

# Actualización de la terapia del paciente canino con linfoma.

## Update of the therapy of the canine patient with linfoma.

Soledad Flores<sup>1</sup> MV; Héctor del Riego<sup>2</sup> MV.

Recibido: Julio 2012  
Aceptado: Agosto 2012

**Resumen:** El linfoma es uno de los tumores malignos más comunes en el perro y corresponde a una proliferación de células linfoides malignas que afectan principalmente a los linfonodos o a órganos sólidos. En general, el linfoma es un proceso sistémico que requiere una terapia sistémica como la quimioterapia, exceptuando localizaciones solitarias o linfomas extranodulares, para los que pueden estar indicados tratamientos locales con cirugía o radioterapia. La quimioterapia sistémica continúa siendo la terapia de elección, generando en la mayoría de los casos, resolución de los signos clínicos y de las anomalías en los exámenes de laboratorio por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida, sin embargo, la mayoría de los pacientes sufre una recidiva debido a resistencias farmacológicas, como promedio, 1 año después del diagnóstico. En la mayoría de los casos, la remisión puede ser alcanzada nuevamente en una o más ocasiones cuando son utilizados protocolos de rescate, pero el porcentaje de pacientes que alcanzan una nueva remisión disminuye con cada ciclo consecutivo. A pesar de la gran variedad de protocolos quimioterápicos desarrollados, no se han obtenido mejorías significativas con respecto a la supervivencia, al igual que con otras modalidades que justifiquen su uso. Esta revisión destaca las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del paciente canino con linfoma y los tiempos de remisión y supervivencia que estos ofrecen. Además se hará una mención corta acerca del diagnóstico, clasificación y estadificación, debido a su importancia en la terapéutica del linfoma

**Palabras clave:** Linfoma, canino, terapia.

**Summary:** The lymphoma is one of the most common cancer in dogs and correspond to a cellular proliferation of malignant lymphoid cells that may affect mainly the lymph nodes or solid organs. In general, the lymphoma is a systemic process that may require a systemic therapy as chemotherapy, except the lonely ones, like extranodal lymphoma, for which may be better a local treatment like surgery or radiotherapy. The systemic chemotherapy keep up as the mainly therapy choice, creating in the most of the cases, resolution of the clinical signs and the abnormalities in the blood works, for many months without compromise the quality of life of the patient, yet, the most of the patients will have a recurrence of the cancer for the pharmacology resistance, as a media, 1 year after the diagnosis. In the most of the cases, the remission can be achieved again in one or two occasions when the rescue protocol are used, but the chance of a final remission is very low. Despite the large chemotherapy options there is no improvement in the survival time as well as with others therapies. This review highlights the therapeutics options available for the treatment of the canine patient with lymphoma and the remission time and survival of this protocols. Besides it will be mentioned in a short way about the diagnosis, classification and stage due to its importance in the lymphoma therapy.

**Key words:** Lymphoma, Canine, Therapy

### Introducción

La aparición de neoplasias en los animales domésticos es un problema común en la práctica veterinaria. El linfoma canino es uno de los principales representantes en el perro y su causa se considera multifactorial, ya que no se ha identificado un agente etiológico aislado.<sup>1</sup> Su incidencia aumenta con la edad, nivelándose algo después de los 6 años, sin embargo, este puede aparecer en cualquier edad, raza, o sexo, aunque

ciertas razas y las hembras enteras parecen tener una menor incidencia de la enfermedad.<sup>2,3</sup> La probabilidad de alcanzar una cura para el linfoma es remota, pero sin tratamiento la mayoría de los pacientes mueren por la enfermedad. Existen numerosos protocolos quimioterápicos conformados por distintas drogas o por un agente único, como también otros métodos entre los que se incluyen la cirugía, radioterapia, inmunoterapia, entre otras, todas con el fin de alcanzar tiempos de remisión y supervivencia

<sup>1</sup> Médico Veterinario y Residente de primer año del Hospital Veterinario de Santiago.

<sup>2</sup> Médico Veterinario Internista y Responsable del Área de Medicina Interna, Nefrourología y Oncología del Hospital Veterinario de Santiago.

mayores, sin embargo, la expectativa de vida en caninos no supera los 12 a 18 meses y solo un 20% se encuentra vivo luego del diagnóstico.<sup>4</sup> En esta revisión, se describen las principales opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del paciente canino con linfoma y su relación con los tiempos de remisión y supervivencia obtenidos por cada uno de ellos, con el fin de determinar cuáles ofrecen las mejores respuestas; además, se hará mención corta acerca del diagnóstico, clasificación y estadificación, ya que tienen un rol directo sobre la terapéutica del linfoma.

### Formas anatómicas de presentación

Se reconocen cinco formas de presentación anatómica del linfoma en el perro. El 80% de los pacientes caninos con linfoma desarrollan la forma multicéntrica.<sup>5</sup> Las localizaciones digestiva (aproximadamente 7%), cutánea (6%), mediastínica (3%) y diversas extranodulares (Sistema nervioso central [SNC], hueso, corazón, cavidad nasal y ocular primaria) se describen con mucha menos frecuencia.<sup>5,6</sup>

### Diagnóstico

La evaluación diagnóstica debería incluir el examen físico, hemograma completo con conteo diferencial de células, incluyendo el conteo de plaquetas; perfil bioquímico; urianálisis; siendo esenciales la confirmación microscópica con citología y biopsia.<sup>5,6</sup>

Una vez que el diagnóstico definitivo se ha hecho, se puede realizar la clasificación clínica e histológica que permita entregar un pronóstico más exacto al paciente.<sup>7</sup>

