

# Presente y futuro de la oncología de pequeños animales

ELENA M MARTÍNEZ DE MERLO<sup>1</sup>, SARA TRANCÓN AMADOR<sup>1,2</sup> y VIRGINIA SÁNCHEZ SOSA<sup>1,3</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento Medicina y Cirugía Animal; Hospital Clínico Veterinario Complutense; Facultad de Veterinaria (Universidad Complutense de Madrid)

<sup>(2)</sup> Clínica Veterinaria Arakela, Madrid

<sup>(3)</sup> Clínica Veterinaria Alameda, Madrid

## INTRODUCCIÓN

Los animales de compañía han experimentado un incremento significativo de su longevidad, más marcado en los últimos 20-30 años. Numerosos factores han contribuido a ello, entre los que destacan una buena alimentación, buenas medidas profilácticas y grandes avances en los cuidados veterinarios, como consecuencia de los avances tecnológicos y, sobre todo, de una mejor formación y especialización de los profesionales veterinarios. No es raro, actualmente, que las mascotas alcancen edades avanzadas, consideradas claramente geriátricas, manteniendo una excelente calidad de vida y sin alteraciones graves de salud.

Pero, sin lugar a dudas, hay un factor que destaca sobre todos los anteriores, sin el cual no habría sido posible este aumento significativo de la esperanza de vida de los animales de compañía. La principal razón por la cual las mascotas viven más es que son "importantes" para sus cuidadores/tutores. No es solo que se les proporcione cuidados adecuados, atendiendo a las necesidades de las cinco libertades garantizadas por el concepto de bienestar animal (libre de hambre, sed y desnutrición; libre de temor y angustia; libre de molestias físicas y térmicas; libre de dolor, lesión o enfermedad; libre

de manifestar un comportamiento natural), sino que son considerados verdaderos miembros de familia, con todos los derechos que ello conlleva. Y no es solo porque jurídicamente lo sean, es que desde hace décadas no solo se convive con las mascotas, sino que son una parte esencial de la propia familia. Incluso, en ocasiones, son "la única familia". Actualmente, el vínculo persona-animal de compañía puede ser tan intenso que se establece una dependencia bilateral: de esta forma, no solo las mascotas dependen de los humanos, sino que los humanos dependen de sus mascotas para mantener su calidad de vida. En este contexto, el mantenimiento de este vínculo el máximo tiempo posible es la clave que justifica el aumento significativo de la esperanza de vida de las mascotas, ya que sus cuidadores demandarán que, desde la profesión veterinaria, se proporcionen todos los medios posibles para cumplir estas expectativas.

Este aumento de la longevidad implica cambios morfológicos y funcionales que provocan un aumento de la incidencia de enfermedades asociadas a la edad; además de cambios cognitivos y de comportamiento, se producen deterioros crónicos de los principales órganos (riñón, hígado, corazón, pulmones) y un incremento de las

condiciones patológicas asociadas a la edad, entre las que destaca, sin lugar a dudas, la aparición de neoplasias malignas, es decir, lo que conocemos, de forma genérica, como cáncer.

En un estudio reciente realizado en el Instituto de Ciencias Biomédicas Abel Salazar, de la Universidad de Oporto (Portugal), la doctora Patrícia Dias-Pereira ha investigado las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la edad en pacientes caninos y concluye que la principal causa de muerte en perros de edades avanzadas es la neoplasia. En prácticamente la mitad de los casos (46,3%), el cáncer fue la razón de la muerte, porcentaje muy alejado del resto de causas (por ejemplo, un fallo cardiovascular, que acontece en un 17% de los casos) y que es más evidente en perros de tamaño grande. Este porcentaje de mortalidad asociada al cáncer es similar al descrito previamente por otros autores en Reino Unido, Suecia o Estados Unidos, y es probable que se pueda extrapolar al resto de países desarrollados.

En gatos, la Asociación Americana de Medicina Veterinaria estima que el cáncer es la causa de muerte en el 32% de los casos.

La razón de que la incidencia de neoplasias aumente con la edad y sea, por tanto, una en-

fermedad geriátrica es, probablemente, multifactorial; entre estos factores, comunes a los humanos y los animales de compañía, hay que tener en cuenta:

- La duración de la carcinogénesis: es más probable que el cáncer se manifieste en individuos mayores porque las etapas de la carcinogénesis necesitan un tiempo determinado para completarse; además, la mayor prevalencia del cáncer en individuos mayores refleja una exposición prolongada a los carcinógenos

- Los cambios relacionados con la edad que se producen en el medio interno y que proporcionan un ambiente favorable para el desarrollo del proceso neoplásico, como el aumento de los radicales libres endógenos que inducen mutaciones, o la disminución de la capacidad de reacción de la inmunidad celular que conduce a fallos en el sistema de inmunovigilancia.

- Los tejidos envejecidos experimentan cambios moleculares similares a los primeros cambios que aparecen durante la carcinogénesis y que preparan a estos tejidos para los efectos de los carcinógenos; por ejemplo, el acortamiento del telómero y la reactivación de la telomerasa son procesos

comunes en el envejecimiento y la carcinogénesis y, por otro lado, muchas células tumorales reactivan la actividad de la telomerasa, lo que favorece las mutaciones en los oncogenes.

Si consideramos tanto al paciente geriátrico como al paciente oncológico, podemos darnos cuenta de que las mascotas constituyen un excelente modelo comparativo con respecto a lo que acontece en medicina humana, permitiendo profundizar en el concepto "One Health", un enfoque multidisciplinar y colaborativo que reconoce interconexiones entre humanos, animales y el entorno que comparten como elemento crucial para lograr un resultado sanitario óptimo.

Desde el punto de vista de la

oncología comparada, el cáncer en perros se asemeja a sus homólogos humanos en diferentes parámetros y los estudios epidemiológicos y ensayos terapéuticos de los tumores espontáneos en las mascotas permiten obtener datos fácilmente extrapolables a medicina humana; probablemente los tumores en los que la oncología comparada esté más desarrollada sean los tumores mamarios (y el carcinoma inflamatorio en particular), el linfoma, el osteosarcoma y el melanoma.

Un ejemplo de estudio epidemiológico de medicina comparada es el publicado en 2019, *Incidence, characteristics and geographical distributions of canine and human non-Hodgkin's lymphoma in the Porto region (North West Portugal)* en el

“  
**La doctora Patrícia Dias-Pereira ha investigado las principales causas de morbilidad y mortalidad relacionadas con la edad en pacientes caninos y concluye que la principal causa de muerte en perros de edades avanzadas es la neoplasia. En prácticamente la mitad de los casos (46,3%), el cáncer fue la razón de la muerte**  
 ”



El Bóxer es una raza de alto riesgo de padecer diferentes tipos tumorales, entre ellos el linfoma (1a.- paciente con linfoma multicéntrico; 1b.- paciente con linfoma digestivo)

“

**Si consideramos tanto al paciente geriátrico como al paciente oncológico, podemos darnos cuenta de que las mascotas constituyen un excelente modelo comparativo con respecto a lo que acontece en medicina humana, permitiendo profundizar en el concepto ‘One Health’**

”

que el grupo investigador compara la incidencia de linfoma humano entre los años 2005 y 2010 en las regiones de Gran Oporto con la incidencia de linfoma canino entre 2005 y 2016 a través de datos recogidos de la mayoría de los centros veterinarios de la región. Los resultados muestran una distribución geográfica bien relacionada entre ambas poblaciones, con mayor incidencia en los mismos municipios, lo que sugiere una similitud en factores de riesgo y la posibilidad de aprovechar datos caninos para predecir riesgo de enfermedad humana

Aunque podría ser erróneo sugerir que todos los tumores espontáneos en animales sirven como modelos en el cáncer humano, los diferentes estudios realizados demuestran que la lista de tumores específicos que son de utilidad para el estudio de sus homólogos humanos incluye también tumores de próstata y vejiga, sarcoma de tejidos blandos, melanoma, riñón, tiroides, sistema quemoreceptor y cerebro.

