

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA**



**ESTUDIO CLÍNICO RETROSPECTIVO DEL LINFOMA  
CUTÁNEO CANINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
CLÍNICO VETERINARIO COMPLUTENSE**

Enrique Blanco Medina

Madrid, 2024-2025

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**TRABAJO FIN DE GRADO EN VETERINARIA**



**ESTUDIO CLÍNICO RETROSPECTIVO DEL LINFOMA  
CUTÁNEO CANINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
CLÍNICO VETERINARIO COMPLUTENSE**

**MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DEL GRADO EN VETERINARIA**

**AUTOR: Enrique Blanco Medina**

**Madrid, 2024-2025**

**ESTUDIO CLÍNICO RETROSPECTIVO DEL LINFOMA CUTÁNEO  
CANINO EN PACIENTES DEL HOSPITAL CLÍNICO VETERINARIO  
COMPLUTENSE**

**AUTOR:**

**Fdo: Enrique Blanco Medina.**

A rectangular area containing a handwritten signature in blue ink. The signature is written in a cursive style and appears to read "Enrique Blanco Medina".

En Madrid, a 13 de junio de 2025

## ÍNDICE

<b>1.- RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.- ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
2.1 Definición, etiología y características de los pacientes.....	3
2.2 Signos clínicos .....	4
2.3 Características clínicas e histopatológicas.....	4
2.4 Diagnóstico y pruebas adicionales.....	7
2.5 Tratamiento.....	8
2.6 Pronóstico .....	11
<b>3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4.- MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
4.1 Selección de casos.....	13
4.2 Revisión de historiales clínicos.....	13
4.3 Estudio estadístico.....	15
<b>5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>15</b>
5.1. Estudio descriptivo.....	15
5.1.1. Características de los pacientes .....	15
5.1.2. Localización del tumor y signos clínicos.....	17
5.1.3. Hallazgos analíticos y pruebas complementarias .....	18
5.1.4. Características histopatológicas.....	19
5.1.5. Progresión de la enfermedad.....	20
5.2 Tratamiento y su asociación con el TS de los pacientes .....	22
5.3. Factores pronósticos.....	25
<b>6.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>6.- CONCLUSIONS.....</b>	<b>33</b>
<b>7.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>34</b>

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

- EE: Enfermedad estable
- EP: Enfermedad progresiva
- EQT: Electroquimioterapia
- HCVC: Hospital Clínico Veterinario Complutense
- IM: Índice mitótico
- ITKs: Inhibidores de la tirosin-quinasa
- LCC: Linfoma cutáneo canino
- RC: Respuesta completa
- RO: Respuesta objetiva
- RP: Respuesta parcial
- TC: Tomografía computarizada
- THP: Tiempo hasta progresión
- TLE: Tiempo libre de enfermedad
- TS: Tiempo de supervivencia

## 1.- RESUMEN

El linfoma cutáneo canino (LCC) es un tumor maligno poco común. La gran variedad de formas de presentación y su heterogeneidad en los pacientes, supone un reto clínico para los veterinarios. Existe cierta predisposición racial de los Cocker Spaniel y los Bóxer a padecer esta enfermedad. Su presentación puede ser cutánea y/o afectar a mucosas o uniones mucocutáneas. El subtipo histopatológico predominante es la micosis fungoide. Los signos clínicos más frecuentes son el eritema, alopecia, prurito, placas, nódulos o despigmentación. El diagnóstico del LCC se realiza, fundamentalmente, por medio de la citología y la histopatología. Al ser un tumor hematopoyético, las metástasis a ganglios regionales y a otros órganos son frecuentes. Se dispone de múltiples modalidades de tratamiento; la cirugía y la radioterapia son las terapias de elección en tumores localizados, mientras que en tumores diseminados deben emplearse terapias médicas, fundamentalmente, la quimioterapia con lomustina. Salvo en tumores muy localizados, los tiempos de supervivencia son muy limitados. Los objetivos de este trabajo han sido la descripción de las características de los pacientes con LCC y la presentación de la enfermedad, la descripción de los tratamientos utilizados y el impacto en la supervivencia de los pacientes, y, por último, la evaluación de los factores pronósticos y su asociación con la evolución de la enfermedad. Se ha realizado un estudio retrospectivo de 93 pacientes atendidos en el Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC) en un periodo comprendido entre mayo del 2004 y enero 2025. Se ha recogido la información de los historiales clínicos de los pacientes y se ha realizado un análisis estadístico descriptivo y de supervivencia. Las razas más representadas fueron el Cocker Spaniel, Bóxer, Beagle y Labrador Retriever con una edad media de presentación a los 10 años, un peso medio de 20 kg y sin predisposición sexual. La forma más frecuente del LCC fue la cutánea, múltiple, del subtipo micosis fungoide y fenotipo T. La mitad de los pacientes desarrollaron alteraciones significativas en pruebas de imagen y más de la mitad de los pacientes desarrollaron metástasis. El tratamiento que permitió obtener una mejor supervivencia fue la cirugía; en casos tratados con terapias médicas, la lomustina fue el tratamiento de elección, ya que permitió conseguir las mejores respuestas objetivas (RO), aunque no hubo diferencias significativas en las supervivencias finales. Los factores que condicionaron la supervivencia de los pacientes con LCC fueron la presentación (cutáneo vs mucocutáneo y/o mucosas), número de lesiones y la fase de la enfermedad en la que se encontraba durante el diagnóstico (la presencia de úlceras, prurito y linfadenomegalia han sido considerados factores negativos para la supervivencia).

**Palabras clave:** Linfoma cutáneo, cirugía, quimioterapia, lomustina.

## 1.- ABSTRACT

Canine cutaneous lymphoma (CCL) is a rare malignant tumor. The great variety of presentation forms and their heterogeneity in patients, represents a clinical challenge for veterinarians. There is a breed predisposition observed in Cocker Spaniels and Boxers. The disease can affect the skin, mucous membranes, or mucocutaneous junctions. The main histopathological subtype is mycosis fungoides. The most common clinical signs include erythema, alopecia, pruritus, plaques, nodules, and depigmentation. Diagnosis is primarily based on cytology and histopathology. As a hematopoietic tumor, metastasis to regional lymph nodes and other organs are frequent. Multiple treatment modalities are available; surgery and radiotherapy are preferred for localized tumors, while systemic medical therapies, mainly lomustine based chemotherapy, are used for disseminated forms. Except in highly localized cases, survival times are generally limited. The objectives of this study were to describe the characteristics of patients diagnosed with CCL and their clinical presentation, to analyze the treatments used and the impact on patient survival, and, finally, the assessment of prognostic factors and their association with disease progression. A retrospective study of 93 patients treated at the Complutense's Clinical Veterinary Hospital was carried out between May 2004 and January 2025. Information from patients' medical records has been collected and a descriptive statistical analysis and survival has been performed. The most represented breeds were the Cocker Spaniel, Boxer, Beagle and Labrador Retriever, with a mean age at diagnosis of 10 years, an average weight of 20 kg and no sex predisposition. The most common form of CCL was cutaneous, multifocal, mycosis fungoides subtype and T-cell phenotype. Half of the patients showed significant findings on imaging, and more than half of patients develop metastasis. The treatment associated with the longest survival was surgery; in cases treated with medical therapies, the treatment of choice was lomustine, showing the best objective responses, although no significant differences were observed in overall survival. The main prognostic factors affecting survival were disease presentation (cutaneous vs mucocutaneous and/or mucosal), number of lesions, and disease stage at diagnosis (the presence of ulcerations, pruritus, and lymphadenomegaly was identified as negative prognostic indicators).

**Keywords:** Cutaneous lymphoma, surgery, chemotherapy, lomustine.

## 2.- INTRODUCCIÓN

### 2.1 Definición, etiología y características de los pacientes

El linfoma es uno de los tumores malignos más frecuentes en el perro. Entre el 7-24% de todas las neoplasias caninas son linfomas, que constituyen el 83% de todos los tumores hematopoyéticos (Azuma et al., 2022).

El linfoma cutáneo canino (LCC) es una de las presentaciones extranodales o extraganglionares del linfoma; tiene su origen en los linfocitos de la piel, mucosas o uniones mucocutáneas, supone el 3-8% de todos los linfomas caninos (Azuma et al., 2022; Holtermann et al., 2016; Ramos et al., 2022) y menos de un 1% de todos los tumores cutáneos (Ewing et al., 2019). En principio, solo se observa la afectación cutánea o mucocutánea, lo que los diferencia de linfomas multicéntricos con afectación de piel, en los que el signo clínico fundamental es la linfadenopatía generalizada. No obstante, en estadios avanzados, puede producirse una afectación ganglionar secundaria, localizada o generalizada.

La etiología del LCC no está claramente definida, aunque algunos estudios encuentran una fuerte asociación con antecedentes de dermatosis inmunomediadas (Santoro et al., 2007).

Se han detectado diferentes mutaciones genéticas comunes a una gran parte de los linfomas; entre ellas, destacan las mutaciones sobre el gen TP53 (gen supresor de tumor) como la mutación TP53Q342 o la TP53 c.640\_641insT, detectadas, respectivamente, en el 80,39% y el 53,85% de los animales diagnosticados de linfoma de célula T (Sirivisoot et al., 2024).

Existe una mutación altamente identificada en linfomas de células T relacionada con el gen SATB1 (codifica para la proteína PD-L1, muy importante para la diferenciación de los linfocitos T), específicamente la SATB1Q420P (89,71% de los linfomas de célula T) que podría estar relacionada con la linfomagénesis; además, se ha demostrado que dicha mutación promueve la expresión de quimioquina TH-2 que intervienen en la diferenciación de los linfocitos T (Sirivisoot et al., 2024).

Otra mutación detectada en los linfomas de célula T es la que afecta al gen KIT (receptor tirosinquinasa de señales intracelulares muy implicado en el desarrollo celular de varios tipos celulares, entre ellas, las hematopoyéticas); la más frecuente es la KIT rs22299980 p. Thr425 (afecta al 89,39% de los linfomas de célula T), aunque se estima que dicha mutación, al ser sinónima (no se altera la secuencia de aminoácidos), tiene un bajo impacto en la carcinogénesis (Sirivisoot et al., 2024; Valli et al., 2011).

Las mutaciones del gen SEL1L (componente clave en el control del plegamiento de las proteínas) influyen en la carcinogénesis mediante diversos mecanismos; la acumulación de proteínas mal plegadas resulta en enfermedades relacionadas con estrés celular y propicia la progresión o supresión de ciertos tipos de neoplasias (Darmadi et al., 2025); la mutación SEL1L c.2040 + 200C > G se ha detectado en el 82,35% de los linfomas de células T (Valli et al., 2011).

El LCC afecta con mayor frecuencia en perros de edad avanzada con una media de presentación de alrededor de 10 años, aunque se han descrito casos en el rango entre 4 y 15 años (Fontaine et al., 2010). No se ha determinado una predisposición racial clara, aunque existen algunas razas con mayor prevalencia como los Bóxer, Golden Retriever, Labrador Retriever y Cocker Spaniel (Deravi et al., 2017). Algunos estudios sugieren una mayor predisposición en hembras (Moore et al., 2009), aunque otros no confirman que haya una predisposición sexual (Lam, 2021).

## **2.2 Signos clínicos**

La presentación del LCC es diversa y no está asociada a los subtipos histológicos (Dettwiler et al., 2023).

Los signos clínicos más frecuentes son el eritema, que puede ser difuso o localizado, descamación, alopecia localizada o generalizada, formación de placas o nódulos de consistencia firme o blanda, úlceras y despigmentación. El prurito no está siempre presente, pero, en algunos casos, puede aparecer de forma intensa (Dettwiler et al., 2023; Fontaine et al., 2010).

La presentación clínica más característica del LCC en mucosas o uniones mucocutáneas cursa con eritema, engrosamiento, erosiones y, en menor medida, nódulos y despigmentación (Azuma et al., 2022; Chan et al., 2018).

En algunos casos, los pacientes afectados por LCC pueden presentar alteraciones generales inespecíficas como letargia, anorexia o pérdida de peso, sobre todo en casos en los que se produce una afectación sistémica de otros órganos linfoides (Dettwiler et al., 2023; Fontaine et al., 2010).

## **2.3 Características clínicas e histopatológicas**

El LCC se puede clasificar atendiendo a la presentación clínica y sus características histopatológicas. Los LCC pueden proceder de células T o B, que, a su vez, se clasifican en dos formas principales: epiteliotropos y no epiteliotropos (Azuma et al., 2022; Dettwiler et al., 2023). Los más frecuentes son los de célula T epiteliotropos (Azuma et al., 2022; Dettwiler

et al., 2023; Fontaine et al., 2010). Véase *Tabla 2.1* para un resumen detallado de las principales características del LCC.

**Tabla 2.1** Clasificación clínica e histopatológica del LCC.

Tipo celular	Subtipo histopatológico	Presentación clínica	Características principales
Célula T	Epiteliotropo	Micosis fungoide	Lesiones en piel, tropismo por epidermis y anexos cutáneos; microabscesos de Pautrier.
		Reticulosis pagetoide	Infiltración epidérmica; forma localizada (Woringer-Kolopp) o generalizada (Ketrón-Goodman).
		Síndrome de Sézary	Forma diseminada con afectación cutánea, linfadenopatías y células de Sézary en sangre periférica.
	No epiteliotropo	Similar a paniculitis	Afecta al tejido adiposo subcutáneo; masas únicas o múltiples en cuello, hombros y tronco.
		Linfoma anaplásico de célula T grande	Alto grado de malignidad; células de gran tamaño y morfología anaplásica.
		Linfoma de célula T periférica no especificado	Presentación variable; no clasificable por localización o tamaño celular.
Célula B	Generalmente no epiteliotropo	Mucocutáneo, mucosas o cutáneo/subcutáneo	Lesiones en uniones mucocutáneas, mucosas o nódulos dérmicos/subcutáneos.

