

# LINFOMA CANINO Y FELINO

\* Francisco J. Alvarez Berger <sup>1</sup>

## ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El linfoma, linfosarcoma o linfoma maligno es una neoplasia de linfocitos malignos que se origina en órganos sólidos como nódulos linfáticos, hígado, bazo u otro órgano con tejido linfoide, distinguiéndose de la leucemia linfoide ya que esta tiene su origen en médula ósea.

El linfoma es una de las neoplasias más susceptibles a la quimioterapia, por lo que se le ha considerado como modelo de estudio en la respuesta a diversos fármacos y protocolos quimioterapéuticos.

El linfoma canino es uno de los tumores malignos más comunes en el perro, siendo el tumor hematopoyético que se presenta con mayor frecuencia en esta especie. Tiene una incidencia de 6 a 30 casos de cada 100,000 perros en riesgo. La edad de presentación es en perros de edad media a avanzada (6 a 12 años de edad), teniendo una mayor predisposición en ciertas razas como Boxer, Terrier Escocés, Basset Hound, Airedale Terrier, Chow Chow, Pastor Alemán, Poodle, San Bernardo, Bulldog Inglés, Beagle y Cobrador Dorado.

La causa del linfoma se desconoce, se sugieren factores genéticos como parte de su etiología, pero otros factores tanto ambientales como infecciosos, también pueden estar relacionados. Factores ambientales asociados al desarrollo de cáncer en humanos se han asociado al desarrollo de linfoma en el perro. Se sugiere que la exposición con algunos herbicidas, notablemente al ácido 2, 4-diclorofenoxiacético, se asocia con un riesgo incrementado de los perros a padecer linfoma. La hipótesis de que algún retrovirus esté involucrado en la presentación del linfoma no se ha confirmado, aunque sí se han encontrado partículas virales con características similares a las de retrovirus en cultivos de tejido de linfoma canino. La exposición a campos magnéticos de baja frecuencia creados por corrientes eléctricas, también se ha reportado como una causa de incremento en el riesgo de desarrollo de linfoma en el perro. Las alteraciones en el sistema inmune, como la trombocitopenia inmunomediada, se han asociado con un riesgo mayor en el desarrollo de linfoma canino; en humanos se ha observado un mayor riesgo de presentar cáncer linfocítico en personas con inmunosupresión, así como los pacientes con trasplante de órganos presentan un mayor riesgo en desarrollar linfoma.

En el gato los tumores hematopoyéticos abarcan un 33% de los tumores en esta especie, siendo el linfoma el 90% de los tumores hematopoyéticos en el gato. Se estima una frecuencia de 200 casos por cada 100,000 de gatos en riesgo. Aproximadamente el 70% de los gatos con linfoma presentan infección con el virus de la leucemia viral felina.

---

<sup>1</sup> Veterinary Teaching Hospital, The Ohio State University. 601 Vernon L. Tharp St, Columbus Ohio 43026. Tel 614 292 3551. Email: [alvarez-berger.2@osu.edu](mailto:alvarez-berger.2@osu.edu), [faberger@yahoo.com](mailto:faberger@yahoo.com)

Se presentan dos picos de edad de presentación en el gato, el primero alrededor de los 2 años de edad y el segundo entre 10 y 12 años de edad. En general, los gatos jóvenes con linfoma son positivos a la leucemia viral felina, mientras que los gatos de edad avanzada son negativos. También se ha relacionado al virus de la inmunodeficiencia felina en la patogénesis del linfoma felino, sin embargo aún no ha sido totalmente demostrado.

## **SIGNOS CLÍNICOS**

El linfoma al caracterizarse como una proliferación maligna de células linfoides, puede presentarse en cualquier órgano que contenga tejido linfoide. Se reconocen cuatro formas de presentación anatómica del linfoma en el perro y el gato, que son multicéntrica (generalizada), alimentaria, mediastínica (tímica) y extranodal (renal, neural, ocular y cutánea). Sin embargo, independientemente del sitio de origen, la enfermedad finalmente puede diseminarse e involucrar otros tejidos linfoides y no linfoides, particularmente el bazo, hígado y médula ósea.

La presentación anatómica difiere entre el perro y el gato, siendo la forma multicéntrica la más común de los casos en el perro (80%), mientras que las formas alimentaria y mediastínica son las más comunes en el gato.