## ETIOLOGÍA TUMORAL

Aunque se conocen factores de riesgo hereditarios que conducen al cáncer, sobre todo en los tumores en los que se detecta una asociación consistente con determinadas razas, la mayoría de los tumores en pequeños animales (al igual que

ocurre en medicina humana) están relacionados con una acumulación de alteraciones genómicas somáticas aleatorias, provocadas bien por factores carcinogénicos endógenos (hormonas o radicales libres) o ambientales (físicos, químicos, víricos), bien por el resultado de errores en la replicación de ADN.

En algunos tumores en pequeños animales se conoce perfectamente el factor carcinogénico que los desencadena: los ejemplos más conocidos son linfoma felino y virus FeLV, carcinoma de células escamosas en gatos y perros de capa blanca y radiación UV, sarcomas asociados a puntos de inyección y el producto que se inyecta, o los tumores hormonodependientes (tumores de mama en perras, tumores perianales en perros).

Pero, la mayoría de los tumores en pequeños animales se siguen denominando “espontáneos”, en los que la replicación del ADN representa el factor de riesgo más importante como origen de las mutaciones que conducen al cáncer.

De forma muy genérica, las principales alteraciones genéticas demostradas en el cáncer de pequeños animales se relacionan con genes supresores de tumor (TP53, RB1, PTEN o CDKN2A), cuya inactivación se ha detectado en más del 50% de los tumores; con alteraciones de factores pro o anti apoptosis; con alteraciones que permiten mantener una inmortalidad replicativa (actividad

de la telomerasa); con factores angiogénicos, responsables de mantener la progresión tumoral (relacionados con factores de crecimiento y receptores tirosin-quinasa); con eventos que activan la invasión y la metástasis (como las metaloproteinasas de matriz); con eventos de inestabilidad genómica que conduce a nuevas mutaciones; con mecanismos inflamatorios relacionados con la apoptosis y la angiogénesis (sobreexpresión cox-2); con la desregulación de la energía celular; o con la evasión del sistema inmune.

Los avances tecnológicos en el campo de la investigación genética han permitido identificar numerosas alteraciones genéticas en razas susceptibles, asociadas a diferentes tipos tumorales caninos, como el sarcoma histiocítico, el linfoma, el hemangiosarcoma, el mastocitoma, el osteosarcoma, el carcinoma de células escamosas digital o los tumores mamarios.

La importancia de la detección de estas alteraciones genéticas no es solo importante desde la investigación básica, sino que reside en la aplicación clínica que puede tener a nivel de diagnóstico, pronóstico o terapéutico, ya que algunas de estas alteraciones pueden constituir una diana para terapias dirigidas.

Probablemente, la alteración genética más conocida a nivel clínico sea la mutación del gen CKIT en el mastocitoma canino. La mutación del exón 11 de este gen se ha relacionado con el origen del 15-40% de los mastocitomas, influye en el pronóstico, ya que se asocia a los mastocitomas de más alto grado de malignidad y constituye la diana de las terapias dirigidas con los inhibidores de la tirosin-quinasa comercializados para veterinaria.

Otra mutación de interés creciente es la denominada BRAF, responsable del 70-80% de los carcinomas

de células transicionales y de los carcinomas prostáticos y cuya detección en muestras de orina o tejido muestra una especificidad del 100%, ya que no se detecta en otros tipos tumorales o en enfermedades inflamatorias. No obstante, los últimos estudios descartan que su presencia influya en el pronóstico y está en fase de investigación si puede constituir una diana terapéutica para fármacos específicos.

### ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS, FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE TIPOS TUMORALES

Los estudios epidemiológicos permiten establecer las características generales de los pacientes oncológicos, determinar cuáles son los tumores más frecuentes e identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

En los últimos años, se están publicando numerosos estudios de base epidemiológica que exponen los datos obtenidos en diferentes áreas geográficas y en un marco temporal cercano. Estos conceptos de cercanía geográfica y temporal son esenciales para proporcionar datos extrapolables a países que compartan características demográficas, sociales y de desarrollo similares. A conocimiento de las autoras, los estudios epidemiológicos sobre cáncer realizados en España son escasos (se podría decir, incluso, que inexistentes), por lo que disponer de información de países de nuestro entorno (Italia, Reino Unido, Alemania o Suiza, países de los que proceden numerosas publicaciones en este sentido) nos permite una mejor aproximación a la epidemiología del cáncer en nuestro país que estudios procedentes de Estados

Unidos o de Australia. Es destacable que muchos de los datos que se emplean actualmente para definir la incidencia de cáncer en los animales de compañía procedan de registros de tumores realizados en Estados Unidos en las décadas de 1960-80 (California Animal Neoplasm Registry; Veterinary Medical Databases), muy alejados ya de la situación actual.

Un ejemplo de esta discrepancia epidemiológica entre zonas geográficas se revela en el estudio de 2018: *Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study*, en el que se recoge información sobre la epidemiología del linfoma nodal en 8 países/instituciones europeas. A diferencia de estudios procedentes de Estados Unidos, este trabajo concluye que la población europea de Golden Retriever no tiene predisposición a padecer linfoma en general, ni subtipos específicos. Es un ejemplo de cómo las diferencias genéticas de perros de la misma raza, pero en diferentes países, puede generar un contexto diferente para el desarrollo del cáncer. Sin embargo, el trabajo *Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch*

*golden retriever population*, publicado en 2014 a través de datos obtenidos en la Universidad de Utrech (Países Bajos) sí concluye que la raza Golden Retriever está predispuesta a padecer cáncer en general y, de forma específica, a algunos tipos tumorales como el mastocitoma, el linfoma, el melanoma y los sarcomas de tejidos blandos.

A continuación, tratamos de resumir los resultados más relevantes en relación a diferentes factores de riesgo, pero debemos destacar que la comparación de los diferentes estudios epidemiológicos es compleja y, en ocasiones, muestran resultado claramente discrepantes (como el mostrado anteriormente).

La incidencia de cáncer en perros es muy elevada (65% de las muestras de las más de 100.000 muestras histológicas recibidas en un laboratorio de referencia en Alemania en el periodo comprendido entre 2014 y 2019 correspondían con muestras tumorales; 52% de las muestras del registro suizo de tumores, publicado en 2016), **muy superior a la descrita en la especie felina. Sin embargo, la incidencia de tumores malignos en el gato es muy elevada (78-85% de los casos) y superior a la canina, que se estima en, aproximadamente,**



Foto 2. En algunos estudios se describe que el Siamés es una raza de alto riesgo de padecer linfoma (paciente con linfoma digestivo de células pequeñas con respuesta positiva a la quimioterapia)

**Tabla 1:** Conclusiones de diferentes estudios sobre el riesgo a padecer mastocitoma cutáneo

| Razas de alto riesgo           | Razas de bajo riesgo        |
|--------------------------------|-----------------------------|
| Bóxer*                         | Shih Tzu                    |
| Carlino*                       | Maltés                      |
| American Staffordshire terrier | Yorkshire Terrier           |
| Rhodesian                      | Chihuahua                   |
| Bulldog francés                | Teckel                      |
| Golden Retriever*              | Caniche                     |
| Labrador Retriever*            | Pastor Alemán               |
| Sharpei**                      | Rottweiler                  |
| Weimaraner                     | Beagle                      |
|                                | Cocker spaniel inglés       |
|                                | Border Collie               |
|                                | West Highland White Terrier |

\* Razas asociadas a un mejor pronóstico (mastocitomas de bajo grado)

\*\* Razas asociadas a un peor pronóstico (mastocitomas de alto grado)

un 45%. De esta forma, la especie felina tiene un riesgo 4 veces superior a la canina de padecer un tumor maligno.

