

## CASOS CLINICOS

### ASPECTOS CLINICO-PATOLOGICOS DEL LINFOSARCOMA O LEUCOSIS LINFATICA CANINA

Gladys Villouta C. (MV), Ulises Guajardo G. (MV), Lucía Mora V. (MV)

#### CLINICAL AND PATHOLOGIC ASPECTS OF CANINE LYMPHOSARCOMA OR LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

*The clinical, hematologic and pathologic features of 15 canine lymphosarcoma cases, examined at the Faculty of Veterinary Sciences of the University of Chile, were reviewed in order to determine the most important factors in the diagnosis of the disease.*

En el canino frecuentemente ocurren tumores sólidos del sistema linfático, generalmente malignos, los que presentan un curso clínico rápido y progresivo que conduce a la muerte del animal en un tiempo no mayor a 3 meses después del diagnóstico (Squire y col., 1973). Se desconoce su etiología, aunque se han identificado partículas virales en las células tumorales (Theilen y Madewell, 1979, citados por Crow, 1982).

El linfoma o leucosis linfática se manifiesta con mayor frecuencia en caninos mayores de 5 años, afectando a ambos sexos y a todas las razas, aunque con mayor riesgo de presentación en algunas de ellas como Boxer, Basset hound y San Bernardo (Rosenthal, 1982).

La identificación de la signología, del tipo de linfocito que prolifera anormalmente en sangre u órganos, como la ubicación anatómica de los tumores, permite realizar el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad el cual, en los casos avanzados, no presenta mayores dificultades, sin embargo, en las etapas iniciales puede ofrecer un desafío al médico veterinario clínico si no se recurre a todos los medios de laboratorio apropiados.

En esta revisión retrospectiva de 15 casos de linfoma canino, se destacan los aspectos clínico-patológicos más relevantes que permitieron el diagnóstico.

#### DESCRIPCION DE LOS CASOS

Los datos presentados corresponden a 15 caninos,

Departamentos de Patología Animal y Ciencias Clínicas.  
Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias.  
Universidad de Chile.  
Casilla 2, Correo 15. Santiago, Chile.

atendidos en el Policlínico de Especies Menores de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, como también, provenientes de clínicas particulares de Santiago, a los cuales se les realizaron exámenes de laboratorio en la Facultad. En cada paciente el diagnóstico fue realizado en base a exámenes clínicos, hematológicos, histopatológicos, o en la respectiva necropsia.

Los antecedentes de los caninos se resumen en el cuadro 1, observándose que las edades fluctuaron entre 6 meses a 10 años, siendo 9 de los animales de razas definidas y 6 mestizos; 5 hembras y 10 machos.

Los signos clínicos que presentaron los animales en el momento de la consulta fueron variables, caracterizándose por inapetencia, decaimiento, pérdida de peso, caquexia y en algunos casos vómitos y diarrea. Doce pacientes presentaron aumento de volumen de ganglios u órganos en la forma de adenopatía generalizada (3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 15), adenopatía de ganglios regionales (casos 4 y 5), hepato y esplenomegalia (casos 1, 6, 9, 11 y 12). Tres pacientes (casos 2, 13 y 14) presentaron signos clínicos que sugirieron, como prediagnóstico, presencia de cuerpo extraño o masa tumoral en la cavidad abdominal. Dos casos, atendidos con linfoma clínico terminal, fallecieron pocos días después de la consulta (4 y 8).

En el cuadro 2 se presentan los resultados hematológicos de los 11 caninos en que se solicitaron dichos exámenes. Se observa que 7 caninos presentaron anemia normocítica normocrómica con escasa o sin respuesta medular (1, 2, 4, 5, 6, 8 y 10); dos, anemia macrocítica normocrómica con indicios de respuesta (3 y 9); uno anemia bordeante (11) y uno, presentó una serie roja normal (7). En relación a la fórmula blanca, se evidenciaron cuadros

