para encuadrar mejor los síntomas que podemos encontrar vamos a agrupar los múltiples tipos de HSA en visceral, cardiaco y cutáneo.

- En la presentación visceral, englobamos a todos aquellos HSA que se localizan en las vísceras de la cavidad pélvica, abdominal y torácica, en ésta última exceptuando el caso del HSA cardiaco. Los signos clínicos que se suelen encontrar son: palidez de mucosas, aumento del tiempo de relleno capilar, pulso débil, taquicardia y posible distensión de la cavidad abdominal bien por la prominencia de la masa tumoral o por la rotura de líquido debido a hemorragias internas. Además, un signo característico y transitorio son las extrasístoles ventriculares en el HSA esplénico, que aparecen tanto antes como después de la cirugía<sup>17</sup>.
- Respecto al hemangiosarcoma cardiaco (casi en la totalidad de casos en aurícula derecha) los signos clínicos que muestra el paciente son: letargia, intolerancia al ejercicio, distensión abdominal...así como ruidos cardiacos amortiguados, ascitis y pulso paradójico<sup>18,19</sup> (disminución del pulso durante la inspiración, contrastando con los latidos cardíacos) que se debe a las complicaciones derivadas del derrame pericárdico, ocasionado por el acúmulo de sangre procedente de las hemorragias originadas por las microrroturas de la masa tumoral. A su vez, éste puede ocasionar un taponamiento cardiaco (por el acúmulo continuado de líquido en pericardio llegando amortiguar los latidos cardíacos) que genera un fallo del corazón derecho o insuficiencia cardiaca derecha, provocando una congestión sanguínea a nivel de todas las venas del organismo.
- En cuanto a la presentación cutánea y subcutánea lo destacable es la presencia de una masa prominente, friable, de tipo eritematoso, similar a un hematoma, con petequias alrededor y de crecimiento rápido. Además, es frecuente que se ulceren, se rompan espontáneamente y den lugar a hemorragias subcutáneas o en la superficie de la piel.

Existen multitud de presentaciones clínicas y por lo tanto, la variedad de síntomas es inmensa.

### **VI.I.III Diagnóstico**

El diagnóstico se basa en la síntesis de los datos obtenidos del estudio clínico del paciente (de especial importancia el análisis hematológico), las técnicas de diagnóstico por imagen (radiología, ecografía, TAC...) y la citología obtenida por punción con aguja fina (PAF) o del líquido hemorrágico de paracentesis o toracocentesis. Aunque el diagnóstico definitivo se obtiene por medio de biopsias, para el estudio anatomicopatológico.

Los hallazgos hematológicos son bastante constantes, ya que como hemos mencionado anteriormente corresponde a uno de los síndromes paraneoplásicos más comunes en este tipo de cáncer<sup>20</sup>.

En cuanto a las alteraciones hematológicas más frecuentes que vemos en los pacientes se encuentra la anemia. La cual puede ser regenerativa o no, dependiendo de la cronicidad. Aunque en un mayor porcentaje de casos es regenerativa como consecuencia de la hemorragia intracavitaria por rotura del tumor o bien por hemólisis angiopática. En los frotis sanguíneos es frecuente la presencia de esquistocitos (hematíes fragmentados) asociados a hemólisis microangiopáticas y a CID así como también, acantocitos. Entre un 75-97% de los casos se observa además, trombocitopenia, que puede ir de leve a grave<sup>21</sup>. También, se observa en un 15% de casos leucocitosis neutrofílica y eritroblastosis<sup>21,16</sup>. En cuanto a la bioquímica se pueden observar distintos parámetros alterados como hipoalbuminemia, hipoglobulinemia, elevación de enzimas hepáticas,... y otros de tipo no específico, pero que no son típicos del HSA.

Otros síndromes paraneoplásicos muy frecuentes son los relacionados con alteraciones de la hemostasia, debido a cambios en algún punto de la cascada<sup>16,22</sup> (como la disminución de plaquetas, la disminución de fibrinógeno y la presencia de productos de degradación del fibrinógenos) y aproximadamente, en un 50% de los casos se observan alteraciones en la hemostasia compatibles con CID (Coagulación Intravascular Diseminada), hecho posee datos de una tasa de mortalidad del 25%<sup>22</sup>.

Otra herramienta fundamental en el diagnóstico o sospecha de angiosarcoma es el estudio radiológico en tres posiciones, tanto para localizar el tumor como valorar las posibles

metástasis, esto último es de gran importancia de cara a iniciar el tratamiento. Así como también, es de utilidad la ecografía abdominal para valorar de manera más precisa el tumor al que nos enfrentamos valorando su ecogenicidad y estructura. Y conjuntamente a ésta es de importancia la ecocardiografía: para valorar posible líquido en el pericardio o masas intracardiacas.

Otro método, es el estudio del líquido pleural o abdominal, éste suele ser de carácter serosanguinolento y hemodiluido, se debe a las microroturas de la neoplasia. Aunque, tan sólo en el 25% de los casos se alcanza un diagnóstico citológico del tumor por medio de estudio de éste líquido<sup>16</sup>, debido a que las células tumorales se encuentran muy diluidas y el diagnóstico resulta muy complejo. Otra opción, es obtener citologías por medio de PAF sobre las masas sólidas aunque no suele ser muy buen método diagnóstico para este tipo de neoplasia debido a que la presencia de sangre supone un obstáculo y no suele diferenciarse demasiado de otros sarcomas de tejidos blandos.

Por último, los métodos de diagnóstico por imagen avanzado como son el TAC y resonancia magnética pueden ayudar a la constatación del estadio clínico y ver su extensión. A pesar de que estos dos últimos son métodos más esclarecedores que otros citados anteriormente no se debe recurrir a estos como primer paso de cara al diagnóstico, hay que indagar desde todos los puntos.

Y por supuesto, es imprescindible el estudio histopatológico, mediante el envío de biopsias (varias de la misma lesión ya que no es fácil distinguirlo de hematomas) o bien tras la extirpación quirúrgica para poner nombre al tumor e instaurar el tratamiento. Respecto a esto último añadir que una técnica rápida que se suele usar *in situ*, antes de hacer el envío al laboratorio, es hacer improntas sobre la lesión. Es un método poco preciso pero nos puede ayudar a visualizar células anormales compatibles con HSA y junto con el cuadro que muestra el paciente, nos puede motivar a iniciar el tratamiento quimioterápico lo antes posible y mejorar sustancialmente el tiempo de supervivencia de nuestro paciente (*RUANO.R Congreso AVEPA 2016*)<sup>8</sup>.

