

## Revisión del hemangiosarcoma canino: una neoplasia agresiva y mortal

Alejandra Hernández Salas<sup>1\*</sup>

 0000-0001-5847-3466

Ana María Páez Bonelo<sup>1</sup>

 0000-0003-1909-752X

Johanna Marcela Moscoso Gama<sup>1</sup>

 0000-0001-9963-5978

William Alberto Méndez Hurtado<sup>2</sup>

 0000-0002-8615-382X

<sup>1</sup>Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca,  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

<sup>2</sup>Innova Veterinaria.  
Bogotá, Cundinamarca, Colombia.

**\*Autora para correspondencia:**

Email address:

[ahernandezs@unicolmayor.edu.co](mailto:ahernandezs@unicolmayor.edu.co)

### Resumen

El hemangiosarcoma (HSA) es un tumor agresivo y maligno que se produce en las células del endotelio e invade los vasos sanguíneos, suele ser bastante común en caninos de 6 a 13 años de edad, pero ciertas razas como Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador y Bóxer presentan predisposición a padecerlo. Este puede producirse en cualquier parte del cuerpo del animal, pudiéndose encontrar en corazón, hígado, piel y huesos, aunque su localización más común es en el bazo. Su importancia radica en que son pocos los caninos que pueden ser diagnosticados antes de que el tumor sufra ruptura y provoque un fuerte sangrado abdominal, que conlleva a anemia, debilidad y colapso. El presente estudio ofrece una revisión actualizada de los diferentes métodos para su diagnóstico y tratamiento, con énfasis en la ontogenia, genética, mutaciones, vías de señalización y marcadores de gran importancia, como el CD133, CD117, CD45 y CD34, con el fin de realizar un diagnóstico oportuno a partir de la biología molecular y un tratamiento eficaz, para así aumentar el tiempo de supervivencia del canino con HSA. Asimismo, se busca lograr ampliar el panorama a los profesionales al momento de realizar una detección precoz del HSA, con el fin de disminuir el daño provocado al canino que es extremadamente traumático y doloroso en el transcurso de esta patología.

**Palabras clave:** Hemangiosarcoma; Canino; Neoplasia; Diagnóstico; Angiogénesis.

Recibido: 2022-11-22

Aceptado: 2023-09-04

Publicado: 2023-12-13

Información y declaraciones adicionales  
en la página 11

© Derechos de autor 2023

Alejandra Hernández Salas *et al.*

acceso abierto 



Distribuido bajo una Licencia Creative Commons  
Atribución 4.0 Internacional (CC-BY 4.0)

### Cómo citar este artículo:

Hernández Salas A, Páez Bonelo AM, Moscoso Gama JM, Méndez Hurtado WA. Revisión del hemangiosarcoma canino: una neoplasia agresiva y mortal. Veterinaria México OA. 2023;10. doi: 10.22201/fmvz.24486760e.2023.1149.

## Contribución al estudio

El HSA es una de las enfermedades más agresivas y mortales en caninos, su diagnóstico no siempre es fácil, puesto que las manifestaciones clínicas que lo caracterizan son inespecíficas y, comúnmente, suele diagnosticarse cuando se presenta la ruptura del tumor y el colapso del animal. Por lo anterior, con esta recopilación y revisión de bibliografía se desea aportar a los médicos veterinarios información acerca de la neoplasia, abarcando generalidades, tipos, diagnóstico y tratamiento.

## Introducción

El hemangiosarcoma canino, conocido por su abreviatura HSA, es un tumor maligno de células endoteliales con alta capacidad metastásica que afecta a casi todas las razas de perros; sin embargo, el Pastor Alemán, Golden Retriever, Labrador tienen mayor predisposición a él por su incidencia que otras razas de caninos como Bóxer, Rottweiler, Dóberman y Schnauzer. La edad media de los perros afectados en el momento del diagnóstico es de 9 a 12 años.<sup>(1)</sup>

A pesar de que no se ha demostrado una predilección por el sexo, se ha indicado una mayor prevalencia en los machos.<sup>(2)</sup> El HSA puede afectar cualquier tejido del cuerpo, siendo los 3 sitios primarios comunes el bazo, la aurícula derecha y la piel o el tejido subcutáneo.<sup>(3)</sup>

Con referencia a los métodos diagnósticos convencionales empleados se encuentran el examen físico, que incluye la palpación, auscultación y toma de temperatura; el examen clínico, pruebas diagnósticas como hemograma, perfil bioquímico, histopatológico e imágenes por ecografía y tomografía computarizada. Sin embargo, se ha planteado el uso de diferentes moléculas que pueden ser usadas como marcadores tumorales, debido a que se han visto relacionadas con la neoplasia.<sup>(4)</sup>

Las opciones de tratamiento suelen estar reducidas a la cirugía y la quimioterapia. La primera se considera ventajosa dado que la extirpación del tumor aumenta los tiempos de supervivencia de los caninos, previniendo un mayor riesgo de diseminación de las células cancerosas. Por otro lado, la quimioterapia mediante el uso de doxorubicina y ciclofosfamida (medicamentos antineoplásicos) aumenta el tiempo de supervivencia entre 40 y 202 días, según el protocolo empleado.<sup>(5)</sup>

El cuadro clínico de esta enfermedad no es muy claro, se habla de signología inespecífica como decaimiento, inapetencia, pérdida de peso y aumento del diámetro abdominal, aunque esto depende del origen del tumor primario.<sup>(6)</sup>

## *Hemangiosarcoma cardíaco*

El HSA cardíaco es una de las neoplasias del corazón que tiene mayor frecuencia en perros. Generalmente, cuando se diagnostica el tumor ya ha hecho metástasis, lo que conlleva a tratamientos paliativos en muchas ocasiones invasivos. La pericardiocentesis inicialmente causa una mejoría al extraer líquido del saco pericárdico que se acumula, pero con los días reaparece, provocando en la mayoría de los casos la muerte.

