

LINFOMA EPITELIOTRÓPICO ATÍPICO CON AFECTACIÓN OCULAR EN UN PERRO JOVEN, A PROPÓSITO DE UN CASO

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias cutáneas se encuentran entre las enfermedades más frecuentes que afectan a la piel de los perros y son el tipo de tumor más común en estos animales, representando un tercio de todas ellas¹.

Se denominan tumores cutáneos a los que afectan a la piel, bien sea a la epidermis o a la dermis, y tienen su origen en las células epiteliales, mesenquimales, linfohistiocíticas y melanocíticas o pueden ser metástasis de neoplasias en otras localizaciones^{1,2,3}.

Los tumores dérmicos frecuentemente afectan solo a la piel pero, en ocasiones, pueden causar enfermedad sistémica mediante el desarrollo de metástasis^{1,2,3}.

En la piel de los perros los tumores más representados son el lipoma, el tumor de glándulas perineales, el mastocitoma, el hemangioma, el hemangiosarcoma y el linfoma¹.

Los tumores intraoculares son relativamente poco comunes en el perro. Estos pueden ser primarios o secundarios a enfermedad metastásica o invasión local. La mayoría de estas neoplasias primarias se originan en la uvea anterior. Los tumores deben diferenciarse de otras masas intraoculares como los quistes iridales, las lesiones granulomatosas y los estafilomas^{3,4}.

Aunque es extremadamente raro, se han descrito varias neoplasias que metastatizan en el ojo y la órbita. Éstas, pueden afectar a uno o a ambos ojos ya que la mayoría de los tumores se diseminan por vía hematógena, siendo el tracto uveal y el cuerpo ciliar las estructuras más afectadas. Las metástasis oculares suelen ocurrir de forma tardía, por lo que son indicativas de enfermedad sistémica avanzada. Éstas pueden estar enmascaradas por hemorragia intraocular, glaucoma e inflamación, por lo que debe incluirse en el diferencial de éstas patologías^{3,4,5,6}.

Procesos neoplásicos que afectan al ojo incluyen linfoma intravascular, linfosarcoma, hemangiosarcoma, melanoma maligno, adenocarcinoma de páncreas, glándulas mamarias,

salivales, sudoríparas y tiroides, carcinoma de células escamosas, carcinoma de transición, mastocitoma y tumor venéreo transmisible^{3,4,5}.

El diagnóstico de los tumores intraoculares se basa en los hallazgos de los exámenes oftálmicos y físicos así como en su disposición y forma. En la mayoría de los casos los propietarios de las mascotas no detectan estas masas, sino sus complicaciones (iridociclitis, ceguera, glaucoma secundario, cataratas o desprendimiento de retina)^{3,4}.

La acuocentesis o aspirado del humor acuoso para su posterior estudio citológico, está indicado en casos de neoplasias oculares cuyas células exfolian a dicho líquido. El linfoma, es una de las neoplasias que exfolian al humor acuoso, siendo el estudio citológico del aspirado de gran valor diagnóstico^{4,6}.

El linfoma cutáneo primario es una patología infrecuente en perros, suponiendo alrededor del 1% de los tumores cutáneos caninos^{2,7,8}. Histológicamente podemos clasificarlo en no epiteliotrópico, cuando la infiltración neoplásica es dérmica o epiteliotrópico, si la infiltración es epidérmica, siendo éste último el más común en perros^{2,8,9,10}.

El linfoma cutáneo epiteliotrópico (LCE), se caracteriza por una infiltración de células T de memoria neoplásicas en la epidermis y estructuras anexas, como el folículo piloso, las glándulas sebáceas y las glándulas apocrinas. Los linfocitos T malignos afectan a la epidermis de manera difusa o en pequeños agregados de células tumorales llamados microabscesos de Pautrier². La etiología del LCE es desconocida, aunque la inflamación crónica se ha visto como posible factor de riesgo al existir una estimulación persistente de los linfocitos T, pudiendo provocar una expansión clonal de linfocitos activados que den origen al linfoma^{2,8}. Es una enfermedad que suele afectar a perros mayores (media de 8-11 años) y tiene una evolución lenta y progresiva^{2,10}.