La forma multicéntrica se caracteriza por una linfadenopatía generalizada (linfadenomegalia de 2 a 15 veces el tamaño normal) con o sin hepatomegalia, esplenomegalia o lesiones extranodales. En ciertos casos sólo se pueden encontrar uno o más ganglios linfáticos afectados. También es común encontrar signos clínicos no específicos como fiebre, letargia, pérdida de peso y anorexia. Si la linfadenomegalia es muy marcada, pueden causar obstrucción mecánica de los vasos linfáticos y sanguíneos, causando edema en miembros y cara, así mismo pueden llegar a causar una compresión parcial de las vías respiratorias causando tos en el paciente. Un 10 a un 20% de los perros con linfoma multicéntrico presentan hipercalcemia. Los pacientes hipercalcémicos presentan poliuria, polidipsia, anorexia, vómito, diarrea, debilidad, depresión y arritmias cardíacas.

La forma mediastínica se caracteriza por la presencia de signos respiratorios como disnea, intolerancia al ejercicio y tos. Algunos pacientes llegan a presentar disfagia y regurgitación. Estos signos se deben a la compresión causada por la linfadenomegalia del ganglio linfático mediastínico anterior y por una efusión pleural maligna. La hipercalcemia se presenta en un 40 % de los casos en el perro. La hipercalcemia es un signo paraneoplásico muy raro en gatos.

En el linfoma alimentario, se presentan signos gastrointestinales como vómito, anorexia, diarrea, mala absorción y pérdida de peso. Pueden ocurrir signos de obstrucción intestinal o peritonitis. Suele presentarse como una masa solitaria o bien de manera difusa en el tracto gastrointestinal. Los ganglios mesentéricos, hígado y bazo pueden o no estar involucrados.

El linfoma extranodal presenta signos clínicos inespecíficos (letargia, anorexia, pérdida de peso, poliuria, polidipsia) o específicos del órgano o sistema involucrado. Los ganglios linfáticos pueden o no estar afectados. Las presentaciones extranodales comunes en el perro son cutánea y ocular, mientras que en el gato las más comunes son ocular, renal y neural.

El linfoma cutáneo es la forma extranodal más común en el perro, abarcando del 3% al 8 % de los linfomas en el perro. Se clasifica en epiteliotrópico (presencia de linfocitos neoplásicos en la epidermis) que tiende a tener un origen de células T, y no epiteliotrópico (presencia de linfocitos neoplásicos en la dermis) con origen generalmente de células B. Se caracteriza por la infiltración de linfocitos neoplásicos en cualquier área de la piel, y puede ocurrir como una forma primaria o bien como resultado de la diseminación del tumor a partir de otras áreas anatómicas. Es muy fácil confundir el diagnóstico por su presentación clínica tan variable y porque puede tener similitud con otras enfermedades cutáneas. En ocasiones los pacientes son presentados para una segunda opinión después de haber estado en terapias sistémicas y tópicas con antibióticos, antimicóticos o esteroides, y que no han sido exitosas a causa de un diagnóstico erróneo. Las lesiones pueden ser aisladas o generalizadas, e incluyen nódulos, placas, pústulas, úlceras, eritroderma, despigmentación o dermatitis exfoliativa. El tamaño de las áreas afectadas va desde pequeñas (milímetros) hasta grandes placas o nódulos (varios centímetros). Inicialmente aparecen lesiones coalescentes de parches eritematosos con alopecia y escaras, en cara y cabeza, que progresan al tronco. Esta forma evoluciona a placas eritematosas circulares a irregulares, algunas con ulceración central y formación de costras en bordes mucocutáneos. El prurito es variable. Tanto los parches como las placas pueden sufrir regresión y reaparecer tiempo después, o progresar en una forma más agresiva, apareciendo nódulos de tamaño variable, solitarios o múltiples, firmes, elevados, de color rojo oscuro, brillosos, con escalas o ulcerados, y con exudado seroso que tiende a formar costras. Si las costras son removidas, la piel se observa hemorrágica e hiperémica. Es común encontrar infecciones bacterianas secundarias, que ocasionan un mayor prurito y mal olor. En este estado el progreso hacia los ganglios linfáticos u otros órganos puede ocurrir. En más de un tercio de los casos, la cavidad oral está involucrada, y presenta lesiones en forma de nódulos o placas eritematosas en mucosa, encías y labios. Los perros con presentación epiteliotrópica tienden a tener un mayor tiempo de supervivencia que los que presentan un linfoma cutáneo no epiteliotrópico.

