

### **ACTUALIZACION EN EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CANINO Y FELINO (I) LINFOMA CANINO**

Ana Lara DVM, MSc, PhD, PgCert MedEd, MRCVS  
Dip. ACVIM & ECVIM-CA (Oncology)  
Lecturer in Oncology  
The Royal Veterinary College  
(United Kingdom)

A pesar de ser un tipo de neoplasia sistémica que progresa rápidamente, su tratamiento es altamente satisfactorio dado que la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento quimioterápico y aunque raramente es curable, la mayoría mantiene o mejora su calidad de vida durante el tratamiento. El propósito de este texto es exponer los factores pronósticos, consideraciones específicas sobre quimioterapia dependiendo del tipo de presentación del linfoma, pros y contras de los protocolos disponibles y en general aquellos factores que se deben considerar a la hora de elegir cual es el tratamiento más apropiado.

#### **Clasificación histológica e inmunofenotípica y comportamiento biológico**

Una de las razones de las diferencias observadas en el porcentaje de respuesta y remisión cuando se trata un linfoma es que la biología de la enfermedad es muy variable. La transformación maligna de los linfocitos B, T o NK puede ocurrir en diferentes puntos de su maduración y como resultado de diferentes daños celulares. Aunque puedan observarse patrones de comportamiento comunes, cada transformación maligna es única lo cual explica por qué linfoma en diferentes pacientes puede tener diferentes comportamientos biológicos incluso teniendo el mismo inmunofenotipo. En medicina veterinaria nos encontramos en el punto de que el diagnóstico citológico de linfoma no proporciona suficiente información para elegir un tratamiento apropiado.

Está ampliamente demostrado que el grado histológico está relacionado con el comportamiento biológico de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. Esto se puede determinar simplemente con una biopsia de ganglio periférico en la mayoría de los casos o con citología.

Histológicamente los linfomas se van a clasificar en alto, intermedio o bajo grado. La mayoría de los casos van a ser linfomas de grado intermedio o alto, con un índice mitótico alto, progresión rápida y mas comúnmente de células tipo B. Este tipo de linfomas, especialmente los de alto grado se caracterizan por tener una progresión rápida que lleva a la muerte del paciente si no se instaura en breve una terapia efectiva. Generalmente responden bastante rápido a la quimioterapia y se alcanza el estado de remisión frecuentemente. El mayor problema con linfomas de alto grado es que también pueden desarrollar resistencia relativamente fácil dado el alto potencial de desarrollo de mutaciones que favorezcan la supervivencia de células con alto índice mitótico, por eso es indicado instaurar protocolos quimioterápicos que incluyan varias drogas con diferentes mecanismos de acción. En perros con este tipo de linfoma, aunque protocolos de corta inducción seguidos por un protocolo de mantenimiento pueden ser efectivos, a veces el periodo de remisión es más duradero con protocolos más agresivos y con mayor duración de la inducción (como el Madison-Wisconsin).

Por otro lado los linfomas de bajo grado son menos comunes (5-29%), tienen un índice mitótico más bajo y son más frecuentemente de células T. Estos linfomas no van a responder a la quimioterapia rápidamente ni con protocolos menos o más agresivos. A veces, lleva varias semanas alcanzar el estado de remisión o a veces nunca se alcanza completamente, aunque por otro lado, perros con este tipo de linfoma tienen progresión lenta y pueden tener un tiempo de supervivencia largo con protocolos quimioterápicos no agresivos (como el COAP seguido de LMP).

Como comentamos anteriormente el linfoma canino puede ser de de las células B, T o NK. Es importante la determinación del fenotipo cuando se hace un diagnostico de linfoma, dado que el linfoma

de células T se asocia con un peor pronóstico por presentar tiempos de supervivencia más cortos. La determinación del fenotipo se puede realizar con inmunohistoquímica en tejido (disponible en varios laboratorios del país) o bien con citometría de flujo o PCR. En los últimos años varias publicaciones han presentado evidencia de que los linfomas de células T tienen tasas de respuesta a la doxorubicina más bajas que los linfomas B y presentan tiempos de supervivencia mayores cuando son tratados con agentes alquilantes como la lomustina, procarbina o mercloretamina.

