

**MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA Y PRÓSTATA EN
CANINOS - REVISIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA 2010 al 2021**



María Fernanda Murillo Anaya

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Sede (Bogotá), Colombia

2022

**MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA Y PRÓSTATA EN
CANINOS - REVISIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA 2010 al 2021**



María Fernanda Murillo Anaya

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de;

Médico Veterinario

Director

Dr. Orlando Alfredo Torres García – V.M.D., M.Sc., Ph.

Universidad Antonio Nariño

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

Sede (Bogotá), Colombia

2022

TABLA DE CONTENIDO

MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA Y PRÓSTATA EN CANINOS - REVISIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA 2010 al 2021	1
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	4
Objetivo general	4
Objetivo Específicos	4
CAPITULO 1	5
1.	5
1.1.	5
1.2.	8
1.3.	11
1.3.1.	11
1.3.2.	13
1.4.	13
1.4.1.	17
1.4.2.	17
1.5.	19
1.5.1.	21
1.5.2.	27
1.5.3.	29
1.6.	31
1.6.1.	31
1.6.2.	31

1.6.3.	32	
1.6.4.	32	
1.6.5.	34	
1.6.6.	34	
1.6.7.	35	
1.6.8.	35	
1.7.	36	
1.7.1.	36	
1.7.2.	37	
1.7.3.	37	
1.8.	39	
1.8.1.	39	
1.9.	41	
1.9.1.	41	
1.9.2.	41	
1.9.3.	42	
1.9.4.	44	
1.10.1.	45	
1.10.2.	46	
1.10.3.	48	
1.10.4.	51	
1.10.5.	52	
CAPITULO 2		59
2.		60
2.1.	67	
2.1.1.	67	
2.1.2.	68	

2.1.3.	69	
2.1.4.	70	
2.1.5.	70	
2.1.6.	71	
2.2.	72	
2.2.1.	72	
2.2.2.	73	
2.2.3.	74	
2.3.		75
2.3.1.	80	
2.3.2.	80	
2.3.3.	81	
2.3.4.	82	
2.3.5.	82	
2.3.6.	83	
2.3.7.	83	
2.3.8.	85	
2.3.9.	86	
2.3.10.	87	
2.3.11.	88	
2.3.12.	89	
2.3.13.	90	
2.3.14.	91	
2.3.15.	91	
CONCLUSIONES		91
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		95

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	6	Tabla 2	20	Tabla 3	22	Tabla 4	28	Tabla 5	29	Tabla 6			
	33	Tabla 7	44	Tabla 8	54	Tabla 9	61	Tabla 10	66	Tabla 11	71	Tabla 12	
	75	Tabla 13	75										

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	12
Figura 2	38
Figura 3	41
Figura 4	42
Figura 5	58

MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE MAMA Y PRÓSTATA EN CANINOS - REVISIÓN DE LITERATURA CIENTÍFICA 2010 al 2021

RESUMEN

Los marcadores tumorales son moléculas que en su mayoría se presentan como glucoproteínas, estas podrían estar elevadas en presencia de una neoplasia, como reacción del individuo hacia el tumor o como producto del propio tumor, estas moléculas podemos encontrarlas en diferentes fluidos biológicos. Un marcador tumoral con una alta sensibilidad sería aquél que se encuentra elevado en la mayoría de los pacientes que presentan una determinada neoplasia, mientras que la especificidad estaría dada por aquellos pacientes con niveles normales del marcador tumoral que no presentan ningún tipo de neoplasia. Así, los marcadores con altos valores de sensibilidad y especificidad permitirían detectar a los pacientes que padecen cáncer y diferenciarlos de individuos sanos o de pacientes que presenten patologías benignas o malignas, en esta revisión encontramos algunos marcadores que son utilizados en la actualidad en humanos y/o caninos y otros que están siendo estudiados, entre ellos tenemos PSA el cual cuando se combina con el etiquetado de PSMA (antígeno prostático específico de membrana) marcará más del 95% de los carcinomas de próstata en humanos Bhargava, R. et al, (2010) este a diferencia de los humanos no es de utilidad en caninos ya que tienden a dar resultados sesgados, CEA (Antígeno carcinoembrionario) se evidenció que no podría usarse como marcador tumoral porque la concentración sérica no es lo significativamente diferente entre animales sanos y animales con cáncer de mama, el antígeno carbohidratado 153 (CA 15.3) se ha recomiendo como factor

pronóstico para el cáncer de mama en perros, también se encontró que este último antígeno es específico para la identificación de neoplasia mamaria y útil para monitorear la enfermedad Marchesi MC (2010), La expresión de Cox-2 y un alto índice de proliferación celular (Ki67) se han asociado con la progresión de la enfermedad, mal pronóstico y un tiempo de supervivencia más corto en perros con carcinomas mamarios. Queiroga et al., (2010); Santos et al., 2013), CPSE que ha sido útil en tres diferentes propósitos del examen clínico andrológico: primero, como prueba diagnóstica para trastornos prostáticos (Holst et al., 2017); segundo, como un biomarcador para la detección temprana de la salud de la próstata en perros (Alonge et al., 2018); tercero, para apoyar el seguimiento de Pacientes que sufren de enfermedades prostáticas y que se someten a tratamientos médicos Sagols et al., (2014) y por ultimo algunas citoquinas proinflamatorias que aun requieren de estudios complementarios. Podemos decir que, algunos marcadores, debido a la falta de una elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, actualmente no son muy útiles para detección temprana de las neoplasias, pero ayudarían a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por métodos más sensibles. La mayoría de ellos tienen además un valor pronóstico en el momento del diagnóstico, ya que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral. El valor relevante que tienen estos marcadores tumorales sería el seguimiento de los pacientes, tanto para detectar una recidiva temprana, como para evaluar la efectividad del tratamiento instaurado. En esta revisión de literatura hablaremos de los diferentes marcadores tumorales utilizados en medicina veterinaria y humana, específicamente hablando de marcadores tumorales de próstata y mama.

Palabras clave: cáncer, marcadores tumorales, tratamientos, frecuencia, diferenciación, diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los problemas de salud pública más importantes que existen en la actualidad y a su vez una patología que representa un reto para la investigación biomédica. Esta enfermedad todavía no se ha logrado controlar plenamente Arvelo et al, (2001). Por esto evaluamos los marcadores tumorales (MT) que son sustancias producidas por las células neoplásicas, o por otras células del cuerpo en respuesta a la presencia de un cáncer o en ciertas situaciones, patologías benignas y malignas. Estas sustancias pueden encontrarse en sangre, orina y líquido ascítico o pleural entre otros, en los pacientes con cáncer. La mayor parte de ellos son proteínas. Las limitaciones de estos marcadores tumorales serían: primero la mayoría de los marcadores no son específicos de un tipo de tumor; en segundo lugar, no todos los pacientes con un mismo tipo de cáncer muestran un nivel elevado de un determinado marcador asociado a ese tumor. Por último, hay algunas situaciones no cancerosas en las que puede estar elevado alguno de los marcadores tumorales conocidos. En esta revisión indagaremos y estudiaremos los marcadores utilizados especialmente en neoplasias mamarias y de próstata, además algunas recomendaciones que se han consensuado para determinados tumores también en humanos. Sorprende ver que, a pesar de todo lo que se ha estudiado al respecto, las principales recomendaciones no han variado. Como en tantos otros aspectos de la medicina, no hay algo establecido que nos determine con seguridad lo que sucede pero nos orienta y habrá que

individualizar en cada caso, sin olvidar que, si bien pueden ayudar en la detección, diagnóstico y manejo de algunos tipos de tumores, nunca pueden por sí solos diagnosticar un cáncer y otro aspecto importante es el manejo adecuado de ellos ya que en su mayoría no se tiene un conocimiento de cómo funcionan e interpretarlos; pero de igual manera siempre primará la realización de pruebas radiológicas, endoscópicas y biopsias.

OBJETIVOS

Objetivo general

-Identificar los marcadores tumorales utilizados en medicina veterinaria por medio de una revisión de literatura científica comprendida entre el año 2010 y 2021.

Objetivo Específicos

-Describir los marcadores tumorales usados con mayor frecuencia en el diagnóstico y seguimiento de las patologías oncológicas en el cáncer de mama, cáncer de próstata en caninos.

-Comparar la eficiencia de los marcadores tumorales extrapolados de la medicina humana y que son de importancia en caninos.

CAPITULO 1

1. CANCER EN MEDICINA VETERINARIA

1.1. Epidemiología del cáncer en medicina veterinaria

Estudios sobre la clasificación de neoplasias establecen que alrededor de 1% de los perros y 0,5% de los gatos tenían uno o más tumores primarios, y la prevalencia de los tumores malignos en los perros fue similar a la de los gatos. Sin embargo, la prevalencia de tumores benignos en los perros fue 10 veces superiores a la prevalencia en los gatos Azurdía P (1998).

Aproximadamente según estudios, la incidencia de tumores benignos y malignos en perros y gatos reportados es de 1080 casos por cada 100.000 perros / año y 190 casos por cada 100.000 gatos / año. Los perros tienen alrededor de seis veces más cantidad de neoplasias que los gatos. En los perros, el 68% de las neoplasias fueron encontrados en la piel y el tejido conectivo, mientras que, en los gatos, es el 45% que se encuentra en estos sitios, según Scott (2001).

Las neoplasias mamarias han sido las más comunes evidenciadas en caninos y tienen gran variación en su apariencia morfológica y su comportamiento biológico. Se estima que abarcan el 54% de todos los tumores. En Colombia estas neoplasias ocupan el segundo lugar en prevalencia (21,5%), después de las neoplasias de piel, y se presentan con mayor frecuencia las malignas Ferreira et al. (2008).

Podemos evidenciar también algunas neoplasias compartidas entre caninos, felinos y humanos en la tabla 1.

Tabla 1

Resumen de tumor características compartidas entre los animales y los seres humanos

Modelo	Tipo de tumor	Características
Canino/ felino	Linfoma no Hodgkin	<p>Equivale a linfoma no Hodgkin de grado intermedio y alto en humanos.</p> <p>Las alteraciones del sistema inmunológico parecen estar asociadas con una mayor incidencia de linfoma no Hodgkin</p> <p>Es muy sensible a la quimioterapia se utiliza actualmente como modelo para probar nuevos quimioterápicos y nuevas formas de inmunoterapia, como también para estudio de la resistencia a fármacos; se ha utilizado como un modelo relevante para 1. Desarrollar marcadores de células hepáticas 2. Estudiar el efecto de la hipertermia de cuerpo entero sobre la farmacocinética de la quimioterapia sistémica 3. Estudiar el trasplante óseo autólogo.</p>
Canino	Sarcomas de tejidos blandos	<p>Similar a la aparición patológica, la presentación clínica y el comportamiento de los sarcomas de tejidos blandos humanos responden a la radioterapia y la quimioterapia de una manera similar a la patología humana los hemangiosarcomas son extremadamente similares a los hemangiosarcomas humanos con respecto al patrón histológico y el comportamiento metastásico.</p>
Canino	Osteosarcomas	<p>Similar a los osteosarcomas humanos con respecto a la histología, comportamiento metastásico y evolución clínica de la enfermedad.</p>
Canino	Melanomas malignos orales	<p>Son quimioresistentes y comparten muchas dianas inmunológicas con los melanomas malignos orales humanos, considerada un modelo relevante para el desarrollo de nuevos enfoques</p>

		inmunoterapéuticos tanto para perros como para humanos o viceversa, la vacunación con ADN de tirosinasa humana es segura y potencialmente efectiva.
Canino	Carcinomas de células de transición	Compartir la apariencia histológica, el comportamiento biológico y la respuesta a la terapia con carcinomas invasivos de células de transición humanas se considera un modelo útil para probar nuevas tecnologías de la terapia fotodinámica y combinaciones quimioterapéuticas.
Canino	Tumores de mastocitos	La mutación del exón 11 de c-kit ocurre en 30 a 50% de los tumores de mastocitos avanzados y es similar a la que ocurre generalmente en 50 a 90% de tumores del estroma gastrointestinal humano.
Canino/ felino	Carcinomas mamarios	<p>Muy parecidos a los cánceres de mama humanos debido a su dependencia hormonal, desarrollo espontáneo en animales de mediana edad a mayores, comportamiento metastásico hacia los ganglios linfáticos regionales y pulmonares, así como moléculas de adhesión y patrones de neoangiogénesis</p> <p>Se han detectado anomalías en el contenido de ADN nuclear en ambos tumores mamarios caninos malignos y benignos, pero son más frecuentes en carcinomas mamarios humanos la neoplasia mamaria en perros puede ser un buen modelo molecular para desarrollar nuevas estrategias antineoplásicas que involucren ciclina D1 y quinasas dependientes de ciclina</p> <p>El carcinoma mamario felino muestra incidencia de edad, histopatológicamente un patrón de metástasis similar al cáncer de mama humano, características comunes con carcinoma de mama inflamatorio humano y carcinoma de mama humano con los osteoclastos como las células gigantes del factor de crecimiento epidérmico receptor-2 (HER-2) y (RON) sobre expresiones califican carcinoma mamario felino como homólogo a carcinomas de mama en humanos que tienen mal pronóstico.</p>
Canino	seminomas	Las metástasis ocurren solo en un pequeño porcentaje de casos, mientras que los seminomas humanos tienen una marcada tendencia a hacer metástasis.

		Tienen un comportamiento histológico similar al de los seminomas humanos.
Canino	Tumor venéreo transmisible	Se considera un modelo prometedor para estudiar el sarcoma de Kaposi humano. La inoculación percutánea y el trasplante intraarterial de fragmentos tumorales en el pulmón canino dan como resultado patrones predecibles de crecimiento tumoral que se asemejan a los nódulos pulmonares solitarios y la enfermedad metastásica que se encuentra en los humanos.

Nota: Esta tabla nos muestra la relación estrecha de algunos tumores dados en caninos y felinos que nos podrían ser de gran ayuda para diagnósticos y posibles tratamientos en humanos y viceversa. Adaptado de “Onco-epidemiology of domestic animals and targeted therapeutic attempts: perspectives on human oncology” (p. 1808), por A. Di Cerbo, B. Palmieri, ·G. De Vico, T. Iannitti, 2014, J Cancer Res Clin Oncol, 140:1807–1814.

1.2. Génesis del cáncer

El cáncer comienza en una célula, es decir que es de origen monoclonal. Esa célula alterada escapa a los controles y se vuelve “anárquica”, iniciando una generación de más “células anárquicas” que a su vez pueden inducir a cambios similares en las células vecinas Webster (1995).

Pero no sólo afectan a la célula las mutaciones inducidas por los carcinógenos, sino que a lo largo de cada división celular (recordemos que pueden llegar a 50 divisiones) se producen errores espontáneos Miroslav y Wagner (1988) en cada duplicación y los mismos se van acumulando

constituyendo un factor intrínseco de riesgo; aquí vale la pena señalar que los radicales libres son productos normales del metabolismo celular, pero un exceso de los mismos puede acarrear efectos genotóxicos Romero (1993) por lo que toma vigencia el valor de los suplementos dietarios con antioxidantes.

La mutación genética conduce a la modificación de los productos que modificarían el gen normal y en la vía de la carcinogénesis darán origen a:

a) Los cánceres heredables por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales. El análisis citogenético ha permitido individualizar algunos genes cuyas mutaciones han demostrado ser de predisposición familiar Cramer (1994).

b) Los cánceres esporádicos, donde las alteraciones genéticas dependen de los mutágenos ambientales (virus, radiaciones o sustancias químicas) Iwasawa et al. (1996).

En la predisposición no heredable, la mutación de algunos genes conduce a consecuencias metabólicas que podría significar una ruta hacia la carcinogénesis. Wolf CR El 80% de los cánceres esporádicos se deben a exposición ambiental León (1998) esto sustentado por la gran cantidad de carcinógenos químicos y físicos existentes y los distintos tipos de cánceres que promueven. Por ejemplo: el cigarrillo predispone al cáncer de pulmón y de vejiga; las aminas aromáticas al cáncer de vejiga; la aflatoxina al cáncer de hígado; el benceno a las leucemias. Los carcinógenos químicos pueden actuar como inhibidores o activadores de enzimas que a su vez podrían facilitar la acción de esos carcinógenos en el daño genómico y activar algunos oncogenes

León et al. (1998). En la dieta diaria se ingieren diferentes tóxicos y mutágenos y los organismos han desarrollado un sistema de adaptación relacionado a su capacidad individual de detoxificación. Cabe señalar que existen dos mecanismos por los cuales los genes pueden alterarse:

a) Genético, donde se producen alteraciones estructurales del genoma por cambios en la disposición de los propios genes o de sus bases, como ser las mutaciones, translocaciones o deleciones.

b) Epigenético en acciones moleculares por alteraciones de las enzimas o de los sustratos de las mismas, tal el caso de la metilación de las bases Laird (1997).

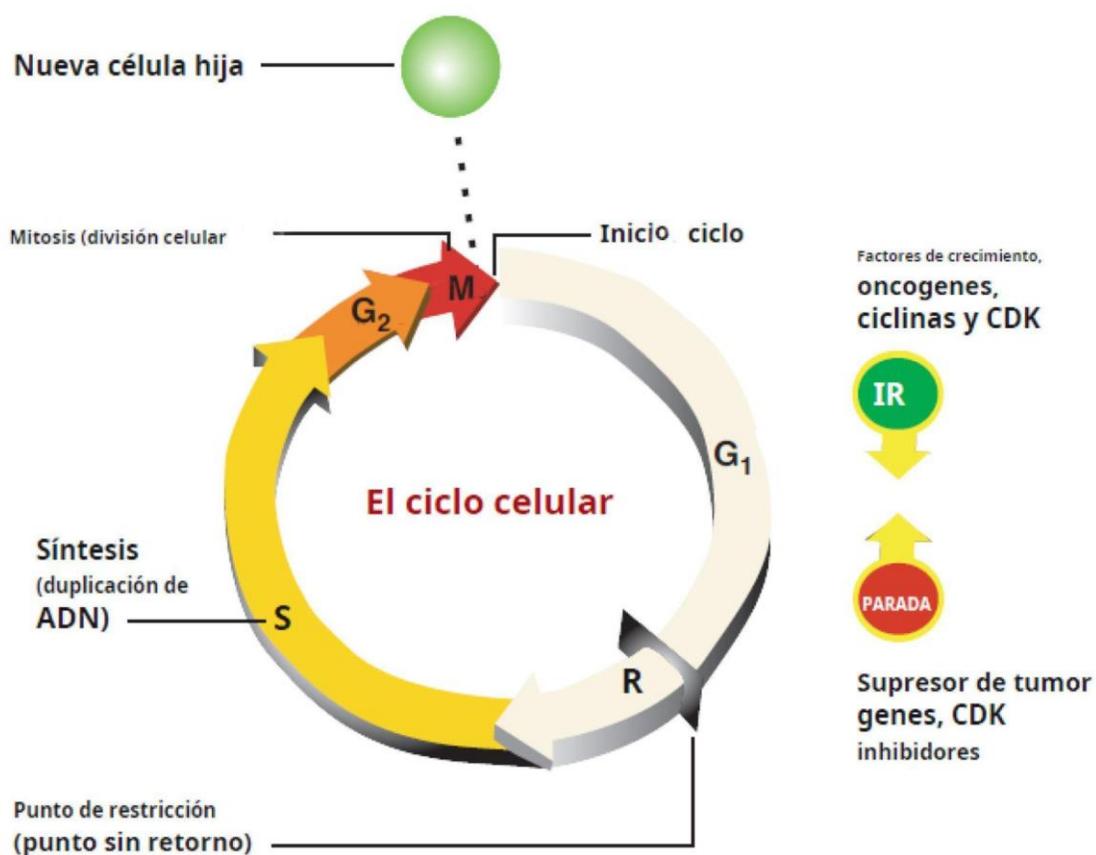
Este mecanismo generalmente compromete simultáneamente los dos alelos y la hipometilación conduce a la mayor expresión de los genes, por lo tanto, una mayor cantidad de la enzima metiltransferasa que inhibe la metilación puede conducir a la mayor expresión de oncogenes. Esta enzima se encuentra elevada en los tejidos tumorales. Para una mejor comprensión de los mecanismos epigenéticos deben tenerse en cuenta tres enzimas que juegan un rol importante en la susceptibilidad al cáncer: citocromo p 450 mono-oxigenasa; glutatión- transferasa y acetil-transferasa. No nos referiremos a sus acciones moleculares, considerando que ese aspecto escapa a la intención genérica de este trabajo Pastwa et al. (2007).