CUADRO I  
ANTECEDENTES CLINICOS DE CANINOS CON LINFOSARCOMA

Caso	Edad*	Sexo	Raza	Signos clínicos
* 1	9	H	Mestizo	Vómitos, inapetencia, polidipsia, hipertermia. Hepato y esplenomegalia, mucosas pálidas.
2	10,5	M	Mestizo	Vómitos (Rx: impactación fecal, estómago aumentado de volumen). Un mes después presenta inapetencia, disnea, caquexia, ascitis e hidrotórax. (S).
3	2,5	H	Boxer	Caquexia, adenopatía generalizada. (S).
4	6,5	M	Boxer	Inapetencia, decaimiento, diarrea, aumento volumen ganglios preescapulares, hipotermia (Rx: hidrotórax). Muere 3 días más tarde.
5	9	M	Boxer	Caquexia, aumento volumen de ganglios preescapulares, mediastinales, mesentéricos y de amígdalas. (S).
6	5	H	Boxer	Caquexia, polidipsia, adenopatía generalizada, hipotermia (Rx: hepato y esplenomegalia). (S).
7	6	M	Boxer	Adenopatía generalizada.
8	9	M	Mestizo	Vómitos, tos, edema del cuello. Adenopatía generalizada. Muere 22 días más tarde.
9	5	M	Mestizo-Boxer	Adenopatía generalizada (Rx: hepato y esplenomegalia). (S).
10	6	M	Ovejero Alemán	Adenopatía generalizada.
11	5	M	Boxer	Caquexia, adenopatía generalizada, esplenomegalia. (S).
12	7	M	Mestizo	Adenopatía generalizada, edema miembro posterior izquierdo, prepucio y escroto (Rx: esplenomegalia).
13	0,5	H	Ovejero Alemán	Signos de masa tumoral o cuerpo extraño cavidad abdominal (vómitos y alteraciones digestivas). (S).
14	9	M	Mestizo	Signos de cuerpo extraño o masa tumoral en la cavidad abdominal. (S).
15	6	M	Foxterrier	Adenopatía generalizada.

(Rx) : Examen radiológico.

(S) : Sacrificado a solicitud del propietario por mal estado general.

\* : Años.

H : Hembra.

M : Macho.

leucémicos sanguíneos propiamente tales solamente en seis pacientes (1, 2, 3, 4, 6 y 8), con cuentas linfocitarias desde 12.000 hasta alrededor de 200.000 células por microlitro de sangre y presencia de linfocitos inmaduros, cuyas principales características morfológicas fueron aumento de tamaño, forma irregular o pleomórfica, basofilia del citoplasma, cromatina nuclear laxa, presencia de anillos nucleolares y linfocitos atípicos (binucleados, con proyecciones, etc.). El caso 5 presentó una linfocitosis leve, además de una marcada trombocitopenia (18.000/ $\mu$ l); el 7 linfopenia; el 9 y 10 una cuenta de linfocitos normal, pero, con presencia de células atípicas e inmaduras, respectivamente y el 11 una cuenta normal.

Los exámenes de química sanguínea no fueron solicitados en la mayoría de los casos. No obstante, en los caninos 2 y 4 se detectó, a través de ellos, una alteración hepática crónica con bilirrubinemia

(conjugada) e hipoalbuminemia, la cual contribuyó al hidrotórax y ascitis que evidenciaron clínicamente los pacientes; ambos presentaron además, la GPT o ALT (alanino amino transferasa) normal y el canino 4, la fosfatasa alcalina elevada (889 U/L). En el examen postmortem del canino 2 se diagnosticó cirrosis hepática y nefritis; en el 4, infiltración linfocitaria difusa que comprometía al 40% del hígado. En el canino 5, el marcado aumento de la GPT de 550 U/L, indicó un proceso hepático, probablemente reagudizado, ya que también se evidenciaron hipoproteinemia, hipoalbuminemia e hipoglicemia leves.

En el 60% de los caninos en que se determinó proteína plasmática o sérica, se detectó algún grado de hipoproteinemia o la concentración de proteína estaba en el rango inferior normal (casos 2, 4, 5, 6, 8 y 10).