Nota.- Adaptado de Azuma et al. (2022), Dettwiler et al. (2023), Fontaine et al. (2010), Lee et al. (2018), Noland et al. (2018), Valli et al. (2011) y Antognoni et al. (2021).

El LCC epiteliotropo se caracteriza por la localización de las células tumorales en la epidermis; se pueden diferenciar tres tipos en función de la presentación clínica: micosis fungoide, reticulosis pagetoide y el síndrome de Sézary (Azuma et al., 2022).

La presentación clínica más frecuente del LCC epiteliotropo es la micosis fungoide, tanto en perros como en humanos. Las células neoplásicas presentan tropismo por la epidermis y dermis, y, por tanto, por estructuras anexas de la piel como glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos

pilosos (Azuma et al., 2022; Lee et al., 2018). Las células neoplásicas pueden ser de tamaño intermedio a grande (Dettwiler et al., 2023). Uno de los hallazgos característicos de las micosis fungoides son los microabscesos de Pautrier, que consisten en agregados intraepiteliales de linfocitos neoplásicos. Algunos estudios refieren una variante foliculotrópica de las micosis fungoide en la que solo se afectan los folículos pilosos de la piel (Dettwiler et al., 2023).

La reticulosis pagetoide se considera una variante de la micosis fungoide. En este caso, la infiltración neoplásica, frecuentemente producida por linfocitos de pequeño tamaño (Lee et al., 2018), se limita principalmente a la epidermis (Azuma et al., 2022). Se han descrito una forma localizada (Woringer-Kolopp) que se caracteriza por lesiones únicas en una región y progresión lenta, y la forma generalizada (Ketrón-Goodman), la cual se presenta en múltiples localizaciones con lesiones multifocales y es de progresión rápida (Fontaine et al., 2010). Algunos estudios consideran solo la forma localizada como reticulosis pagetoide, ya que la generalizada puede ser incluida como un estadio avanzado de la micosis fungoide (Fontaine et al., 2010).

El síndrome de Sézary se considera la forma diseminada del LCC epiteliotropo. En esta presentación destacan las lesiones cutáneas junto a la presencia de células neoplásicas en sangre periférica, conocidas como células de Sézary, junto a linfadenopatías (Rook, 2019).

El LCC no epiteliotropo se caracteriza por la localización de las células tumorales en los tejidos profundos de la piel, tales como la hipodermis y tejido subcutáneo. En esta variante no epiteliotropa destacan tres presentaciones clínicas: el linfoma subcutáneo similar a la paniculitis (Noland et al., 2018), el linfoma anaplásico de célula T grande y el linfoma de células T periféricas no especificado (Valli et al., 2011).

La forma más común de los LCC no epiteliotropos es el linfoma subcutáneo similar a la paniculitis que afecta, principalmente, al tejido adiposo subcutáneo de las regiones del cuello, hombro y región ventral del tronco. Su presentación clínica consiste en masas subcutáneas únicas o múltiples (Noland et al., 2018).

Los linfomas anaplásicos de célula T grande y los de células T periféricas no especificado son formas poco comunes del LCC no epiteliotropo. Los anaplásicos de célula T grande se considera un linfoma de alto grado de malignidad debido al tamaño grande y morfología anaplásica de las células neoplásicas (Azuma et al., 2022). En cambio, los de célula T periférica es un grupo amplio donde se encuentran múltiples tipos de linfoma cuya presentación y

características histopatológicas no pueden clasificarse atendiendo a los criterios de localización y tamaño celular (Noland et al., 2018; Valli et al., 2011).

Respecto a los LCC de célula B, la presentación no epiteliotropa es la más frecuente. Se presentan principalmente en uniones mucocutáneas o en las mucosas, aunque también se han descrito como nódulos cutáneos o subcutáneos (Antognoni et al., 2021).

#### **2.4 Diagnóstico y pruebas adicionales**

El LCC debe diferenciarse de otras enfermedades dermatológicas que cursan con lesiones similares, entre las que se encuentran la dermatitis atópica, foliculitis bacteriana, pioderma profunda, infestación parasitaria severa (en casos de prurito generalizado e intenso), lupus eritematoso y eritema multiforme (Fontaine et al., 2009; Lam, 2021); cuando cursan con presencia de nódulos o placas también debe diferenciarse de otras neoplasias como el histiocitoma, mastocitoma, melanoma y plasmocitoma (Antognoni et al., 2021; Lee et al., 2018).

Es posible realizar un diagnóstico citológico cuando las lesiones aparecen en forma de placas y/o nódulos y es recomendable como aproximación inicial en el diagnóstico (Rook, 2019), ya que es una técnica poco invasiva, rápida y económica. El diagnóstico citológico suele ser fiable en linfomas de células grandes; sin embargo, es confuso en los LCC de células pequeñas, ya que es difícil de diferenciar de procesos inflamatorios. Por ello, el diagnóstico histopatológico sigue siendo la técnica de elección para el diagnóstico y posibilita, además, la clasificación en los subtipos histológicos (Dettwiler et al., 2023).

Se ha descrito la posibilidad de que, en estadios iniciales del tumor, el infiltrado neoplásico se acompañe de una inflamación similar a la producida en el cuadro de la dermatitis o eritema multiforme; en estos casos, es recomendable la realización de una segunda biopsia para obtener un diagnóstico definitivo (Dettwiler et al., 2023) o asociar la histopatología a otras técnicas que faciliten el diagnóstico, como son la inmunohistoquímica, las pruebas de clonalidad o la citometría de flujo.

La técnica inmunohistoquímica es una herramienta útil para determinar el fenotipo de las células neoplásicas (Antognoni et al., 2021; Azuma et al., 2022; Lee et al., 2018). Los principales marcadores diagnósticos del LCC son el CD3, CD8, CD79 y CD20 (Dettwiler et al., 2023).

La realización de técnicas PCR (prueba de clonalidad) en las biopsias nos permite diferenciar la monoclonalidad en pacientes con LCC de la policlonalidad de las lesiones dermatológicas no neoplásicas como la dermatitis inmunomediada o el eritema multiforme (Gerber et al., 2021; Rook, 2019).

La citometría de flujo es utilizada como herramienta diagnóstica en otros linfomas y puede ser usada también en el LCC (Antognoni et al., 2021; Rütgen et al., 2016). Una de sus ventajas es la posibilidad de realizarla con muestras obtenidas por punción con aguja fina de las lesiones, lo que permite obtener resultados del fenotipo celular y otros factores relacionados con el pronóstico del tumor de forma poco invasiva.

Además del diagnóstico definitivo, es importante determinar el estadio clínico de los pacientes, lo que ayuda a determinar su pronóstico y a elegir el mejor tratamiento. Las pruebas laboratoriales como el hemograma y el análisis bioquímico de la sangre son imprescindibles para determinar el estado clínico del paciente; suelen ser normales o presentar alteraciones inespecíficas, más asociadas a la edad del animal que al propio tumor. No obstante, en algunas ocasiones se pueden encontrar linfocitos neoplásicos en sangre periférica lo que es indicativo de un estadio avanzado de la enfermedad (Síndrome de Sézary). En estos casos, se recomienda la punción de médula ósea para su posterior confirmación (Azuma et al., 2022).

Las pruebas de imagen, tales como la ecografía, la radiología o la tomografía computerizada (TC), son útiles para confirmar si se trata de una presentación exclusivamente cutánea o si el tumor se ha diseminado a otros órganos linfoides en estadios avanzados. (Fontaine et al., 2009, 2010; Watton et al., 2021).

## **2.5 Tratamiento**

El tratamiento de LCC tiene como objetivo la mejoría de calidad de vida de los pacientes intentado obtener siempre mayores tiempos de supervivencia (TS) con tiempos libre de enfermedad (TLE) o tiempo hasta la progresión (THP) prolongados. En caso de LCC localizados se pueden aplicar terapias locales, como la cirugía, radioterapia o electroquimioterapia (EQT); en caso de tumores difusos o múltiples, el abordaje terapéutico debe basarse en tratamientos médicos, que incluyen corticoides, retinoides, inhibidores de la tirosin-quinasa (ITKs) o nuevas moléculas, y diferentes fármacos quimioterápicos (Azuma et al., 2022).

Aquellos pacientes que son diagnosticados y no reciben tratamiento tienen un TS medio de 3 meses (Dettwiler et al., 2023; Fontaine et al., 2010). La terapia con glucocorticoides ofrece un

ligera mejoría en los TS, en comparación con los pacientes que no reciben tratamiento, con un TS de 4 meses (Dettwiler et al., 2023). En cambio, los perros que presentan linfomas en las mucosas o uniones mucocutáneas presentan TS muy superiores, siendo los casos con mejor pronóstico (TS de 16 meses) (Chan et al., 2018).

El protocolo que mejores TLE/THP y TS ofrece, según los últimos estudios, es aquel que incluye como principio activo la lomustina, con el que se consiguen respuestas en un 82% de los pacientes (Laprais & Olivry, 2016) con una respuesta completa (RC) en aproximadamente un 30% de los pacientes y un TLE/THP de 132 días, con un TS de 6 meses. Se puede emplear en monoterapia o en combinación con otros principios activos, como la prednisona, la vincristina o la procarbina (Laprais & Olivry, 2016). Su principal inconveniente son los efectos adversos, entre los que se encuentra mielosupresión, signos gastrointestinales y hepatotoxicidad (Williams et al., 2006).

Los protocolos CHOP (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) son utilizados para el tratamiento del linfoma multicéntrico canino; sin embargo, los estudios en LCC muestran un TS mucho más bajo (Chan et al., 2018). A menudo, el tratamiento con un protocolo CHOP no mejora el TS, pero pueden ofrecer mejoría en la calidad de vida de los pacientes, sin descartar que, en algunos casos, se puedan conseguir RO, es decir, pacientes que muestran una RC, respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) con el tratamiento (Rook, 2019). La terapia con L-asparaginasa presenta resultados prometedores en el tratamiento del LCC, con TS superiores al protocolo CHOP (Chan et al., 2018).

Entre los protocolos combinados que mejores resultados ofrece, el VELCAP-EL, que utiliza vincristina, L-asparaginasa, doxorubicina, prednisona, procarbina y actinomicina D logró, en un estudio, RC en un 37,9% de los pacientes y TS de 401 días. A pesar de estos buenos resultados, se alcanzaron las puntuaciones máximas de toxicidad según las escalas que valoran el grado de los efectos adversos (Chan et al., 2018; LeBlanc et al., 2021).

Las terapias con retinoides han sido utilizadas históricamente para el tratamiento de múltiples neoplasias, entre ellas el LCC. Los principios activos más utilizados son la isotretinoína y el etretinato, con los que, según algunos estudios, los pacientes alcanzan TS de 11 meses (Laprais & Olivry, 2016). En su uso como terapia única se consiguen RC hasta en un 33% de los pacientes con un TLE/THP de 121 días (Ramos et al., 2022), aunque otros estudios solo han logrado RC del tumor cuando se combinó con interferón  $\alpha$  (Lee et al., 2018).

Respecto a las terapias con ITKs, en un estudio realizado con masitinib como terapia única se obtuvo un RO del 70% con un TLE/THP de 85 días (Holtermann et al., 2016). Son necesarios más estudios para poder demostrar una eficacia objetiva en los LCC con una alta tasa de expresión KIT.

Se han publicado casos individuales de LCC con buena respuesta a terapias que inhiben o disminuyen la actividad de la IL 31 o mediador del prurito y que se emplean para disminuir el prurito de los pacientes con enfermedades dermatológicas. Las terapias frente a la IL 31 podrían ser efectivas o tener cierta eficacia paliativa frente al prurito en aquellos animales que no se consigue una respuesta frente a este signo clínico (Ignatenko et al., 2020).

Se ha descrito un caso tratado con oclacitinib, que bloquea los receptores de IL 31, en el que se consiguió una RP de 3 meses de duración. El oclacitinib ha demostrado tener efecto apoptótico de los linfocitos T CD4 y CD8, efecto anti-IL 15 (regulador de los linfocitos) e inhibición de la sobreexpresión JAK/STAT in vitro (Jasiecka-Mikołajczyk et al., 2018).

También se ha publicado un caso tratado con lokivetmad, un anticuerpo monoclonal frente a la IL 31, que, combinado con prednisona, mejoró significativamente la calidad de vida del animal al reducir el prurito, con un TLE/THP que se prolongó más de 100 días (Inai et al., 2022).

El vernidexor es un inhibidor selectivo de proteínas exportadoras del núcleo, en concreto, inhibe la XPO, que se encarga del transporte de proteínas involucradas en el crecimiento tumoral. En un estudio se demostró un beneficio clínico del 75% de los pacientes, una RO en el 25% de los casos, con un TS de 72 días. Se recomienda como terapia paliativa en estadios iniciales de la enfermedad, ya que su eficacia se reduce ante la presencia de lesiones nodulares o ulcerosas; además no controla el prurito, por lo que debe acompañarse de fármacos antipruriginosos (Vlodaver et al., 2024).

