

Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część I. Chłoniaki u psów – rozpoznawanie, leczenie i rokowanie

Rafał Sapieryński

z Zakładu Patologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Zagadnienia związane z występowaniem, patogenezą, klasyfikacją i obrazem klinicznym chłoniaków u psów były ostatnio dość szczegółowo omówione w artykule Sokołowskiej (1), dlatego ten artykuł, będąc poruszał jedynie kwestie związane z rozpoznawaniem, leczeniem i rokowaniem w przypadku tych nowotworów u psów.

Rozpoznawanie

W większości przypadków podstawowym objawem, który może wskazywać na chłoniaka u psa jest regionalne lub uogólnione powiększenie węzłów chłonnych (limfadenomegalia, limfadenopatia) powierzchownych (ryc. 1, 2). Nierzadko jednak proces chorobowy rozpoczyna się od zajęcia węzłów chłonnych, które nie są dostępne do oceny w trakcie podstawowego badania klinicznego (śródpiersiowe) lub ich ocena jest trudna (węzły chłonne krezkowe), narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona), a ponadto szpiku kostnego lub skóry. W tych przypadkach objawy, takie jak nagłe lub powoli postępujące osłabienie, zwiększona duszność, kaszel, gorączka, uogólniona bolesność, bledność błon śluzowych, powinny skłonić do uwzględnienia w rozpoznaniu różnicowym także chłoniaka. Badanie kliniczne, oprócz postępowania rutynowego, powinno dodatkowo uwzględnić dokładne omacanie węzłów chłonnych z ewentualnym ich pomiarem, oceną bolesności, kształtu i konsystencji. Oprócz oceny stadium choroby, określenie wielkości węzłów chłonnych pomaga wstępnie ocenić reakcję na leczenie i ewentualne wykrycie nawrotu choroby (2).

Badanie cytopatologiczne materiału pobranego drogą biopsji cienkoigłowej obwodowych węzłów chłonnych jest pierwszym krokiem do stwierdzenia miejscowego lub uogólnionego powiększenia węzłów chłonnych. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa lub biopsja nieaspiracyjna cienkoigłowa oraz badanie cytopatologiczne tak pobranego materiału w wielu przypadkach umożliwia postawienie ostatecznego rozpoznania, upoważniającego do wdrożenia postępowania określającego stopień zaawansowania choroby oraz planowania

leczenia (ryc. 3, 4, 5). U ludzi badanie cytopatologiczne pozwala na rozpoznanie chłoniaków niezmiernych w 80–90%, a w 67–86% przypadków możliwe jest określenie typu chłoniaka (3). Badanie cytopatologiczne z rozpoznaniem chłoniaka można także wykonać, poddając ocenie popłuczyny z drzewa oskrzelowego, płyn z jam ciała, płyn mózgowo-rdzeniowy, a także wykonując nakłucie narządów wewnętrznych i patologicznych mas w obrębie jam ciała (przezskórna biopsja cienkoigłowa). Warto jednak zaznaczyć, że nakłucie wątroby, śledziony, węzłów chłonnych klatki piersiowej i jamy brzusznej należy wykonać jedynie, w przypadkach gdy nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych powierzchownych lub też informacje uzyskane w trakcie tego badania są niezbędne do określenia czy doszło do zajęcia badanych narządów lub cel biopsji jest inny (4). Badanie cytopatologiczne jest dobrą metodą oceny stanu węzłów chłonnych po uzyskaniu remisji oraz po nawrocie choroby, cechuje się zdecydowanie lepszą swoistością i czułością niż ocena wielkości węzłów chłonnych w trakcie badania klinicznego czy analiza materiału cytologicznego za pomocą cytometrii przepływową (2). Bardzo pomocne w ustaleniu rozpoznania cytopatologicznego jest badanie aktywności proliferacyjnej komórek nowotworowych za pomocą barwienia immunocytochemicznego w kierunku ekspresji antygenu Ki67 oraz srebrzenia organizatorów jąderkowych (AgNORs; 5).

Pomimo że w wielu przypadkach rozpoznanie chłoniaka możliwe jest poprzez wykonanie badania cytopatologicznego, do pełnego rozpoznania i zdefiniowania, czy mamy do czynienia z chłoniakiem o niskiej, pośredniej czy wysokiej złośliwości niezbędne jest badanie histopatologiczne wycinka lub, co najkorzystniejsze, całego węzła chłonnego (ryc. 6; 4). Niestety, takie postępowanie może być trudne bądź ryzykowne do przeprowadzenia u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym, a przygotowanie preparatów histopatologicznych i ich ocena jest bardziej pracochłonna, w porównaniu do badania cytopatologicznego. Ze względów praktycznych do badania najbardziej przydatne są węzły chłonne

Tumors of the hematopoietic tissue in dogs and cats. Part I. Canine lymphoma – diagnosis, treatment and prognosis

Sapieryński R., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW.

In many cases the most consistent finding in dogs with lymphoma is localized or, most commonly, generalized painless lymphadenopathy, often associated with hepatosplenomegaly and bone marrow involvement. All cases of lymphadenopathy require complete hematology, and serum biochemistry analysis. If anemia, lymphocytosis, peripheral lymphocyte atypia or other peripheral cytopenia is found, bone marrow biopsy or aspiration is indicated for cytopathological examination. Thoracic and abdominal radiography and ultrasonography are helpful in determining internal organs involvement. On the basis of tests mentioned above, WHO Clinical Staging can be established and specific antineoplastic treatment introduced. Since the majority of canine lymphomas are intermediate or high stage, and disease is usually multicentric, systemic chemotherapy is the treatment of choice in most cases. Occasionally, if lymphoma is limited to one site, the animal can be treated with a local modality such as surgery or radiation therapy. Generally, single agent chemotherapy, except for doxorubicin, results in lower response rates and is not as effective as combination chemotherapy. The response to chemotherapy depends on several factors, including the location, clinical stage and substage of the disease (presence of clinical signs), the histopathological grade, the immunophenotype and proliferation rate of tumor cells, and exposure to previous therapy with corticosteroids. Conventional chemotherapy results in complete response of 60% to 90% canine lymphomas, with median survival of 6 to 12 months, depending on the treatment protocol used.