Como ya se ha comentado anteriormente, el cáncer se asocia a pacientes de edad avanzada. La media de edad del paciente oncológico canino oscila entre 8,5-9 años y la del paciente felino es algo superior, de 9,5 años. En la mayoría de los casos, los tumores en los animales de compañía se desarrollan siguiendo el patrón más frecuente descrito en medicina humana, un aumento continuo y regular hasta, más o menos, los 10-12 años (pico que se alcanza a los 80 años en medicina humana), a partir de cual la incidencia de cáncer se mantiene o, incluso, va disminuyendo ligeramente a medida que se cumplen años.

Esto no quiere decir que los animales jóvenes no puedan desarrollar tumores, tanto benignos como malignos. En la literatura hay pocos trabajos dedicados a la oncología pediátrica (pacientes menores de 1 año); los dos de mayor número de casos fueron publicados en 2010, uno para la especie canina y otro para la felina, a través de datos obtenidos por un conocido laboratorio de histopatología en Reino Unido.

La gran diferencia entre especies reside en que el 70% de los tumores en la especie felina eran malignos (el de mayor incidencia es el linfoma asociado al FeLV, que se manifiesta a edades muy tempranas), mientras que en los perros, el 91% de las neoplasias en edades tempranas eran benignas, destacando, con mucha diferencia, la incidencia de histiocitomas. Los tumores malignos en perros tan jóvenes son prácticamente anecdóticos, pero, entre ellos, destaca la neoplasia maligna indiferenciada de perros jóvenes, un tipo de cáncer de cavidad oral de histiogénesis indeterminada que se presenta en perros menores de 2 años, de crecimiento rápido, descontrolado y con alto potencial metastásico, que no responde a ningún tipo de terapia y que provoca la muerte del animal en un muy corto periodo de tiempo (1-3 meses).

La incidencia de tumores según el sexo es variable según el origen de los estudios consultados. En el último trabajo epidemiológico publicado con datos de pacientes caninos en Estados Unidos (2023) se describe que afecta a un 55% de machos y a un 45% de hembras; sin embargo, en un estudio publicado con pacientes en Portugal en

2022, la incidencia en hembras es superior a la de los machos (59% vs 41%). Esta diferencia es claramente debida a la incidencia de tumores de mama, ya que el resto de neoplasias afectan más a los machos, tanto en la especie canina como felina.

El estatus reproductivo y su relación con el cáncer muestra resultados que pueden considerarse contradictorios. Todos los estudios avalan la disminución del riesgo de padecer tumores mamarios en hembras castradas antes del primer celo (de ahí que la incidencia de tumores mamarios sea superior en los estudios europeos, sobre todo en los países mediterráneos, que en los realizados en Estados Unidos, donde la política de esterilización lleva muchos más años instaurada). Sin embargo, en otros muchos tumores, la castración se considera factor de riesgo. Entre otros ejemplos, destacan el aumento de riesgo a padecer carcinoma de células transicionales (x2-4 veces), hemangiosarcoma (x2,4 veces; hasta x5 en los cardiacos), linfoma (x3-4 veces, sobre todo en hembras de Golden Retriever castradas antes del año), mastocitoma (sobre todo en hembras de Golden Retriever) y osteosarcoma (sobre todo en Rottweiler castrados antes del año). Hay estudios muy completos que relacionan el riesgo de cáncer en función de la raza, el sexo y el momento de la castración/esterilización.

La mayoría de los estudios concluyen que las razas puras tienen más riesgo de desarrollar cáncer que los mestizos; se considera que puede estar influenciado por que en el proceso de cría intensiva y selección a la que son sometidas determinadas razas caninas, se pueden haber seleccionado inadvertidamente oncogenes a la vez que se seleccionaban los rasgos

morfológicos deseados, que se pueden transmitir a la descendencia. Otro factor que puede influir es que estas razas puras pueden tener un sistema inmune deficiente, seleccionado genéticamente.

Pero los estudios que identifican qué razas puras presentan más riesgo de padecer cáncer (o un determinado tipo de cáncer) muestran resultados diferentes dependiendo de la localización geográfica o del momento temporal en que se han realizado. Además, la gran variabilidad de las fuentes de donde se obtienen los datos en los diferentes estudios (clínicas u hospitales veterinarios, laboratorios de histopatología, datos de aseguradoras) hace que sea muy complicado comparar los resultados.

Hay que tener en cuenta que uno de los factores que influyen en los resultados de estos estudios es el nivel de popularidad de una determinada raza o la incidencia de cáncer en razas autóctonas.

En un estudio publicado en Australia en 2017 *Retrospective study on the occurrence of canine lymphoma and associated breed risks in a population of dogs in NSW*, destaca como raza de alto riesgo de padecer linfoma al Pastor Australiano y en un estudio publicado en Sudáfrica *Breed prevalence of canine lymphoma in South Africa* en 2018 mencionan como razas de alto riesgo a Boerboel y Rhodesian. Las 3 razas mencionadas, originarias de los países donde se han desarrollado ambos estudios, no aparecen en los listados de razas de riesgo a padecer linfomas en países europeos o en Estados Unidos.

Por tanto, hay que interpretar adecuadamente los resultados que se presentan en los estudios y dar mayor importancia a aquellos que presentan datos válidos estadísticamente, eliminando los sesgos, para

## El gran reto de los profesionales veterinarios es reconocer que la etiología de un cuadro clínico es tumoral. En la mayoría de los casos, el cáncer produce signos clínicos inespecíficos y comunes a numerosas patologías

obtener resultados que se exponen en forma de "riesgos" (riesgos relativos, *odds ratio*) que permiten definir qué razas presentan un riesgo superior (o inferior) de padecer cáncer cuando se compara con una población de referencia.

La raza asociada a un alto riesgo de padecer cáncer en la mayoría de los estudios es el Bóxer (Foto 1). Otras razas que aparecen en diversos estudios son los Retriever (Golden y Labrador), Rottweiler o Schnauzer. Por el contrario, se describen razas de bajo riesgo que incluyen, en general, a razas de perros pequeños/miniatura como el Yorkshire Terrier, el Shih-Tzu o el Chihuahua. Sin embargo es llamativo que estas razas de bajo riesgo para la mayoría de los tumores, son de alto riesgo para tumores mamarios (Caniche, Chihuahua, Teckel, Yorkshire Terrier, Maltés y Cocker spaniel)

Un caso significativo es el del Pastor Alemán, asociado a un alto riesgo de padecer hemangiosarco-

ma, pero que, frente al resto de tumores, presenta un riesgo bajo en la mayoría de los estudios.

Son numerosas las publicaciones sobre el riesgo de las diferentes razas de padecer tipos específicos de neoplasias. Ese factor se ha estudiado profundamente en algunos tipos tumorales como mastocitomas (tabla 1) y linfomas (tabla 2), determinando no solo el riesgo a padecer el tumor, sino cómo influye en el pronóstico o en el desarrollo de subtipos específicos. Otras bien conocidas asociaciones de raza con tipos específicos de neoplasia son la ya mencionada del Pastor Alemán y el hemangiosarcoma, la del Scottish Terrier/ West Highland White Terrier con el carcinoma de células transicionales de vejiga, la del Boyero de Berna con el sarcoma histiocítico o la del Schnauzer con el carcinoma de células escamosas.