El diagnóstico del LCE en general suele ser tardío debido a su semejanza con numerosas patologías dermatológicas^{1,2}. Los signos clínicos pueden ir desde eritema (80%), inflamación, alopecia, despigmentación, escamas y/o masas nodulares (60%), inclusión de mucosa y prurito (40%), pudiendo presentar varios de estos signos en el mismo animal^{1,9,10}. La cara, extremidades distales, cuello y tronco son las regiones más afectadas¹⁰. En humanos, el linfoma epiteliotrópico presenta una subclasificación según sus características

anatomopatológicas y sus características clínicas y progresión. Usando esos criterios, podemos subclasificar el LCE en micosis fungoide, reticulosis pagetoide y síndrome de Sèzary, aunque en medicina veterinaria esta subclasificación es difícil de hacer basándonos en los signos cutáneos⁸. La clasificación usada por Scott describe las diferentes presentaciones encontradas en el perro como eritroderma exfoliativa, placas/nódulos, enfermedad ulcerativa de la mucosa y forma mucocutánea^{8,11,12}. La progresión de la enfermedad es frecuente, afectando a los linfonodos regionales e incluso a nivel sistémico a otros tejidos linfáticos. Un pequeño porcentaje de los casos puede progresar liberando células malignas a la sangre, siendo su progresión rápida y su curso clínico corto^{2,8}. Para confirmar el diagnóstico y definir su grado de infiltración es necesario la realización de histopatología e inmunohistoquímica⁶. La inmunohistoquímica es una técnica de diagnóstico molecular que nos permite identificar el inmunofenotipo del tumor. Para ello, valora la expresión de unas proteínas de la membrana plasmática de los linfocitos (CD) y otras células del sistema inmunitario mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos³.

El pronóstico del LCE es reservado, teniendo las formas localizadas una mayor supervivencia, incluso con potencial curativo en caso de poder hacer un manejo quirúrgico o mediante radioterapia^{2,10,11,13}. La quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección en casos de LCE no localizados^{9,10,11,13}. El tiempo de supervivencia en los perros con linfoma epiteliotrópico se ha visto que es significativamente más corto que en los no epiteliotrópicos. Algunas variables que se han visto asociadas a peor pronóstico son la presencia de linfocitos neoplásicos en sangre periférica, trombocitopenia y la respuesta inicial a la quimioterapia¹³. El tiempo medio de supervivencia en la subclasificación de MF recogidos en las diferentes publicaciones, va desde pocos meses hasta los 2 años^{8,13}. A diferencia de los linfomas de tipo B, que tienen una óptima respuesta a la quimioterapia, en los linfomas de tipo T los resultados son mucho más pobres^{3,10}.

Se han descrito numerosos protocolos quimioterápicos para el tratamiento del LCE^{8,9,14,15,16,17,18}, siendo el más utilizado por su eficacia la combinación de lomustina con vincristina y prednisolona (LOPP)^{15,17}.

La lomustina (1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea) es un agente alquilante que se une a las cadenas de ADN, a las que insertan el grupo alquilo y modifica su estructura lo suficiente

como para interferir en la transcripción, replicación y en la maquinaria de reparación del ADN. Por esta razón, inhibe el ADN, el ARN y la síntesis de proteínas, suprimiendo así la angiogénesis del tumor^{16,18}. La lomustina se utiliza a una dosis de 60-90 mg/m² cada 3-4 semanas y se puede prolongar el tratamiento durante 6-8 ciclos^{15,17}. Al ser administrada por vía oral se absorbe completamente a través de la mucosa gastrointestinal, se metaboliza mediante oxidación hepática y los metabolitos activos se distribuyen con facilidad, incluso atravesando la barrera hematoencefálica. Los metabolitos inactivos son excretados en su mayoría por la orina, aunque una pequeña cantidad se lo hace por vía biliar o son reabsorbidos^{16,18}.