1.3. Aspectos moleculares del cáncer

1.3.1. Crecimiento y replicación celular.

El ciclo celular es el periodo entre una mitosis y la posterior, este ciclo está dividido en varias fases, y se caracteriza por una serie de eventos controlados por cambios en la concentración intracelular y actividad de un grupo de proteínas llamadas colectivamente ciclinas. Dichas fases se denominan: G1 (crecimiento 1), S (síntesis de ADN), G2 (crecimiento 2) y M (mitosis); con periodos o espacios entre G1 y S, así como entre G2 y S se evidencia en Fig 1, Estos espacios corresponden a puntos de control o vigilancia, en los que se previene la duplicación de cromosomas anormales, antes de que ciclo celular entre en la fase de síntesis o mitosis, respectivamente Valero (2004).

Figura 1

Fases del ciclo celular

Nota. La salida del ciclo celular en G₁, no ocurre en todos los ciclos celulares, Adaptado de Aspectos moleculares de los mamíferos Ciclo celular y cáncer (p.74) por T. Sandal, 2001, departamento de Anatomía y Biología Celular; 7: 73-81.

1.3.2. Puntos de control.

El cambio, o transición, entre fases es un sello distintivo del ciclo celular, con una sincronización y orden de eventos moleculares extremadamente precisos. Sin embargo, si algo sale mal, la célula tiene varios sistemas para interrumpir el ciclo celular. Estos son los puntos de control de calidad del ciclo celular y, a menudo, se denominan puntos de control Elledge (1996). En los puntos de control, existen importantes mecanismos que detectan el ADN dañado antes de que la célula entre en la fase S (G1 punto de control) o la Fase M (G2 punto de control) Fig.1. Uno de los principales sellos moleculares del punto de control es donde las transiciones apagan el estado anterior y promueven el estado futuro del ciclo celular (progresión irreversible). La pérdida del manejo del punto de control da como resultado inestabilidad genómica, acumulación de daño en el ADN, proliferación celular descontrolada y, finalmente, tumorigénesis. De hecho, esto se ha relacionado con la progresión de muchos cánceres humanos Sherr (2000).

1.4. Fisiología del cáncer

El proceso por el cual las células normales se transforman en cancerosas se denomina carcinogénesis. La comprensión de este proceso se logró principalmente por el desarrollo de técnicas de estudio genético. Mediante estas, se estableció que la transformación progresiva de células normales a derivados altamente malignos se origina en alteraciones en el material genético (mutaciones) Hanahan et al. (2000). Estas mutaciones le confieren a una célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor que su cohorte y generar una descendencia que conserva

esta mutación (clones). Posteriormente, las células hijas acumulan subsecuentes y diversas mutaciones que permiten generar distintos clones. Estos presentan mayores capacidades de sobrevida y crecimiento, ventajas proliferativas respecto de su contraparte normal que permite generar un clon neoplásico persistente Mitrus et al. (2012). Normalmente, las células del sistema inmune son capaces de eliminar a estas células tumorales, en un proceso denominado inmunovigilancia tumoral. Sin embargo, algunos de estos clones pueden adquirir nuevas capacidades que les permiten evadir estos mecanismos de control y se desarrolla una neoplasia Vesely et al. (2011).

El rol de las alteraciones genéticas en la carcinogénesis fue puesto de manifiesto al descubrir en el genoma humano, genes homólogos a genes retrovirales relacionados previamente con el desarrollo de tumores. En células humanas normales estos genes se denominan protooncogenes y se relacionan con el crecimiento y proliferación de las células normales. Cuando se encuentran mutados se denominan oncogenes y su mutación es de tipo dominante, es decir, sólo es necesario que uno de los alelos sufra una mutación para que la proteína que codifica, gane funcionalidad. Esto generalmente se traduce en aumento de sobrevida y proliferación Weitzel et al. (2011). Sin embargo, estos no son los únicos genes que explican el desarrollo tumoral. La descripción por parte de Knudson, de un modelo de 2 hits en el desarrollo de la retinoblastoma asociada a la mutación del gen RB1, llevó indirectamente al descubrimiento de los genes supresores de tumores, que controlan la proliferación, reparación celular y apoptosis (muerte celular) Weitzel et al. (2011). Knudson describió que en individuos afectados por retinoblastomas se produce una

primera mutación en la línea germinal (primer hit) que inactiva uno de los alelos del gen Rb1, dejando al otro alelo funcional, en un estado de heterocigosis, lo que disminuye a 50% la cantidad de proteína funcional. Para que se genere un tumor, debe ocurrir una segunda mutación somática en el alelo normal de RB1 (segundo hit) que lleva a la pérdida de la expresión de la proteína. Por lo tanto, para que se desarrolle la enfermedad, ambos alelos deben estar mutados, por lo que la mutación es de tipo recesiva. En este caso, las mutaciones de los genes supresores de tumores se traducen en una pérdida de su función, de las proteínas que codifican y por lo tanto, una falla en los mecanismos de control y reparación internos de la célula, permitiendo su proliferación y crecimiento descontrolados, además de la acumulación de nuevas mutaciones Weinberg et al. (2000). El mecanismo por el cual se pierde la copia normal del gen se ha denominado pérdida de heterocigosis o LOH (por su nombre en inglés: Loss Of Heterozygosity) que es la principal forma de silenciamiento de genes supresores de tumor. Las mutaciones que explican la LOH son variadas y generalmente afectan grandes segmentos cromosómicos, por lo que se pueden pesquisar mediante técnicas moleculares que detectan la pérdida de marcadores cromosómicos aledaños al gen de interés, en particular de secuencias denominadas microsatélites En general, un tumor con alta incidencia de LOH se relaciona con un pronóstico desfavorable Pepinski et al. (2009).

Se presume que en una célula normal ocurren diariamente alrededor de 20.000 eventos que dañan el ADN y cerca de 10.000 errores de replicación Loeb (2011) las células poseen mecanismos complejos y a veces redundantes para la reparación de alteraciones o daño en el ADN, en los que

están involucrados los genes de reparación del ADN. Existen alrededor de 153 genes que participan directamente en la reparación del ADN, cuyos principales mecanismos incluyen la reparación de mal pareamiento (o mismatch), reparación por escisión de base o nucleótido, unión de extremos no homólogos y recombinación homóloga, algunos ejemplos de estos genes son BRCA1 y 2 (relacionados con el cáncer de mama y ovario), y MSH2, MLH1 y MSH6 (relacionados con cáncer colorrectal hereditario no poliposo). Cuando ocurren mutaciones en estos genes, la disfunción de las proteínas que codifican hace a las células más sensibles a agentes que dañan el ADN y a la adquisición y acumulación de nuevas mutaciones que favorecen la carcinogénesis. Algunos individuos son portadores de mutaciones heterocigotas en estos genes, lo que se asocia a una mayor susceptibilidad de desarrollar distintos tipos de cáncer Forrester et al. (2012).

Las mutaciones de los genes responsables de la carcinogénesis pueden ser heredadas o ser adquiridas de nuevo (o mutaciones somáticas) generalmente producto de la exposición a sustancias del ambiente (carcinógenos) o agentes biológicos (virus oncogénicos), o ser heredadas. En las últimas dos décadas se han descrito más de 50 síndromes de susceptibilidad a cáncer de alta penetrancia, ligados a la herencia de mutaciones en genes específicos. A pesar de que la prevalencia de estas mutaciones es baja, en la clínica ha presentado un gran avance en términos de la introducción de estrategias preventivas a través de la evaluación de familias de alto riesgo. Para que estas mutaciones iniciadoras o promotoras de tumores logren persistir en una célula y dar origen a un clon tumoral, a nivel de la célula y su microambiente deben darse dos eventos

fundamentales, que son comunes a todos los tipos tumorales: la inestabilidad genómica que favorece la adquisición de mutaciones y la inflamación tumor génica Weitzel et al. (2011).

1.4.1. Genes que regulan la apoptosis.

Además de los oncogenes y los anti oncogenes, los genes que tienen influencia en la muerte celular programada o apoptosis, pueden estar involucrados en el desarrollo de cáncer. El gen más importante en esta categoría es el bcl-2, el cual se encarga de prevenir la apoptosis, por mecanismos aún no bien entendidos. Aquellas mutaciones que producen una expresión exagerada del gen bcl-2, pueden permitir la supervivencia de células que el cuerpo normalmente destruiría. Probablemente, al extender el tiempo de vida de dichas células, la expresión aumentada de bcl-2 permite que ocurran otras mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores del cáncer. El gen bcl-2 fue originalmente descubierto asociado a casos de linfoma de células B de tipo folicular en humanos. Aproximadamente 85% de casos de esta forma de linfoma presenta una translocación cromosómica característica, en la cual, el gen bcl-2 es cambiado de posición al cromosoma 14, cerca del sitio en donde se localiza el gen para las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Éste es el mismo sitio en donde el gen c-myc es translocado en los casos de linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de bcl-2 con este sitio activo de transcripción causa una expresión exagerada de la proteína bcl-2 Fernández A. (2004).

1.4.2. Genes que codifican para la telomerasa.

Los telómeros son secuencias repetidas cortas de ADN constituidas por TTAGGG (timina, timina, adenina, guanina, guanina, guanina) que conforman los extremos lineales de los

cromosomas. Los telómeros confieren estabilidad a los cromosomas, pues protegen sus extremos de la fusión y la degradación, evitando así, alteraciones estructurales y funcionales. La secuencia de los telómeros se forma por una enzima especializada, la telomerasa, quien a su vez estabiliza la longitud del telómero al añadirse a los extremos del cromosoma. Se ha observado que en cada una de las divisiones celulares se produce un cierto acortamiento de los telómeros. Cuando dicho acortamiento supera un determinado nivel, la pérdida de su función causa la fusión término-terminal del cromosoma y la muerte celular. Así pues, parece que el acortamiento de los telómeros es una especie de reloj que cuenta las divisiones celulares y probablemente constituye una señal para la interrupción del crecimiento que permite envejecer a las células. Generalmente, la actividad de la telomerasa se expresa en las células germinales, está presente con bajos niveles en las células progenitoras, y no es detectable en la mayoría de los tejidos somáticos. En las células germinales, el acortamiento de los telómeros se evita gracias a la actividad continua de la telomerasa, lo que explica la capacidad de estas células para dividirse ampliamente.

Recientemente, se ha descubierto que otro grupo de genes, los que codifican para la telomerasa, pueden también contribuir en el desarrollo de cáncer. La activación de estos genes en células con mutaciones previas, puede reactivar la telomerasa, evitar que se acorten los telómeros y generar células inmortales (neoplásicas). El alargamiento del telómero podría representar un paso importante, quizá esencial, en la formación de una neoplasia. En la inmensa mayoría de los tumores humanos se ha detectado actividad de telomerasa, y en los que carecen de esta actividad se han encontrado otros mecanismos de alargamiento de los telómeros. Este interesante tema está siendo objeto de numerosas investigaciones Fernández (2004).

1.5. Clasificación de las neoplasias

Dependiendo de las características que posea la masa tumoral con respecto al tejido que le dio origen, se clasifican en tumores de origen epitelial, mesenquimal y mixtos. Las células que componen un tumor benigno se parecen a las células del tejido normal que lo rodea, siendo las principales diferencias histológicas la presencia de mayor porcentaje de células en estado de mitosis (dividiéndose) que las que se encuentran en reposo. En cambio, cuanto más diferentes sean las células tumorales a las que le dieron origen, se habla de tumor indiferenciado, teniendo esta mayor probabilidad de diseminarse a otras partes del organismo (metástasis). Por tal motivo son considerados tumores malignos. La forma de diferenciar entre malignos y benignos consiste en tener en cuenta algunos factores Tabla 2.

Grado de diferenciación: las células de las neoplasias benignas suelen estar, por lo general, bien diferenciadas y se parecen a sus precursoras mientras que las neoplasias malignas suelen estar indiferenciadas, con anaplasia y estructura a menudo atípica.

Rapidez de crecimiento: las neoplasias malignas crecen más rápido que las benignas, produciendo metástasis. Las mitosis abundantes y anormales.

Invasión o infiltración local: La invasión de tejidos o capacidad de metastatizar es del cáncer mientras que los benignos poseen una cápsula fibrosa que les separa del tejido.

Metástasis: es la capacidad de invadir una cavidad corporal, de propagarse por linfa o sangre, los implantes secundarios suelen encontrarse en los pulmones y en el hígado. Krueger et al. (2006).

Tabla 2

Características comparativas entre neoplasias benignas y malignas

	Tumor benigno	Tumor maligno
Estructura	Típica, similares a las células del tejido de procedencia	Atípica, Escasa semejanza con las células originarias
Diferenciación	Bien diferenciados	Diferente grado de anaplasia
crecimiento	Lento/expansivo	Rápido/infiltrativo
metástasis	Ausentes	Presentes
Captura	si	No
forma	Redondeadas	Irregular
vascularización	Escasa	Irregular
Necrosis	Rara	Común
ulceración	Rara	Común
Núcleo/citoplasma	Normal	Aumentada
Núcleo/nucleolo	Normal	Disminuida
citoplasma	Como célula de origen	Basófilo
Mitosis	Raras/típicas	Frecuentes/atípicas
Ultraestructura	Semejantes al tejido de origen	Pobreza de orgánulos, inclusiones simplificación de la membrana

Invasión	Rara	Frecuentes
efectos clínicos	Locales	Generales
síndromes paraneoplásicos	Raros	Comunes
Conducta clínica	Rara vez fatal	Invariablemente fatal si no se trata

Nota. Características de benignidad y malignidad en tumores Fuente: Briones F S. y Dra. Escarate (2012).

1.5.1. Neoplasias según su tejido de origen.

Existe una clasificación y nomenclatura, pero presenta numerosos problemas por su falta de precisión y la falta de correspondencia. No hay consenso en cuanto a la existencia de tumores mixtos o compuestos y generalmente se desconoce el origen de algunos tumores por su anaplasia total o parcial Silva et al. (2002). Para esta clasificación se utiliza el sufijo “oma” para tumores benignos en tejidos fibrosos, cartilagosos, óseo, adiposo, endotelial y carcinoma (epiteliales), sarcoma (tejido conjuntivo, de la musculatura y de los vasos sanguíneos), La nomenclatura de las neoplasias malignas es muy similar a la de los tumores benignos, pero incluye algunas adiciones y excepciones. Un sarcoma es una neoplasia maligna que aparece tanto en tejidos mesenquimatosos como en derivados de estos. Por ejemplo, un cáncer en un tejido fibroso es un fibrosarcoma o un condrosarcoma es una neoplasia maligna formada por condrocitos. Los sarcomas se clasifican según el tipo de célula de la que proceden, es decir, según su histogenia.

Los carcinomas son cánceres de origen epitelial y los epitelios que hay en el organismo proceden de las tres capas germinales por lo que tanto un cáncer en el revestimiento epitelial del intestino (endodermo), uno en la piel (ectodermo) como en el epitelio de los túbulos renales (mesodermo) van a ser todos ellos carcinomas. Un dato importante es que el mesodermo puede dar lugar no sólo a carcinomas sino también a sarcomas debido al mesénquima. Un carcinoma indiferenciado es aquel que crece sin un patrón determinado Soimout (2008). Tabla 3.

Tabla 3

Neoplasias según su origen y clasificación

Tejido de origen	Benignos	Malignos
TUMORES EPITELIALES		
Epitelio escamoso	Papiloma	Carcinoma de células escamosas
	Tumor de células basales	Carcinoma de células basales
Epitelio glandular	Adenoma	Adenocarcinoma (carcinoma)

Epitelio bronquial		Carcinoma broncogénico Adenocarcinoma bronquioloalveolar
Hepatocitos	Adenoma hepático	Carcinoma hepatocelular
Epitelio transicional (urinario)	Papiloma, pólipo	Carcinoma de células transicionales
Epitelio espermatogénico	Seminoma	Seminoma maligno
Epitelio endocrino	Adenoma	Carcinoma

TUMORES MESENQUIMALES

Fibroblastos	Fibroma	Fibrosarcoma
	Mixoma	Mixosarcoma
Osteoblastos	Osteoma	Osteosarcoma
Condroblastos	Condroma	Condrosarcoma

Lipoblastos	Lipoma	Liposarcoma
Endotelio de vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
Endotelio de vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Músculo esquelético	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Mastocitos		Mastocitoma
Histiocitos	Histiocitoma	Sarcoma de células reticulares
Células de Schwann	Schwannoma	Schwannoma maligno
Células de vaina nerviosa	Neurofibroma	Neurofibrosarcoma
Pericitos		Hemangiopericitoma
Sinovia	Sinovioma	Sarcoma sinovial
Meninges	Meningioma	Meningioma maligno
Mesotelio	Mesotelioma	Mesotelioma maligno

TEJIDO HEMATOPOYÉTICO

Linfocitos		Linfoma (linfosarcoma) y Leucemia linfocítica
Células plasmáticas	Plasmocitoma	Mieloma múltiple
Granulocitos		Leucemia granulocítica
Monocitos		Leucemia monolítica
Células eritroides		Leucemia eritroide

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Médula adrenal	Feocromocitoma	Feocromocitoma maligno
Cuerpo aórtico y carotídeo	Paraganglioma	Paraganglioma maligno
Células neuroendocrinas		Carcinoide
Células insulares de páncreas	Insulinoma	Carcinoma de células beta
Neuroectodermo		
Melanoblastos	Melanoma	Melanoma maligno

TUMORES MIXTOS

Glándula mamaria	Tumor mixto benigno Fibroadenoma	Tumor mixto maligno (carcinosarcoma)
Glándula salival	Adenoma pleomórfico	Tumor mixto maligno
Primordio renal		Nefroblastoma (tumor de wilms)
Células totipotenciales en las gónadas o restos embrionarios	Teratoma maduro, Quiste dermoide	Teratoma inmaduro, Teratocarcinoma

Nota. Patología General Veterinaria 3ra ed. Francisco, J. Travera Trigo, Germán Valero Elizondo.

