

J.A. Montoya¹
E.M. Martínez¹
M. Castaño¹
A. Rodríguez¹
S. Pérez-Cuadrado²

**Regresión de un caso
de linfosarcoma canino
tras un tratamiento
inmunoquimioterápico***

- 1 Dpto. de Patología Animal-II,
Facultad de Veterinaria
de Madrid
2 Hospital Clínico
Universitario San Carlos,
Madrid

Correspondencia:

J. Alberto Montoya
Dpto. de Patología Animal II
Facultad de Veterinaria
28040 Madrid.

*Este caso fue comunicado al III Congreso Nacional de la Asociación Española de Investigación sobre el cáncer. Madrid, Noviembre 1989.

RESUMEN

Presentamos un caso clínico de un linfosarcoma multicéntrico en un perro y su evolución con un tratamiento inmunoquimioterápico, apreciándose una regresión del proceso tumoral al final del mismo.

PALABRAS CLAVE

Linfosarcoma; Perro; Inmunoquimioterapia.

ABSTRACT

We have reported a case report about a multicentric lymphosarcoma in a dog and its evolution with an immunochemotherapeutic protocol. We noticed a total regression of the tumor at the end of the treatment.

KEY WORDS

Lymphosarcoma; Dog; Immunochemotherapy.

210 INTRODUCCION

El linfosarcoma canino (LSC) es un proceso neoplásico maligno de tipo linfoproliferativo que se localiza a nivel de los ganglios linfáticos o del tejido linfoide de órganos⁽¹⁰⁾. Es el tumor más frecuente del sistema hematopoyético del perro^(13, 15), constituyendo entre un 5 y un 7 % de todos los tumores caninos⁽¹⁰⁾.

El síntoma principal del LSC es una linfadenopatía tumoral generalizada. Aparecen también síntomas poco específicos que dependen de la localización del tejido linfoide neoplásico: anorexia, pérdida de peso, debilidad y letargia, disnea, disfagia, diarrea, poliuria, polidipsia, etc.^(10, 25).

En función de su distribución anatómica, el LSC puede clasificarse en multicéntrico, tímico o solitario extranodal.

El LSC multicéntrico es la forma más frecuente en el perro (85% de los casos). Se caracteriza por una linfadenopatía generalizada. Puede aparecer también hepatomegalia, esplenomegalia e infiltración linfoide generalizada de todos los tejidos^(6, 10).

La localización mediastínica o tímica es poco frecuente (2% de los casos). Aparece afectación de los ganglios mediastínicos que conduce a un cuadro de tos, disnea, disfagia y regurgitación^(6, 10).

Los LSC extranodales son aquellos que asientan en cualquier órgano a partir de los linfocitos que se localizan en ellos. Las manifestaciones clínicas son muy variadas y resultan del reemplazo del órgano o tejido afectado por células linfoides neoplásicas. El más frecuente es el alimentario, que afecta fundamentalmente a las placas linfáticas intestinales, ganglios mesentéricos, hígado y bazo^(6, 10, 25). El linfoma cutáneo se produce como consecuencia de la invasión de la epidermis por células neoplásicas⁽¹⁵⁾. Otras formas menos frecuentes son la ocular, neural y renal^(4, 19).

El diagnóstico basado en la sintomatología clínica y en los datos laboratoriales no es definitivo, dada la gran variabilidad de los parámetros evaluados en los diferentes pacientes^(9, 25). Es necesario establecer un histodiagnóstico, con el fin de determinar el tipo exacto de LSC.

Desde el punto de vista histológico se pueden establecer varias clasificaciones del LSC. Entre ellas destacamos el esquema del National Cancer Institute Working Formulation para linfomas no Hodgking⁽³⁾ o la clasificación de Kiel⁽²¹⁾.

Al ser el LSC un proceso neoplásico sistémico y diseminado, el tratamiento de elección es la quimioterapia⁽¹¹⁾. Los protocolos de administración de quimioterapia son múltiples^(7, 8, 11, 24, 26). Los fármacos antitumorales más eficaces son ciclofosfamida, vincristina, arabinósido de citosina, metotrexano y prednisona.