El linfoma renal es relativamente común en gatos, pero es raro en perros. Los signos clínicos incluyen signos de insuficiencia renal. Los riñones se pueden encontrar aumentados de tamaño, firmes e irregulares y generalmente la afección es bilateral.

El linfoma ocular se presenta en ambas especies, reconociéndose en el perro con mayor frecuencia de manera secundaria a la forma multicéntrica, mientras que en el gato es más común encontrarlo de forma primaria. Los signos clínicos y lesiones incluyen uveítis, hemorragia retinal, infiltrado conjuntival, queratitis intersticial, hipema, hipopión, glaucoma, masas oculares, afección retinal e infiltración al nervio óptico.

El linfoma neural puede afectar tanto al sistema nervioso central como al periférico. Los signos clínicos asociados con esta presentación incluyen convulsiones y anormalidades neurológicas multifocales. Existe una relación en su presentación con la forma renal en los gatos.

## **DIAGNÓSTICO**

Aunque el linfoma es una enfermedad sistémica, es importante determinar la extensión de la enfermedad en los distintos órganos e identificar condiciones secundarias o no relacionadas que necesiten ser tratadas o controladas antes de instituir un tratamiento. Se deben de realizar varios procedimientos para establecer el diagnóstico definitivo y grado de linfoma incluyendo un hemograma, química sanguínea, urianálisis y pruebas para la detección del virus de la leucemia felina y de la inmunodeficiencia felina en gatos. El diagnóstico se basa normalmente en los resultados de los datos clínicos incluyendo la biopsia.

Existen distintos grados en la presentación de la enfermedad, para clasificarlos, se evalúa la extensión de la enfermedad, presencia de signos paraneoplásicos y/o la existencia de una enfermedad oculta. En esta clasificación se reconocen si los signos de enfermedad sistémica están presentes o no. Se utiliza el esquema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para su clasificación (cuadro 1). Esta se basa en los resultados del examen físico, resultados de pruebas de laboratorio, estudios imagenológicos, evaluación citológica de aspirados con aguja fina de tejidos linfoides y médula ósea afectados, evaluación histológica de tejidos linfoides afectados, biopsia de médula ósea y evaluación oftalmológica. Si se encuentran presentes signos sistémicos del sistema nervioso central, el examen de líquido cefalorraquídeo debe ser realizado.

### **CUADRO 1**

#### **CLASIFICACIÓN DE ESTADOS CLÍNICOS DEL LINFOMA EN PERROS Y GATOS POR LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD**

- Estado clínico I  
    Cuando un solo ganglio linfático o tejido linfoide de un solo órgano se encuentra implicado
- Estado clínico II  
    Cuando una cadena ganglionar se encuentra implicada.
- Estado clínico III  
    Implicación generalizada de todos los ganglios linfáticos.
- Estado clínico IV  
    Implicación del hígado y/o bazo con o sin los grados I a III.
- Estado clínico V  
    Manifestación en sangre periférica, implicación de

---

la médula ósea con o sin grados I a IV.

- Subestado clínico a  
Sin signos sistémicos.
  - Subestado clínico b  
Con signos sistémicos.
- 

Aunque un aspirado con aguja fina de un nódulo linfático, puede dar un diagnóstico de linfoma, una biopsia de tejido debe ser realizada para confirmar el diagnóstico y para clasificar histológicamente al tumor.

En el laboratorio clínico es común encontrar anomalías. La anemia es una de las anomalías más comunes que se encuentran asociadas con linfoma, se presenta por arriba de un 38 % de los casos. Esta generalmente es de tipo normocítica, normocromática, no regenerativa (anemia de enfermedad crónica), aunque no se ha encontrado una causa clara de la anemia, esta puede ser secundaria a una inflamación crónica asociada a la enfermedad, a un tiempo de vida disminuido de los eritrocitos, a un metabolismo anormal de hierro o bien a una respuesta disminuida de la médula ósea a la eritropoyetina. La trombocitopenia se reporta por arriba del 58 % de los casos en perros y no es tan común en los gatos, esta generalmente esta causada por una disminución en la producción plaquetaria secundaria a una invasión directa a la médula ósea (mieloptisis) y una capacidad disminuida de la médula para producir megacariocitos. Las variaciones en el conteo total leucocitario ocurren en la mayoría de los casos, en un estudio de 24 perros, se presentó leucopenia en un 19 % y leucocitosis en un 32%.