Clasificación histopatológica e inmunofenotípica. Además de la clasificación anatómica antes mencionada, existe una clasificación histopatológica e inmunofenotípica para el linfoma, ya que se originan de una expansión clonal de células linfoides con características morfológicas e inmunofenotípicas distintivas. El sistema de clasificación histológica de la organización mundial de la salud (OMS) es el más actualizado para ser utilizado en el perro. En este sistema, los tumores son categorizados como de bajo, intermedio o alto grado. Los linfomas de bajo grado, generalmente progresan lento; aunque estos tienden a responder menos a la quimioterapia en comparación a los tumores de alto grado, asociándose a mayores tiempos de supervivencia. En contraste, los linfomas de grado alto e intermedio, progresan rápidamente pero tienen más probabilidades de responder a la quimioterapia.<sup>8</sup> El inmunofenotipo es usado para determinar el tipo de células responsables

de la enfermedad, el cual se correlaciona con la malignidad del tumor, reconociéndose con peor pronóstico aquellos con origen en células T.<sup>3</sup>

### Estadificación

El sistema de estadificación de la OMS, es rutinariamente utilizado para estadificar perros con linfoma y se basa en los resultados del examen físico, pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y medula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de medula ósea y evaluación oftalmológica.<sup>6,8</sup> Si se encuentran signos del SNC se debe realizar examen del líquido cefalorraquídeo (LCR). La mayoría de los perros (más del 80%) se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (III y IV de la OMS).<sup>4</sup>

### Opciones Terapéuticas

La terapia del paciente con linfoma es determinada según el estado de la enfermedad, presencia o ausencia de enfermedad paraneoplásica, estatus fisiológico general del paciente, tiempo disponible, capacidad financiera del propietario, y disposición de este para aceptar los posibles efectos secundarios relacionados al tratamiento.<sup>5</sup> Además, es importante que el propietario esté al tanto del pronóstico, probabilidades de remisión y supervivencia, y duración de estas.<sup>4</sup>

### Quimioterapia

En general, los quimioterápicos son más activos frente a células que se están dividiendo activamente.<sup>9</sup> La proporción de células en fase G1, G2, S y M (las fases activas del ciclo celular) en comparación con aquellas en G0 se conoce como *fracción de crecimiento*. La utilidad de la quimioterapia será máxima cuando los tumores tengan una fracción de crecimiento relativamente alta.<sup>10</sup> Cuando el tumor comienza a ser de mayor volumen, su tamaño se incrementa más lentamente tendiendo a un *plateau*, lo que se conoce como *crecimiento gompertziano*.<sup>9,11</sup> Los fenómenos que explican este tipo de crecimiento se relacionan con la progresiva hipoxia intratumoral, menor disponibilidad de nutrientes y hormonas, acumulación de desechos metabólicos tóxicos, inhibición por contacto por disminución del espacio físico, angiogénesis insuficiente y control inmune (infiltración linfocitaria). De acuerdo a lo anterior, los tumores más grandes pueden no responder espectacularmente a la quimioterapia.<sup>11</sup> Además, la quimioterapia sigue una cinética de destrucción fraccional, por lo que es más ventajoso comenzar el tratamiento quimioterápico cuando el tumor es

de menor tamaño.<sup>10,11,12</sup> Por otra parte, la muerte de las células cancerosas sigue también un modelo descrito como cinética de primer orden, es decir, el aumento de la dosis de un quimioterápico implica un proporcional aumento en las células muertas, esto para el caso de las drogas que actúan no específicamente en algunas fases del ciclo celular como doxorubicina y ciclofosfamida. Para el caso de las drogas específicas por alguna fase del ciclo celular como vincristina y citarabina, el incremento de la dosis no provoca una muerte exponencialmente relacionada con una mayor dosis.<sup>11</sup>

El objetivo de esta terapia es darle al paciente una buena calidad de vida llevando al linfoma a remisión por el mayor tiempo posible.<sup>7</sup> Los protocolos en su mayoría están compuestos de una fase inicial (*inducción de remisión*), en la que las drogas se administran semanalmente, seguida de una fase de *mantención de la remisión*, durante la cual se van espaciando lentamente los intervalos entre tratamientos, administrándolos menos frecuentemente pero por un tiempo prolongado, sujeto a vigilancia de la recurrencia potencial del tumor. Si durante la fase de inducción la respuesta es incompleta pero aun favorable, es posible agregar drogas al protocolo inicial, lo que se conoce como *intensificación de la remisión*. Si en la fase de mantención se produce recurrencia del tumor, es posible aplicar el mismo esquema utilizado en la fase de inducción. Finalmente, el tratamiento de *rescate* es el que se administra cuando los fármacos utilizados antes no han conseguido la remisión.<sup>6,9,10</sup>

La selección del protocolo más apto para cada paciente depende de numerosos factores, dentro de los cuales se incluye al paciente, la preocupación del propietario por su mascota y la experiencia del veterinario tratante.<sup>12</sup> El protocolo ideal debe estar dentro del presupuesto del cliente y tener un perfil de toxicidad que el cliente esté dispuesto a asumir. Se deben evitar las drogas con perfiles de toxicidad que puedan generar una debilidad particular en el paciente en cuestión, y debe resultar en remisión para este.<sup>3</sup>

Mientras algunas drogas utilizadas como agentes únicos son efectivas, la mayoría de los protocolos emplean múltiples drogas. El uso simultáneo de drogas con mecanismos de acción diferentes desde el inicio de la quimioterapia, permiten una muerte celular más eficiente y desarrollan menor resistencia farmacológica, ya que según la hipótesis de Goldie-Coldman, estas células resistentes a las drogas aparecen en las fases tempranas de crecimiento tumoral.<sup>10,13</sup> Las drogas utilizadas en protocolos combinados deben ser efectivas como agentes únicos contra

el tumor, deben ser usadas en un orden correcto y compatible, tener distintos mecanismos de acción y la toxicidad de cada una de ellas no deben superponerse.<sup>13</sup>

