



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**COMPARACIÓN DE TIEMPOS DE SOBREVIVENCIA EN TRATAMIENTO
CON QUIMIOTERAPIA VS FÁRMACO ANTITUMORAL TANOVEA EN
LINFOMA MULTICENTRICO EN *Canis lupus familiaris*. REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor tutor: Mg. Nelson Andrés Sandoval Cancino MV.

Estudiante: Nicole Estefanía Asencio Ortega.

® Nicole Estefanía Asencio Ortega

Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra, con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile

2025

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

En Concepción, el día 9 de julio de 2025, los abajo firmantes dejan constancia que la estudiante NICOLE ESTEFANÍA ASENCIO ORTEGA de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5,7.

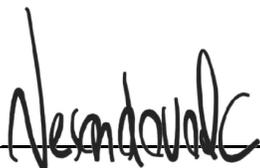


DCs. Joel Gustavo Cabezas Salazar MV.
Profesor Evaluador



Mg. MARCOS PEDREROS DIAZ
MEDICO VETERINARIO
R.U.J. 5.731.420.42

Mg. Marcos José Pedreros Díaz MV.
Profesor Evaluador



Mg. Nelson Andrés Sandoval Cancino. MV.
Profesor Tutor

Tabla de contenidos

Índice de tablas	v
Resumen.....	vii
Abstract.....	viii
Introducción	1
Objetivos.....	5
Materiales y métodos	6
Resultados.....	10
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Referencias bibliográficas.....	25

Índice de tablas.

Tabla 1. Protocolo CHOP Madison-Wisconsin 25 semanas (UW-25).....	10
Tabla 2. Protocolo de aplicación para Tanovea (Rabacfosadina).....	12
Tabla 3. Pacientes tratados con quimioterapia en protocolo CHOP que obtuvieron remisión completa.	14
Tabla 4. Pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea que obtuvieron remisión completa.	15
Tabla 5. Tiempo de supervivencia en días de pacientes tratados con quimioterapia CHOP.....	16
Tabla 6. Tiempo libre de progresión en días de pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea.....	17
Tabla 7. Efectos adversos (EA) en pacientes tratados con quimioterapia CHOP.....	19
Tabla 8. Efectos adversos en pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea.....	20

Índice de imágenes

Figura 1: Comparativa de remisión completa (RC) entre CHOP y Tanovea. Fuente: elaboración propia (2025).....	15
Figura 2. Comparativa del tiempo de sobrevida y supervivencia libre de progresión . Fuente: elaboración propia (2025).....	18
Figura 3. Comparativa de la presentación de efectos adversos con el uso de cada tratamiento. Fuente: elaboración propia (2025).....	21

Resumen

El linfoma canino es una neoplasia maligna producida por el crecimiento descontrolado de los linfocitos, que afecta principalmente a los nódulos linfáticos, hígado y bazo. Es el tumor hemolinfático más frecuente en los perros, con alta prevalencia en razas como bóxer y golden retriever, y su incidencia se relaciona con la edad. El linfoma multicéntrico es el subtipo más común y se caracteriza por linfadenomegalia generalizada, entre otros signos clínicos. Su diagnóstico se basa en examen clínico, pruebas laboratoriales, citología y biopsia. En cuanto al tratamiento, la quimioterapia es la opción más común, destacando el protocolo CHOP; mientras que Tanovea (Rabacfosadina), un nuevo fármaco antitumoral, representa una alternativa más reciente con potencial terapéutico.

La presente revisión bibliográfica sistemática se basó en estudios de los últimos 20 años que compararon ambas terapias. Se analizaron 22 publicaciones, determinándose que el protocolo CHOP alcanzó una media de remisión completa del 80% y un tiempo promedio de sobrevida de 325 días, mientras que Tanovea obtuvo un 49% de remisión y 190 días de tiempo libre de progresión. También se identificaron diferencias en la frecuencia y tipo de efectos adversos, así como en el número de sesiones requeridas. Estos hallazgos permitieron concluir que, si bien CHOP sigue siendo más efectivo en términos de sobrevida, Tanovea constituye una opción prometedora que requiere mayor investigación.

En base a lo anterior, se buscó responder la siguiente interrogante: ¿entre Tanovea y quimioterapia CHOP, cuál es el tratamiento que permite un mayor tiempo de sobrevida en perros con linfoma multicéntrico?

Abstract

Canine lymphoma is a malignant neoplasm produced by the uncontrolled growth of lymphocytes, mainly affecting the lymph nodes, liver and spleen. It is the most frequent hemolymphatic tumor in dogs, with high prevalence in breeds such as boxer and golden retriever, and its incidence is related to age. Multicentric lymphoma is the most common subtype and is characterized by generalized lymphadenomegaly, among other clinical signs. Its diagnosis is based on clinical examination, laboratory tests, cytology and biopsy. In terms of treatment, chemotherapy is the most common option, highlighting the CHOP protocol; while Tanovea (Rabacfosadina), a new antitumor drug represents a more recent alternative with therapeutic potential.

The present systematic literature review was based on studies from the last 20 years comparing both therapies. Twenty-two publications were analyzed, determining that the CHOP protocol achieved a median complete remission of 80% and a median survival time of 325 days, while Tanovea achieved 49% remission and 190 days of progression-free time. Differences were also identified in the frequency and type of adverse effects, as well as in the number of sessions required. These findings led to the conclusion that, although CHOP continues to be more effective in terms of survival, Tanovea is a promising option that requires further research.

Based on the above, we sought to answer the following question: between Tanovea and CHOP chemotherapy, which is the treatment that allows a longer survival time in dogs with multicentric lymphoma?

1. INTRODUCCIÓN

Etiología del linfoma multicéntrico canino

El sistema inmunológico normal requiere un aumento rápido en el crecimiento de linfocitos para luchar contra los invasores extraños. Sin embargo, en ocasiones, este aumento en el crecimiento de linfocitos puede ser descontrolado y puede conducir a la producción de células mutadas, lo que causa un tipo de cáncer llamado linfoma (Tizard, 2018). El linfoma (linfoma maligno o linfosarcoma) es un tumor maligno linfoide que se origina en órganos sólidos como los nódulos linfáticos, el hígado, el bazo, órganos viscerales u otros órganos con tejido linfoideo y no linfoideo (Couto y Nelson, 2010). Es la neoplasia primaria del tejido linfoide y tanto en perros como en gatos es el más frecuente de los tumores hemolinfáticos (Tvedten y Raskin, 2011). En el linfoma la población de linfocitos maduros es sustituida por una población monomórfica de numerosas células linfoides generalmente inmaduras (Riveros et al., 2011). En los caninos, la etiología de los linfomas se considera multifactorial, debido a que no se ha identificado un agente etiológico aislado (Valli et al., 2013).