Los hallazgos de las necropsias y biopsias en 13

CUADRO 2  
RESULTADOS HEMATOLOGICOS DE CANINOS CON LINFOSARCOMA

	1	2	3	4		5	
				Día 1	Día 3	Día 1	Día 22
Eritrocitos (x 10 <sup>6</sup> /μl)	2,05	4,45	3,03	ND	3,6	3,9	ND
Hemoglobina (g/dl)	4,3	12,3	8,7	15,8	9,1	8,6	ND
VGA (%)	12	34	25	44	25	25	14
VCM (fl)	58	76	83	ND	69	64	ND
CHCM (g/dl)	35	36	35	35	36	34	ND
Reticulocitos (%)	0,1	1	3,2	ND	0,9	0,7	ND
EN (/100 Leucocitos)	0	1	2	6	4	13	10
Leucocitos (/μl)	283.000 <sup>a</sup>	147.365	47.300	14.652	49.938	8.761	11.300
Matamielocitos (/μl)		25.725 <sup>b</sup>			252		
Baciliformes (/μl)		17.272		1.652	3.125	87	282
Neutrófilos Seg. (/μl)		71.295	13.717	8.334	9.596	3.219	3.333
Linfocitos (/μl)		16.537	33.110	2.924	34.340	5.220	7.571
Monocitos/μl		367	237	1.652	757	87	113
Eosinófilos/μl		1.102	236	0	0	0	0
Células no clasificadas /μl		15.067 <sup>c</sup>		43	1.868		
Linfocitos inmaduros*	P		P		P		
Linfocitos atípicos**	P	P	P				
Neutrófilos tóxicos***		P		P	P		

Continuación Cuadro 2

	6		7	8		9	10	11
	Día 1	Día 11		Día 1	Día 21			
Eritrocitos (x 10 <sup>6</sup> /μl)	5,18	3,2	ND	ND	3,92	2,9	4,6	5,5
Hemoglobina (g/dl)	14,0	6,6	18	11,7	9,4	9,9	10,8	12
VGA (%)	46	20	54	32	27	28	33	33
VCM (fl)	88	62	ND	ND	69	96	71	59
CHCM (g/dl)	30	33	33	36	34	35	33	36
Reticulocitos (%)	ND	ND	ND	ND	ND	4,5	ND	ND
EN (/100 Leucocitos)	0	3	0	0	0	2	0	0
Leucocitos (/μl)	23.000	57.800	22.000	22.050	59.178	18.300	20.150	24.800
Matamielocitos (/μl)		346			366			
Baciliformes (/μl)	1.150	1.965	220	220	355	549	101	
Neutrófilos Seg. (/μl)	17.250	36.760	19.360	9.040	12.037	14.457	15.919	20.336
Linfocitos (/μl)	1.610	12.369	660	11.025	43.644	1.464	3.728	2.728
Monocitos/μl	2.760	5.433	1.760	1.103	177	0	302	248
Eosinófilos/μl	0	0	0	662	0	549	101	248
Células no clasificadas /μl	230	924		P	2.965	915		1.240
Linfocitos inmaduros*		P			P		P	
Linfocitos atípicos**	P	P				P		
Neutrófilos tóxicos***						P		

\*(prolinfocitos y linfoblastos); \*\*(binucleados, proyecciones citoplasmáticas); \*\*\* (células gigantes, citoplasma espumoso y vacuolado, granulaciones tóxicas).

<sup>a</sup>(95% células linfoides y 5% mieloides determinados por tinción de Negro Sudan); <sup>b</sup>(1.5% mielocitos + 16% metamielocitos); <sup>c</sup>(células mononucleares, vacuoladas).

de los 15 casos, y los respectivos diagnósticos de todos los pacientes se resumen en el cuadro 3. En los casos 1, 2, 3, 4, 6 y 8 se diagnosticó linfosarcoma leucémico a base de los exámenes de sangre.

La característica anatómica de linfosarcoma multicéntrico se estableció en los casos 3, 4, 9 y 11, ya que en la necropsia, se evidenciaron tumores en los ganglios linfáticos en forma bilateral, más o

menos simétrica y con el compromiso neoplásico linfático de otros órganos como hígado, bazo, riñón y corazón. Los casos posiblemente multicéntricos (2, 6, 7, 8, 10, 12 y 15) fueron clasificados, de esta forma, basándose en los antecedentes clínicos e histopatológicos, ya que se omitieron detalles en las respectivas necropsias.