Se ha establecido claramente que los mejores protocolos son aquellos que incluyen doxorubicina como el protocolo CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), los cuales producen una respuesta completa en más del 80%, remisión de aproximadamente 9 meses, y tiempo de supervivencia aproximado de 1 año cuando se continua con una terapia de rescate.<sup>3,7,14,15</sup> Hay muchas variaciones de esta particular combinación de drogas, y todas tienen intervalos libres de enfermedad y tiempos de supervivencia similares. En cuanto a la adición o no de otras drogas al protocolo tipo CHOP, la omisión de L-asparaginasa (L-ASP) actualmente no hace una diferencia aparente en la eficacia del protocolo, lo que permitiría reservarla como droga de rescate.<sup>16,17</sup>

La combinación de ciclofosfamida, vincristina y prednisona (COP) es una manera efectiva de tratar el linfoma. Las ventajas incluyen el relativo bajo costo asociado al tratamiento y las pocas drogas utilizadas en el protocolo. Las desventajas incluyen los potenciales efectos secundarios específicos como cistitis hemorrágica estéril producida por ciclofosfamida e irritación perivascular asociada a extravasación de vincristina.<sup>18</sup> El protocolo COP es eficaz para inducir una remisión en 75% de los perros con linfoma. Aproximadamente el 20% de los perros tratados con este régimen entran en remisión en el transcurso de 1 año, y esta alcanza una duración media de 6 meses.<sup>19</sup>

En los casos de linfoma neural como parte de un proceso generalizado, se recomienda el empleo de arabinósido de citosina en protocolos como COAP (ciclofosfamida, vincristina, citarabina y prednisona), dado que la citarabina alcanza concentraciones terapéuticas en el LCR.<sup>6</sup>

Cuando factores económicos o de otro tipo por parte del cliente impiden el uso de una quimioterapia sistémica más agresiva, la monoterapia se convierte en una opción válida, sin embargo, a excepción de la doxorubicina, la inducción mediante quimioterapia con agentes únicos no resulta en una remisión duradera comparado con los protocolos combinados estándar.<sup>5,18</sup> La ventaja de este protocolo de monoterapia es que requiere menos tiempo, es más barato y se necesitan menos visitas al hospital.<sup>6</sup> Las desventajas incluyen efectos secundarios comúnmente producidos por la quimioterapia como la mielosupresión y/o trastornos gastrointestinales, efectos secundarios específicos de la doxorubicina como

el daño por extravasación y reacción anafiláctica durante o poco después de la administración, además de cardiotoxicidad, presentando una dosis máxima acumulativa de 180 a 240 mg/m<sup>2</sup>, contraindicada en perros que presentan previamente cardiomiopatía dilatada.<sup>4,18</sup> La doxorubicina se administra cada 21 días como infusión endovenosa lenta. Generalmente se dan 5 dosis en el transcurso de 15 semanas. La tasa de remisión completa se encuentra entre 70% y 85% de los casos y el tiempo medio de supervivencia entre los 8 y 10 meses.<sup>7</sup> La reacción anafiláctica es raramente asociada al primer tratamiento, sin embargo se debe supervisar al paciente.<sup>13</sup>

La monoterapia con prednisona a 2 mg/kg PO diariamente por 7 días, a menudo permite remisiones cortas de aproximadamente 2 a 4 meses. Este protocolo es paliativo, con poca o nula respuesta a la terapia y los propietarios deben ser advertidos de esta situación.<sup>7</sup> Las ventajas de este protocolo incluyen el bajo costo y la ausencia de mielosupresión. Las desventajas de la terapia con prednisona incluyen la inducción de un fenotipo resistente a la quimioterapia, de tal manera, que si el cliente decidiera en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, esta no será satisfactoria presentando tiempos de remisión y supervivencia más cortos.<sup>11,18,19</sup>

El protocolo con lomustina (CCNU) como agente único, no se recomienda como primera línea terapéutica para perros con linfoma debido a pobre control del tumor (40 días) y corta supervivencia general (110 días), además de su toxicidad potencialmente significativa. Por lo tanto, es una mejor opción reservarlo como droga de rescate, combinado con L-ASP y prednisona en perros con linfoma que hayan recaído.<sup>18</sup> En un estudio de 36 perros, CCNU a una dosis de 70mg/m<sup>2</sup> administrada cada 3 semanas resultó en un 78% de respuesta general (17% respuesta completa) con una supervivencia media de 3 meses.<sup>20</sup> CCNU también puede ser utilizada en combinación con prednisona, para el tratamiento del linfoma epiteliotrópico cutáneo.<sup>4</sup>

El rol de una terapia de mantención sostenida en el manejo del linfoma canino se ha comenzado a discutir recientemente. Se ha descrito que el protocolo CHOP de 25 semanas [por ejemplo: el protocolo corto de la Universidad de Wisconsin-Madison (UW-M25)] seguido de una reevaluación rutinaria y reiniciación de la quimioterapia en el momento de pérdida de la remisión, entrega resultados similares a los obtenidos por el protocolo CHOP con tratamiento de mantención. Se evaluó como tratamiento para perros con linfoma un protocolo de 12 semanas consistente en L-ASP, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina

y prednisolona sin una terapia de mantención, el cual fue bien tolerado y obtuvo resultados satisfactorios.<sup>15</sup>