Otras terapias que cabe mencionar son las que emplean doxorubicina liposomal pegilada, en algunos estudios se ha demostrado tener unas tasas de RC en un 30% de los pacientes (Chan et al., 2018; Rook, 2019). La rabacfosadina (VDC-1101) es un análogo del nucleótido guanina (PMEG) que produce citotoxicidad en el tejido linfoide al inhibir la ADN polimerasa  $\alpha$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ , está aprobado en USA para el tratamiento del linfoma y, en un estudio del LCC, se observó una RO del 45%, pero con un TLE/THP muy corto, de solo 38 días (Morges et al., 2014).

La modalidad quirúrgica es utilizada en aquellos casos donde la presentación clínica es en nódulos o placas únicas. Puede utilizarse como único tratamiento o combinado con terapia

médica; se ha descrito un TS de 691 días en lesiones cutáneas y 501 días para lesiones mucocutáneas/mucosas solitarias (Chan et al., 2018).

La EQT consiste en una combinación de fármacos quimioterápicos (generalmente bleomicina) con la aplicación de pulsos eléctricos, que producen un aumento de la permeabilidad de las membranas celulares permitiendo la entrada de los agentes quimioterápicos mediante un proceso denominado electroporación. Se ha utilizado en LCC localizados y se han conseguido RC en algunos pacientes (Ramos et al., 2024).

La radioterapia es una opción de tratamiento para el LCC y los TS varían según la forma de radioterapia utilizada y la presentación de la enfermedad. Existen diversas modalidades, entre las cuales se encuentra radioterapia de haz de electrones total de la piel, cuyo principal inconveniente es que requiere una administración continua de más de 2,5 horas, lo que dificulta su aplicación en animales; por el contrario, la radioterapia de fotones total de la piel permite irradiar volúmenes grandes y disminuye la heterogeneidad de las dosis con tiempos inferiores a 40 minutos (Deveau et al., 2019; Santoro et al., 2017). En dos casos descritos, se produjo una RC de 6 meses (Deveau et al., 2019) y 19 meses de duración (Santoro et al., 2017). La radioterapia como monoterapia en lesiones solitarias de linfoma mucocutáneo oral consigue una RO en el 67% de los casos, con un TLE/THP de más de 700 días, por lo que se considera la terapia de elección. (Berlato et al., 2012; Chan et al., 2018).

## **2.6 Pronóstico**

Actualmente no existe un consenso sobre cuáles son los factores pronóstico más importantes para el LCC. Aun así, se han publicado numerosos estudios en los últimos años que analizan diversos factores pronósticos.

Respecto a los factores pronóstico relacionados con la presentación clínica y localización del tumor, se considera como factores pronóstico positivos la localización inicial en mucosas o uniones mucocutáneas en comparación con la localización en piel (TS de 264 días, 130 días para la forma cutánea y 491 días para la forma mucocutánea/mucosa) (Chan et al., 2018). Además, la presentación de una única lesión se considera positivo y está asociado a mejores TS en comparación a aquellos pacientes con lesiones generalizadas o múltiples (231 vs 104 días respectivamente) (Chan et al., 2018). La edad puede ser un factor pronóstico en casos de lesiones mucocutáneas, donde una menor edad se asocia con una mayor TS (Chan et al., 2018). La presencia de eritema, costras, escamas, erosiones, úlceras y nódulos se asocia con un

pronóstico más desfavorable. La afectación de la piel con pelo se correlaciona con un peor pronóstico (Dettwiler et al., 2023).

A nivel histológico, la micosis fungoide se considera un factor negativo con pronóstico desfavorable, a diferencia de lo que ocurre en humana, en la que se considera una enfermedad indolente (Azuma et al., 2022); por el contrario, la reticulosis pagetoide se ha correlacionado con un TS mayor, sobre todo en la forma localizada, que, para muchos autores, se considera como un estadio inicial de la micosis fungoide (Fontaine et al., 2010).

La infiltración extensa del panículo, un índice mitótico (IM)  $\geq 7/10$  *High Power Field*, un diámetro celular medio  $\geq 10,0$   $\mu\text{m}$  y un diámetro nuclear medio  $\geq 8,3$   $\mu\text{m}$  son factores independientes de un mayor riesgo de muerte (Dettwiler et al., 2023).

A nivel analítico, el hallazgo de linfocitos neoplásicos en sangre periférica y la trombocitopenia se consideran factores pronóstico negativo (Azuma et al., 2022).

En algunos estudios se ha observado que la expresión del marcador CD20 se asocia a TS menores (310 vs 138 días respectivamente) (Azuma et al., 2022), en concordancia con lo que sucede en humana, en el que el marcador CD20 se utiliza como factor pronóstico (Ewing et al., 2019).

### **3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Aunque el LCC no es una de las neoplasias más frecuentes en la especie canina, su importancia clínica es considerable debido a su comportamiento biológico variable y, en muchos casos, a su pronóstico reservado. Debido a la variedad de formas de presentación que tiene, el LCC supone un reto diagnóstico y terapéutico.

En la actualidad, existen múltiples estudios que abordan la clasificación clínica e histopatológica del LCC, así como su correlación con la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes. La identificación precisa del subtipo de linfoma y la caracterización de las manifestaciones clínicas son fundamentales para establecer un pronóstico más ajustado y elegir la mejor estrategia terapéutica.

Este trabajo tiene como objetivo principal realizar un estudio retrospectivo de los casos de LCC diagnosticados en el HCVC. Para ello, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Estudio descriptivo de las características de los pacientes y de la forma de presentación de la enfermedad.

- Análisis de las opciones terapéuticas empleadas y su impacto en la supervivencia de los pacientes.
- Evaluación de los factores pronósticos asociados a la supervivencia y evolución de la enfermedad.

## **4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 Selección de casos**

La información de los casos con la que se ha realizado el estudio clínico ha sido obtenida de la base de datos procedente de la consulta de Oncología del HCVC.

Todos los pacientes identificados con un diagnóstico citológico o histológico de LCC en un periodo entre mayo de 2004 y enero de 2025 se han incluido en el estudio. Para cada caso clínico, el historial del paciente fue revisado para la inclusión en el estudio y determinar si era apto para el estudio estadístico.

La no determinación de todos los parámetros no se ha considerado criterio de exclusión, ya que el paciente se ha utilizado para el estudio estadístico de los parámetros conocidos.

### **4.2 Revisión de historiales clínicos**

Se ha elaborado una base de datos utilizada para el registro de información relativo a los datos de los pacientes mediante Microsoft Excel. Los principales parámetros seleccionados para la recogida de datos de los pacientes fueron los siguientes:

- Identificación del paciente: nombre y número de registro del historial hospitalario.
- Fecha de diagnóstico.
- Datos del paciente: se recogió información para la edad, raza, sexo y estado reproductivo (esterilizado o no esterilizado). La edad se ha registrado en años y se ha dividido en categorías: categoría 1: <5 años, categoría 2: 6-10 años, categoría 3: 11-15 años, categoría 4: >15 años. El peso se ha registrado en kilogramos y se ha clasificado en categorías: categoría 1: <15 kg, categoría 2: 16-25 kg, categoría 3: 26-40 kg y categoría 4: >40kg.
- Signos clínicos: localización, número de lesiones y la presencia o no de diversos signos clínicos como dermatitis y/o antecedentes de dermatitis, placas, nódulos, úlceras, prurito, hipopigmentación, linfadenomegalia (de los linfonodos palpables explorables) y la presencia de cualquier otro signo clínico inespecífico. Para la localización de las lesiones se ha registrado por categorías: categoría 1: mucosas o uniones mucocutáneas, categoría 2: cabeza, categoría 3: tronco, categoría 4: extremidades y categoría 5: más de una localización

o diseminado. Para el registro de número de lesiones se ha considerado la determinación de hasta 10 posibles lesiones, por encima de las cuales se registró dicho parámetro como >10 lesiones.

- Método diagnóstico: se ha registrado la realización del diagnóstico de LCC por medio de la citología, histología, inmunohistoquímica, citometría de flujo y prueba de clonalidad.
- Datos de las pruebas diagnósticas: Se ha registrado el grado citológico e histológico, así como las características de las células neoplásicas observadas, tamaño celular, IM, tropismo (epiteliotropo o no epiteliotropo), clasificación clínica-histopatológica, fenotipo, localización de la metástasis, e inmunomarcadores.
- Datos analíticos: presencia o ausencia de alteraciones analíticas en los siguientes parámetros: hematocrito, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas, así como diferentes pruebas bioquímicas (perfiles renales y/o hepáticos).
- Pruebas de imagen complementarias: se ha recogido información acerca de la realización de ecografía, radiografía y TC.
- Información relacionada con el tratamiento: realización de alguno de los tratamientos disponibles: cirugía, radioterapia, EQT, quimioterapia, terapia con ITKs, retinoides y/o tratamiento paliativo con prednisona. Información de la combinación de diversos agentes quimioterápicos (protocolos específicos). Los agentes quimioterápicos de los que se ha registrado información han sido la ciclofosfamida, clorambucilo, doxorubicina, vincristina y lomustina. Los protocolos combinados de diversos agentes de los que se ha obtenido información son CHOP, COP, lomustina combinada con vincristina y/o prednisona (LOP) y lomustina combinada con doxorubicina. Además, se registró el orden de los distintos tratamientos para cada paciente.
- Datos relacionados con la supervivencia: se ha registrado el TLE y el THP, tipo de la mejor respuesta obtenida para cada protocolo de cada paciente, TS y datos de la supervivencia a los 6, 12 y 24 meses desde el diagnóstico. El TLE se define como tiempo desde que se realiza un tratamiento con resultado de desaparición del tumor macroscópicamente hasta la aparición del primer signo de recidiva del tumor; el THP se define como el tiempo que transcurre desde que se obtiene una RO diferente de RC (RP o EE) hasta que se declara enfermedad progresiva (EP); finalmente, el TS se define como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico del animal y su muerte. El tipo de respuesta para cada protocolo que recibió el paciente fue declarado en base al sistema RECIST (Nguyen et al., 2015) y el mejor protocolo del paciente fue aquel con el que obtuvo la mejor respuesta durante el tratamiento.

Por último, se ha recogido información acerca de la causa de muerte del animal (causada por el tumor u otra causa).

### **4.3 Estudio estadístico**

Para la realización del análisis estadístico, se empleó el programa “IBM SPSS Statistics versión 30.0”. En primer lugar, se llevó a cabo un estudio descriptivo de las variables incluidas en el análisis. Las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media  $\pm$  desviación estándar.

Con el objetivo de evaluar asociaciones entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado. Por otro lado, el análisis de supervivencia se realizó mediante la estimación de curvas de Kaplan-Meier, considerando como censurados aquellos casos correspondientes a pacientes que no continuaban vivos durante el periodo de seguimiento o cuya información no pudo ser completada durante la recogida de datos.

El nivel de significación estadística se fijó en un valor de  $p < 0,05$ .

## **5.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Se ha realizado un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de LCC en el HCVC en el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2004 y enero de 2025. Se ha obtenido una población de estudio de 93 pacientes.

Estos pacientes suponen el 13% de todos los linfomas registrados del HCVC y, en total, un 4% de todos los tumores cutáneos. Estos resultados difieren de los presentados por Azuma et al. (2022), Holtermann et al. (2016), Ramos et al. (2022) y Ewing et al. (2019), donde la prevalencia del LCC era menor del 10% de todos los linfomas, y menor al 1% de todos los tumores cutáneos. El HCVC es un centro de referencia en la Comunidad de Madrid; este hecho implica que muchos pacientes diagnosticados de enfermedades poco frecuentes sean remitidos al hospital y, con ello, aumente el porcentaje de casos de LCC que se atienden.

### **5.1. Estudio descriptivo**

#### **5.1.1. Características de los pacientes**

Los resultados de la descripción de las características de los pacientes están expuestos a continuación en la *Tabla 5.1*.

**Tabla 5.1.** Información descriptiva de las características de los pacientes.

Variable		n	Frecuencia (%)	Media	Rango
Raza	Mestizo	18	19,4		
	Cocker	15	16,1		
	Bóxer	10	10,8		
	Beagle	5	5,4		
	Labrador	5	5,4		
	Bulldog Francés	4	4,3		
	WHWT	4	4,3		
	Otros	32	34,4		
Edad (años)		93	-	10,24	3-17
Edad (años) categorías	<5	7	7,5		
	6-10	37	39,8		
	11-15	45	48,4		
	>15	4	4,3		
Sexo	Machos	50	53,8		
	Hembras	43	46,2		
Estado reproductivo	Castrado	37	39,8		
	No castrado	56	60,2		
Sexo + Estado repro.	MC	18	19,4		
	ME	32	34,4		
	HC	19	20,4		
	HE	24	25,8		
Peso (Kg)		92	-	20,13	3-64
Peso (Kg) categorías	<15	44	47,8		
	16-25	17	18,5		
	26-40	24	26,1		
	>40	7	7,6		

Nota.- WHWT (West Highland White Terrier), MC(macho castrado), ME (macho entero), HC (hembra castrada) y HE (hembra entera).