Como dato interesante que se ha estado estudiando recientemente y que merece de su mención es el factor de crecimiento endotelial (*vascular endothelial growth factor, VEGF*). El cual, tiene un importante papel angiogénico y mitogénico<sup>23</sup>. La angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) es una vía fundamental para el crecimiento del tumor puesto que es

el medio que estas células mutadas necesitan para seguir nutriéndose y creciendo, así como constituye un sistema para diseminarse a otros tejidos (metastatizar). Dicho esto, podemos deducir que poder controlar la angiogénesis sería una pieza clave para atacar a los tumores, por ello, el conocimiento de todos los elementos que intervienen en ella es vital. El VEGF es uno de los muchos componentes que participan en las rutas que constituyen la angiogénesis. En humana, dicho factor se encuentra sobrerepresentado en tumores malignos que tienen alta capacidad de expansión e infiltrativa<sup>23</sup>, en cambio, el papel que juega en la especie canina no parece estar tan definido.

Sin embargo, en un estudio en el que se midió la cantidad de VEGF en el plasma de cánidos sanos y con HSA concluyó que, en estos últimos sí que estaba significativamente aumentado, a pesar de que, no tenía correlación con el estadio clínico<sup>24</sup>. De forma que podemos interpretarlo como una herramienta más para el diagnóstico de HSA y sobretodo, sería una herramienta útil conocer cómo inhibir su actividad para así disminuir la angiogénesis a nivel tumoral. A día de hoy, todavía es un tema de incipiente investigación para encontrar su aplicación en la lucha contra el cáncer.

Así pues también es cierto que existen otros marcadores que se encuentran sobreexpresados en caso de ciertas neoplasias y también en el HSA pero que están aún en estudio.

El diagnóstico diferencial que se establece a nivel macroscópico ante se sospecha de HSA es hematoma, hemangioma u otros sarcomas de tejidos blandos.

#### **VI.I.IV Estadio clínico**

El siguiente paso tras el diagnóstico de HSA es la estadificación del mismo. Esta etapa es de suma relevancia y pieza clave para diseñar un protocolo terapéutico adecuado y establecer un pronóstico. La estadificación describe la gravedad del cáncer basándose en el tamaño o en la extensión del tumor original (primario) y si se ha diseminado en el organismo o no<sup>25</sup>. Además esta estadificación, también permite intercambiar información y hablar bajo una misma terminología en el campo de la oncología y así contribuir a la incansable investigación. Para realizar la estadificación existen distintos sistemas pero el más extendido con diferencia es el TNM. Las siglas que describen este sistema hacen referencia a:

- T: tamaño del tumor primario
- N: grado de diseminación a los ganglios linfáticos cercanos
- M: presencia de metástasis

A cada una de estas letras se les adjudica un número a razón de reflejar la gravedad de cada una de ellas esta nomenclatura, se recoge en la siguiente tabla<sup>26</sup>:

T (TAMAÑO)
<b>T0</b> Sin evidencia de tumor
<b>T1</b> Tumor de 5 cm confinado en el sitio primario
<b>T2</b> Tumor > 5 cm o roto: invadiendo los tejidos subcutáneos
<b>T3</b> Tumor infiltrando estructuras adyacentes, incluido el músculo
N (GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES)
<b>N0</b> No afectación de ganglios linfáticos
<b>N1</b> Afectación de ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b> Afectación de ganglios linfáticos a distancia
M (METÁSTASIS A DISTANCIA)
<b>M0</b> Sin metástasis a distancia
<b>M1</b> Con metástasis a distancia
ESTADIO CLÍNICO
<b>I</b> T0/T1, N0, M0
<b>II</b> T1/T2, N0/N1, M0
<b>III</b> T2/T3, N0/N1/N2, M1

Fundamentalmente, para adecuar el estadiaje, además de todas las pruebas a nivel de clínico (hemograma, radiografías..) requiere de biopsia, hecho que puede ser sencillo en caso de HSA cutáneos o subcutáneos pero no para las formas viscerales, ya que de tratarse de este tipo de tumor, la friabilidad del mismo podría acarrear graves consecuencias (hemorragias, dispersión de células tumorales por peritoneo...) si se procediese a su punción. Por este motivo, tras el diagnóstico de una masa visceral se suele proceder a cirugía y posteriormente a su extirpación se envía a histopatología.

Un aspecto importante a recalcar respecto al estudio histopatológico, es que el **grado histológico** del tumor, que nos da el patólogo no establece el pronóstico de nuestro paciente. A diferencia del estadiaje clínico mediante el sistema TNM que sí que está considerado como un factor de pronóstico.

## VI.I.V Tratamiento

A continuación, vamos a exponer las distintas herramientas que disponemos para hacer frente a este tipo de cáncer:

- La cirugía
- La quimioterapia
- La quimioterapia metronómica

## **Cirugía**

La cirugía es el primer paso del tratamiento frente al HSA tanto en las especies domésticas como en humana. Aunque como siempre antes de someter al paciente a una cirugía debemos estabilizarlo y como ya hemos mencionado, estos pacientes en ocasiones acuden en situaciones de urgencia como es en estado de shock hipovolémico por hemorragias internas agudas, alteraciones hematológicas, cardíacas... Por ello, primero debemos hacer que el paciente entre a quirófano lo más estable posible.

La cirugía, dado que el comportamiento biológico del tumor es de tipo agresivo, en general, debe abordar amplios márgenes aunque, hay que estudiar detalladamente cada procedimiento según su localización. De nuevo para acercarnos más detalladamente al tratamiento quirúrgico de esta neoplasia agruparemos los múltiples tipos de HSA en visceral, cardíaco y cutáneo.