La hipercalcemia es un signo paraneoplásico común asociado al linfoma canino, siendo poco común en los gatos. Se ha reportado en un 10 % a 40 % de los perros con este tumor. Los mecanismos propuestos para la hipercalcemia en perros con linfoma incluyen una osteólisis localizada y una hipercalcemia humoral de malignidad. La osteólisis localizada puede ser producida por una infiltración directa y una resorción de hueso por factores activadores de osteoclastos, que son producidos y liberados por células tumorales. La hipercalcemia humoral es el mecanismo que comúnmente produce hipercalcemia en perros con linfoma, se piensa que ocurre secundario a la producción inducida por el tumor de un péptido relacionado a la hormona de la paratiroides (PTHrP) que estimula una resorción ósea osteoclástica remota de las células tumorales.

La radiología es una herramienta de gran ayuda para determinar la extensión de la enfermedad. Las radiografías torácicas revelan un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos retroesternales o taqueobronquiales, infiltrados pulmonares, masas mediastínicas, y/o efusión pleural. Las anomalías detectadas en radiografías abdominales incluyen un aumento de tamaño del hígado, bazo, ganglios linfáticos iliacos, y/o efusión abdominal. La ultrasonografía abdominal también es de gran ayuda para confirmar anomalías en el tamaño, textura y estructura de los órganos, y para confirmar el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos internos.

Aunque la evaluación citológica de la aspiración con aguja fina de un ganglio linfático o de un órgano afectado nos revela un diagnóstico clínico de linfoma, la biopsia

del tejido debe ser realizada. Una biopsia o la remoción total de un nódulo linfático tienen un mayor valor diagnóstico y pronóstico que frotis citológicos solos, debido a que en la biopsia se conserva la arquitectura del nódulo linfático para ser evaluada proveyendo una mayor cantidad de tejido para su análisis.

La citología de aspirados o biopsias de médula ósea deben ser realizadas para confirmar la implicación de esta, así mismo la citología del líquido cefalorraquídeo en casos de linfoma neural debe ser elaborada para confirmar el diagnóstico.

### **TRATAMIENTO DEL LINFOMA MULTICÉNTRICO**

Una vez que se ha llegado a un diagnóstico definitivo y se ha establecido el grado clínico correcto, se debe llevar a cabo una discusión con el propietario en cuanto al pronóstico y tratamiento. El propietario debe ser informado sobre las probabilidades de remisión y supervivencia, duración de estas, costos del tratamiento y efectos secundarios. Le debe ser entregada una copia del protocolo que se va a administrar junto con el programa de los tratamientos y revisiones.

La quimioterapia sistémica continúa siendo la terapia de elección para el linfoma, esta produce en la mayoría de los casos una resolución de los signos clínicos y anormalidades en los resultados de laboratorio vistos en la presentación del caso, por varios meses sin el compromiso de la calidad de vida. Con el uso de protocolos quimioterapéuticos combinados, los gatos tienen una expectativa de vida de 6 a 9 meses y aproximadamente un 20% de los gatos se encuentran vivos después de 1 año, mientras que los perros tienen una expectativa de vida de 12 a 18 meses y alrededor de un 20% se encuentran vivos después de los 2 años de haber sido diagnosticado. Sin tratamiento, la mayoría de los casos mueren por la enfermedad en un tiempo de 4 a 6 semanas.

Existen muchos protocolos quimioterapéuticos efectivos contra el linfoma y la mayoría de los pacientes toleran los efectos secundarios con baja o nula toxicidad. Aunque el uso de protocolos con un solo fármaco puede ser efectivo, la mayoría de los protocolos están conformados por varios fármacos debido a que el uso simultáneo de fármacos con diferentes mecanismos de acción, son más efectivos en la destrucción celular y desarrollan una menor resistencia a fármacos. Los fármacos que conforman este tipo de protocolos, deben ser efectivos como agentes únicos contra el tipo de tumor específico, deben tener diferentes mecanismos de acción y no presentar toxicidad coincidente. Los protocolos combinados con mayor duración de remisión generalmente son los que incluyen a la doxorubicina.