Keywords: lymphoma, dog, diagnosis, treatment

podkolanowe i przedłopatkowe. W przypadku postaci pokarmowej chłoniaka do rozpoznania choroby może być wymagane pobranie wycinka zajętego jelita. Niekiedy rozpoznanie można postawić na podstawie oceny wycinków błony śluzowej pobranych w czasie badania endoskopowego, jednakże w diagnozie różnicowej należy uwzględnić ciężkie przypadki limfocytarno-plazmocytarnego zapalenia przewodu pokarmowego (4). Do rozpoznania chłoniaka skórno najczęściej wymagane jest badanie histopatologiczne wycinka skóry (trepanobiopsja) bądź zmiany skórnej, przy czym należy unikać pobierania zmian wykazujących cechy owrzodzenia i wtórnego zakażenia. Badanie immunohistochemiczne skrawków parafinowych daje możliwość określenia immunofenotypu guza (chłoniaki z komórek B, chłoniaki z komórek T), nasilenia proliferacji



Ryc. 1. Powiększenie powierzchniowych węzłów chłonnych u psa z chłoniakiem – znacznie powiększony węzeł chłonny przedłopatkowy, widoczny także zarys powiększonego węzła chłonnego żuchwowego



Ryc. 2. Powiększenie węzłów chłonnych pachwinowych powierzchniowych jest dość często stwierdzane u psów z chłoniakiem wielogniskowym

komórek nowotworowych (barwienie antygenu Ki67; ryc. 7), ocenę wielkości, liczby i rozmieszczenia organizatorów jąderkowych, nasilenia apoptozy, cech histologicznych pomocnych w określeniu rokowania i zaplanowania strategii terapeutycznej. Badanie za pomocą cytometrii przepływowej materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej także daje takie możliwości. Analiza cytometryczna materiału pobranego drogą biopsji aspiracyjnej okazała się szczególnie przydatna w różnicowaniu pomiędzy chłoniakami śródpiersia a grasiczakami u psów (6).

Ocena stopnia zaawansowania

W przypadku postawienia wstępnej diagnozy lub potwierdzeniu chłoniaka u psa należy w pierwszej kolejności wykonać pełne badanie morfologiczne i biochemiczne krwi, z określeniem liczby poszczególnych komórek krwi. W przypadku stwierdzenia

niedokrwistości, limfocytozy, atypii limfocytów we krwi obwodowej oraz innego rodzaju cytopenii należy wykonać dodatkowo badanie cytopatologiczne szpiku kostnego. Badanie szpiku kostnego jest też nieodzowne w sytuacji, gdy chce się określić stadium zaawansowania choroby (zajęcie szpiku kostnego przez rozrost nowotworowy – postać białaczkowa chłoniaka), stwierdzono bowiem, że w wielu przypadkach, w których nie obserwuje się komórek nowotworowych we krwi, dochodzi do zajęcia szpiku kostnego (4). Dodatkowo, w przypadku stwierdzenia zaburzeń krzepliwości krwi (spontaniczne krwotoki, wybroczyny, krwiaki), należy określić liczbę retikulocytów, płytek krwi oraz ocenić układ krzepnięcia krwi. Badanie biochemiczne surowicy pozwala na ocenę stanu ogólnego pacjenta, a także wykrycie pewnych niekorzystnych rokowniczo nieprawidłowości, jak np. podwyższenie stężenia wapnia (hiperkalcemia często

jest powiązana z niekorzystnym rokowniczo chłoniakiem z komórek T) lub hipalbuminemia (7). W przypadku stwierdzenia podwyższenia stężenia białka całkowitego (hiperproteinemia) zalecone jest wykonanie badania elektroforetycznego w celu zidentyfikowania gammopatii poli- lub monoklonalnej.

Badania rentgenowskie i ultrasonograficzne cechują się wysoką przydatnością w ocenie stopnia zaawansowania choroby, umożliwiają one ustalenie czy doszło do zajęcia narządów wewnętrznych, a także bywają pomocne w przypadku próby pozyskania materiału do badania cytopatologicznego z narządów wewnętrznych. Nieprawidłowości wykrywane radiologicznie u psów z chłoniakiem stwierdzone bywają w 71–76% przypadków, a do najczęściej obserwowanych zmian należą cechy powiększenia węzłów chłonnych klatki piersiowej (węzły chłonne śródpiersowe, mostkowe, rozwidlenia tchawicy), nacieczenia tkanki płucnej, obecność płynu w jamie klatki piersiowej, powiększenie śródpiersia, hepatosplenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych jamy brzusznej (węzły chłonne podłędźwiowe, krezkowe) i wodobrzusze (8, 9). Badanie ultrasonograficzne wskazuje najczęściej na uogólnione powiększenie narządów wewnętrznych i/lub węzłów chłonnych jamy brzusznej, niekiedy w obrębie śledziony stwierdza się hipoechogeniczne ogniska o średnicy od 3 mm do kilku centymetrów.

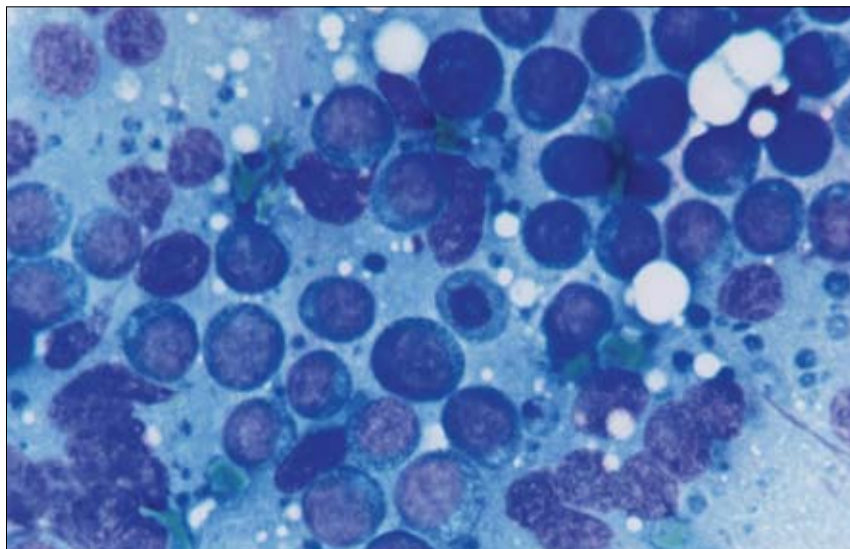
Wśród innych wdrażanych lub ocenianych metod rozpoznawania chłoniaków lub/i oceny reakcji na leczenie należy między innymi ocena stężenia białka C-reaktywnego we krwi, a także badanie za pomocą PCR (10). Ostatnio też prowadzone są badania nad zastosowaniem spektrometrii masowej, metody, która umożliwiłaby wykrycie we krwi swoistych markerów typowych dla chłoniaka. W ostatnim roku zidentyfikowano zestaw 3 markerów białkowych, których ocena cechowała się 97% czułością i 91% swoistością w rozpoznawaniu chłoniaków o immunofenotypie B u psów (11). Planowana jest kontynuacja tych badań, której celem będzie ocena czy takie biomarkery byłyby pomocne i użyteczne w badaniach przesiewowych osobników podatnych na rozwój chłoniaka lub też czy za ich pomocą można by było kontrolować przebieg leczenia (11).