- En el caso de HSA visceral, como engloba gran variedad de localizaciones nos centraremos en la más frecuente como es la presentación esplénica. En este caso se recomienda la esplenectomía completa, teniendo especial precaución de ligar bien los vasos esplénicos para minimizar el riesgo de formación de trombos. Así como también debe ser extraído del abdomen de manera cuidadosa para evitar la siembra de células tumorales<sup>27</sup>. Además, como ya hemos mencionado, es común la manifestación de arritmias que pueden aparecer antes, durante y tras la cirugía; por este motivo se recomienda monitorizar al paciente tanto durante la intervención como tras esta. Y tratarlas en cuanto a parezcan aunque no llegan a instaurarse de manera permanente y a las 24-48h desaparecen<sup>17</sup>.
- En cuanto al HSA cardíaco el procedimiento quirúrgico que se suele emplear aunque parezca una terapia paliativa es la pericardiectomía, bien a corazón abierto o mediante toracoscopía<sup>28,19</sup>. De esta forma, se consigue que las pequeñas hemorragias procedentes de la masa auricular no se acumulen en pericardio impidiendo la funcionalidad cardíaca, sino que caen libres al tórax sin comprometer ningún órgano. Otra opción, es la resección de la masa y si procede, una reconstrucción del atrio a continuación<sup>29,30</sup>.
- En el HSA cutáneo y subcutáneo las consideraciones quirúrgicas que se llevan a cabo son similares al resto de sarcomas de tejidos blandos (margen de 3 cm)<sup>31</sup>. Aunque en el caso de

un HSA cutáneo en el que estemos seguros que no hay infiltración a tejidos más profundos los márgenes quirúrgicos podrían ser algo menores (1-2cm).

Sin embargo, lo destacable de la cirugía es que está considerada más bien como un tratamiento paliativo pero no curativo, hecho que se explica por su alto potencial de metástasis y por tanto, por su alta probabilidad de que se hayan diseminado células tumorales a otras regiones del organismo. De forma, que la intervención quirúrgica permite extirpar la masa tumoral macroscópica y evita que se produzcan más hemorragias<sup>8</sup> pero los pacientes siguen siendo oncológicos.

Se disponen de datos de tiempo medio de supervivencia en pacientes tratados únicamente con cirugía de alrededor 1 a 3 meses, frente a los 12 meses de media en los tratados con quimioterapia postquirúrgica (a excepción del HSA cutáneo, que da mayores TMS )<sup>32</sup>. Por este motivo, prácticamente de la misma manera que es de fundamental la cirugía, lo es la quimioterapia.

### **Quimioterapia**

Consiste en la utilización de fármacos citostáticos con el fin de mantener controlado el crecimiento tumoral a la vez que se proporciona buena calidad de vida y se aumenta la supervivencia del animal. Se administran por vía venosa u oral. Estos fármacos entran en el torrente sanguíneo y llegan a todas las áreas del organismo, lo que hace que este tratamiento sea de utilidad en este tipo de neoplasias con alta tasa de diseminación. Ahora bien, debemos tener en cuenta que es un tratamiento poco selectivo ya que es activo frente a todas las células que se encuentran en proceso de división, y a mayor velocidad de crecimiento tumoral, mayor respuesta al tratamiento farmacológico. Así como de la misma manera las células del organismo que de manera fisiológica tienen elevada tasa de multiplicación también resultan notablemente afectadas como son las del sistema hematopoyético y gastrointestinal.

La quimioterapia tiene dos usos: como “**terapia adyuvante**” (tras la cirugía para retrasar la recidiva, metástasis y aumentar el tiempo de supervivencia) o como “**terapia neoadyuvante**” (antes de la cirugía o la radioterapia para disminuir el volumen del tumor). En nuestro caso su principal uso va a ser como adyuvante<sup>33</sup>. Una variante de la que hablaremos más adelante, es la denominada “**quimioterapia metronómica**”. A continuación, vamos a dar algunas indicaciones importantes de cara a su aplicación.

Para empezar, se debe utilizar a la dosis que cause el mínimo efecto tóxico y la máxima efectividad y a diferencia de otros fármacos de uso más común, su dosificación es en función de la superficie corporal, no del peso.

En cuanto a los ritmos de administración, suelen hacerse en ciclos de forma que permitan que las células tumorales mueran (son más susceptibles a los citotóxicos) y las células sanas se recuperen<sup>33</sup>. El número de ciclos así como su duración y frecuencia depende de cada tipo de tumor, características de paciente, etc. Para ello existen protocolos a seguir en función de cada caso. Uno de los principales problemas que plantea la quimioterapia es la toxicidad hematológica, gastrointestinal, cardiaca (por acumulación de doxorubicina), dérmica, reacciones alérgicas, alopecias, entre otras. De todas ellas la toxicidad hematológica es la que más suele preocupar y por tanto, es objeto de control rutinario. Esto se explica porque como ya hemos mencionado los fármacos citostáticos son activos frente a todas las células que se encuentran en división y será más agresivo en aquellas que tengan un índice de multiplicación mayor como son las de la médula ósea.

Otro aspecto a tener en cuenta, es el desarrollo de resistencias a los fármacos empleados, este es uno de los motivos por los que en numerosas ocasiones se usan múltiples agentes con distinto mecanismo de acción.

De forma que como vemos el empleo de drogas quimioterápicas no siguen un pauta normal como en el caso de otros fármacos, pero a diferencia de humana donde prima que el paciente sobreviva, en veterinaria en ningún caso se justifica su uso si no se garantiza que el animal vaya a mantener su calidad de vida tanto durante como tras el tratamiento, es decir, “se trata al paciente, no al tumor”.

Centrándonos en los fármacos empleados para hacer frente al HSA, actualmente los que mayores tiempos de supervivencia han logrado y más se están usando, sin presentar demasiadas diferencias entre ellos son los protocolos basados en el empleo de doxorubicina<sup>26</sup>:

- **Doxorubicina:** 30 mg/m<sup>2</sup> IV cada tres semanas (21 días), 5 veces o ciclos.
- **Doxorubicina (Idem) + ciclofosfamida** (100-200 mg/m<sup>2</sup> IV ó 50 mg/m<sup>2</sup> PO (vía oral) los días 3 y 6 del ciclo de 21 días. >>>**Protocolo AC**
- **Doxorubicina (idem) + ciclofosfamida (idem) + vincristina** (0,75 mg/m<sup>2</sup> IV los días 8 y 15 del ciclo de 21 días)>>>**Protocolo VAC**

Independientemente del protocolo empleado se aconseja la administración de 4 a 6 ciclos.

El empleo de **doxorrubicina** como único agente presenta supervivencias similares (172 días) a las descritas con otros protocolos convencionales. Según un estudio, la administración de doxorrubicina cada 2 semanas en perros con HSA en estadio I, II y III proporciona supervivencias de **257, 210 y 107** días, respectivamente<sup>8,26</sup>.

El protocolo **AC** se basa en la combinación de doxorrubicina (30 mg/m<sup>2</sup> o 1 mg/kg para pacientes menores de 10 kg) IV el día 1 y ciclofosfamida (200- 300 mg/m<sup>2</sup>) PO el día 10 en ciclos de 21 días. Se describen supervivencias medias de **250, 186 y 87** días para los estadios I, II y III respectivamente.