Los pacientes pertenecían a 29 razas de perros distintas. Estos resultados son similares a los presentados en el estudio de Deravi et al. (2017), con una gran variedad de razas afectadas, pero con cierta sobrerrepresentación para las razas Bóxer y Cocker Spaniel, seguidos del Beagle y Labrador Retriever. A diferencia del estudio realizado por Azuma et al. (2022), donde la raza más representativa del LCC es el Golden Retriever, este estudio solo incluye 2 pacientes de esta raza (2,2%). Aunque no hay una clara diferencia entre las distintas razas representadas en ambos trabajos, los resultados pueden estar influenciados por la popularidad de razas en distintos momentos temporales y/o localizaciones geográficas.

Nuestros resultados indican que la edad media de presentación es de 10,2 años, similar a la obtenida por Fontaine et al. (2010) y Azuma et al. (2022), en cuyos estudios la edad media es de 10-11 años, con un rango entre los 3 y 15 años. Se demuestra, por tanto, que el LCC es una enfermedad que afecta, sobre todo, a perros de edad geriátrica; sin embargo, existen casos del desarrollo de la enfermedad en pacientes de edades más tempranas.

La distribución por sexos y estado reproductivo apoyan los estudios recientes de Chan et al. (2018) o Gerber et al. (2021) que no confirmaron que hubiera una predisposición por sexo o condición reproductiva.

En la separación de pacientes por peso, el mayor porcentaje de pacientes se encontraban en las categorías 1 (<15kg), 3 (26-40) y 2 (16-25kg). Estos resultados demuestran una notable presencia de animales de pequeño tamaño. Aun así, la media de peso de la población coincide con el trabajo de Chan et al. (2018).

### 5.1.2. Localización del tumor y signos clínicos

La descripción de la localización del tumor y los signos clínicos asociados se encuentra reflejados en la *Tabla 5.2*.

**Tabla 5.2.** Información descriptiva de la presentación del LCC.

Variable	n	Frecuencia (%)
Presentación	Cutáneo	64 70,3
	Mucocutáneo	27 29,7
Nº Lesiones	Solitaria	23 25,8
	Múltiple	66 74,2
Antecedentes dermatitis	17	27
Dermatitis	36	42,4
Placa	75	87,2
Nódulo	65	76,5
Úlcera	35	41,7
Prurito	25	28,7
Hipopigmentación	29	33,7
Linfadenomegalia	49	55,1
Signos Generales	13	14,6

Los resultados indicaron que la localización mayoritaria del LCC fue la cutánea, mientras que el LCC unión mucocutánea y/o mucosas fue mucho menos frecuente. De la misma manera, Chan et al. (2018) concluye que la localización más frecuente es la cutánea; sin embargo, en su trabajo se obtuvo un mayor porcentaje de casos de LCC de unión mucocutánea y/o mucosas, con un 45,9% de casos. La variabilidad de los resultados puede deberse a la clasificación de los LCC diseminados que presentaron lesiones en más de una localización, ya que, en nuestro estudio, en caso de una presentación mixta, se han clasificado como cutáneos. En el mismo estudio de Chan et al. (2018) se observó un 59,5% de animales con lesiones múltiples, dato que es superior en nuestra población, lo que podría deberse a un diagnóstico más tardío.

Solo 63 (67,7%) pacientes fueron evaluados de posibles antecedentes de dermatitis en su historia clínica. Los hallazgos en este parámetro sugieren una posible correlación entre el

desarrollo de LCC y las enfermedades inflamatorias de la piel, al igual que el estudio de Santoro et al. (2007). Se debería incluir este dato (estandarizando tipo, curso y etiología de las dermatitis) en todos los historiales de los animales con un diagnóstico de LCC para determinar si esta patología previa pudiera estar relacionada con el desarrollo de la neoplasia.

Nuestros resultados refuerzan las publicaciones de Dettwiler et al. (2023) o Fontaine et al. (2010), donde las alteraciones más frecuentes son la formación de placas y nódulos junto a las úlceras y despigmentación, con un bajo porcentaje de prurito (<30%). La alopecia en los pacientes no fue evaluada en este estudio, aunque cabe destacar la prevalencia de este signo en otros estudios, como el de Fontaine et al. (2010).

Un 55,1% de los pacientes de este estudio presentaban linfadenomegalia, un valor muy superior al de otros estudios, como el de Chan et al. (2018), donde tienen un 37,7% de pacientes con linfadenomegalia, o el de Dettwiler et al. (2023) con un 12,5% de pacientes afectados. La linfadenomegalia puede ser debida al proceso inflamatorio desencadenado por la enfermedad y su curso, tales como infecciones secundarias asociadas, o debido a la diseminación tumoral, y, por tanto, metástasis; por ello, es fundamental realizar una correcta exploración de los ganglios explorables y, en caso de afectación, realizar un diagnóstico diferencial de sus causas dentro del estadiaje de la enfermedad. Una de las razones por las que en este estudio se observó un alto número de casos con linfadenomegalia puede deberse a que el diagnóstico se ha realizado de forma más tardía.

### **5.1.3. Hallazgos analíticos y pruebas complementarias**

No se disponía de analíticas en el momento del diagnóstico en todos los pacientes. De los datos conseguidos, un 12,2% (5/41) de los pacientes analizados tenían anemia, un 19% (8/42) presentó leucocitosis, un 26,8% (11/41) neutrofilia, un 28,2% (11/39) linfopenia, 10,8% (4/37) monocitosis y un 11,4% (4/35) trombocitopenia. Los resultados de los análisis bioquímicos de la sangre reflejaron 17,1% (6/29) de pacientes con hiperproteïnemia, mientras que un 19,5% tenían valores aumentados de la ALT.

En el estudio de Azuma et al. (2022) solo un 7,5% de los animales evaluados tenía anemia y un 12,5% presentaba trombocitopenia en el momento del diagnóstico, resultados muy similares a los de este estudio.

Un 54,7% (29/53) de los animales en los que se realizaron pruebas de imagen (ecografía, radiografía o TC) presentaban alteraciones reseñables, entre las que destacan linfadenomegalia abdominal, esplenomegalia y hepatopatías difusas.

Estos resultados demuestran que más de la mitad de los pacientes evaluados presentan alteraciones ecográficas o radiológicas. Actualmente no existe ningún estudio que identifique el porcentaje de pacientes que presentan alteraciones en pruebas de imagen; en cambio, teniendo en cuenta las localizaciones más frecuentes de las lesiones, nuestros resultados coinciden con las descritos en los estudios de Chimura et al. (2011), con afectación, principalmente, de ganglios linfáticos, y los estudios de Fontaine et al. (2009) en cuyo estudio se describen lesiones en bazo, hígado, corazón y pulmón.

#### 5.1.4. Características histopatológicas

Los resultados correspondientes las características histopatológicas se exponen en la *Tabla 5.3*.

**Tabla 5.3.** Información descriptiva de las características histopatológicas.

Variable		n	Frecuencia (%)
Diagnóstico	Citología	17	19,5
	Biopsia	39	44,8
	Citología + Biopsia	31	35,6
Tamaño celular	Pequeño	4	14,3
	Intermedio	11	39,3
	Grande	13	46,4
IM	Bajo	6	28,6
	Moderado	7	33,3
	Elevado	8	38,1
Tropismo	Epiteliotropo	55	83,3
	No Epiteliotropo	11	16,7
Clasificación	Micosis Fungoide	24	85,7
	Paniculitis	3	10,7
	L. célula T Periférico	1	3,6
Fenotipo	T	23	85,2
	B	4	14,8

En este estudio, se dispone de pocos datos específicos histopatológicos de los LCC, a pesar de que se realizaron biopsias en la mayor parte de los pacientes. La razón de esta falta de datos es el amplio periodo temporal que incluye el estudio y la forma de presentar los resultados en los informes a lo largo de este tiempo. Es relativamente reciente que las biopsias incluyan todos los datos que, actualmente, se consideran pertinentes para clasificar el linfoma y ayudar al pronóstico. Debido al bajo tamaño muestral, todos los resultados que se exponen a continuación deben interpretarse con precaución; debería ampliarse el estudio para poder llegar a una conclusión válida. Además, en numerosas ocasiones, la economía de los propietarios no permite realizar muchas de las pruebas que determinan el fenotipo celular, que, aunque aportan información del pronóstico, no tienen relevancia en la toma de decisiones clínicas en los tratamientos.

Los métodos diagnósticos utilizados fueron la biopsia y la citología. En solo 10 pacientes se completó el diagnóstico con inmunohistoquímica, citometría de flujo o prueba de clonalidad. Debido a que la prueba diagnóstica más usada fue la biopsia (sola o combinada con la citología), los resultados reflejan, al igual que el estudio de Dettwiler et al. (2023), que la histopatología sigue siendo la técnica diagnóstica de elección para el LCC. En un 35,6% de los casos hizo falta del análisis histopatológico para completar el diagnóstico porque la citología no era concluyente; aun así, cabe destacar la importancia de la citología, ya que fue diagnóstica en un 35,4% (17/48) de los casos donde se usó. Estos hallazgos subrayan la importancia de iniciar el diagnóstico del LCC mediante citología siempre que sea posible, ya que, en ciertos casos, permite evitar procedimientos más invasivos que requieren planificación, anestesia y mayores costes. No obstante, la biopsia aporta ventajas significativas, como la determinación del grado histológico, la clasificación clínico-histopatológica y el IM, lo que permite un manejo clínico y un pronóstico más preciso en comparación con la citología.

Tras el estudio histológico o citológico, el tamaño celular predominante fue el de célula grande, seguido del tamaño intermedio y, en último lugar, la célula pequeña. El estudio más reciente que analiza los tamaños celulares en el LCC es el de Dettwiler et al. (2023), con resultados completamente distintos, ya que la mayoría de sus casos se clasificaron como de célula pequeña. En cambio, en el estudio de Fontaine et al. (2010), la mayor parte de los casos presentaban tamaños celulares medios, seguidos de los grandes; estas discrepancias pueden reflejar la variabilidad de características de los LCC. Además, el IM mayoritario fue el elevado, seguido del moderado y el bajo. En los estudios anteriormente mencionados (Dettwiler et al. (2023) y Fontaine et al. (2010)), se obtuvieron recuentos mitóticos predominantemente bajos.

En nuestro estudio el LCC más frecuente fue el epiteliotropo. El subtipo histológico más predominante fue la micosis fungoide. El fenotipo celular más común fue el de célula T, con una baja representación de linfomas de célula B. Los resultados del estudio son coincidentes con los trabajos de Azuma et al. (2022), Dettwiler et al. (2023), Fontaine et al. (2010), Chimura et al. (2011) y Moore et al. (2009).

### **5.1.5. Progresión de la enfermedad**

En la *Tabla 5.4* se exponen los resultados de la progresión y TS de la enfermedad.

**Tabla 5.4.** Información descriptiva de la progresión del LCC.

Variable		n	Frecuencia (%)	Media (días)	Mediana (días)	Rango (días)
Metástasis		28	30,1			
Localización de metástasis	Ganglios	17	60,7			
	Otros	7	25			
	Ganglios + Otros	4	14,3			
Mortalidad	LCC	45	93,8			
	Otro	3	6,3			
Supervivencia (días)	Total	46	-	201,6	124	5-1313
	Cutáneos	30	-	151,7	115	5-734
	Mucocutáneos	15	-	279,1	192	14-1313
Supervivencia (meses)	Vivo 6 meses	27	44,3			
	Vivo 12 meses	11	18			
	Vivo 24 meses	7	11,5			

Nota.- los TS expuestos en esta tabla se han calculado solo empleando los pacientes muertos por el tumor, sin realizar censura de los casos perdidos o muertos por otras causas.

El 30,1% de los pacientes desarrollaron metástasis; de ellos, un 60,7% fueron metástasis ganglionares, un 25% en órganos distintos de los ganglios, y un 14,3% de una combinación de ambos. Los órganos más afectados fueron el bazo, el pulmón y las metástasis multicéntricas. Estos datos, en concordancia con los hallazgos relacionados con las pruebas de imagen, demuestran que muchas de las lesiones halladas pueden ser producidas por el LCC, de la misma manera que muestran los estudios de Chimura et al. (2011), Fontaine et al. (2009) y Bizikova et al. (2009).

Se confirma que el LCC es una enfermedad de muy mal pronóstico con una mortalidad del 93,8%. Además, más de la mitad de los pacientes murieron en los primeros 6 meses desde el diagnóstico; por el contrario, solo 7 pacientes alcanzaron los 2 años de supervivencia.

La media de supervivencia de Chan et al. (2018) fue de 264 días, ligeramente superior al resultado de este estudio. La causa más probable de esta diferencia sea la alta proporción de linfomas de uniones mucocutáneos y/o de mucosas de su estudio, ya que el TS para estos pacientes es superior en comparación con el de los de presentación cutánea (130 días vs 491 días en el estudio de Chan et al. (2018)). En nuestro estudio, el TS medio para los pacientes con presentación cutánea fue de 152 días (mediana de 115 días), mientras que para la forma de mucocutáneos y/o de mucosas siguió siendo superior con un TS medio de 279 días (mediana de 192 días). El tamaño muestral de pacientes con la segunda forma de presentación fue reducido, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución; deben realizarse estudios con poblaciones superiores para poder obtener un resultado más fiable.

## 5.2 Tratamiento y su asociación con el TS de los pacientes

La descripción de los tratamientos utilizados durante el estudio se expone en la *Tabla 5.5*.