Po potwierdzeniu rozpoznania i wykonaniu wszelkich możliwych badań dodatkowych można określić stadium zaawansowania klinicznego choroby. W praktyce weterynaryjnej szeroko rozpowszechniony i stosowany jest system oceny stadium zaawansowania dla psów z chłoniakiem według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO; tab. 1). Według danych z literatury większość (powyżej 80%) psów

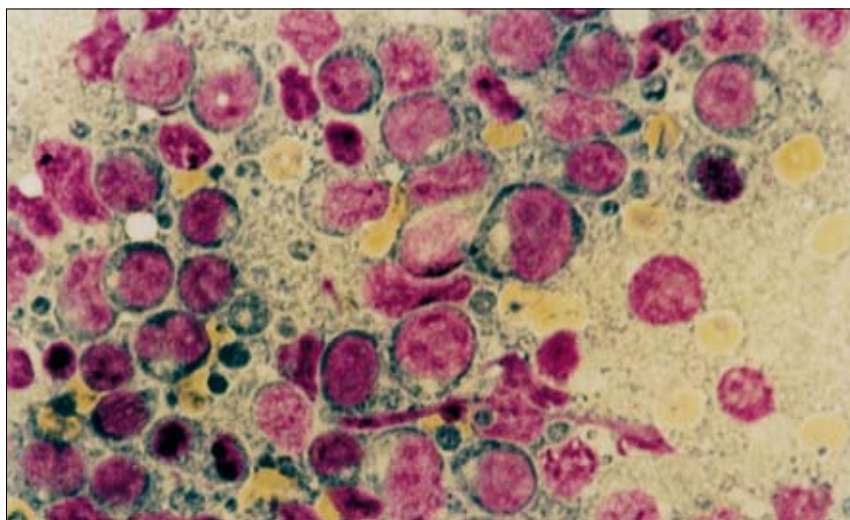
z chłoniakiem, trafiających do lekarza, znajduje się w III–IV stadium zaawansowania choroby (4, 8, 9). W świetle badań opublikowanych w zeszłym roku przez badaczy amerykańskich niezbędna jest bardziej precyzyjna standaryzacja metod stosowanych do określenia klinicznego stadium zaawansowania chłoniaka u psów (12). Autorzy ci stwierdzili, że w rzeczywistości stadium choroby niekoniecznie „zależy” od rzeczywistego zasięgu procesu nowotworowego, ale liczby użytych do oceny metod diagnostycznych. Zastosowanie nowych i bardziej precyzyjnych metod diagnostycznych, w wielu przypadkach pozwala na wykrycie zmian w narządach, które wcześniej uznano by za niezmienione. Badanie przeprowadzono na grupie 59 psów z potwierdzonym chłoniakiem wieloogniskowym, których wcześniej nie poddawano leczeniu chemioterapeutycznemu, ani nie otrzymywały glikokortykosteroidów.

Zwierzęta podzielono na 5 grup, w zależności od liczby zastosowanych metod diagnostycznych do oceny stopnia klinicznego zaawansowania chłoniaka. Przykładowo, kiedy w ocenie stadium zaawansowania stosowano jedynie badanie kliniczne i badanie morfologiczne krwi (grupa A), do stadiów I–III zaliczono 69% psów, a do stadiów IV–V jedynie 31% osobników. Z kolei, gdy oprócz badania klinicznego i badania hematologicznego dołączono także badanie rentgenowskie (grupa B), ilość zwierząt w stadiach I–III zmniejszyła się do 51%, a psów w stadiach IV–V zwiększyła do 49%. Jeżeli w ocenie stadium zaawansowania zastosowano: badanie kliniczne, badanie morfologiczne krwi, radiologiczne klatki piersiowej, ultrasonograficzne jamy brzusznej i cytologiczne badania szpiku kostnego (grupa E), to prawie wszystkie zwierzęta (90%) zakwalifikowano do stadium IV–V, a jedynie 10% zaliczono do stadiów I–III (12). Wnioski wynikające z tej pracy mogą mieć jeszcze jedną ważną implikację, mianowicie wykrycie choroby we wcześniejszych, niekiedy bezobjawowych fazach choroby, może przyczynić się do poprawienia (w pewnym sensie sztucznego) wyników leczenia w porównaniu do badań prowadzonych w przeszłości, kiedy to chorobę wykrywano w późniejszym, objawowym okresie (12).

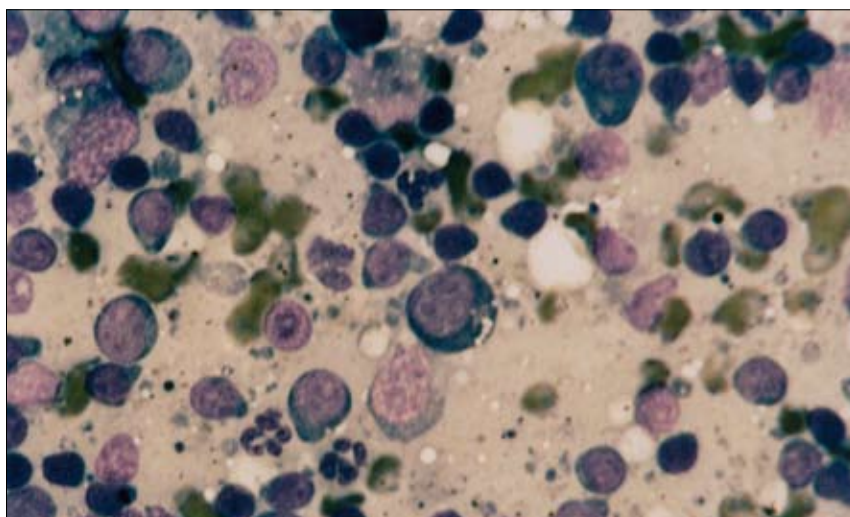
W ocenie ogólnego stanu pacjenta należy uwzględnić także obecność zespołów paranowotworowych, które mogą towarzyszyć chłoniakowi. Zespół paranowotworowy to wszystkie objawy kliniczne, które towarzyszą chorobie nowotworowej, ale nie są związane z bezpośrednim oddziaływaniem guza pierwotnego i jego ognisk wtórnych (4). W przypadku chłoniaka u psów najczęściej obserwuje się podwyższenie stężenia wapnia we krwi



