

## APROXIMACION TERAPEUTICA AL FIBROSARCOMA CUTANEO CANINO: PROTOCOLO QUIMIOTERAPICO

---

**Autores:** M. C. Mañé, M. A. Vives, J. M. Usón, I. Rodríguez, R. Barrera, J. Rodríguez y S. Andrés.

---

**Dirección:** Departamento de Medicina y Sanidad Animal. Universidad de Extremadura. Carretera de Trujillo s/n. 10071 Cáceres.

---

**Palabras clave:** Fibrosarcoma cutáneo. Perro. Quimioterapia.

---

### RESUMEN

Se describe la utilización de un protocolo quimioterápico frente al fibrosarcoma cutáneo canino y su seguimiento. Después de la excisión quirúrgica del tumor se aplicó una pauta quimioterápica compuesta por doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina, produciéndose una buena respuesta al tratamiento.

---

### SUMMARY

The use of chemotherapy against cutaneous fibrosarcoma in dogs, as well as its control, are described in this paper. After surgical removal of the tumor, VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide) was applied with a good response.

---

### INTRODUCCION

Los sarcomas de tejidos blandos son neoplasias malignas derivadas del mesénquima primitivo, que afectan a diversos tejidos. Su presentación es relativamente rara, aproximadamente el 1% de todos los tumores malignos, y su incidencia anual es superior en perros y gatos que en el hombre (1). El fibrosarcoma, el hemangiosarcoma y el hemangiopericitoma son los principales tipos de sarcomas de tejidos blandos del perro, con una frecuencia de aparición aproximada de 35 por cada 100.000 animales (2). Si nos ceñimos al fibrosarcoma lo podemos definir como un tumor maligno, formado por fibrocitos malignos o transformados, caracterizado por su rápido crecimiento y por el gran tamaño que puede alcanzar. Es muy celular, con fibroblastos en forma de huso situados muy próximos entre sí y con múltiples mitosis (1). Suele afectar normalmente a la piel, tejido subcutáneo y paladar e invade estructuras profundas tales como tendones, fascia y

músculos, produciendo una ulceración de la epidermis (1, 3, 4). En el caso del gato se ha descrito también en el ojo (5). Parece haber una predilección en su presentación por las hembras y la raza canina más afectada es el cocker spaniel (3).

El tratamiento de elección del fibrosarcoma es, en primer lugar, la excisión quirúrgica del mismo pero, debido a la tendencia infiltrante del tumor (1, 6, 7), la quimioterapia posoperatoria constituye un factor muy importante a tener en cuenta para evitar, en lo posible, metástasis y recidivas (8). Hay que tener en cuenta que el pronóstico del tumor es malo, ya que aproximadamente del 10 al 30 % de los fibrosarcomas metastatizan tras su completa eliminación quirúrgica (1, 3, 9). El tratamiento con radiaciones no suele ser beneficioso, pues los resultados obtenidos no han sido satisfactorios (1, 10).

La quimioterapia constituye hoy en día una modalidad de tratamiento indispensable en oncología veterinaria. Se está utilizando

como parte de la terapia de los fibrosarcomas con una frecuencia que aumenta progresivamente. Su misión, bien establecida en la paliación de tumores de tejidos blandos en el hombre, nos proporciona una gran motivación para usarla en los animales, debido a que tanto los tumores como las drogas anticancerosas empleadas en medicina veterinaria son semejantes a su contrapartida humana (11). Aunque el fin último de la misma es la curación completa del cáncer del animal, éste es difícil de alcanzar, excepto en el caso de los tumores venéreos transmisibles (TVT) (7). No obstante, la quimioterapia tiene otras misiones, como son: ayudar a controlar la rápida generalización del proceso, imposible de hacer en muchos casos sólo con cirugía o con radiaciones, alargar los períodos de tiempo libres de enfermedad entre posibles recidivas, controlar en muchos casos las metástasis y, en ocasiones, mejorar temporalmente la sintomatología del paciente (11, 12).