La lomustina puede causar daño hepático (40-50% de los casos) y mielosupresión (20%), por lo que es importante la realización de hemograma y bioquímica sérica previa a la administración del fármaco. A causa de la mielosupresión puede causar neutropenia a los 7-15 días y trombocitopenia acumulativa tardía. Otros efectos adversos que se pueden presentar son anorexia, vómitos, estomatitis y fibrosis pulmonar^{15,16,17,18}.

La vincristina es un alcaloide de la planta floreciente llamada Vincapervinca (*Vinca Rosae Linn*) y en medicina es utilizada con sulfato de vincristina. Su uso en pequeños animales está muy extendido desde hace décadas¹⁵. El sulfato de vincristina se une a la molécula de Tubulina, que es una proteína que se une al huso cromático. Durante la metafase se produce la formación de cristales que rompen el huso, deteniendo así la mitosis celular y frenando la capacidad de multiplicación de las células neoplásicas¹⁷. En perros es utilizada a una dosis de 0,5-0,7 mg/m² por vía intravenosa cada 2 semanas y sus principales efectos adversos incluyen anorexia, vómitos, diarrea y mielosupresión, produciendo mayormente neutropenia a los 7-10 días de la administración^{15,17}.

CASO CLÍNICO

Acude a nuestra consulta Thor, perro macho castrado de raza border collie y 2 años de edad, en perfecto estado de vacunación y desparasitación. En su historial clínico únicamente podemos destacar un episodio de cojera grado 3/5 en la extremidad posterior izquierda compatible con una rotura parcial del ligamento cruzado anterior, así como la presencia de

un histiocitoma en el párpado inferior izquierdo que involucionó de manera espontánea. Ambas patologías ocurrieron con más de 6 meses de antelación al caso clínico que se expone a continuación.

Thor acude a una primera visita de oftalmología por la aparición de una mancha rosácea en el ojo izquierdo. La exploración física general es normal, con una condición corporal de 9/9. En la exploración oftalmológica se observa una elevación del iris en la porción nasal (Imagen 1). Al provocar dilatación pupilar, se produce una deformación de ésta en la zona iridal antes mencionada, mientras que sin dilatar la pupila, no se produce tal deformación. También se aprecia un aumento de la vascularización y leve eritema conjuntival con presión intraocular (PIO) normal. Se instauro tratamiento con corticoides conjuntivales a la espera de evolución. Como diagnóstico diferencial se sospecha de proceso inflamatorio o tumoral.

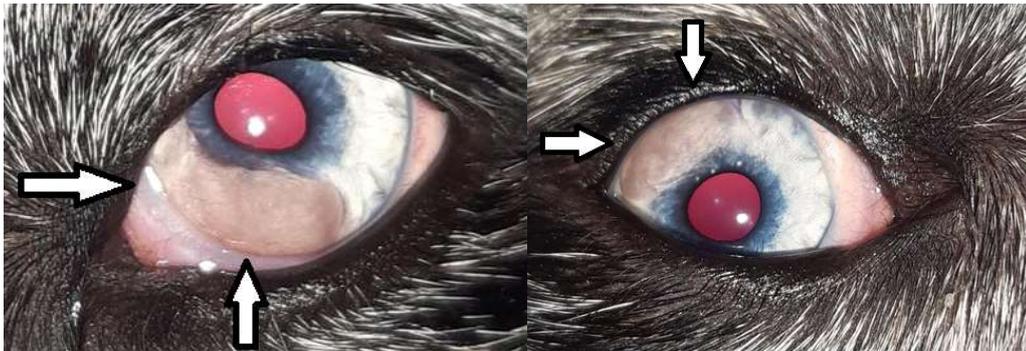


Imagen 1 y 2. Masa en porción nasal del iris del ojo izquierdo y masa en región dorsal del iris derecho.