El protocolo **VAC** consiste en ciclos de 21 días con doxorrubicina (30 mg/m<sup>2</sup> o 1 mg/kg para pacientes menores de 10 kg) intravenosa (IV) el día 1, vincristina (0,5-0,75 mg/m<sup>2</sup>) IV los días 8 y 15, ciclofosfamida (200-300 mg/m<sup>2</sup>) por vía oral (PO) el día 10, además de trimetoprim/sulfametoxazol como antibióticos profilácticos (15 mg/kg/12h) durante todo el ciclo. Se describe una supervivencia media de **145días**<sup>8,34</sup>.

Respecto a la doxorubicina o adriamicina a continuación vamos a mencionar los detalles básicos que un clínico debe conocer previa a su administración, tanto para su conocimiento como para señalar los aspectos relevantes a los propietarios.

Su administración se realiza vía endovenosa de manera intrahospitalaria o clínica con las instalaciones necesarias. En cuanto a los efectos secundarios que puede manifestar el paciente se encuentran: urológicos (raramente, cursando con hematuria), cutáneos (en el 5% de los casos tratados, cursando con alopecias, necrosis por extravasación...), mielosupresión (en el 10% de los casos ), gastroentéricos (en el 15% de los casos) como náuseas, vómitos, diarrea....fácilmente tratables, y por último, el efecto secundario más reseñable que es la cardiotoxicidad (en el 25% de los casos)<sup>33</sup>.

El efecto cardiotóxico es irreversible y dosis acumulativo, aunque también causa dicho efecto si se alcanza la concentración máxima en sangre durante la sesión quimioterápica, de ahí que se lleven a cabo infusiones lentas. El rango de concentraciones máximas va desde 180 – 240 hasta 550 mg/m<sup>2</sup>, y además existen variaciones debido a ciertas predisposiciones según edad, raza (gato persa, razas caninas grandes >25 kg) o patologías preexistentes añadidas (diabetes,

insuficiencia renal o hepática)<sup>33</sup>. Por este motivo junto a la administración de esta droga se incluyen controles ecocardiográficos de rutina.

En estos últimos años se ha descubierto que la **epirrubicina**, un isómero de la doxorrubicina, ha mostrado tiempos de supervivencia muy similares, a diferencia de que sus efectos secundarios como la mielosupresión y especialmente la cardiotoxicidad, parecen ser menores<sup>35</sup>. Pese a esto hay otras líneas de investigación que sugieren que la doxorubicina es más eficaz y agresiva como antitumoral, aún siendo sus efectos secundarios mayores. Sin embargo, la lectura que podemos hacer de esto es que en aquellos pacientes en los que esté contraindicado el uso de doxorrubicina o bien desarrollen problemas cardiacos (como por ejemplo, en casos de cardiomiopatía dilatada) ésta puede ser sustituida por epirrubicina. Aunque es todavía es un producto reciente y su uso no está ampliamente extendido, además su elevado coste supone un obstáculo de cara a su aplicación.

Existen otras combinaciones de fármacos y otros protocolos (como el DAV: doxorubicina, dacarbacina y vincristina<sup>36</sup>), pero a día de hoy ninguno de ellos presenta una prolongación de los tiempos de vida media frente a los actuales y por tanto, son menos usados.

### **Quimioterapia metronómica**

Una alternativa al tratamiento convencional basado en doxorubicina es el uso de quimioterapia metronómica (TM) que consiste en la administración de dosis bajas de fármacos citostáticos de forma continuada con el fin de inhibir la angiogénesis tumoral<sup>33</sup>.

Como hemos visto la quimioterapia convencional mencionada consiste en la administración de agentes citotóxicos para atacar a las células tumorales de división rápida a una dosis máxima tolerada, la cual es suficientemente alta, requiriendo un periodo de tiempo de descanso, para permitir la recuperación de los tejidos normales afectados. En cambio, la quimioterapia metronómica implica el uso de quimioterapia oral en dosis bajas de forma continuada, reduciendo costes (aspecto importante para los propietarios), efectos adversos y consultas veterinarias.

El objetivo principal de la quimioterapia metronómica es inhibir la angiogénesis. Este efecto es posible gracias a que actúa de manera más directa y selectiva sobre las células endoteliales así como sobre las células progenitoras de la médula ósea y además, modula los niveles de factores angiogénicos e inhibitorios, siendo especialmente destacable la acción sobre estos

últimos. Otra característica es que la sensibilidad intrínseca de las células endoteliales a estos fármacos hace que puedan ser usados a bajas dosis y mantener relativamente protegido el resto de tipos celulares, puesto que no son tan susceptibles a su efecto<sup>38,39</sup>.

Respecto a los efectos adversos, son menores, incluso en aquellas estructuras que también tienen un elevado índice de división como son las de la médula ósea y las células epiteliales gastrointestinales. En la práctica de TM es común encontrarnosla combinada con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), como el meloxicam<sup>33</sup>. Esto se debe a existe cierta evidencia de que la inhibición de ciclooxigenasa-2(COX-2) utilizando AINEs puede ser de ayuda en la inhibición de la angiogénesis.

Centrándonos en la aplicación de la metronómica en el HSA su utilización suele ser tras finalizar los ciclos de tratamiento con la quimioterapia convencional o bien, en los casos en los que no es posible hacer uso de ésta (por motivos económicos, localización anatómica...). Los agentes antineoplásicos empleados son la ciclofosfamida y el clorambucilo. Los protocolos que se disponen son: clorambucilo 2 a 4 mg/ m<sup>2</sup> vía oral cada 48h o bien ciclofosfamida 10 a 15 mg/m<sup>2</sup> PO cada 24 horas junto con un AINE (tipo COX-2 a dosis antiinflamatorias según prospecto)<sup>41</sup>.

Dicho esto otra de las terapias todavía hoy incipientes, tanto en humana como en veterinaria, es la terapia dirigida. Las líneas de trabajo que hoy se plantean es la combinación de ésta con otros tipos de quimioterapia como es la metronómica. En cuanto al hemangiosarcoma hemos encontrado referencias contradictorias y no estudios científicamente justificados que demuestren que su uso conlleve mejoras en los TMS.

## VI. II. ESTUDIO DE CASOS

Para este apartado disponemos de datos de tres centros veterinarios distintos como son: el Hospital Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid, el Hospital Veterinario Mediterráneo de Madrid y el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza.

En todos ellos hemos procedido a la recogida de los mismos datos, como se refleja en las tablas del Anexo y todos ellos durante el curso académico 2015-2016. Para comenzar el análisis de los datos vamos a realizarlo por centros.