En aquellos pacientes que desarrollaron remisión completa luego de la terapia inicial y el linfoma regreso cuando los pacientes se encontraban sin tratamiento, se recomienda usar una terapia de reinducción usando el mismo protocolo utilizado para inducir la primera remisión.<sup>7</sup> En general, el tiempo de remisión tiende a ser más corto que el observado con el primer tratamiento, sin embargo, algunos animales disfrutarán de reinducciones duraderas.<sup>3</sup>

En último término, la mayoría de los perros con linfoma tratados con éxito mediante quimioterapia sufren recaídas, y se hace necesario elegir entre una serie de drogas únicas o quimioterapias combinadas, cada una con toxicidad y eficacias diferentes.<sup>3</sup> Estas drogas o combinación de drogas no se encuentran en el protocolo CHOP estándar y su uso es de gran ayuda en los casos de recurrencia.<sup>5</sup> En general, la tasa de respuesta y la duración media de la respuesta a la terapia de rescate son 30 a 50% y 1 a 3 meses, respectivamente.<sup>5,7</sup>

Las pruebas indican que las recidivas de linfoma en perros, expresan con mayor probabilidad el gen que codifica a la bomba de fármacos transmembrana, que a menudo se asocia a resistencia multidroga (RMD).<sup>19,21</sup> El fenómeno de RMD, es un proceso por el cual la resistencia a una determinada droga confiere resistencia a una gran cantidad de drogas pertenecientes a grupos estructural y funcionalmente distintos, los que son compuestos generalmente derivados de plantas y hongos. El mayor mecanismo se deriva de la sobreexpresión de una glicoproteína de membrana presente fisiológicamente en muchos tejidos conocida como glicoproteína P, la que actúa como una bomba de eflujo o salida (dependiente de energía) de drogas y toxinas que penetren el espacio citoplasmático.<sup>11</sup> Las células del linfoma con el fenotipo RMD son resistentes a varios quimioterápicos incluyendo agentes antimicrotúbulos, antraciclinas, y prednisona, drogas comúnmente usadas para tratar esta enfermedad. En contraste con estas drogas, los agentes alquilantes no se afectan por el fenotipo RMD.<sup>11,22</sup> Adicionalmente, los diferentes agentes alquilantes rara vez tienen resistencia cruzada entre ellos. Estas características los hacen agentes de elección para la terapia de rescate en perros con linfoma.<sup>22</sup>

Para pacientes que no recibieron doxorubicina inicialmente, se recomienda como agente único la doxorubicina con o sin una dosis inicial de

L-ASP.<sup>12</sup> La reinducción con doxorubicina como agente único, es un protocolo que presenta la ventaja de ser administrado cada 3 semanas, sin embargo, debido a los problemas que genera su acumulación para aquellos pacientes que ya recibieron doxorubicina dentro del protocolo de inducción, se recomienda la sustitución de doxorubicina por otras drogas como actinomicina o mitoxantrona.<sup>4</sup>

Para casos donde la doxorubicina ya fue usada, se recomienda el protocolo MOPP modificado (mecloretamina, vincristina, procarbina y prednisona), sustituyendo la mecloretamina por CCNU y vincristina por vinblastina o CCNU solo o en combinación con dactinomicina.<sup>23</sup> En un estudio de 17 perros tratados con el protocolo MOPP como terapia de rescate, se observó una respuesta general en el 88% y una remisión completa en 35% de los casos con una duración de la respuesta de 28 días.<sup>4</sup> CCNU es otra opción válida como droga de rescate y su eficacia como agente único, puede

ser mejorada con la administración de L-ASP antes de iniciar el tratamiento o administrarse en conjunto con prednisona, como generalmente se realiza.<sup>7</sup>

El protocolo de rescate que incluye CCNU y L-ASP, es bien tolerado y entrega una tasa de respuesta y duración de remisión favorable en comparación con otros protocolos de rescate y representa una buena alternativa en pacientes con quimioterapia con un agente único como doxorubicina, y que no alcanzan la remisión a la tercera dosis.<sup>7,24</sup> Se evaluó el protocolo quimioterápico CCNU/MOPP, a pesar de no mostrar ventajas sobre el protocolo CHOP estándar, la respuesta al tratamiento es similar, representando una opción válida como terapia de rescate.<sup>25</sup> En otro estudio evaluaron la combinación de CCNU y dacarbacina como tratamiento quimioterápico de linfoma recurrente en perros y concluyeron que el protocolo es un régimen de rescate efectivo para estos pacientes.<sup>22</sup>

**Tabla. 1** Protocolo de quimioterapia combinada de la Universidad de Wisconsin Madison para perros con linfoma.

| Semana de tratamiento | Fármaco, dosis y vía de administración  |
|-----------------------|---|
| 1                     | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV<br>L-asparaginasa 10.000 UI/m <sup>2</sup> IM<br>Prednisona 2mg/kg PO diariamente |
| 2                     | Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> PO dividida en 4 días<br>Prednisona 1,5 mg/kg PO diariamente                       |
| 3                     | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV<br>Prednisona 1 mg/kg PO diariamente  |
| 4                     | Doxorubicina** 30 mg/m <sup>2</sup> EV<br>Prednisona 0,5 mg/kg PO diariamente   |
| 6                     | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 7                     | Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> PO dividido en 4 días  |
| 8                     | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 9*                    | Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> EV  |
| 11                    | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 13                    | Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> PO dividido en 4 días  |
| 15                    | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 17                    | Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> EV  |
| 19                    | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 21                    | Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> PO dividida en 4 días  |
| 23                    | Vincristina: 0,7 mg/m <sup>2</sup> EV   |
| 25 **                 | Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> EV  |

\*Si el paciente presenta remisión completa en la semana 9, el tratamiento continuo hasta la semana 11.