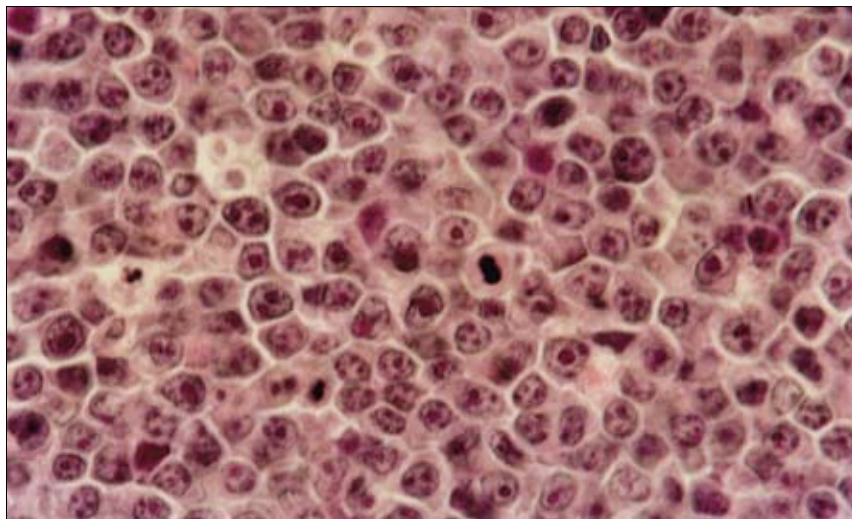
Ryc. 3. Chłoniak wieloostaciowy centroblastyczny – praktycznie wszystkie komórki widoczne w tym polu widzenia to średnie i duże komórki blastyczne, wiele z nich ma dobrze zachowane i widoczne szczegóły budowy, w centrum pola figura podziału mitotycznego. Barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 1000 ×



Ryc. 4. Chłoniak wieloostaciowy centroblastyczny – komórki nowotworu są bardziej pleomorficzne niż na ryc. 3, bardzo wyraźnie widoczne liczne jąderka o układzie charakterystycznym dla centroblastów i przejaśnienie przyjądrowe cytoplazmy (dwie duże komórki w centrum pola widzenia). Barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 1000 ×



Ryc. 5. Rozrost odczynowy węzłów chłonnych jest najważniejszym stanem uwzględnianym w diagnostyce różnicowej chłoniaka. Populacja komórek jest pleomorficzna, dominują małe dojrzałe limfocyty, widoczne także granulocyty obojętnochłonne. Barwienie barwnikiem Giemsy, powiększenie 1000 ×



Ryc. 6. Obraz histopatologiczny chłoniaka o wysokiej złośliwości histologicznej. Widoczne duże blastyczne komórki z dużymi jądrami komórkowymi, wyraźnymi licznymi lub pojedynczymi jąderkami, a także figury podziałów mitotycznych. Barwienie hematoksyliną-eoazyń, powiększenie 1000 ×

(hiperkalcemia), niedokrwistość (normocytarna normochromatyczna nieregeneratywna, rzadziej niedokrwistość hemolityczna), trombocytopenię, gammopatię monoklonalną, neuropatie oraz wyniszczenie tła nowotworowego.

Leczenie

Pomimo że od wielu lat prowadzone są liczne badania nad leczeniem chłoniaków u psów, to rzadko jednak stosowane schematy leczenia pozwalają wydłużyć całkowity okres przeżycia zwierząt powyżej roku (7, 13, 14). W wyselekcjonowanych grupach pacjentów zastosowanie schematów opartych na stosowaniu doksorubicyny pozwala wydłużyć okres przeżycia zwierząt do 2 lat i więcej (15). W związku z tym, że w zdecydowanej większości chłoniaki mają charakter uogólnionej choroby wielogniskowej, to chemioterapia jest metodą z wyboru, gdy planuje się

leczenie chorych psów. W nielicznych tylko przypadkach, gdy zmiany są ograniczone do jednego ogniska lub narządu (np. śledziona), w grę wchodzi także zabieg operacyjny lub naświetlanie (4). W tym artykule omówione zostaną ogólne zasady stosowane przy podejmowaniu decyzji o leczeniu psów z chłoniakiem, a także dokonany zostanie przegląd piśmiennictwa w tym zakresie z ostatnich lat.

Decyzja o podjęciu leczenia lub o skierowaniu pacjenta do ośrodka zajmującego się chemioterapią powinno się opierać na wielu przesłankach. Ponadto, w związku z tym, że chłoniaki u psów w większości przypadków cechują się wysoką złośliwością, decyzja o podjęciu leczenia nie powinna być odwlekana. W pierwszej kolejności niezbędną jest ustalenie ostatecznego rozpoznania, łącznie z określeniem stopnia złośliwości nowotworu (typ histologiczny, aktywność proliferacyjna komórki nowotworu), jego fenotypu, a także

stadium zaawansowania klinicznego według klasyfikacji WHO (tab. 1). Istotne jest też określenie ogólnego stanu pacjenta, współtowarzyszących chorób lub stanów mogących wpływać na przebieg i efekty leczenia, a także uwzględnić należy możliwości finansowe właściciela oraz zaakceptowanie przez niego wszystkich niedogodności związanych z wszystkim (objawy uboczne chemioterapii, możliwość powikłań, zaangażowanie czasowe, świadomość, że wyleczenie zwierzęcia jest praktycznie niemożliwe, a celem postępowania jest wydłużenie życia; 4). W praktyce, w wielu przypadkach decyzję o leczeniu lub nieleczeniu podejmuje się na podstawie zaobserwowanych objawów klinicznych i wynikach biopsji cienkoigłowej, po uprzednim poinformowaniu opiekuna pacjenta o rokowaniu, przebiegu i kosztach leczenia.