En la especie felina, los estudios epidemiológicos que asocian razas y riesgo de cáncer o tipos es-

**Tabla 2:** Resultados sobre el riesgo de padecer linfoma multicéntrico según *Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study. BMC Veterinary Research (2018) 14:232*

| Raza               | Alto riesgo de padecer linfoma | Mayor incidencia de linfoma T | Mayor incidencia de linfoma B |
|--------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Dóberman           | SÍ                             |                               |                               |
| Rottweiler         | SÍ                             |                               | SÍ                            |
| Bóxer              | SÍ                             | SÍ (alto y bajo grado)        |                               |
| Boyero de Berna    | SÍ                             |                               |                               |
| Labrador retriever | NO                             | SI (alto grado)               |                               |
| Golden Retriever * | NO                             |                               |                               |

\* En otros estudios, esta raza sí se presenta como de alto riesgo

pecíficos de cáncer son mucho más limitados. La mayoría de los gatos forman parte de las especies cruzadas (común europeo, por ejemplo). Hay algunas asociaciones como de del Siamés con mastocitoma atípico, linfoma (Foto 2) o tumores gastrointestinales, aunque no son datos contrastados en todos los estudios. Un estudio epidemiológico realizado en Suiza es, probablemente, el que presenta los resultados más amplios de riesgos de razas felinas a padecer diferentes tipos tumorales.

Por último, en algunos estudios se ha valorado el peso como factor de riesgo. La mayoría de los tumores son más prevalentes en razas de tamaño medio-grande; esta asociación no solo es evidente en el osteosarcoma (Foto 3), tumor típico de perros de raza grande o gigante (Dogo, San Bernardo, Mastín, Schnauzer Gigante, entre otras), pero en el que el factor de riesgo, más que la raza, es el peso y a la altura. Otros tumores, como el mastocitoma, el hemangiosarcoma, el linfoma o los tumores nasales también son más frecuentes en pacientes de peso medio-grande. Solo los tumores



Foto 3. Las razas de tamaño grande/gigante tienen más riesgo de padecer osteosarcoma

mamarios y los tumores endocrinos se presentan con riesgo elevado en perros de pequeño tamaño. JM Raffalko y col, en su estudio epidemiológico publicado en 2023, definen que el peso medio de paciente con cáncer es de 30 kg y que, además, la edad de presentación se incrementa cuanto menos pesa el paciente:  $< 5 \text{ kg (11 años)}$  vs  $> 75 \text{ kg (5 años)}$ ; incluso determinan una fórmula en la que edad media de presentación de cáncer es  $= (-0.068 \times \text{peso}) + 11,104$ , aunque en determinadas razas como el Bóxer, Bulldog, Boston Terrier y Vizslas lo presentan más de 2 años más jóvenes del resultado del peso según dicha fórmula.

Topográficamente, los tumores que se diagnostican con mayor frecuencia en el perro son los cutáneos (26-50% de todos los tumores de los cuales, entre un 20 y un 40% son malignos), seguidos de tumores mamarios (que son los más frecuentes, con diferencia, en las hembras), tumores de tejido conectivo (sarcomas de tejidos blandos; en algunos estudios están incluidos dentro del grupo de tumores cutáneos), tumores de cavidad oral, tumores de testículo y perianales. Mucho menos frecuentes son otras localizaciones como tumores del aparato respiratorio, tumores de aparato digestivo (excluyendo cavidad oral), de aparato urinario o hueso. En el gato, los tumores hematopoyéticos (linfoma) y cutáneos/de tejido conectivo se presentan en un porcentaje similar (aproximadamente un 30%), seguidos de tumores mamarios, tumores de aparato digestivo o tumores respiratorios.

Morfológicamente, los tipos tumorales más frecuentemente diagnosticados en perros, son diferentes tipos de tumores mamarios, seguidos, en orden decreciente, por tumores cutáneos epiteliales benignos, mastocitoma, histiocitoma, sar-

comas de tejidos blandos, lipoma y tumores melanocíticos (estudio epidemiológico realizado en Alemania, 2022); sin embargo, estos resultados no son concordantes con otros estudios, como por ejemplo, el que presenta como tipos tumorales más frecuentes el linfoma, seguido en orden decreciente por osteosarcoma, mastocitoma, hemangiosarcoma y sarcoma de tejidos blandos (estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos, 2023). En base a nuestra experiencia, el estudio alemán se aproxima más a la realidad y es similar al presentado por otros países como Suiza o Italia. Hay que tener en cuenta que puede establecerse un sesgo en función del grado de especialización en diferentes tumores que puede presentar un centro o un grupo investigador.

En los gatos, los dos tumores más frecuentemente diagnosticados y con diferencia respecto a otros tipos morfológicos son el linfoma y el carcinoma de células escamosas. Sin embargo, la incidencia de linfoma ha disminuido en las últimas décadas (desde finales de 1990, en el periodo conocido como "era post leucemia felina") y se ha modificado su presentación (aumento de linfomas digestivos en gatos geriátricos y disminución de linfoma mediastínico de gatos jóvenes); la incidencia de carcinoma de células escamosas depende del país de donde procede el estudio (Foto 4). Los sarcomas asociados a puntos de inyección, que estaban muy representados en centros de referencia oncológicos o laboratorios de histopatología desde mediados de los 90 hasta la década de 2010, han disminuido significativamente en los últimos años, probablemente por el mayor conocimiento de la etiología de este tipo de tumor y el uso de vacunas sin adyuvantes.

Un problema para poder comparar los resultados de diferentes estudios ha sido la falta de una estandarización de nomenclatura, a diferencia de lo que ocurre en medicina humana. En 2022, se ha publicado la primera guía que establece códigos de nomenclatura tanto topográficos como morfológicos, adaptando la clasificación humana, para permitir una recogida de datos consistentes de cáncer canino y ofrecer un marco sólido para los estudios oncológicos comparativos (*Vet-ICD-O-Canine-1, a System for coding canine neoplasms based on the human ICD-O-3.2*).

## DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER EN PEQUEÑOS ANIMALES

El gran reto de los profesionales veterinarios es reconocer que la etiología de un cuadro clínico es tumoral. En la mayoría de los casos, el cáncer produce signos clínicos inespecíficos y comunes a numerosas patologías. Además, teniendo en cuenta que el cáncer es una enfermedad geriátrica, muchos de estos signos clínicos pueden ser atribuidos, inicialmente, a los cambios asociados a la edad. De hecho, el cáncer debe ser incluido en la lista de diagnósticos diferenciales de cualquier patología, independientemente de la edad.

El cáncer puede producir enfermedad por varios mecanismos: compresión de estructuras adyacentes, ya que son lesiones que ocupan espacio; insuficiencia funcional de los órganos afectados; o síndromes paraneoplásicos, que son aquellos signos provocados por el cáncer, pero que no se asocian directamente a su crecimiento (hipercalcemia, hipoglucemia, fiebre u osteopatía hipertrófica, entre otros)

El principal problema del diagnóstico oncológico en pequeños



Foto 4. Los gatos de capa blanca presentan un alto riesgo de padecer carcinomas de células escamosas asociados a la radiación ultravioleta.

animales es la falta de un diagnóstico precoz; en muchos casos, el cáncer se detecta porque se manifiestan signos clínicos evidentes para cuidadores o veterinarios, y, en ese momento, ya está tan avanzado que se complica el pronóstico o fallan las alternativas terapéuticas. La pregunta más frecuente que nos realizan los cuidadores cuando les informamos de la situación de su mascota es que se podría haber hecho para detectar el problema antes de que se encuentre en una fase casi terminal.

Por tanto, uno de los campos de investigación más recientes es la búsqueda de técnicas de diagnóstico precoz.

Ya hemos comentado la importancia de la detección de la mutación BRAF en muestras de orina para el diagnóstico de carcinoma de células transicionales. Podría considerarse una herramienta de cribado en perros de raza de alto riesgo de padecer este tipo de tumor (por ejemplo, para los Scottish o West Highland White Terrier), sabiendo que solo el resultado positivo es 100% específico (es decir, la ausencia de mutación no descarta el tumor).