Sin embargo, los protocolos quimioterápicos no están del todo bien establecidos (4), de tal forma que nos encontramos, a la hora de elegir, con una amplia variedad de pautas escasamente experimentadas y con resultados no del todo satisfactorios. Así, se ha intentado el tratamiento del fibrosarcoma con doxorubicina sola, en dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> IV cada 3 semanas, pero el tumor muestra ser muy resistente: sólo 1 de cada 15 perros con fibrosarcoma responden a esta terapia (11). Se ha recurrido a la combinación de la doxorubicina con otras drogas, sobre todo ciclofosfamida, debido al sinergismo que se produce entre ambas (12). De hecho, la respuesta del tumor a esta combinación es más satisfactoria, con una supervivencia que oscila entre 2 y 12 meses. Sin embargo, la combinación que, al menos teóricamente, es más eficaz, es aquella constituida por doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina. En el hombre se ha utilizado para controlar un gran número de tumores de tejidos blandos. Sin embargo, los casos de los que disponemos en la bibliografía veterinaria no demuestran esta mayor eficacia. Así, se ha descrito que con

este tratamiento, sólo 3 de 9 perros con fibrosarcoma respondieron con una disminución del tamaño del tumor (11).

## MATERIAL Y METODOS

Se ha ensayado un protocolo quimioterápico en un caso clínico de fibrosarcoma canino, recepcionado en el Hospital Clínico Veterinario de la UNEX, en Cáceres, que pasamos a describir a continuación:

Un perro de raza Pointer, macho, entero, y de 5 años de edad, se presentó en la Consulta de Cirugía del Hospital para la evaluación de una masa del tamaño de una manzana en zona dorsolumbar, con la piel abierta. Previamente lo habían tratado dos veterinarios que habían diagnosticado, respectivamente, hematoma y secuestro de líquido, procediendo a su incisión quirúrgica y vaciamiento, de resultados de lo cual presentaba la piel abierta como consecuencia de la posterior dehiscencia de la herida.

Debido al enmascaramiento del proceso por las manipulaciones anteriores, se procedió al lavado diario con antisépticos, administración de corticoides por vía parenteral y observación del proceso. Tras cinco días y ante el empeoramiento que se tradujo en un crecimiento de la masa se optó por realizar una biopsia excisional amplia (hasta cuerpos vertebrales) y su posterior estudio histopatológico. Tras la caracterización de dicha masa como fibrosarcoma y ante la recidiva de la masa tumoral, dos semanas después se decidió intentar el tratamiento coordinado cirugía-quimioterapia, debido a la malignidad del tumor y su crecimiento excesivamente rápido, instaurando la quimioterapia a continuación de la cirugía y sin esperar a completar el proceso cicatricial a pesar de los efectos conocidos de la quimioterapia sobre la cicatrización.

De acuerdo con el Servicio de Patología Médica se procedió a confeccionar un protocolo quimioterápico cuya administración y control clínico quedaría en manos de éste último, quedando involucrados en el seguimiento ambos servicios.

El protocolo utilizado fue el siguiente: el día 1 se administraron 30 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina (Farmiblastina®) IV diluida a una concentración de 0,5 mg/ml en C1Na al 0,9% y administrada durante un período de tiempo de 20-30 minutos, así como 125 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida (Genoxal®) IV diluida a una concentración de 10 mg/ml en agua estéril y administrada en un tiempo superior a 10 minutos; los días 8 y 15 se administraron 0,75 mg/m<sup>2</sup> de vincristina (Vincrisul®) IV diluida en C1Na al 0,9% lentamente. El ciclo se repitió cada 21 días y se administraron tres ciclos completos. Con objeto de prevenir las reacciones anafilácticas de la doxorubicina, 24 horas antes de su administración se suministró al paciente clorhidrato de difenhidramina (Benadryl®) PO, a dosis de 2,2 mg/kg/8 horas. Durante todo el período de tiempo que duró el tratamiento, se administró al animal sulfadiazina + trimetoprim (Triglobe®) PO en dosis de 410 mg de sulfadiazina y 90 mg de trimetoprim cada 12 horas, con el fin de prevenir posibles infecciones secundarias.

Se realizaron controles hematológicos cada siete días, en los que se prestó especial atención al recuento de leucocitos.