Epidemiología

Según algunos estudios epidemiológicos acerca de este tipo de neoplasia, se ha descrito una alta incidencia en razas como el bóxer, terrier escocés, pastor alemán y golden retriever. Además, los perros afectados suelen ser de mediana a avanzada edad; por otro lado, no se ha determinado que el sexo ni la castración sean factores predisponentes para el desarrollo de la patología (Moore, 2007).

La clasificación divide los linfomas en multicéntrico, mediastínico, digestivo y extranodal, dependiendo de la localización anatómica de los órganos afectados (Proença, 2009).

Signos clínicos

El linfoma multicéntrico canino (LMC) está caracterizado por linfadenomegalia generalizada y es la forma más frecuente en el perro, también compromete bazo e hígado (Tvedten y Raskin, 2011). La linfadenopatía es simétrica, y se puede notar cuando aún el animal está en relativamente buena condición (Valli et al, 2010).

Los linfomas también se clasifican en función del grado histológico en linfoma de bajo y alto grado, siendo este último mucho más agresivo. También se clasifican según el tipo celular afectado, encontrando de linfocitos B y T (Zandvliet, 2016). El linfoma de linfocitos T se considera el más agresivo en su presentación clínica, debido a que los pacientes tienen un deterioro de salud mucho más acelerado (Valli et al, 2013).

El hallazgo físico más común en perros con linfoma multicéntrico canino (LMC) son linfadenomegalias periféricas generalizadas, aunque también se pueden localizar en un solo ganglio linfático o a una región del cuerpo dependiendo del estadio en que se diagnostique la enfermedad. Participación de otros órganos, tales como médula ósea, bazo, hígado o huesos, es una indicación de enfermedad avanzada (Proença, 2009). Dentro de la consulta rutinaria, podría presentarse al examen físico cierto aumento de volumen en uno o más linfonodos periféricos que nos hagan encender las alertas, permitiendo incluso diagnosticar la enfermedad cuando el animal se encuentra asintomático (Couto y Nelson, 2010). Por su parte, se pueden recibir pacientes que presenten ciertos signos que pueden asociarse al cáncer, como emesis, diarrea, anemia, polidipsia y poliuria debido a la hipercalcemia producida en sangre, entre otros signos generales asociados a la enfermedad sistémica (Couto y Nelson, 2010).

Diagnóstico

Para el diagnóstico de LMC, lo primero es realizar un examen físico detallado y minucioso, además de una correcta anamnesis. Algunos hallazgos clínicos que llevan a un correcto diagnóstico incluyen linfadenomegalia generalizada, disnea, taquipnea y el sonido de roce pleural a la auscultación cuando los linfonódulos mediastínicos se encuentren aumentados de tamaño (Hernandez y León, 2019). Respecto a los exámenes sanguíneos, en el hemograma se puede observar leucocitosis con

neutrofilia, presencia de linfoblastos y metamielocitos. En el perfil bioquímico se puede evidenciar hipercalcemia y azotemia; además, en la citología de linfonódulo se podría evidenciar la presencia de linfocitos con mitosis atípicas y una proliferación anormal de estos (Hernandez y León, 2019).

Ceballos et al. (2017), reportan que, en casos de linfomas, el hígado puede evidenciar un aumento de tamaño general y uniforme, mediado por la liberación de citoquinas proinflamatorias debido a la infiltración de células neoplásicas, e incluso, clínicamente puede hacerse palpable por debajo del arco costal. La BAAF (biopsia por aspiración con aguja fina) es una técnica rápida, sensible y mínimamente invasiva, lo que la convierte en el método de diagnóstico de elección; sin embargo, no permite caracterizar las proliferaciones linfoides atípicas (Zandvliet, 2016), razón por la que es necesario complementar el diagnóstico con la histopatología.

Estadificación

Al ser una enfermedad sistémica, antes de instaurar la terapia adecuada se debe determinar el grado de afectación de los órganos y detectar si se está en presencia de otras patologías secundarias o no relacionadas que se deban tratar previamente. Cada perro se estadifica clínicamente en función de los resultados del examen físico, las pruebas de laboratorio clínico (es decir, hemograma completo, perfil bioquímico, análisis de orina y citología de médula ósea) y los procedimientos de diagnóstico por imágenes (radiografía y ecografía) (Moore, 2007).

Tratamientos

El linfoma no tratado progresa rápidamente (1-2 meses) desde su presentación hasta las etapas terminales. Sin embargo, con quimioterapia se puede esperar una mejora considerable en la duración y calidad de vida del paciente (Moore, 2007). El pronóstico dependerá del tipo histológico, estadio y subestadio de la enfermedad, si es de células B o T, respuesta al tratamiento instaurado, hipercalcemia y terapia esteroideal previa al tratamiento (Moore, 2007).

El tratamiento del linfoma canino suele incluir quimioterapia en protocolo CHOP, el cual es un acrónimo que hace referencia a una combinación de fármacos utilizados, que incluyen Ciclofosfamida, Hidroxidaunorrubicina (doxorubicina), Oncovin (vincristina) y Prednisona. Los efectos adversos de la quimioterapia incluyen vómitos, diarrea, falta de apetito y fiebre (Tizard, 2018), se sabe que actualmente es el tratamiento estándar de atención frente al linfoma multicéntrico canino, y se estima que puede otorgar una remisión completa del cáncer en la mayoría de los perros tratados, con una supervivencia promedio de 10 a 14 meses (Zandvliet, 2016). También en la actualidad se ha desarrollado una serie de fármacos del grupo de fosfonatos de nucleósidos acíclicos, entre ellos, se encuentra el fármaco antitumoral, Tanovea (rabacfosadina) (De Clercq, 2018), el que ha sido aprobado condicionalmente por la administración de alimentos y medicamentos (FDA) de los EE. UU. para el tratamiento del linfoma en perros (De Clercq, 2018). El compuesto ha demostrado una actividad antitumoral significativa, con un menor requerimiento de sesiones respecto del tratamiento estándar (CHOP), se requiere un tiempo estimado de 6 semanas y ha demostrado tener un índice de eficacia comparable, teniendo solo algunos signos indeseados como dermatopatías, neutropenia y signos gastrointestinales, los cuales resultaron reversibles y de manejo sencillo (De Clercq, 2018). Debemos diferenciar el tiempo de sobrevida global de la supervivencia libre de progresión, que si bien están relacionados no son sinónimos, se describe el tiempo de sobrevida como el tiempo que sobrevive el individuo desde la entrada al estudio hasta su defunción (Rebasa, 2005), por otro lado, la supervivencia libre de progresión mide el tiempo que un paciente vive sin que la enfermedad progrese. Es de gran importancia que los avances en la ciencia sean beneficiosos tanto para nuestros pacientes como para sus tutores, de ahí la necesidad de querer entregar un tratamiento que brinde resultados concretos y especialmente, el mayor tiempo de vida tras la remisión del cáncer en el paciente canino, en base a lo anteriormente expuesto, esta investigación se basará en comparar una estrategia convencional versus una más actualizada, con potencial de ser eficiente pero que lleva una menor cantidad de años siendo utilizado, para responder a la interrogante, ¿Entre tanovea y quimioterapia CHOP, cuál es el tratamiento que permite un mayor tiempo de sobrevida en perros con linfoma multicéntrico?

2. OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el tratamiento médico que permita el mayor tiempo de sobrevida en pacientes caninos con linfoma multicéntrico (LMC) entre quimioterapia con protocolo CHOP y el fármaco antitumoral Tanovea, según la evidencia científica actual.

Objetivos específicos

1. Describir quimioterapia en protocolo CHOP y fármaco antitumoral Tanovea como opciones terapéuticas para LMC.
2. Analizar la eficacia de cada tratamiento en términos de remisión completa del cáncer y tiempo de sobrevida posterior a dicha remisión, reportados en pacientes con LMC bajo el tratamiento con quimioterapia CHOP y Tanovea.
3. Evaluar las complicaciones de ambos tratamientos en función de sus efectos adversos producidos en pacientes con LMC.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta investigación se desarrolló bajo un formato de Memoria de Título, utilizando un método descriptivo para realizar una revisión bibliográfica sistemática. Este enfoque permitió recopilar, analizar y sintetizar material bibliográfico existente sobre la comparativa respecto al tiempo de sobrevida en dos tratamientos actuales para el linfoma multicéntrico canino, sean estos la quimioterapia convencional y el fármaco antitumoral Tanovea, basándose en la evidencia científica disponible.

3.1 Materiales:

- Computador portátil con acceso a internet.
- Acceso a libros físicos disponibles en Biblioteca USS.
- Acceso a bases de datos cinéticas y bibliotecas digitales.

3.2. Obtención y selección de material bibliográfico

La búsqueda de material bibliográfico se realizó en base a las siguientes bases de datos y herramientas:

- Metabuscadore: PubMed, Scielo.
- Motores de Búsqueda: Google académico.
- Revistas científicas indexadas en Wos (Web of science).
- Bases de datos de la Universidad San Sebastián: Medline.

El proceso de búsqueda incluyó la revisión de artículos científicos indexados, que incluían tratamiento con quimioterapia en base a protocolo CHOP y aquellos que abordaban el uso del fármaco Tanovea, ambos en el contexto de su utilidad para el tratamiento de linfoma multicéntrico en perros. Se utilizaron criterios de inclusión y exclusión, para así seleccionar la información y asegurar de que esta proporcionara información pertinente y de alta calidad para la presente investigación.

3.3 Diseño de búsqueda:

El diseño de búsqueda incorporó una combinación de palabras clave relacionadas con el tema de investigación, utilizando operadores booleanos (AND) se usaron entre dos o más palabras clave para conectarlas entre sí, esto con el fin de hacer los resultados más específicos y así dirigirlos hacia la información requerida, de la siguiente forma: Canine and Lymphoma, multicentric lymphoma and dog and CHOP, multicentric lymphoma and dog and Rabacfosadina. Las palabras clave incluyeron:

- Canino / Canine
- Perro / Dog
- Linfoma multicéntrico / multicentric lymphoma
- Tratamiento / treatment
- CHOP
- Rabacfosadina

3.4 Ventana temporal

Se incluyó información de publicaciones indexadas en el período comprendido entre los años 2004 y 2024. Esta ventana temporal permitió capturar las investigaciones más recientes disponibles y consecutivamente la información más actual y representativa para ambos tratamientos en estudio.

3.5 Criterios de inclusión

Para asegurar la relevancia y calidad de los estudios seleccionados, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Publicaciones indexadas en bases de datos científicas.
- Estudios comparativos relacionados al tratamiento del linfoma multicéntrico canino, enfocados en el tiempo de supervivencia.
- Actualizaciones de los tratamientos que abordan los objetivos de esta revisión bibliográfica.
- Publicaciones en idioma español, inglés, y portugués.

- Especie específica: *Canis lupus familiaris*.
- Estudios que incluyeran estudios analíticos en base a tratamientos farmacológicos para linfoma multicéntrico canino.
- Estudios donde el diagnóstico de linfoma multicéntrico canino se haya confirmado mediante criterios bien establecidos, que incluyan análisis citológico y/o histopatológico.

Estos criterios garantizan una revisión bibliográfica actualizada y relevante para responder a la siguiente pregunta de investigación, Entre tanovea y CHOP, ¿cuál es el tratamiento que entrega un mayor tiempo de sobrevida en el tratamiento de linfoma multicéntrico canino?, lo anterior, basado en la evidencia científica actual y representativa para ambos tratamientos.

3.6 Criterios de exclusión

Se excluyeron las publicaciones que no concuerden con los objetivos planteados y especificados anteriormente. También se excluyeron:

- Resúmenes de congresos y memorias de título.
- Publicaciones fuera de la ventana temporal (anteriores al año 2004).
- Publicaciones que no involucraban a la especie *Canis lupus familiaris*.
- Publicaciones que no incluían al menos uno de los tratamientos en estudio.

3.7 Análisis de datos

Se definió la relevancia y utilidad de los artículos para los fines requeridos basados en su resumen y abstract, posteriormente, los datos fueron sometido a un análisis de tipo descriptivo. Se describieron beneficios terapéuticos basándose principalmente en el tiempo de sobrevida que otorgó cada tratamiento por separado. Además se tomó en cuenta el número de sesiones para lograr la remisión y efectos adversos. Los datos obtenidos fueron tabulados en planillas de Microsoft Excel, tomando en cuenta las siguientes variables:

- Tipo de tratamiento a utilizar.
- Número de pacientes tratados (N)

- Cantidad de pacientes que lograron la remisión completa (RC).
- Tiempo de sobrevida tras la remisión del LMC.
- Frecuencia de pacientes que presentaron reacciones adversas respecto al total.
- Número de sesiones requeridas para lograr la remisión del cáncer.

Para analizar y comparar la efectividad de los tratamientos, se elaboraron tablas independientes entre sí; tres correspondientes a los perros tratados con quimioterapia bajo el protocolo CHOP y otras tres para aquellos que recibieron tratamiento con el fármaco antitumoral Tanovea. Cada tabla incluyó las mismas variables con el fin de facilitar la comparación entre ellas, las cuales definieron; número de pacientes sometidos al estudio, frecuencia relativa que obtuvo la remisión completa (RC) del cáncer, el tiempo de sobrevida o la supervivencia libre de progresión según fuese el caso, y la cantidad de pacientes que presentaron efectos adversos. Esta separación permitió evaluar de manera individual el impacto de cada tratamiento y posteriormente establecer una comparación objetiva entre ambos enfoques terapéuticos.