Solamente el caso 14 correspondió a la forma

CUADRO 3  
RESULTADOS DE BIOPSIAS Y NECROPSIAS DE CANINOS CON LINFOSARCOMA

Caso	Observaciones	Diagnóstico
1	*	Linfosarcoma leucémico.
2	Hidropericardio Hidroperitoneo Cirrosis hepática, nefritis	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, leucémico, posiblemente multicéntrico.
3	s/o	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, leucémico, multicéntrico.
4	Hidrotórax Infiltración linfocitaria difusa del hígado.	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, leucémico, multicéntrico.
5	Hepatomegalia Pielonefritis	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, multicéntrico.
6	Biopsia ganglio submaxilar	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, leucémico, posiblemente multicéntrico.
7	Biopsia ganglio submaxilar	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, posiblemente multicéntrico.
8	*	Linfosarcoma leucémico, posiblemente multicéntrico.
9	Hepatomegalia Esplenomegalia	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, multicéntrico.
10	Biopsia ganglio submaxilar	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, posiblemente multicéntrico.
11	s/o	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, multicéntrico.
12	Biopsia ganglio submaxilar	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, posiblemente multicéntrico.
13	Biopsia ganglio mesentérico	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado.
14	Tumores en intestino delgado y grueso, hígado y bazo.	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, alimentario.
15	Biopsia ganglio submaxilar	Linfosarcoma linfocítico poco diferenciado, posiblemente multicéntrico.

\* : No se realizó biopsia o necropsia.

s/o: Sin observaciones.

alimentaria, comprobada en la necropsia por las lesiones neoplásicas principales en el intestino delgado (yeyuno) y el intestino grueso (colon), con infiltraciones linfocitarias difusas y leves a moderadas tanto en el hígado como en el bazo. En los casos 1 y 13 se diagnosticó el linfosarcoma, sin forma anatómica, ya que únicamente se examinó sangre y ganglio mesentérico, respectivamente.

Trece de los casos estudiados histopatológicamente (100%), correspondieron a una proliferación linfocítica poco diferenciada, en la cual la célula tumoral predominante se caracterizó por su gran tamaño, forma redonda u ovalada, con núcleos irregulares y nucléolos prominentes y citoplasma poco definido.

## DISCUSION

El linfosarcoma canino se clasifica de distintas formas de acuerdo a la ubicación anatómica de los tumores, siendo ellas en orden decreciente de presentación: multicéntrica o generalizada, alimentaria, tímica o mediastinal anterior y cutánea (MacEwen y col., 1981; Brown y col., 1980; McKeever y col., 1982; Couto y Sousa, 1986). La leucemia linfocítica crónica donde está comprometida prima-

riamente la sangre y médula ósea, se considera actualmente una entidad patológica distinta al linfoma dentro del complejo linfoproliferativo del canino, que se caracteriza por una infiltración masiva de linfocitos, morfológicamente maduros, en sangre y médula ósea, con anemia, granulocitopenia y trombocitopenia variables (Hodgkins y col., 1980; Harvey y col., 1981; Couto y Sousa, 1986).

Independientemente de esta subdivisión anatómica, el linfoma se ha clasificado histológicamente en distintas formas de acuerdo al criterio de Rappaport: indiferenciada, linfocítica diferenciada, linfocítica poco diferenciada, mixta y con predominio histiocitario. Además, de acuerdo a su presentación hay formas nodulares y difusas, siendo estas últimas las que alcanzan una mayor presentación (Squire y col., 1973; Weller y col., 1980; Brown y col., 1980).

Con fines pronósticos y de tratamiento se ha propuesto también una clasificación de los estados clínicos del linfoma, desde el grado I donde se evidencia compromiso de un solo ganglio o del tejido linfóide de un órgano, pasando por los grados II y III con compromiso de varios ganglios regionales y adenopatía generalizada, respectivamente;

grado IV donde, además de los anterior, se evidencian lesiones esplénicas y hepáticas, hasta el grado V con manifestaciones sanguíneas, compromiso medular y de distintos otros órganos (WHO, 1978). Este último estado se considera como terminal, las manifestaciones sanguíneas se caracterizan por la presencia de linfocitos inmaduros y atípicos con y sin linfocitosis (Schalm, 1976 a y b; Harvey y col., 1981; MacEwen y col., 1981; Cotter, 1983).