No obstante, si se identifica el tumor precozmente sin lesiones metastásicas, se recomienda extirpar quirúrgicamente el tumor primario. Asimismo, se puede llevar a cabo quimioterapia con doxorubicina.<sup>(7)</sup> El diagnóstico se puede realizar mediante una ecocardiografía o estudio radiográfico de tórax.<sup>(8)</sup>

### *Hemangiosarcoma cutáneo*

El hemangiosarcoma cutáneo se puede clasificar como de tipo capilar, cavernoso y sólido.<sup>(9)</sup> Suele presentar infiltraciones subcutáneas y musculares; la radiación solar se considera como uno de los factores predisponentes para padecer la neoplasia. Se clasifica según la profundidad histológica presentada: estadio I (dérmico), estadio II (subcutáneo), estadio III (debajo de los músculos).<sup>(10)</sup>

Se detecta con frecuencia por la presencia de una masa ulcerada al examen físico y con pruebas diagnósticas como hemograma, perfil bioquímico y ecografías pertinentes. Asimismo, se reitera la importancia del diagnóstico oportuno de la enfermedad debido a que la diseminación metastásica puede ocurrir por ruptura del tumor o por diseminación hematogena limitando esto la supervivencia del canino.<sup>(4)</sup> El diagnóstico diferencial debe hacerse entre el tumor primario y el metastásico, hemangioma, linfagioma y linfangiosarcoma.<sup>(2)</sup>

### *Hemangiosarcoma hepático*

El patrón de crecimiento del hemangiosarcoma primario hepático en perros y gatos es altamente invasivo y puede diseminarse al peritoneo, pulmón, riñón y ganglios linfáticos abdominales. Presenta una incidencia del 92.3 % en pacientes geriátricos y 7.7 % en adultos. Ahora, según el sexo el 69.2 % de los casos son machos y el 30.8 % corresponde a hembras.<sup>(2)</sup>

De esta manera, en el Cuadro 1 se expone la presentación anatómica y los diferentes signos clínicos de los diferentes tipos de hemangiosarcoma mencionados anteriormente.

**Cuadro 1.** Tipos de hemangiosarcoma, su presentación anatómica y signos clínicos

Tipo de hemangiosarcoma	Presentación anatómica	Signos clínicos
Hemangiosarcoma cardiaco	Orjuela del atrio derecho, pared del atrio, surco auriculoventricular o surco coronario. <sup>(11)</sup>	Postración, disnea, pulso débil, mucosas pálidas, cardiomegalia moderada. Derrame pericárdico y taponamiento cardiaco. <sup>(12)</sup>
Hemangiosarcoma cutáneo	Hipodermis, dermis y músculos. <sup>(13)</sup>	-Estadio I: Nódulos pequeños, elevados de tonalidad rojo o púrpura. -Estadio II y III: Lesiones más grandes, blandas y con aspecto de hematoma. <sup>(10)</sup>
Hemangiosarcoma hepático	Lóbulos hepáticos con diseminación al peritoneo, pulmón, riñón y ganglios linfáticos abdominales. <sup>(2)</sup>	Insuficiencia hepática, pérdida de peso, poliuria, vómito, diarrea, debilidad, dolor abdominal e ictericia. <sup>(2)</sup>

Aunque la localización más común es en el bazo, autores como García, Molina y Yamamoto,<sup>(7, 11, 12)</sup> según su experiencia, demuestran que el hemangiosarcoma cardíaco es uno de los más frecuentes en cuanto a neoplasias del corazón en caninos se trate, con un difícil manejo y con pronósticos desfavorables en la mayoría de casos.<sup>(11-12)</sup> A diferencia de lo que se cree comúnmente, Nóbrega y Weinborn recalcan la importancia del tipo cutáneo, que suele estar infravalorado y no se le presta la atención requerida siendo el más doloroso de los 3 y el que mayor incidencia ha tenido en Brasil.<sup>(10, 13)</sup>

### **Epidemiología**

El HSA supone aproximadamente el 7 % de las neoplasias caninas y predomina en machos geriatras de 8 a 10 años. Las razas más predispuestas son Pastor Alemán con 32.7 %; Golden Retriever, 31.5 %; Labrador, 22 %; Bóxer, 7.5 % y Rottweiler, 6.9 %, <sup>(1)</sup> mientras que en felinos no se han identificado razas específicas. Sin embargo, los felinos de pelo corto y con piel no pigmentada se han visto involucrados en el desarrollo de HSA cutáneo.<sup>(14)</sup> Asimismo, el tipo cutáneo representa el 14 % de los HSA, con mayor prevalencia en caninos de razas con piel poco pigmentada y glabra o con poco pelaje; seguido se encuentra el subcutáneo y el muscular, los cuales no tienen una predilección anatómica para su desarrollo, esto significa que su aparición puede ser en cualquier parte del cuerpo del animal como extremidades, tronco y regiones cervicales.<sup>(15)</sup>

Respecto al pronóstico de la enfermedad, este suele ser negativo cuando el diagnóstico de la patología no es precoz; también puede variar según el tipo de HSA con el que este cursando el canino, pues los esplénicos y cardíacos suelen ser los más desfavorables. Con relación al HSA cutáneo, su pronóstico depende de la clasificación del tumor, pues si este es de bajo grado es más favorable que el de un tumor de intermedio o alto grado.<sup>(15)</sup>

### **Etiología**

Acercas de la ontogenia, se han presentado varias hipótesis investigativas que refieren que los hemangiosarcomas caninos se relacionan con un origen endotelial pero que también se originan por cambios anormales en las células progenitoras hematopoyéticas. En primer lugar, está la que se origina a partir de precursores hematopoyéticos con potencial de diferenciación endotelial, es decir, de células endoteliales vasculares diferenciadas que sufren mutaciones y,<sup>(16)</sup> la segunda, que provienen de células madre multipotenciales derivadas de la médula ósea incompletamente diferenciadas que están cerca o en la etapa de compromiso endotelial, como los hemangioblastos. Los patrones de expresión pueden ayudar a confirmar un diagnóstico de HSA, controlar la enfermedad y detectarla en etapas tempranas.<sup>(17)</sup>