En el **Hospital Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid (Anexo, Documento 1)** se disponen de un total de 9 casos, en ellos la edad media de presentación es de 9,5 años, variando desde los 3 hasta los 13 años de edad. Respecto a la raza, a pesar de que no hay una que destaque especialmente, sí podemos observar que predominan las de tamaño grande-mediano. El sexo más afectado es el de las hembras con un 66,67%. En cuanto a la localización primaria del tumor, vemos que el HSA esplénico supone más de la mitad de los casos atendidos, un 55,60%, en segunda posición está el HSA subcutáneo con un total de 22,20% y en tercera posición, se encuentran el HSA hepático y ocular ambos representan el 11,10% del total, que corresponde a un único caso. Respecto al porcentaje de metástasis se refleja sólo un 22,22% de positivos, en los que la presencia de ésta se sitúa a nivel del pulmón, hígado y médula espinal.

Por lo que respecta al tratamiento, por orden de frecuencia obtenemos que en un 50% de los casos se llevó a cabo cirugía junto con quimioterapia convencional (basada en doxorubicina), en un 33,40% de los casos se optó por cirugía y quimioterapia metronómica y en el 16,60% restantes se practicó únicamente cirugía. Dentro del empleo de la quimioterapia tradicional en un 40% de los casos se hizo uso del protocolo AC, mientras que en un 20% se usó doxorubicina. Finalmente, en cuanto al porcentaje de individuos vivos y muertos, el resultado es de 66,67 y 33,33%, respectivamente. Y el tiempo medio de supervivencia (TMS) desde su detección hasta el fallecimiento o eutanasia es de 41,67 días.

Ahora pasamos a estudiar los casos del **Hospital Veterinario Mediterráneo de Madrid (Anexo, Documento 2)**. En él se han recogido un total de 13 casos, en los que la edad media de presentación es de 10,41 años variando desde los 3 hasta los 14 años de edad. Respecto a la raza predominante, pese a que casi la mitad son mestizos sin especificar el tamaño, el resto sí corresponden a razas de gran envergadura. El sexo más afectado al igual que en el caso anterior son las hembras (76,92%).

En cuanto a la localización, aquí sí que se recoge una gran predominancia del HSA esplénico abarcando un 76,90% de los casos, a continuación, se encuentra el HSA subcutáneo (15,40%) y por último, se dispone de un HSA óseo (en una costilla con un 7,70%). Respecto a la presencia de metástasis, al igual que en el hospital veterinario de la Complutense el mayor porcentaje de casos corresponde a ausencia de ésta (61,53%). En los pacientes que sí presentaban metástasis las distintas localizaciones se encuentran a nivel del pulmón, omento e hígado.

Por lo que respecta al tratamiento, encontramos diferencias frente al centro veterinario anterior, ya que, aunque en primer lugar también se encuentra la cirugía y la quimioterapia

convencional adyuvante (46,20%), en segundo lugar se encuentra únicamente el tratamiento con quimioterapia metronómica (23%), en tercer lugar la cirugía (15,40%) y en cuarto lugar (7,70%) la cirugía combinada con quimioterapia metronómica, así como no haber realizado nada. La quimioterapia más usada es con gran diferencia la metronómica (45,4%), a continuación se encuentra el protocolo VAC (27,30%), seguido la doxorubicina (18,20%) y por último el protocolo AC (9,10%). En cuanto a los individuos vivos y muertos se observa que son más numerosos los últimos con un 72,72% y el TMS es de 38,75 días, variando en un rango de 4 a 155 días.

Por último, vamos a analizar los datos obtenidos de los casos **del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza (Anexo, Documento 3)**. El número total de casos es de 12, la edad media de presentación es de 10,58 años variando en un pequeño rango de 8 a 14 años. Respecto a las razas afectadas prevalecen las de tamaño grande-mediano, a excepción de dos de pequeña talla como el Chihuahua y el Bichón Habanero. En este centro a diferencia de los anteriores los machos son los más afectados, en un 83,33% de los casos.

Respecto a la localización primaria aquí distinguimos más variedad de orígenes; en primer lugar se encuentra el HSA de bazo que abarca casi la mitad de los casos (41,67%), a continuación le sigue el HSA de aurícula derecha (25%) y con la misma prevalencia (8,33%) es decir se encuentran los tres siguientes: HSA cutáneo, renal y de aurícula y bazo a la vez.

En cuanto a la presencia de metástasis en un 72,72% de los pacientes resultaron negativos a ésta, que como vemos está en la línea de lo recogido en los otros centros. En los casos que sí se produjo metástasis los órganos afectados fueron: pulmón, hígado, peritoneo y sistema nervioso central.

Respecto al tratamiento con un 25% se encuentra la cirugía únicamente y con el mismo porcentaje se encuentra la cirugía combinada con metronómica, a continuación a diferencia de los otros centros, se encuentra la combinación de cirugía, junto con quimioterapia convencional (basada en doxorubicina) y la metronómica; y finalmente, con el porcentaje más bajo (un solo caso, 8,33%) se sitúa la combinación de cirugía junto con quimioterapia convencional. Resaltar que en un 25% de los casos solo se aplicó como “tratamiento” la eutanasia del paciente, debido al gran avance de la enfermedad. Ya para matizar el tipo de tratamiento quimioterápico usado en este centro destaca el uso de la quimioterapia metronómica con un porcentaje de 50%, tras ésta le siguen (con un 16,67%) el uso de doxorubicina sola, la combinación del protocolo VAC junto con metronómica y por última, la

combinación de VAC, doxorubicina y metronómica. Para acabar nos queda hablar del porcentaje de vivos y muertos, siendo respectivamente de 41,67 y 58,40%, y de éstos últimos el TMS es del 10,25 días.

## VII. DISCUSIÓN

Tras el estudio de los datos recogidos en los tres centros mencionados, ahora pasamos a contrastarlos con lo descrito en la bibliografía. Con el fin de que los resultados obtenidos sean más manejables los hemos englobado todos en una única tabla (**Anexo, Documento 4**) obteniendo los datos medios de los tres centros en conjunto, a pesar de algunos aspectos en los que distan sustancialmente y que destacaremos a continuación.

En primer lugar, la edad media de presentación recogida es de 10,26 de acuerdo a lo establecido en la bibliografía ya que en ella se describe que afecta a pacientes de una edad comprendida entre los 9 y los 13 años<sup>7</sup>. Ahora bien, no debemos descartar aquellos que no estén en este rango puesto que de los 34 casos, 8 de ellos se encuentran por debajo de la media, hasta de edades tan tempranas como los 3 años en un caso de HSA ocular y en otro caso a nivel de la costilla.