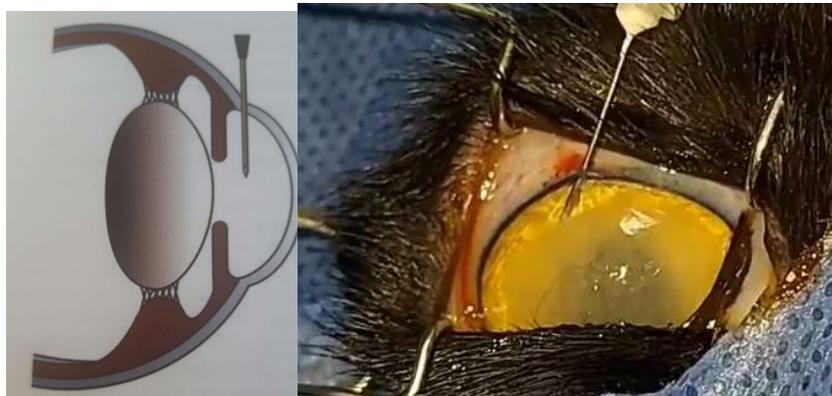
A los pocos días de la instauración del tratamiento Thor presenta una lesión similar a la anteriormente descrita en el ojo derecho, en la región dorsal del iris (Imagen 2). La evolución del ojo izquierdo es desfavorable, habiendo aumentado la masa significativamente, además de tener un color mucho más oscuro. En la exploración física también se observan masas que afectan a la piel por el tronco del animal.

Se realizan bioquímica sérica, recuento de células sanguíneas y urianálisis, siendo todo ello normal excepto leve hipercalcemia, confirmada mediante la realización del calcio ionizado. También se descartan enfermedades infecciosas mediante la realización de test Quattro® (Urano) para la detección de anticuerpos contra Leishmania, Anaplasma, Filaria y Ehrlichia.

A la semana siguiente las enfermedades ocular y cutánea siguen evolucionando por lo que

se procede a la punción con guja fina (PAF) de las masas cutáneas y a la realización de una paracentesis de cámara anterior de ambos ojos, con intención de identificar, mediante citología, las células que están produciendo esta patología e intentar relacionar ambos problemas. Para la toma de muestras se procede a la sedación del animal mediante la administración intravenosa de dexmedetomidina (3µg/kg) y metadona (0,2mg/kg) y la posterior administración de propofol (1mg/kg) y midazolam (0,3mg/kg) así como dos gotas de anestésico doble oftálmico (tetracaína hidrocloreuro 1 mg/ml + oxibuprocaína hidrocloreuro 4 mg/ml) en cada ojo.

Para la paracentesis de la cámara anterior del ojo, o aspirado del humor acuoso, inicialmente se limpian ambas conjuntivas bulbares y sacos conjuntivales con povidona iodada diluida al 5% y posteriormente se aclaran con solución salina estéril. Después se introduce una aguja hipodérmica de 27G con el bisel hacia la esclerótica en el cuadrante dorsolateral de la córnea, adyacente al limbo, entrando en cámara anterior por delante y paralelo al iris (Imágenes 3 y 4). Se extrae 0'1 ml de humor acuoso y se envía a laboratorio en tubo EDTA junto a las PAF de las masas dérmicas.



Imágenes 3 y 4. Esquema y realización de paracentesis de la cámara anterior del ojo. KIRK N: Essentials of Veterinary Ophthalmology; John Wiley & sons, 2014. 124-125.

Se aprovecha la sedación para realizar radiografías torácicas en tres proyecciones, sin apreciar ningún cambio respecto a la normalidad. También se hace ecografía abdominal, siendo únicamente reseñable la presencia de esplenomegalia. El bazo es puncionado con aguja fina y se envían las muestras a laboratorio junto con las antes mencionadas.

Los resultados de las citologías oculares y de las masas cutáneas son compatibles con linfoma epiteliotropo (LCE). La citología esplénica es considerada normal.

Para la confirmación del diagnóstico citológico se procede a la toma de biopsia de dos de las masas cutáneas, siendo enviadas a histopatología, con un diagnóstico definitivo de LCE. Llegado este momento se procede a realizar la inmunohistoquímica de la muestra cutánea con el fin de clasificar el proceso tumoral. Se solicitan marcadores CD3 y CD20, dando como resultado que más del 75% de la población celular neoplásica se tiñe positivamente con el marcador CD3, lo que significa que el linfoma es de linfocitos T. Al ser la positividad para el marcador CD20 menor del 3% se confirma el diagnóstico de linfoma monoclonal de linfocitos T epiteliotropo.