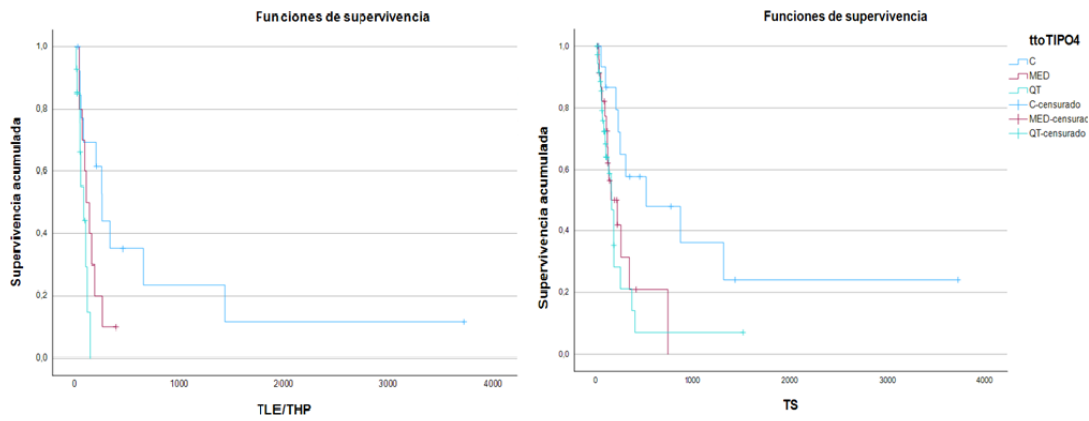
**Tabla 5.5.** Información descriptiva de los tratamientos administrados a los pacientes.

Variable		n	Frecuencia (%)
Modalidad de tratamiento	Local	19	23,5
	Quimioterapia	38	46,9
	Otros	24	29,6
Modalidad local	Cirugía	19	100
	EQT	4	21,2
	Radioterapia	1	5,3
Terapia médica	Quimioterapia	54	66,7
	Otros	27	33,3
Quimioterapia	Lomustina	48	59,3
	Vincristina	16	19,8
	Clorambucilo	5	6,2
	Doxorrubicina	5	6,2
	Ciclofosfamida	11	13,6
Otros tratamientos médicos	Prednisona	64	79
	ITKs	16	19,8
	Retinoides	7	8,6

Los resultados reflejan una gran variabilidad de tratamientos disponibles para el LCC; además la combinación de estos tratamientos de manera simultánea (combinación en el mismo protocolo de 2 o más principios activos) o consecutiva (inicio de un protocolo con un principio activo distinto al protocolo anteriormente utilizado) resulta en numerosas combinaciones que dificultan la protocolización de la enfermedad.

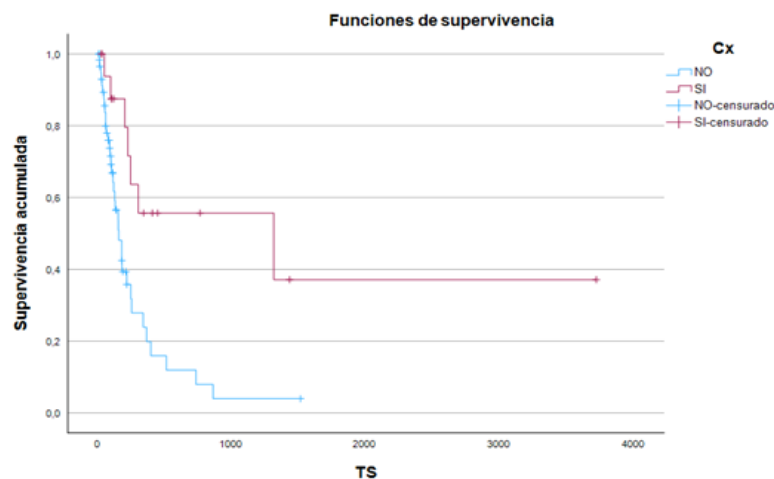
La modalidad de tratamiento que mejores resultados obtuvo fue la terapia local cuando se comparó con la quimioterapia y otras modalidades médicas, con diferencias significativas en el TLE/THP ( $784,1 \pm 360,4$  vs  $81,4 \pm 13,7$  vs  $147,8 \pm 31,6$  días) y TS ( $1286 \pm 437,6$  vs  $257,7 \pm 90,1$  vs  $280 \pm 69,4$  días) ( $p=0,011$  y  $p=0,019$  respectivamente; Figura 5.1), sin embargo, fue la menos utilizada del estudio ya que su empleo está limitada a lesiones solitarias, las cuales son menos frecuentes.

La razón por la que la EQT se ha administrado a pocos pacientes, es debido a que su utilización es muy reciente. Por otra parte, la radioterapia, aunque es la terapia indicada en tumores mucocutáneos, es difícilmente aplicable, ya que se disponen de pocas instalaciones en España, alejadas de Madrid y, además, es una técnica costosa. Por tanto, la terapia local más empleada fue la cirugía.



**Figura 5.1.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de las distintas modalidades el TLE/THP (izquierda) y en el TS (derecha) en días.

El tratamiento quirúrgico permite obtener TS estadísticamente superiores ( $p=0,003$ ; Figura 5.2) cuando se compara con pacientes que no la recibieron ( $1710,1 \pm 521$  vs  $276,6 \pm 58,6$  días). Los resultados obtenidos difieren de los estudios de Chan et al. (2018) y Dettwiler et al. (2023), donde se obtuvo un TS para los pacientes con cirugía menor de 700 días; estas diferencias se pueden atribuir a los TS de 4 pacientes tratados por cirugía que superaron los 1000 días, lo que exagera las diferencias. En futuros estudios deberían incluirse más pacientes tratados con cirugía para poder comprobar si, realmente, los TS en el HCVC son superiores a los de los trabajos publicados.



**Figura 5.2.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de la cirugía en el TS en días.

Las modalidades médicas de tratamiento fueron las más usadas. Considerando solo los pacientes con LCC cutáneo, no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes tratados con quimioterapia o los tratados con retinoides, prednisona y/o ITKs, ni en el TLE/THP ( $81,4 \pm 13,7$  vs  $147,8 \pm 31,6$  días) ni en el TS ( $257,7 \pm 90,1$  vs  $280 \pm 69,4$  días).

La mayoría de los pacientes fueron tratados con quimioterapia. Como se observa en la *Tabla 5.5*, se emplearon numerosos fármacos, que se combinaron en un 68,4% de los pacientes, de

manera simultánea o consecutiva. De todos los tratamientos médicos utilizados, solo la quimioterapia con lomustina demostró tener diferencias significativas ( $p=0,012$  y  $p=0,014$ ; Tabla 5.6) en las respuestas clínicas conseguidas (83,3% de RO y 28,5% de RC), aunque no hubo diferencias significativas con los TLE/THP ( $69,2 \pm 14$  vs  $53,5 \pm 11,4$  días) y TS ( $245,8 \pm 78,1$  vs  $318,4 \pm 90,1$  días). La administración de lomustina a los pacientes con LCC se asocia a un beneficio clínico relevante. Esto se traduce en la mejora de la calidad de vida del paciente en comparación con aquellos que no tomaron lomustina; por ello, los resultados obtenidos justifican su uso como primera línea de tratamiento médico. Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas entre usar lomustina en monoterapia o combinada con otros fármacos, ni en los TLE/THP ni en las RO (Tabla 5.6); por tanto, se puede utilizar la lomustina como único tratamiento, lo que reduce costes, efectos secundarios y visitas al veterinario.

Estos resultados coinciden con los del trabajo de Laprais & Olivry. (2016) donde se obtuvo 82% de RO, un 30% de RC; muy similar al obtenido en este estudio. Aunque en dicho estudio los TLE/THP fueron superiores, el TS fue mayor en nuestro trabajo (180 vs 245 días).

Ninguno de los otros principios activos (vincristina, clorambucilo, doxorubicina y ciclofosfamida) proporcionó mejores TLE/THP y TS a los pacientes, con porcentajes de RO (54,5%) muy inferiores a la lomustina (Tabla 5.6). Con los resultados expuestos consideramos que estos tratamientos deberían emplearse en pacientes refractarios a la lomustina.

Para el resto terapias médicas, la prednisona fue la más empleada, mientras que de los ITKs y los retinoides se utilizaron en un número bajo de pacientes (16 y 7, respectivamente). Ninguno de ellos mejoró los TLE/THP y TS respecto a la quimioterapia con lomustina ni tampoco los porcentajes de respuesta. Por tanto, deben mantenerse como segunda línea de tratamiento. No obstante, estos tratamientos deben estandarizarse en futuros estudios para poder determinar si su uso podría ser beneficioso considerando un mayor número de pacientes. Nuestros resultados sobre la eficacia de los ITKs difieren del trabajo de Holtermann et al. (2016), en el que obtenían una RO en un 70% de los pacientes, valor muy superior al obtenido en este estudio (55,6%). La terapia con retinoides fue usada en este estudio como un tratamiento paliativo, adyuvante de la modalidad local y menos frecuentemente como terapia principal y única; en el trabajo de Ramos et al. (2022) se obtuvo un TLE/THP de 121 días el cual se asemeja al obtenido en nuestro estudio (174 días), pero dicho resultado debe interpretarse con precaución.

El uso de la prednisona fue más amplio ya que se ha empleado como terapia paliativa o combinada con otros protocolos por el efecto antipruriginoso y antiinflamatorio que ejerce en

las lesiones de los pacientes; esta característica no fue evaluada para este estudio, por ello, próximos trabajos relacionados con el LCC debería evaluar si los pacientes se pueden beneficiar del uso de la prednisona como tratamiento único o en combinación con otros protocolos.

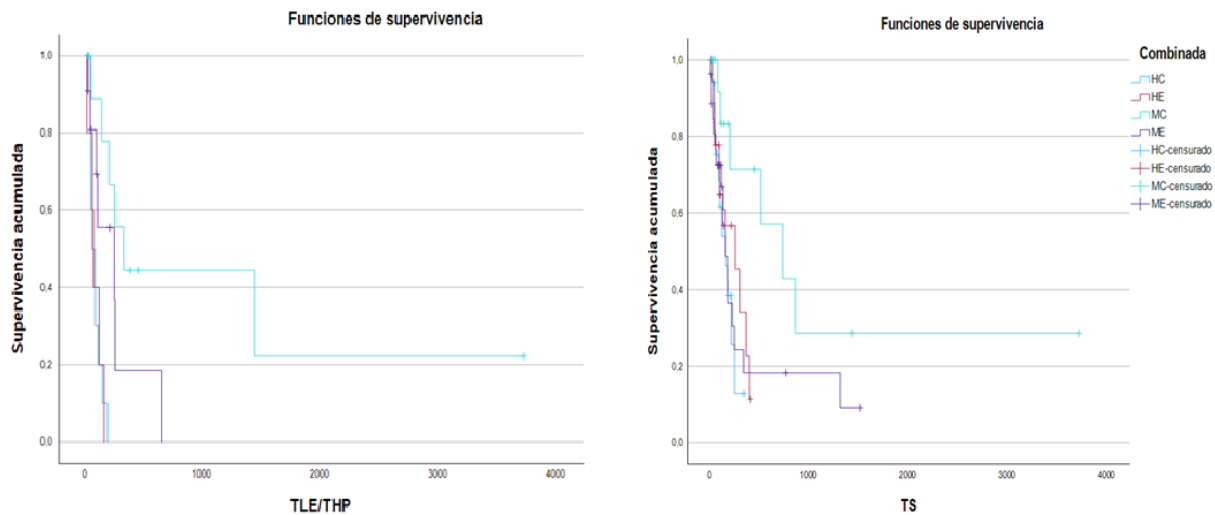
**Tabla 5.6.** Respuestas clínicas de los distintos protocolos.

Variable		n	%RO (n)	%RC (n)	%RP (n)	%EE (n)	%EP (n)	p valor RO/Resto
Terapia médica	Quimioterapia	52	76,9 (40)	23,1 (12)	36,5 (19)	17,3 (9)	23,1 (12)	0,107 / 0,208
	Otros	16	56,3 (9)	6,3 (1)	25 (4)	25 (4)	43,7 (7)	
Terapia médica (Sin lomustina)	Quimioterapia	11	54,5 (6)	0 (0)	36,3 (4)	18,2 (2)	45,5 (5)	0,93 / 0,774
	Otros	16	56,3 (9)	6,3 (1)	25 (4)	25 (4)	43,7 (7)	
Lomustina	Si	42	83,3 (35)	28,5 (12)	38,1 (16)	16,7 (7)	16,7 (7)	0,012 / 0,014
	No	27	- (15)	- (1)	- (8)	- (6)	- (12)	
Lomustina (categorías)	Lomustina	17	82,4 (14)	29,5 (5)	35,3 (6)	17,6 (3)	17,6 (3)	0,569 / 0,945
	Lomustina + Prednisona	18	88,9 (16)	33,3 (6)	38,9 (7)	16,7 (3)	11,1 (2)	
	Lomustina + Otro	7	71,4 (5)	14,3 (1)	42,8 (3)	14,3 (1)	28,6 (2)	
Vincristina	Si	13	53,8 (7)	7,7 (1)	38,4 (5)	7,7 (1)	46,2 (6)	0,095 / 0,241
	No	56	- (43)	- (12)	- (19)	- (12)	- (13)	
Prednisona	Si	37	75,7 (28)	18,9 (7)	35,2 (13)	21,6 (8)	24,3 (9)	0,521 / 0,89
	No	32	- (22)	- (6)	- (11)	- (5)	- (10)	
ITKs	Si	9	55,6 (5)	0 (0)	33,4 (3)	22,2 (2)	44,4 (4)	0,236 / 0,384
	No	59	- (44)	- (13)	- (20)	- (11)	- (15)	

### 5.3. Factores pronósticos

El estudio de los factores pronósticos es una parte fundamental de nuestro trabajo, ya que la determinación de los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes condiciona el manejo clínico de la enfermedad.