Con respecto a la forma anatómica, 12 de los 15 casos diagnosticados pueden considerarse multicéntricos, cinco de ellos (3, 4, 5, 9 y 11), con certeza en las necropsias y biopsias y el resto (2, 6, 7, 8, 10, 12 y 15), fundamentalmente por la signología clínica de adenopatía generalizada indolora, anorexia y depresión, hepato y esplenomegalia, diarrea y vómitos que son característicos de ella (Altman y Squire, 1970; Schalm, 1976a; Crow, 1982), lo que fue corroborado por el examen histopatológico de ganglios linfáticos. El predominio de la forma multicéntrica en los casos analizados en este trabajo, sigue la tendencia de estudios epidemiológicos realizados en otros países (Theilen y Madewell, 1979, citados por Crow, 1982; Madewell, 1986).

A diferencia de lo anterior, el diagnóstico de linfosarcoma linfático alimentario solamente se realizó en un caso (14), fundamentado en la necropsia, ya que clínicamente no se diferenció de un posible cuerpo extraño abdominal, y no se solicitaron exámenes hematológicos o de química sanguínea que ayudaran al diagnóstico diferencial.

El diagnóstico de linfosarcoma exclusivamente por el resultado de los exámenes hematológicos no es certero en el canino, ya que no todos los pacientes presentan anomalías linfocitarias sanguíneas; generalmente, en estos casos se observa una leucocitosis debido a neutrofilia (Altman y Squire, 1970; Schalm, 1976 a y b). Este hecho se manifestó también en los casos presentados, ya que sólo 6 pacientes de los 11 que se solicitó hemograma, presentaron alteraciones hemáticas en la forma de linfocitosis marcada, presencia de células inmaduras (linfoblastos y prolinfocitos) o atípicas. No obstante lo anterior, la presencia de células neoplásicas en la sangre, confirma el prediagnóstico clínico de linfosarcoma (Schalm, 1976 a y b). Cabe destacar que en los casos 9 y 10, solamente se evidenciaron formas inmaduras y atípicas de linfocitos con cuentas normales; por lo tanto, en éstos y en el resto de los casos (5, 7 y 11), el diagnóstico fue realizado por los resultados de los exámenes histopatológicos de ganglios u órganos. En este sentido, la biopsia de ganglios linfáticos y el estudio citológico de aspirados de médula ósea son los exámenes recomendados en la evaluación clínica de todo canino sospechoso de presentar una neoplasia linfática, no evi-

denciable por exámenes hematológicos de rutina (Madewell, 1986). Cabe destacar que en nuestro medio, el examen de médula ósea es poco solicitado, situación que debiera considerarse si se pretende realizar un adecuado diagnóstico del efecto sistémico de la enfermedad sobre el paciente.

Un alto porcentaje (64%) de los pacientes presentó anemia normocítica normocrómica, la cual se puede atribuir a numerosas causas como eritropoyesis inefectiva, proceso inflamatorio crónico, mieloptosis, o bien, a pérdida de sangre o hemólisis cuando se evidencia algún grado de remisión de la anemia (Madewell y Feldman, 1980).

En relación a los estados clínicos del linfosarcoma, los casos 4 y 8 corresponderían al grado V o terminal, ya que ambos manifestaron un cambio de la fórmula leucocitaria con marcado aumento de los linfocitos sanguíneos, en un corto plazo de tiempo previo a la muerte (cuadro 2). En el resto de los pacientes no pudo realizarse esta clasificación en forma precisa, ya que, o fueron sacrificados a solicitud del propietario o no fue posible obtener los antecedentes sobre la evolución final de la enfermedad; sin embargo dada la signología clínica la mayoría se encontraría entre los grados III y IV.

La totalidad de los casos con exámenes histopatológicos fueron clasificados como linfosarcoma linfocítico poco diferenciado. Esta situación difiere de lo comunicado anteriormente por Squire y col. (1973), quienes observaron un predominio de las formas indiferenciadas o "stem cell" (59%) e histiocítica (35%); de Weller y col. (1980) quienes determinaron un predominio de las formas histiocítica (56%) y linfocítica poco diferenciada (39%) y de Brown y col. (1980) quienes reportaron cifras de 59% para la forma poco diferenciada seguida de la indiferenciada (18%). Cabe mencionar que esta clasificación histológica se ha aplicado en el linfosarcoma canino, con el objeto de establecer si ella tiene significado clínico o de pronóstico o está correlacionada con la sobrevivencia de los pacientes tratados luego del diagnóstico de la enfermedad.