Se instauro protocolo quimioterápico LOPP a base de lomustina (Cecenu Kapsel® comprimidos 40mg, 80 mg/m²), vincristina (Vincristina Pfizer® solución inyectable 1mg/ml, 0,7 mg/m²) y prednisolona (Prednicortone® 20mg; 2 mg/kg/24h, con reducción progresiva hasta 0,5mg/kg/48h) como se indica en la tabla 1.

| | |
|---|---------------------------------------|
| Día 1 | Lomustina + Vincristina. Prednisolona |
| Día 14 | Vincristina |
| Repetición de 6 ciclos cada 28 días. Prednisolona reducción semanal hasta 0,5 mg/kg/48h | |

Tabla 1. Protocolo quimioterápico utilizado en Thor.

Se realizan bioquímicas séricas y recuentos de células sanguíneas previos a la administración del fármaco quimioterápico.

Thor mantuvo niveles bajo de glóbulos blancos durante todas las semanas que estuvo en tratamiento, teniendo que retrasar en 3 ocasiones su administración por presentar recuentos de glóbulos blancos menores de 2000 μ L. En estos casos se instauró tratamiento antibiótico (Septrim®, trimetoprin 80 mg + sulfametoxazol 400 mg; 15mg/kg cada 12 h), con resultados positivos en pocos días. En dos ocasiones, el animal presentó sintomatología digestiva (anorexia, vómitos y diarrea), resolviéndose en ambos casos con tratamiento de soporte a base de fluidoterapia (Ringer Lactato), antieméticos (maropitant 1mg/kg) y protectores gástricos (omeprazol 0,7 mg/kg). En una ocasión Thor presentó pirexia y apatía asociada a

leucopenia grave, tratándose con paracetamol intravenoso (15 mg/kg) y trímotropin-sulfametoxazol (15 mg/kg cada 12 horas), resolviéndose en 24 horas.

Tras la segunda semana de tratamiento quimioterápico, no había presencia de tumor macroscópico en el animal, por lo que se consiguió una remisión completa de la neoplasia.

El animal recibe 6 ciclos de quimioterapia durante 7 meses, con una respuesta excelente. Al finalizar el tratamiento, se realizan bioquímicas séricas y recuento de células sanguíneas, encontrándose todo ello dentro de la normalidad a excepción del recuento de glóbulos blancos que estaba levemente disminuido.

Se mantienen revisiones mensuales para exploración física y control de leucocitos durante los primeros 6 meses sin tratamiento. En ellos se mantiene una remisión completa del tumor con leve leucopenia.

A partir del sexto mes se normaliza el recuento de glóbulos blancos por lo que las revisiones comienzan a realizarse cada 3 meses, siendo todas ellas normales hasta día de hoy.

Thor, tras dos años desde el diagnóstico de LCE continúa vivo, con una calidad de vida óptima y sin presencia de tumor desde la segunda semana de tratamiento.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones oculares son la segunda presentación clínica más frecuente en el caso de los linfomas multicéntricos, con un 37% de los animales afectados^{2,3,10}. También se han visto afecciones oftálmicas en linfoma extranodal e incluso linfoma como tumor ocular primario^{2,3}, pero, en el caso de los linfomas epiteliotropos, no hay descripciones bibliográficas de metástasis oculares en el perro, de ahí lo atípico de este caso.

La diferenciación de tumor ocular primario o metastásico se hace en base a la historia clínica, el examen físico, pruebas de imagen torácica y abdominal y el estudio histopatológico de las masas^{3,7}. En el caso del LCE el 62-80% de los casos no presentan afectación de los ganglios linfáticos, el 77% no presentan alteraciones radiográficas en tórax y el 53% tienen una ecografía normal¹⁰, como ocurrió en nuestro caso.

Aunque la primera manifestación clínica observada en Thor fue la presencia de masas oftálmicas, la sospecha principal es que el linfoma epiteliotropo cutáneo haya producido las metástasis oculares y no al revés. En nuestro caso, gracias a las PAF de las masas cutáneas y a la aspiración del humor acuoso pudimos concluir que ambas neoplasias estaban relacionadas.