\*\*Doxorubicina en perros <15 kg, utilizar dosis de 1mg/kg. Si el paciente presenta remisión completa en la semana 25, el tratamiento se interrumpe y el perro es reevaluado mensualmente para detectar posibles recidivas.

La combinación de actinomicina con otros fármacos en el protocolo DMAC (dexametasona, melfalán, actinomicina y citarabina), alcanza una remisión en aproximadamente el 80% de los casos después de una primera pérdida de remisión.<sup>4</sup> La citarabina también puede ser usada como un agente de rescate a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> EV una vez a la semana.<sup>13</sup> Eventualmente, sin importar el protocolo de rescate usado, ocurrirá el progreso de la enfermedad.<sup>12</sup>

Es necesario realizar evaluaciones sucesivas de todos los pacientes con linfoma que serán tratados.<sup>7</sup> Se debe evaluar la resolución de signos clínicos, mejoría de las alteraciones en los valores hematológicos y bioquímicos y resolución de anomalías en examen físico y estudio de imágenes.<sup>7,19</sup> Además, son necesarias modificaciones de la dosis o frecuencia de la quimioterapia cuando aparece un exceso de toxicidad.

La mayoría de los pacientes que presentan mielosupresión se recuperan a los pocos días

**Tabla. 2** Protocolos quimioterápicos combinados para el tratamiento del linfoma.

|  |  |
|--|--|
| CHOP<br>Ciclofosfamida<br>Doxorrubicina<br>Vincristina<br>Prednisona                   | 100-150 mg/m <sup>2</sup> EV por 1 día<br>30mg/m <sup>2</sup> EV por 1 día<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> EV en los días 8 y 15<br>40 mg/m <sup>2</sup> diariamente por 7 días,<br>luego 20 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas, días 8-21   |
| COAP<br>Ciclofosfamida<br><br>Vincristina<br>Arabinósido de citosina<br><br>Prednisona | 50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas o por los<br>primeros 4 días de cada semana<br><br>0,5 mg/m <sup>2</sup> EV cada 7 días<br>100 mg/m <sup>2</sup> EV diariamente por los<br>primeros 4 días del proto colo<br><br>40 mg/m <sup>2</sup> PO diariamente por 7 días,<br>luego 20 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas (con ciclofosfamida) |
| COP a dosis baja<br>Ciclofosfamida<br><br>Vincristina<br>Prednisona                    | 50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas o por los<br>primeros 4 días de cada semana<br><br>0,5 mg/m <sup>2</sup> EV cada 7 días<br>40 mg/m <sup>2</sup> PO diariamente por 7 días,<br>luego 20 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas (con ciclofosfamida)<br>*por 6 semanas   |
| COP a dosis alta<br>Ciclofosfamida<br>Vincristina<br><br>Prednisona                    | 250-300 mg/m <sup>2</sup> PO cada 21 días<br>0,75 mg/m <sup>2</sup> EV cada 7 días por 4 semanas,<br>luego cada 21 días<br><br>1 mg/kg PO diariamente por 4 semanas,<br>luego cada 48 horas  |

y generalmente no presentan signos clínicos. La neutropenia y trombocitopenia son los primeros y más comunes signos de supresión de médula ósea. La neutropenia inducida por la quimioterapia se define como un conteo de neutrófilos menor o igual a 500/ $\mu$ l o menor a 1.000/ $\mu$ l con una declinación a 500/ $\mu$ l o menos dentro de 24 a 48 horas. La neutropenia se observa generalmente luego de 7 a 10 días y se produce de manera simultánea al daño de la pared gastrointestinal producto de la quimioterapia. Estas alteraciones generan un ambiente favorable para el sobrecrecimiento, translocación e invasión bacteriana.<sup>26</sup>

La mucosa gastrointestinal es otro de los sitios de tejido renovable y los efectos del uso de agentes quimioterápicos incluyen náuseas, vómitos, inapetencia, anorexia o diarrea.<sup>27</sup> La mayoría de la toxicidad es leve, autolimitante y de buen pronóstico.<sup>10</sup> Las náuseas y vómitos se

producen por los daños generados a nivel de las células epiteliales intestinales inducidos por la quimioterapia, o por estimulación de la zona quimiorreceptora gatillo. Estos signos pueden aparecer de manera aguda (24 horas después de administrada la droga) o 2 a 5 días luego de administrada la quimioterapia.<sup>26</sup>

En cuanto a la diarrea inducida por la quimioterapia se debe a la citotoxicidad de las células de las criptas intestinales y a una alteración en el balance enzimático intestinal.<sup>26</sup>

En oncología veterinaria, la cardiotoxicidad sólo presenta un problema clínico con el empleo de doxorrubicina.<sup>12</sup> Se han observado procesos de cardiotoxicidad aguda relacionado con el peak de concentración plasmática que surge durante una administración demasiado rápida. Aunque las arritmias son autolimitantes pueden provocar

colapso. La toxicidad crónica se debe a una dosis total acumulada de doxorubicina superior a la indicada para cada individuo y conlleva un pronóstico malo o grave. Desafortunadamente, actinomicina como reemplazante de doxorubicina, resulta en un tiempo de supervivencia disminuido y mitoxantrona también ha sido asociada con una menor tasa de respuesta.<sup>3</sup> El resultado final es una miocardiopatía dilatada que puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca congestiva (IIC). Aunque la cardiotoxicidad puede ocurrir a cualquier dosis acumulada, es más frecuente por encima de 180mg/m<sup>2</sup>, y doxorubicina no debe utilizarse por encima de estas concentraciones sin una monitorización ecocardiográfica. Las razas propensas a la cardiomiopatía dilatada, principalmente dobermans, deben ser evaluados antes del tratamiento y monitorizados de manera exhaustiva.<sup>10</sup>