Ogólnie rzecz biorąc, bardziej skomplikowane schematy leczenia (chemioterapia wielolekowa) są skuteczniejsze niż schematy z zastosowaniem jednego leku. Wyjątkiem od tej reguły mogą być schematy z zastosowaniem doksorubicyny (4, 15). Bardziej złożone schematy leczenia umożliwiają uzyskanie remisji u większego odsetka pacjentów. Okres trwania remisji i okres wolny od choroby są dłuższe, a ponadto całkowity okres przeżycia zwierzęcia jest też dłuższy. Zasadą jest, że przed każdym podaniem leku należy wykonać badanie morfologiczne krwi w celu kontrolowania stanu szpiku kostnego. Liczba granulocytów obojętnochłonnych i płytek krwi powinna utrzymywać się w zakresie, odpowiednio, powyżej > 2000/ μ l i 50 000/ μ l. Jeżeli liczba neutrofilii spada poniżej tej wartości, leku nie należy podawać, a jedynie odczekać 5–7 dni i ponownie wykonać badanie morfologiczne krwi (4).

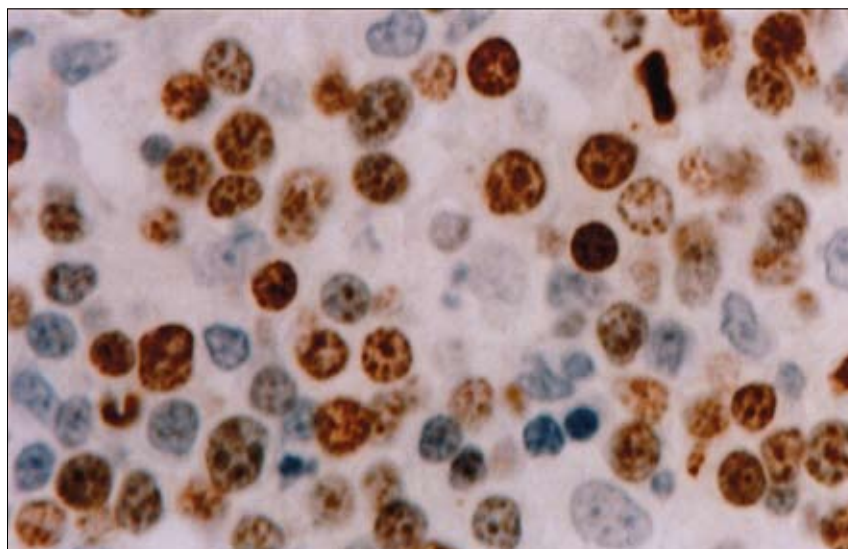
Chemioterapia chłoniaków obejmuje kilka faz leczenia: 1) fazę indukcji, 2) leczenie podtrzymujące, 3) fazę reindukcji po nawrocie choroby i 4) terapię ratunkową stosowaną w sytuacji, gdy ze względu na rozwój oporności wcześniej stosowane leki przeciwnowotworowe nie wywierają już efektu leczniczego. Kwestią sporną pozostaje długość i zasadność leczenia podtrzymującego. Niektóre badania poddają w wątpliwość stosowanie leczenia podtrzymującego i zalecają zaprzestanie chemioterapii po 6 miesiącach od jej rozpoczęcia (cyt. 4). W ostatnio przeprowadzonym badaniu retrospektywnym, obejmującym 96 psów z chłoniakiem, oceniano skuteczność 2-letniego schematu opartego na doksorubicynie (po początkowej 9-tygodniowej fazie indukcyjnej, wdrożono cykle podtrzymujące, aż do 121 tygodnia od rozpoczęcia leczenia). Całkowitą remisję uzyskano u 79% psów, a mediana

Tabela 1. Systemy klasyfikacji klinicznej chłoniaków u psów

1. Klasyfikacja anatomiczna
A. Wielogniskowa
B. Pokarmowa
C. Grasicza
D. Skórna
E. Białaczkowa (jedynie w przypadku zajęcia krwi i szpiku kostnego)
F. Inne (łącznie z pojedynczym ogniskiem w nerkach)
2. Stadium zaawansowania klinicznego chłoniaków u psów (według klasyfikacji WHO)
I. Zmiany ograniczone do jednego węzła chłonnego lub tkanki limfatycznej w obrębie jednego narządu (z wykluczeniem szpiku kostnego)
II. Zajęcie kilku węzłów chłonnych w jednej okolicy (\pm migdałki)
III. Uogólnione zajęcie węzłów chłonnych
IV. Zajęcie wątroby lub/i śledziona (\pm stadium III)
V. Obecność komórek nowotworowych we krwi i zajęcie szpiku kostnego lub/i innych układów (\pm stadia I-IV)
W każdym stadium możliwe podstadium:
(a) brak objawów ogólnych
(b) objawy ogólne obecne

czasu trwania pierwszej remisji wyniosła 270 dni, z kolei mediana całkowitego okresu przeżycia dla psów, które uzyskały całkowitą remisję wyniosła 322 dni (7). Z kolei 12-tygodniowy schemat bez fazy podtrzymującej z zastosowaniem asparaginazy, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny i prednizolonu, pozwolił na uzyskanie całkowitej remisji w 76% przypadkach, czas trwania pierwszej remisji wyniósł nieco ponad 8 miesięcy, a dwuletnią remisję uzyskano u 16% leczonych zwierząt (16).

Jeden z prostszych jednolekowych schematów obejmuje podawanie doksorubicyny w dawce 30 mg/m² powierzchni ciała (p.c.), dożylnie, pięciokrotnie, w odstępach 3-tygodniowych. Remisję przy takim postępowaniu trwającą od 4,5 do 5,5 miesiąca uzyskuje się w 50–80% przypadków, a mediana okresu przeżycia leczonych psów wynosi 6–8 miesięcy (4). Powszechnie stosowane schematy wielolekowe, oparte na winkrystynie (0,7 mg/m² p.c., dożylnie), cyklofosfamidzie (250 mg/m² p.c., dożylnie) i prednizonie (0,5–2 mg/kg m.c., doustnie), pozwalają uzyskać całkowitą remisję u 60–70% leczonych psów, z medianą okresu przeżycia, wynoszącą od 6 do 7 miesięcy (4). Bardziej skomplikowane schematy zawierające winkrystynę, doksorubicynę, cyklofosfamid, prednizon, a niekiedy także L-asparaginazę (400 IU/kg m.c., domięśniowo) dają możliwość uzyskania remisji nawet u 90% pacjentów, z medianą okresu przeżycia wynoszącą 12 miesięcy; około 25% psów przeżywa dłużej niż 2 lata, a niektóre z nich uznaje się za wyleczone (4, 15). Schemat powszechnie stosowany w Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Wisconsin-Madison (schemat UW-Madison), cechujący się wysoką skutecznością przedstawiony jest w **tab. 3**. Do wydłużania okresu remisji uzyskanej w drodze klasycznej indukcyjnej chemioterapii 8-tygodniowej opartej na doksorubicynie (**tab. 4**) stosowano między innymi kombinacje lomustyny (podana w 10 i 17 tygodniu leczenia) z mechloretaaminą, winkrystyną, prokarbazyną i prednizonem (podane w 13 i 14 tygodniu), jednakże takie postępowanie nie przyniosło znaczącej poprawy w porównaniu do wyników leczenia tradycyjnego (17). Schemat chemioterapii stosowany w Szpitalu dla Zwierząt Uniwersytetu w Davis obejmuje 9-tygodniową fazę indukcji opartą na doksorubicynie, a następnie leczenie podtrzymujące z zamianą doksorubicyny na aktynomycynę-D (0,5 mg/m² p.c., dożylnie). W badaniu przeprowadzonym na 39 psach z chłoniakiem odpowiedź na leczenie z zastosowaniem tego schematu stwierdzono we wszystkich przypadkach