En cuanto a la afección de esta patología según el sexo, en los datos clínicos a diferencia de lo recogido en la literatura, no se observa una tendencia más destacada de los machos, ya que de todos los casos un 47% corresponden a estos y el restante 53% a hembras. No obstante, debemos hacer distinción de los datos recogidos en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza puesto que aquí sí se observa la mayor prevalencia de la enfermedad en los machos (83%).

En cuanto a las razas que resultan más afectadas según los datos clínicos, son los mestizos ya que son los pacientes caninos más comunes, de los que no disponemos datos acerca de su envergadura. Pero seguido de éstos se encuentran el Golden Retriever y el Pastor alemán (12% cada uno) que como sabemos son perros de raza grande, y a continuación le siguen las razas Bóxer y Cocker estos de tamaño medio. Por lo tanto, salvo escasas excepciones, la mayor afectación de esta patología la sufren las razas de estos tamaños, como también describe la bibliografía. Con especial atención a las tres primeras mencionadas, puesto que hay numerosos estudios que apuntan a estas razas en concreto junto a otras con mayor predisposición<sup>7</sup>.

Por lo que respecta a la localización primaria del tumor, según los datos registrados los lugares más frecuentes son: el bazo (59%), la aurícula derecha (9%), a nivel cutáneo (9%) y a nivel subcutáneo (3%). Como vemos, dista muy poco de lo encontrado en la bibliografía. Sobretodo destacar la gran incidencia del HSA en el bazo. A pesar de que además de estas localizaciones más frecuentes, como podemos ver, también se han registrado HSAs en otros lugares como es el ojo, el riñón o a nivel articular. De forma que esto nos sirve para recordar que se trata de una neoplasia que puede desarrollarse en cualquier localización anatómica y no debemos bajar la guardia pese a que el tumor no se encuentre en los sitios más esperados.

Respecto a la incidencia de metástasis, ésta se ha producido en el 32% de los casos. Quizá según la literatura cabía esperar un porcentaje más alto, pero comparado con el porcentaje de metástasis que suelen dar otros tipos de cánceres como por ejemplo el carcinoma de células escamosas oral (una de las neoplasias epiteliales más malignas del perro y el gato) con un 19% en perros y un 27% en gatos vemos que los datos del HSA son notablemente elevados. Por lo que respecta a los lugares de asentamiento de las metástasis, como vemos en el documento, son los siguientes: pulmón, hígado, médula espinal, omento, peritoneo y sistema nervioso central. A excepción de la presentación en médula espinal todos han sido citados en la bibliografía, pese a que no se cumplan exactamente las localizaciones de preferencia donde se suelen asentar dependiendo de la localización primaria.

Haciendo referencia a este punto, destacar que el origen de todas las metástasis se encuentra particularmente en bazo o aurícula derecha (en la presentación clínica renal también se da lugar a metástasis pero como se trata sólo de un caso no lo tenemos demasiado en cuenta). Esto puede estar justificado por que son los tipos de HSA que más se dan y por ello hay más probabilidad que alguno de éstos generen dicha implantación en otros tejidos. Ahora bien, trabajando con los datos obtenidos, vamos un poco más allá y concluimos que de todos los HSA esplénicos, el 35% han dado metástasis y de los HSA auriculares el 66,67%. Datos muy interesantes a tener en cuenta a nivel clínico, ya que si fueran resultados sometidos a un estudio con un número más representativo de animales, podría ayudarnos a ejercer un control más estricto en estos tipos de HSA de cara al desarrollo de metástasis. Pese a que como hemos mencionado siempre depende del estadio clínico en que llegue el paciente, de forma que esto solo lo podemos tomar con una tendencia general de estos tipos, en nuestro análisis.

A continuación, respecto al tratamiento obtenemos una idea clara: la cirugía, bien sola o combinada, es la principal vía de actuación (se emplea en el 74% de los casos). En cuanto a la

quimioterapia postquirúrgica empleada, decir que en el panorama de los centros registrados el uso de la quimioterapia metronómica (sin combinar con otros tipos de quimio) va en cabeza con un 45%, a continuación, la doxorubicina (18%), seguido de los protocolos VAC y AC (14%, ambos) y por último, combinaciones más variadas con quimioterapia convencional y metronómica (5%). Esto refleja que los clínicos, bien para un mismo tipo de HSA o no, están empleando una amplia variedad de protocolos terapéuticos, esto puede ser positivo por si no nos funciona un protocolo tener la posibilidad de usar otro o bien puede ser algo negativo dado que evidencia que no existe una base científica que indique cuál es el tratamiento idóneo en cada caso. De forma que se basa en la experiencia desarrollada por cada profesional y por supuesto, de los continuos estudios y artículos que se van publicando.

Finalmente, el tiempo medio de supervivencia (TMS) global que hemos obtenido es de 33,93 días, variando desde 1 días hasta 155. Respecto a éste personalmente considero que no es un dato muy esclarecedor a tener en cuenta, puesto que dista mucho en función del tipo de HSA y, sobretodo, del estadio clínico en el que venga el paciente en el momento del diagnóstico.

## VIII. CONCLUSIONES

Tras la elaboración de la revisión bibliográfica y el estudio de los casos en los distintos centros veterinarios hemos podido extraer ciertas ideas clave acerca del HSA canino así como otras relacionadas con el gran campo que abarca la oncología veterinaria.

Respecto a la caracterización de los pacientes con más predisposición a padecer esta patología, se concluye que la mayor incidencia se da en razas medianas-grandes y de edad media-avanzada. No por ello lo descartaremos en pacientes que no cumplan con estas características.

En cuanto a la presentación clínica, destaca por encima de cualquier otra la del HSA esplénico, por ello, ante cualquier anomalía detectada en este órgano, incluiríamos en las primeras opciones del diagnóstico diferencial esta neoplasia.

Los síndromes paraneoplásicos derivados del tumor deben ser tratados y tenidos en cuenta de manera prioritaria. Y el reconocimiento y asociación de éstos con el HSA obliga al clínico a tener una buena noción de esta patología.

Además, de los métodos diagnósticos comúnmente empleados para llegar a la identificación del tumor, actualmente existe una actividad incesante de investigación y avance, tanto en veterinaria como en humana, acerca de indicadores moleculares que también puedan ser

útiles en este aspecto. Por ahora muchos aun no tienen una aplicación demasiado extendida como es el *vascular endothelial growth factor*, (**VEGF**),además de la existencia de artículos con información contradictoria, pero en un futuro próximo pueden convertirse en piezas claves para enfrentarse de manera más prematura a cualquier tipo de cáncer.