1.5.2. Neoplasias mamarias.

En su evaluación poblacional la presentación de tumores mamarios reporta que el 50% de los casos son malignos y el 50% son benignos (Meuten, 2002; Novosad, 2003) Tabla 4. Estudios retrospectivos de casos realizados en Colombia (Ferreira de la Cuesta & Pedraza, 2003; Torres 2003) han concordado con lo descrito en esta especie en diversos países entre ellos que la especie canina es la más afectada en relación con los tumores mamarios (82% de casos) de 280 relacionados con el sistema mamario se encontraron en un estudio realizado en la Universidad de Antioquia (Ferreira de la Cuesta & Pedraza, 2003), en dicho estudio 136 casos (58%) de carcinomas, 55 (23%) tumores mixtos benignos y 22 (9.5%) tumores mixtos malignos.

Para efectuar la clasificación de estos tumores se combinan características relacionadas con el tamaño del tumor primario, invasión de ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia y las cuales tienen un mal pronóstico Owen (1980) las cuales veremos en la tabla 5.

Tabla 4

Clasificación histológica de tumores mamarios en caninos.

Tumores malignos	Tumores Benignos	Lesiones no clasificadas
A. Carcinomas: Carcinoma in situ. Carcinoma complejo. Carcinoma túbulo papilar. Carcinoma sólido. Carcinoma anaplásico	Adenoma simple. Adenoma basaloide. Adenoma complejo. Fibroadenoma.	Displasia mamaria. Hiperplasia ductal. Hiperplasia lobular Fibrosis focal.
B. Carcinomas de tipo especial: Carcinoma de células fusiformes. Carcinoma con diferenciación escamosa. Carcinoma mucinoso. Carcinoma rico en lípidos.	Papiloma ductal. Tumor mixto benigno.	Ductectasia. Ginecomastia.
C. Sarcomas: Fibrosarcoma. Osteosarcoma. Carcinosarcoma.		

Nota: Esta tabla nos muestra las diferentes neoplasias según clasificación, Adaptado de Revista Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional, orinoquia - Universidad de los Llanos - Villavicencio, Meta. Colombia (p. 102), torres vidales, g.; eslava mocha, p r, Volumen 11 - N° 1 - Año 2007.*

Tabla 5

Estadía de neoplasia mamaria.

T: Tumor primario	N: estatus de ganglio linfático regional	M: metástasis a distancia	Grupo de estados clínicos
T1 < 3cm de diámetro máximo.	No sin metástasis histológica ni citológica.	Mo sin metástasis a distancia.	I T1 No Mo
T2 3-5 cm de diámetro.	N1 con metástasis histológica o citológica.	M1 con metástasis a distancia.	II T2 No Mo
T3 > 5cm de diámetro.			III T3 No Mo
			IV cualquier T con N1 y Mo
			V cualquier T con N1 y M1

Nota: Esta tabla nos muestra las diferentes neoplasias según clasificación, Adaptado de Revista Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional, orinoquia - Universidad de los Llanos - Villavicencio, Meta. Colombia (p. 102), torres vidales, g.; esclava mocha, p r, Volumen 11 - N° 1 - Año 2007.*

1.5.3. Neoplasias en próstata.

La incidencia del cáncer de próstata y de la hiperplasia prostática benigna es alta entre los hombres y, en algunos países, es la neoplasia que causa más mortalidad en la población masculina. La causa de estas muertes se debe principalmente al diagnóstico tardío y al tratamiento ineficaz. En consecuencia, en los últimos años se han incrementado los estudios sobre la fisiología y patología

de la próstata y, principalmente, los métodos diagnósticos que pueden detectar precozmente las alteraciones prostáticas Figueiredo C (2008).

El perro es la única especie doméstica que desarrolla de forma espontáneamente cáncer e hiperplasia prostática benigna, con características similares a las observadas en los hombres. Aunque existen varios estudios sobre la próstata canina, utilizándola como modelo para estudiar cambios en humanos, queda mucho por aclarar, especialmente en lo que respecta a la regulación y actividad de las enzimas prostáticas.

Las enfermedades prostáticas son comunes en perros ancianos y no castrados, observándose con mayor frecuencia hiperplasia prostática benigna, prostatitis bacteriana, quistes prostáticos, abscesos y metaplasia escamosa. neoplasias no son comunes, pero pueden afectar, sobre todo, a perros de edad avanzada Barsanti et al. (1992).

La hiperplasia prostática benigna (HPB) es probablemente la anomalía más común en perros adultos no castrados mayores de tres años. Sin embargo, puede verse en algunos perros desde el año de edad, aunque la prevalencia aumenta linealmente con la edad, de modo que a los 6 años el 60 % de los perros están afectados y a los 9 años el 95 % de los perros están afectados.

Entre las neoplasias que afectan a la próstata canina, el **adenocarcinoma prostático** es el más frecuente, aun así, su incidencia es baja Di santis et al. (2001). Se puede observar también **carcinoma de células de transición, carcinoma de células escamosas, leiomioma y fibrosarcoma**. La prevalencia informada en las necropsias fue del 0,2 al 0,6% (BELL et al. 1991).

El cáncer de próstata en perros es clínicamente agresivo y altamente invasivo, causando metástasis a través de los ganglios linfáticos ilíacos externos e internos o plexos venosos, vertebrales y sistémicos, a las vértebras y los pulmones. También puede expandirse, invadiendo la vejiga y los uréteres, así como la musculatura de la pelvis y el colon. También es posible la aparición de metástasis al corazón, riñones, mesenterio y epiplón Di santis et al. (2001).

1.6. Posibles causas de neoplasias

1.6.1. Factores nutricionales.

Las mascotas alimentadas con comida enlatada tienen un mayor riesgo de desarrollar carcinoma oral de células escamosas. También, los gatos que comen más del 50% de su dieta como alimentos enlatados tienen un mayor riesgo de desarrollar un adenoma tiroideo. Moore. (2010).

Muchos agentes químicos como antioxidantes, preservantes, colorantes y saborizantes artificiales, son regularmente agregados a los alimentos durante su procesamiento. En todas estas sustancias se han identificado agentes carcinógenos Valero (2004).

1.6.2. Factores Químicos.

Todos los agentes químicos que actúan como iniciadores son electrófilos altamente reactivos (tienen átomos deficientes en electrones) que pueden reaccionar con sitios como el ADN y el ARN, donde abundan los electrones en la célula. Los iniciadores pueden actuar de forma directa, sin requerir ninguna transformación química para ejercer su actividad, o de manera indirecta, en la cual requieren una conversión metabólica (activación) para ser capaces de

transformar a la célula. La mayoría de los carcinógenos químicos actúan de forma indirecta y son metabolizados por el sistema citocromo P-450 dependiente de monooxigenasas del hígado principalmente. Tanto los factores medioambientales como los genéticos pueden influir en la potencia de este sistema de enzimas, y así, en la potencia de los agentes procarcinógenos. Algunos fármacos como el fenobarbital, que inducen la producción y actividad de estas enzimas, pueden aumentar la tumorigénesis en animales de experimentación. Los promotores pueden inducir tumores en las células iniciadas, pero no son tumorigénicos por sí solos. Además, cuando el agente promotor se aplica antes que el iniciador, no produce tumor Fernández (2004).

1.6.3. Factores físicos.

Una exposición prolongada a los efectos ionizantes de la luz solar produce dermatosis solar, que conlleva un incremento de la incidencia de hemangioma cutáneo, Hemangiosarcoma, y carcinoma de células escamosas en el perro y el gato Withrow (2009).

1.6.4. Factores víricos.

Pocos virus que contienen ADN causan tumores en perros y gatos, aunque los virus del papiloma pueden ser responsables de un tipo de carcinoma de células escamosas, algunos retrovirus un grupo de ARN como el virus de la leucemia felina (FeLV) es el causante de linfoma y leucemia en gatos Morris (2001).

Tabla 6

Virus asociados a neoplasias en animales.

Grupo de virus	Ejemplos	Hospedador	Tumor producido
Papiloma	Papiloma de shope	Conejo	Papiloma
(papora A)	papiloma canino	perro	papiloma
	papiloma equino	caballo	papiloma
Hepadna	Hepatitis B	Marmota, pato	Carcinoma hepatocelular
Herpes	Citomegalovirus	Rana	Carcinoma renal
	enfermedad de marek	Pollo	linfoma
Pox	Fibroma de shope	Conejo	fibroma
Retrovirus			
Subfamilia orconavirinae	Leucosis bovina	Bovinos	Linfoma
	Virus linfotrópico de células T	simios	Linfoma
	Complejo leucemia- sarcoma	Gatos	Linfoma
		ratón	Leucemia
		Aves	Sarcomas
		Ratón	Adenocarcinoma mamario
	Virus de tumor mamario	Ovino	Adenocarcinoma bronquioloalveolar
		Ovino	Adenocarcinoma nasal
	Adenomatosis pulmonar		
	Tumor etmoidal		

	endémico		
Subfamilia lentivirus	Virus de inmunodeficiencia	simios gatos	Linfoma

Nota. Patología general veterinaria 4ª edición, francisco J, Trigo Tavera.

1.6.5. Factores hormonales.

Los órganos principales implicados en la producción de hormonas son el hipotálamo, la hipófisis, la tiroides, la glándula suprarrenal, el páncreas, la paratiroides, las gónadas, o glándulas reproductoras, la placenta y, en ciertos casos, la mucosa del intestino delgado. Las hormonas van a todos lugares del cuerpo por medio del torrente sanguíneo hasta llegar a su lugar indicado, logrando cambios como aceleración del metabolismo, aceleración del ritmo cardíaco, producción de leche, desarrollo de órganos sexuales y otros. La deficiencia o el exceso de cualquier hormona alteran el equilibrio químico que es esencial para la salud, para un crecimiento normal Withrow (2013).

1.6.6. Factores genéticos.

La recopilación de información genética, apenas está comenzando en la oncología veterinaria. El descubrimiento de la activación de mutaciones en el receptor del factor de células madre, c-KIT, puede darse a cabo en los tumores de células mastocíticas (Mastocitomas), la comprensión actual de las mutaciones presentes en las formas más comunes de cáncer de piel y su papel en el origen de los tumores hereditarios o la respuesta pronostica al tratamiento se

presenta según el tipo de tumor. El clínico debe estar atento a genes de riesgo específico para histiocitoma, sarcoma, carcinomas, melanoma, cáncer mamario, linfoma entre otros, en razas de perros susceptibles Withrow (2013).

1.6.7. Carcinógenos Ambientales.

Todas las sustancias que causan cáncer reciben el nombre de carcinógenos. Pero, aunque una sustancia sea clasificada como carcinógena no significa que necesariamente vaya a causar cáncer. Existen muchos factores que influyen para que un ser expuesto a un carcinógeno padezca cáncer, como la cantidad y la duración de la exposición y los antecedentes genéticos de la persona. Los cánceres causados por la exposición involuntaria a carcinógenos en el medio ambiente es más probable que ocurran en subgrupos de la población. Instituto Nacional Del Cáncer (2015).

1.6.8. Vacunación.

En gatos se han descrito diferentes tipos de sarcomas en los sitios anatómicos donde previamente se les había administrado la vacuna de rabia o de leucemia viral felina. Dichos tumores se pueden generar tras la aplicación de una sola dosis; sin embargo, parecen ser más frecuentes cuando en el mismo sitio anatómico se han aplicado múltiples vacunas. Los sarcomas pueden formarse después de 3 semanas hasta 5 ó 6 años de haber sido aplicada la vacuna, y se han descrito en gatos de 16 semanas hasta 16 años de edad. El riesgo de desarrollar un sarcoma en el sitio de vacunación varía de 1 en 1,000 a 1 en 10,000 vacunaciones. Se piensa que estos tumores surgen de la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos activados dentro del nódulo o granuloma posvacunal. Fernández A (2004).

forma resumida, el efecto podría ser un incremento en: 1) la producción de factores del crecimiento; 2) la estimulación de receptores por aumento en el número de éstos o por la producción de receptores anormales; 3) la actividad de las proteínas de transducción de señales, 4) la actividad de las proteínas nucleares de transcripción Fernández (2004).

1.7. Vías y mecanismos de diseminación.

Las principales vías de diseminación son: invasión local, diseminación linfática, hematogena y transcelómica. Invasión local. El patrón más común de diseminación de los tumores malignos es por crecimiento directo dentro de tejidos adyacentes. Esto también lo pueden lograr por diseminación a lo largo de planos tisulares como los nervios periféricos (invasión perineural). Los cánceres epiteliales, que se desarrollan a partir de una etapa preinvasora denominada carcinoma in situ, muestran las características citológicas de malignidad sin invadir la membrana basal. Puede considerarse que están a un paso del cáncer invasor, y realmente, con el tiempo, la mayoría atraviesan la membrana basal e invaden el estroma subepitelial.

1.7.1. Diseminación linfática.

Las células tumorales, frecuentemente, se diseminan a través del drenaje de los vasos linfáticos, para ser conducidas a los nódulos linfáticos regionales, en los cuales pueden desarrollar tumores secundarios. El transporte a través de los vasos linfáticos es la vía más común de diseminación inicial de los carcinomas. El drenaje de restos celulares o de antígenos

temporales, puede inducir alteraciones reactivas en los nódulos linfáticos. Por tanto, debe señalarse que el aumento de tamaño de los nódulos linfáticos en la vecindad de un cáncer, no indica, necesariamente, diseminación de la lesión primaria.

1.7.2. Diseminación hematológica.

Las células tumorales pueden diseminarse a través del drenaje venoso de una lesión primaria; esta vía es típica de los sarcomas. Los tumores gastrointestinales, frecuentemente, se diseminan a través de la vena porta lo que origina metástasis hepática. Las células tumorales que logran entrar a la circulación venosa sistémica producen metástasis en pulmones, médula ósea, cerebro y glándulas adrenales.

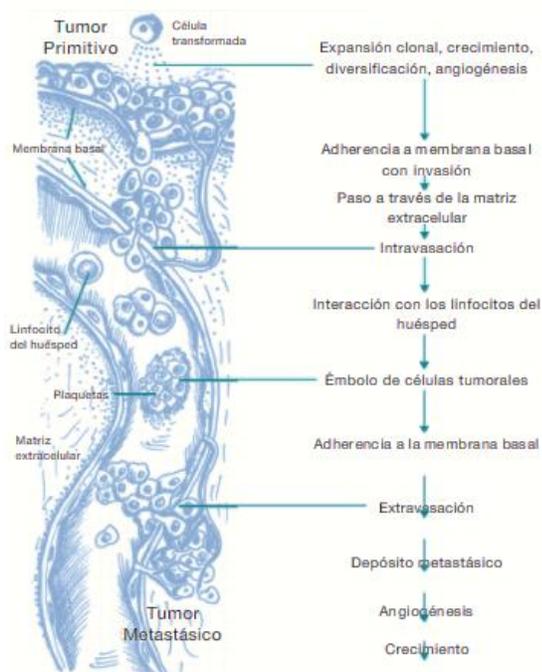
1.7.3. Diseminación transcelómica

Los tumores primarios localizados en cavidad abdominal, torácica, pericárdica, articular o espacio subaracnoideo pueden diseminarse directamente, a través de sus respectivos espacios celómicos, por desprendimiento de células neoplásicas, que se implantan en la superficie de otros órganos, en esa misma cavidad. Para que las células neoplásicas pueden diseminarse a distancia, tienen que desarrollar ciertas características. Dentro de cualquier tumor primario, sólo una proporción de células adquiere dichas características, debido al desarrollo de mutaciones genéticas adicionales que surgen como parte de las anomalías durante su crecimiento. Por otra parte, para que dichas células puedan atravesar las membranas basales y la matriz extracelular, para penetrar un vaso, deben expresar moléculas de adherencia (particularmente integrinas específicas, que se unen a la laminina y a la fibronectina). Asimismo, deben ser

móviles y capaces de llevar a cabo el proceso de migración. La producción de enzimas que degradan a la matriz extracelular (colagenasas), parece ser también un factor importante para el desarrollo de metástasis, una de las más estudiadas es la metaloproteinasa, la cual, es capaz de degradar colágeno de tipo IV, presente en las membranas basales. Se sabe que la mayoría de las células metastásicas que entran a la circulación sanguínea mueren rápidamente, sólo algunas sobreviven a la naturaleza hostil del torrente circulatorio. Uno de los factores que aumenta las posibilidades de supervivencia de dichas células, es la formación de agregados (émbolos tumorales). Entre más grande sea el agregado celular, mayor es la posibilidad de que éste quede atrapado dentro de vasos capilares y así formar nuevas colonias tumorales. Las células aisladas tienen menos oportunidad de lograrlo y de asentarse en otro órgano para generar un tumor secundario. Asimismo, algunas células metastásicas son capaces de secretar factores procoagulantes para formar una red de fibrina alrededor de ellas. Dicha red las protege de ser destruidas y favorece la colonización. También puede haber agregación plaquetaria, que favorece el crecimiento de las células neoplásicas y facilita su adherencia a las células endoteliales.

Figura 2

Secuencia de acontecimientos durante la diseminación hematológica de una neoplasia



Tomado de: Patología estructural y funcional. 6a ed. Mc Graw Hill Interamericana, México, D.F. (1999).

1.8. Estadificación del cáncer y sistemas de estadificación

1.8.1. El sistema TNM

El sistema TNM se basa en la evaluación de:

T = la extensión del tumor primario

Tx: el tumor no se puede evaluar

Tis: carcinoma in situ

T0: sin evidencia de tumor

T1, T2, T3, T4: tamaño y / o extensión del tumor primario

N = la condición de los ganglios linfáticos regionales

Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos

N0: no regional linfa nodos metástasis

N1: presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales; en algunos sitios, el tumor se diseminó hasta el número más cercano o pequeño de ganglios linfáticos regionales

N2: el tumor se diseminó hasta cierto punto entre N1 y N3 (N2 no se usa en todos los sitios)

N3: tumor diseminado a ganglios linfáticos regionales más distantes o numerosos (N3 no se usa en todos los sitios).

M = la ausencia de metástasis a distancia

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis a órganos distantes (más allá de los ganglios linfáticos regionales) [2]

La designación Mx se eliminó de la séptima edición del sistema AJCC / UICC, pero se refería a cánceres que no podían evaluarse para metástasis a distancia.