### **Factores predisponentes**

La enfermedad puede surgir por factores predisponentes, así como características hereditarias que conducen a la supervivencia de células malignas. La edad, la raza y la castración suelen ser indicadores de una mayor predisposición a padecer HSA. Los perros castrados machos presentan una mayor susceptibilidad.<sup>(18)</sup> A pesar de

que no existe una razón clara del por qué ocurre esto, algunos estudios han discutido la posibilidad de que la pérdida de receptores de andrógenos después de la castración favorezca la progresión del tumor, independientemente de la raza.<sup>(19)</sup> No obstante, se ha analizado cómo la presencia de receptores de la hormona luteinizante (LH) en las células endoteliales vasculares se relacionan con el HSA, dado que en caninos con gonadectomía se ha evidenciado la elevación de los niveles de concentración circulantes de esta hormona.<sup>(20)</sup>

Por medio de secuenciaciones de ADN y ARNm se han ido identificando rasgos moleculares característicos para la distinción del HSA; de la misma manera mutaciones de los genes de la familia VHL y Ras por su relación con HSA.<sup>(21)</sup> Las fusiones de diferentes genes parecen estar asociadas con los diferentes subtipos moleculares de HSA.<sup>(22)</sup> Hoy en día, gracias al uso de tecnologías de secuenciación se ha logrado identificar 3 subtipos moleculares respecto al tumor: angiogénicos, inflamatorios y adipogénicos.<sup>(23)</sup>

Se ha identificado que las células de HSA tienen mutaciones codificantes somáticas en TP53, PIK3CA y PIK3R1.<sup>(24)</sup> La mutación de PIK3CA es considerada impulsora de HSA debido a que presenta una mayor actividad enzimática, activas señalizaciones oncogénicas y son conductoras de cáncer. El gen TP53 es el segundo gen más mutado en la enfermedad, puesto que trae consecuencias funcionales y truncamientos.<sup>(25)</sup> El gen p53 y el retinoblastoma son supresores de tumores, donde p53 genera apoptosis o detiene el crecimiento en células con daño y el retinoblastoma codifica una proteína que regula la transición de la fase G1 a la fase S por medio de CDK4. En HSA estos dos genes se inactivan y contribuyen a la resistencia a la apoptosis y a la progresión tumoral.<sup>(26)</sup>

La proteína KIT codificada por el gen *c-kit* es un receptor de crecimiento de tirosina quinasa para el factor de células madre, el cual se expresa en HSA canino. Las mutaciones activadoras de *c-kit* contribuyen a la aparición y crecimiento de neoplasias.<sup>(27)</sup>

### Vías de señalización

Uno de los mecanismos que se ha tenido en cuenta para entender un poco más a profundidad el HSA es establecer similitudes con otras enfermedades. En este caso, se han encontrado semejanzas con el sarcoma de Kaposi, dada la activación constitutiva del receptor viral de la proteína G impulsada por la actividad de la proteína activada por mitógenos/quinasa regulada por señales extracelulares, MEK. Por ello, existe la hipótesis que el crecimiento y la supervivencia de HSA pueden depender, entre otras cosas, de la señalización de MEK.<sup>(28)</sup>

La desregulación de la vía de señalización celular Janus quinasa (JAK) - Transductor de señal y activador de la transcripción (STAT), que es una vía de señalización altamente conservada, está asociada con el desarrollo y progresión de cánceres humanos. A su vez, se ha determinado que STAT3 está presente en cánceres veterinarios y con mutaciones de la vía JAK1 y JAK2. Se ha demostrado que un aumento de la expresión o activación de JAK1 disminuye la supervivencia de caninos con HSA.<sup>(29)</sup>

Existe otra vía que es la PI3K/mTOR, la cual está asociada con la supervivencia celular, la proliferación y la apoptosis. La activación de esta vía se produce generalmente a través de la actividad inicial de la tirosina quinasa. Cabe destacar que

esta vía está activada en diversas líneas celulares caninas incluida en el HSA. De esta manera, las proteínas pertenecientes a la vía se activan e inhiben las células del hemangiosarcoma canino, disminuyendo la proliferación celular, así como la capacidad de migrar e invadir células.<sup>(30)</sup>

Las distintas vías de señalización como Janus quinasa (JAK), PI3K/mTOR o MEK están relacionadas con el crecimiento, supervivencia y proliferación de las células tumorales. Es por ello que se hace énfasis en dar a conocer las distintas líneas de señalización, dado que al momento de desarrollar futuros tratamientos específicamente con fármacos, estos podrían ir dirigidos a inhibir la vía de señalización involucrada interviniendo en los procesos de crecimiento y proliferación de las células tumorales.

### Diagnóstico

Para el diagnóstico es de gran importancia tener en cuenta los factores predisponentes mencionados anteriormente, así como los cambios hematológicos, debido a que en esta neoplasia se presenta anemia regenerativa o no regenerativa, formas eritroides como esquistocitos y acantocitos,<sup>(31)</sup> trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.<sup>(32)</sup>

El cáncer puede provocar la liberación de nucleosomas (ADN envuelto), los cuales se pueden obtener por medio de muestras sanguíneas en ayunas de la vena yugular o periférica del canino, incluso a través de frotis bucales. Estos han sido utilizados como biomarcadores para la detección de cáncer. Al emplearse en perros con HSA se ha evidenciado que la concentración más elevada se encuentra en el tipo esplénico, seguido del cardíaco y, por último, el cutáneo. Asimismo, la concentración de los nucleosomas va en aumento según el estadio de la enfermedad y no se afecta por factores como la edad y el sexo.<sup>(33)</sup>