### **Formas anatómicas, estadio clínico y pronóstico**

La presentación más común de linfoma canino es la forma multicéntrica, que afecta al 80% de los perros con linfoma y se caracteriza por linfadenopatía periférica. El estadio clínico se corresponde con la extensión de la enfermedad y está asociado con el pronóstico del paciente (Tabla 1). En general, perros con estadio I y II tienen mejor pronóstico que aquellos con enfermedad más avanzada. Aunque la mayoría de los perros con linfoma multicéntrico son asintomáticos (subestadio a), aproximadamente un 20-40% presentan signos clínicos como letargia, anorexia, vómitos o pérdida de peso (subestadio b). Perros con subestadio b presentan peores tiempos de supervivencia. Además, alrededor de un 30% presentan diseminación difusa en pulmones y sobre el 50% extensión a órganos abdominales (normalmente bazo y/o hígado). En estadios más avanzados puede haber extensión a la médula ósea y otras localizaciones anatómicas extranodales.

El linfoma mediastínico es la segunda presentación más frecuente, estando comúnmente asociada con hipercalcemia y con el fenotipo T, por lo que históricamente está también asociada con tiempos de supervivencia más cortos, pero como se comentó anteriormente, ciertos protocolos parecen tener mejores resultados para perros con este fenotipo. En esta presentación los signos clínicos pueden ser respiratorios o relacionados con los altos niveles séricos de calcio (poliuria, polidipsia, letargia).

El linfoma alimentario en el perro suele presentarse con extensión difusa por todo el tracto gastrointestinal, a veces también existe extensión a ganglios mesentéricos e hígado. Los resultados de la quimioterapia en perros con esta presentación han sido bastante insatisfactorios aunque a veces se han descrito periodos de remisión más duraderos con protocolos tipo CHOP que incluyen doxorubicina. El manejo del tratamiento en estos pacientes se ve dificultado muchas veces por el solapamiento de los síntomas gastrointestinales causados por la enfermedad y los asociados a la quimioterapia que tienen una mayor prevalencia en estos animales con un tracto digestivo previamente dañado por el linfoma.

La presentación más común de linfoma cutáneo en el perro es de tipo T epiteliotrópico y extensión difusa en piel, aunque también a veces es diagnosticado linfoma cutáneo no epiteliotrópico de células B. Para casos de extensión difusa, la quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección. Protocolos como el COAP o la lomustina han demostrado los mejores resultados. En casos con lesiones solitarias, cirugía o radiación pueden alcanzar un control prolongado de la enfermedad.

Menos frecuentemente vemos linfoma primario en riñones, sistema nervioso central (SNC) o cavidad nasal. El linfoma de sistema nervioso central está asociado con periodos de remisión más cortos. Es importante recordar que tanto en esta presentación como en perros con linfoma multicéntrico con extensión a SNC se deben incluir en el tratamiento drogas con buena penetración de la barrera hematoencefálica, tal y como antiinflamatorios esteroideos, arabinósido de citosina (preferentemente en infusión intravenosa) o lomustina.

### **Consideraciones sobre estadio clínico y elección de fármacos quimioterápicos**

Siempre se debería de realizar la determinación del estadio clínico, pero a veces hay factores limitantes que han de tenerse en cuenta como por ejemplo el factor económico. Esto es especialmente importante cuando el coste de los tests necesarios para determinar la extensión de la enfermedad puede limitar la posterior capacidad del cliente para costear el tratamiento de la mascota. En general, perros con linfadenopatía generalizada, buen estado clínico y con hematología y bioquímica dentro de límites

normales, lo más probable es que sean clasificados como estadio III o IV, en cuyo caso el pronóstico es similar.

Cuando los pacientes están enfermos en el momento del diagnóstico (subestadio b) es necesario determinar el estadio clínico, especialmente cuando presentan signos gastrointestinales. Los linfomas de aparato digestivo tienen peor pronóstico. Además, en aquellos casos con masas del tracto digestivo existe riesgo de perforación intestinal o gástrica bien al diagnóstico o bien tras el tratamiento quimioterápico, ya que se eliminan rápidamente gran número de células tumorales. Por ello fármacos de rápida acción como la L-asparaginasa no se recomiendan en pacientes con masas intestinales.

En aquellos perros que presentan valores altos de enzimas hepáticas (ALT) es necesario determinar con ultrasonido abdominal y aspiración por aguja fina de hígado si tenemos linfoma en el hígado o bien un perro con enfermedad hepática concomitante. Hay que tener en cuenta que algunas drogas quimioterápicas tienen que ser activadas e inactivadas en el hígado (por ejemplo ciclofosfamida o lomustina). En pacientes con función hepática comprometida, la efectividad de estos fármacos puede ser menor debido a un déficit en activación hepática y la aparición de efectos adversos puede ser mayor por disminución en metabolización hepática. En estos casos existe limitación en la variedad de drogas que podemos utilizar durante el tratamiento, al menos hasta que la función hepática se ha recuperado.