## RESULTADOS

Durante el período de tiempo que duró el tratamiento no se presentó ninguna crisis febril. El animal no perdió el apetito en ningún momento ni se detectaron episodios de depresión o tristeza. Diez meses después de comenzar el protocolo quimioterápico el perro está perfectamente, con una vida normal y llevando a cabo la actividad que tiene encomendada: cazar.

La apariencia externa del área afectada no presenta ningún abultamiento, quedando un aspecto semejante al resto del dorso.

La tolerancia a los fármacos administrados fue óptima, no observándose ninguna reacción adversa en las 9 sesiones realizadas (3 ciclos de tres días cada uno), representada por reacciones anafilácticas, trastornos gastrointestinales, genitourinarios, cardíacos ni nerviosos.

En cuanto a los hallazgos hematológicos, sólo se detectó en una ocasión un recuento total de leucocitos por debajo de  $4,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Tabla I), coincidiendo con un valor en el número absoluto de neutrófilos de  $1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ , por lo que se aplazó la correspondiente sesión. En el resto de las sesiones los valores obtenidos fueron siempre igual o supe-

**Tabla I.**—Resultados hematológicos obtenidos durante el tratamiento quimioterápico (GB: leucocitos; GR: eritrocitos; Hb: hemoglobina; Ht<sup>o</sup>: hematocrito; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; PLT: plaquetas)

Ciclo	Día	GB ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	GR ( $\times 10^6/\mu\text{l}$ )	Hb (g/dl)	Ht <sup>o</sup> (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )
I	1	23,1	6,12	16,4	50,3	82,2	26,6	32,6	252
	8	6,4	5,90	16,1	48,6	82,4	27,3	33,1	259
	15	4,3	5,75	15,3	47,1	81,9	26,6	32,5	437
II	1	7,1	5,65	15,9	47,4	83,9	28,1	33,5	249
	8	7,4	5,97	15,5	49,3	82,6	26,0	31,4	190
	15	4,3	6,86	18,3	56,6	82,5	26,7	32,3	301
Aplazado	1	3,7	6,12	16,9	50,7	82,8	27,6	33,3	303
III	1	12,0	7,83	18,7	63,7	81,4	23,9	29,4	300
	8	4,6	6,33	16,2	52,1	82,3	25,6	31,1	139
	15	6,6	6,47	15,9	52,0	80,4	24,6	30,6	421

riores a  $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Tabla I), no observándose en ningún caso un valor absoluto de neutrófilos inferior a  $2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ . No obstante, se detectaron recuentos considerablemente bajos de leucocitos el día 15 del primer ciclo ( $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), el día 15 del segundo ciclo ( $4,3 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) y el día 8 del tercer ciclo ( $4,6 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) del tratamiento (Tabla I). No se observó anemia ningún día (Tabla I) y las plaquetas sólo descendieron por debajo de  $200 \times 10^3/\mu\text{l}$  en dos ocasiones: el día 8 del segundo ciclo ( $190 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) y el día 8 del tercer ciclo ( $139 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) del tratamiento (Tabla I).

## DISCUSION

Hemos observado en este trabajo que la respuesta obtenida con la combinación de doxorubicina, ciclofosfamida y vincristina ha sido óptima en el tratamiento de un perro con fibrosarcoma cutáneo infiltrante, como lo demuestra el buen estado del animal durante el tiempo transcurrido desde que se realizó dicho tratamiento.

Los agentes quimioterápicos utilizados presentan una serie de efectos adversos que se deben tener en cuenta. El primero de ellos lo constituye el retraso en la cicatrización de las heridas, debido a distintos mecanismos según se trate de un fármaco u otro (13). Así, se recomienda comenzar la quimioterapia una vez transcurridos un mínimo de 4 días tras la cirugía si se administra ciclofosfamida (14, 15) y de siete días en el caso de la vincristina (14). También se recomienda esperar algunos días antes de administrar ciclofosfamida, si bien no se ha especificado exactamente el número de días (13). En el caso que nos ocupa, el protocolo quimioterápico comenzó a los 4 días de la intervención quirúrgica, observándose una cicatrización óptima sin complicaciones. A este respecto, hay que tener en cuenta que los efectos descritos de los fármacos utilizados sobre la cicatrización de las heridas son el producto de estudios experimentales, y que no siempre tienen una correlación exacta con los hallazgos clínicos por diversas circunstancias (16). Además, en la

mayoría de los estudios experimentales realizados, los agentes antineoplásicos, si se utilizan en dosis terapéuticas, no manifiestan un impacto significativo sobre la cicatrización de las heridas (17, 18).