Los nuevos conceptos sobre inmunología tumoral y los últimos avances tecnológicos proporcionan las bases para el establecimiento de una nueva modalidad de tratamiento antitumoral: la inmunoterapia⁽²⁰⁾. Actualmente, la inmunoterapia se concibe como un método coadyuvante empleado en combinación con otras formas terapéuticas^(7, 11). En general, pretende incrementar las defensas naturales del organismo, con el fin de contribuir a la destrucción de las células neoplásicas y de prevenir la inmunosupresión provocada por el propio tumor y por los métodos terapéuticos empleados⁽⁷⁾. Existen diferentes formas de inmunoterapia⁽¹⁰⁾:

- *Activa específica*: basada en el empleo de vacunas elaboradas a partir de las células tumorales.
- *Activa inespecífica*: basada en el empleo de agentes moduladores de la respuesta biológica (BRM) que estimulan, de forma general, el sistema inmune.
- *Pasiva*: basada en el empleo de células linfoides al aportador del tumor, sensibilizadas o no.

Aunque todavía el empleo de la inmunoterapia en Medicina Veterinaria es limitado, numerosas experiencias comprueban su eficacia como terapia coadyuvante antitumoral^(1, 23, 26).

Nosotros presentamos un caso clínico de un LSC tratado mediante un protocolo de inmunoterapia de naturaleza activa inespecífica.

CASO CLINICO

El caso que presentamos corresponde a un perro, macho, mestizo, de 8 años de edad y 16 Kg de peso, que llegó al Servicio de Patología Médica de la Facultad de Veterinaria de Madrid con un cuadro de anorexia, apatía, estreñimiento, disnea y fatiga. En la anamnesis, los propietarios exponen que el proceso se había iniciado hacía 3-4 semanas, agravándose los síntomas en los últimos 2 o 3 días. También explican que han observado la aparición de «bultos» por todo el cuerpo que habían aumentado de tamaño progresivamente hasta alcanzar dimensiones preocupantes.

En el examen clínico del animal se apreció por

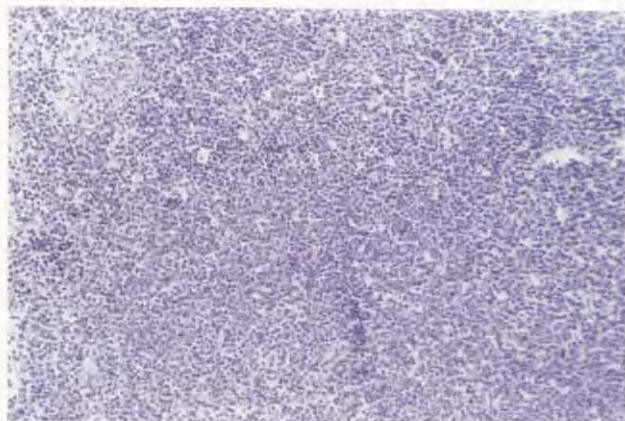


Figura 1. LSC. Ganglio poplíteo. Desorganización arquitectural. H-E. 10X.

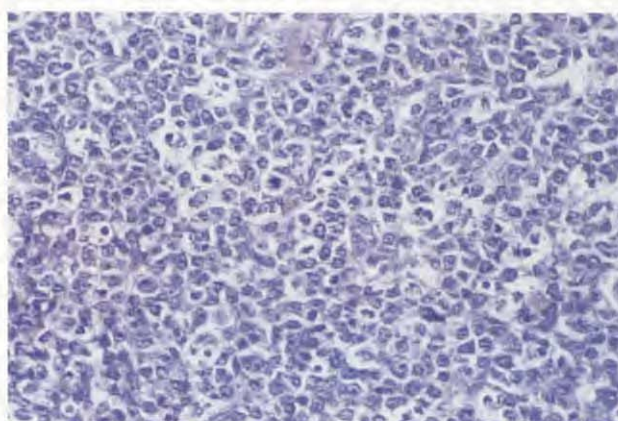


Figura 2. Ganglio poplíteo. LSC linfoblástico. H-E. 25X.

exploración física: palidez de las mucosas bucal y conjuntiva, T^a. de 39,8°C, 152 ppm, respiración superficial y rápida e infartación ganglionar generalizada de todos los ganglios explorables (retrofaríngeos, parotídeos, preescapulares, axilares e inguinales) con un tamaño triple o cuádruple del normal, fríos e indoloros, duros a la palpación y adheridos a planos profundos.