Ryc. 7. Obraz histopatologiczny chłoniaka o wysokiej złośliwości histologicznej. Widoczne liczne komórki, z łagodną do wyraźnej ekspresją białka Ki67 (brązowe), na górze po prawej widoczna intensywnie wybarwiona figura podziału mitotycznego. Barwienie immunohistochemiczne z zastosowaniem przeciwciała MIB-1, powiększenie 1000 ×

(całkowita remisja w 95% przypadków), mediana okresu wolnego od choroby wyniosła 331 dni, a całkowity okres przeżycia pacjentów 461 dni (18).

W zdecydowanej większości przypadków u pacjentów z chłoniakiem, leczonych we właściwy sposób, lekami podawanymi z odpowiednią częstotliwością i we właściwie dobranych dawkach, dochodzi do nawrotu choroby (4). W tej sytuacji należy wdrożyć ponowne leczenie indukcyjne, najlepiej w oparciu o schemat, który był skuteczny na początku (z wyjątkiem tych przypadków, w których stosowano maksymalne dawki doksorubicyny; 4). Takie postępowanie daje szansę na uzyskanie ponownej remisji w około 50% przypadków, a schemat UW-Madison umożliwia uzyskanie drugiej remisji prawie we wszystkich leczonych przypadkach (cyt. 4).

Jeżeli ze względu na rozwój oporności wielolekowej pierwotnie zastosowany

schemat nie przynosi efektu, wdraża się tzw. schematy ratunkowe, w przypadku których reakcja na leczenie pojawia się w 30–50% przypadków i trwa około 1–2 miesiące. W terapii ratunkowej najczęściej stosowanymi lekami są: aktynomycyna D, mitoksantron, doksorubicyna (jeżeli nie była wcześniej stosowana), lomustyna (CCNU), kombinacja lomustyny z imidazolokarboksamidem (DTIC), kombinacja doksorubicyny z dekarbazyną, temozolomidu z doksorubicyną, a także terapia wielolekowa z zastosowaniem mechloretaminy, winkrystyny, prokarbazyny i prednizonu (4, 19, 20, 21, 22).

W sytuacji gdy z różnych względów opiekun zwierzęcia nie akceptuje klasycznej chemioterapii, pozostaje postępowanie paliatywne z zastosowaniem prednizonu, doustnie, w dawce 2 mg/kg m.c. Takie leczenie u około 50% psów z chłoniakiem wielogniskowym o wysokim

Tabela 2. Rozpoznanie różnicowe w przebiegu różnych anatomicznych postaci chłoniaka u psów

Postać anatomiczna	Problemy uwzględniane w diagnozie różnicowej
Wielogniskowa	zakażenia uogólnione (bakteryjne, wirusowe, riketsjozy, pasożyty, grzybice) choroby tła immunologicznego (dermatopatie, zapalenie naczyń, zapalenia wielomięśniowe, toczeń układowy) przerzuty nowotworów do węzłów chłonnych inne nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki, szpiczak, guzy histiocytarne)
Śródpiersiowa	inne nowotwory wewnątrzpiersiowe (guzy podstawy serca, guzy ektopowej trądzicy, rakowacenie opłucnej) choroby tła zapalnego (ziarniniaki, ropnie, ropniak jamy opłucnej) różnorodne zmiany (niewydolność serca, chylothorax, krwiak opłucnej)
Pokarmowa	inne guzy przewodu pokarmowego, ciała obce, limfangiektazje, zapalenie limfocytarno-plazmocytarne, grzybice systemowe, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy
Skórna	zapalenia skóry (ciężkie zapalenia ropne), choroby tła immunologicznego, inne nowotwory skóry
Pozawęzłowa	różnorodne zależne od objawów klinicznych

stopniu złośliwości będzie wyzwało odpowiedź kliniczną przez 1–3 miesiące (4). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że wcześniejsze podawanie glikokortykosteroidów może zmniejszać skuteczność zastosowanego w późniejszym okresie leczenia z zastosowaniem bardziej skutecznych leków przeciwnowotworowych (możliwość rozwoju oporności wielolekowej; 23). Do innych leków doustnych, które z pewną skutecznością (reakcja na leczenie u 28% pacjentów, mediana trwania remisji 86 dni) mogą być stosowane do leczenia psów z chłoniakiem jest lomustyna, podawana w dawce 90–100 mg/m² p.c., co 21 dni (24). Zastosowanie kombinacji lomustyny (55–85 mg/m² p.c., doustnie, co 21 dni), z prednizonem (1,5–3 mg/kg m.c., doustnie, dziennie) nie poprawia wyników leczenia chorych zwierząt, a dodatkowo może wywierać silne efekty uboczne (hepatotoksyczność) i dlatego też nie jest polecane jako terapia pierwszego rzutu u psów z chłoniakiem wieloogniskowym (25).

W trakcie chemioterapii dość często dochodzi do pojawienia się efektów ubocznych leczenia, które zazwyczaj mają charakter niezbyt nasilony i jedynie 5% pacjentów wymaga w takich przypadkach hospitalizacji (18, 26, 27). Osobniki niektórych ras psów są szczególnie podatne na rozwój tego typu powikłań, zwłaszcza chodzi tu o owczarki szetlandzkie oraz mieszane tych ras psów. Do najpowszechniej obserwowanych efektów ubocznych chemioterapii należą: posocznica wynikająca z neutropenii, zaburzenie ze strony przewodu pokarmowego (wymioty, biegunka krwotoczna), wstrząs anafilaktyczny i martwica tkanek, w konsekwencji wyrostania się poza naczynie niektórych leków (18, 26, 22, 28). W zeszłorocznych badaniach wykazano, że profilaktyczne podawanie sulfadiazyny z trimetoprimem w dawce 20–30 mg/kg m.c., dwa razy dziennie, doustnie, przez pierwsze 14 dni leczenia przeciwnowotworowego (schematy oparte na dokсорubicynie) redukuje śmiertelność pacjentów,

wynikającą z działań ubocznych chemioterapii (neutropenia, uszkodzenie przewodu pokarmowego, zakażenie), a także zmniejsza potrzebę hospitalizowania leczonych psów (28).