### **Tratamiento de Rescate del Linfoma Canino**

La quimioterapia es el tratamiento de elección del linfoma multicéntrico canino, aproximadamente un 70% a 95% de los casos alcanzan una remisión de la enfermedad, periodo por el que los pacientes no presentan signos relacionados a esta; y además, debido a que la quimioterapia, en general, es bien tolerada por los pacientes, una buena

calidad de vida es mantenida por el tiempo de remisión. Una gran variedad de protocolos quimioterapéuticos ha sido desarrollada para el tratamiento del linfoma canino, sin embargo, independientemente del protocolo utilizado, eventualmente la mayoría de los pacientes presentan pérdida de la remisión en un periodo aproximado de 6 a 9 meses después de iniciado el tratamiento; periodo que llega a variar desde pocas semanas hasta años después de finalizado el tratamiento. En la mayoría de los casos, una remisión puede ser alcanzada nuevamente en una o más ocasiones cuando protocolos de rescate son utilizados. Después de una segunda o tercera pérdida de remisión, el porcentaje de perros que alcanzan una nueva remisión disminuye en cada ciclo consecuente. Esta resistencia se piensa esta dada por la permanencia y desarrollo de células tumorales que presentan resistencia natural a la quimioterapia. Existen varios protocolos de rescate descritos en la literatura, sin embargo, no existe gran información en cuanto a la elección del tipo y el orden a seguir de los protocolos de rescate a utilizar una vez presentada una nueva reincidencia. Esto es debido a que la elección del protocolo va a depender de manera individual en cada caso, tomando en consideración las condiciones clínicas del paciente, presentación clínica de la enfermedad, protocolo previamente utilizado, respuesta previa al tratamiento, presencia de efectos secundarios a uno o a varios fármacos utilizados, expectativas del propietario en cuanto costo e intervalo de tiempo entre tratamientos, disponibilidad en el área geográfica del fármaco, experiencia clínica con el protocolo en cuestión y conocimiento en cuanto a la realización de modificaciones en el orden, incremento de dosis, adición, extracción o sustitución de fármacos en el protocolo. Por lo tanto, la elección de un protocolo o un fármaco dado puede ser variable y no siempre se seguirá un orden dado, pero por lo general en mi experiencia, las recomendaciones en cuanto a la selección de un tratamiento de rescate o reinducción son las siguientes:

Los perros inicialmente tratados con un protocolo de inducción COP (combinación de ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o COAP (COP con la adición de citarabina) por un periodo de 8 semanas y posteriormente son sometidos a un protocolo de mantenimiento oral LMP (metotrexato, clorambucilo y prednisona) por el tiempo posible donde la remisión completa sea sostenida. Cuando los pacientes no han alcanzado una remisión completa al finalizar el protocolo de inducción COAP o al perder la remisión durante el protocolo LMP, generalmente la adición de vincristina cada dos semanas al protocolo LMP en una dosis de  $0.5 \text{ mg/m}^2$  alternada con el clorambucilo, es suficiente para mantener la remisión. Si la remisión no es alcanzada, la dosis es aumentada a  $0.75 \text{ mg/m}^2$ . Con la adición de vincristina al protocolo LMP, muchos de los casos obtienen un siguiente periodo largo de remisión. En cuanto se presenta una segunda pérdida de remisión o si el aumento de la dosis de vincristina no fue suficiente para mantener la remisión, un nuevo protocolo debe de ser iniciado.

Por otro lado, los perros tratados inicialmente con un protocolo de inducción que contiene doxorubicina (ejem. protocolo Wisconsin-Madison-19), que es administrado por 19 semanas y si los pacientes se encuentran en remisión completa al final del tratamiento, ningún protocolo de mantenimiento es administrado. Una vez que la pérdida de remisión se presenta, el protocolo es reiniciado nuevamente por 19 semanas. Se debe tener precaución con la doxorubicina, ya que durante el segundo ciclo, la dosis máxima acumulativa de doxorubicina es alcanzada, por lo que en este caso la sustitución de esta

por actinomicina D o mitoxantrona, es recomendada. Cuando un segundo periodo de remisión completa es alcanzado después de finalizar el segundo ciclo de 19 semanas, generalmente el protocolo de mantenimiento LMP con o sin vincristina, es administrado. En los casos en que una segunda remisión no fuera alcanzada, una segunda pérdida de remisión se presentara o los pacientes no respondieran a la primera inducción, otro protocolo de rescate que no contenga doxorubicina debe de ser instituido.