Otro efecto importante de la doxorubicina y de la ciclofosfamida lo constituye el riesgo de producir mielosupresión, manifiesta sobre todo por leucopenia más o menos intensa, y que cede, generalmente, a los 10 días de interrumpir el tratamiento (11, 19, 20). De hecho, Hammer et al. (1991) (21) recomiendan su interrupción cuando el recuento de neutrófilos desciende por debajo de  $2,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ . En el animal objeto del presente trabajo se detectó leucopenia varias veces. Las más importantes aparecieron en cuatro ocasiones: el día 15 del primer ciclo, el día 15 del segundo ciclo y el día 8 del tercer ciclo del tratamiento (Tabla I) en los cuales, a pesar de la disminución del número de glóbulos blancos, los neutrófilos se mantuvieron en todos los casos por encima de  $2,1 \times 10^3/\mu\text{l}$ ; no obstante, el recuento de leucocitos más bajo ( $3,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ ) se observó cuando se procedió a comenzar el tercer ciclo, y se correspondió con la neutropenia más importante ( $1,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ ), lo que obligó a la suspensión del tratamiento durante una semana, transcurrida la cual el paciente mostró una completa recuperación. Se ha descrito la aparición de infección y fiebre cuando el recuento de neutrófilos permanece inferior a  $1,0 \times 10^3/\mu\text{l}$  durante uno o dos días (11), lo que no sucedió en este caso. De todos modos, como prevención, durante toda la terapia se administró sulfadiazina-trimetoprim, que es la combinación antibiótica recomendada por los distintos autores consultados (11, 21). La leucocitosis presente en el control hematológico realizado inmediatamente antes de comenzar la quimioterapia (día 1 del primer ciclo, Tabla I) puede deberse a la intensa inflamación posquirúrgica del área afectada.

En cuanto a la aparición de anemia y trombocitopenia, descritas menos frecuentemente, no se observaron de forma manifiesta. El valor hematocrito presentó fluctuacio-

nes a lo largo de los tres ciclos, pero en ningún momento se produjo una disminución importante (Tabla I). Respecto a los recuentos de plaquetas, se ha descrito que su máximo descenso se produce en los días 8 de cada ciclo (21). En nuestro caso, los dos valores más bajos que detectamos correspondieron precisamente a los días 8 del segundo y tercer ciclo (Tabla I). Estas cifras pueden ser consideradas indicativas de un grado de toxicidad leve (22), y cedieron en el plazo de una semana por sí solas, sin necesidad de interrumpir el tratamiento. Tampoco se observaron hemorragias de ningún tipo, ni siquiera cistitis hemorrágica, descrita como consecuencia de la administración de ciclofosfamida (1).

Tanto la doxorubicina como la ciclofosfamida pueden producir también problemas digestivos, representados fundamentalmente por la aparición de náuseas (1). No obstante, y con una administración previa de clorhidrato de difenhidramina, dichas reacciones adversas no se han observado. Tampoco se detectaron en ningún momento signos de toxicidad cardíaca ni de reacciones anafilácticas durante su administración (siempre de forma lenta), descritos también en el perro por la administración de doxorubicina (1, 21, 23).

Por lo que respecta a los efectos secundarios de la vincristina, fundamentalmente de tipo nervioso (1), no se observaron en ningún momento a las dosis utilizadas.

**BIBLIOGRAFIA**

(1) MacEWEN, E.G.; WITHROW, S.J. (1989): Soft tissue sarcomas. En: *Clinical Veterinary Oncology*. Withrow, S.J.; MacEwen, E.G. ed. pp. 167-176. J.B. Lippincott Co., Philadelphia.

(2) DORN, E.R. (1976): Epidemiology of canine and feline tumors. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **12**: 307-312.

(3) MULLER, G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT, D.W. (1989): *Small animal dermatology*. 4ª ed. pp. 844-958. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

(4) GOLDSCHMIDT, M.H.; SHOFER, F.S. (1992): *Skin tumors of the dog & cat*. pp. 158-167. Pergamon Press, New York.