En el caso del HSA canino se han realizado pocas investigaciones celulares y moleculares limitando así el uso de marcadores que apoyen el diagnóstico temprano de la enfermedad.<sup>(34)</sup> No obstante, existen marcadores importantes para esta neoplasia: marcadores de células madre hematopoyéticas CD133, CD117, CD45 y CD34, marcadores de células endoteliales (VEGF-R2, CD31 y FVIII-RA) y un marcador mielóide CD14,<sup>(35)</sup> que permiten realizar un diagnóstico de tipo inmunohistoquímico.<sup>(36)</sup>

El factor de crecimiento endotelial vascular, conocido como VEGF, es un factor de crecimiento polipeptídico glicosilado que cuenta con potentes propiedades angiogénicas y mitogénicas, suele estar sobre expresado por una gran cantidad de tumores malignos, es por esto que el aumento de sus concentraciones en suero y plasma están correlacionados con un mal pronóstico, ayudando a determinar la carga tumoral, la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.<sup>(37)</sup>

La timidina quinasa 1 (TK1) es un biomarcador soluble asociado a la síntesis de ADN en el ciclo celular y se expresa en células malignas con una proliferación anormal. Dicho lo anterior, al evaluarse la expresión de TK en caninos con HSA por medio de una muestra sanguínea, se observó que la actividad sérica de TK1 es elevada, logrando así que esta pueda ser postulada como un posible biomarcador tumoral en caninos.<sup>(38)</sup>

Profundizando un poco más sobre los métodos diagnósticos existentes, se encuentra la patente creada por Modiano, la cual consiste en obtener una pobla-



ción de células del individuo a partir de una muestra sanguínea y determinar si las células dentro de la población celular expresan o no una cantidad de marcadores celulares, entre ellos debe estar como mínimo un marcador de células hematopoyéticas primitivas y un marcador de células endoteliales. Un aumento del nivel de expresión en conjunto con la ausencia de marcadores específicos como CD18, CD3, CD5, CD21 son indicios de HSA.<sup>(39)</sup>

La IL-8 (CXCL8) es una quimiocina proinflamatoria y proangiogénica, la cual promueve la quimiotaxis y la desgranulación de los neutrófilos. Debido a que la IL-8 está implicada en el proceso angiogénico y favorece el microambiente tumoral, su expresión puede ser de gran importancia para el HSA. Su sobreexpresión en tejidos podría indicar la producción de nuevas células cancerosas incluyendo fibroblastos y células inflamatorias.<sup>(40)</sup>

Con el objeto de lograr el diagnóstico precoz que se busca, es clave establecer en qué momento se deben tomar las muestras. Se propone la toma de muestras sanguíneas o toma de frotis bucales a los caninos con el fin de realizar un tipo de cribado en el cual se detecten anomalías o mutaciones a nivel genético, así como el aumento en las concentraciones o expresiones de biomarcadores que pueda dar indicio de un futuro desarrollo de la enfermedad. Asimismo, en caninos con manifestaciones clínicas o aparición de masas o tejidos anómalos se recomienda la toma de muestra sanguínea y exámenes de tipo histopatológico si es posible, con el objetivo de confirmar el diagnóstico e iniciar un tratamiento temprano previniendo la diseminación de las células cancerosas, aumentando el tiempo de supervivencia del canino.

A lo largo de la revisión se evidencia que las herramientas para un precoz y adecuado diagnóstico requieren de la biología molecular, aunque es clave no dejar de lado los exámenes convencionales como cuadro hemático y perfiles bioquímicos, quienes funcionan como orientadores diagnósticos. Con base en lo anterior, la biología molecular tiene una gran desventaja, y es el costo elevado que se requiere para llevarlo a cabo. Por ello, autores como Modiano y Verge proponen el uso de gran variedad de marcadores logrando así un diagnóstico de tipo inmunohistoquímico.<sup>(36, 39)</sup>

Ahora bien, los avances investigativos logrados a los largos de los años han permitido determinar los rasgos moleculares que definen a esta neoplasia, así como sus mutaciones genéticas, siendo un punto clave para conocer a mayor profundidad la ontogenia y, de tal manera, enfocar los posibles diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos en busca de aumentar la supervivencia de los caninos.

### Tratamiento

A lo largo de los años se han desarrollado distintos protocolos para el tratamiento de perros con HSA para mejorar el tiempo de supervivencia sin importar el estadio clínico en el que se encuentren. Uno de los más usados, es el protocolo que consiste básicamente en el uso de 3 fármacos, la vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida, conocido como VAC;<sup>(41)</sup> la vincristina y la ciclofosfamida pertenecen a los agentes alcaloides o alquilantes, deteniendo el crecimiento de células cancerosas y la doxorubicina con actividad antitumoral pertenece a las antraciclinas. El protocolo consiste en un ciclo de 21 días de doxorubicina (30 mg/m<sup>2</sup>) el día 1, vincristina (0.5-0.75 mg/m<sup>2</sup>) el día 8 y el día 15, ciclofosfamida (200-300 mg/m<sup>2</sup>) el día

10, y trimetoprima/sulfametoxazol (15 mg/kg cada 12 h para el ciclo completo). Sin embargo, su administración debe ser cuidadosa dado que los 3 medicamentos tienen efectos adversos a nivel gastrointestinal como náuseas, vómito y diarrea; a nivel cardíaco, toxicidad y arritmias; cambios vacuolares y metabólicos; alopecia y supresión medular.<sup>(42)</sup> Por otro lado, la cirugía ha sido uno de los tratamientos de elección para el HSA pero debido al rápido crecimiento y metástasis del tumor, es necesario el uso de quimioterapia con medicamentos para prolongar el tiempo de vida del canino.<sup>(43)</sup>