En el caso de perros con extensión de linfoma a médula ósea evidenciada por citopenias y/o células neoplásicas circulantes, el pronóstico es peor, pero obviamente esto dependerá del número y grado de severidad de las citopenias. Es recomendable si el paciente está neutropénico comenzar el tratamiento con drogas no inmunosupresivas como la L-asparaginasa. Aunque en general, con este tipo de linfomas hay que ser agresivo porque hasta que no se elimina un buen porcentaje de células linfoides malignas en la médula ósea, no se va a reinstaurar la producción apropiada de glóbulos blancos, rojos y plaquetas.

### **Consideraciones en el tratamiento de ciertas razas**

Algunas razas como por Collies, Shelties, Australian Shepherds, etc, presentan una mayor prevalencia de mutaciones en el gen MDR (multidrug resistance), lo cual produce una disminución de la glicoproteína P celular y un mayor riesgo de efectos adversos tras administración de ciertas drogas quimioterápicas. Se puede hacer el test para detectar la mutación de sangre periférica o de saliva, dependiendo del laboratorio (la Universidad de Giessen en Alemania realiza este test en sangre periférica). Drogas que son un sustrato conocido de la GpP no deben usarse en estos pacientes hasta que los resultados estén disponibles. Una vez disponibles, si el paciente es heterocigoto u homocigoto para la mutación, se recomiendan reducciones de dosis de un 25% antes de administrar estos fármacos y extremar las precauciones para prevenir toxicidad gastrointestinal.

### **Tratamiento**

El linfoma canino es una enfermedad sistémica y por tanto requiere tratamiento sistémico para alcanzar el estado de remisión e incrementar la vida del paciente. Remisión es el estado clínico en el que aunque sabemos que el paciente está curado, no presenta evidencia macroscópica de la enfermedad en ninguno de sus órganos o en valores hematológicos. Sin tratamiento la supervivencia media de perros con linfoma es de 4 a 6 semanas. El tratamiento de elección para esta enfermedad es la quimioterapia y como regla general induce remisión en el 60-90% de los perros y alcanza periodos de supervivencia medios de alrededor de un año en el 80% de los pacientes, de los cuales un 20% puede llegar hasta los 2 años de supervivencia. El rango de supervivencia media varía entre los 6 y los 14 meses.

### **Protocolos quimioterápicos**

Existe toda una variedad de protocolos para tratar el linfoma canino, algunos de ellos históricamente han sido usados más frecuentemente como protocolos de inducción, pero sería iluso pensar que hay uno de ellos que es el mejor y por tanto la única opción a seguir. En medicina veterinaria además de incluir

factores inherentes a la enfermedad (grado, inmunofenotipo, presentación clínica, etc.) tenemos que incluir otros factores como el factor económico o factores específicos relacionados con los miembros de la familia de la mascota y por ultimo pero quizá el mas importante, la calidad de vida del paciente.

### **Agentes únicos como tratamiento de linfoma**

Las remisiones obtenidas con agentes únicos suelen ser mas cortas debido al desarrollo rápido de mecanismos de resistencia. Doxorubicina como agente único es administrada cada 3 semanas con tasas de respuesta del 50-75% y tiempos de supervivencia medios de 6-8 meses. La prednisona como agente único tiene actividad contra las células linfoides malignas, induciendo remisión en alrededor del 50% de los pacientes con tiempos de remisión de 1-3 meses. Otros fármacos que han demostrado eficacia como agentes únicos en el tratamiento del linfoma canino son ciclofosfamida, L-asparaginasa, epirrubina, mitoxantrona, actinomicina D y lomustina.

### **Protocolos de inducción más comunes**

El protocolo COAP se basa en la combinación de arabinosido de citosina, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona. La mayoría de los perros tratados con COAP seguido por terapia de mantenimiento (LMP) con clorambucilo, metotrexato y prednisona alcanzan un tiempo medio de remisión de 6 meses. Los efectos secundarios descritos incluyen los efectos adversos típicos del tratamiento con prednisona, leucopenia leve, alopecia, síntomas gastrointestinales leves, y cistitis hemorrágica estéril (ciclofosfamida) que raramente ocurre si se efectúa una inducción no superior a 2 meses. Esta combinación es económicamente aceptable y en general la prevalencia de efectos adversos es baja.