La asparaginasa como único agente induce en la mayoría de los casos a una remisión completa pero debido a que el tiempo de su efecto es corto, siempre debe ser continuada por la administración de otros fármacos. Antes de iniciar un protocolo de rescate, la administración de asparaginasa puede ser indicada, con el fin de obtener una mejor respuesta, sin embargo debido a que el efecto de la asparaginasa esta limitado en la mayoría de los casos a las primeras dos o tres administraciones, se recomienda su utilización cuando sea o se crea realmente necesario (ejemplo. Si una remisión completa es alcanzada al iniciar un protocolo de rescate, la dosis de asparaginasa puede ser "salvada" para un futuro, pero si solamente una remisión parcial es obtenida se puede intensificar con la asparaginasa). La asparaginasa no es recomendada en perros predispuestos a presentar pancreatitis.

### **Protocolos de Rescate:**

#### **Protocolo DMAC.**

A pesar de un reporte donde se utilizó actinomicina D como único agente en la reinducción del linfoma canino en 25 casos y no se encontró respuesta en ninguno de los casos, la combinación de actinomicina D con otros fármacos en el protocolo DMAC, en nuestra experiencia, una remisión es alcanzada en aproximadamente un 80% de los casos después de una primera pérdida de remisión, además presenta una toxicidad menor en comparación a los protocolos que contienen doxorubicina y los pacientes deben presentarse con el veterinario cada 15 días. Si una remisión es alcanzada, el protocolo es continuado por 6 a 8 ciclos después son sometidos nuevamente a un protocolo de mantenimiento LMP (con o sin la adición de vincristina) hasta que la pérdida de remisión es observada.

#### **Protocolo CHOP.**

Una siguiente opción es la administración del protocolo CHOP, si la respuesta fue pobre con el protocolo DMAC. Cuando una remisión completa es alcanzada con el protocolo CHOP, este es continuado por 4 ciclos y un protocolo de mantenimiento LMP con la adición de vincristina o citarabina (en semanas alternadas con el clorambucilo) es iniciado posteriormente.

#### **Protocolo con Lomustina**

La lomustina como protocolo de rescate, presenta una respuesta en general del 30% por un periodo aproximado de 3 meses. La eficacia puede ser mejorada con la administración de asparaginasa antes de iniciar el tratamiento con lomustina. Generalmente la lomustina es administrada en conjunto con prednisona. Un efecto secundario de consideración en algunos casos es que la lomustina puede ser hepatotóxica en algunos casos. En un reporte



con 43 perros con pérdida de remisión, tratados con lomustina como único agente, se observó una respuesta general en 27% de los casos y una remisión completa en 7% de los casos con una media de la respuesta general de 86 días.

### **Protocolo ADIC**

En un estudio con 15 perros con pérdida de remisión tratados con el protocolo ADIC, que contiene doxorubicina y dacarbazina, se observó una remisión completa en el 33% de los casos con una media de duración de menos de 42 días.

### **Protocolo con Doxorubicina**

La reinducción con doxorubicina como único agente, es un protocolo que presenta la ventaja de ser administrado cada 3 semanas, pero la desventaja de que la doxorubicina al ser cardiotóxica, presenta una dosis máxima acumulativa de 180 a 240 mg/m<sup>2</sup>, por lo tanto, no se recomienda ser administrada por mas de 6 a 8 dosis y se encuentra contraindicada en perros que presentan previamente cardiomiopatía dilatada. En un estudio, 12 perros fueron tratados con doxorubicina como único agente, una remisión completa fue alcanzada en 33% de los casos con una media de duración de 152 días. La ciclofosfamida oral puede ser adicionada a la doxorubicina en dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 10 y 11 después de la doxorubicina (Protocolo AC)

### **Protocolo MOPP**

En un estudio con 17 perros tratados con el protocolo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona) en perros con pérdida de remisión, se observó una respuesta general en el 88% de los casos y una remisión completa en 35% de los casos con una duración de la respuesta de 28 días.