En cuanto a tratamientos alternos a lo convencional, se encuentran los inmunomoduladores, los agentes anti metastásicos y los inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Los inmunomoduladores son moléculas sintéticas que imitan el peptidoglicano de la pared celular de las bacterias, el cual puede activar de forma selectiva las células del linaje de macrófagos en estado de tumoridad y, al mismo tiempo, actuar como liposoma encapsulado para mejorar la absorción del fármaco. Por otro lado, se encuentran los agentes anti metastásicos, que buscan principalmente la inhibición de la angiogénesis y los inhibidores de metaloproteinasas de matriz, implicados en la promoción de invasión tumoral de vasos sanguíneos.<sup>(3)</sup>

Lo mismo sucede con los interferones de tipo *alfa* y *beta*, los cuales son inhibidores angiogénicos, encargados de inhibir la angiogénesis mediante la supresión del factor de crecimiento endotelial vascular, que se eleva en neoplasias vasculares. Otra propuesta de tratamiento es el uso del agonista de la proteína de reconocimiento de peptidoglicano y el liposoma muramil tripéptido fosfatidiletanolamina (L-MTP-PE) en combinación con la quimioterapia, generando retraso en la metástasis y un aumento en la supervivencia, mejorando el estado de activación y toxicidad antitumoral al activar células sanguíneas, ayudando al sistema inmune a eliminar células cancerosas.<sup>(44)</sup>

La talidomida es un inmunomodulador que tiene la capacidad de suprimir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El tratamiento con este fármaco aumenta el tiempo de supervivencia del canino debido a que se disminuye la producción de VEGF en células neoplásicas de HSA.<sup>(45)</sup> La endotelina-1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor común en tumores humanos, que se encuentra implicado en la proliferación celular, la inhibición apoptótica y metástasis. En tejidos de HSA se presenta una sobreexpresión de preproendotelina-1 (PPET-1) seguido de la elevación de ET-1, las cuales disminuyen con la extirpación del tumor, siendo esto de gran importancia puesto que el uso de estos péptidos puede considerarse como una opción de tratamiento para el HSA.<sup>(46)</sup>

El desarrollo de la vacuna tumoral alogénica fue una de las alternativas de tratamiento más importantes propuestas hasta el 2007, puesto que al ser administrada en perros con diferentes estadios de HSA demostró provocar fuertes respuestas inmunes humorales, así como desarrollo de anticuerpos anti-HSA después de la vacunación.<sup>(47)</sup> Las vacunas provocan células T efectoras y de memoria, que en teoría pueden controlar las metástasis tumorales durante largos períodos de tiempo. No obstante, la disponibilidad de antígenos específicos de tumores bien caracterizados es actualmente un impedimento importante para la aplicación generalizada de vacunas contra tumores en medicina veterinaria. Además, el bloqueo de moléculas de puntos de control y las células T modificadas pueden reemplazar en última instancia la necesidad de vacunas específicas contra el cáncer.<sup>(48)</sup>



La vacunación experimental en células dendríticas, que son las principales células reguladoras de la respuesta inmune adaptativa, se ha considerado como una opción terapéutica junto a la quimioterapia.<sup>(49)</sup> Otro claro ejemplo de inmunoterapia es la vacuna de tejido autólogo, que consiste en células extraídas del propio tumor del paciente, que presenta el repertorio completo de antígenos asociados al tumor (TAA) únicos del paciente para el sistema inmunológico. Esta ha demostrado ser capaz de regular el alza MHC-II y CD80 en células derivadas de monocitos caninos en cultivo, que son moléculas estimulantes importantes para generar una respuesta inmune, mejorando el tiempo de supervivencia en perros con HSA.<sup>(48)</sup>

La ciclooxigenasa-2 (Cox-2), es una enzima que acelera la formación de sustancias que causan inflamación y dolor, implicada en la formación, crecimiento y metástasis de tumores como el hemangiosarcoma canino. Al realizar la adición de un inhibidor de Cox-2 se observa como resultado que la quimioterapia ayuda a aumentar la supervivencia de los caninos, aproximadamente 150 días después de terminar los ciclos de tratamiento, aunque es importante tener en cuenta el estadio de la enfermedad, debido a que esta influye en el tratamiento del canino.<sup>(50)</sup>

El resveratrol es un fitoquímico polifenólico no flavonoide que posee una gran cantidad de efectos biológicos, se ha observado por medio de diferentes estudios que también tiene propiedades anticancerígenas y quimiopreventivas, destacando así sus propiedades anti proliferativas y apoptóticas por medio de la activación de proteína quinasa, permitiendo un efecto inhibitorio del crecimiento en múltiples líneas celulares de HSA canino.<sup>(51)</sup>

Asimismo, el fosfato de toceranib es un inhibidor de molécula pequeña con múltiples objetivos que bloquea la señalización de los miembros de la familia KIT, PDGFR y VEGFR, demostrando tener actividad frente a múltiples tipos de tumores, incluidos los mastocitomas, el carcinoma nasal, el adenocarcinoma del saco anal de las glándulas apocrinas y el osteosarcoma.<sup>(52)</sup>

Uno de los últimos avances terapéuticos para el HSA, reportado en el 2020, es *eBAT*, el cual consiste básicamente en una toxina dirigida de la exotoxina de *seudomonas* des inmunizadas, que permite la inhibición de la síntesis de proteínas, y se fusiona con el receptor del activador del plasminógeno de la uroquinasa, UPAR, una proteína de la superficie celular anclada que se asocia con la invasión, migración y metástasis tumoral. El empleo de esta toxina ha traído resultados positivos, ya que ha duplicado casi por completo el tiempo de supervivencia del canino después de su administración.<sup>(53)</sup>

Los tratamientos convencionales como la cirugía y la quimioterapia se consideran el procedimiento base para esta neoplasia. No obstante, el uso de fármacos que retrasan la metástasis como el L-MTP-PE o que disminuyen la toxicidad como el resveratrol son opciones terapéuticas alternativas que en conjunto con la quimioterapia favorecen el aumento del tiempo de supervivencia del canino. Si bien, las vacunas son de las mejores alternativas que se han propuesto, se considera que es necesario investigar con mayor profundidad los alcances en compañía de los efectos no favorables que puede traer consigo su uso e implementación.