Se realizaron también una serie de exploraciones complementarias, presentando un ECG dentro de los límites de la normalidad. Radiológicamente se apreció la presencia de amplias masas ganglionares a nivel abdominal y torácico, así como una ligera hepatoesplenomegalia. La analítica sanguínea manifestó una discreta anemia (Hto: 29 %, Hb: 10,3 mg/dl) y marcada leucocitosis (43.400 GB/mm³ con neutrofilia [95 %]). Los valores bioquímicos de transaminasas hepáticas, urea y glucosa fueron normales, a excepción de la GGT, que se encontraba en 7,35 U/l. En analítica urinaria apareció un aumento de las proteínas y de la bilirrubina, con un pH de 6 y una densidad aumentada; en el sedimento se visualizaron algunos glóbulos de grasa y una moderada cantidad de cilindros granulosos.

En función de la exploración física de la analítica, se emitió diagnóstico presuntivo de LSC y se realizó una biopsia ganglionar para confirmarlo y establecer la clasificación correspondiente. Se tomó una muestra del ganglio preescapular derecho en forma de cuña y se remitió en formol al 10% al Servicio de Anatomía Patológica. Histopatológicamente, se diagnosticó un LSC de tipo linfoblástico, con abundantes atipias celulares. El ganglio analizado presentó una completa desorganiza-

ción estructural y una imagen monótona característica de estos tipos neoplásicos (Figs. 1 y 2).

En función del diagnóstico, se estableció un protocolo terapéutico de inmunoquimioterapia, basado en el empleo de ciclofosfamida (Genoxal) como producto citotóxico, combinado con un modificador de la respuesta biológica de nueva generación, en fase experimental, denominado FTM. La pauta se instauró en ciclos consecutivos de 21 días cada uno. En el día 0 de cada ciclo se administró una dosis masiva de ciclofosfamida, a razón de 15 mg/Kg de peso, por vía I.V. En los días 2, 9 y 16 de cada ciclo, el animal recibió FTM en una dosis de 1 U/Kg de peso, también por vía I.V. Estos mismos días de tratamiento se recogió sangre venosa para analítica completa, con el fin de evaluar el estado general.

Clínicamente, ya durante el primer ciclo se observó una mejoría del animal, con aumento del apetito y de su actividad general, normalización de las defecaciones y mejoría de la función respiratoria, así como una disminución del tamaño ganglionar. Como efectos secundarios del tratamiento, se apreció una cistitis hemorrágica de rápida instauración y abundante tricorrea. Analíticamente, durante el tratamiento, se recuperó la anemia de forma discreta y una disminución de la leucocitosis, aunque se mantuvo la neutrofilia. Tanto los leucocitos como los linfocitos manifestaron una evolución constante a lo largo de los ciclos terapéuticos.

Al principio del 5º ciclo, el animal experimentó un empeoramiento clínico, manifestando una anorexia progresiva. Analíticamente, se evidenció una fuerte anemia, disminución marcada de la cifra de leucocitosis



Figura 3. Ganglio poplíteo. Reestructuración arquitectural. H-E. 10X.

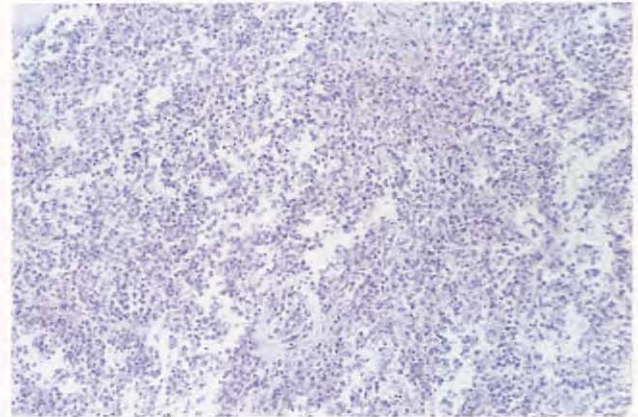


Figura 4. Ganglio poplíteo. Zona córtico-medular. Ausencia de proceso tumoral. H-E. 25X.