Además de este, se han tratado de identificar otros biomarcadores tumorales. El biomarcador

ideal debe permitir un diagnóstico precoz de neoplasia, identificarla de forma específica y precisa, diferenciando individuos sanos de enfermos, establecer un pronóstico y predecir su comportamiento, especialmente en lo que respecta a las diferentes opciones terapéuticas; también debería monitorizar su evolución en el tiempo y todo ello de forma sencilla, no invasiva y barata. En medicina veterinaria no se han identificado biomarcadores proteicos que cumplan estos criterios, sobre todo por la falta de especificidad de los principales identificadores proteicos estudiados hasta la fecha, ya que no permiten distinguir, de forma específica, individuos con cáncer frente a individuos sanos o con otras patologías; no obstante, algunos de ellos sí pueden ser útiles de cara a pronóstico, para monitorizar la eficacia de las terapias o para predecir recaídas o recidivas antes de que sean evidentes clínicamente (por ejemplo, la fosfatasa alcalina en el osteosarcoma canino).

Las investigaciones más recientes se centran en las denominadas biopsias líquidas, que tratan de detectar en sangre periférica ácidos nucleicos circulantes procedentes de las células tumorales.

La forma más frecuente de biopsia líquida se basa en el análisis de ADN celular libre (cfDNA, por sus siglas en inglés) en plasma, que está formado por fragmentos de ADN liberados por las células por secreción, apoptosis y necrosis, incluyendo cfDNA procedente de células tumorales, en el que se pueden detectar los cambios genómicos asociados al cáncer y a tipos específicos del mismo.

Se ha demostrado en estudios sobre el cáncer humano que el análisis del cfDNA plasmático permite identificar el perfil genómico del tejido tumoral subyacente. Además, es capaz de captar la diversidad de mutaciones derivadas de zonas espacialmente separadas dentro de un tumor primario o sus metástasis (una característica biológica fundamental del cáncer, denominada "heterogeneidad tumoral") que puede pasarse por alto analizando una sola muestra de tejido de una sola zona tumoral. La biopsia líquida permite elaborar perfiles genómicos de casos de cáncer en los que es difícil obtener una biopsia tradicional, y su naturaleza no invasiva permite realizarla de forma segura y repetida para el seguimiento de la enfermedad. La biopsia líquida también ha demostrado un potencial considerable como prueba de detección precoz de múltiples cánceres que

puede utilizarse a intervalos regulares (por ejemplo, anualmente) para el cribado del cáncer en poblaciones de alto riesgo, donde la detección de la enfermedad en fases tempranas puede dar lugar a mejores resultados clínicos.

Los primeros estudios realizados para detectar el cfDNA procedente de células tumorales demostraron su existencia en el sarcoma histiocítico, linfoma, melanoma oral, pero ya se ha ampliado a otros tipos de neoplasias caninas.

En Estados Unidos ya se ha comercializado un test de biopsia líquida basada en esta técnica (OncoK9®) con una sensibilidad del 54,7%, lo que significa que detecta casi la mitad de los perros con tumores; su especificidad es muy elevada (98,5%), de forma que resultados negativos descartan, prácticamente, que el animal padezca la enfermedad. Es capaz de detectar tres de los tumores más agresivos del perro (linfoma, hemangiosarcoma y osteosarcoma) con un porcentaje de detección del 85,4%. El test también ha demostrado capacidad de detectar al 61,9% en el conjunto de los 8 tumores caninos más frecuentes (linfoma, hemangiosarcoma, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, mastocitoma, carcinoma de glándula mamaria, adenocarcinoma de saco anal y melanoma maligno).

En Europa está comercializada una biopsia líquida que detecta, mediante una prueba ELISA, incremento en el nivel de nucleosomas específicos de linfoma y hemangiosarcoma, de forma que puede emplearse como herramienta de detección (o descarte) precoz de estos dos tipos tumorales (Heska Nu.Q®). No obstante, esta técnica presenta más limitaciones que las que emplean detección de material genético.

Actualmente se están desarrollando biopsias líquidas basadas en otras técnicas genéticas.

En cualquier caso, el objetivo de estos test incluye la detección temprana de estados tumorales (incluyéndolas como pruebas de cribaje en animales mayores o en perros de razas especialmente predispuestas al cáncer), pero también como biomarcadores pronóstico y de monitorización de la eficacia de las medidas terapéuticas empleadas.

Probablemente, el futuro esté en estas pruebas de detección precoz del cáncer, pero hasta que estén completamente validadas y comercializadas, los profesionales veterinarios debemos completar los protocolos diagnósticos con las pruebas disponibles en la actualidad: citologías y biopsias "sólidas" sobre el tejido tumoral incluyendo técnicas inmunológicas (inmunocito o histoquímica) para una mejor caracterización de tipos y subtipos tumorales, citometrías, PCR (pruebas de clonalidad, determinación de la mutación CKIT) y todas las pruebas de imagen disponibles (radiografía, ecografía, escintigrafía, tomografía computerizada o resonancia magnética; las pruebas de PET todavía no están disponibles de forma rutinaria).

Muchos tumores metastatizan por vía linfática. Actualmente, está

**Tabla 3:** Modalidades terapéuticas oncológicas empleadas en medicina veterinaria

| Tratamientos locales   | Tratamientos sistémicos  |
|--|--|
| Cirugía  | Quimioterapia convencional   |
| Radioterapia   | Terapias antiangiogénicas (inhibidores de la tirosin-quinasa, terapia metronómica) |
| Electroquimioterapia   | Terapia dirigida (inhibidores de la tirosin-quinasa) (mastocitoma)                 |
| Ablación por radiofrecuencia, crioterapia, terapia por hipertermia o fotodinamia | Inmunoterapia  |
| Tratamientos intratumorales (mastocitoma)  | Terapias paliativas  |

demostrado que se debe tratar de buscar el ganglio centinela, que es el primero que recibe células tumorales y que no siempre coincide con el ganglio regional, es decir, con el más cercano al tumor dentro de su área de drenaje. Las técnicas de búsqueda del ganglio centinela incluyen ecografía con contraste, linfoscintigrafía, inyección peritumoral intraoperatoria de colorante azul o radiocoloide y linfografía indirecta. El tumor en el que más se ha trabajado en relación al ganglio centinela es el mastocitoma cutáneo canino y los estudios demuestran que el ganglio centinela es diferente al regional entre un 25 y un 42% de los casos y, por tanto, que la identificación de dicho ganglio puede cambiar el protocolo de actuación en un número significativo de pacientes. En gatos hay estudios preliminares, con muy pocos casos, que apuntan a que el ganglio centinela no corresponde con el regional hasta en un 70% de los casos.

Una vez completado el protocolo diagnóstico, que, dependiendo del tumor, puede ser más sencillo o más complejo, estaremos en disposición de definir el estadio clínico del tumor. El conjunto de todas las pruebas diagnósticas permitirá no solo identificar el cáncer, sino proporcionar información significativa para definir un pronóstico y determinar cuál puede ser la mejor modalidad terapéutica.

No obstante, dado que, en muchos casos, las posibilidades económicas de los cuidadores para realizar pruebas diagnósticas son limitadas, los profesionales veterinarios debemos saber adaptar los protocolos diagnósticos y, sobre todo, determinar que pruebas son prioritarias o fundamentales y cuáles pueden ser más opcionales.

“

**Siempre que sea posible, se debe intentar un tratamiento curativo, pero, si no lo es, se debe buscar la modalidad terapéutica que consiga el máximo tiempo de supervivencia con la mejor calidad de vida posible**

”

### **TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN PEQUEÑOS ANIMALES**

La búsqueda del mejor tratamiento es una labor compleja, en la que intervienen múltiples variables. El principal, por supuesto, es el tumor y su comportamiento biológico (capacidad de invasión + capacidad de metástasis), que define cuál es la mejor modalidad terapéutica y cómo de intensiva tiene que ser; pero influyen otros factores dependientes del propio tumor (tamaño, localización anatómica), del animal (su estado general), del cuidador (disponibilidad de tiempo y, sobre todo, económica) y de la profesión veterinaria (disponibilidad de equipos y fármacos).