Los datos fueron sometidos a estadística descriptiva con medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (desviación estándar, coeficiente de variación). para comparar los parámetros a estudiar en función de ambos tratamientos.

4. RESULTADOS.

Quimioterapia basada en protocolo CHOP

El protocolo de quimioterapia en protocolo CHOP de Madison Wisconsin realiza una combinación de cuatro fármacos, en los cuales se incluyen vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona, bajo este protocolo los tratamientos se aplican cada dos semanas los dos primeros meses y luego cada dos semanas. Al finalizar el protocolo elegido, si el paciente está en remisión se le retira la terapia y se debe monitorear cada uno o dos meses para detectar una posible reaparición del cáncer. Se estima que entre el 80 y 90% de los perros que reciben este tratamiento entran en remisión y se reportan tiempos de supervivencia que varían de 8 a 12 meses para la mayoría de los protocolos. A pesar de las altas tasas de remisión estos protocolos rara vez son curativos, ya que gran parte de los perros tratados recaerán en un tiempo acotado, se estima que menos del 25% de los pacientes logran remisiones mayores a dos años. A continuación, se describe un protocolo CHOP de la universidad de Wisconsin Madison de 25 semanas, las cuales pueden variar en base a la intensidad de dosis que elija utilizar el MV tratante.

Tabla 1. *Protocolo CHOP Madison-Wisconsin 25 semanas (UW-25).*

Semana	Fármaco
1	Vincristina 0,7 mg/m ² Continuar con prednisolona 0,4 ml/24h
2	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV/PO Prednisolona 0,25 ml/24h
3	Vincristina 0,5-0,7 mg/m ² Prednisolona 0,25 ml/48h de continuo

4	Doxorubicina 1mg/kg IV
6	Vincristina 0,7 mg/m ²
7	Ciclofosfamida 200 mg/m ² IV/PO
8	Vincristina 0,7 mg/m ²
9	Doxorubicina 1 mg/kg IV
11	Vincristina 0,7 mg/m ²
13	Ciclofosfamida 200 mg/m ² PO
15	Vincristina 0,7 mg/m ²
17	Doxorubicina 1 mg/kg IV
19	Vincristina 0,7 mg/m ²
21	Ciclofosfamida 200 mg/m ² PO
23	Vincristina 0,7 mg/m ²
25	Doxorubicina 1 mg/kg IV

Fuente: Adaptado de <https://www.institutovoc.com/wp-content/uploads/2013/11/EJEMPLO-PROTOCOLO-PERSONALIZADO-UW-25.pdf>

Fármaco antitumoral Tanovea (Rabacfosadina)

La rabacfosadina (RAB), es un profármaco doble del nucleótido acíclico fosfonato 9-(2-fosfonilmetoxietil) guanina (PMEG), el cual se dirige preferentemente a las células malignas presentes en el linfoma. Fué aprobada condicionalmente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. para el tratamiento del linfoma canino en 2016. Según lo indicado en su prospecto, se puede administrar cada 21 días durante un máximo de cinco tratamientos a perros con linfoma de cualquier tipo. Los estudios que evalúan RAB han informado tasas de respuesta generales de aproximadamente el 50% al 100%, con tasas de respuesta más altas y duraciones de respuesta más largas observadas en perros con linfoma de células B y aquellos que reciben un pretratamiento menos intenso. Los efectos adversos (EA) más comunes incluyen letargo, hiporexia, vómitos, diarrea, y una cantidad menor al 4% de los pacientes ha presentado fibrosis pulmonar, aunque se desconoce el mecanismo directo de

rabacfosadina sobre este EA, no se recomienda usar este fármaco en razas predisponentes a fibrosis pulmonar idiopática, como lo es el West Highland White terrier.

Se aplica en dosis de 1 mg/kg vía endovenosa (EV) mediante infusión lenta durante 30 minutos, se debe repetir cada 21 días por un máximo de hasta 5 aplicaciones y tras finalizado el ciclo completo se deben hacer controles periódicos para evaluar posible reaparición del linfoma o aparición de EA tardíos. El protocolo de aplicación de Tanovea se explica en la tabla 2.

Tabla 2. *Protocolo de aplicación para Tanovea (Rabacfosadina).*

Día	Fármaco
Día 0	Rabacfosadina 1 mg/Kg EV/30 min
Día 21	Rabacfosadina 1 mg/Kg EV/30 min
Día 42	Rabacfosadina 1 mg/Kg EV/30 min
Día 63	Rabacfosadina 1 mg/Kg EV/30 min
Día 84	Rabacfosadina 1 mg/Kg EV/30 min

Fuente: adaptado y traducido de Saba et al, 2017.

Con el fin de poder visualizar de manera clara y estructurada los hallazgos obtenidos en la presente revisión bibliográfica, los datos serán ordenados y presentados utilizando tablas comparativas, estas sintetizan los datos más relevantes en cuanto a tiempo de supervivencia, remisión, efectos adversos y tiempo requerido de tratamiento para pacientes caninos con LMC tratados con quimioterapia convencional frente a aquellos tratados con el fármaco antitumoral Tanovea.

Análisis de resultados comparativos

Se analizaron un total de 21 estudios científicos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y evaluaron la eficacia del tratamiento del linfoma multicéntrico canino utilizando la quimioterapia basada en protocolo CHOP y utilizando el fármaco antitumoral Tanovea (rabacfosadina). Para ambos tratamientos se recopiló el total de pacientes tratados (N), el porcentaje de estos que obtuvo remisión completa (RC), el tiempo de sobrevida o tiempo libre de progresión en días, y el porcentaje de efectos adversos desarrollados durante el tratamiento.

En el caso del tratamiento con quimioterapia CHOP, como se evidencia en la **Tabla 3**, se recopilaron datos de 2.048 pacientes distribuidos en diferentes estudios, observándose una media de remisión completa de 80,04%, con una mediana de 81,25%. Estos resultados sugieren que la efectividad de CHOP tiene buenos resultados, aunque se debe tener en cuenta que existe una pequeña variabilidad entre los distintos estudios. En contraste, se indican en la **Tabla 4** los estudios analizados para Tanovea, estos abarcaron un total de 283 pacientes, presentando una media de remisión completa de 49% y una mediana de 51%.

Al comparar los resultados obtenidos por ambos tratamientos, podemos evidenciar que el tratamiento CHOP puede otorgar una tasa de remisión completa considerablemente mayor que Tanovea.