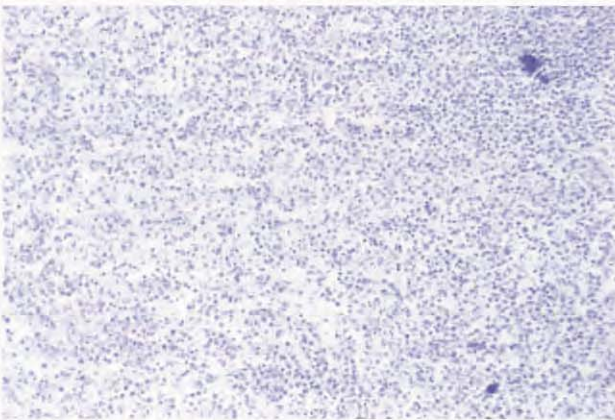


Figura 5. Ganglio poplíteo. Zona medular reestructurada. H-E. 25X.

y plaquetas e incremento de los niveles de urea. Al final del ciclo, se procede a la eutanasia del animal.

Se realizó la necropsia ordenada, sistemática y completa del animal, en la que destacamos palidez de mucosas, hematomas múltiples en tejido conjuntivo subcutáneo e hipertrofia de la mucosa de la vejiga de la orina con hemorragias submucosas. El resto de los órganos del animal no mostraron alteraciones macroscópicas de interés. Se tomaron muestras del mismo ganglio objeto de la primera toma, y se realizó su estudio histopatológico, pudiéndose observar una total ausencia de proceso tumoral. El ganglio aparece más

estructurado, pero en el mismo no se aprecian nódulos linfoides ni primarios ni secundarios. En general, el número de linfocitos es escaso y aparecen acumulados en la zona córtico-medular (Figs. 3, 4 y 5).

DISCUSION

En nuestro caso, el diagnóstico de LSC se realizó en función de la sintomatología clínica, el examen hematológico y del estudio anatomopatológico, tras biopsia ganglionar. Se trataba de un LSC multicéntrico, con linfadenopatía generalizada, en fase IIIb, según la clasificación de la OMS⁽²⁶⁾.

El estudio histológico se realizó según la clasificación de Kiel. Esta clasificación se basa en la persistencia de semejanzas morfológicas entre las células neoplásicas y los diferentes estadios evolutivos de los linfocitos T y B. Postula que el LSC se produce por un bloqueo en los procesos de diferenciación. Estos estadios pueden ser reconocidos citomorfológicamente o ser definidos por marcadores inmunológicos. Así, podemos definir los LSC de bajo grado de malignidad (linfocíticos, linfoplasmocíticos, plasmocíticos, centrocíticos o centrocíticos-centroblásticos) o los de elevado grado de malignidad (centroblásticos, linfoblásticos, inmunoblásticos)⁽²¹⁾. En nuestro caso, se diagnosticó un LSC de tipo linfoblástico, de células en estadios precoces de diferenciación, con abundantes atipias celulares (de elevado grado de malignidad).

La pauta de tratamiento empleada se basa en protocolos experimentales previos de inmunoquimioterapia^(2, 17, 18) que estamos investigando. Empleamos la ciclofosfamida por ser un agente citotóxico de eficacia probada en el LSC⁽⁷⁾ y de cuyo uso tenemos experiencia. El agente denominado FTM es un modulador de la respuesta biológica (BRM) en fase experimental incluido en el grupo «nueva generación de BRMs», de efecto inmunoaugmentador, que están demostrando su eficacia tanto *in vivo* como *in vitro*^(2, 17).

La ciclofosfamida es un agente antitumoral, clasificado farmacológicamente en el grupo de agentes alquilantes, de uso muy frecuente, tanto en medicina humana como veterinaria⁽⁸⁾. Mediante reacciones de alquilación, provoca interferencias en los mecanismos de duplicación celular, de forma que, al detener la mitosis, produce la muerte celular⁽²²⁾. A pesar de sus defectos terapéuticos, la ciclofosfamida es un agente potencialmente tóxico, cuyos efectos más evidentes son supresión de la médula ósea, cistitis hemorrágica y gastroenteritis⁽²²⁾.