### Línea celular DEN-HSA

Una de las líneas celulares estudiadas, derivada de un hemangiosarcoma canino de riñón, es la línea DEN-HSA de origen endotelial. Las células de HSA tienen la carac-

terística de una proliferación no delimitada y no encapsulada de forma ovoide,<sup>(54)</sup> al ser cultivadas se logró la identificación morfológica de células alargadas y fusiformes. También son células que proliferan en respuesta a factores de crecimiento angiogénicos como el factor de crecimiento de fibroblastos básico humano recombinante (bFGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por medio de la expresión de ARNm, siendo esto de gran importancia puesto que son factores importantes en la angiogénesis y que promueven la proliferación y supervivencia de las células. De esta manera, las células DEN-HSA pueden llegar a ser utilizadas para el estudio de terapias que modulan la proliferación endotelial.<sup>(55)</sup>

## Conclusiones

A pesar de los estudios e investigaciones que se han realizado acerca del HSA, esta sigue siendo una neoplasia con una alta tasa de mortalidad, debido a la falta de un diagnóstico precoz y un tratamiento que aumente el tiempo de supervivencia del canino; por ello se enfatiza en la importancia del uso de la biología molecular para llegar a atacar la enfermedad de una manera oportuna.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por la posibilidad de realizar este artículo de revisión, también a nuestras familias por el apoyo y la confianza.

## Declaración de financiamiento

Este artículo de revisión narrativa no requirió de financiamiento.

## Conflicto de interés

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de interés relativos a esta publicación.

## Contribuciones de los autores

Conceptualización: A Hernández, AM Páez, JM Moscoso, WA Méndez.

Conservación de datos: A Hernández, AM Páez, JM Moscoso, WA Méndez.

Análisis formal: A Hernández, AM Páez, JM Moscoso, WA Méndez.

Supervisión: JM Moscoso.

Redacción – borrador original: A Hernández, AM Páez.

Redacción – revisión y edición: A Hernández, AM Páez, JM Moscoso, WA Méndez.

## Referencias

1. Corona E, Conde A. Hemoabdomen por hemangiosarcoma en canino. Actualidades en Medicina Veterinaria y Zootecnia México (ACMEVEZ). 2020. <https://acmevez.mx/hemoabdomen-por-hemangiosarcoma-en-canino/>
2. González G. Estudio retrospectivo de las neoplasias hepáticas en caninos en el laboratorio de patología veterinaria de la Universidad Nacional de Colombia entre los años 1975 y 2007 [Tesis de posgrado]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2010.
3. Clifford CA, Mackin AJ, Henry CJ. Treatment of canine hemangiosarcoma: 2000 and beyond. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2000;14(5):479-485. doi: 10.1111/j.1939-1676.2000.tb02262.x.
4. Weinborn RM, Issotta CM, Agurto MK, Lara JI. Descripción clínica de hemangiosarcoma (HSA) cutáneo metastásico en un canino Galgo: estudio clínico de un caso. *Revista de Medicina Veterinaria*. 2015;(30):107-116. doi: 10.19052/mv.3615.
5. Wendelburg KM, Price LL, Burgess KE, Lyons JA, Lew FH, Berg J. Survival time of dogs with splenic hemangiosarcoma treated by splenectomy with or without adjuvant chemotherapy: 208 cases (2001-2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2015;247(4):393-403. doi: 10.2460/javma.247.4.393.
6. Del Castillo N, del Portillo I. Revisión del hemangiosarcoma canino. *Argos: Informativo Veterinario*. 2014;(155):46-50. <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/24909/revision-del-hemangiosarcoma-canino.html>
7. Yamamoto S, Hoshi K, Hirakawa A, Chimura S, Kobayashi M, Machida N. Epidemiological, clinical and pathological features of primary cardiac hemangiosarcoma in dogs: a review of 51 cases. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2013;75(11):1433-1441. doi: 10.1292/jvms.13-0064.