### **Protocolo con Mitoxantrona**

La mitoxantrona es administrada en una dosis de 6 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. En un estudio con 15 perros con pérdida de remisión, se alcanzó una remisión completa en el 47% con una media de duración de 84 días.

## **TRATAMIENTO DEL LINFOMA EXTRANODAL**

La mayoría de las veces, linfomas solitarios (ganglios solitarios, masas cutáneas o gastrointestinales) eventualmente se vuelven sistémicos, 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.

### **Linfoma alimentario**

El tratamiento del linfoma alimentario es generalmente complicado debido a la disfunción del tracto gastrointestinal. Si el tumor se encuentra de manera localizada y puede ser removido quirúrgicamente, aunque no siempre es necesariamente indicada, posteriormente una quimioterapia combinada debe ser administrada y los resultados generalmente son buenos, aunque los tiempos de supervivencia son más cortos que en la

presentación multicéntrica. 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.

### **Linfoma neural**

La mayoría de los linfomas neurales se presentan de manera secundaria al linfoma multicéntrico, aunque puede presentarse de forma primaria. En gatos y perros con linfoma del sistema nervioso central, la quimioterapia con o sin radioterapia es la modalidad de tratamiento de elección. Los protocolos deben incluir arabinósido de citosina (citarabina) como parte del mismo (protocolo COAP), ya que este fármaco alcanza grandes concentraciones en líquido cefalorraquídeo, debiéndose administrar por vía endovenosa por infusión lenta en una dosis de 200 a 400 mg/m<sup>2</sup> durante 12 a 24 hrs de infusión continua.

### **Linfoma ocular**

La implicación ocular generalmente esta dada por el daño ocular causado por la forma multicéntrica y si las lesiones oculares no son severas la vista puede ser recuperada una vez que el linfoma he presentado remisión. Sin embargo, el ojo puede estar afectado directamente por implicación tumoral y siendo que el ojo se comporta de manera similar a la barrera hematoencefálica, es difícil obtener concentraciones intraoculares adecuadas de los fármacos quimioterapéuticos, por lo que se recomienda utilizar protocolos quimioterapéuticos que incluyan al arabinósido de citosina por infusión endovenosa lenta. (protocolo COAP). La enucleación es una alternativa.

### **Linfoma cutáneo**

El tratamiento del linfoma cutáneo primario pocas veces es exitoso, en caso de ser secundario al linfoma multicéntrico la respuesta es más favorable. En el caso del linfoma cutáneo primario, la mayoría de los tratamientos deben ser considerados paliativos, pero al aliviar algunos signos clínicos, son de gran ayuda. Por ejemplo los baños regulares con champúes basados en sulfuros hacen sentir al paciente más confortable y mejora su apariencia, aunque no tenga ningún efecto sobre la enfermedad primaria. Las lesiones localizadas deben ser tratadas por medio de cirugía o radioterapia.

La lomustina (CCNU) en dosis de 60-80 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días combinada con prednisona es el tratamiento de elección. Otros protocolos que pueden ser utilizados como segunda opción son protocolos quimioterapéuticos combinados con doxorubicina como WM-19 o CHOP.

Existen reportes variables sobre el uso de los retinoides como la isotretinoína y el etretinato en el tratamiento de linfoma cutáneo canino. El mecanismo de acción de los retinoides se desconoce, aunque se sostiene que los retinoides al ser análogos de la vitamina A, y ésta, al tener la función de ayudar a la regulación del crecimiento y diferenciación de las células, pueden actuar regulando la diferenciación epitelial y crear

un efecto de reversa en la diferenciación de malignidad. Las dosis de los retinoides reportada para el linfoma son de la isotretinoína 3 a 4 mg/kg oral al día, y del etretinato 1.25 a 1.45 mg/kg oral al día.