Tabla 3. *Pacientes tratados con quimioterapia en protocolo CHOP que obtuvieron remisión completa.*

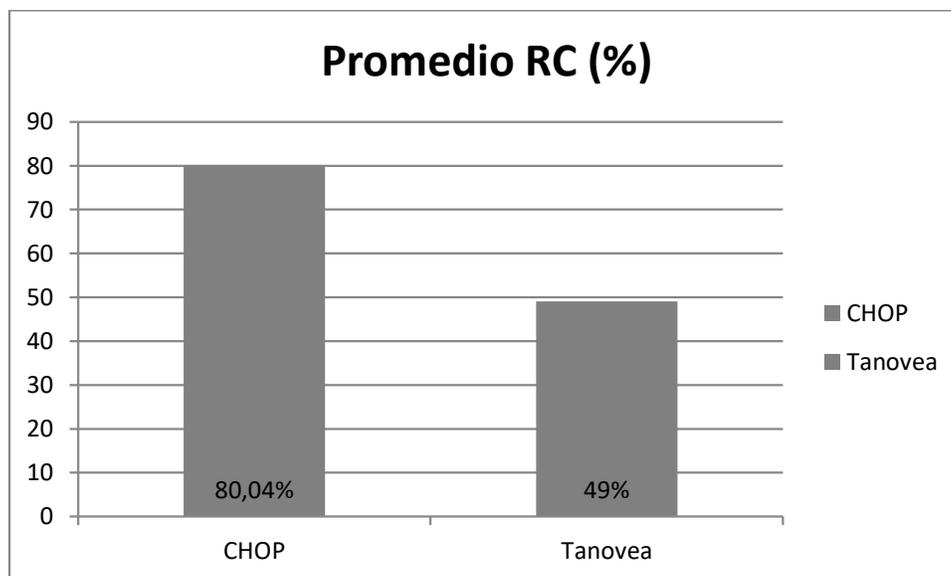
Estudio	N° de pacientes tratados (N)	% con remisión completa (RC)
Kim et al., 2024	38	54,30%
Wolf-Ringwall et al., 2019	64	85,90%
Flory et al., 2011	664	78%
Garret et al., 2008	53	92,30%
Sorenmo et al., 2010	130	83,10%
Rebhun et al., 2011	24	88%
Curran et al., 2015	134	78%
Burton et al., 2013	31	84%
Hosoya et al., 2007	30	77%
Simón et al., 2006	77	76,30%
MacDonald et al., 2005	31	77,40%
Kaiser et al., 2007	96	79%
Hawkes et al., 2024	155	80,70%
Hawkes et al., 2025	349	81,90%
Lee et al., 2021	69	88%
Lin et al., 2016	22	81,80%
Siewert et al., 2023	30	63%
Marquardt et al., 2019	51	92%
	N total 2048	
Media		80,04%
Mediana		81,25%
Moda		78%
Desviación estándar		9%

Tabla 4. *Pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea que obtuvieron remisión completa.*

Estudio	N° de pacientes tratados (N)	% con remisión completa (RC)
Weishaar et al., 2021	120	51%
Saba et al., 2020	63	52%
Saba et al., 2017	50	45%
	N total 283	
Media		49%
Mediana		51%
Moda		
Desviación estándar		4%

A continuación, se presenta un gráfico comparativo que ilustra los promedios porcentuales de remisión completa alcanzados con cada tratamiento, con el propósito de facilitar la interpretación de los resultados.

Figura 1. *Comparativa de remisión completa (RC) entre CHOP y Tanovea.*



En cuanto a tiempo promedio de sobrevida, los estudios analizados en el caso de la quimioterapia en protocolo CHOP, como se puede ver en la **Tabla 5**, obtuvieron una media de 325 días en tiempo de sobrevida que obtuvieron los pacientes tras la remisión completa del cáncer. Por otro lado, como podemos observar en la **Tabla 6**, el tiempo libre de progresión que ofrece Tanovea son 190 días en promedio, con una mediana de 199 días.

Tabla 5. *Tiempo de sobrevida en días de pacientes tratados con quimioterapia CHOP.*

Estudio	Tiempo promedio de sobrevida (días)
Kim et al., 2024	683
Wolf-Ringwall et al., 2019	233
Flory et al., 2011	448
Garret et al., 2008	397
Sorenmno et al., 2010	323
Rebhun et al., 2011	235
Curran et al., 2015	311
Burton et al., 2013	335
Hosoya et al., 2007	275
Simón et al., 2006	243
MacDonald et al., 2005	308
Kaiser et al., 2007	218
Hawkes et al., 2024	302
Hawkes et al., 2025	321
Lee et al., 2021	314
Lin et al., 2016	318
Siewert et al., 2023	254
Marquardt et al., 2019	348
Media	325,8
Mediana	312,5
Moda	N/A

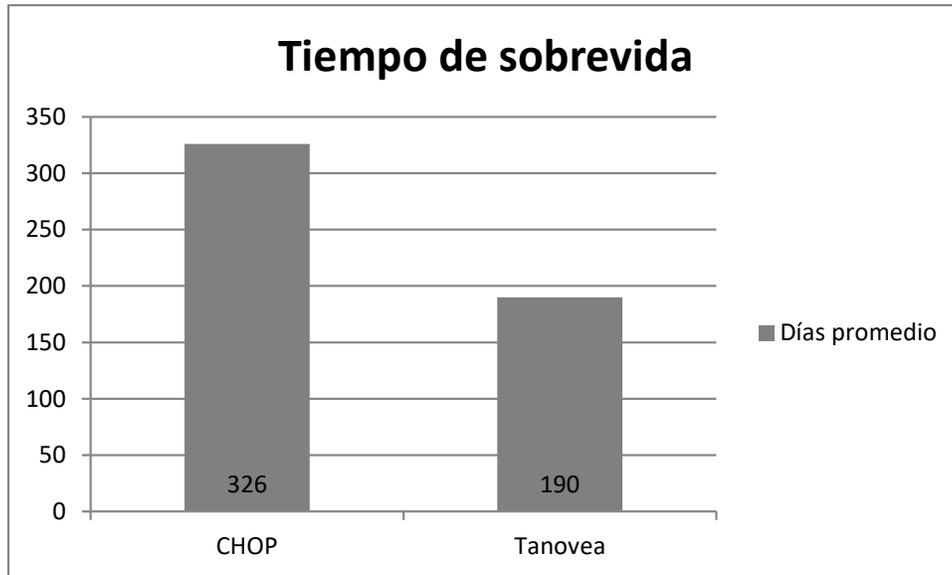
Desviación estándar	106,4
----------------------------	--------------

Tabla 6. *Tiempo libre de progresión en días de pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea.*

Estudio	Tiempo libre de progresión (días)
Weishaar et al., 2021	168
Saba et al., 2020	199
Saba et al., 2017	203
Media	190
Mediana	199
Moda	
Desviación estándar	19,257

El siguiente gráfico comparativo ilustra los promedios obtenidos en días de supervivencia y supervivencia libre de progresión, según corresponda para cada tratamiento, con el propósito de facilitar la interpretación de los resultados.