Considerando la posibilidad que en nuestro medio se realicen en el futuro tratamientos contra el linfosarcoma canino, dada la importancia de esta especie como compañía para el humano, es de vital importancia su diagnóstico en las etapas tempranas así como el conocimiento de todos aquellos factores que tengan valor pronóstico en el manejo clínico y terapéutico del paciente.

## RESUMEN

Se presentan los aspectos clínicos, hematológicos e histopatológicos más relevantes de 15 casos de linfosarcoma canino diagnosticados en la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad

de Chile. Los antecedentes se analizan en relación al diagnóstico de la enfermedad.

## REFERENCIAS

- ALTMAN, N.H.; R.A. SQUIRE. Diagnosis of canine lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 157: 1676-1680, 1970.
- BROWN, N.O.; G.H. NESBITT, A.K. PATNAIK, E.G. MACEWEN. Cutaneous lymphosarcoma in the dog: A disease with variable clinical and histologic manifestations. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 16: 565-572, 1980.
- COTTER, S.M. Treatment of lymphoma and leukemia with cyclophosphamide, incristine, and prednisone: I. Treatment of dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 19: 159-165, 1983.
- CROW, S.E. Lymphosarcoma (Malignant Lymphoma) in the dog: Diagnosis and treatment. *The Compendium on Continuing Education* 4: 283-292, 1982.
- COUTO, C.G.; C. SOUSA. Chronic lymphocytic leukemia with cutaneous involvement in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 22: 374-379, 1986.
- HARVEY, J.W.; T.G. TERRELL, D.M. HYDE, R.I. JACKSON. Well differentiated lymphocytic leukemia in a dog: Longterm survival without therapy. *Vet. Pathol.* 18: 37-47, 1981.
- HODGKINS, E.M.; J.G. ZINKL, B.R. MADEWELL. Chronic lymphocytic leukemia in the dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 177: 704-707, 1980.
- MACEWEN, E.G.; N.O. BROWN, A.K. PATNAIK, A.A. HAYES, S. PASSE. Cyclic combination chemotherapy of canine lymphosarcoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 178: 1178-1181, 1981.
- McKEEVER, P.J.; C.B. GRINDEM, J.B. STEVENS, C.A. OSBORNE. Canine cutaneous lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 180: 531-536, 1982.
- MADEWELL, B.R.; B.F. FELDMAN. Characterization of anemias associated with neoplasia in small animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 176: 419-425, 1980.
- MADEWELL, B.R. Hematological and bone marrow cytological abnormalities in 75 dogs with malignant lymphoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 22: 235-240, 1986.
- ROSENTHAL, R.C. Epidemiology of canine lymphosarcoma. *The Compendium on Continuing Education* 4: 855-858, 1982.
- SCHALM, O.W. Canine lymphosarcoma: 1. General Comments. *Canine Practice*, February: 19-20, 1976.
- SCHALM, O.W. Canine lymphosarcoma: 2. Leukemic and subleukemic leukemias. *Canine Practice*, April, 61-63, 1976.
- SQUIRE, R.A.; M. BUSH, E.C. MELBY, L.M. NEELEY, B. YARBROUGH. Clinical and pathologic study of canine lymphoma: Clinical staging, cell classification, and therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 51: 565-574, 1973.
- THEILEN, G.H.; B.R. MADEWELL. Leukemia-sarcoma disease complex, in Theilen GH, Madewell BR (eds): *Veterinary Cancer Medicine*. Philadelphia, Lea and Febiger, pp. 241-252, 1979.
- WELLER, R.E.; C.A. HOLMBERG, G.H. THEILEN, B.R. MADEWELL. Histologic classification as a prognostic criterion of canine lymphosarcoma. *Am. J. Vet. Res.* 41: 1310-1314, 1980.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION: Report of a consultation on the biological behaviour and therapy of tumors of domestic animals. Geneva, World Health Organization, April, 18-20, 1978.

Recibido en mayo de 1988, aprobado en diciembre de 1988.