El LCE es poco frecuente dentro de los linfomas caninos, afectando mayoritariamente a animales geriátricos^{3,10}. Su diagnóstico suele ser tardío debido a la similitud con otras patologías dermatológicas. A pesar de no tener una etiología conocida, uno de los factores predisponentes del LCE es la inflamación crónica debido a una estimulación persistente de los linfocitos T dando origen al linfoma^{10,16}. En este caso nos encontramos con un perro joven, de 2 años y sin antecedentes de enfermedades dermatológicas que pudieran desencadenar una activación mantenida de los linfocitos T por lo que no podemos esclarecer la etiología del tumor.

El diagnóstico definitivo de LCE es posible mediante el examen histopatológico de las lesiones y su posterior estudio inmunohistoquímico^{10,11,12}. En nuestro caso, esta técnica identificó que la población de células neoplásicas era de un solo tipo (linfocitos T) mediante el uso de los marcadores CD3 y CD20.

La toma de muestras mediante paracentesis del humor acuoso para su posterior estudio citológico es una buena herramienta para el diagnóstico de linfoma, ya que este es un tumor de exfoliación moderada al líquido ocular^{4,6}. A su vez, gracias a esta técnica, disminuye el elevado riesgo de hemorragia en el caso de hacer una PAF de la masa^{3,6}.

En el caso aquí descrito, la sintomatología ocular previa a la aparición de signos dermatológicos nos hizo llegar a un diagnóstico precoz de la neoplasia, pudiendo instaurar un tratamiento temprano, lo que probablemente haya ayudado a un mejor control de la enfermedad.

La hipercalcemia maligna es un síndrome paraneoplásico que se diagnostica en un 60% de los perros con neoplasias, siendo el linfoma y el carcinoma de sacos anales los más asociados a esta patología^{2,3}. En ella interfieren diferentes mecanismos, siendo lo más habitual que las células neoplásicas liberen sustancias, como la hormona de la proteína de

la paratiroides (PTHrP), a la circulación sistémica, que se ligan a la PTH en los osteoblastos y en las células de los túbulos renales produciendo hipercalcemia³. Su diagnóstico se obtiene mediante la medición del calcio ionizado y, generalmente, el tratamiento de la neoplasia causante de la hipercalcemia es suficiente para controlarla como ocurrió en el caso de Thor.

En nuestro caso, se optó por el uso de lomustina en combinación con vincristina y prednisolona (LOPP) por verse mejores resultados que con el uso único de lomustina. Se han descrito tasas de remisión completa en el 15-30% de los perros tratados únicamente con lomustina según algunos estudios¹³ y entre el 10-17% en otros¹⁰ con tiempos medios de supervivencia de 88-180 días^{10,13}. Artículos recientes a base de LOPP tienen resultados óptimos, con tasas de remisión completa de 431¹⁷ vs 178¹⁵ días y supervivencia medios de 507¹⁷ vs 323¹⁵ días, con hasta el 54% de perros vivos al año y el 35% a los dos años^{15,17}. Estos tiempos de supervivencia son significativamente mayores que los descritos anteriormente con el uso único de lomustina.

Los efectos adversos a la quimioterapia que hemos observado en este caso son anorexia, pirexia y diarrea, controlados todos ellos con tratamiento soporte. La leucopenia que presentó Thor durante los 6 meses de tratamiento y los 6 meses posteriores es debida a la supresión que producen tanto la lomustina como la vincristina sobre la médula ósea. El nadir de los neutrófilos en sangre periférica suele ser a los 5-10 días en la mayoría de fármacos quimioterápicos. Sin embargo, en el caso de la lomustina, es a los 10-14 días por su alta mielosupresión. Por esta razón, la leucopenia suele ser el factor limitante de la mielosupresión³.