El sexo y estado reproductivo no influyeron en la supervivencia del paciente, y por lo tanto no puede ser considerado como un factor pronóstico. Sin embargo, se obtuvieron diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ; Figura 5.3) en los TLE/THP de los pacientes machos, en especial los castrados ( $1250,8 \pm 533,8$  vs  $242,2 \pm 85,9$  días en los machos no castrados). Además, se observó una tendencia ( $p = 0,081$ ; Figura 5.3) de los machos castrados a conseguir mejores TS que los enteros ( $1402,3 \pm 536,3$  vs  $371,4 \pm 119,7$  días).



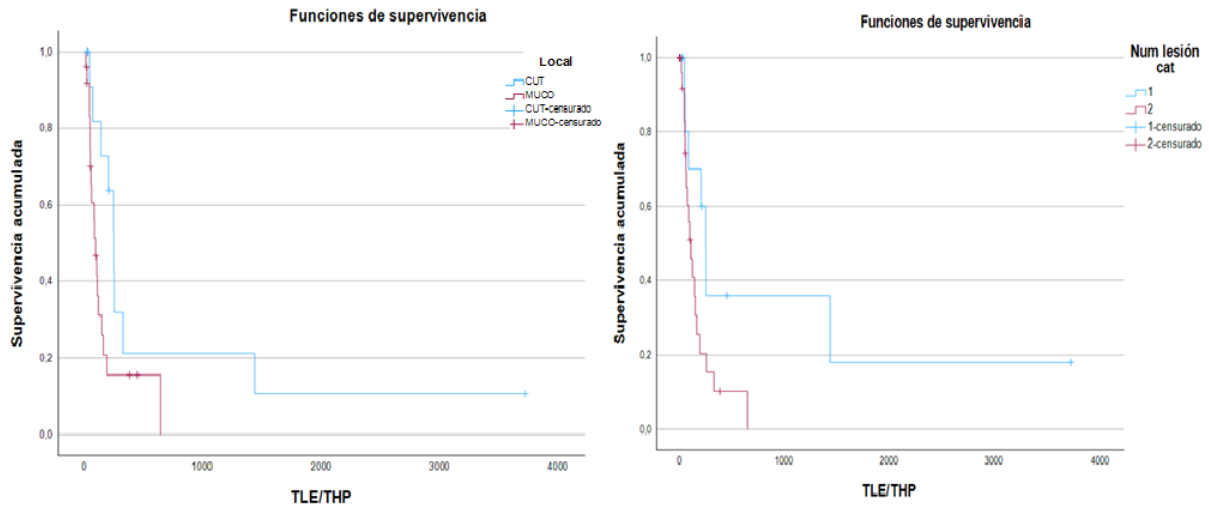
**Figura 5.3.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia del sexo en el TLE/THP (izquierda) y TS (derecha) en días.

Los únicos pacientes que alcanzaron los 2 años de supervivencia ( $p=0,016$ ), fueron machos; mientras que solo 2 hembras alcanzaron un año de supervivencia. Nuestros resultados difieren del trabajo de Dettwiler et al. (2023) donde se obtuvo un mayor riesgo de muerte en los machos. Una teoría por la que los machos pueden haber tenido mejores condiciones en la supervivencia y tiempos de respuestas a los tratamientos, sería la mayor proporción de pacientes machos con presencia de la enfermedad en su forma mucocutánea, lo cual sugiere una posible relación entre el sexo y la presentación de la enfermedad (10 hembras vs 19 machos en la forma mucocutánea), que deberá ser estudiado en futuros trabajos.

Se hallaron diferencias significativas ( $p=0,04$ ; Figura 5.4) en los TLE/THP de los pacientes con localización mucocutánea frente a los diseminados ( $700,7 \pm 356,6$  vs  $171,8 \pm 47,2$  días). Aunque, no se encontraron diferencias significativas en los TS, los LCC de presentación mucocutánea presentaron TS superiores ( $796,6 \pm 330,7$  vs  $418 \pm 95,55$  días). La causa más probable de este resultado es la elección de la terapia local como tratamiento en los pacientes con presentación mucocutánea, además de la típica presentación solitaria de estos tumores; los tumores solitarios presentaron mejores TLE/THP ( $p=0,042$ ; Figura 5.4) en comparación a los que presentaron múltiples lesiones ( $1023,2 \pm 485,7$  vs  $165 \pm 40,3$  días), y aunque no hubo diferencias significativas, el TS para los pacientes con lesiones únicas fue superior ( $1124,6 \pm 429,7$  vs  $344,4 \pm 77,3$  días).

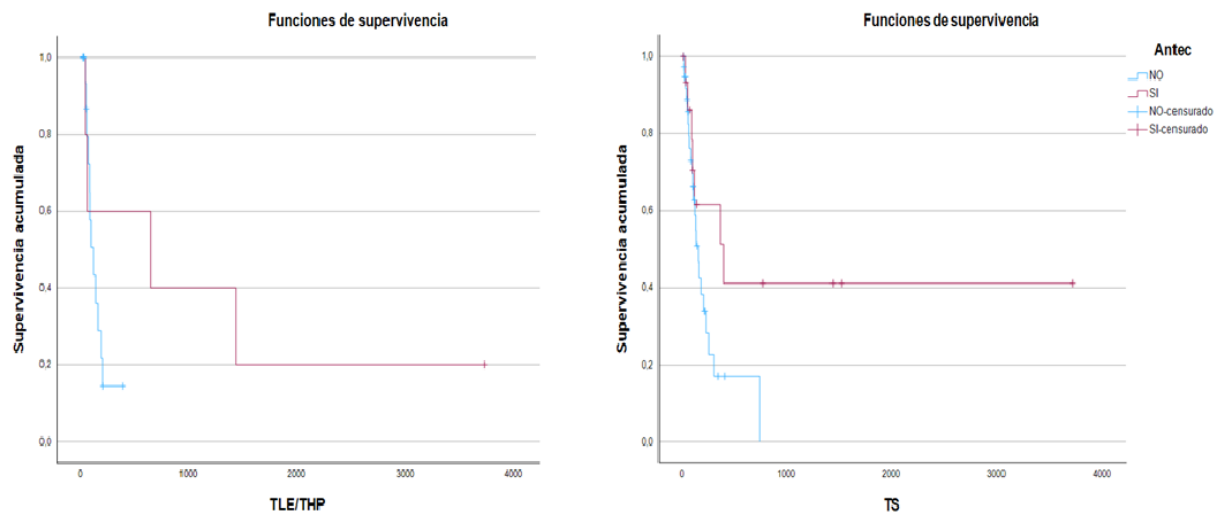
Los resultados coinciden con los de Chan et al. (2018), donde se reflejó TS mayor en la enfermedad mucocutánea y/o de mucosas y, de la misma manera, la presentación solitaria de la enfermedad. La causa más probable de este resultado es la utilización de la terapia local en los casos de presentación solitaria, y, por tanto, se elimina el único signo de presencia de tumor en el paciente, lo que proporciona TLE/THP prolongados. Aunque en nuestro trabajo no se han

obtenido diferencias significativas en los TS, si se puede afirmar que la forma de presentación influye en el pronóstico clínico del paciente debido a que condiciona la elección de la terapia local como tratamiento de elección; y como anteriormente se ha mencionado, los pacientes tratados con terapia local obtienen TS superiores.



**Figura 5.4.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de la presentación (izquierda) y el número de lesiones (derecha) en el TLE/THP en días.

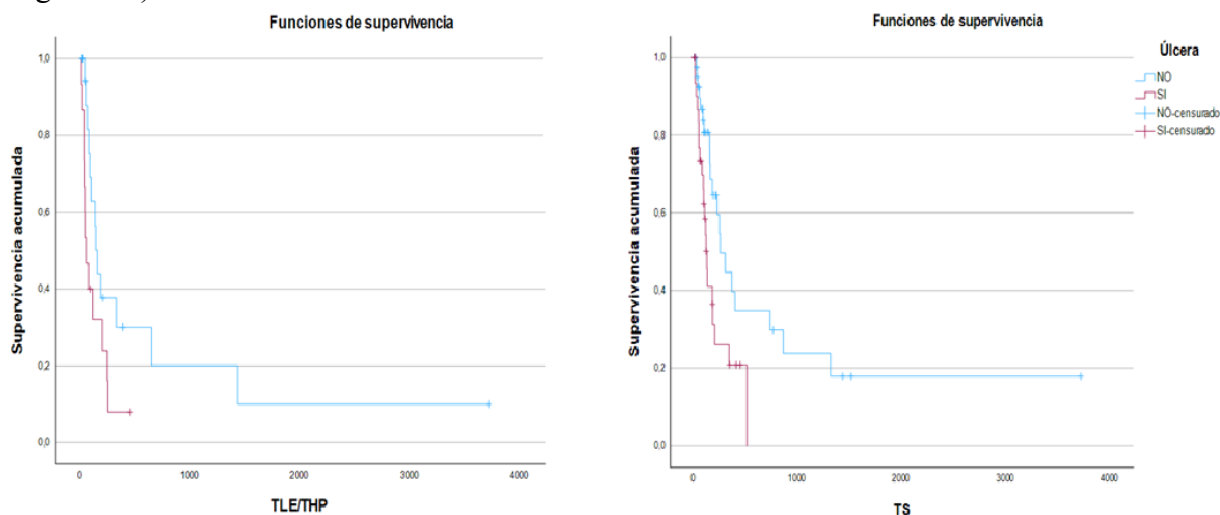
Uno de los principales hallazgos de este estudio ha sido la determinación de la dermatitis previa como un posible factor pronóstico positivo en los pacientes con LCC. Se observó una tendencia ( $p=0,072$ ; Figura 5.5) a que los pacientes que padecieron dermatitis anterior al diagnóstico presentaran mejores TS a los que no padecieron alguna vez esta enfermedad ( $1636,5 \pm 525,2$  vs  $236 \pm 50,4$  días). No obstante, esta tendencia desaparece cuando solo se evalúan los pacientes con LCC cutáneo.



**Figura 5.5.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de los pacientes con antecedentes de dermatitis en el TLE/THP (izquierda) y TS (derecha) en días.

Actualmente ningún estudio ha evaluado esta característica como un factor pronóstico, lo que sugiere que en los futuros trabajo deba incluirse este parámetro en el historial de los pacientes con LCC y valorar la relación de este factor tanto con tumores cutáneos como mucocutáneos.

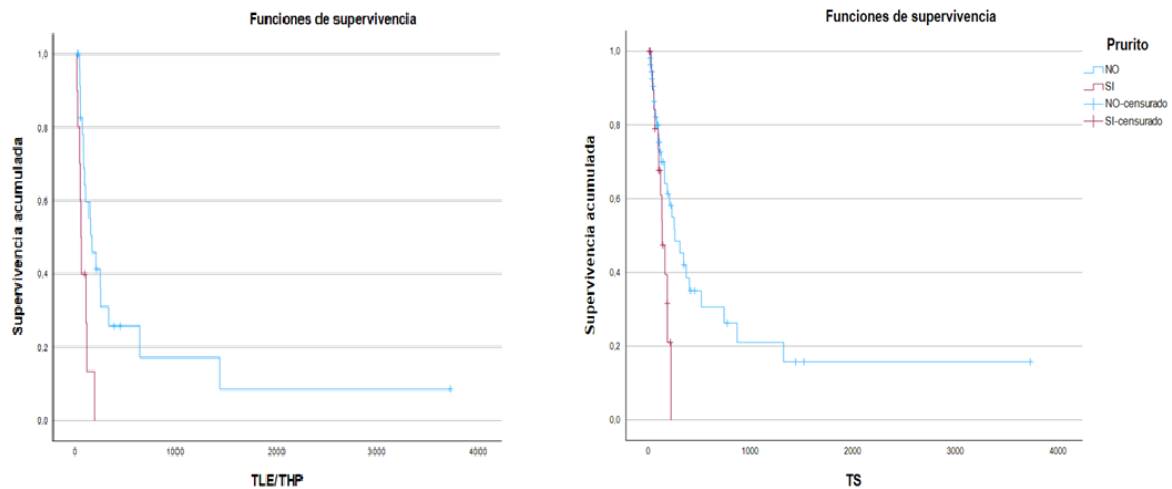
La presencia de úlceras en el diagnóstico ha sido considerado como un factor pronóstico negativo, ya que tanto los TLE/THP ( $128,2 \pm 33$  vs  $673,8 \pm 310,1$  días) como los TS ( $198 \pm 36,9$  vs  $956,7 \pm 293,6$  días) de los pacientes con úlceras fueron significativamente inferiores que los pacientes que no presentaban este signo clínico ( $p=0,047$  y  $p=0,012$  respectivamente; Figura 5.6).



**Figura 5.6.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de las úlceras en el TLE/THP (izquierda) y TS (derecha) en días.