W leczeniu chłoniaka, oprócz chemioterapii, u psów stosuje się metody dodatkowe, między innymi naświetlanie lub leczenie chirurgiczne (4, 17). To ostatnie należy brać pod uwagę w sytuacji, gdy zmiany nie są wieloogniskowe (np. zajęcie jednego węzła chłonnego, postać guza skóry itp.). Brak jednoznacznych opinii na temat korzyści wynikających z wykonania splenektomii u pacjentów z chłoniakiem. Zabieg ten można rozważać, gdy powiększenie śledziony może być przyczyną utrzymującej się niedokrwistości hemolitycznej i trombocytonii lub gdy doszło do sytuacji, w której po chemioterapii doszło do remisji choroby w innych miejscach, a proces nowotworowy utrzymuje się nadal w śledzionie (4). Splenektomię należy też wziąć pod uwagę, gdy powiększenie narządu grozi jego pęknięciem i tragicznym w skutkach krwotokiem wewnętrznym (obserwacje własne autora). Radioterapia w leczeniu chłoniaków u psów może być uzasadniona, gdy zmiany są ogniskowe (naciek nowotworowy ograniczony do jamy nosowej lub ośrodkowego układu nerwowego), bądź też ma to być postępowanie paliatywne w przypadku znacznego stopnia powiększenia węzłów chłonnych, wywołującego znaczny ucisk na narządy (zespół żyły głównej doczaszkowej wywołany guzem w śródpiersiu) lub w przypadku silnej bolesności (naciek chłoniaka w obrębie kości; 4). W jednym z badań oceniano korzyści wynikające z zastosowania radioterapii w leczeniu podtrzymującym chłoniaka u psów. Po uzyskaniu całkowitej remisji z zastosowaniem klasycznej 8-tygodniowej chemioterapii indukcyjnej dokonano naświetlania doczaszkowej połowy ciała w 10 tygodniu leczenia i następnie przeprowadzono naświetlanie doogonowej połowy ciała w 14 tygodniu. Nie wykazano jednak, aby takie postępowanie przynosiło istotne korzyści w wydłużaniu okresu trwania remisji u leczonych psów w stosunku do klasycznej chemioterapii podtrzymującej (17).

Tabela 3. Schemat chemioterapii (L-VCA-short) stosowany w leczeniu chłoniaków u psów na Wydziale Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Wisconsin-Madison (4)

Tydzień 1	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v. Asparaginaza 400 IU/kg m.c., i.m. Prednizon 2 mg/kg m.c., p.o., raz dziennie
Tydzień 2	Cyklofosfamid 250 mg/m ² p.c., i.v. Prednizon 1,5 mg/kg m.c., p.o., raz dziennie
Tydzień 3	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v. Prednizon 1 mg/kg m.c., p.o., raz dziennie
Tydzień 4	Dokсорubicyna 30 mg/m ² p.c., i.v. Prednizon 0,5 mg/kg m.c., p.o., raz dziennie
Tydzień 6	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 7	Cyklofosfamid 250 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 8	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 9	Dokсорubicyna 30 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 11	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 13	Cyklofosfamid 250 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 15	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 17	Dokсорubicyna 30 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 19	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 21	Cyklofosfamid 250 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 23	Winkrystyna 0,7 mg/m ² p.c., i.v.
Tydzień 25	Dokсорubicyna 30 mg/m ² p.c., i.v.

1. Jeżeli doszło do całkowitej remisji, leczenie przerywamy w 25 tygodniu.
2. Przed każdym cyklem chemioterapii należy wykonać badanie morfologiczne krwi. Jeżeli liczba granulocytów obojętnochłonnych spada poniżej 2000/μl, należy odczekać 5–7 dni i powtórzyć badanie.
3. Jeżeli dojdzie do rozwoju krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, należy odstawić cyklofosfamid i w jego miejsce zastosować leukan w dawce 1,4 mg/kg m.c. doustnie.
4. Całkowitej remisji należy oczekiwać u 93% leczonych psów, a mediana okresu przeżycia wynosi 13 miesięcy.
5. W przypadku ostrej białaczki limfoblastycznej przy każdym podaniu winkrystyny należy zastosować L-asparaginazę w dawce 400 IU/kg m.c., domięśniowo, aż do uzyskania pełnej remisji.

Rokowanie

W zależności od rodzaju chłoniaka pozostawione bez leczenia psy żyją od 4 tygodni do kilku miesięcy (w przypadku chłoniaków o niskiej złośliwości nawet dłużej), a w wielu przypadkach tuż po rozpoznaniu nowotworu podejmowana jest decyzja o eutanazji zwierzęcia. Pod pojęciem pełnej remisji rozumie się całkowite ustąpienie objawów klinicznych

choroby, łącznie z cofnięciem się objawów powiększenia węzłów chłonnych. Za remisję częściową uznaje się sytuację, w której doszło do zmniejszenia się całkowitej objętości nowotworu, o co najmniej 50%, przy czym jednocześnie nie dochodzi do pojawienia się nowych ognisk (29, 30, 31). U psów, u których doszło do całkowitej remisji choroby, objawy kliniczne chłoniaka ustępują, a jakość życia pacjentów wraca do normy (4). Większość leczonych psów dobrze toleruje kolejne cykle chemioterapii, a poważne objawy uboczne leczenia występują u niewielu osobników. W obecnych czasach szansę na uzyskanie pełnej remisji ma 76–90% psów z chłoniakiem, które poddano chemioterapii, a mediana okresu przeżycia wynosi w tych przypadkach od 200 do 300 dni (maksymalnie do 4 lat; 30, 31). W dwóch badaniach klinicznych, z zastosowaniem złożonych schematów leczenia chłoniaka u psów przeprowadzonych w zeszłym roku, całkowitą remisję obserwowano odpowiednio u 80 i 97% pacjentów, mediana całkowitego okresu przeżycia tych zwierząt (pacjenci, którzy osiągnęli całkowitą remisję) wyniosła odpowiednio 416 i 461 dni. Wydaje się to wynikiem zadowalającym (12, 18). Maksymalnie długie okresy przeżycia (kilkuletnie) leczonych psów utożsamiane z całkowitym wyleczeniem, zdarzają się w nielicznych przypadkach (poniżej 10%; 4).