La ciclofosfamida se activa en el hígado, dando lugar a varios metabolitos alquilantes que son excretados por vía renal. A nivel de la vejiga, estos metabolitos producen ulceración de la mucosa con edema y necrosis, que se manifiesta clínicamente por hematuria y estranguria. En algunos casos, si el tratamiento se prolonga, puede llegar a aparecer fibrosis y calcificación de la pared vesical⁽¹²⁾. Aunque la incidencia de la cistitis hemorrágica no se relaciona directamente con la dosis, se produce más frecuentemente en pacientes que reciben elevadas dosis a intervalos prolongados cuando se compara con pacientes a los

que se les administran bajas dosis diariamente⁽²²⁾. En nuestro caso, el animal recibió dosis muy elevadas (15mg/kg) a intervalos semanales, lo que explica la rápida aparición de una cistitis hemorrágica clínicamente detectable.

Por otro lado, la ciclofosfamida es uno de los agentes alquilantes más inmunodepresor. El efecto de este fármaco sobre la médula ósea es el principal factor limitante de su empleo, afectando, fundamentalmente, a la serie blanca, aunque, en estadios finales, puede afectar también a la serie roja y megacariocita⁽²²⁾. En nuestro caso, esta manifestación de la toxicidad de la ciclofosfamida aparece al final del tratamiento, cuando la acumulación de las dosis empleadas superó la capacidad de recuperación de la médula ósea.

En general, la evaluación de la eficacia de un tratamiento antitumoral se basa en la evolución clínica del animal y en las modificaciones del tamaño tumoral, definiendo una respuesta completa (cuando desaparece toda evidencia clínica del tumor), respuesta parcial (cuando el tamaño tumoral disminuye un 50%) y no respuesta (cuando el tamaño del tumor disminuye en un 25% o no se modifica). En el caso clínico que tratamos obtuvimos una respuesta completa, ya que el animal evolucionó hacia la desaparición clínica del tumor desde el primer ciclo de tratamiento. No obstante, no hemos encontrado bibliografía que describe una regresión tumoral tras el tratamiento. Aunque el animal fue eutanasiado al final del 5º ciclo del tratamiento, a la vista del estado clínico que presentaba, podemos destacar un hecho importante: que en el ganglio estudiado podemos considerar que se llegó a una regresión tumoral tras el tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Benjamini, E.; Theilen, G.H.; Torten, J. et al.: The use of tumor vaccines in immunotherapy of canine lymphosarcoma. *Ann. NY Acad. Sci.* **277**:305-312, 1976.
- 2 Carda, P.; Montoya, J.A.; Bellido, V.; Guerra, C. y Pérez-Cuadrado, S.: Rescate linfocitario con «Rollin» durante la quimioterapia. *Proc. I Cong. Nac. Conj. de la Soc. Onc. Esp.*, p. 71. Valencia, 1986.
- 3 Carter, R.F.; Valli, V.E.O. and Lumsden, J.H.: The cytology, histology and prevalence of cell types in canine lymphoma classified according to the National Cancer Institute Working Formulation. *Can. J. Vet. Res.* **50**:154-164, 1986.
- 4 Couto, C.G.; Cullen, J.; Pedroia, V. and Turrel, J.M.: Central nervous system lymphosarcoma in the dog. *J.A.V.M.A.* **184**:809-813, 1984.
- 5 Couto, C.G.: Canine lymphomas: something old, something new. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* **7**:291-299, 1985.
- 6 Couto, C.G.: Canine extranodal lymphomas. En Kirk, R. (Ed.): *Current veterinary therapy (IX)*, p.p. 473-478. Saunders, Philadelphia, 1986.
- 7 Craig, J.A.; Richardson, R.C. and Rudd, R.G.: A practical guide to clinical oncology-4: Chemotherapy and immunotherapy. *Vet. Med.* **81**:226-241, 1986.
- 8 Crow, S. E.; Theilen, G.H.; Madewell, B.R.; Weller, R.E. and