1.9. Métodos diagnósticos

1.9.1. Examen histológico del tumor (biopsia).

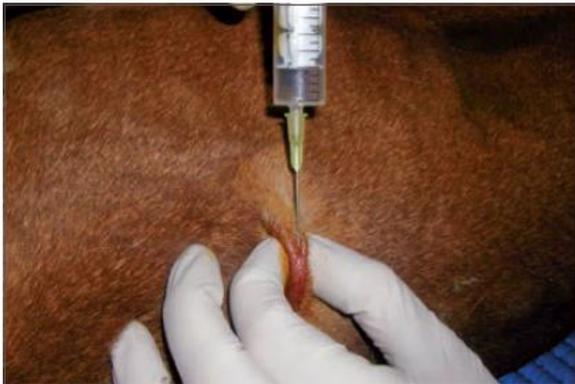
Se lleva a cabo a partir de la muestra de tejido neoplásico obtenida por incisión de un pequeño fragmento representativo (biopsia incisional); por escisión de la totalidad de la masa (biopsia escisional) o durante la exploración por endoscopía. Es obvia la necesidad de una conservación adecuada de la muestra e implica que debe ser inmersa inmediatamente en un fijador habitual (por ejemplo, solución de formalina amortiguada al 10%), o en vez de ello, preservación de una parte en un fijador esencial (por ejemplo, glutaraldehído) para microscopía electrónica.

1.9.2. Aspirado de los tumores con aguja fina (PAAF)

Es otra modalidad de abordaje muy utilizada. El procedimiento implica aspirar células y el líquido que los acompaña con una aguja de fino calibre, y después examinar citológicamente el extendido que se hace en una laminilla, a partir de la muestra obtenida. Este método se utiliza más frecuentemente para evaluar lesiones fácilmente palpables en zonas como piel, glándula mamaria, tiroides y nódulos linfáticos. En manos expertas es una técnica confiable, rápida y útil.

Figura 3

Aspirado con aguja fina a partir de masas neoplásicas



Tomado de: Cartagena J. (2011). Oncología veterinaria. España. Servet.

1.9.3. Citología

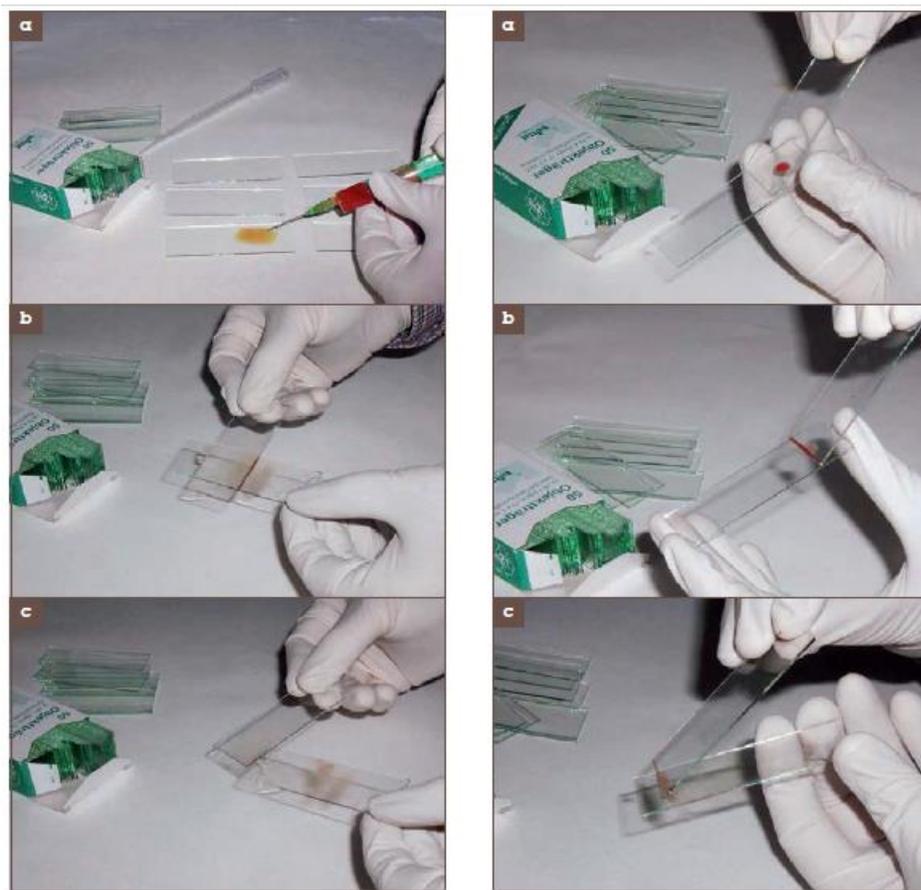
Son otro método de detección de enfermedades neoplásicas. Este método se utiliza mucho para detectar lesiones localizadas en mucosas y que descaman hacia la luz como las vías genitourinarias y respiratorias, así como, para la identificación de células tumorales en los líquidos abdominales, pleural, articular y cefalorraquídeo. A diferencia de la labor del histólogo, el juicio se debe basar en la citología de las células aisladas o de un cúmulo de unas pocas células, sin el apoyo de la estructuración arquitectónica, aunado a la pérdida de orientación de las células respecto a las vecinas y quizá lo más importante sin los datos de invasión.

La obtención de muestras, ya sean líquidos corporales, masas, lesiones internas, etc., la efectuaremos mediante varias técnicas: extensión o frotis de líquidos, impronta, raspado,

mediante hisopo o escobillón y punción aspiración con aguja fina (PAAF). La elección de una u otra técnica dependerá de la localización anatómica de la lesión o del líquido que vayamos a analizar, de las características del tejido y del paciente (teniendo en cuenta su agresividad, manejabilidad, etc.). Siempre es aconsejable realizar varias extensiones dejando alguna de ellas sin teñir por si hubiera que realizar alguna tinción especial.

Figura 4

Extendido de Muestra para citología



Tomado de: Cartagena J. (2011). Oncología veterinaria. España. Servet.

1.9.4. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son herramientas importantes que pueden ayudar a los médicos en áreas relacionadas con el diagnóstico temprano, la estimación del pronóstico del paciente, la predicción de la respuesta al tratamiento y el seguimiento de la enfermedad, estas a su vez deben someterse a extensos estudios de validación y evaluación de calidad en varios niveles antes de su introducción en el entorno clínico. El proceso debe ser sistemático y deben cumplirse criterios de evaluación estrictos con respecto a la calidad de la evidencia publicada y la utilidad clínica antes de que un marcador pueda transferirse a la práctica clínica Schrohl et al. (2003).

1.10. Tratamientos

Tabla 7

Opciones básicas de tratamiento en oncología veterinaria

Terapia local	Terapia sistémica
Cirugía	Inmunoterapia
Radioterapia	Quimioterapia
Otros (terapia fotodinámica, hipertermia, etc)	

Nota. Cartagena J. (2011) Oncología veterinaria, España, Grupo Asís Biomedica S.L.

1.10.1. Inmunoterapia en Oncología Veterinaria

La inmunoterapia se define como una forma de terapia biológica que utiliza sustancias para activar o inhibir el sistema inmunitario (término preferido académicamente) para ayudar al cuerpo a erradicar el cáncer. El sistema inmunitario puede específicamente tener como blanco a las células malignas o al microambiente tumoral, minimizando el daño a los tejidos normales, además, las células del sistema inmunitario pueden alcanzar sitios anatómicos quirúrgicamente inaccesibles. Además, al llegarse a establecer una memoria inmunológica, esta puede dar respuestas clínicas de larga duración Álvarez (2020).

Modalidades de tratamiento tanto pasivas y activas se han utilizado para generar respuestas inmunitarias antitumoral. La inmunoterapia pasiva implica la administración de agentes biológicos, tales como anticuerpos monoclonales o células inmunitarias adaptativas específicas de antígeno. La inmunoterapia activa busca causar una respuesta antitumoral del propio sistema inmunitario del paciente, generalmente por medio de la vacunación. La inmunoterapia activa tiene una memoria inmunitaria. Una respuesta inmunitaria adaptativa antitumoral que sea efectiva, requiere del procesamiento y presentación de antígenos asociados a tumores (TAA) por células presentadoras de antígeno a las células T, seguido por la activación y proliferación de las células T. El principal obstáculo en oponerse a esta respuesta es la tolerancia inmunológica; las células del cáncer pueden presentar muy pocos TAA reconocibles a las células T. Además, el microambiente tumoral evoluciona para crear una barrera altamente inmunosupresora que limita la eficacia de una respuesta inmunitaria contra la neoplasia. Por lo

tanto, una inmunoterapia exitosa debe de tratar de evitar o disminuir la tolerancia inmune para así poder restablecer la inmunidad antitumoral Álvarez (2020).

Tanto la inmunoterapia pasiva como la activa pueden ser específicas o no específicas, por lo que la inmunoterapia incluye varias estrategias para el control del cáncer como lo son la activación inmunitaria no específica utilizando modificadores de respuesta biológica (la administración de bacterias atenuadas como bacillus Calmette-Guerin (BCG), virus oncolíticos, componentes celulares bacterianos y superantígenos), terapia no específica utilizando citocinas (o citoquinas) (interleucinas (IL-2, IL-12, IL-15) e interferones), inmunoterapia específica (vacunas tumorales), anticuerpos monoclonales, y la transferencia adoptiva de células T. Actualmente, en medicina veterinaria se está llevando a cabo investigación en todas estas estrategias en distintos tipos de neoplasias. Dentro de las estrategias de inmunoterapia que actualmente han tenido mayor desarrollo son la administración de anticuerpos monoclonales y la vacunación antitumoral. Álvarez (2020).

1.10.2. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos son proteínas producidas por el sistema inmunitario se unen a su antígeno específico en la superficie celular. En la fisiología normal, son utilizados para combatir patógenos y cada anticuerpo es específico para una o unas pocas proteínas. Los anticuerpos monoclonales (mAb, por sus siglas en inglés), son anticuerpos idénticos porque son producidos por un solo tipo de célula del sistema inmunitario, es decir, todos los clones proceden de una sola célula madre.

Es posible producir anticuerpos monoclonales que se unan específicamente con cualquier

molécula con carácter antigénico. Los anticuerpos monoclonales que se unen con los antígenos del cáncer son los que se usan en las inmunoterapias de anticuerpos. Estos usualmente reconocen receptores celulares de membrana como por ejemplo el CD20, un receptor de membrana de los linfocitos B. Tres clases principales de mAbs están actualmente en uso: (1) mAbs que se unen directamente a las células malignas y una vez unidos al antígeno de la célula, los anticuerpos pueden inducir una respuesta inmunitaria conocida como citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC ,por sus siglas en inglés), pueden activar el sistema de complemento (citotoxicidad dependiente del complemento; CDC) o activar la fagocitosis de la célula neoplásica, todo esto llevando finalmente a la muerte celular; (2) mAbs que actúan para evitar que un receptor interactúa con su ligando, bloqueando así las vías de señalización que permiten el desarrollo y crecimiento de las células neoplásicas y (3) mAbs, denominados inhibidores de punto de control inmune, que actúan para modular directamente la actividad de las células inmunitarias adaptativas antitumor, previniendo la atenuación de la respuesta de las células T, permitiendo la activación de las células T para matar a las células neoplásicas. Además de sus efectos primarios, mAbs median una respuesta inmunitaria antitumoral a través de la interacción de la porción Fc del anticuerpo con el correspondiente receptor en las células efectoras inmunes. Esta interacción desencadena la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC), fagocitosis y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), pudiendo conducir a la presentación del antígeno y la generación de una respuesta inmune adaptativa. En la actualidad, el desarrollo de anticuerpos monoclonales en medicina veterinaria está bajo investigación Álvarez (2020)

1.10.3. Vacunación terapéutica antitumoral

Las vacunas terapéuticas antitumorales incluyen una variedad de enfoques para inducir la activación inmune, incluyendo la inyección de células enteras o lisados de células neoplásicas, antígenos peptídicos, ADN plasmídico, utilizando vectores virales o células dendríticas activadas con antígenos asociados al tumor (TAAs). La inmunización anti tumoral se basa en la presencia de TAAs que se puede ser presentado eficazmente y ser reconocido por las células T citotóxicas y células B productoras de anticuerpos. El éxito de una vacuna contra el cáncer se basa en su capacidad para superar la tolerancia de las células T hacia estos antígenos con el fin de inducir una respuesta inmunitaria eficaz y durable Álvarez (2020)

La primera vacuna terapéutica antitumoral en ser aprobada para cualquier especie fue la vacuna de ADN xenogénico, Oncept (Merial) para uso en el melanoma oral en perros. La inserción de ADN plásmido codifica y causa la producción de tirosinasa humana después de ser aplicada. La tirosinasa es una glicoproteína intracelular que es esencial para la síntesis de melanina y su expresión es detectada en aproximadamente el 80% de los casos de melanoma canino. La proteína tirosinasa humana es 85% homóloga a la tirosinasa canina; por lo que teóricamente, esta diferencia es suficiente para romper la tolerancia inmunitaria, pero sin dejar de ser suficientemente similar para establecer una respuesta inmunitaria contra el melanoma canino. La aprobación condicional tuvo como base en un estudio con 9 perros con la etapa II a IV melanoma maligno oral donde se demostró su seguridad, pero también se observó un aumento de dos a cuatro veces en los anticuerpos-tirosinasa específica en tres de los nueve perros, y esta

respuesta de anticuerpos se asoció con el control del tumor prolongado. La aprobación completa fue obtenida a partir de un estudio posterior en el que la vacuna fue administrada a 58 perros con la etapa II-III de melanoma oral, pero que habían obtenido un control local adecuado de la enfermedad después de la cirugía y/o radioterapia. Los datos fueron comparados con controles históricos (lo cual tiene una baja o nula validez estadística) a partir de dos estudios clínicos anteriores en los que los perros habían sido tratados únicamente con cirugía y/o radioterapia. No se alcanzó el tiempo medio de supervivencia de los perros vacunados por el final del estudio; sin embargo, el percentil 25 de los perros vacunados fue de 464 días, en comparación con 156 días para el control histórico, lo que llevó a los autores a la conclusión de que el tiempo de supervivencia fue significativamente mejor para los perros que recibieron la vacuna Oncept. Sin embargo, la eficacia de Oncept es muy controversial. En un estudio retrospectivo donde se examinó la eficacia del tratamiento adyuvante con Oncept en perros con melanoma oral en etapa I a III después del control local adecuado de la enfermedad no se encontró diferencia en la mediana del tiempo de progresión, en la mediana del tiempo de supervivencia, ni en el intervalo libre de enfermedad entre los 22 perros que recibieron la vacuna Oncept y los 23 perros de control, lo que llevó a la conclusión de que la vacuna Oncept no proporciona un beneficio terapéutico. Otros estudios retrospectivos tampoco han encontrado un beneficio terapéutico de la vacuna de melanoma. Debido a los datos contradictorios, es necesario realizar un ensayo clínico prospectivo, de manera ciega, con placebo como control, aleatorio y con suficiente poder estadístico, para obtener conclusiones adecuadas sobre la eficacia de la vacuna para melanoma canino Oncept Álvarez (2020)

Otra vacuna antitumoral que ha sido evaluada en ensayos clínicos en perros que codifica una forma catalíticamente inactiva de la transcriptasa inversa de la telomerasa canina (dTERT). TERT es la proteína catalítica del componente de la telomerasa, una enzima que es sobre expresada en la mayoría de los tipos de tumores para conferir la inmortalidad a las células del cáncer. Como esta proteína se expresa en niveles muy bajos en células normales, es un blanco adecuado para la inmunoterapia. El primer estudio clínico de fase I para establecer la seguridad de esta terapia, demostró un aumento de la supervivencia de los perros tratados con la vacuna en comparación a controles históricos (98 semanas frente a 37 semanas, respectivamente). En un ensayo clínico posterior, prospectivo, la vacunación no demostró aumentar el tiempo de la mediana del tiempo de progresión, sin embargo, si mejoró significativamente la supervivencia en comparación con los perros tratados solamente con quimioterapia sola (76 semanas frente a 29 semanas, respectivamente) Álvarez (2020).

Recientemente una vacuna antitumoral para el tratamiento de perros con linfoma de células B también se encuentra disponible (vacuna para linfoma de Merial). Esta vacuna tiene como blanco al receptor de membrana CD20 de los linfocitos B. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios que comprueben su eficacia. Este producto fue aprobado en un ensayo clínico de fase I en 9 perros donde se demostró ser segura ya que no se observaron efectos adversos clínicamente significativos. Aparentemente, ensayos clínicos para demostrar su eficacia están siendo realizados. Otras vacunas antitumorales han sido investigadas para su uso en perros, gatos y caballos con cáncer. La mayoría de estos ensayos clínicos de fase I no han demostrado efectos

adversos significativos y en algunos casos se ha observado una expectativa razonable de eficacia, por lo que ensayos clínicos para demostrar su eficacia están o estarán realizándose Álvarez F (2020).

1.10.4. Inmunoterapia no específica

Otro producto inmunoterapéutico actualmente disponible en oncología veterinaria es Oncept IL-2 (Merial), indicado en combinación con cirugía y radioterapia en gatos con fibrosarcomas asociados al sitio de inyección, con tumores de 2 a 5 cm de diámetro y que no tengan evidencia de metástasis a nódulos linfáticos o pulmonar, para reducir el riesgo de reincidencia y para aumentar el tiempo libre de enfermedad (recurrencia local o desarrollo de metástasis). La cepa vacunal vCP1338 es un virus canarypox recombinante que expresa interleucina-2 felina (IL-2). El virus expresa el gen IL-2 en el lugar de inoculación, pero éste no se replica en el gato. Oncept IL-2 es inyectado en el lecho tumoral, disponiendo una dosis baja de interleucina-2 felina in situ, estimulando la inmunidad antitumoral sin causar una toxicidad, que es asociada al tratamiento sistémico con IL-2. Aunque se desconocen los mecanismos específicos por los que la estimulación inmunitaria induce actividad antitumoral, en un estudio clínico (D. Jas, et al.), 71 gatos con fibrosarcoma sin evidencia de metástasis, con excisión quirúrgica completa o incompleta y además tratados con braquiterapia adyuvante (iridio radioactivo), fueron incluidos de manera aleatoria, en tres grupos: grupo control (23 gatos), Oncept IL-2 en dosis baja (25 gatos) y Oncept IL-2 en dosis alta (23 gatos). A pesar de que no se encontró una diferencia estadística significativa en la tasa de recurrencia local o desarrollo de metástasis a un año y a dos

años después del tratamiento, entre los gatos tratados y no tratados con Oncept IL-2, los gatos tratados con Oncept IL-2 presentaron un periodo libre de enfermedad a un año de >365 días en comparación de 287 días del grupo control (P=0.048) y a dos años de > 730 días en gatos tratados en comparación de 287 días del grupo control (P=0.046). Lo que sugiere que el tratamiento con Oncept IL-2 reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente un 56% después de 1 año y un 65% después de 2 años. Sin embargo, otros estudios con mayor poder estadístico y tratados con modalidad estandarizada de tratamiento necesitan ser realizados para confirmar y sostener las conclusiones de este estudio Álvarez (2020)

1.10.5. Protocolos quimioterapéuticos continuados

1.10.5.1. Inducción

COAP:

1. Ciclofosfamida: 50 mg/m² cada 48 horas o los primeros 4 días de cada semana.
2. Vincristina: 0,5 mg/m² IV cada 7 días.
3. Arabinósido de citosina: 100 mg/m² IV al día durante los primeros 4 días (en gatos vía SC durante 2 días).
4. Prednisolona: 40 mg/m² PO al día durante 7 días; luego 20 mg/m² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida).