Respecto al tratamiento ha quedado patente que la cirugía ha de ser nuestro principal paso para obstaculizar la progresión del cáncer, pero como hemos visto, otras herramientas como la quimioterapia (tradicional o metronómica) son más que necesarias para hacerle frente de manera eficaz. El problema que hemos podido observar respecto a ésta última, es que a pesar de conocer bien el manejo de ella con los distintos protocolos y precauciones particulares, no está establecida la efectividad de unos protocolos frente a otros. Por lo que existe un vacío de fundamento científico que corrobore el uso de cada uno de ellos en cada caso, tanto de quimioterapia convencional como de la metronómica, hecho que bajo mi punto de vista es de suma importancia.

Por último, una conclusión muy importante a la que me ha permitido llegar este trabajo acerca del cáncer, es que un paciente con dicha afección (sea animal o humano) no deja de ser un individuo con una enfermedad crónica, como lo son aquellos que padecen procesos renales o cardíacos crónicos. Simplemente hay que enfrentarse al determinado tipo de neoplasia lo antes posible, con las vías terapéuticas que disponemos y mantener la calidad de vida, pudiéndose llegar a conseguir tiempos de remisión muy prolongados hasta incluso la erradicación. Aunque también es cierto, que el HSA no es una neoplasia típica que pueda reflejar lo mencionado, dado que posee una agresividad y malignidad por encima de la media y por tanto su pronóstico es bien distinto a otras.

## **IX. CONCLUSIONS**

After bibliographic review and case study in various veterinary clinics, we have been able to extract key ideas regarding canine hemangiosarcoma (HSA) as well as other ideas related to the vast field of veterinary oncology.

With respect to predisposed patient characterization, the amount of information managed leads to the conclusion that greater incidence occurs in old and medium-large breed animals. This does not mean that canine HSA can be dismissed in patients with a different profile. Regarding the clinical presentation, the most common is splenic HSA, so any anomaly found in the spleen should result in a differential diagnosis focusing on this neoplasia.

Paraneoplastic syndromes derived from the tumour must be treated and regarded as a priority; the identification of these syndromes and its association with HSA forces the veterinarian to have a deep knowledge of this pathology.

In addition to the common diagnostic methods used to identify the tumour, there is an increasing amount of investigation, on molecular markers that could prove useful in this aspect. By now, many of these markers lack a true application, like the case of the *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Besides, there are scientific articles displaying contradictory information on this matter, but this field may become, in the future, a key instrument.

With regard to treatment, it has become evident that surgery must be the main attempt to stop the progression of the cancer but, as we have seen, other tools such as chemotherapy are needed to face it efficaciously. The problem we have observed in relation to the latest is that, despite knowing the different protocols and precautions, the effectiveness of one protocol against another has not been established. Therefore, there is a lack of scientific evidence when selecting a particular chemotherapeutic protocol, conventional or metronomic, which is in my opinion a fact of extreme importance.

Finally, a relevant conclusion I have reached about cancer is that a patient suffering this disease (animal or human) is essentially an individual undergoing a chronic disease, similar to those who suffer a chronic heart or renal condition. We must face any specific kind of neoplasia as soon as possible, using the available therapeutic options and always maintaining the patient's quality of life, long periods of remission or even complete eradication can be achieved. It is also true that HSA is not a typical neoplasia and may behave in a different way, as it displays a greater aggressiveness and malignancy, so its prognosis is different to other neoplasias.

## X. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este trabajo en primer lugar ha obligado a fortalecer la capacidad de búsqueda en las múltiples fuentes de información de las que disponemos hoy en día. Así como a saber leer artículos científicos en los que no toda la información puede resultar relevante y otra incluso contradictoria.

Por otro lado, este trabajo ha dado la oportunidad de adentrarte en un tema que te interesa y permite que tengas nociones que han quedado aquí plasmadas o que simplemente has leído que serán de utilidad para el día en que comencemos nuestra labor veterinaria y nos enfrentemos a esta patología en concreto o a otras.

Además mediante la elaboración del mismo ha permitido que comprobemos como aún falta mucho por conocer y sobretodo, ha creado el ansia de saber más y de investigar para facilitar que las vías terapéuticas y de diagnóstico, entre otros aspectos, sean más efectivas y definitivas frente a esta patología, u otras de la misma índole.

## XI. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a todos los centros veterinarios: Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza, el Hospital Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid y el Hospital Veterinario Mediterráneo de Madrid por su colaboración y tiempo.

En segundo lugar un gran agradecimiento a los tutores y cotutores que han estado detrás de este trabajo como lo es José Antonio García de Jalón, por su ofrecimiento des del primer momento. A Mº Carmen Aceña por la disponibilidad y tiempo para recoger los datos del Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza. Y como siempre por transmitir la sabiduría, la experiencia y el entusiasmo por esta especialidad veterinaria como lo es la oncología, y sembrar en todos los que estamos cerca esa misma pasión.

Y finalmente a Pablo Cigüenza del Ojo, por su gran generosidad, tiempo, consejos... aportados de manera totalmente altruista que hacen creer más en esta profesión, sabiendo que hay gente como él ejerciéndola con tanta devoción e inquietud. Por último hacer mención literal de una de las frases que me dijo al principio de embarcarse en este proyecto y que he tenido presente en todo momento “siempre intento ir más allá de lo imprescindible”.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1-Liptak M.J, Forrest J.L. Soft tissue sarcomas.In:Withrow JS, Vail M.D and Page L.R editors. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology<sup>5<sup>th</sup></sup> edition. Missouri: Elsevier;2013. P.356-380.

2-Bacon N. Sarcomas de tejidos blandos. En:Dobson J.M,Duncan B editores. Manual de oncología en pequeños animales. 3<sup>a</sup> edición. Barcelona: Ediciones S;2014.p.259-278.

3-Lamerato-Kozicki AR, Helm KM, Jubala CM, et al. Canine HAS originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. Exp Hematol. 2006;34(7):870–8.

4-Ward H, Fox LE, Calderwood-Mays MB, et al. Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study, Journal Veterinary Intern Medicine. 1994; 8:345–348.