La ciclofosfamida e ifosfamida son capaces de producir cistitis hemorrágica estéril (toxicidad urotelial)<sup>12</sup>, sin embargo, esta puede prevenirse.<sup>27</sup> Generalmente es autolimitante y conlleva un pronóstico favorable. Los signos clínicos son estranguria, disuria y hematuria.<sup>10</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad pueden surgir con la administración de doxorubicina debido a la salida de histamina de los mastocitos. Esto solo ocurre durante una rápida administración. Un verdadero cuadro de anafilaxia puede surgir después de la administración de L-asparaginasa, sobre todo si se utiliza por vía EV o intraperitoneal, pero es rara si se emplea por vía IM o SC.<sup>10</sup>

### Otras terapias

Si existe afección extranodal como parte de un proceso más generalizado o multicéntrico, deben instaurarse los tratamientos sistémicos. Por otro lado, si la localización extranodal es solitaria y no forma parte de una presentación multicéntrica, se puede realizar un tratamiento local sin la necesidad de quimioterapia sistémica.<sup>5,6</sup> Se debe tener en cuenta, que la mayoría de las veces la enfermedad se vuelve sistémica, y aunque se han obtenido curas después de la excisión quirúrgica o radioterapia de linfomas solitarios, son muy raras, por lo que generalmente se recomienda que a pesar de que la neoplasia pueda ser tratada quirúrgicamente o con radioterapia, se administre un protocolo quimioterapéutico.<sup>4</sup>

El rol de la radioterapia para el manejo del linfoma en perros está en investigación. Sin embargo, la terapia de radiación puede ser indicada en algunos casos como en linfomas localizados de la cavidad nasal o del SNC, como terapia paliativa en tumores localizados, en combinación con trasplante de

medula ósea o *stem cell* o la irradiación a medio cuerpo luego de obtener la remisión completa con quimioterapia. La radioterapia también puede ser eficaz en el tratamiento de todo el sistema nervioso (linfosarcoma de SNC multifocal) o sobre localizaciones concretas del SNC (linfosarcoma central o medular solitario). Se describe que el uso de la irradiación a cuerpo completo sin trasplante de medula ósea ha dado pobres resultados.<sup>6</sup>

El linfoma es muy sensible a los efectos de la radioterapia, pero a pesar de su sensibilidad, el uso de esta a cuerpo completo para tratar el linfoma multicéntrico se ve limitada por la falta de soporte hematológico y trasplante de medula ósea autóloga que son requeridos para tratar las complicaciones. La radioterapia a medio cuerpo ha sido investigada en combinación con protocolos quimioterápicos multidroga como una posible alternativa para tratar el linfoma canino.<sup>5,7</sup> El uso de irradiación a medio cuerpo luego de alcanzar la remisión completa con inducción mediante quimioterapia, se ha investigado como una forma de consolidación o mantención. Un protocolo de inducción de quimioterapia seguido de radiación a medio cuerpo utilizado para el tratamiento de linfoma en 94 perros, obtuvo un tiempo de supervivencia general de 486 días.<sup>28</sup> Así también, se describen tiempos medios de remisión y de supervivencia en 6 perros tratados con quimioterapia y radioterapia a medio cuerpo de 455 y 550 días respectivamente.<sup>29</sup> Los resultados de estos estudios sugieren que la radioterapia a medio cuerpo junto con un protocolo de quimioterapia puede incrementar la duración de la remisión comparado con protocolos quimioterápicos solos utilizados convencionalmente, sin embargo, este aumento puede no ser suficiente para ser clínicamente relevante o justificar la aplicación de la terapia descrita.

Estudios recientes han evaluado la adición de trasplantes de *stem cell* hematopoyéticas. Un estudio publicado evaluó 28 perros con linfoma tratados con un protocolo quimioterápico en base a 5 drogas durante 12 semanas concluyendo con una alta dosis de ciclofosfamida apoyado por un trasplante de medula ósea autólogo reportando un tiempo de supervivencia medio prometedor de 139 semanas.<sup>10</sup>

La cirugía citorreductora se ha intentado en un número pequeño de casos de linfoma extradural en perros y se han obtenido resultados variables.<sup>6</sup> En la presentación del linfoma alimentario difuso se utiliza la quimioterapia combinada, pero los resultados por lo general no son tan favorables, especialmente en linfoma gástrico. Si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, aunque no siempre

es necesariamente indicado, se debe administrar posterior a la cirugía una quimioterapia combinada.<sup>4</sup>

Los linfomas cutáneos solitarios han sido tratados con éxito mediante cirugía local o radioterapia, sin embargo, la probabilidad de que el proceso finalmente se torne sistémico es elevada. Con más frecuencia, se encuentran lesiones cutáneas múltiples, siendo necesario el tratamiento sistémico.<sup>5,6</sup>

### **Pronóstico**

Sin terapia el tiempo de supervivencia media para perros con linfoma es solamente de 6 a 8 semanas. Aproximadamente entre el 70-80% de los casos con linfoma multicéntrico alcanzan remisión y permanecen en remisión aproximadamente de 6 a 9 meses. El tiempo de supervivencia, sin embargo, puede ir desde 1 semana a varios años.<sup>1</sup> Una vez que la enfermedad regresa, el pronóstico empeora, ya que menos del 50% de los casos responde a la terapia de rescate.<sup>19</sup> La edad y la raza no afectan la duración de la remisión ni de la supervivencia, por otra parte, pacientes con procesos en subestadio "b" o V evidente, presentan pronósticos más desfavorables.<sup>10,19</sup> El grado histológico de malignidad parece ser el indicador pronóstico más confiable con tumores de alto grado consistentes con una baja respuesta.<sup>6</sup> Otro factor que se correlaciona con fuerza con el pronóstico en perros con linfoma es el inmunofenotipo. Estudios han confirmado que tumores derivados de células T tienen remisiones y esperanzas de vida mucho más cortas.<sup>10</sup>