Figura 2. Comparativa del tiempo de sobrevida y supervivencia libre de progresión obtenido con cada tratamiento.



Finalmente, se realizó un análisis respecto de los efectos adversos (EA) que se presentaron durante ambos tratamientos, como se observa en la **Tabla 7**, en el caso del protocolo CHOP se obtuvo una media que señala que el 71% de los pacientes en tratamiento presentó al menos un efecto adverso durante la terapia, los cuales incluyeron principalmente toxicidad gastrointestinal y neutropenia, estos obtuvieron una desviación estándar de 0,19, lo que indica que los datos tienden a estar concentrados cercanos a la media, no obstante, se debe tener en cuenta que diversos estudios diferencian cada EA por separado y no los expresan como un todo, debido a que los datos podrían o no superponerse, no podemos estimar un porcentaje total de pacientes con EA en aquellos estudios.

Tabla 7. Efectos adversos (EA) en pacientes tratados con quimioterapia CHOP.

Estudio	% con efectos adversos (EA)
Kim et al., 2024	NI
Wolf-Ringwall et al., 2019	77%
Flory et al., 2011	NI
Garret et al., 2008	50,90%
Sorensmno et al., 2010	53,90%
Rebhun et al., 2011	NI
Curran et al., 2015	88%
Burton et al., 2013	NI
Hosoya et al., 2007	46%
Simón et al., 2006	65%
MacDonald et al., 2005	NI
Kaiser et al., 2007	68%
Hawkes et al., 2024	86,20%
Hawkes et al., 2025	91,45%
Lee et al., 2021	82,50%
Lin et al., 2016	77%
Siewert et al., 2023	NI
Marquardt et al., 2019	30%
Media	71%
Mediana	72,5%
Moda	77%
Desviación estándar	19%

NI: No informado.

En el caso de la terapia con el fármaco antitumoral Tanovea, se expone en la **Tabla 8** que solo uno de los estudios analizados expresa que el total de pacientes en tratamiento presentó al menos un efecto adverso (100% EA), dentro de los demás estudios, se indica el porcentaje de pacientes que presentó determinados EA pero no un total de estos, al no poder determinar si estos porcentajes se superponen o no, es difícil evaluar esta terapia basados en la frecuencia de efectos adversos presentados, lo que sí se describe es que muchos de estos suelen ser autolimitados o de fácil resolución, como dermatopatías, o efectos gastrointestinales como hiporexia o heces blandas.

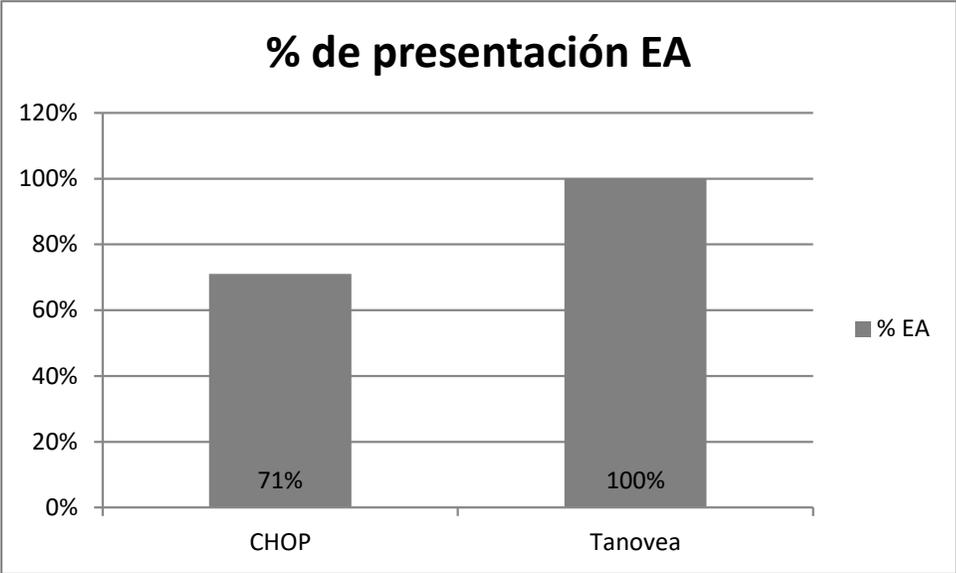
Tabla 8. *Efectos adversos en pacientes tratados con fármaco antitumoral Tanovea.*

Estudio	N° de pacientes tratados (N)
Weishaar et al., 2021	100%
Saba et al., 2020	
Saba et al., 2017	
Media	100%
Mediana	NA
Moda	NA
Desviación estándar	NA

NA: No aplica.

A continuación se presenta un gráfico comparativo que ilustra la aparición de efectos adversos en pacientes sometidos a cada tratamiento, con el propósito de facilitar la interpretación de los resultados.

Figura 3. Comparativa de la presentación de efectos adversos con el uso de cada tratamiento.



5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica sistemática indican claras diferencias entre ambos tratamientos evaluados para linfoma multicéntrico canino, principalmente en términos de tasas de remisión completa, tiempos de sobrevida y efectos adversos. Según la evidencia disponible, la quimioterapia en protocolo CHOP continúa siendo el tratamiento estándar más efectivo, con una tasa promedio de remisión completa cercana al 80%, y un tiempo de sobrevida de aproximadamente 325 días. Por otro lado, Tanovea (rabacfosadina) demostró una menor tasa de remisión completa en los pacientes tratados (54% en promedio) y, si bien demostró potencial clínico, la información disponible hasta la fecha, en estudios como Weishaar (2021) se demuestra que solo permite establecer su eficacia en términos de tiempo libre de progresión y no en tiempo de sobrevida global, lo cual representa una limitación importante al momento de realizar comparaciones directas entre ambos tratamientos.

Estudios como Burton et al, (2013) han demostrado que pacientes en estadios más avanzados, cercanos al V (infiltración a médula ósea, bazo, hígado y otros órganos) tienden a desarrollar una menor tasa de RC y un menor tiempo de sobrevida, debido a que hay una mayor diseminación de la enfermedad, que a su vez produce un mayor compromiso del sistema inmune y una respuesta al tratamiento desfavorable en comparación con los pacientes de estadios inferiores, sin embargo, algunos artículos como Hosoya (2008) no especifican con mayor detalle el estadio clínico de los pacientes tratados, lo que dificulta establecer relaciones más sólidas entre el estadio de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento realizado.