- 5-Spangler WL, Culbertson MR. Prevalence, type, and importance of splenic diseases in dogs: 1,480 cases (1985-1989). *J Am Vet Med Assoc.* 1992;200:829–834.
- 6-MacVean DW, Monlux AW, Anderson PS, et al: Frequency of canine and feline tumors in a defined population. *Vet Pathol.* 1978;145:700–715.
- 7-Day MJ, Lucke VM, Pearson H. A review of pathological diagnoses made from 87 canine splenic biopsies. *J Small Anim Pract.* 1995;36:426–433.
- 8-Ruano Barneda, Ricardo. Hemangiosarcoma canino: el sarcoma rebelde I y II. En: XV Congreso de Especialidades Veterinarias, AVEPA. Zaragoza.2016.
- 9-Castillo N, Del Portillo I. Revisión del hemangiosarcoma canino. *ARGOS.* 14 Abr. 2014; (155):46-50.
- 10-Gamlem H, Nordstoga K, Arnesen K. Canine vascular neoplasia a population-based clinicopathologic study of 439 tumours and tumour-like lesions in 420 dogs. *APMIS.* 2008 Suppl:41–54.
- 11-Schultheiss PC. A retrospective study of visceral and nonvisceral hemangiosarcoma and hemangiomas in domestic animals. *J Vet Diagn Invest.* 2004; 16:522–526.
- 12-Falk H, Herbert J, Crowley S, et al. Epidemiology of hepatic angiosarcoma in the United States: 1964-1974. *Environ Health Perspect.* 1981; 41:107–113.
- 13-Nikula KJ, Benjamin SA, Angleton GM, et al. Ultraviolet radiation, solar dermatosis, and cutaneous neoplasia in beagle dogs. *Radiat Res* 1992; 29:11–18.
- 14-Waters D, Caywood D, Hayden D, et al. Metastatic pattern in dogs with splenic hemangiosarcoma. *J Small Anim Pract.* 1988;29:805–814.
- 15-Ward H, Fox LE, Calderwood-Mays MB, et al: Cutaneous hemangiosarcoma in 25 dogs: a retrospective study, *J Vet Intern Med* 1994; 8:345–348
- 16-Pintar J, Breitschwerdt EB, Hardie EM, et al. Acute nontraumatic hemoabdomen in the dog: a retrospective analysis of 39 cases (1987-2001. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2003;39:518–522.
- 17-Keyes M, Rush J. Ventricular arrhythmias in dogs with splenic masses. *Vet Emerg Crit Care.*1994;3:33–38.

- 18- Yamamoto S, Hoshi K, Hirakawa A, Chimura, et al. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *J Vet Med Sci.* 2013;75:1433-1441.
- 19- Weisse C, Soares N, Beal MW, et al. Survival times in dogs with right atrial hemangiosarcoma treated by means of surgical resection with or without adjuvant chemotherapy: 23 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc.* 2005; 226:575-579.
- 20-Couto G, Nelson R. Neoplasias específicas en perros y gatos. Medicina interna pequeños animales.4<sup>a</sup> edición. Barcelona: S.A. Elsevier España: 2010.p.1208-1124.
- 21- Hammond TN, Pesillo-Crosby SA. Prevalence of hemangiosarcoma in anemic dogs with a splenic mass and hemoperitoneum requiring a transfusion: 71 cases (2003-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 2008; 232:553-558.
- 22-Maruyama H, Watari T, Miura T, et al. Plasma thrombinantithrombin complex concentrations in dogs with malignant tumours. *Vet Rec.* 2005; 156:839-840.
- 23- Inai, T., Mancuso, M., Hashizume, H, et al. Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Signaling in Cancer Causes Loss of Endothelial Fenestrations, Regression of Tumor Vessels, and Appearance of Basement Membrane Ghosts. *The American Journal of Pathology.* 2004.;165(1), 35-52.
- 24-Clifford CA, Hughes D, Beal MW, et al. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *J Vet Intern Med.* 2001; 15:131-135.
- 25-Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE. UU. [homepage on the Internet]. INC.2015. Consulta 16 Febrero 2016. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion4>
- 26-Douglas H.T. Miscellaneous Tumors. In:Withrow JS, Vail M.D and Page L.R editors. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*5<sup>th</sup> edition. Missouri: Elsevier;2013. P.669-688.
- 27- Rivier P, Monnet E. Use of a vessel sealant device for splenectomy in dogs. *Vet Surg* 2011; 40:102-105.
- 28- Aronsohn M. Cardiac hemangiosarcoma in the dog: a review of 38 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1985; 187:922-926.

- 29- Brisson BA, Holmberg DL. Use of pericardial patch graft reconstruction of the right atrium for treatment of hemangiosarcoma in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 218:723–725.
- 30- Morges M, Worley DR, Withrow SJ, et al. Pericardial free patch grafting as a rescue technique in surgical management of right atrial HAS. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:224–228.
- 31- Sugiura H, Takahashi M, Katagiri H, et al. Additional wide resection of malignant soft tissue tumors, *Clin Orthop* 2002;394:201–210.
- 32- Clifford AC, Lorimier L-P. Canine Hemangiosarcoma. In: Bonagura DJ and Twedt DC editors. *Kirk's current veterinary therapy XIV*.Missouri:Elsevier;2009. p.328-331.
- 33- Bacon N .Principios de quimioterapia. En:Dobson J.M y Lana ES editores. Manual de oncología en pequeños animales. 3º edición. Barcelona: Ediciones S;2014.p.85-113.
- 34-Francisco J. Alvarez, Kenji Hosoya, Ana Lara-Garcia, William Kisseberth, and Guillermo Couto.VAC Protocol for Treatment of Dogs with Stage III Hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2013;49(6):370-377.
- 35- Stanley E. Kim, et al. Epirubicin in the adjuvant treatment of splenic hemangiosarcoma in dogs: 59 cases (1997–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;231(10)1550-1557.
- 36-Nikolaos G. Dervisis, Pedro A. Dominguez, Rebecca G. Newman, Casey D. Cadile, and Barbara E. Kitchell. Treatment with DAV for Advanced-Stage Hemangiosarcoma in Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 2011;47(3):170-178.
- 39- Burton JH, Mitchell L, Thamm DH, et al. Low-dose cyclophosphamide selectively decreases regulatory T-cells and inhibits angiogenesis in dogs with soft tissue sarcoma. *J Vet InternMed*. 2011; 25:920-63.
- 40-Shaked Y, Emmenegger U, Man S, et al. Optimal biologic dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005;106:3058–3061.
- 41-Lana S, U'Ren L, Plaza S, Elmslie R, et al. Continuous low-dose oral chemotherapy for adjuvant therapy of splenic hemangiosarcoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007; 21:764–769.