Independientemente de la modalidad empleada, el objetivo final, que debe ser compartido por los cuidadores y por los profesionales veterinarios, es siempre mejorar o mantener la calidad de vida del paciente.

Siempre que sea posible, se debe intentar un tratamiento curativo, pero, si no lo es, se debe buscar la modalidad terapéutica que consiga el máximo tiempo de supervivencia con la mejor calidad de vida posible: muchas veces, basta con tratar de estabilizar el crecimiento tumoral para transformar la enfermedad neoplásica en una enfermedad crónica; en otras ocasiones, el objetivo debe incluir también una reducción de tumor o, incluso, su desaparición (remisión completa).

Hay muchas modalidades terapéuticas descritas en medicina vete-

rinaria, aunque no todas son accesibles. Y, en muchas ocasiones, hay que planificar una terapia múltiple en la que se combinen varias modalidades y en el que cada una de ellas tiene un objetivo diferente (Tabla 3).

Las terapias locales están indicadas en tumores locales, es decir, con poca o nula capacidad metastásica.

De ellas, destaca la cirugía como la única modalidad terapéutica con objetivo curativo. La mejor formación de los profesionales veterinarios permite actualmente, realizar cirugías cada vez más agresivas, ya que se dispone de técnicas reconstructivas avanzadas. También pueden plantearse cirugías paliativas, combinando después con otras modalidades locales o sistémicas.

La radioterapia es el tratamiento de elección en numerosos tumores, tanto como única terapia (por ejemplo, en tumores nasales) como adyuvante a cirugías incompletas. Las técnicas de radioterapia de intensidad modulada o las estererotácticas permiten tratar tumores preservando los tejidos sanos de los efectos nocivos de la radiación. Los grandes problemas de la radioterapia en España son la escasa disponibilidad de equipos (en el momento de escribir este artículo, solo se encuentra disponible un equipo, en Santiago de Compostela) y el coste económico; ambos factores condicionan que sea un tratamiento inaccesible para muchos cuidadores.

Un tratamiento local muy empleado en los últimos años, sobre todo debido a la escasa disponibi-

lidad de la radioterapia, es la electroquimioterapia, que combina la administración de quimioterapia intratumoral o sistémica con impulsos eléctricos que permeabilizan la membrana celular para favorecer la penetración de dichos fármacos. La electroquimioterapia puede emplearse como terapia única o administrarse en el lecho quirúrgico tras una cirugía incompleta. Es una técnica especialmente útil en tumores no fácilmente extirpables, por ejemplo en extremidades o en región oral/nasal. Los tumores en los que se ha demostrado una mayor eficacia son el carcinoma de células escamosas (muy empleado en el tratamiento de los de plano nasal felino), sarcomas de tejidos blandos, melanomas, mastocitomas y otros carcinomas.

El Tiglato de tigilanol (Stelfonta®) es un extracto de la semilla de una planta australiana, que se administra intratumoralmente en mastocitomas. Modifica los procesos de señales celulares y es potente activador de la proteína quinasa C, de forma que inducen una rápida necrosis hemorrágica en el tumor. Está indicado para tratar mastocitomas no metastásicos de volumen inferior a 8 cm<sup>3</sup>, no ulcerados que no sean accesibles a cirugía. Los resultados de los estudios publicados son muy favorables con tasas de respuesta completa de 75% cuando se administra una única dosis.

Otros tratamientos locales como la crioterapia, la ablación por radiofrecuencia, la terapia por hipertermia o la terapia fotodinámica también se han descrito en el tratamiento del cáncer de pequeños animales.

A nivel sistémico, los tratamientos más empleados son la quimioterapia y las terapias antiangiogénicas.

La quimioterapia convencional es la más clásica y de eficacia contrastada en tumores hematopoyéticos (utilizado como único tratamiento) o tumores sólidos de alto grado de malignidad (generalmente, administrado como adyuvante a un tratamiento local, para retrasar la enfermedad metastásica). Nunca se emplea con un objetivo curativo, pero permite prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes con estos tumores tan agresivos. Es un tratamiento que puede ser difícil de aceptar por muchos cuidadores, en base a su experiencia personal en medicina humana, pero permiten su empleo una vez que se explica que el objetivo es diferente (paliar y no curar) y que los pacientes caninos y felinos tienen muy buena tolerancia a los tratamientos y, sobre todo, muy buena calidad de vida. La principal limitación de la quimioterapia es que se ha alcanzado un techo de eficacia. En España, además, tenemos problemas para asegurar la disponibilidad de algunos fármacos quimioterápicos incluidos en protocolos

muy extendidos y de contrastada eficacia.

Las terapias antiangiogénicas se han desarrollado en los últimos 15 años. Su objetivo es evitar o limitar la angiogénesis que requieren los tumores malignos para su mantenimiento y progresión. Son especialmente útiles en tumores con baja tasa de respuesta a la quimioterapia convencional y se emplean, más frecuentemente, en tumores sólidos inoperables o metastásicos (tumores neuroendocrinos, carcinomas de células escamosas u otros carcinomas o melanomas, entre otros). Su objetivo, en la mayoría de los casos, es estabilizar la enfermedad (cronificarla), aunque en algunos tumores se están consiguiendo remisiones parciales o, incluso, completas. La terapia antiangiogénica más empleada utiliza inhibidores de la tirosin-quinasa (principalmente el toceranib fosfato) (Foto 5). La principal limitación de esta modalidad terapéutica es el precio que supone en perros de razas grandes. Es controvertido el empleo de terapia metronómica, otra modalidad de terapia antiangiogénica, aunque puede tener su sentido en tumores en los que no puede emplearse ninguna otra alternativa terapéutica.

La inmunoterapia es uno de los tratamientos pendientes en medicina veterinaria. Periódicamente llega información de tratamientos inmunológicos, como diferentes tipos de vacunas (para melanoma y

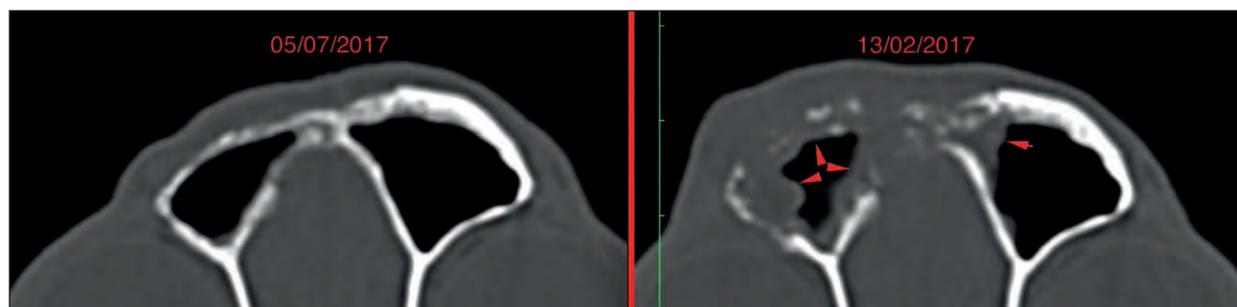


Imagen de TC de un paciente con invasión de tejidos blandos y ósea por un carcinoma tratado con terapia antiangiogénica con toceranib fosfato. Se aprecia la mejoría evidente del proceso tumoral tras 5 meses de terapia.



Foto 6. Paciente con mastocitoma de alto grado tratado con terapia dirigida con masitinib (6a.- antes de empezar el tratamiento; 6b.- a los 45 días del iniciar el tratamiento)

osteosarcoma, por ejemplo) o terapias con anticuerpos monoclonales (por ejemplo, para el tratamiento del linfoma). Hay muchas otras modalidades de inmunoterapia en desarrollo. No obstante, la mayoría de estos tratamientos no están disponibles en España.