El otro protocolo de inducción más popular es el Wisconsin-Madison que contiene vincristina, L-asparaginasa, prednisona, ciclofosfamida y doxorubicina. Con este protocolo se han descrito las mejores respuestas, con una tasa de remisión completa del 80% (comparable al porcentaje que se obtiene con COP) y con tiempos medios de supervivencia que superan los 12 meses. 25% de los perros tratados con este protocolo sobreviven más de 2 años. Estos valores fueron confirmados en un estudio de 55 perros tratados en la universidad de Wisconsin, de los cuales el 84% alcanzaron respuesta completa con un tiempo medio de remisión de 36 semanas y un 25% vivos a los dos años. El tiempo de supervivencia medio de este grupo fue de 51 semanas. Este mismo protocolo se empleo en la Universidad de Davis-California para tratar 82 perros. Se obtuvieron respuestas completas en un 64% de los casos, con un tiempo medio de remisión de 217 días y de supervivencia de 366 días en pacientes que alcanzaron la respuesta completa; un 26% sobrevivieron dos años. Las desventajas de este protocolo son su duración más larga y su potencial de efectos secundarios, observándose en un 60% de los. El coste es considerable debido al previo de los fármacos y la larga duración del protocolo

### **Protocolos de reinducción**

Eventualmente, la mayoría de los perros con linfoma salen de remisión. Cuando esto ocurre se debe considerar la reinducción con quimioterapia. Como regla general la tasa de entrada en remisión tras la recaída es más baja, alrededor de un 50% y el periodo de remisión es más corto. Se han descrito tasas de remisión de hasta un 90% al realizar reinducción en perros que fueron tratados inicialmente con un protocolo tipo Wisconsin-Madison y que salieron de remisión en periodos en los que no estaban recibiendo tratamiento alguno. Un protocolo de rescate comúnmente usado es el DMAC (dexametasona, actinomicina D, arabinosido de citosina y melfalan) que ha presentado tasas de remisión de hasta un 74% en reinducción. Otros protocolos o agentes de reinducción son el MOPP (mercloreteamina, procarbina, vincristina, prednisona), mitoxantrona, dacarbacina, temozolomida, bleomicina o lomustina.

### **Radiación**

En los últimos años, varios estudios han evaluado el papel de la radiación en el tratamiento del linfoma canino. El linfoma es muy sensible a la radioterapia. Actualmente la indicación más común es el

tratamiento de perros con linfoma localizado en una región anatómica, como por ejemplo cavidad nasal, SNC, piel, etc., en combinación con quimioterapia sistémica. En situaciones de urgencia, los linfomas confinados a una sola región anatómica que estén asociados a síntomas clínicos graves (linfoma de mediastino anterior o linfomas del SNC) pueden tratarse eficazmente, consiguiendo restaurar las funciones vitales de forma rápida.

Otro posible escenario es el uso de radiación en situaciones terminales, para tratar linfoma resistente a quimioterapia. La radiación normalmente produce por si sola remisiones cortas, pero el paciente puede beneficiarse a corto plazo. Existen también estudios evaluando radiación de cuerpo entero, dividida en mitades corporales irradiadas de forma secuenciada y en combinación con quimioterapia. La utilidad de esta técnica como tratamiento adicional a la quimioterapia está todavía en estudio. También hay que recordar que la radiación de cuerpo entero puede presentar toxicidad hematológica posterior debido a la radiación recibida por la médula ósea.

### BIBLIOGRAFIA

Vail DM, Young KM: Hematopoyetic tumors, Section A, Canine Lymphoma and Lymphoid leukemia. In: Withrow SJ, Vail DM (eds): Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology, 5<sup>th</sup> Ed, St Louis, Saunders-Elsevier, 2012: 699-733.

Brodsky EM, Maudlin GN, Lachowicz JL, Post GS. Asparaginase and MOPP Treatment of Dogs with Lymphoma. J Vet Intern Med. 2009 May-June 23(3): 578-584.

Mealey KL, Meurs KM. Breed distribution of the ABCB1-1Delta (multidrug sensitivity) polymorphism among dogs undergoing ABCB1 genotyping. J Am Vet Med Assoc. 2008 Sep 15;233(6):921-4.

Hosoya K, Kisseberth WC, Lord LK, Alvarez FJ, Lara-Garcia A, Kosarek CE, London CA, Couto CG. Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. J Vet Intern Med. 2007 Nov-Dec;21(6):1355-63.

Alvarez FJ, Kisseberth WC, Gallant SL, Couto CG. Dexamethasone, melphalan, actinomycin D, cytosine arabinoside (DMAC) protocol for dogs with relapsed lymphoma. J Vet Intern Med. 2006 Sep-Oct; 20(5):1178-83.