COP (dosis baja):

1. Ciclofosfamida: 50 mg/m² PO cada 48 horas o los primeros 4 días de cada semana.
2. Vincristina: 0,5 mg/m² IV cada 7 días.
3. Prednisolona: 40 mg/m² PO al día durante 7 días; luego 20 mg/m² PO cada 48 horas (con ciclofosfamida).

1.10.5.2. Mantenimiento.

COP

Después de 8 semanas de inducción con COAP/COP, continuar con COP en semanas alternas durante 4 meses; luego 1 semana cada 3 durante 6 meses y posteriormente reducir a 1 semana cada 4 después de 1 año.

MOP

Como en el COP, pero para disminuir el riesgo de cistitis hemorrágica reemplazar ciclofosfamida por melfalán (2-5 mg/m² PO) después de 6 meses.

LMP/LP

Después de 8 a 10 semanas de inducción con COAP/COP, cambiar diferentes fármacos para mantenimiento; por ejemplo, clorambucilo y prednisona con o sin metotrexato:

1. Clorambucilo: 20 mg/m² PO cada 14 días.
2. Metotrexato: 2,5 mg/m² PO 2 a 3 veces por semana.

3. Prednisolona: 20 mg/m² PO cada 48 horas.

1.10.5.3. fármacos más utilizados en oncología veterinaria.

Tabla 8

Fármacos más utilizados en oncología veterinaria

FÁRMACOS MÁS UTILIZADOS EN ONCOLOGIA VETERINARIA				
Fármaco	Vía	Dosificación	Efectos adversos	Uso habitual
Actinomicina-D	IV	0,75-0,8 mg/m ² cada 3 semanas	Mielosupresión Malestar gastrointestinal Daño perivascular por extravasación	Linfoma
L-asparaginasa	IM SC	P:400 U/kg IM o 10.000 U/m ² semanal. G: 400 U/kg SC semanal	Reacciones alérgicas	Linfoma
Bleomicina	IV SC	10U/m ² durante 3 días y después semanal hasta una dosis máxima acumulativa de 200 U/m ² .	Reacción en el punto de inyección. Toxicidad pulmonar	Carcinoma Sarcoma
Carboplatino	IV	P: 300 mg/m ² cada 21 días. G: 200 mg/m ² cada 28 días	Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia Vómitos	Carcinoma CCT Melanoma OSA Sarcoma

Ciclofosfamida	PO	P y G	Cistitis hemorrágica	Linfoma
	IV	250mg/m ² cada 21 días. 50 mg/m ² cada 24 horas, 4 días	Vómitos Diarreas Leucopenia Neutropenia Supresión medular pérdida de pelo	Carcinoma Sarcoma
Cisplatino	IV	P: 60 mg/m ² cada 21 días. Diuresis forzada previa administrar: SSf 25 ml/kg/h, 3 horas antes (administración durante 30 minutos). Diuresis post administración 25 ml/kg/h durante 1 hora	No administrar en gatos Vómitos Leucopenia nefrotoxicidad	OSA CCT Sarcoma Carcinoma
Citarabina	IV	P: 150 mg/m ² /24h durante 5 días (en protocolo de mielosupresión utilizar junto con estimulantes de colonia).	Neutropenia Trombocitopenia	Leucemia aguda Rescate de linfoma Linfoma SNC
Clorambucilo	PO	P: 2-6 mg/m ² /24h inicialmente y luego cada 48 horas G: 0,1-0,2 mg/Kg/24h inicialmente y luego cada 48 horas	Neutropenia Mielosupresión	Linfoma Leucemia linfocítica crónica Mastocitoma Mieloma IgM.
Doxorrubicina	IV	P: 30 mg/m ² cada 21 días	Anorexia	Linfoma

		G: 25 mg/m ² cada 21 días (diluido en un volumen de 10 ml/kg de SSF y administrado lentamente durante 30 minutos). Administrada con dexametasona y/o antiemético.	Vómitos Diarrea Supresión medular Pérdida de pelo Cardiotoxicidad	Carcinoma Sarcoma
Firocoxib	PO	P: 5 mg/kg.	Gastrointestinales	CCT Carcinoma prostático CCE oral Pólipos rectales Terapia metronómica.
5- fluorouracilo	IM IV	P: 150 mg/m ²	Leucopenia Trombocitopenia No administrar en gatos trastornos en SNC No en epilépticos	Variados
Gemcitabina	IV	P: 300 mg/m ² cada 21 días	Mielosupresor Necrosis intestinal	CCT Carcinoma mamario
Hidroxiurea	PO	P: 50 mg/kg/24h durante 3 días por semana. G: 25 mg/kg/24h durante 3 días por semana.	Leucopenia Anemia Trombocitopenia	Policitemia vera Tumores del SNC
Lomustina	PO	P: 40-60 mg/m ² durante 3	Mielosupresor	Linfoma

		semanas G: 30-60 mg/m ² durante 3 semanas	Hepatotoxicosis Vómito	Mastocitoma Tumores cerebrales
Mastinib	PO	P: 12,5 Mg/kg/dia	Mielosupresor Vomitos Diarrea Hepatotoxicidad Proteinuria	Mastocitoma II, III
Meloxicam	PO IM	P: 0,1 mg/Kg G: 0,5 mg/Kg	Gastrointestinales	CCT Carcinoma prostático CCE oral Pólipos rectales Terapia metronómica
Mitoxantrona	IV	P: 2,5-5 mg/m ² cada 21 días G: 2,5-6,5 mg/m ² cada 21 días (en infusión lenta)	Leucopenia Trombocitopenia vómitos diarreas	CCT Linfoma CCE
Paclitaxel	IV	P: 132 mg/m ² cada 3 semanas. Debe premedicar para minimizar la hipersensibilidad	hipersensibilidad	Mastocitoma Tumores de mama
Toceranib	PO	3,25 mg/Kg	Mielosupresión vómitos diarreas hepatotoxicidad	Mastocitoma Carcinoma Sarcoma

Vinblastina	IV	P y G: 2mg/m ²	Leucopenia vómitos diarrea Necrosis perivascular por extravasación	Mastocitoma
Vincristina	IV	P y G: 0,5-0,7 mg/m ²	Leucopenia vómitos diarrea Estreñimiento Necrosis perivascular por extravasación	Linfoma Mastocitoma TVT Trombocitopenia inmunomediada

Nota. Cartagena J. (2011) Oncología veterinaria, España, Grupo Asís Biomedica S.L, (p.188 - 191).

1.10.5.4. Radioterapia

Los protocolos de radioterapia son de uso poco frecuente para el tratamiento del cáncer en animales, es de gran utilidad para controlar neoplasias a nivel local si el tumor no es operable, La radiación en altas dosis destruye las células o evita que crezcan y se dividan, también ayuda a reducir las tasas de recurrencia para los de tipo infiltrativo Francisco R (2018).

Figura 5



Tomado de: Cartagena J. (2011). Oncología veterinaria. España. Servet.

1.10.5.5. Técnicas quirúrgicas oncológicas

La cirugía se puede clasificar según sus objetivos en:

Cirugía profiláctica: Prevenir el desarrollo de procesos neoplásicos

Cirugía diagnóstica de un proceso neoplásico con relación a:

Biopsias: Identificación CitoHistológica.

Cirugía exploratoria: Determinar extensión tumoral para estadificación clínica

1. Cirugía curativa: Mejorar al individuo en forma definitiva.
2. Cirugía citorreductora: Contribuir a mejorarlo como parte de un protocolo asociado a otras modalidades terapéuticas:

3. Cirugía paliativa: Limitar efectos deteriorantes del cáncer como el dolor o la alteración funcional para permitir una adecuada calidad de vida.

Cirugía preventiva o profiláctica. Es aquella que se realiza para reducir: La incidencia de un tipo tumoral particular La recurrencia de un tumor postterapia Flórez (2010).

CAPITULO 2

2. MARCADORES TUMORALES

Un Marcador Tumoral se define como toda sustancia producida por las células tumorales o por el propio organismo por consecuencia del tumor, Estos pueden ser detectados en el suero o en otros líquidos biológicos que reflejan el crecimiento o actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno Romero (2016). Los MT se comportan, por tanto, como indicadores o señales a distancia de la presencia de una neoplasia. Lastimosamente, estos marcadores no son específicos de las neoplasias, ya que se pueden encontrar en gran número de situaciones fisiológicas o patológicas no tumorales tabla 11. Por ello, el principal dato a tener en cuenta va a ser el cambio cuantitativo de los Marcadores Tumorales (MT). La señal de alarma aparece cuando existen incrementos anormales en la concentración de los mismos Suarez (2010).

Las sustancias encontradas son, en su mayoría, glucoproteínas o glucolípidos, que cuando tienen un elevado peso molecular se denominan (mucinas).

Tabla 9

Propiedades bioquímicas y aplicaciones clínicas de los principales marcadores tumorales séricos utilizados en diferentes tipos de neoplasias.

MK	Valor normal	Tumor /es primario	Otras neoplasias	Patología benigna	Baja probabilidad de benignidad	Sensibilidad	utilidad cribado/ diagnóstico		Utilidad en seguimiento tras tratamiento	Utilidad monitoro, tratamiento
							C	D		
CE A	< 2,5 ng/ml (no fumador) < 5 ng/ml (fumador)	Cáncer de colón	Mama, pulmón, estómago, páncreas, cabeza y cuello, hígado, linfoma, melanoma, medular de tiroides	Tabaco, úlcera péptica, EEL, pancreatitis, hipotiroidismo, cirrosis, obstrucción biliar	> 10 ng/ml	Elevado < 25 % de cáncer de colon en estadios tempranos y en el 75 % en estadios avanzados	No	No	Sí. Cada 3-6 meses en pacientes con estadio II o III durante los 5 años posteriores al diagnóstico de la enfermedad	Si
CA 19.9	< 37 U/ml	Cáncer de páncreas, cáncer de tracto biliar	Colon, esófago, hígado	Pancreatitis, patología biliar, cirrosis	>1000 U/ml	Elevado 80-90 % cáncer de páncreas, 60-70 % cáncer biliar	No	Masa pancreática	No	Si
AFP	< 5,4 ng/ml	Carcinoma	Estómago, biliar,	Cirrosis, hepatitis	>500 ng/ml	Elevado 80 % carcinomas	No	masa hepática,	Sí. Cada 1-2 meses	Si

		hepatocelular, tumores de células germinales no seminomatosos	páncreas	vírica, embarazo		hepatocelulares y 85 % tumores de células germinales no seminomatosos		tumores de origen desconocido	durante 1 año, y luego con menos frecuencia	
CA 15.3	<35 U/ml	Cáncer de mama	Ovario, pulmón, próstata	Hepatopatías, insuficiencia renal, embarazo	>100 ng/ml	Elevado en 20-50 % de cáncer de mama	No	Tumoración de mama	Sí (junto con el CEA)	Si
PSA	< 4 ng/ml para screening (indetectable tras prostatectomía radical)	Cáncer de próstata	Ninguna	Prostatitis, hipertrofia benigna de próstata, trauma prostático, tras eyaculación	>10 ng/ml	Elevado en más del 75 % de cáncer de próstata	-	Adenocarcinoma de origen desconocido, masa prostática	Sí. Cada 6 meses durante 5 años, y luego anualmente	Si
SCC	<2,75 ng/ml	Tumores epidermoides,	Ano, laringe, piel, urogenital,	Insuficiencia renal, psoriasis,	> 5 ng/ml	En cáncer de cérvix, la sensibilidad se relaciona	No	Masa pulmonar, lesión en	Si	Si

		principalmente de pulmón y cérvix		pénfigo, eccemas y tuberculosis		con el estadio, oscilando entre el 16-31 % en el estadio I y/o del 90 % en el estadio IV		cérvix sospechosa de malignidad		
NS E	< 14 mcg/l	Tumores neuroendocrinos como el microcítico de pulmón	Otros tumores neuroendocrinos como el neuroblastoma y los tumores carcinoides	Traumatismos craneales, sepsis	> 35 mcg/l	Sensibilidad de 65-85 %	No	Masa pulmonar	No. Debido a su baja supervivencia	Sí. Principal aplicación

Nota. Marcadores tumorales, (p.38), H. Lazcano, 2016, Revista Clínica de Medicina de Familia, Los MT pueden agruparse según dos criterios: uno basado en el origen y otro basado en su utilidad clínica, expresada en términos de sensibilidad y especificidad.

Con base en su origen, clásicamente se han clasificado en dos grupos: los producidos por las células tumorales, que se denominan “derivados del tumor”; y los inducidos por la presencia del mismo y producidos por el huésped, que se llaman “asociados al tumor” Martínez (2007). Entre los primeros estarían la mayoría de los MT más conocidos: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfafetoproteína (AFP), antígeno prostático específico (PSA), la subunidad beta de la hormona

gonadotropina coriónica humana (beta- HCG), etc. Entre los segundos se incluyen proteínas de fase aguda (PCR, ferritina) y moduladores del sistema inmune (citocinas o interleucinas). Esta clasificación tiene, sin embargo, escaso interés en la práctica clínica.

El correcto uso de los MT y su aplicación clínica requiere el conocimiento preciso de los conceptos de sensibilidad y especificidad en términos epidemiológicos Suárez (2007), Así, se define sensibilidad como el porcentaje de pacientes portadores de un determinado tumor, con valores patológicos, superiores a la normalidad, de un determinado marcador (su opuesto serían los falsos negativos). Se considera especificidad el porcentaje de pacientes sin un tumor maligno, con valores normales de un determinado marcador (su opuesto serían los falsos positivos). De este modo, basándose en su utilidad clínica, el MT ideal sería aquél que sólo pudiera detectarse en pacientes con cáncer (especificidad 100 %) y que además esta detección pudiera llevarse a cabo en los estadios más precoces de la enfermedad (sensibilidad 100 %). Es obvio que este MT ideal no existe por el momento.

De acuerdo con estos criterios de sensibilidad y especificidad, los MT podrían clasificarse en tres grandes grupos:

1. MT de muy elevada especificidad y sensibilidad.
2. MT de especificidad y sensibilidad variable.
3. MT de baja especificidad.

En el *primer grupo* se incluyen los MT que, si bien pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de éstas o, ante incrementos importantes, indican casi siempre la presencia de un tumor maligno. Los máximos exponentes de este grupo son la beta-HCG y la calcitonina Nerín (2016).

En el *segundo grupo* se incluyen los MT con sensibilidad y especificidad bajas en los estadios iniciales, con valores séricos indistinguibles en la mayoría de los casos de los hallados en sujetos sanos o en pacientes con algunas enfermedades benignas. Por el contrario, en los estadios avanzados, las concentraciones séricas de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno. En este grupo se incluyen la mayoría de los MT utilizados en la práctica clínica: PSA, AFP, CEA, el antígeno carbohidratado 125 (CA 125), el antígeno carbohidratado 153 (CA 15.3), la enolasa neuronal específica (NSE) y el antígeno carcinoma de células escamosas (SCC), entre otros Nerín et al (2016).

En el *tercer grupo*, esto es, el de los MT de baja especificidad se incluyen los MT con una sensibilidad dependiente del estadio, pero cuya especificidad es baja, incluso en las fases avanzadas de la enfermedad. Se incluyen aquí enzimas como el lactato deshidrogenasa (LDH) o antígenos asociados a citoqueratinas, como la citoqueratina 19 (CYFRA 21).

Hay diversos factores que pueden aumentar o disminuir niveles de estos marcadores como se muestra en la Tabla 12 donde vemos que la mayor parte de marcadores se elevan en más de una condición que no está relacionada con neoplasias.

Tabla 10

Causas comunes de elevación de los niveles de diferentes tipos de marcadores tumorales (en ausencia de neoplasias de diferente origen)

Marcador tumoral	Causas comunes de niveles elevados
Antígeno específico de próstata	Prostatitis / hiperplasia prostática benigna, quiste, anticuerpo heterofílico
Alfafetoproteína	Enfermedad hepatobiliar, neumonía, embarazo, enfermedad autoinmune, anticuerpos heterofílicos
CA-125	Enfermedad hepatobiliar, enfermedad pulmonar, insuficiencia renal, hipotiroidismo, endometriosis, embarazo, enfermedad autoinmune, enfermedad de la piel, enfermedad cardiovascular, heterofílica Anticuerpo
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	Enfermedad hepatobiliar, insuficiencia renal, hipotiroidismo, enfermedad gastrointestinal, pancreatitis, Endometriosis, enfermedad autoinmune, anticuerpo heterofílico
CA-19-9	Enfermedad hepatobiliar, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar, pancreatitis, enfermedad gastrointestinal, endometriosis, anticuerpo heterofílico
CA-15.3	Deficiencia de vitamina B12, insuficiencia renal
Beta-2-microglobulina	Insuficiencia renal, enfermedad autoinmune, lesión cerebral
hCG or beta-hCG	Insuficiencia renal, embarazo, enfermedad autoinmune, anticuerpo heterofílico
CA-72-4	Enfermedad hepatobiliar, insuficiencia renal, pancreatitis,

	trastorno gastrointestinal.
CYFRA-21-1	Enfermedad hepatobiliar, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar
Cromogranina A	Enfermedad cardiovascular, infección viral, prostatitis / hiperplasia prostática benigna, enfermedad gastrointestinal, anticuerpo heterofílico.

Nota. Clinical Chemistry, Immunology and Laboratory Quality Control. Dasgupta, A. (2014).

Tumor Markers. DABCC. vol. 9, núm. 1, febrero, 2016, pp. 31-42.

2.1. Marcadores tumorales en el cáncer de mama.

2.1.1. Antígeno Ki67.

Es una proteína nuclear que se expresa en todas las fases de la célula. ciclo con un pico en la fase M y tiene una vida media de menos de 1 hora Ki67 está ausente en las células que no reciclan. Dervisis, N. et al. (2011) Los estudios con Ki67 y se han realizado PCNA (antígeno nuclear de proliferación celular) como pronosticadores en una variedad de tumores, incluyendo melanomas, tumores de mastocitos, neoplasias mamarias y linfomas. Neoplasias melanocíticas caninas benignas y malignas tienen índices Ki67 significativamente diferentes; los valores aumentados se correlacionan inversamente con el tiempo de supervivencia. D.G. et al. (2011).