8. Mantilla JD, León WA. Hemangiosarcoma en el atrio derecho estadio IV en un golden retriever macho de 8 años de edad. Reporte de caso. Repositorio Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales; Colombia. 2020. <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/3382/HSA%20ATRIAL%20GRADO%20IV%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
9. Sharun K, Basha MA, Shah MA, Kumar K, Kumar P, Shivaraju S, et al. Clinical management of cutaneous hemangiosarcoma in canines: a review of five cases. *Comparative Clinical Pathology*. 2019;28(6):1815-1822. doi: 10.1007/s00580-019-03039-1.
10. Garzón PA, Navarro GS Hemangiosarcoma dérmico de alto grado de malignidad, en un Beagle macho: Reporte de caso y presentación de caso clínico. Repositorio Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, Colombia. 2020. <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/3606/HEMANGIOSARCOMA%20D%C3%89RMICO%20DE%20ALTO%20GRADO%20DE%20MALIGNIDAD%2C%20EN%20UN%20BEAGLE%20MACHO%2C%20REPORTE%20DE%20CASO.%20PAULA%20GARZON%20CASTILLO%2C%20GINNA%20NAVARRO.%20CIENCIAS%20AGROPRECUARIAS.%20MEDICINA%20VETERINARIA.%202020.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. García PM. Tumores cardíacos en el perro. Clínica Veterinaria de Pequeños Animales (AVEPA). 2019;39(4):207-217. <https://www.clinvetpeqanim.com/img/pdf/194687501.pdf>
12. Molina I, Cortés PM. Hemangiosarcoma atrial canino. *Argos: Informativo Veterinario*. 2017;(189):62-63. <https://www.portalveterinaria.com/pdfjs/web/viewer.php?file=%2Fupload%2Ffriviste%2Fargos189.pdf>
13. Nóbrega DF, Sehaber VF, Madureira R, Bracarense APFRL. Canine cutaneous haemangiosarcoma: biomarkers and survival. *Journal of Comparative Pathology*. 2019;166:87-96. doi: 10.1016/j.jcpa.2018.10.181.
14. Smith AN. Hemangiosarcoma in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2003;33(3):533-52. doi: 10.1016/S0195-5616(03)00002-0.
15. De Nardi A, de Oliveira C, Fonseca-Alves CE, de Paiva F, Menescal LC, Carra GJ, et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of canine hemangiosarcoma: a review based on a consensus organized by the Brazilian Association of Veterinary Oncology, ABROVET. *Cancers*. 2023;15(7):2025 doi: 10.3390/cancers15072025.
16. Gorden B, Kim JH, Sarver AL, Frantz AM, Breen M, Lindblad-Toh K, et al. Identification of three molecular and functional subtypes in canine hemangiosarcoma through gene expression profiling and progenitor cell characterization. *The American Journal of Pathology*. 2014;184(4):985-995. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.025.
17. Lamerato-Kozicki AR, Helm KM, Jubala CM, Cutter GC, Modiano JF. Canine hemangiosarcoma originates from hematopoietic precursors with potential for endothelial differentiation. *Experimental Hematology*. 2006;34(7):870-878. doi: 10.1016/j.exphem.2006.04.013.
18. Carnio A, Eleni C, Cocumelli C, Bartolomé Del Pino LE, Simeoni S, Spallucci V, et al. Evaluation of intrinsic and extrinsic risk factors for dog visceral hemangiosarcoma: A retrospective case-control study register-based in Lazio region, Italy. *Preventive Veterinary Medicine*. 2020;181:105074. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105074.

19. Robinson KL, Bryan ME, Atkinson ES, Keeler MR, Hahn AW, Bryan JN. Neutering is associated with developing hemangiosarcoma in dogs in the veterinary medical database: an age and time-period matched case-control study (1964-2003). *Canadian Veterinary Journal*. 2020;61(5):499-504. PMID: PMC7155881.
20. Zwida K, Kutzler MA. 0425 Canine hemangiosarcoma expresses luteinizing hormone (LH) receptors. *Journal of Animal Science*. 2016;94(suppl 5):205-206. doi: 10.2527/jam2016-0425.
21. Tamburini BA, Phang TL, Fosmire SP, Scott MC, Trapp SC, Duckett MM, et al. Gene expression profiling identifies inflammation and angiogenesis as distinguishing features of canine hemangiosarcoma. *BMC Cancer*. 2010;10:619 doi: 10.1186/1471-2407-10-619.
22. Kim J-H, Frantz AM, Anderson KL, Graef AJ, Scott MC, Robinson S, et al. Interleukin-8 promotes canine hemangiosarcoma growth by regulating the tumor microenvironment. *Experimental Cell Research*. 2014;323(1):155-164. doi: 10.1016/j.yexcr.2014.02.020.
23. Cheng N, Schulte AJ, Santosa F, Kim JH. Machine learning application identifies novel gene signatures from transcriptomic data of spontaneous canine hemangiosarcoma. *Briefings in Bioinformatics*. 2021;22(4):bbaa252. doi: 10.1093/bib/bbaa252.
24. Montecillo CK, Aoshima K, Shibata Y, Yasui H, Yan Q, Kobayashi A, et al. KDM2B promotes cell viability by enhancing DNA damage response in canine hemangiosarcoma. *Journal of Genetics and Genomics*. 2021;48(7):618-630. doi: 10.1016/j.jgg.2021.02.005.
25. Wang G, Wu M, Maloneyhuss MA, Wojcik J, Durham AC, Mason NJ, et al. Actionable mutations in canine hemangiosarcoma. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188667. doi: 10.1371/journal.pone.0188667.
26. Yonemaru K, Sakai H, Murakami M, Kodama A, Mori T, Yanai T, et al. The significance of p53 and retinoblastoma pathways in canine hemangiosarcoma. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2007;69(3):271-278. doi: 10.1292/jvms.69.271.
27. Chen YC, Liao JW, Hsu WL, Chang SC. Identification of the two KIT isoforms and their expression status in canine hemangiosarcomas. *BMC Veterinary Research*. 2016;12(1):142. doi: 10.1186/s12917-016-0772-y.
28. Andersen NJ, Nickoloff BJ, Dykema KJ, Boguslawski EA, Krivochenitser RI, Froman RE, et al. Pharmacologic inhibition of MEK signaling prevents growth of canine hemangiosarcoma. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2013;12(9):1701-1714. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0893.
29. Cletzer E, Klahn S, Derვისis N, LeRoith T. Identification of the JAK-STAT pathway in canine splenic hemangiosarcoma, thyroid carcinoma, mast cell tumor, and anal sac adenocarcinoma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2020;220:109996. doi: 10.1016/j.vetimm.2019.109996.
30. Pyuen AA, Meuten T, Rose BJ, Thamm DH. *In vitro* effects of PI3K/mTOR inhibition in canine hemangiosarcoma. *PLoS ONE*. 2018;13(7):e02000634. doi: 10.1371/journal.pone.0200634.
31. Thamm DH. Update on canine hemangiosarcoma (Proceedings). *DVM 360*. 2011. <https://www.dvm360.com/view/update-canine-hemangiosarcoma-proceedings>
32. Freitas J, Chieh L, Forlani G. Hemangiossarcoma canino: revisão. *Pubvet*. 2019;13(08):1-9. doi: 10.31533/pubvet.v13n8a389.