En nuestro estudio, la presencia de dermatitis, placas, nódulos o hipopigmentación no influyeron en los TS y TLE/THP. Al contrario que en el trabajo de Dettwiler et al. (2023), solo las úlceras resultaron ser un factor pronóstico negativo. La presencia de úlceras indica una enfermedad avanzada, por lo que los resultados terapéuticos son peores. Por tanto, instaurar un tratamiento antes de la presencia de este signo, podría influir positivamente en la supervivencia del paciente y por ello, es especialmente importante realizar un diagnóstico temprano.

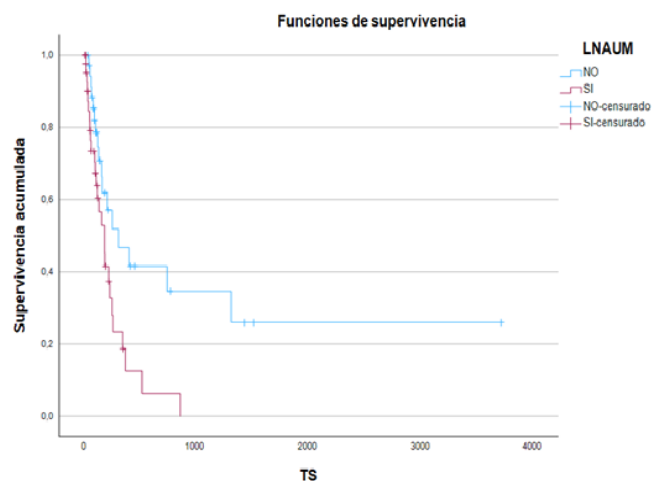
El prurito fue evaluado solo en pacientes con presentación cutánea, y ha sido considerado como factor pronóstico negativo, ya que el TLE/THP ( $79,5 \pm 19$  vs  $598,4 \pm 260,1$  días) y TS ( $136,4 \pm 15,7$  vs  $439,7 \pm 129,2$  días) de los pacientes con prurito fue significativamente inferior ( $p=0,006$  y  $p=0,038$  respectivamente; Figura 5.7). Además, ningún paciente con prurito alcanzó los 12 meses de supervivencia.



**Figura 5.7.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia del prurito en el TLE/THP (izquierda) y TS (derecha) en días.

El prurito resultó no ser un factor pronóstico en el trabajo de Azuma et al. (2022). El prurito debe considerarse como un signo clínico evaluable del LCC, y, por lo tanto, se debe tratar. En este trabajo no se evaluó el uso de terapias antipruriginosas ni su eficacia en el manejo de la enfermedad. Como objetivo en estudios posteriores debe estimarse, mediante escalas objetivas, el prurito en los pacientes, y valorar si las terapias antipruriginosas pueden ser eficaces en mejorar la calidad de vida de los pacientes y su TS.

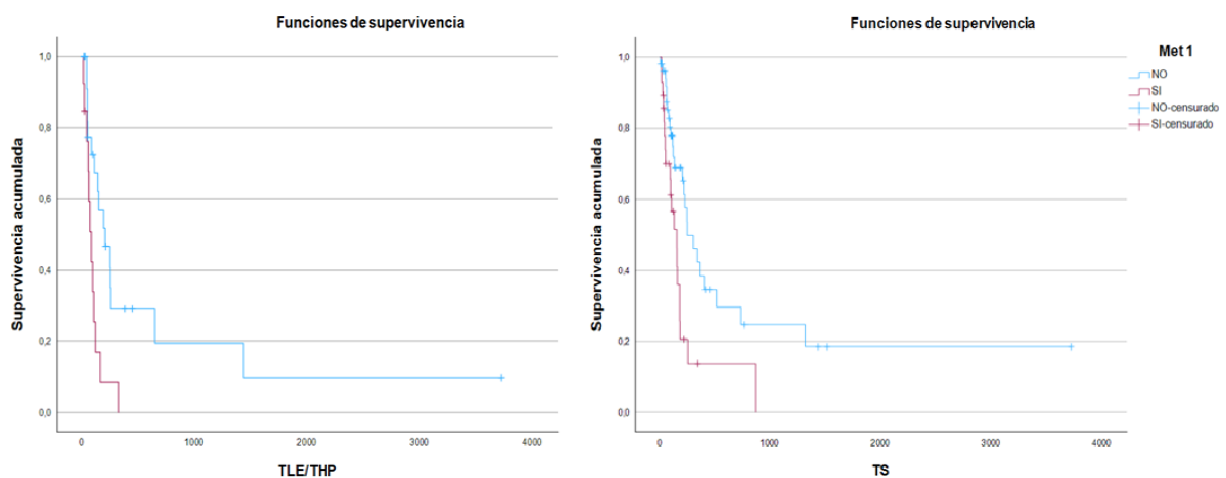
Los pacientes que presentaban linfadenomegalia en el momento del diagnóstico tuvieron un TS significativamente inferior ( $p=0,008$ ; Figura 5.8) en comparación a los pacientes que no mostraron este signo clínico ( $221,4 \pm 43,2$  vs  $1226,7 \pm 353,7$  días). Además, los pacientes con linfadenomegalia tuvieron menor probabilidad de alcanzar los 12 meses de supervivencia ( $p=0,034$ ). En este estudio no se ha realizado un análisis que identifique el porcentaje de ganglios metastásicos cuando se diagnosticó linfadenomegalia. Aun así, cabe suponer que la linfadenomegalia asociada al LCC corresponde con estadios avanzados de la enfermedad (probablemente metastásicos) y, por ello, conlleva TS inferiores.



**Figura 5.8.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de la linfadenomegalia en el TS en días.

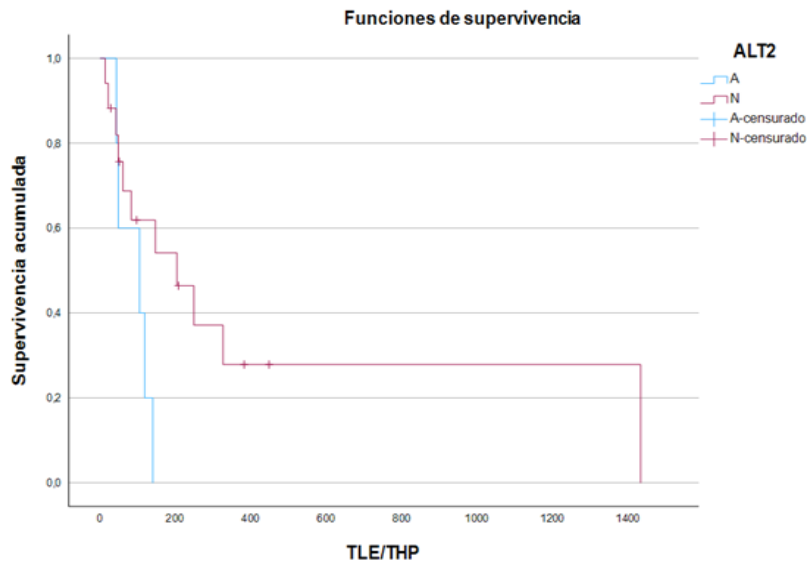
Las características histopatológicas, tales como el tamaño celular, IM, tropismo y fenotipo no pudieron ser evaluadas para el análisis de factores pronósticos debido al bajo número de muestra.

La presencia de metástasis condicionó significativamente la supervivencia ( $p=0,003$ ; Figura 5.9), de manera que los pacientes que no desarrollaron metástasis tuvieron mayores TLE/THP en comparación a los afectados ( $660,3 \pm 289,2$  vs  $96,7 \pm 24$  días); de la misma manera existen diferencias significativas ( $p=0,005$ ; Figura 5.9) en los TS ( $951,7 \pm 276$  vs  $216,9 \pm 62,1$  días). El hecho de que la enfermedad ya haya metastatizado en el momento del diagnóstico implica un estadio más avanzado de la enfermedad y más difícil de tratar.



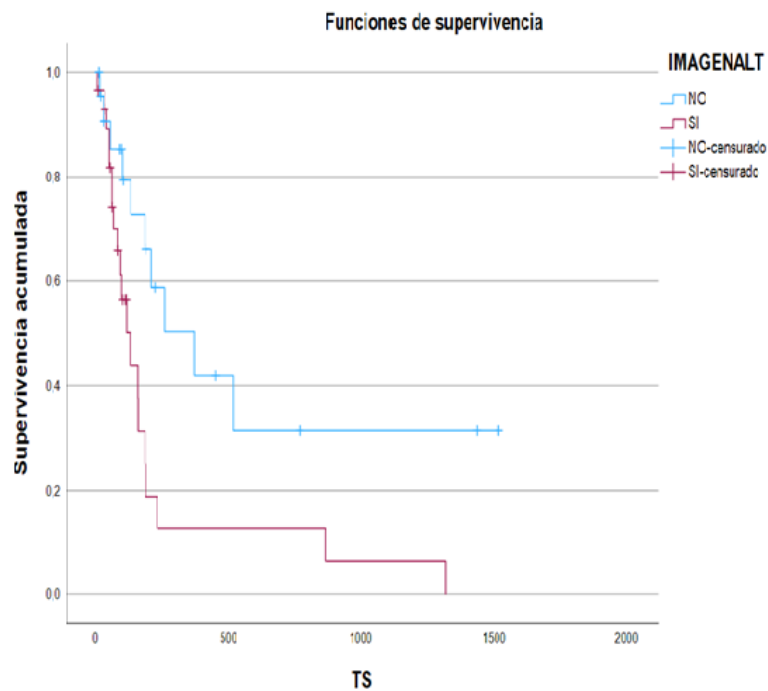
**Figura 5.9.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de las metástasis en el TLE/THP (izquierda) y TS (derecha) en días.

Los pacientes con valores de ALT por encima del rango mostraron una tendencia ( $p=0,07$ ; Figura 5.10) a presentar TLE/THP inferiores en comparación con aquellos cuyos valores se encontraban dentro del rango ( $90,4 \pm 19,2$  vs  $495,8 \pm 173,4$  días). La principal causa de este resultado es la limitación terapéutica que supone tratar a un paciente con valores de ALT alterados. El tratamiento médico que ha mostrado mayor eficacia fue la lomustina; sin embargo, este fármaco no debe emplearse en pacientes con ALT alterada, por sus efectos hepatotóxicos. Por esta razón, pueden alcanzarse TLE/THP más cortos en los pacientes con ALT elevada, ya que no pueden recibir el protocolo de elección.



**Figura 5.10.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de la elevación de la enzima ALT en el TLE/THP en días.

Los pacientes que presentaron alteraciones en las pruebas de imagen tuvieron un TS significativamente inferior ( $p=0,01$ ; Figura 5.11) en comparación a los que no tenían hallazgos significativos ( $233 \pm 83,4$  vs  $627,4 \pm 170,3$  días). Además, los pacientes con alteraciones en dichas pruebas alcanzan los 6 meses de supervivencia con menor probabilidad que los que no ( $p=0,008$ ). Con los resultados obtenidos, se puede afirmar que se debe realizar un estadiaje completo con ecografía y radiografía a los pacientes con LCC para poder seleccionar a los pacientes con mayores probabilidades de respuesta a los tratamientos y, por tanto, con mejores probabilidades de supervivencia.



**Figura 5.11.** Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de las alteraciones en pruebas de imagen en el TLE/THP en días.

Solo la obtención de una RC durante el tratamiento se asoció de forma significativa con un mayor TS ( $p < 0,001$ ; Figura 5.12). Por tanto, solo alcanzar una RC puede considerarse un factor pronóstico positivo en el LCC; conseguir una RP o una EE no se asocia a mejores supervivencias.

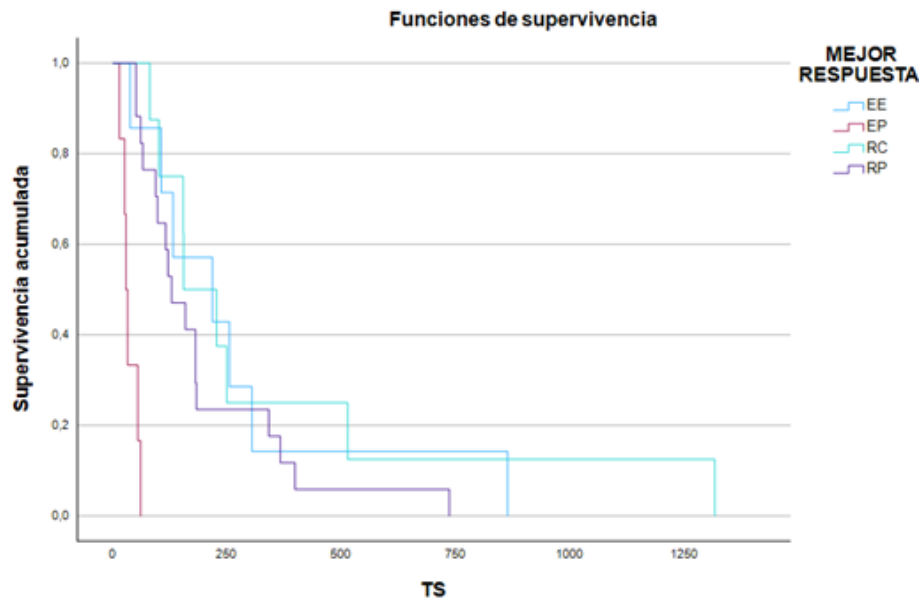


Figura 5.12. Curva de Kaplan-Meier para evaluar la influencia de la mejor respuesta obtenida en el TS en días.