En tumores mamarios caninos y felinos, tanto PCNA y Ki67 se correlacionan con el fenotipo tumoral (mayores índices en carcinomas que en tumores benignos); en univariante y análisis multivariado, índices altos de PCNA o Ki67 correlacionados con reducción del tiempo de

supervivencia posoperatoria Dobson, J.M. (2012). La neoplasia canina en la que estos biomarcadores han sido más estudiados es probablemente el tumor de mastocitos (MCT), en el que el PCNA y Ki67 se consideran marcadores de pronóstico independientes Miller, R.A., et al. (2007). Un índice Ki67 aumentado se correlaciona con la tinción de KIT patrón citoplásmico, intervalo libre de enfermedad disminuido y tiempo de supervivencia general en MCT caninos. Monti, P. et al. (2015). El índice Ki67 se correlaciona con la recidiva local y metástasis de MCT subcutáneos caninos y con tipo histológico y un resultado desfavorable en el TCM felino. Best, S.J. et al. (2011) estandarización de Ki67 y PCNA IHC, con cuantificación y ajuste de corte Se necesitan valores para que estas técnicas sean ampliamente aceptadas. Spyrtos, F., et al. (2012). Regiones organizadoras nucleolares argirofílicas, Aunque la mayoría de los artículos publicados se centran en los índices Ki67 o PCNA, La proliferación celular es el resultado tanto del número de células en ciclo (fracción de crecimiento) y la tasa de progresión del ciclo celular (generación hora). Este último se evalúa contando nucleolar argirofílicas organizar regiones (AgNOR) mediante una reacción histoquímica. NOR son subestructuras nucleares involucradas en la transcripción del ARN ribosómico que contienen proteínas argirofílicas (AgNOR). Derenzini, M. (2000).

2.1.2. Cox-2 (inhibidores de la ciclooxigenasa 2) y Ki67 (antígeno nuclear).

Son factores pronósticos bien reconocidos en la mayoría de los estudios sobre carcinomas mamarios caninos. La expresión de Cox-2 y un alto índice de proliferación celular (Ki67) se han

asociado con la progresión de la enfermedad, mal pronóstico y un tiempo de supervivencia más corto en perros con carcinomas mamarios. Queiroga et al., (2010); Santos et al., 2013).

Algunos estudios en medicina veterinaria han encontrado que los perros con carcinoma mamario y alta expresión de Cox-2 tienen un tiempo de supervivencia más corto Queiroga et al., (2010).

Por otro lado, el marcador COX-2 se expresa en muchos tumores caninos, como el cáncer de riñón, vejiga, próstata por lo que su especificidad sería limitada Anna M et al., (2012).

2.1.3. CEA (*Antígeno carcinoembrionario*) y CA15.3 (*antígeno carbohidrato*).

Estos marcadores son posibles detectarlos en suero de perros usando kits diseñados para detectar la forma humana de estos antígenos. Tanto las concentraciones séricas de CA 15.3 como de LDH (lactato deshidrogenasa) tenían correlaciones positivas con la estadificación de la enfermedad.

Estos hallazgos respaldan el uso potencial de CA15.3 como factor pronóstico para el cáncer de mama en perros. Se encontró que este último antígeno es específico para la identificación de neoplasia mamaria y útil para monitorear la enfermedad Marchesi MC (2010) Además,

observamos que el CEA no podía usarse como marcador tumoral porque la concentración sérica no era significativamente diferente entre animales sanos y animales con cáncer. La biología de los tumores mamarios caninos es de interés porque estos tumores se han propuesto como un modelo comparativo para el estudio del cáncer de mama femenino humano. Estos estudios comparativos son factibles debido a las similitudes epidemiológicas y biológicas de los tumores mamarios en ambas especies Cassali (2007).

2.1.4. Citoquinas proinflamatorias *CKβ-8-1*, *EGF*, *FGF-7*, *NAP-2* y *PARC*.

Un estudio realizado sobre Citoquinas proinflamatorias en el 2016 muestra diferencias significativas en los niveles de expresión de varias citocinas proinflamatorias entre tejidos mamarios normales y neoplásicos. Esto sugiere que algunas citoquinas, como *CKβ-8-1*, *EGF*, *FGF-7*, *NAP-2* y *PARC*, podrían ser útiles como marcadores de tumorigénesis, mientras que otras podrían usarse para diagnosticar tumores mamarios específicos. Sin embargo, debido al tamaño de muestra usado, se necesita más investigación para establecer el potencial real de estas citoquinas como herramientas de diagnóstico. Este es el primer estudio que demuestra que una combinación apropiada de citoquinas inflamatorias evaluadas usando una matriz de anticuerpos podría tener potencial como marcador de diagnóstico de tumores de glándula mamaria canina (Andaluz et al. (2016)).

2.1.5. *ATP8B1* (*ATPasa fosfolípido que transporta 8B1*).

Por medio de ensayos de RT-PCR específicos y sensibles para seis marcadores de ARNm de CTC (células tumorales circulantes) en los PBL (leucocitos de sangre periférica) de perros sanos utilizando tecnología de microarrays. A partir de estos, los ensayos de PCR para *ATP8B1* y *CRYAB* pudieron detectar CTC (células tumorales circulantes) de glándula mamaria canina dentro del rango de sensibilidad deseado y, por lo tanto, se consideraron los marcadores más prometedores. Sin embargo, a pesar de su alta expresión en CTC de tumores mamarios caninos, *ATP8B1* puede expresarse en otros tejidos epiteliales caninos y sus tumores. Por lo tanto, se

necesitan más estudios para probar si ATP8B1 se expresa exclusivamente en CTC de tumores mamarios caninos o también en CTC de otros tumores epiteliales caninos. Sendero (2013).

2.1.6. Proteína P53.

En un estudio prospectivo de marcadores tumorales como factores pronósticos se observó la expresión de la proteína p53 en los núcleos de las células cancerosas. Se observó una reacción positiva de la proteína p53 en 70 (52,6%) de todos los tumores. Se encontró expresión de la proteína p53 en 4 adenomas. El grupo más grande de tumores positivos para la proteína p53 fueron cánceres complejos y simples. Los cánceres sólidos pertenecían a un grupo que rara vez presentaba una reacción positiva para p53 nuclear. El análisis del número medio de células con reacción positiva para p53 mostró su mayor expresión en el caso de tumores de grado. El nivel más bajo de expresión de la proteína p53 se encontró en los adenomas Anna M et al., (2012).

Tabla 11

Marcadores tumorales en cáncer de mama y muestra de laboratorio a tomar

Marcador tumoral	cáncer	Muestra habitual
Antígeno Ki67	Cáncer de mama	Tejido
Cox-2 (inhibidores de la ciclooxigenasa 2)	Cáncer de mama	Tejido
CEA (Antígeno carcinoembrionario)	Cáncer de mama	Sangre

CA15.3 (antígeno carbohidrato)	Cáncer de mama	Sangre
Citoquinas proinflamatorias	Cáncer de mama	Tejido
ATP8B1 (ATPasa fosfolípido que transporta 8B1)	Cáncer de mama	Sangre
Proteína P53	Cáncer de mama	Sangre

Nota. En esta tabla se muestran los marcadores antes mencionados y sus respectivas muestras de laboratorio a tomar.

2.2. marcadores tumorales en el cáncer de próstata:

2.2.1. PSA (antígeno prostático específico).

El PSA es una serina proteasa que pertenece a la familia de las calicreínas glandulares, Su función principal es destruir el coágulo del líquido seminal, liberando espermatozoides. En las personas se encuentra en estado normal, hiperplásico y epitelio prostático ductal y acinar neoplásico con una difusa expresión citoplasmática por IHC Netto, G.J. and Epstein, J.I. (2010). En humanos, el PSA cuando se combina con el etiquetado de PSMA (antígeno prostático específico de membrana) marcará más del 95% de los carcinomas de próstata Bhargava, R. and Dabbs, D.J. (2010). Se han estudiado pocos casos en especies domésticas con estos marcadores y los resultados podrían verse sesgados por la dificultad de distinguir carcinomas acinares prostáticos de carcinomas prostáticos con diferenciación urotelial. En el estudio más grande hasta la fecha de próstata cáncer en perros, 10 de 20 carcinomas fueron reactivos para PSA. En

humanos, el PSA es muy específico para el epitelio prostático, además se ha informado reactividad en tumores ductales salivales y cutáneos y melanomas malignos Bhargava, R. and Dabbs, D.J. (2010).

La PCR no detectó PSA de tejido prostático canino y el marcador tumoral PAP demostró no ser buen marcador para diagnosticar trastornos prostáticos, debido a la alta tasa de variación de valores al medir su expresión. La regulación de genes para las proteínas estudiadas no está influenciada por la edad del animal ni por las dimensiones de la próstata.

2.2.2. Esterasa prostática específica canina (CPSE):

Se ha recomendado la CPSE en suero y se ha reconocido como un biomarcador válido y específico para la próstata canina, su contenido es mayor en el suero de los perros afectados por diferentes alteraciones prostáticas como BPH (Hiperplasia benigna de próstata), prostatitis y cáncer de próstata (Beining et al., 2020), En condiciones fisiológicas, el CPSE se secreta en el lumen de los conductos prostáticos, y permanece principalmente en la próstata (Dearakhshandeh et al., 2020); por el contrario, cuando la glándula prostática está alterada, proteínas de origen prostático, como CPSE, se pueden encontrar en la sangre (Gobello et al., 2002).

En la práctica diaria, la evaluación CPSE es útil en tres diferentes propósitos del examen clínico andrológico: primero, como prueba diagnóstica para trastornos prostáticos (Holst et al., 2017; Pinheiro et al., 2017); segundo, como un biomarcador para la detección temprana de la salud de la próstata en perros (Alonge et al., 2018); tercero, para apoyar el seguimiento de Pacientes que

sufren de enfermedades prostáticas y que se someten a tratamientos médicos (Sagols & Navarro, 2014).

Diferentes estudios no encontraron diferencias entre las concentraciones séricas de CPSE en perros que sufre de HPB, próstata bacteriana y carcinoma de próstata, por lo que las concentraciones/actividades séricas de CPSE por sí solas pueden no ser suficiente para llegar a un diagnóstico definitivo de carcinoma prostático, se deben realizar más investigaciones sobre este aspecto antes de que se pueda sacar una conclusión definitiva (Bell et al., 1995).

Para mejorar una detección preventiva de anomalías prostáticas. en perros asintomáticos, el umbral CPSE de 52,3 ng/ml ha sido definido. Estos resultados generalmente se asociaron con signos iniciales de alteraciones prostáticas detectables por ecografía. Por otra parte, la eyaculación influye en los niveles séricos de CPSE, Por lo tanto, para la correcta dosificación y buena interpretación clínica de los resultados, un adecuado reposo sexual de al menos mínimo 24 horas es obligatorio antes de la evaluación del suero CPSE concentración (Alonge et al., 2020).

2.2.3. PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata).

El PSMA es una glicoproteína de membrana expresada en el epitelio prostático. y en menor medida en tejido nervioso, intestino delgado y glándula salival. En humanos, el PSMA se detecta en cáncer de próstatas benignas y malignas. Además el PSA cuando se combina con el etiquetado de PSMA (antígeno prostático específico de membrana) marcará más del 95% de los carcinomas de próstata Bhargava, R et al., (2010). En la actualidad, no se dispone de detección de antígeno prostático específico de membrana (PSMA) como marcador molecular similar al PC humano

para perros, ya que los datos sobre la detección específica de PSMA canino son contradictorios van den Ham R (2008).

Tabla 12

Marcadores tumorales en cáncer de próstata y muestra de laboratorio a tomar

Marcador tumoral	cáncer	Muestra habitual
PSA (antígeno prostático específico).	Cáncer de próstata	Sangre
Esterasa prostática específica canina (CPSE)	Cáncer de próstata	Sangre
PSMA (antígeno de membrana específico de la próstata).	Cáncer de próstata	Técnica en tejido

Nota. En esta tabla se muestran los marcadores antes mencionados y sus respectivas muestras de laboratorio a tomar.

2.3. Marcadores tumorales utilizados en otros tipos de cáncer.

En la tabla 10 veremos los diferentes marcadores primarios y secundarios existentes en el momento y que están siendo evaluados y utilizados.

Tabla 13

Marcadores utilizados para el diagnóstico diferencial de las principales categorías de tumores

Tipo de tumor	Marcadores
Suprarrenal	<p>Primario: Melan - A (corteza), tirosina hidroxilasa (médula).</p> <p>Secundario: inhibina alfa y calretinina (corteza), PGP 9.5, cromograninas y sinaptofisina (médula).</p>
Cáncer de origen desconocido	<p>Primario: CK AE1 / AE3 (carcinomas), vimentina (sarcomas), CD18 (leucocitario), S100 (melanocítico, neural).</p> <p>Secundario: subtipos de citoqueratina (carcinoma), marcadores endocrinos genéricos, productos secretores específicos</p>
Tumores endocrinos (genéricos)	<p>Primarios: Cromogranina A, sinaptofisina, PGP 9.5</p> <p>Secundario: enolasa específica de neuronas (NSE), S100</p>
Epitelial frente a mesenquimal	<p>Primario: citoqueratinas (epitelial) y vimentina (mesenquimal)</p> <p>Secundario: E - cadherina y claudina - 1 (epitelio), p63 (células basales, mioepitelio)</p>
Leucocítico (histiocítico)	<p>Primario: CD45 (panleucocítico), CD18 (marcador panleucocítico con énfasis en histiocítico).</p> <p>Secundario: CD11d (macrófagos esplénicos), E - cadherina (células de Langerhans Y otros leucocitos), lisozima (histiocitos), histiocítico mieloide</p> <p>antígeno (histiocitos, células mieloides), Iba1 (todos los histiocitos [macrófagos y células dendríticas]), CD204 y CD163 (macrófagos). CD90 (algunas células dendríticas y linfocitos T).</p>
Hígado	<p>primario: HepPar - 1 (hepatocitos), citoqueratina 7 (epitelio del conducto biliar),</p> <p>Secundario: Glypican-3, arginasa, AFP (hepatocitos), CEA</p>

(hepatocitos y / o epitelio biliar), CK19 (hepatocitos y / o biliar epitelio).

Pulmón	<p>Primario: TTF - 1, napsina A</p> <p>Secundario: CKs AE1 / AE3, CK5, CK7, vimentina</p>
Linfoide	<p>Primario: CD3 (células T), CD79a, CD20 y Pax5 (células B)</p> <p>Secundario: CD45 y CD18 (ver nota a continuación), MUM1 (células plasmáticas)</p>
Tumores de mastocitos	<p>Primario: KIT (CD117), triptasa</p> <p>Secundario: OCT3 / 4, vimentina</p>
Tumores melanocíticos	<p>Primario: Melan - A, PNL2,</p> <p>Secundario: S100, NSE, RACK1</p>
Diferenciación muscular	<p>Primario: actina de músculo liso (músculo liso), actina sarcomérica (músculo estriado), MyoD1 (rabdomyosarcoma)</p> <p>Secundario: Actina y desmina (todo el músculo), mioglobina (músculo esquelético), miosina músculo liso (músculo liso), p63 (mioepitelio), calponina (músculo liso, miofibroblasto, mioepitelio), CK5 / 6 (mioepitelio)</p>
Tumores neurogénicos	<p>Primario: S100 (neuronas, células gliales, células meningoeliales), GFAP (células gliales, células endimarias), CNPasa y Olig2 (oligodendroglioma, PNST)</p> <p>Secundarios: NeuN, neurofilamento (neuronas), asesino natural, glut1 y receptor del factor de crecimiento nervioso (células perineurales), citoqueratinas (coroides plexo), vimentina (células endimarias, células meningoeliales), sinaptofisina (neuronas, plexo corioideo), CD34 o E - cadherina (células), periaxina y Sox 10 (tumores de la vaina del nervio periférico)</p>

Páncreas (endocrino)	Primario: insulina, glucagón, somatostatina, gastrina Secundario: sinaptofisina, PGP 9.5, cromogranina A
Renal	Primario: Pax8, napsina A Secundario: CD10, CKs AE1 / AE3, vimentin, KIT
Escamoso vs. adenocarcinoma	Primario: CK5 (carcinoma de células escamosas), CK7 (adenocarcinoma) Secundario: p63 (carcinoma de células escamosas), CK18 (adenocarcinoma)
Testículo y ovario	Primario: GATA4, inhibina - α (tumores del estroma del cordón sexual), calretinina (tumores de células germinales) Secundario: Hormona inhibidora de Muller (tumor de células de Sertoli), NSE (tumores del estroma del cordón sexual), KIT, PGP 9.5 (tumores de células germinales)
Tiroides	Primario: tiroglobulina (células foliculares), calcitonina (médula [células C]), Secundario: TTF - 1 (foliculos y médula), Pax8 (foliculos y médula), Napsin A (principalmente médula)
Tumores uroteliales	Primario: Uroplakin III y uroplakin II Secundario: Citoqueratina 7, COX - 2, COX - 1, p63, GATA3, placentario S100
Tumores vasculares (endotelio)	Primario: antígeno relacionado con el factor VIII y CD31 Secundarios: CD34 (todos los vasos), LYVE - 1 y Prox - 1 (vasos linfáticos)

Nota: La reactividad de estos marcadores se ha estudiado principalmente en perros. Otras especies pueden tener reactividades similares o diferentes. CD18 produce reactividad débil en

linfocitos en formalina fija, tejidos incluidos en parafina. b Los biomarcadores primarios son aquellos considerados más específicos y / o sensibles para un tejido / tumor en particular. Los biomarcadores secundarios son aquellos que complementan la información proporcionada por los biomarcadores primarios. En algunos casos, los biomarcadores secundarios proporcionan información más definitiva que los biomarcadores primarios. AFP, alfa feto proteína; CNPasa, 2', 3' - nucleótido cíclico 3' - fosfodiesterasa; Iba1, molécula 1 adaptada de unión a calcio ionizada; PGP 9.5, producto génico de proteína 9.5; TTF - 1, factor de transcripción tiroideo - 1. Adaptado de: Tumors in domestic animals (P. 82), por John Wiley & Sons, Inc, 2017, editado por Donald J. Meuten.

La reactividad de estos marcadores se ha estudiado principalmente en perros. Otras especies pueden tener reactividades similares o diferentes. CD18 produce reactividad débil en linfocitos en formalina fija, tejidos incluidos en parafina.

Los biomarcadores primarios son aquellos considerados más específicos y / o sensibles para un tejido / tumor en particular. Los biomarcadores secundarios son aquellos que complementan la información proporcionada por los biomarcadores primarios. En algunos casos, los biomarcadores secundarios proporcionan información más definitiva que los biomarcadores primarios.

AFP, alfa feto proteína; CNPasa, 2', 3' - nucleótido cíclico 3' - fosfodiesterasa; Iba1, molécula 1 adaptada de unión al calcio ionizado; PGP 9.5, producto génico de proteína 9.5; TTF - 1, factor de transcripción tiroideo - 1.

2.3.1. Hemangiosarcoma marcador endotelina-1 (ET-1)

La endolelina-1 es un péptido bioactivo originalmente aislado de células endoteliales vasculares Yanagisawa et al. (1988) ET-1 se expresa en una variedad de tumores humanos y participa en la tumorigénesis Smollich, W. (2007), Las concentraciones sanguíneas de ET-1 aumentan en pacientes humanos con tumores prostáticos, ováricos, mamarios, intestinales, pulmonares o óseos Ferrari, B et al. (2000), Simpson et al, 2000), lo que sugiere el potencial de la ET-1 sérica como marcador tumoral. Recientemente demostramos que las concentraciones séricas de ET-1 grande, un precursor de ET-1, son más altas en HSA (hemangiosarcoma) canina que en otros tipos de tumores Fukumoto et al. 2014).

El potencial de la ET-1 es grande como marcador tumoral de la HSA canina porque es estable en sangre y tiene una vida media larga Hemsén et al. (1995).