33. Wilson-Robles H, Miller T, Jarvis J, Terrell J, Kelly TK, Bygott T, et al. Characterizing circulating nucleosomes in the plasma of dogs with hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*. 2021;17(1):231. doi: 10.1186/s12917-021-02934-6.
34. Sabattini S, Bettini G. An immunohistochemical analysis of canine haemangioma and haemangiosarcoma. *Journal of Comparative Pathology*. 2009;140(2-3):158-168. doi: 10.1016/j.jcpa.2008.10.006.
35. Kakiuchi-Kiyota S, Obert LA, Crowell DM, Xia S, Roy MD, Coskran TM, et al. Expression of hematopoietic stem and endothelial cell markers in canine hemangiosarcoma. *Toxicologic Pathology*. 2020;48(3):481-493. doi: 10.1177/0192623319897539.
36. Verge J, Albiol J, Navas M, Martín C. Angiosarcoma primario de bazo con metástasis hepáticas: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Cirugía Española*. 2005;78(1):50-52. doi: 10.1016/S0009-739X(05)70884-8.
37. Clifford CA, Hughes D, Beal MW, Mackin AJ, Henry CJ, Shofer FS, et al. Plasma vascular endothelial growth factor concentrations in healthy dogs and dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2001;15(2):131-135. doi: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01244.x.
38. Thamm DH, Kamstock DA, Sharp CR, Jhonson SI, Mazzaferro E, Herold LV, et al. Elevated serum thymidine kinase activity in canine splenic hemangiosarcoma. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2012;10(4):292-302. doi: 10.1111/j.1476-5829.2011.00298.x.
39. Modiano J, Helfand SC. Early detection of hemangiosarcoma and angiosarcoma. *Google Patents*. 2005. <https://patentimages.storage.googleapis.com/78/90/fb/655669e1f37f53/US7910315.pdf>
40. Kim JH, Graef AJ, Dickerson EB, Modiano JF. Pathobiology of hemangiosarcoma in dogs: Research advances and future perspectives. *Veterinary Sciences*. 2015;2(4):388-405. doi: 10.3390/vetsci2040388.
41. Álvarez FJ, Hosoya K, Lara A, Kisseberth W, et al. VAC protocol for treatment of dogs with stage III hemangiosarcoma. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2013;49(6):370-377. doi: 10.5326/JAAHA-MS-5954.
42. Sorenmo KU, Baez JL, Clifford CA, Mauldin E, Overley B, Skorupski K, et al. Efficacy and toxicity of a dose-intensified doxorubicin protocol in canine hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004;18(2):209-213. doi: 10.1111/j.1939-1676.2004.tb00162.x.
43. Ogilvie GK, Powers BE, Mallinckrodt CH, Withrow SJ. Surgery and doxorubicin in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1996;10(6):379-384. doi: 10.1111/j.1939-1676.1996.tb02085.x.
44. Thamm DH. Canine cancer: strategies in experimental therapeutics. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:1257. doi: 10.3389/fonc.2019.01257.
45. Bray JP, Munday JS. Thalidomide reduces vascular endothelial growth factor immunostaining in canine splenic hemangiosarcoma. *Veterinary Sciences*. 2020;7(2):67. doi: 10.3390/vetsci7020067.
46. Fukumoto S, Saida K, Sakai H, Ueno H, Iwano H, Uchide T. Therapeutic potential of endothelin inhibitors in canine hemangiosarcoma. *Life Sciences*. 2016.159:55-60. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.047.
47. U'Ren LW, Biller BJ, Elmslie RE, Thamm DH, Dow SW. Evaluation of a novel tumor vaccine in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(1):113-120. doi: 10.1892/0891-6640(2007)21[113:eoantv]2.0.co;2.



48. Lucroy MD, Clauson RM, Suckow MA, El-Tayyeb F, Kalinauskas A. Evaluation of an autologous cancer vaccine for the treatment of metastatic canine hemangiosarcoma: a preliminary stud. *BMC Veterinary Research*. 2020;16:447. doi: 10.1186/s12917-020-02675-y.
49. Konduri V, Halpert MM, Baig YC, Coronado R, Rodgers JR, Levitt JM, et al. Dendritic cell vaccination plus low-dose doxorubicin for the treatment of spontaneous canine hemangiosarcoma. *Cancer Gene Therapy*. 2019;26:282-291. doi: 10.1038/s41417-019-0080-3.
50. Kahn SA, Mullin CM, de Lorimier LP, Burgess KE, Risbon RE, Fred RM, et al. Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: a pilot study. *Canadian Veterinary Journal*. 2013;54(3):237-242. PMID:PMC3573628.
51. Carlson A, Alderete KS, Grant MKO, Seelig DM, Sharkey LC, Zordoky BNM. Anticancer effects of resveratrol in canine hemangiosarcoma cell lines. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2018;16(2):253-261. doi: 10.1111/vco.12375.
52. Gardner HL, London CA, Portela RA, Nguyen S, Rosenberg MP, Klein MK, et al. Maintenance therapy with toceranib following doxorubicin-based chemotherapy for canine splenic hemangiosarcoma. *BMC Veterinary Research*. 2015;11(1):131. doi: 10.1186/s12917-015-0446-1.
53. Tinsley A. Canine hemangiosarcoma: a certainly less than ideal, very ugly cancer. *Preprints.org*. 2020:2020080528. doi: 10.20944/preprints202008.0528.v1.
54. Fosmire SP, Dickerson EB, Scott AM, Bianco SR, Pettengill MJ, Meylemans H, et al. Canine malignant hemangiosarcoma as a model of primitive angiogenic endothelium. *Laboratory Investigation*. 2004;84(5):562-572. doi: 10.1038/labinvest.3700080.
55. Thamm DH, Dickerson EB, Akhtar N, Lewis R, Auerbach R, Helfand SC, et al. Biological and molecular characterization of a canine hemangiosarcoma-derived cell line. *Research in Veterinary Science*. 2006;81(1):76-86. doi: 10.1016/j.rvsc.2005.09.005.