## 6.- CONCLUSIONES

1. El LCC se diagnóstica de forma más frecuente en pacientes de raza Cocker Spaniel, Bóxer, Beagle y Labrador Retriever con una edad media de presentación a los 10 años, un peso medio de 20 kg y sin predisposición sexual.
2. La presentación del LCC más frecuente es cutánea, múltiple, del subtipo micosis fungoide y fenotipo T.
3. El LCC es una enfermedad de mal pronóstico, ya que más del 50% de pacientes mueren en los primeros 6 meses tras el diagnóstico.
4. La modalidad de tratamiento ideal, si la presentación del LCC lo permite, es la local, en concreto la cirugía. En LCC diseminados, el tratamiento médico de elección es la quimioterapia con lomustina.
5. La supervivencia de los pacientes con LCC está condicionada por la presentación (cutáneo vs mucocutáneo y/o mucosas), número de lesiones (solitaria vs múltiple) y la fase de la enfermedad en la que se encuentre en el momento del diagnóstico, siendo factores negativos la presencia de úlceras, prurito y signos de metástasis regional o a distancia.

## 6.- CONCLUSIONS

1. CCL is most frequently diagnosed in Cocker Spaniels, Boxers, Beagles, and Labrador Retrievers, with a mean age at presentation of 10 years, an average weight of 20 kg, and no sex predisposition.
2. The most common presentation of CCL is cutaneous, multifocal, mycosis fungoides subtype and T-cell phenotype.
3. CCL is considered a disease with a poor prognosis, as more than 50% of patients die during the first six months from diagnosis.
4. The ideal treatment modality, when it is feasible based on tumor presentation, is local therapy, specifically, surgery. In disseminated CCL, the medical treatment of choice is lomustine based chemotherapy.
5. Survival in CCL patients is influenced by the presentation (cutaneous vs mucocutaneous and/or mucosal), number of lesions (solitary vs. multiple), and disease stage at diagnosis. The presence of ulcerations, pruritus, and signs of regional or distant metastasis is considered negative prognostic factors.

## 7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Antognoni, M. T., Misia, A. L., Brachelente, C., Mechelli, L., Paolini, A., & Miglio, A. (2021). Non Epitheliotropic B-Cell Lymphoma with Plasmablastic Differentiation vs. Cutaneous Plasmacytosis in a 12-Years-Old Beagle: Case Presentation and Clinical Review. *Veterinary Sciences*, 8(12), 317. <https://doi.org/10.3390/vetsci8120317>
2. Azuma, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Tomiyasu, H., Ohno, K., Chambers, J. K., Uchida, K., Namba, H., Nagata, M., Nagamine, E., Nibe, K., Irie, M., & Tsujimoto, H. (2022). Outcomes and prognostic factors in canine epitheliotropic and nonepitheliotropic cutaneous T-cell lymphomas. *Veterinary and Comparative Oncology*, 20(1), 118-126. <https://doi.org/10.1111/vco.12752>
3. Berlato, D., Schrempp, D., Van Den Steen, N., & Murphy, S. (2012). Radiotherapy in the management of localized mucocutaneous oral lymphoma in dogs: 14 cases. *Veterinary and Comparative Oncology*, 10(1), 16-23. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2011.00270.x>
4. Bizikova, P., Linder, K. E., Suter, S. E., Van Wettere, A. J., & Olivry, T. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma with vesiculobullous lesions resembling human bullous mycosis fungoides. *Veterinary Dermatology*, 20(4), 281-288. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00760.x>
5. Chan, C. M., Frimberger, A. E., & Moore, A. S. (2018). Clinical outcome and prognosis of dogs with histopathological features consistent with epitheliotropic lymphoma: A retrospective study of 148 cases (2003–2015). *Veterinary Dermatology*, 29(2), 154. <https://doi.org/10.1111/vde.12504>
6. Chimura, N., Kondo, N., Shibata, S., Kimura, T., Mori, T., Hoshino, Y., Murayama, N., Nagata, M., Ide, K., Nishifuji, K., Kamishina, H., & Maeda, S. (2011). Gene transcription analysis in lesional skin of canine epitheliotropic cutaneous lymphoma using quantitative real-time RT-PCR. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 144(3-4), 329-336. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.08.012>
7. Darmadi, D., Saleh, R. O., Oghenemaro, E. F., Shakir, M. N., Hjazzi, A., Hassan, Z. F., Zwamel, A. H., Matlyuba, S., Deorari, M., & Oudah, S. K. (2025). Role of SEL1L in the progression of solid tumors, with a special focus on its recent therapeutic potential. *Cell Biology International*, 49(1), 16-32. <https://doi.org/10.1002/cbin.12242>
8. Deravi, N., Berke, O., Woods, J. P., & Bienzle, D. (2017). Specific immunotypes of canine T cell lymphoma are associated with different outcomes. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 191, 5-13. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2017.07.008>

9. Dettwiler, M., Mauldin, E. A., Jastrebski, S., Gillette, D., Stefanovski, D., & Durham, A. C. (2023). Prognostic clinical and histopathological features of canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma. *Veterinary Pathology*, *60*(2), 162-171. <https://doi.org/10.1177/03009858221140818>
10. Deveau, M. A., Sutton, M., Baetge, C., & Diesel, A. B. (2019). A case report of total skin photon radiation therapy for cutaneous epitheliotropic lymphoma in a dog. *BMC Veterinary Research*, *15*(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2105-4>
11. Ewing, T. S., Pieper, J. B., & Stern, A. W. (2019). Prevalence of CD 20<sup>+</sup> cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs: A retrospective analysis of 24 cases (2011–2018) in the USA. *Veterinary Dermatology*, *30*(1), 51. <https://doi.org/10.1111/vde.12703>
12. Fontaine, J., Bovens, C., Bettenay, S., & Mueller, R. S. (2009). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, *7*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2008.00176.x>
13. Fontaine, J., Heimann, M., & Day, M. J. (2010). Canine cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A review of 30 cases: Epitheliotropic T-cell lymphoma in dogs. *Veterinary Dermatology*, *21*(3), 267-275. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00793.x>
14. Gerber, N., Brunner, M. A. T., Jagannathan, V., Leeb, T., Gerhards, N. M., Welle, M. M., & Dettwiler, M. (2021). Transcriptional Differences between Canine Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Immune-Mediated Dermatoses. *Genes*, *12*(2), 160. <https://doi.org/10.3390/genes12020160>
15. Holtermann, N., Kiupel, M., Kessler, M., Teske, E., Betz, D., & Hirschberger, J. (2016). Masitinib monotherapy in canine epitheliotropic lymphoma. *Veterinary and Comparative Oncology*, *14*(S1), 127-135. <https://doi.org/10.1111/vco.12157>
16. Ignatenko, N., Gonzales, A. J., Messamore, J. E., Hirschberger, J., Udraitė-Vovk, L., Boehm, T. M. S. A., Troedson, K., Fejos, C., & Mueller, R. S. (2020). Serum concentrations of IL-31 in dogs with nonpruritic mast cell tumours or lymphoma. *Veterinary Dermatology*, *31*(6), 466. <https://doi.org/10.1111/vde.12887>
17. Inai, K., Kitagawa, K., Murakami, M., & Iwasaki, T. (2022). Lokivetmab improved pruritus in a dog with cutaneous epitheliotropic lymphoma. *Journal of Veterinary Medical Science*, *84*(1), 36-39. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0346>
18. Jasiocka-Mikołajczyk, A., Jaroszewski, J. J., & Maślanka, T. (2018). Oclacitinib depletes canine CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in vitro. *Research in Veterinary Science*, *121*, 124-129. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.10.014>

19. Lam A. (2021). Cutaneous lymphoma in a Dachshund. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 62(7), 771–774.
20. Laprais, A., & Olivry, T. (2016). Is CCNU (lomustine) valuable for treatment of cutaneous epitheliotropic lymphoma in dogs? A critically appraised topic. *BMC Veterinary Research*, 13(1), 61. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0978-7>
21. LeBlanc, A. K., Atherton, M., Bentley, R. T., Boudreau, C. E., Burton, J. H., Curran, K. M., Dow, S., Giuffrida, M. A., Kellihan, H. B., Mason, N. J., Oblak, M., Selmic, L. E., Selting, K. A., Singh, A., Tjostheim, S., Vail, D. M., Weishaar, K. M., Berger, E. P., Rossmeisl, J. H., & Mazcko, C. (2021). Veterinary COOPERATIVE Oncology Group—Common Terminology Criteria for Adverse Events ( VCOG-CTCAE v2) following investigational therapy in dogs and cats. *Veterinary and Comparative Oncology*, 19(2), 311-352. <https://doi.org/10.1111/vco.12677>
22. Lee, G.-W., Song, S.-B., Kang, M.-H., & Park, H.-M. (2018). Clinical response to isotretinoin and interferon- $\alpha$  of two dogs with cutaneous epitheliotropic T-cell lymphoma: A case report. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 382. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1710-y>
23. Moore, P. F., Affolter, V. K., Graham, P. S., & Hirt, B. (2009). Canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: An investigation of T-cell receptor immunophenotype, lesion topography and molecular clonality. *Veterinary Dermatology*, 20(5-6), 569-576. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00814.x>
24. Morges, M. A., Burton, J. H., Saba, C. F., Vail, D. M., Burgess, K. E., & Thamm, D. H. (2014). Phase II Evaluation of VDC -1101 in Canine Cutaneous T-Cell Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(5), 1569-1574. <https://doi.org/10.1111/jvim.12429>
25. Nguyen, S. M., Thamm, D. H., Vail, D. M., & London, C. A. (2015). Response evaluation criteria for solid tumours in dogs (v1.0): A Veterinary Cooperative Oncology Group ( VCOG ) consensus document. *Veterinary and Comparative Oncology*, 13(3), 176-183. <https://doi.org/10.1111/vco.12032>
26. Noland, E. L., Keller, S. M., & Kiupel, M. (2018). Subcutaneous Panniculitis-Like T-cell Lymphoma in Dogs: Morphologic and Immunohistochemical Classification. *Veterinary Pathology*, 55(6), 802-808. <https://doi.org/10.1177/0300985818789474>
27. Ramos, S. C., Dias-Pereira, P., Luís, A. L., MacFarlane, M., & Santos, A. A. (2024). Electrochemotherapy in dogs and cats—A review. *Veterinary and Comparative Oncology*, 22(3), 311-321. <https://doi.org/10.1111/vco.12980>

28. Ramos, S. C., Macfarlane, M. J., & Polton, G. (2022). Isotretinoin treatment of 12 dogs with epitheliotropic lymphoma. *Veterinary Dermatology*, 33(4), 345. <https://doi.org/10.1111/vde.13079>
29. Rook, K. A. (2019). Canine and Feline Cutaneous Epitheliotropic Lymphoma and Cutaneous Lymphocytosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(1), 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.007>
30. Rütgen, B. C., Flickinger, I., Wolfesberger, B., Litschauer, B., Fuchs-Baumgartinger, A., Hammer, S. E., Saalmüller, A., & Schwendenwein, I. (2016). Cutaneous T-cell lymphoma – Sézary syndrome in a Boxer. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 172-178. <https://doi.org/10.1111/vcp.12311>
31. Santoro, D., Kubicek, L., Lu, B., Craft, W., & Conway, J. (2017). Total skin electron therapy as treatment for epitheliotropic lymphoma in a dog. *Veterinary Dermatology*, 28(2), 246. <https://doi.org/10.1111/vde.12415>
32. Santoro, D., Marsella, R., & Hernandez, J. (2007). Investigation on the association between atopic dermatitis and the development of mycosis fungoides in dogs. *Veterinary Dermatology*, 18(2), 101-106. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00582.x>
33. Sirivisoot, S., Kasantikul, T., Techangamsuwan, S., & Rungsipipat, A. (2024). Single nucleotide polymorphism profiles of canine T-cell and null-cell lymphomas. *Frontiers in Veterinary Science*, 11, 1439706. <https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1439706>
34. Valli, V. E., Myint, M. S., Barthel, A., Bienzle, D., Caswell, J., Colbatzky, F., Durham, A., Ehrhart, E. J., Johnson, Y., Jones, C., Kiupel, M., Labelle, P., Lester, S., Miller, M., Moore, P., Moroff, S., Roccabianca, P., Ramos-Vara, J., Ross, A., ... Vernau, W. (2011). Classification of Canine Malignant Lymphomas According to the World Health Organization Criteria. *Veterinary Pathology*, 48(1), 198-211. <https://doi.org/10.1177/0300985810379428>
35. Vlodayer, E. M., Keating, M. K., Bidot, W. A., Bruyette, D. S., & Rosenkrantz, W. S. (2024). Efficacy of verdinexor for the treatment of naïve canine epitheliotropic cutaneous T-cell lymphoma: An open-label pilot study. *Veterinary Dermatology*, 35(5), 536-546. <https://doi.org/10.1111/vde.13280>
36. Watton, T. C., Purzycka, K., & Fitzgerald, E. (2021). Computed tomographic findings and clinical features in dogs with canine cutaneous lymphoma: 10 cases (2007–2018). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 259(12), 1433-1440. <https://doi.org/10.2460/javma.20.11.0635>

37. Williams, L. E., Rassnick, K. M., Power, H. T., Lana, S. E., Morrison-Collister, K. E., Hansen, K., & Johnson, J. L. (2006). CCNU in the Treatment of Canine Epitheliotropic Lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(1), 136-143. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb02833.x>