Otro aspecto que debemos considerar es el número de sesiones que requiere cada tratamiento, el protocolo CHOP consiste (en general) en 25 semanas distribuidas en 6 meses (Flory et al, 2011), lo que representa un compromiso de tiempo, recursos y manejo del tutor, por otro lado, Tanovea solo requiere 5 sesiones (Saba et al, 2017), por

lo que bajo este punto de vista puede resultar una buena alternativa en aquellos pacientes cuyos tutores no pueden comprometerse a un tratamiento tan prolongado en el tiempo (Saba et al, 2020). No obstante, el tener una menor cantidad de sesiones podría provocar la disminución de la eficacia que se ha demostrado en esta revisión, por lo tanto, la elección de un protocolo debe considerar tanto el estadio clínico del paciente, como la disponibilidad y posibilidades que tenga el tutor de cumplir con este.

En cuanto a los efectos adversos (EA), se ha observado que algunos estudios como Saba et al (2017) los reportan de manera específica pero no entregan el porcentaje total de los pacientes afectados, esto dificulta establecer una comparación precisa, especialmente podemos ver esto en los estudios sobre Tanovea, donde muchas veces los EA son reportados por separado pero sin aclarar su frecuencia total (Saba et al, 2017), por lo tanto, sería ideal que estudios futuros incluyeran un reporte estandarizado de los efectos adversos, con el fin de poder establecer adecuadamente la incidencia y severidad de estos y poder realizar comparaciones con la mayor información disponible.

Tanovea está comenzando su aplicación masiva en la clínica, entonces, la disponibilidad de información científica para poder realizar una comparación entre los distintos estudios se encuentra en etapas iniciales, además, lo conciso de los datos sobre el tiempo de sobrevivencia global tras el tratamiento genera algunas limitaciones al realizar una comparación con un protocolo tan ampliamente estudiado como CHOP, ya que este último cuenta con décadas de evidencia que respaldan su uso, con información detallada sobre su eficacia, manejo de efectos adversos y supervivencia a largo plazo dentro del ámbito clínico en la medicina veterinaria.

Esta revisión bibliográfica refuerza la necesidad de seguir investigando en profundidad el uso de Tanovea, debemos tener en consideración que es un tratamiento innovador, menos invasivo y con estudios en progreso, y es por esto, que no podemos descartarlo como una opción terapéutica.

6. CONCLUSIONES

En base la literatura científica consultada durante el desarrollo de esta revisión bibliográfica sistemática las conclusiones son las siguientes:

El tratamiento médico que permite el mayor tiempo de sobrevida en pacientes caninos con linfoma multicéntrico (LMC) es la quimioterapia en protocolo CHOP.

Es importante destacar que la terapia CHOP consiste en aproximadamente 25 sesiones distribuidas en un periodo de tiempo de 6 meses. Tanovea, por su parte, solo requiere 1 sesión cada 3 semanas con un máximo de 5 sesiones, lo cual incentiva a continuar con la investigación y el uso clínico de este fármaco antitumoral.

El uso del Tanovea lleva consigo una aparición de efectos adversos considerablemente mayor que con CHOP, no obstante, la mayoría de los efectos adversos que se presentan en el tratamiento con Tanovea de resolución sencilla e incluso autolimitantes, mientras que en protocolo CHOP la mayoría de los EA que se describen suelen requerir resolución médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Burton, J. H., Garrett-Mayer, E., & Thamm, D. H. (2012). Evaluation of a 15-week CHOP protocol for the treatment of canine multicentric lymphoma. *Veterinary And Comparative Oncology*, 11(4), 306-315. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2012.00324.x>
- Ceballos, A., Agudelo, A., Sánchez, D., & Valencia, A. (2017). Aproximación diagnóstica a un linfoma multicéntrico en canino: de lo clínico a lo histopatológico. *REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria*, 18 (11), 1-18. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63653574027>
- Couto, G., & Nelson W. (2010). *Medicina interna de pequeños animales*. (4^a ed.). Elsevier España.
- Curran, K., & Thamm, D. H. (2015). Retrospective analysis for treatment of naïve canine multicentric lymphoma with a 15-week, maintenance-free CHOP protocol. *Veterinary And Comparative Oncology*, 14(S1), 147-155. <https://doi.org/10.1111/vco.12163>
- De Clercq, E. (2018). Tanovea® for the treatment of lymphoma in dogs. *Biochemical Pharmacology*, 154, 265-269. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.05.010>
- Flory, A. B., Rassnick, K. M., Erb, H. N., Garrett, L. D., Northrup, N. C., Selting, K. A., Phillips, B. S., Locke, J. E., & Chretin, J. D. (2011). Evaluation of factors associated with second remission in dogs with lymphoma undergoing retreatment with a cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy protocol: 95 cases (2000–2007). *Journal Of The American Veterinary Medical Association*, 238(4), 501-506. <https://doi.org/10.2460/javma.238.4.501>

- Garrett, L. D., Thamm, D. H., Chun, R., Dudley, R., & Vail, D. M. (2002). Evaluation of a 6-Month Chemotherapy Protocol with No Maintenance Therapy for Dogs with Lymphoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 16(6), 704-709. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2002.tb02411.x>
- Hawkes, C., Morris, J., Bavcar, S., Wilkie, C., Ray, S., Auquier, C., Benjamin, S., Massó, J. B., Bottin, S., Davies, O., Desmas-Bazelle, I., Einhorn, A., Figueroa-Gonzalez, C., Holenova, K., Kritsotalaki, E., Peak, K., Smallwood, K., Treggiari, E., Valenti, P., . . . Fournier, Q. (2024). Comparison of CHOP-19 and CHOP-25 for treatment of peripheral nodal B-cell lymphoma in dogs: A European multicenter retrospective cohort study. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 38(6), 3193-3205. <https://doi.org/10.1111/jvim.17222>
- Hernandez, D., & León, W. (2019). Linfoma multicentrico estadio V en un Schnauzer hembra de 11 años. [Reporte de caso]. Universidad Nacional de Colombia. <https://core.ac.uk/download/pdf/326430228.pdf>
- Hosoya, K., Kisseberth, W. C., Lord, L. K., Alvarez, F. J., Lara-Garcia, A., Kosarek, C. E., London, C. A., & Couto, C. G. (2007). Comparison of COAP and UW-19 Protocols for Dogs with Multicentric Lymphoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 21(6), 1355-1363. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2007.tb01959.x>
- Kaiser, C. I., Fidel, J. L., Roos, M., & Kaser-Hotz, B. (2007). Reevaluation of the University of Wisconsin 2-Year Protocol for Treating Canine Lymphosarcoma. *Journal Of The American Animal Hospital Association*, 43(2), 85-92. <https://doi.org/10.5326/0430085>
- Kim, T., Song, W., Ryu, M., Kim, H., Nam, A., & Youn, H. (2024). Clinical Outcome of Multicentric Lymphoma Treated with Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (CHOP) in Small Breed Dogs. *Animals*, 14(20), 2994. <https://doi.org/10.3390/ani14202994>
- Lee, J., Liao, A. T., & Wang, S. (2021). L-Asparaginase, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone (LHOP) Chemotherapy as a First-Line Treatment for Dogs with