J.A. Montoya
E.M. Martínez
M. Castaño
A. Rodríguez
S. Pérez-Cuadrado

Regresión de un caso de linfosarcoma canino tras un tratamiento inmunoterápico

- 214** Henness, A.M.: Cyclophosphamide-induced cystitis in the dog and cat. *J.A.V.M.A.*, **171**:259-262, 1977.
- 9 Gorman, N.T.: Enfermedades linfoproliferativas caninas: diagnóstico y manejo clínico. *Vet. Internac.* 1:34-60, 1989.
- 10 Harris, C.K. and Macy, D.W.: Diagnosis and treatment of lymphosarcoma in dogs. *Mod. Vet. Pract.* **66**:244-247, 1985.
- 11 Jeglum, K.A.: Immunomodulation of hematopoietic tumors. *Vet. Clin. North Am., Sci. Anim. Pract.* **15**:817-826, 1985.
- 12 Laing, E.J.; Miller, C.W. and Cochrane, S. M.: Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in five dogs. *J.A.V.M.A.*, **193**: 233-236, 1988.
- 13 MacEwen, E.G.; Brown, N.O.; Patnaik, A.K.; Hayes, A.A. and Passe, S.: Cyclic chemotherapy of canine lymphosarcoma. *J.A.V.M.A.* **178**:1178-1181, 1981.
- 14 MacEwen, E.G.; Hayes, A.A.; Mooney, S.; Patnaik, A.; Kurzman, I. and Hardy, W.D.: Levamisol as adjuvant to chemotherapy for canine lymphosarcoma. *J. Biol. Resp. Modif.* **4**:427-433, 1985.
- 15 MacEwen, E.G.; Hayes, A.A.; Matus, R.E. and Kurzman, I.: Evaluation of some prognostic factors for advanced multicentric lymphosarcoma in the dog. *J.A.V.M.A.* **190**:564-568, 1987.
- 16 McKeever, P.J.; Grindem, C.B.; Stevens, J.B. and Osborne, C.A. Canine cutaneous lymphoma. *J.A.V.M.A.* **180**:531-536, 1982.
- 17 Montoya, J.A.; Llorente, L.; Bellido, V.; Rodríguez, M. y Pérez-Cuadrado, S.: Inmunomodulación experimental en perros con Resistocell (RSTL). *Proc. II. Congr. Invest. sobre el cáncer.* p. 99. San Sebastián, 1986.
- 18 Montoya, J.A.; Martínez, E.M.; Rodríguez, M. y Pérez-Cuadrado, S.: Immunochemotherapy (Thymostimulin/Cyclophosphamide) in dogs. *Br. Vet. J. (En prensa.)*
- 19 Nelson, R.W. and Hager, D.: Renal lymphosarcoma with inappropriate erythropoietin production in a dog. *J.A.V.M.A.* **182**:1396-1397, 1983.
- 20 Oldham, R.K.: Biological and Biological Response Modifiers: fourth modality of cancer treatment. *Cancer Treat. Rep.* **68**:221-232, 1984.
- 21 Parodi, A.L.; Dargent, F. and Crespeau, F.: Histological classification of canine malignant lymphomas. *J. Vet. Med.* **35**:178-192, 1988.
- 22 Staton, M.E. and Legendre, A.M.: Effects of cyclophosphamide in dogs and cats. *J.A.V.M.A.* **188**: 1319-1322, 1986.
- 23 Theilen, G.H.; Worley, M.; Benjamini, E. et al.: Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma. *Cancer* **49**:2102-2108, 1977.
- 24 Theilen, G.H.; Madewell, B.R. and Carter, S.K.: Chemotherapy. En Theilen, G.H. and Madewell, B.R. (Eds.): *Veterinary Cancer Medicine*, p.p. 157-196. Lea and Febiger, Philadelphia, 1987.
- 25 Theilen, G.H.; Madewell, B.R. and Gardner, M.B.: Hematopoietic neoplasm sarcomas and relatec condition. En Theilen, G.H. and Madewell, B.R. (Eds.): *Veterinary Cancer Medicine*, p.p. 345-469. Lea and Febiger. Philadelphia, 1987.
- 26 Weller, R.E.; Theilen, G.H.; Madewell, B.R.; Crow, S.E.; Benjamini, E. and Villalobos, A.: Chemoimmunotherapy for canine lymphosarcoma: a prospective evaluation of specific and non-specific immunomodulation. *Am. J. Vet. Res.* **41**:516-521, 1980.