2.3.2. Telomerasa (reactividad nuclear, nucleolar o citoplasmática)

Los telómeros son ADN no codificante (múltiples repeticiones de TTAGGG) -complejos de proteínas, que mantienen la integridad de los cromosomas previniendo fusiones cromosómicas de extremo a extremo y cromosoma de parada termina de ser reconocidos como rupturas de doble hebra o dañando el ADN Nasir, L. (2008). Los telómeros se acortan progresivamente con cada célula división, que eventualmente conduce a la senescencia en las células somáticas. Mckevitt, T., et al. (2001). La inestabilidad genómica se produce cuando los telómeros pierden actividad fisiológica. La telomerasa es una enzima transcriptasa inversa que sintetiza telómeros ADN.

Aumento de la actividad de la telomerasa (TERT) y, por lo tanto, el mantenimiento de los telómeros y la proliferación indefinida, es un sello distintivo de muchos cánceres humanos; una observación similar se ha hecho en una variedad de cánceres animales, incluido el cáncer de cerebro, tumores mamarios, tumores oculares y linfomas Long, S., et al. (2006). Detección IHC de telomerasa se correlaciona con el índice de proliferación, grado tumoral y proliferación índice, Nixon, C., et al. (2006) y el grado del tumor; sin embargo, no hubo correlación entre Índice TERT e índice de proliferación en caninos y felinos meningiomas o neoplasia mamaria canina Papaionnou, N. (2009). Ubicación celular de inmunorreactividad de TERT en lugar de células TERT positivas en general puede correlacionarse mejor con el fenotipo tumoral. Brunetti, B., et al. (2009). La actividad de la telomerasa puede detectarse en > 90% de los cánceres caninos, pero está ausente en la mayoría de los tejidos normales Pang et al. (2010). Interpretación de la actividad de la telomerasa en tejidos animales, incluida sus implicaciones pronósticas, debe hacerse con precaución; la calidad de los biomarcadores que detectan la actividad de la telomerasa varía y la cuantificación de resultados requiere un número relativamente grande de casos para hacer interpretación significativa. Argyle, D. (2010).

2.3.3. Marcadores de malignidad.

Se han utilizado varios biomarcadores para distinguir benignos de neoplasmas malignos. Normalmente, estos marcadores se sobre expresan en neoplasias malignas con expresión focal o nula en casos benignos. (HBME - 1), y se ha informado que la galectina - 3 son sobre expresado en muchos carcinomas de tiroides sin difusa expresión en lesiones benignas. Liu, H. and Lin, F.

(2015), superficie de la célula trofoblástica El antígeno 2 (TROP2) está asociado con el desarrollo de tumores y progresión de varias neoplasias epiteliales. Shvartsur, A. and Bonavida, B. (2014), TROP2 también es sobre expresado en muchos carcinomas con baja o sin detección en tejidos normales Hale, K., et al. (2011).

2.3.4. Ligando de muerte celular programada - 1 (membranoso, reactividad citoplasmática)

La muerte celular programada - 1 (PD - 1) es una molécula que se presenta en células T y otras células inmunes que tienen funciones inmunosupresoras / inmunomoduladoras. PD-1 se regula al alza vinculando a su ligando, PDL - 1.200 Esta activación protege contra enfermedades autoinmunes, pero también puede ser sobre expresado por las células tumorales para escapar de la inmunovigilancia. Strazza, M., et al. (2014). Se ha informado la detección IHC de PDL-1 en neoplasias epiteliales humanas (por ejemplo, endometrio, vejiga, riñón, mama), así como melanomas y sarcomas Wentrup, F. (2015) y esto también ocurre en algunos tumores en animales Actualmente existen fármacos dirigidos PD - 1 o PDL - 1 en desarrollo clínico para evitar la interacción entre PD-1 y PDL-1 y, por lo tanto, realiza inmunovigilancia al tumor. Strazza, M., et al. (2014).

2.3.5. RACK1 (reactividad citoplásmica)

El receptor de la quinasa C activada 1 (RACK1) permite la intercomunicación entre varias vías implicadas en fisiológicos y tumorigénesis funciones celulares Ron, D., and Kiely, P.A. (2011). Esta proteína se expresa de forma ubicua, pero sus niveles dependen del tipo de célula. Se ha

propuesto RACK1 como biomarcador de malignidad en las proliferaciones melanocíticas de perros y caballos; en estas especies, la expresión de RACK1 fue fuerte, homogénea, y difuso en melanomas (proliferaciones malignas), mientras que Los melanocitomas (proliferaciones benignas) tenían un aspecto heterogéneo y reactividad granular Estrada, M., et al. (2012).

2.3.6. Proteína S100 (reactividad nuclear y / o citoplasmática)

La proteína S100, considerada un regulador del flujo de calcio, recibe su nombre por su solubilidad en una solución saturada de sulfato de amonio. En tejidos, esta proteína forma dímeros de subunidades alfa y beta. Aunque originalmente se detectó en el sistema nervioso, tiene una distribución amplia de tejidos y células que incluyen células gliales, neuronas, condrocitos, células de Schwann, melanocitos, fagocíticos y células histiocíticas presentadoras de antígeno, células mioepiteliales, algunas epitelio glandular y músculo. Una vez considerado un buen marcador de tumores neuroendocrinos, su amplia distribución tisular ha limitado su utilidad. Como tal, la importancia clínica de esta proteína varía dependiendo del panel de biomarcadores apropiado en que está incluido. S100 se utiliza principalmente en oncología veterinaria para distinguir schwannomas, neurofibromas y fibrosarcomas. Numerosas células son positivas para S100 en schwannomas, pocas en neurofibromas, y ninguno en fibrosarcomas L.A. and Hornick, J.L. (2014).

2.3.7. Sox-10 (reactividad nuclear)

Sox-10 es expresado en melanomas humanos primarios y metastásicos y parece tener una sensibilidad similar a la de otros marcadores melanocíticos como PNL2 y Melan-A.160,217

También se considera un marcador específico para oligodendrogliomas, aunque hay evidencia que numerosos astrocitomas expresan este marcador Kim, J., et al. (2006). En perros, la proteína Sox-10 se ha detectado en los nervios periféricos Marco-Salazar, P., et al. (2014). Parece que este marcador puede discriminar entre los tejidos de la vaina del nervio periférico (positivo) y tumores de la pared perivascular (negativo) Affolter, V.K. (2014). En nuestra experiencia, este marcador también se expresa en nervios periféricos equinos normales. Algunos intentos de utilizar Sox-10 para discriminar schwannomas equinos de sarcoide han producido resultados contradictorios. La proteína A surfactante (reactividad citoplásmica) La proteína surfactante A (SP - A) pertenece a la familia de proteínas surfactantes que incluye B, C y D Nakano, Y., et al. (2014). El tensioactivo se sintetiza principalmente en pulmón por células alveolares tipo II y células Clara Waters, P., et al. (2006). En humanos, SP-A no se considera un marcador sensible de carcinomas pulmonares, con una sensibilidad más baja que TTF - 1 y sin mejoría en la sensibilidad cuando se usan juntos.²²¹ En gatos, se detectó SP - A en el 50% de los casos carcinomas, dando una sensibilidad más baja que TTF-1 (67%) Kim, D.Y., et al. (2012), Sin embargo, el uso combinado de ambos marcadores aumentó la sensibilidad general al 80% Navarro, J.A. (2008). Un informe de caso de carcinoma pulmonar canino expresado SP - A.²²³ En nuestra experiencia, SP - A se expresa en un tamaño relativamente grande número de carcinomas pulmonares caninos y, a veces, inmunorreactividad no se correlaciona con el de TTF - 1 o Napsin A. Aunque la evaluación de SP - A en tejidos extrapulmonares no se ha hecho en animales, resultados de estudios en los seres humanos son controvertidos, en parte debido a la variedad de anticuerpos utilizado en estos estudios Nielsen, O., et al. (2003). Sin embargo, la

actividad transcripcional de esta proteína ha sido demostrado en múltiples órganos, incluido el intestino, estómago, timo, próstata y tráquea. Tornøe, I. (2003).

2.3.8. Factor de transcripción tiroideo - 1 (reactividad nuclear)

Es una proteína nuclear expresada en la glándula tiroides, diencéfalo y pulmón. Regula la expresión de los genes tiroperoxidasa y TGB en la tiroides y expresión de proteínas tensioactivas y proteína secretora de células Clara en el pulmón Treaba, D. (2010). En la glándula tiroides, la expresión es común en tumores foliculares y medulares, pero infrecuentes en tumores anaplásicos. Shin, S. (2010) TTF-1 también se detecta en adenocarcinomas pulmonares y tumores neuroendocrinos, pero no en los carcinomas de células escamosas del pulmón en perros Hornick, J.L. (2014), la inmunorreactividad de TTF - 1 solo ha sido detectado en tumores de tiroides y pulmón; sin embargo, los tumores humanos del tracto genital y mama (y con menos frecuencia y en parches en otros tumores) pueden expresar esta proteína Miller, R.T. (2011) TTF-1 es positivo en más más del 60% de los carcinomas pulmonares felinos Kim, D.Y., et al. (2012) etiquetado citoplásmico de los tumores hepatocelulares humanos con anticuerpos contra TTF-1 se ha informó. Recientemente, otro factor de transcripción de la tiroides, TTF-2, ha se ha utilizado para caracterizar los tumores tiroideos humanos Treaba, D.O. (2010) TTF-2 en humanos se detecta tanto en el núcleo como en el citoplasma de numerosos tumores de tiroides, pero no en los tumores pulmonares, por lo que es útil para distinguir entre neoplasias pulmonares metastásicas y primarias Nakamura, Y., et al. (2006).

2.3.9. Antígeno hidrato de carbono 19.9 (CA 19.9) Y (CEA)

CEA se descubrió en 1965 como marcador de cáncer colorrectal. Posteriormente se descubrió, sin embargo, que el CEA no era específico para el cáncer de colon o para el cáncer. La familia CEA consta de hasta 36 glicoproteínas de la superficie celular con CEA como una de las principales proteínas Rai (2012).

CEA funciona como una molécula de adhesión y puede ser implicado en la invasión tumoral y la metástasis. El límite superior de CEA es de aproximadamente 3 ng / mL para no fumadores y 5 ng / mL para fumadores con valores exactos dependientes del método. El CEA está elevado en varios cánceres primarios incluyendo colorrectal, mama, páncreas, hígado, pulmón, gástrico, ovárico y uterino también está elevado en la mayoría de pacientes con enfermedad hepática metastásica. CEA puede elevarse en una serie de enfermedades benignas como la cirrosis, enfisema, pólipos rectales, colitis ulcerosa y benignos enfermedad de las mamas. Debido a estas elevaciones, CEA no es útil para la detección. En el cáncer de colon, las concentraciones de CEA se asocian con un aumento de la carga tumoral y se correlacionan con la etapa de la enfermedad. Las concentraciones de pretratamiento son también indicativas de pronóstico con concentraciones elevadas. asociado con el riesgo de recurrencia y desarrollo de enfermedad metastásica. La aplicación más útil para CEA en cáncer colorrectal está en el seguimiento de la clínica curso de la enfermedad y terapia. Medidas CEA se recomiendan al inicio del estudio y a los 2-3 meses durante 3 años después de la cirugía y luego cada 6 meses hasta los 5 años Holubec et al. (2014).

CA 19-9 es un derivado sialilado (Ácido siálico) del Antígeno del grupo sanguíneo Lewisa, CA 19-9 está elevado en todos los cánceres gastrointestinales, así como otros adenocarcinomas. Se eleva en 70% 95% de los pacientes con cáncer de páncreas y es principalmente utilizado para controlar el curso de la enfermedad. También se pueden observar concentraciones elevadas en enfermedades gastrointestinales benignas, incluida la pancreatitis aguda y crónica, colangitis y cirrosis. El anticuerpo monoclonal inicial empleado en el ensayo CA 19-9 se desarrolló a partir de una línea celular de carcinoma de colon humano, y en algún ensayo diseños, el anticuerpo se utiliza tanto para la captura como para la detección, por lo general, se usa un límite de 37 U / mL. CA 19-9 Los inmunoensayos carecen de armonización, lo que subraya la necesidad para monitorizar pacientes con el mismo ensayo Sokoll (2012).

2.3.10. Antígeno hidrato de carbono 125 (CA 125)

Es una glicoproteína de alto peso molecular que se eleva comúnmente en los tumores ováricos epiteliales o del epitelio celómico no mucinosos. Su determinación no está recomendada como método en mujeres asintomáticas, ya que puede estar elevada en otras situaciones o patologías. También suele estar elevado en patologías benignas como la endometriosis, durante la menstruación, en el primer trimestre del embarazo, en el postparto, en hepatopatías, pancreatitis, insuficiencia renal, derrame pericárdico o pleural, sarcoidosis, tuberculosis, colagenosis, ascitis en cirróticos y en procesos quirúrgicos que provocan alteración del peritoneo. Sus niveles normales dependen de la medición del laboratorio, pero por lo general niveles superiores a 35 U/ml se consideran anormales. También puede encontrarse elevado en otras neoplasias, como el

cáncer de mama, endometrio, vejiga, pulmón, páncreas, hígado, melanoma y linfomas. Las variaciones en los valores de este marcador aportan información en cuanto a la respuesta al tratamiento quirúrgico y quimioterápico y en la aparición de recidivas, actuando como un factor pronóstico Sánchez et al. (2016).

El marcador tumoral más sensible para detectar el cáncer de ovario ha demostrado ser HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano), especialmente de Estadío I, la fase asintomática de la enfermedad. La sensibilidad más alta (76%) con una especificidad del 95%, se obtuvo al combinar el test con el CA125. HE4 resulta ser también más sensible que CA125 en la detección precoz del cáncer de endometrio. La obtención de valores normales de CA 125 (0-35 U/ml) pero niveles elevados de HE4, sugiere la presencia de otro cáncer ovárico o de un cáncer de otro tipo, como es por ejemplo el de endometrio. La combinación de HE4 con marcadores como el CA125 contribuye en la distinción entre una congestión pélvica benigna o maligna en mujeres pre o menopáusicas, mediante el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica Drapkin et al (2005).

2.3.11. Antígeno Hidrato de carbono 15.3 (CA 15.3)

CA 15-3 y CA 27.29 detectan epítomos superpuestos en la molécula PEM (Mamografía de Emisión de Positrones). El ensayo CA 15-3 consta de dos anticuerpos: 115D8 y DF3. El anticuerpo detector DF3 se generó contra un extracto enriquecido con membrana de un cáncer de mama humano metastásico al hígado y se une a una secuencia de aminoácidos en la región de repetición en tándem. La unión de anticuerpos es independiente de los carbohidratos. El anticuerpo de captura 115D8 se generó contra membranas de globulina grasa de la leche. El

anticuerpo no se une en la región de repetición en tándem y es dependiente de carbohidratos.

González A, et al., (2015). Las indicaciones de la FDA para el uso de CA 15-3 y CA 27.29 son como ayudas en el tratamiento del cáncer de mama pacientes para la detección precoz de recidivas en estadio II y pacientes en estadio III tratados previamente y clínicamente libres de la enfermedad, y para monitorear los pacientes con cáncer de mama en estadio IV. Estos marcadores pueden estar elevado en enfermedades benignas del hígado y las mamas, así como otros cánceres, incluidos el de páncreas, pulmón, ovario, colorrectal, e hígado, y por lo tanto no son lo suficientemente sensibles para detección temprana Somerfield (2015) Son indicadores de pronóstico y se correlacionan con el estadio de la enfermedad y el volumen del tumor y, como sugeridos por sus aplicaciones aprobadas, son más útiles para detectar enfermedad residual después de la terapia inicial y se correlacionan con la progresión o regresión de la enfermedad. La Clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) Las directrices confirman el papel coadyuvante de CA 15-3 y CA 27 29 así como CEA en el contexto metastásico de seguimiento de la respuesta al tratamiento. Marcadores ascendentes con un el cambio del 20% al 30% puede indicar un fracaso del tratamiento cuando no hay enfermedad mensurable McDermott (2018).

2.3.12. Alfa-fetoproteína (HCC)

El antígeno oncofetal, AFP, es un marcador tumoral de carcinoma hepatocelular (HCC) y de células germinales (no seminoma). AFP es una cadena polipeptídica simple de 70 kDa con 4% de carbohidratos. AFP tiene homología de secuencia con la albúmina y es una de las principales

proteínas de la circulación fetal. La AFP es producida por el hígado fetal y el saco vitelino con un pico de concentración a las 13-14 semanas de gestación. La AFP puede ingresar a la circulación materna, Las concentraciones séricas se utilizan en la detección de neurales. defectos del tubo. Las concentraciones de AFP en lactantes disminuyen a concentraciones encontradas en adultos normales (, 10 ng / mL) por 18 meses después del nacimiento. Además del embarazo, la AFP puede estar elevada en afecciones hepáticas benignas como hepatitis y cirrosis Burtis, E., et al., (2012) A la gran mayoría de las personas diagnosticadas con CHC tienen cirrosis con causas principales que incluyen hepatitis B y C virus, alcohol y enfermedad del hígado graso no alcohólico. El noventa y cinco por ciento de los pacientes con enfermedad hepática benigna tendrá concentraciones de AFP, 200 ng / mL, mientras que concentraciones superiores a 1000 ng / mL sugieren la presencia de cáncer en la paciente no embarazada. El corte de AFP de 20 ng / mL tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 90%. La AFP también es útil en el HCC como indicador pronóstico de supervivencia y para el seguimiento de la terapia y estado clínico Abecassis et al. (2018).

2.3.13. Gonadotropina coriónica humana (HCG)

La HCG es una glicoproteína compuesta por dos subunidades, la alfa y la beta, que se produce en condiciones normales en el sincitiotrofoblasto de la placenta durante el embarazo. La especificidad de la beta-HCG como marcador sérico es muy elevada, aunque existen falsos positivos en ulcus gastroduodenal, consumo de marihuana, cirrosis hepática y enfermedad intestinal inflamatoria, embarazos patológicos (extrauterino, molar). Se consideran valores

normales aquellos inferiores a 5U/ml. La beta-HCG se encuentra elevada en la enfermedad trofoblástica, en el coriocarcinoma (100 % de los casos) y en el resto de los tumores germinales (seminomas puros en un 10-25 % de los casos y en los no seminomatosos en un 80 %) Lazcano, I., et al. (2016).

2.3.14. Enolasa neuronal específica (NSE)

La NSE es una isoenzima glicolítica neuro específica de la enolasa. Se emplea en tumores de origen neuro ectodérmico, tales como los carcinomas de pulmón indiferenciados de células pequeñas, los tumores carcinoides intestinales o los neuroblastomas. Los valores normales están por debajo de 14 ng/ml. Las muestras de sangre hemolizadas pueden dar falsos positivos puesto que los hematíes son ricos en enolasa. Aunque la NSE es un factor pronóstico en este tipo de tumores, su principal aplicación está en valorar la respuesta a quimioterapia en pacientes con carcinoma de pulmón indiferenciado de células pequeñas Pérez, E. (2014).