**PROTOCOLO WISCONSIN MADISON-19 (WM-19) PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CANINO**

<b>Semana</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosis</b>
<b>Inducción</b>		
1	L-asparginasa Vincristina Prednisona	400 UI/kg IM 0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV 2 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días
2	Ciclofosfamida** Prednisona	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV 1.5 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días
3	Vincristina Prednisona	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV 1 mg/kg PO cada 24 horas por 7 días
4	Doxorrubicina***	30 mg/m <sup>2</sup> IV
5		
6	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
7	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
8	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
9	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV
10		
11	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
12	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
13	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
14	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV
15		
16	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
17	Ciclofosfamida	200 a 250 mg/m <sup>2</sup> IV
18	Vincristina	0.5 a 0.7 mg/m <sup>2</sup> IV
19	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV

Su una remisión completa es alcanzada, el protocolo no es continuado por un protocolo de mantenimiento y el protocolo es iniciado nuevamente para la reinducción.

\*Un hemograma completo debe de realizarse antes de cada tratamiento

\*\*Sustituir por Clorambucilo PO 20 mg/m<sup>2</sup>.

\*\*\* Doxorrubicina en perros <15 kg, utilizar dosis de 1 mg/kg

## PROTOCOLO COAP PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CANINO Y FELINO

Semana	Fármaco	Dosis
1	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
	Citarabina	300 a 400 mg/m <sup>2</sup> SQ dividido en 2 a 4 dosis cada 12 hrs
	Ciclofosfamida**	En gatos 200 mg/m <sup>2</sup> 50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 48 horas por 8 semanas.
	Prednisona	En gatos 200 mg/m <sup>2</sup> cada 3 semanas. 40 - 50 mg/m <sup>2</sup> PO cada 24 horas por 7 días, posteriormente 20 a 25 mg/m <sup>2</sup> cada 48 horas por 8 semanas.
2	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
3	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
4	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
5	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
6	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
7	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV
8	Vincristina	0.5 mg/m <sup>2</sup> IV

En gatos el protocolo se administra por 6 semanas.

\*Un hemograma completo debe de realizarse antes de cada tratamiento

\*\*Sustituir por Clorambucilo 20 PO mg/m<sup>2</sup> cada 15 días.

Si una remisión completa es alcanzada, se debe continuar con el protocolo de mantenimiento LMP

## PROTOCOLOS DE MANTENIMIENTO

### Protocolo LMP en Perros

Clorambucilo 20 mg/m<sup>2</sup> PO cada 15 días.

Metotrexato 2.5 mg/m<sup>2</sup> PO dos veces por semana.

Prednisona 20 mg/m<sup>2</sup> PO cada 48 horas.

### En gatos

En gatos no se utiliza el metotrexato, el Clorambucilo y la prednisona se administran en las mismas dosis.

## PROTOCOLOS DE RESCATE EN EL PERRO

### Protocolo DMAC

Actinomicina-D 0.75 mg/m<sup>2</sup> EV día 1.

Citarabina 300 mg/m<sup>2</sup> SQ día 1.

Dexametasona 1 mg/kg PO días 1 y 8.

Melfalán 20 mg/m<sup>2</sup> PO día 8\*

\*El ciclo es repetido cada 15 días.

\*\*El melfalán es sustituido por Clorambucilo 20 mg/m<sup>2</sup> después de 3 a 4 ciclos.

### **Protocolo CHOP**

Doxorrubicina 30 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 (1 mg/kg en perros menores a 15 kg).

Vincristina 0.7 mg/m<sup>2</sup> EV días 7 y 15.

Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> PO día 10.

Prednisona 20 mg/m<sup>2</sup> PO cada 48 horas.

Sulfa/trim 15 mg/kg cada 12 hrs PO.

\*El ciclo es repetido cada 21 días

### **Lomustina**

Lomustina 60-80 mg/m<sup>2</sup> PO cada 21 días

Prednisona 40-50 mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, posteriormente 20-25 mg/m<sup>2</sup> cada 48 horas.

### **PROTOCOLOS DE RESCATE EN EL GATO**

#### **Protocolo AC**

Doxorrubicina 1 mg/kg cada 21 a 28 días

Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> PO en el día 10 después de la doxorrubicina.

Prednisona 40-50 mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, posteriormente 20-25 mg/m<sup>2</sup> cada 48 horas

#### **Lomustina**

Lomustina 50 mg/m<sup>2</sup> cada 3 a 6 semanas

Prednisona 40-50 mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 7 días, posteriormente 20-25 mg/m<sup>2</sup> cada 48 horas