Multicentric Lymphoma. *Animals*, 11(8), 2199.
<https://doi.org/10.3390/ani11082199>

MacDonald, V. S., Thamm, D. H., Kurzman, I. D., Turek, M. M., & Vail, D. M. (2005). Does L-Asparaginase Influence Efficacy or Toxicity When Added to a Standard CHOP Protocol for Dogs with Lymphoma? *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), 732-736. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2005.tb02753.x>

Marquardt, TM, Lindley, SES, Smith, AN, Cannon, CM, Rodriguez, CO, Jr, Thamm, DH, Childress, MO, y Northrup, NC (2019). Substitution of mitoxantrone for doxorubicin in a multidrug chemotherapeutic protocol for first-line treatment of dogs with multicentric intermediate- to large-cell lymphoma. *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 254 (2), 236-242. Recuperado el 16 de junio de 2025 de <https://doi.org/10.2460/javma.254.2.236>

Moore, A. (2007). What is the Best Protocol for Canine Lymphoma? - WSAVA2007 – VIN.
<https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3860739&pid=11242>

Parker, A. S., Burton, J. H., Curran, K. M., Wolf-Ringwall, A., & Thamm, D. H. (2024). Early progression during or after cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy indicates poor outcome with rescue protocols in dogs with multicentric lymphoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 38(4), 2282-2292. <https://doi.org/10.1111/jvim.17139>

Proença, A. (2009). *Linfoma maligno multicêntrico canino* [Bachelor's thesis, Universidade Técnica de Lisboa].
<https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/1406/1/Linfoma%20maligno%20multic%C3%AAntrico%20canino.pdf>

Rebasa, P. (2005). Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cirugía Española*, 78(4), 222-230. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(05\)70923-4](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(05)70923-4)

Rebhun, R. B., Kent, M. S., Borroffka, S. A. E. B., Frazier, S., Skorupski, K., & Rodriguez, C. O. (2010). CHOP chemotherapy for the treatment of canine

- multicentric T-cell lymphoma. *Veterinary And Comparative Oncology*, 9(1), 38-44. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00230.x>
- Riveros, D., Polanco, F., & Ochoa, J. (2011). Linfoma difuso extra nodal multicéntrico de células grandes y pequeñas en un canino. [Reporte de caso]. Universidad de los Llanos. <http://www.scielo.org.co/pdf/rori/v15n2/v15n2a08.pdf>
- Saba, C. F., Clifford, C., Burgess, K., Phillips, B., Vail, D., Wright, Z., Curran, K., Fan, T., Elmslie, R., Post, G., & Thamm, D. (2020). Rabacfosadine for naïve canine intermediate to large cell lymphoma: Efficacy and adverse event profile across three prospective clinical trials. *Veterinary And Comparative Oncology*, 18(4), 763-769. <https://doi.org/10.1111/vco.12605>
- Saba, C. F., Vickery, K. R., Clifford, C. A., Burgess, K. E., Phillips, B., Vail, D. M., Wright, Z. M., Morges, M. A., Fan, T. M., & Thamm, D. H. (2017). Rabacfosadine for relapsed canine B-cell lymphoma: Efficacy and adverse event profiles of 2 different doses. *Veterinary And Comparative Oncology*, 16(1). <https://doi.org/10.1111/vco.12337>
- Siewert, J. M., Gustafson, D. L., Weishaar, K. M., Galloway, A. M., & Thamm, D. H. (2023). Individualized chemotherapy drug dose escalation in dogs with multicentric lymphoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 37(6), 2402-2409. <https://doi.org/10.1111/jvim.16875>
- Simon, D., Nolte, I., Eberle, N., Abbrederis, N., Killich, M., & Hirschberger, J. (2006). Treatment of Dogs with Lymphoma Using a 12-Week, Maintenance-Free Combination Chemotherapy Protocol. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 20(4), 948-954. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2006.tb01810.x>
- Sorenmo, K., Overley, B., Krick, E., Ferrara, T., LaBlanc, A., & Shofer, F. (2010). Outcome and toxicity associated with a dose-intensified, maintenance-free CHOP-based chemotherapy protocol in canine lymphoma: 130 cases. *Veterinary And Comparative Oncology*, no. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5829.2010.00222.x>

- Tizard, I. R. (2018). Immune System Tumors in Dogs. *Merck Veterinary Manual*. Consultado el 07 de agosto de 2024, de <https://www.merckvetmanual.com/dog-owners/immune-disorders-of-dogs/immune-system-tumors-in-dogs>
- Tvedten, H., & Raskin, R. (2011). Leukocyte disorders. En M. Willard y H. Tvedten (Eds.), *Diagnóstico clínico de animales pequeños mediante métodos de laboratorio* (5ta ed.) (pp. 63-91) Elsevier eBooks. <https://doi.org/10.1016/b978-1-4377-0657-4.00004-1>
- Valli, V. E., Kass, P. H., Myint, M., & Scott, F. (2013). Canine lymphomas. Association of Classification Type, Disease Stage, Tumor Subtype, Mitotic Rate, and Treatment With Survival. *Veterinary Pathology*, 50(5), 738-748. <https://doi.org/10.1177/0300985813478210>
- 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. (2010). Classification of Canine Malignant Lymphomas According to the World Health Organization Criteria. *Veterinary Pathology*, 48(1), 198-211. <https://doi.org/10.1177/0300985810379428>
- Wang, S., Lee, J., & Liao, A. T. (2016, 1 marzo). *Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4751766/>
- Weishaar, K. M., Wright, Z. M., Rosenberg, M. P., Post, G. S., McDaniel, J. A., Clifford, C. A., Phillips, B. S., Bergman, P. J., Randall, E. K., Avery, A. C., Thamm, D. H., Hull, A. A. C., Gust, C. M., & Donoghue, A. R. (2021). Multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled study of rabacfosadine in dogs with lymphoma. *Journal Of Veterinary Internal Medicine*, 36(1), 215-226. <https://doi.org/10.1111/jvim.16341>
- Wolf-Ringwall, A., Lopez, L., Elmslie, R., Fowler, B., Lori, J., Sfilligoi, G., Skope, A., Arnold, E., Hughes, K. L., Thamm, D. H., Ehrhart, E. J., Avery, A. C., & Lana, S. E. (2019). Prospective evaluation of flow cytometric characteristics,

histopathologic diagnosis and clinical outcome in dogs with naïve B-cell lymphoma treated with a 19-week CHOP protocol. *Veterinary And Comparative Oncology*, 18(3), 342-352. <https://doi.org/10.1111/vco.12553>

Zandvliet M. (2016). Canine lymphoma: a review. *The veterinary quarterly*, 36(2), 76–104. <https://doi.org/10.1080/01652176.2016.1152633>