Las terapias dirigidas con inhibidores de la tirosin-quinasa (masitinib, toceranib) para el tratamiento de mastocitomas de alto grado de malignidad son ya terapias clásicas (Foto 6). La investigación actual reside en si estas moléculas podrían ser útiles para tratar de forma dirigida otros tumores (linfomas cutáneos o tumores gastrointestinales estromales, por ejemplo).

Además de tratamientos oncológicos, los profesionales veterina-

rios debemos familiarizarnos con diferentes modalidades de terapias paliativas (terapias frente a dolor, antiinflamatorios, etc) ya que en muchos de nuestros pacientes no podemos administrar los tratamientos mencionados, bien porque su cáncer se encuentra demasiado avanzado o no pertenece a los tipos que responden adecuadamente a las terapias o bien porque los cuidadores no son partidarios de administrarlos, por motivos muy variados.

Nuestra función como profesionales veterinarios es proporcionar a los cuidadores de las mascotas con cáncer toda la información disponible sobre las diferentes terapias y acompañarles en la decisión que tomen, teniendo en cuenta las circunstancias particulares de cada fa-

milia. No debemos influir en ellos en la toma de decisiones (aunque la mayoría de las veces nos lo solicitan), solo aconsejarles lo que consideramos más adecuado para cada paciente, de forma individualizada.

Y no podemos olvidar la eutanasia humanitaria, que, tarde o temprano, deberemos aplicar a la mayoría de nuestros pacientes. En ocasiones, los cuidadores tratan de retrasarla lo máximo posible, para mantener el vínculo emocional que los une y, con ello, se perjudica el bienestar de la mascota. Debemos ser capaces de aconsejar a los cuidadores el momento idóneo para practicar la eutanasia haciéndoles ver que es el último gesto de generosidad que pueden tener con su "compañero de vida".

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aupperle-Lellbach H, Grassinger JM, Floren A, Törner K, Beitzinger C, Loesenbeck G, Müller T. Tumour Incidence in Dogs in Germany: a Retrospective Analysis of 109,616 Histopathological Diagnoses (2014-2019). *J Comp Pathol.* 2022 Oct;198:33-55. doi: 10.1016/j.jcpa.2022.07.009.
2. Baioni E, Scanziani E, Vincenti MC, Leschiera M, Bozzetta E, Pezzolato M, Desiato R, Bertolini S, Maurella C, Ru G. Estimating canine cancer incidence: findings from a population-based tumour registry in northwestern Italy. *BMC Vet Res.* 2017 Jun 28;13(1):203. doi: 10.1186/s12917-017-1126-0.
3. Bergman PJ. Cancer Immunotherapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):881-902. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.010.
4. Boerkamp KM, Teske E, Boon LR, Grinwis GC, van den Bossche L, Rutteman GR. Estimated incidence rate and distribution of tumours in 4,653 cases of archival submissions derived from the Dutch golden retriever population. *BMC Vet Res.* 2014 Jan 31;10:34. doi: 10.1186/1746-6148-10-34.
5. Canadas-Sousa, A.; Dias-Pereira, P.; Catarino, J.; et al. Cross Species Analysis and Comparison of Tumors in Dogs and Cats, by Age, Sex, Topography and Main Morphologies. Data from Vet-OncoNet. *Vet. Sci.* 2022, 9, 167. <https://doi.org/10.3390/vetsci9040167>.
6. Chiti, L.E.; Gariboldi, E.M.; Stefanello, D.; De Zani, D.; Grieco, V.; Nolf, M.C. Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy in Cats with Solid Malignancies: An Explorative Study. *Animals* 2022, 12, 3116. doi: 10.3390/ani12223116.

## BIBLIOGRAFÍA

7. Colombe P, Béguin J, Benchekroun G, Le Roux D. Blood biomarkers for canine cancer, from human to veterinary oncology. *Vet Comp Oncol.* 2022;1 11. doi:10.1111/vco.12848.
8. Comazzi S, Marelli S, Cozzi M, Rizzi R, Finotello R, Henriques J, Pastor J, Ponce F, Rohrer-Bley C, Rütgen BC, Teske E. Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study. *BMC Vet Res.* 2018 Aug 6;14(1):232. doi: 10.1186/s12917-018-1557-2.
9. Dias-Pereira P. Morbidity and mortality in elderly dogs - a model for human aging. *BMC Vet Res.* 2022 Dec 29;18(1):457. doi: 10.1186/s12917-022-03518-8.
10. Dolan C, Miller T, Jill J, Terrell J, Kelly TK, Bygott T, Wilson-Robles H. Characterizing circulating nucleosomes in the plasma of dogs with lymphoma. *BMC Vet Res.* 2021 Aug 16;17(1):276. doi: 10.1186/s12917-021-02991-x.
11. Flory A, Kruglyak KM, Tynan JA, McLennan LM, Rafalko JM, Fiaux PC, Hernandez GE, Marass F et al. Clinical validation of a next-generation sequencing-based multi-cancer early detection “liquid biopsy” blood test in over 1,000 dogs using an independent testing set: The CANcer Detection in Dogs (CAN-DiD) study. *PLoS One.* 2022 Apr 26;17(4):e0266623. doi: 10.1371/journal.pone.0266623.
12. Frezoulis P, Harper A. The role of toceranib phosphate in dogs with non-mast cell neoplasia: A systematic review. *Vet Comp Oncol.* 2022;1-10. doi:10.1111/vco.12799
13. Garden OA, Volk SW, Mason NJ, Perry JA. Companion animals in comparative oncology: One Medicine in action. *Vet J.* 2018 Oct;240:6-13. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.08.008.
14. Gedon J, Kehl A, Aupperle-Lellbach H, von Bomhard W, Schmidt JM. BRAF mutation status and its prognostic significance in 79 canine urothelial carcinomas: A retrospective study (2006-2019). *Vet Comp Oncol.* 2022 Jun;20(2):449-457. doi: 10.1111/vco.12790.
15. Gentilini F, Palgrave CJ, Neta M, Tornago R, Furlanello T, McKay JS, Sacchini F and Turba ME (2022) Validation of a Liquid Biopsy Protocol for Canine BRAFV595E Variant Detection in Dog Urine and Its Evaluation as a Diagnostic Test Complementary to Cytology. *Front. Vet. Sci.* 9:909934. doi: 10.3389/fvets.2022.909934.
16. Graf R, Pospischil A, Guscetti F, Meier D, Welle M, Dettwiler M. Cutaneous Tumors in Swiss Dogs: Retrospective Data From the Swiss Canine Cancer Registry, 2008-2013. *Vet Pathol.* 2018 Nov;55(6):809-820. doi: 10.1177/0300985818789466.
17. Graf R, Grüntzig K, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Guscetti F, Folkers G, Otto V, Pospischil A. Swiss Feline Cancer Registry: A Retrospective Study of the Occurrence of Tumours in Cats in Switzerland from 1965 to 2008. *J Comp Pathol.* 2015 Nov;153(4):266-77. doi: 10.1016/j.jcpa.2015.08.007.
18. Graf R, Grüntzig K, Boo G, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Guscetti F, Folkers G, Otto V, Pospischil A. Swiss Feline Cancer Registry 1965-2008: the Influence of Sex, Breed and Age on Tumour Types and Tumour Locations. *J Comp Pathol.* 2016 Feb-Apr;154(2-3):195-210. doi: 10.1016/j.jcpa.2016.01.008.
19. Grüntzig K, Graf R, Hässig M, Welle M, Meier D, Lott G, Erni D, Schenker NS, Guscetti F, Boo G, Axhausen K, Fabrikant S, Folkers G, Pospischil A. The Swiss Canine Cancer Registry: a retrospective study on the occurrence of tumours in dogs in Switzerland from 1955 to 2008. *J Comp Pathol.* 2015 Feb-Apr;152(2-3):161-71. doi: 10.1016/j.jcpa.2015.02.005.
20. Grüntzig K, Graf R, Boo G, Guscetti F, Hässig M, Axhausen KW, Fabrikant S, Welle M, Meier D, Folkers G, Pospischil A. Swiss Canine Cancer Registry 1955-2008: Occurrence of the Most Common Tumour Diagnoses and Influence of Age, Breed, Body Size, Sex and Neutering Status on Tumour Development. *J Comp Pathol.* 2016 Aug-Oct;155(2-3):156-170. doi: 10.1016/j.jcpa.2016.05.011.
21. Graf R, Guscetti F, Welle M, Meier D, Pospischil A. Feline Injection Site Sarcomas: Data from Switzerland 2009-2014. *J Comp Pathol.* 2018 Aug;163:1-5. doi: 10.1016/j.jcpa.2018.06.008.
22. Hart BL, Hart LA, Thigpen AP, Willits NH. Assisting Decision-Making on Age of Neutering for 35 Breeds of Dogs: Associated Joint Disorders, Cancers, and Urinary Incontinence. *Front Vet Sci.* 2020 Jul 7;7:388. doi: 10.3389/fvets.2020.00388.
23. Kruglyak KM, Chibuk J, McLennan L, Nakashe P, Hernandez GE, Motalli-Pepio R, Fath DM, Tynan JA, Holtvoigt LE, Chorny I, Grosu DS, Tsui DWY, Flory A. Blood-Based Liquid Biopsy for Comprehensive Cancer Genomic Profiling Using Next-Generation Sequencing: An Emerging Paradigm for Non-invasive Cancer Detection and Management in Dogs. *Front Vet Sci.* 2021 Jul 8;8:704835. doi: 10.3389/fvets.2021.704835.
24. Liptak JM, Boston SE. Nonselective Lymph Node Dissection and Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):793-807. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.003.