(5) FULTON, L.M.; BROMBERG, N.M.; GOLDSCHMIDT, M.H. (1991): Soft tissue fibrosarcoma with intraocular metastasis in a cat. *Prog. Vet. & Comp. Ophthalmol.* **1**: 129-132.

(6) MULLER, G.H.; KIRK, R.W.; SCOTT, D.W. (1983): *Small animal dermatology*. 4ª ed. pp. 717-784. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

(7) MADEWELL, B.R.; THEILEN, G.H. (1987): Chemotherapy. En: *Veterinary Cancer Medicine*. Theilen, G.H.; Madewell, B.R. ed. pp. 157-196. Lea & Febiger, Philadelphia.

(8) MacEWEN, E.G.; ROSENTHAL, R.C. (1989): Approach to treatment of cancer patients. En: *Textbook of veterinary internal medicine*. Vol 1. Ettinger, S.J. ed. pp. 527-546. W.B. Saunders Co., Philadelphia.

(9) BOSTOCK, D.E.; DYE, M.T. (1980): Prognosis after surgical excision of canine fibrous connective tissue sarcomas. *Vet. Pathol.* **17**: 581-586.

(10) BREWER, W.G.; TURREL, J.M. (1982): Radiotherapy and hyperthermia in the treatment of fibrosarcomas in the dog. *J.A.V.M.A.* **181**: 146-150.

(11) HELFAND, S.C. (1989): Chemotherapy of solid tumors. En: *Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice*. Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. ed. pp. 489-493. W.B. Saunders, Co., Philadelphia.

(12) ROSENTHAL, R.C. (1989): Chemotherapy. En: *Clinical Veterinary Oncology*. Withrow, S.J.; MacEwen, E.G. ed. pp. 63-78. J.B. Lippincott Co., Philadelphia.

(13) LAING, E.J. (1993): The effects of chemotherapy and radiation on wound healing. En: *Surgical complications and wound healing in the small animal practice*. Harari, J. ed. pp. 125-141. Saunders, Co., Philadelphia.

(14) SCHAUMBERG, R.C.; DEVEREUX, D.F.; BRENNAN, M.F. (1981): The effect of chemotherapeutic agents on wound healing. *Int. Adv. Surg. Oncol.* **4**: 15-58.

(15) DESPREZ, J. D.; KIEHN, C.L. (1960): The effects of Cytosan (cyclophosphamide) on wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.* **26**: 301.

(16) SPIEGEL, R.J.; MUGGIA, F.M. (1983): Cancer chemotherapy. En: *Concepts of cancer medicine*. Kahn, S.B. ed. pp. 337-351. Grune & Stratton, New York.

(17) GRAVES, G.; CUNNINGHAM, P.; RAAF, J.H. (1980): Effect of chemotherapy on the healing of surgical wounds. *Clin. Bull.* **10**: 144-149.

(18) DEVEREUX, D.F.; KENT, H.; BROWN, M.F. (1980): Time-dependent effect of Adriamycin and x-ray therapy on wound healing in the rat. *Cancer.* **45**: 2805-2810.

(19) HESS, P.W. (1976): Chemotherapy of canine and feline tumors. *J.A.A.H.A.* **12**: 350-355.

- (20) FERGUSON, M.K. (1982): The effect of antineoplastic agents on wound healing. *Surg. Gynecol. Obstet.* **154**: 421-429.
- (21) HAMMER, A.S.; COUTO, G.; FILPPI, J.; GETZY, D.; SHANK, K. (1991): Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *J. Vet. Int. Med.* **5**: 160-165.
- (22) PAGE, R.L. (1992): Chemotherapy: pharmacologic and toxicologic considerations. En: Current veterinary therapy XI. Small animal practice. Kirk, R.W.; Bonagura, J.D. ed. pp. 402-405. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- (23) PRICE, G.S.; PAGE, R.L.; FISCHER, B.M.; LEVINE, J.F.; GERIG, T.M. (1991): Efficacy and toxicity of doxorubicin/cyclophosphamide maintenance therapy in dogs with multicentric lymphosarcoma. *J. Vet. Int. Med.* **5**: 259-262.