2.3.15. Antígeno a carcinoma de células escamosas (SCC)

El antígeno SCC pertenece a la familia de inhibidores de la serinproteasas. En adultos los valores normales se sitúan por debajo de 2,5 ng/ml. Puede estar aumentado en enfermedades ginecológicas benignas (cérvix, vagina y vulva), en enfermedades dermatológicas y en casi el 60 % de pacientes con insuficiencia renal. Se puede emplear como marcador en pacientes con neoplasias de estirpe epidermoide, principalmente de pulmón y cervix, y en menor medida de localización urogenital, cutánea o esofágica. Lazcano, I., et al. (2016).

CONCLUSIONES

Muchos de los marcadores tumorales actualmente disponibles no son lo suficientemente específicos ni sensibles para la detección tumoral y son utilizados principalmente para evaluar la progresión de la enfermedad después de la terapia inicial y para el seguimiento del tratamiento posterior. Un enfoque para mejorar la utilidad de los marcadores tumorales para el cribado en una población con baja prevalencia es para combinar marcadores con otras modalidades como por ejemplo combinar antígeno del cáncer 125 (CA 125) y ultrasonido para detectar el cáncer de ovario.

En la revisión de este estudio y en base a resultados expresados en la literatura, se puede concluir que, entre las proteínas estudiadas, la CPSE presentó mayores posibilidades de uso clínico para la evaluación de la próstata canina, y su actividad debería ser mejor investigada frente a diferentes trastornos prostáticos. La PCR no detectó ampliaciones de PSA de tejido prostático canino. La PAP no es un buen marcador para diagnosticar trastornos prostáticos, debido a la alta tasa de variación de valores al medir su expresión. La regulación de genes para las proteínas estudiadas no está influenciada por la edad del animal ni por las dimensiones de la próstata

Estudios hechos con respecto a el marcador PSA en humanos nos muestra que cuando se combina con PSMA (Antígeno de membrana prostático específico) marcará más del 95% de los carcinomas prostáticos, Pero si vemos estos mismos en especies domésticas han sido poco los estudiados y los resultados podrían estar sesgados por la dificultad para distinguir carcinomas acinares prostáticos de carcinomas prostáticos. En perros, 10 de 20 carcinomas fueron reactivos para PSA en comparación en humanos, el PSA es muy específico para el epitelio prostático, pero se ha informado reactividad en tumores ductales salivales y cutáneos. melanomas malignos. El cáncer de próstata canino parece ser más agresivo y de un tipo menos diferenciado que los cánceres de próstata humanos más comunes. Por otro lado, vemos que la PAP (fosfatasa ácida) en el perro depende de las hormonas y muestra una variación considerable con la edad. Estudios, como el de Corazza et. al, 1994 han mostrado resultados prometedores en el uso de PAP como marcador bioquímico de adenocarcinoma canino debido a su importancia clínica en el diagnóstico precoz del tumor local y otro marcador como el CPSE (esterasa específica de próstata canina) es órgano-específica, y su uso como marcador de la función prostática puede ser útil Sin embargo, todavía es necesario definir la función y medición exacta de la CPSE en suero, que parece ser un método de diagnóstico prometedor en enfermedades prostáticas caninas no neoplásicas (Gobello et. al,2002).

Con respecto a CEA (antígeno carcinoembrionario) puede ser útil para determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer de ovario en humanos. En mujeres con cáncer de ovario epitelial, el 80 % tiene niveles de CA125, con elevaciones del 50 % al 60 % en la enfermedad en

estadio I detectada clínicamente, el 90 % en el estadio II y 90% en estadios III y IV Zhang Z et al, 2004 este marcador está recomendado en la detección temprana en combinación con ultrasonido transvaginal en síndromes hereditarios, diagnóstico diferencial en masa pélvica sospechosa, detección de recurrencia, seguimiento de la terapia y pronóstico. El Panel NACB no recomienda CA125 para la detección del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas pero sí recomienda HE4 para complementar medición de CA125 en pacientes con cáncer de ovario, proporcionando una mejor sensibilidad en niveles fijos de especificidad AsianPac J CancerPrev, 2014, en caninos no hay estudios mención de este marcador tumoral.

En cáncer mamario, el CEA no debe usarse sólo, puede ser ocasionalmente informativo cuando CA 15-3 / BR 27.29 no lo es, el CEA es generalmente menos sensible que el CA 15-3/BR 27.29, por otra parte es un marcador de elección para monitorear el CCR (cáncer colorrectal) metastásico durante la terapia sistémica en humanos, se observó que el CEA no podía usarse como marcador tumoral en perros porque la concentración sérica no era significativamente diferente entre animales sanos y animales con cáncer en cambio el marcador CA 15.3 es importante como factor pronóstico para el cáncer de mama en perros ya que se encontró que es específico para la identificación de neoplasia mamaria y útil para monitorear la enfermedad Marchesi MC et al, 2010 Además, La biología de los tumores mamarios caninos es de interés porque estos tumores se han propuesto como un modelo comparativo para el estudio del cáncer de mama femenino humano.

La realización y evaluación de los estudios de pronóstico en oncología veterinaria afirman que la metástasis, la recurrencia, el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia general son importantes para criterios de valoración e investigaciones de pronóstico Dervisis et al. (2011). La importancia de cualquier marcador debe basarse en lo anterior. Ciertamente, las especies animales y el tipo de tumor afectarán las implicaciones pronósticas de un biomarcador dado. Los resultados de la palpación, imágenes, o citología son medios de evaluación insuficientes, Sin embargo, la mayoría de los estudios publicados utilizan estos indicadores imprecisos de comportamiento de las neoplasias y respuesta al tratamiento. En comparación con estudios en personas, el número de animales informado en los estudios el tipo específico de neoplasia suele ser pequeño. El número de animales con datos de seguimiento derivados de la evaluación clínica es más pequeño y el número de animales con datos de seguimiento derivados de las autopsias son prácticamente inexistentes Webster, J. (2011).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

A. Martín Suárez, L. Alonso Díaz, I. Ordiz Álvarez, J. Vázquez y F. Vizoso Piñero, Vol. 32.

Núm. 4. páginas 227-239 (septiembre 2003), ELSEVIER.

Abdelmohsen, K., Tominaga, K., Lee, E.K., Srikantan, S., Kang, M.J., Kim, M.M., Allende T,

García Muñoz JL, Del Casar JM, et al. Niveles séricos preoperatorios del CEA y

pronóstico en el cáncer colorrectal. Rev Esp Med Nuclear 2001;20:358-64.

Allen K, Blascovich J, Mendes WB (2002) Cardiovascular reactivity and the presence of pets,

friends, and spouses: the truth about cats and dogs. Psychosom Med 64:727–739.

Alonge, S., Melandri, M., Leoci, R., Lacalandra, GM y Aiudi, GG (2018b). Esterasa específica

de próstata canina (CPSE) como biomarcador útil en el programa de detección preventiva

de próstata canina: evaluación del valor umbral de CPSE y su correlación con anomalías

prostáticas ultrasonográficas en perros asintomáticos. Reproducción en animales

domésticos, 53, 359–564. <https://doi.org/10.1111/rda.13113>.

Ana Andaluz, Marc Yeste, Joan E. Rodríguez-Gil, Teresa Rigau, Félix García, María Montserrat Rivera del Álamo Pro-inflammatory cytokines: Useful markers for the diagnosis of canine mammary tumours?. The Veterinary Journal Volume 210, April 2016, Pages 92-94

Anna M. Badowska-Kozakiewicz (2012). 12_Estudio prospectivo de marcadores tumorales como factores pronósticos en el Diagnóstico diferencial histopatológico de las neoplasias de glándulas mamarias en caninos hembras, a vista de pájaro de Medicina Veterinaria, Dr. Carlos C. Perez Marin (Ed.), ISBN: 978-953-51-0031-7, InTech.

American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2000 update of American Society of Clinical oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 2000;18:3586-8.

Andersen, S. D., Andreassen, S. N., Nielsen, L. & Kristensen, A. T. (2007) Malign histiocytose og andre dødsårsager i den Danske Berner Sennenhunde popula-tion. Dansk Veterinærtidsskrift 90, 20-25

Arnesen, K., Gamlem, H., Glatte, E., Grondalen, J., Moe, L. & Nordstoga, K. (2001) The Norwegian Canine Cancer Register 1990-1998. Report from the project 'Cancer in the Dog'. European Journal of Companion Animal Practice 11, 159-169.

Azurdia, P. (1998). Estudio retrospectivo y prospectivo de tumores en perros. Tesis Med. Vet. Guatemala, Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 99 p.

Cavenee WK, White RL. The genetic basis of cancer. Sci Am 1995;272(3):72-79.

Beining, FW, Urhausen, C., Wolf, K., Schmicke, M., Rohn, K., Schuler, G. y Günzel- Apel, AR

(2020). Los Rhodesian Ridgebacks tienen un mayor riesgo de desarrollar hiperplasia prostática benigna. *Reproducción en animales domésticos*, 55(3), 283–292.

<https://doi.org/10.1111/rda.13616>.

Barsanti, ja; finco, dr. enfermedades de la próstata del perro. en ettinger, sj, libro de texto de medicina interna veterinaria: enfermedades del perro y el gato, 3 ed., são paulo: manole, 1992, cap.105, p.1941-1963.

Belden S, Flaherty K T. MEK and RAF inhibitors for BRAF-mutated cancers. *Expert Rev Mol Med* (2012): 14, e17.

Bell, FW, Klausner, JS, Hayden, DW, Lund, EM, Liebenstein, B. B., Feeney, DA,... Isaacs, WB

(1995). Evaluación de marcadores séricos y plasmáticos seminales en el diagnóstico de trastornos prostáticos caninos. *Revista de Medicina Interna Veterinaria*, 9, 149–153.

<https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.1995.tb03288.x>.

Bostock, D. E. & Curtis, R. (1984) Comparison of canine oropharyngeal malignancy in various geographical locations. *Veterinary Record* 114, 341-342.

Bronden, L. B., Flagstad, A. & Kristensen, A. T. (2007) Veterinary cancer registries in companion animal cancer: a review. *Veterinary and Comparative Oncology* 5, 133-144

Cramer DW, Muto MG, Reichardt JK, Xu H, Welch WR, Valles B, et al. Characteristics of women with a family history of ovarian cancer. I Galactose consumption and metabolism. *Cancer* 1994;74(4):1309-1317.

Departamento de Clínica. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Agraria de La Habana “Fructuoso Rodríguez”, Cuba *Rev. Salud Anim.* vol.42 no.2 La Habana mayo.-ago. 2020
Epub 01-Ago-2020.

Di santis, gw; amorim, rl; bandarrra, Aspectos clínicos y morfológicos de las alteraciones prostáticas en perros – revisión. *Revista de Educación Continua CRMV-SP*, v. 4, f. 2, pág. 46-52, 2001.

Diehl JA, Cheng M, Roussel MF et al. Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev* 1998;12:3499-3511.

Elledge SJ. Puntos de control del ciclo celular: prevención de una crisis de identidad. *Science* 1996; 274: 1664-1672.

Ekholm SV, Reed SI. Regulation of G(1) cyclin-dependent kinases in the mammalian cell cycle. *Curr Opin Cell Biol* 2000;12:676-684.

Evans T, Rosenthal ET, Youngblom J et al. Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is destroyed at each cleavage division. *Cell* 1983;33:389-396.

Foresti L, Ferro A, Theodoro S, Da Silva C, Schuch I, Guim T. Estudo epidemiológico da casuística oncológica em animais de companhia do hcve-ufpel no período de 2010 e 2011.

21 Congresso de iniciação. 4a Mostra Científica. 2013. Universidade Federal de Pelotas. Portugal.

Glickman, L. T., Raghavan, M., Knapp, D. W., Bonney, P. L. & Dawson, M. H. (2004) Herbicide exposure and the risk of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in Scottish Terriers. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224, 1290-1297.

Gobello, C., Castex, G. y Corrada, Y. (2002). Marcadores séricos y seminales en el diagnóstico de trastornos del tracto genital del perro: una mini-revisión. *Teriogenología*, 57, 1285–1291. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(02\)00628-3](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(02)00628-3).

Higgs BW, Morehouse CA, Streicher K, Brohawn PZ, Pilataxi F, Gupta A, Ranade K: Interferon gamma messenger RNA signature in tumor biopsies predicts outcomes in patients with non-small cell lung carcinoma or urotelial cancer treated with durvalumab. *Clin Canc Res* 2018, 24: 3857–3866.

Holst, BS, Holmroos, E., Frilling, L., Hanås, S., Langborg, LM, Franko, MA y Hansson, K. (2017). La asociación entre la concentración sérica de esterasa específica de próstata canina (CPSE) y el tamaño de la próstata canina. *Teriogenología*, 93, 33– 39. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.01.032>.

Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seúl 143-701, República de Corea, Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Minnesota, St. Paul, MN 55108 y Centro de Cáncer Masónico, Universidad de Minnesota, Minneapolis,

MN 55455, EE. UU. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70. Volume 148, Issue 4, May 2013, Pages 298-306.

Ignacio Hermida Lazcano; Elias Sánchez Tejero; Cristina Nerín Sánchez; et al. (Aprobado 21 enero 2016). <https://www.redalyc.org/jatsRepo/1696/169645639006/index.html?lang=enL>
ynch syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* (2010): 10, 651-665

Iwasawa A, Nieminen P, Lehtinen M, Paavonen J. Human papillomavirus DNA in uterine cervix squamous cell carcinoma and adenocarcinoma detected by polymerase chain reaction. *Cancer* 1996;77(11):2275-2279.

Laird PW. Oncogenic mechanisms mediated by DNA methylation. *Mol Med Today* 1997;3(5):223-229.

L. B. Bronden, DVM, PhD, S. S. Nielsen, DVM, PhD, DipECVPH, DVSc, N. Toft, MSc, PhD, A. T. Kristensen, DVM, PhD, DACVIM-SA, DECVIM-CA and Oncology, Department of Small Animal Clinical Sciences, Faculty of Life Sciences, University of Copenhagen, Dyrølægevej 16, Frederiksberg 1875, Denmark.

Marchesi MC, Manuali E, Pacifico E, et al. Antígeno del cáncer 15/3: posible uso diagnóstico en oncología clínica veterinaria. Estudio preliminar. *Vet Res Commun* 2010, 34: 103–106

Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGFbeta/ Smad signaling system. *EMBO J* 2000;19:1745-1754.

- Matsushita H, Vesely MD, Koboldt DC, Rickert CG, Uppaluri R, Magrini VJ, Arthur CD, White JM, Chen Y-S, Shea LK, et al.: Cancer exome analysis reveals a T-cell dependent mechanism of cancer immunoediting. *Nature* 2012, 482:400–404.
- McClellan P. (2001) www.ndsu.nodak.edu/instruct/mcclellan/plsc431/cellcycle/cellcycl1.htm,
- Millanta F, Citi S, Della Santa D, Porciani M, Poli A (2006) COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Research and Treatment* 98(1):115-20 DOI: 10.1007/s10549-005-9138-z.
- Mitrus I, Bryndza E, Sochanik A, Szala S. Evolving models of tumor origin and progression. *Tumour Biol* (2012): 33, 911-917.
- Morgan DO. Principles of CDK regulation. *Nature* 1995;374:131-134.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, et al.: Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repairdeficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017, 18:1182–1191.
- Pastwa E, Somiari SB, Czyz M, Somiari RI. Proteomics in human cancer research. *Proteomics Clin Appl*. 2007;1(1):4-17
- Pepinski W, Soltyszewski I, Skawronska M, et al. Loss of heterozygosity (LOH)-implications for human genetic identification. *Folia Histochem Cytobiol* (2009):47, 105-110.

- Pino M S, Chung D C. 2010 Application of molecular diagnostics for the detection of Lynch syndrome *Rev Mol Diagn*;10(5):651-65. doi: 10.1586/erm.10.45.
- Planas-Silva MD, Weinberg RA. The restriction point and control of cell proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1997;9:768-772.
- Qian B Z, Pollard J W. (2010) Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* :141, 39-51.
- Radman, Wagner R. Fidelidad de la duplicación del ADN. *Investig Cienc* 1988;145:20-30.
- Reed SI. Control of the G1/S transition. *Cancer Surv* 1997;29:7-23.
- Romero MP. Cáncer y Metástasis, relación con radicales libres. *Oncología* 1993;3(3):79-94.
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, Dawson N, O'Donnell PH, Balmanoukian A, Loriot Y, et al. 2016 Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*, 387:1909–1920.
- Sagols, E., & Navarro, C. (2014). Seguimiento de las concentraciones de CPSE después del tratamiento con Osaterona en perros. Proc “10ª Reunión EVSSAR”, 169.
- Salas A, Gonzalez A, Goepfert R. 2006. Combined hepato-cholangio carcinoma. Case presentation and literature review. Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Gastroenterol México*;71(4):483-486.

- Scott DW, M. W. (2001). Lymphoreticular neoplasia in a dog resembling malignant histiocytosis in man. *Cornell vet*(69), 176-197
- Selimyan, R., Martindale, J.L., Yang, X., Carrier, F., Zhan, M., Becker, K.G., Gorospe, M., 2011. Enhanced translation by Nucleolin via G-rich elements in coding and non-coding regions of target mRNAs. *Nucleic Acids Res.* 39, 8513–8530. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr488>.
- Selvarajah GT, Verheije MH, Kik M, Slob A, Rottier PJ et al. (2012) Expression of epidermal growth factor receptor in canine osteosarcoma: association with clinicopathological parameters and prognosis. *Veterinary Journal*, 193, 412e419.
- Sherr CJ. The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res* 2000;60:3689-3695.
- Torres Vidales, G.; Eslava Mocha, P. R. Tumores mamarios en caninos: Adenocarcinoma complejo de glándula mamaria con metástasis a ganglio linfático regional Orinoquia, vol. 11, núm. 1, 2007, pp. 99-110 Universidad de Los Llanos Meta, Colombia.
- Thullberg M, Bartek J, Lukas J. Ubiquitin/proteasome-mediated degradation of p19INK4d determines its periodic expression during the cell cycle. *Oncogene* 2000;19:2870-2876.
- Torino F, Bonmassar E, Bonmassar L, et al. 2013. Circulating tumor cells in colorectal cancer patients. *Cancer Treat Rev*; 39(7):759-72. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.12.007.
- Lai CL, van den Ham R, van Leenders G, van der Lugt J, Mol JA y Teske E: Caracterización histopatológica e inmunohistoquímica del cáncer de próstata canino. *La Próstata* 68: 477-488, 2008.

Valent P, Bonnet D, De Maria R, et al. Cancer stem cell definitions and terminology: the devil is in the details. *Nat Rev Cancer* (2012): 12, 767-775.

Vesely M D, Kershaw M H, Schreiber R D, Smyth M J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol* (2011): 29, 235-271.

Weissman AM. Themes and variations on ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:169-178.

Weitzel J N, Blazer K R, Macdonald D J, Culver J O, Offit K. Genetics, genomics, and cancer risk assessment: State of the Art and Future Directions in the Era of Personalized Medicine. *CA Cancer J Clin* (2011).

Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. *Nature* 2001;411:1017-1021.