## BIBLIOGRAFÍA

25. Londhe P, Gutwillig M, London C. Targeted Therapies in Veterinary Oncology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):917-931. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.005.
26. Manuali E, Forte C, Vichi G, Genovese DA, Mancini D, De Leo AAP, Cavicchioli L, Pierucci P, Zappulli V. Tumours in European Shorthair cats: a retrospective study of 680 cases. *J Feline Med Surg.* 2020 Dec;22(12):1095-1102. doi: 10.1177/1098612X20905035.
27. Morello E, Martano M, Buracco P. Biology, diagnosis and treatment of canine appendicular osteosarcoma: similarities and differences with human osteosarcoma. *Vet J.* 2011 Sep;189(3):268-77. doi: 10.1016/j.tvjl.2010.08.014.
28. Nolan MW, Gieger TL. Update in Veterinary Radiation Oncology: Focus on Stereotactic Radiation Therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):933-947. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.05.001
29. Paulin MV, Couronné L, Beguin J, Le Poder S, Delverdiér M, Semin MO, Bruneau J, Cerf-Bensussan N, Malamut G, Cellier C, Benchekroun G, Tiret L, German AJ, Hermine O, Freiche V. Feline low-grade alimentary lymphoma: an emerging entity and a potential animal model for human disease. *BMC Vet Res.* 2018 Oct 11;14(1):306. doi: 10.1186/s12917-018-1635-5.
30. Pinello KC, Niza-Ribeiro J, Fonseca L, de Matos AJ. Incidence, characteristics and geographical distributions of canine and human non-Hodgkin's lymphoma in the Porto region (North West Portugal). *Vet J.* 2019 Mar;245:70-76. doi: 10.1016/j.tvjl.2019.01.003.
31. Pinello K, Baldassarre V, Steiger K, Paciello O, Pires I, Laufer-Amorim R, Oevermann A, Niza-Ribeiro J, Aresu L, Rous B, Znaor A, Cree IA, Guscetti F, Palmieri C, Dagli MLZ. Vet-ICD-O-Canine-1, a System for Coding Canine Neoplasms Based on the Human ICD-O-3.2. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 16;14(6):1529. doi: 10.3390/cancers14061529.
32. Pinello K, Amorim I, Pires I, Canadas-Sousa A, Catarino J, Faísca P, Branco S, Peleteiro MC, Silva D, Severo M, Niza-Ribeiro J. Vet-OncoNet: Malignancy Analysis of Neoplasms in Dogs and Cats. *Vet Sci.* 2022 Sep 28;9(10):535. doi: 10.3390/vetsci9100535.
33. Pinello K, Pires I, Castro AF, Carvalho PT, Santos A, de Matos A, Queiroga F, et al. Cross Species Analysis and Comparison of Tumors in Dogs and Cats, by Age, Sex, Topography and Main Morphologies. Data from Vet-OncoNet. *Vet Sci.* 2022 Mar 31;9(4):167. doi: 10.3390/vetsci9040167.
34. Rafalko JM, Kruglyak KM, McCleary-Wheeler AL, Goyal V, Phelps-Dunn A, Wong LK, et al. Age at cancer diagnosis by breed, weight, sex, and cancer type in a cohort of more than 3,000 dogs: Determining the optimal age to initiate cancer screening in canine patients. *PLoS One.* 2023 Feb 1;18(2):e0280795. doi: 10.1371/journal.pone.0280795.
35. Schiffman JD, Breen M. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015 Jul 19;370(1673):20140231. doi: 10.1098/rstb.2014.0231.
36. Schmidt JM, North SM, Freeman KP, Ramiro-Ibañez F. Feline paediatric oncology: retrospective assessment of 233 tumours from cats up to one year (1993 to 2008). *J Small Anim Pract.* 2010 Jun;51(6):306-11. doi: 10.1111/j.1748-5827.2010.00915.x.
37. Schmidt JM, North SM, Freeman KP, Ramiro-Ibañez F. Canine paediatric oncology: retrospective assessment of 9522 tumours in dogs up to 12 months (1993-2008). *Vet Comp Oncol.* 2010 Dec;8(4):283-92. doi: 10.1111/j.1476-5829.2010.00226.x.
38. Smith AN. The role of neutering in cancer development. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2014 Sep;44(5):965-75. doi: 10.1016/j.cvsm.2014.06.003.
39. Spugnini EP, Baldi A. Electrochemotherapy in Veterinary Oncology: State-of-the-Art and Perspectives. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019 Sep;49(5):967-979. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.04.006.
40. Van Rooyen LJ, Hooijberg E, Reyers F. Breed prevalence of canine lymphoma in South Africa. *J S Afr Vet Assoc.* 2018 Mar 8;89(0):e1-e11. doi: 10.4102/jsava.v89i0.1530.
41. Willmann M, Hadzijusufovic E, Hermine O, Dacasto M, Marconato L, Bauer K, Peter B, et al. Comparative oncology: The paradigmatic example of canine and human mast cell neoplasms. *Vet Comp Oncol.* 2019 Mar;17(1):1-10. doi: 10.1111/vco.12440.
42. Wilson-Robles H, Miller T, Jarvis J, Terrell J, Kelly TK, Bygott T, Bougoussa M. Characterizing circulating nucleosomes in the plasma of dogs with hemangiosarcoma. *BMC Vet Res.* 2021 Jun 29;17(1):231.
43. Wilson-Robles HM, Bygott T, Kelly TK, Miller TM, Miller P, Matsushita M, Terrell J, Bougoussa M, Butera T. Evaluation of plasma nucleosome concentrations in dogs with a variety of common cancers and in healthy dogs. *BMC Vet Res.* 2022 Aug 31;18(1):329. doi: 10.1186/s12917-022-03429-8.
44. Yau P, Dhand NK, Thomson PC, Taylor RM. Retrospective study on the occurrence of canine lymphoma and associated breed risks in a population of dogs in NSW (2001-2009). *Aust Vet J.* 2017 May;95(5):149-155. doi: 10.1111/avj.12576.