### **Discusión**

Debido al gran aumento en el número de protocolos quimioterápicos disponibles, se deben considerar muchos factores que deben ser discutidos con el propietario para hacer la elección del protocolo.<sup>5</sup> En general, los protocolos quimioterápicos más complejos son de mayor costo, requieren de más tiempo, además de resultar en toxicidad con mayor frecuencia en comparación con protocolos simples que involucren solo un agente quimioterápico. A pesar de esto, la terapia combinada continúa siendo la de elección, ya que los protocolos con agentes únicos, excepto el de doxorubicina, tienen una tasa de respuesta más baja y de menor duración. Esto debido a que los protocolos combinados utilizan drogas con distintos mecanismos de acción, evitando el desarrollo de multiresistencia.<sup>5</sup>

Con respecto a casos en que los perros hayan sido tratados con prednisona como agente único, es importante informar a los propietarios que

si decidieran en el futuro utilizar un protocolo más agresivo cuando el tumor regrese, que los perros tratados con prednisona previamente suelen desarrollar resistencia multidroga y por lo tanto, el protocolo combinado subsiguiente no será satisfactorio presentando resistencias farmacológicas con tiempos de remisión y supervivencia más cortos.<sup>5</sup>

Se ha establecido claramente que los protocolos quimioterápicos combinados como terapia estándar incluyen doxorubicina, siendo todos estos variaciones del protocolo CHOP. Muchos de estos protocolos tipo CHOP incluyen L-ASP, la que es adicionada inicialmente o en varios momentos durante el protocolo. Muchos estudios han confirmado que la adición de L-ASP en los protocolos de inducción no resultan en una tasa de remisión superior o más rápida clínicamente relevante.<sup>5</sup> En un estudio evaluaron la duración de la primera remisión en perros tratados con una quimioterapia combinada idéntica basada en el protocolo CHOP con y sin L-ASP. Los autores sugieren que la exclusión de L-ASP en este protocolo multidroga no impacta significativamente el resultado, por lo tanto, sería más apropiado reservar el uso de L-ASP para el tratamiento de rescate en perros con linfoma en donde haya fallado la terapia de inducción.<sup>17</sup>

Por otra parte, el protocolo UW-M25 entrega a los perros un tiempo libre de enfermedad y supervivencia similar a la que entregan aquellos protocolos con una fase de mantención prolongada.<sup>14</sup> En estos casos los perros viven sin tratamiento por un período después de la quimioterapia, que puede conducir a una respuesta mayor luego de la pérdida de remisión por falta de selección para resistencia durante la nueva fase de crecimiento.<sup>3</sup>

Existen varios protocolos de rescate descritos en la literatura, sin embargo, no hay información clara acerca de la elección de este y el orden a seguir. Probablemente esto se deba a que la elección del protocolo esta condicionada a las características de cada caso en particular.<sup>4</sup>

Queda claro que la quimioterapia no es una cura para el linfoma canino, ya que el 90% de los perros eventualmente presentaran recidivas de la enfermedad, incluso cuando se utilice la terapia estándar (quimioterapia multidroga basada en CHOP).<sup>7</sup> En cuanto a otras modalidades de tratamiento como la radioterapia, no muestran respuestas significativamente mayores en relación a los pacientes tratados con la terapia estándar (quimioterapia con protocolo CHOP) que justifiquen su uso.<sup>5</sup> Por otra parte, la inmunoterapia es menos accesible y el tiempo de



remisión y supervivencia tampoco muestran una gran diferencia en comparación a la terapia con el protocolo CHOP. El trasplante de médula ósea se ha evaluado en conjunto con otras terapias y la respuesta al tratamiento ha sido similar a las terapias convencionales.

La gran variedad de protocolos quimioterápicos para perros con linfoma refleja probablemente la incapacidad para dar cura a estos pacientes o mejorar sus tiempos de supervivencia. La selección del protocolo debe hacerse caso a caso teniendo en cuenta múltiples factores. Se recomienda seleccionar un protocolo y mantenerse usando el mismo, con el fin de familiarizarse con la droga y con su toxicidad, sin embargo, la elección de los protocolos, ya sean para inducción, consolidación, mantención o rescate, varían de acuerdo al paciente y no siempre se podrá seguir un orden dado.<sup>19</sup>

Al parecer, las drogas quimioterapéuticas actualmente disponibles ya no son capaces de ofrecer mejores resultados a los ya descritos, ya que no se ha obtenido ninguna mejora marcada en cuanto a la supervivencia media de 12 meses y tasa de supervivencia del 25% de 2 años en los pacientes con linfoma canino.<sup>5</sup> Por esta razón, se requieren estudios para el desarrollo de nuevos protocolos con drogas quimioterápicas no probadas anteriormente o nuevas modalidades de tratamientos, con el fin de obtener avances en los tiempos de remisión y supervivencia.