Podemos concluir que Thor es un caso atípico, puesto que se trata de un animal joven, sin signos previos de enfermedad dermatológica que puedan causar una estimulación continua de los linfocitos T y con afección ocular, no descrita anteriormente. Además, con el protocolo quimioterápico propuesto hemos conseguido una remisión completa hasta la fecha, dos años después del diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. TORRES M, PINO D, ZAMORA Y, GRABIEL MATOS R: Consideraciones actuales sobre las neoplasias cutáneas en la especie canina. Revista salud animal. Vol 42 no. 2. 2020.
2. DOBSON JM, DUNCAN X. LASCELLES B: Manual de oncología en pequeños animales, Colección BSAVA (3ª ed), 189-228, 2014.
3. BERTRAN J, BORREGO J. F, CARVALHO S, CLEMENTE M et al. Manual clínico de oncología en pequeños animales. Improve Formación Veterinaria S.L.U. 2020: 140-144.
4. KIRK N: Essentials of Veterinary Ophthalmology; John Wiley & sons, 2014. 124-125, 298-300, 575.
5. WIGGANS K. T, SKORUPSKY K. A, REILLY C. M et al: Presumed solitary intraocular or conjunctival lymphoma in dogs and cats: 9 cases (1985–2013);. JAVMA, vol 244. nº 4. February 2014.
6. JIMÉNEZ L, LAGUNA F, LATRE A, CARO M, MELÉNDEZ LAZO A, VILLAGRASA M: Citología ocular. Multimédica Ediciones Veterinarias, Clinlabvet no 8. 2020; 13-26.
7. DEL CASTILLO MAGÁN N, RUANO BARNEDA R: Manual de oncología para veterinarios clínicos, Servet Editorial, 74-82, 2017.
8. FONTAINE J, BOVENS C, BETTENAY S AND MUELLER R.S: Veterinary and Comparative Oncology. Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: a review; 7, 1, 1-14. DOI: 10.1111/j.1476-5829.2008.00176, 2009.
9. MARTINEZ DE MERLO E.M, PEREZ D, ARCONADA L, ARENAS C: Manual Práctico de Oncología en pequeños animales, Axón comunicación, 133-150, 2011.
10. PASTOR J, DEL CASTILLO N, RUANO R: Oncología en Pequeños Animales a través de casos clínicos. Multimédica Ediciones Veterinarias, 15-19, 2021.
11. DE LORIMIER LP: Updates on the Management of Canine Epitheliotropic Cutaneous T-Cell Lymphoma, Veterinary Clinics, Small Animal Practice, 36 (2006), 213-228.
12. ROOK KA: Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis; Vet Clin Small Anim 49 (2019) 67–81.
13. AZUMA K, OHMI A, GOTO-KOSHINO Y, TOMIYASU H, OHNO K, CHAMBERS JK, UCHIDA K, NAMBA H, NAGATA M, NAGAMINE E, NIBE K, IRIE M, TSUJIMOTO H:

Veterinary and Comparative Oncology. Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. Mar;20(1):118-126. DOI: 10.1111/vco.12752. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34250731, 2022.

14. DEL CASTILLO N: Oncología clínica, Servet Editorial - Grupo Asís Biomedica, S.L.,60-75, 90, 2009.

15. BROWN PM, TZANNES S, NGUYEN S, WHITE J, LANGOVA V: LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma; Vet Comp Oncol. 2018;16:108–113.

16. RIBSON RE, DE LORIMIER LP, SKORUPSKI K, BURGESS KE, BERGMAN PJ, CARRERAS J, HAHN K, LEBLANC A, TUREK M, IMPELLIZERI J, FRED III R, WOJCIESZYN JW, DROBATZ K, AND CLIFFORD CA: Journal of Veterinary Internal Medicine. Response of Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma to Lomustine (CCNU): A Retrospective Study of 46 Cases (1999–2004);20:1389–1397, 2006.

17. MORGAN E, O'CONNELL K, THOMSON M, GRIFFIN A: Canine T cell lymphoma treated with lomustine, vincristine, procarbazine, and prednisolone chemotherapy in 35 dogs; Vet Comp Oncol. 2018;16:622–629.

18. LAPRAIS A, OLIVRY T: BMC Veterinary Research. Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic, 16:31, 2017.