### Referencias bibliográficas

1. Nelson R. Couto C. Linfoma Felino y Canino. En: Medicina interna de animales pequeños. 2ª Edición. Intermédica. Mosby St Louis; 1998: 1199-1204.
2. Hahn K. Veterinary Oncology. 4ª Edición. Butterworth-Heinemann. Woburn, MA; 2002: 20,21,91,92.
3. Bryan J. Tumors of the Hematopoietic System. En: Henry C. Higginbotham M. Cancer Management in Small Animal Practice. Elsevier Company. Maryland Heights, Missouri; 2010: 343-348.
4. Alvarez F. Curso de oncología en pequeñas especies. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas; Área Metropolitana de la Ciudad de México; 2001: 59-74.
5. Vail D. Young K. Hematopoietic Tumors. En: Withrow S. Vail D. Small Animal Clinical Oncology. 4ª Edición. Elsevier Company. St. Louis, Missouri; 2007: 699-708.
6. Vail D. Thamm D. (2007). Tumores hematopoyéticos. En: Ettinger S. Feldman E. Tratado de Medicina Interna

veterinaria, enfermedades del perro y el gato. 6ª Edición. Elsevier Company. España; 2007: 732-790.

7. Vail D. Tumours of the haematopoietic system. En: Dobson J. Lascelles D. Manual of Canine and Feline Oncology. 3ª Edición. BSAVA Association. Quedgeley, Gloucester; 2010: 285-303.
8. Turek M. Saba C. Paoloni M. Argyle D. Canine Lymphoma and Leukemia. En: Argyle D. Brearley M. Turek M. Decision Making in Small Animal Oncology. Blackwell Publishing Company. Iowa, USA; 2008: 171-183.
9. Chun R. Garrett L. Vail D. Hematopoietic Tumors. En: Withrow S. Vail D. Small Animal Clinical Oncology. 4ª Edición. Elsevier Company. St. Louis, Missouri; 2007: 163-174.
10. Frimberger A. Principios de quimioterapia. En: Ettinger S. Feldman E. Tratado de Medicina Interna veterinaria, enfermedades del perro y el gato. 6ª Edición. Elsevier Company. España; 2007: 708-790.
11. González J. Medicina Intensiva en perros y gatos. Emergencias, Cuidados intensivos y Oncología. Alex Books. Chile; 2011: 511-546.
12. North S. Banks T. Introduction to Small Animal Oncology. Elsevier Company. Philadelphia, USA; 2009: 225-230.
13. Vonderhaar M. Morrison W. Lymphosarcoma. En: Morrison W. Cancer in Dogs and Cats, Medical and Surgical Management. 2ª Edición. Teton NewMedia. Jackson, WY, USA; 2002: 641-652.
14. Garrett L. Thamm D. Chun R. Dudley R. Vail DM. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. J Vet Intern Med; 2002, 16: 704-706.
15. Simon D. Nolte I. Eberle N. Abbrederis N. Killich M. Hirschberger J. Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. J Vet Intern Med; 2006, 20(4): 948-54.
16. Jeffreys A. Knapp D. Carlton W. Thomas R. Bonney P. Degortari A. Lucroy M. Influence of asparaginase on a combination chemotherapy protocol for canine multicentric lymphoma. J Am Anim Hosp Assoc; 2005, 41:221-226.
17. MacDonald V. Thamm D. Kurzman I. Turek M. Vail D. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma?. J Vet Intern Med; 2005, 19:732.
18. Chun R. Lymphoma: Which Chemotherapy Protocol and Why?. Elsevier Company; 2009, 1527-3369/06/0604-0171\00/0.
19. Morris J. Dobson J. Small Animal Oncology. Blackwell

Publishing Company. Oxford; Malden, MA; 2001: 228-238.

20. Williams L. Rassnick K. Power H. Lana S. Morrison-Collister K. Hansen K. Johnson J. CCNU in the treatment of canine epitheliotropic lymphoma, *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 136.

21. Moore A. Leveille C. Reimann K. Shu H. Arias I. The expression of P-glycoprotein in canine lymphoma and its association with multidrug resistance. *Cancer Invest*; 1995, 13(5): 475-9.

22. Flory A. Rassnick K. Al-Sarraf R. Bailey D. Balkman C. Kiselow M. Autio K. Combination of CCNU and DTIC Chemotherapy for Treatment of Resistant Lymphoma in Dogs. *J Vet Intern Med*; 2008, 22: 164-171.

23. Moore A. London C. Wood C. Williams L. Cotter S. L'Heureux D. Frimberger A. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 1999, 13: 395-398.

24. Saba C. Thamm D. Vail D. Combination chemotherapy with l-asparaginase, lomustine and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*; 2007, 21: 127-132.

25. Rassnick K. McEntee M. Erb H. Burke B. Balkman C. Flory A. Kiselow M. Autio K. Gieger T. Comparison of 3 Protocols for Treatment after Induction of Remission in Dogs with lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2007, 21: 1364-1373.

26. Vail, D. Supporting the Veterinary Cancer Patient on Chemotherapy: Neutropenia and Gastrointestinal Toxicity. *Top Companion Anim Med*; 2009, 24(3): 122-9.

27. Valiñas, M. Curso de oncología en pequeñas especies. Memorias. Las Asociaciones de médicos Veterinarios Especialistas en Pequeñas Especies y Los Colegios Médicos Veterinarios Zootecnistas. Área Metropolitana de la Ciudad de México; 2001: 53-58.

28. Williams L. Johnson J. Hauck M. Ruslander D. Price G. Thrall D. Chemotherapy followed by half-body radiation therapy for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2004, 18: 703-709.

29. Gustafson N. Lana S. Mayer M. LaRue S. A preliminary assessment of whole-body radiotherapy interposed within a chemotherapy protocol for canine lymphoma. *Vet Comp Oncol*; 2004, 2: 125-131.

30. Frimberger A. Moore A. Rassnick K. Cotter S. O'Sullivan J. Quesenberry P. A combination chemotherapy with dose intensification and autologous bone marrow transplant (VRLCAP-HDC) for canine lymphoma. *J Vet Intern Med*; 2006, 20: 355-364.