W toku licznych badań nad ustaleniem czynników, które byłyby pomocne w określaniu rokowania u psów z chłoniakiem brano pod uwagę liczne parametry, które umożliwiałyby określenie stopnia złośliwości nowotworu, reakcję na leczenie, a także czas trwania remisji i całkowity okres przeżycia po chemioterapii. Do czynników, które cechują się pewną lub możliwą istotnością dla rokowania należą: wiek i płeć pacjenta, stadium zaawansowania klinicznego choroby (wg klasyfikacji WHO), podstadium zaawansowania klinicznego, histologiczny stopień złośliwości komórek guza, immunofenotyp komórek nowotworowych, tempo proliferacji komórek guza, nasilenie apoptozy, obecność zespołów paranowotworowych (hiperkalcemia, hipoalbuminemia) i wcześniejsze leczenie (stosowanie glikokortykosteroidów).

Wiele istotnych danych odnośnie do prognozowania reakcji na leczenie, a także określania rokowania można uzyskać w trakcie podstawowego badania klinicznego i w oparciu o najprostsze testy dodatkowe. Niektórzy autorzy podają, że młody wiek chorych psów jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym, w innych badaniach osobniki młodsze uzyskiwały lepsze wyniki leczenia, w porównaniu do pacjentów starszych (4, 15, 25).

Wyniki leczenia chemioterapeutycznego chłoniaków były zdecydowanie lepsze (dłuższy okres wolny od choroby i dłuższy czas przeżycia) u kastrowanych samic, w porównaniu do kastrowanych samców. Uważa się, że u suk z chłoniakiem rokowanie jest lepsze (4, 18). W pełni akceptowalnym czynnikiem rokowniczo niekorzystnym u psów z chłoniakiem jest obecność objawów klinicznych choroby (podstadium b wg klasyfikacji WHO); mediana całkowitego okresu przeżycia u psów, u których nie obserwowano objawów ogólnych (podstadium a) wyniosła 443 dni i była istotnie dłuższa niż u psów, u których objawy ogólne były stwierdzone (podstadium b; mediana całkowitego okresu przeżycia 136 dni; 7, 15, 16, 29, 30, 31). Jeżeli chodzi o stadium zaawansowania klinicznego, to sprawa nie jest już tak oczywista, mianowicie w większości opracowań lepsze rokowanie uzyskiwano u psów, które zakwalifikowano do stadiów I–II, w porównaniu do zwierząt z wyższym stadium zaawansowania choroby (stadia III–IV; 4). W ostatnio przeprowadzonym badaniu klinicznym nie stwierdzono jednakże przydatności oceny stadium zaawansowania klinicznego (klasyfikacja WHO, **tab. 1**) w prognozowaniu uzyskania pełnej remisji, czasu jej trwania, a także okresu przeżycia psów z chłoniakiem leczonych za pomocą chemioterapii wielolekowej na bazie doksorubicyny (12). Pomocna w określeniu rokowania u pacjentów z chłoniakiem jest klasyfikacja anatomiczna, związana z lokalizacją procesu chorobowego. Pierwotne chłoniaki skórne i chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego, chłoniaki śródpiersiowe i rozlane chłoniaki układu pokarmowego cechują się gorszym rokowaniem. Reakcja na leczenie w takich przypadkach

jest zazwyczaj słabsza, a okresy przeżycia krótsze niż w przypadkach chłoniaków wieloogniskowych (4, 9). Według większości badań wcześniejsze leczenie glikokortykosteroidami przed chemioterapią ma niekorzystny wpływ na czas trwania remisji i całkowity okres przeżycia (4, 25), jednakże w jednym badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w zeszłym roku nie wykazano wpływu wcześniejszego podawania leków z tej grupy na wyniki leczenia psów z chłoniakiem (7).

Badanie morfologiczne i biochemiczne krwi jest niezwykle istotne tak w ocenie klinicznego zaawansowania chłoniaka, stanu ogólnego pacjenta, jak i kontrolowaniu przebiegu leczenia. Może ono także dostarczyć ważnych rokowniczo wskazówek. Przykładowo, w większości dostępnych badań hiperkalcemia (stężenie wapnia we krwi powyżej 11,9 mg/dl), która jest często powiązana z obecnością chłoniaków z komórek T, jest czynnikiem rokowniczo niekorzystnym, podobnie jak obniżenie stężenia albumin we krwi (hipoalbuminemia; 7). U psów, u których w trakcie chemioterapii doszło do pojawienia się neutropenii, która wymagała wstrzymania terapii lub zmniejszenia dawek leku, czas trwania pierwszej remisji był dłuższy niż u psów, u których nie doszło do zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych (32). Ponadto, ostatnio przeprowadzone badania wykazały, że stwierdzenie niedokrwistości (hematokryt poniżej lub równy 37%) u psów w czasie, kiedy postawiono rozpoznanie chłoniaka jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo i ma bardzo istotne znaczenie w przypadku planowania chemioterapii (33). Szansa na uzyskanie pełnej remisji po leczeniu chemioterapeutycznym u psów, u których stwierdzono niedokrwistość

Tabela 4. Schemat indukcyjnej chemioterapii 8-tygodniowej u psów z chłoniakiem wieloogniskowym (17)

Tydzień	Lek	Dawka i droga podania
1	L-asparaginaza	400 U/kg m.c., podskórnie
	winkrystyna	0,5 mg/m ² p.c., dożylnie
	prednizon	30 mg/m ² p.c., doustnie przez 7 dni
2	cyklofosfamid	200 mg/m ² p.c., dożylnie
	prednizon	20 mg/m ² p.c., doustnie przez 7 dni
3	winkrystyna	0,7 mg/m ² p.c., dożylnie
	prednizon	10 mg/m ² p.c., doustnie przez 7 dni
4	doksorubicyna	1 mg/kg m.c., dożylnie, dla psów o powierzchni ciała poniżej 1 m ²
		30 mg/m ² p.c., dożylnie, dla psów o powierzchni ciała większej lub równej 1 m ²
5	winkrystyna	0,7 mg/m ² p.c., dożylnie
6	cyklofosfamid	200 mg/m ² p.c., dożylnie
7	winkrystyna	0,7 mg/m ² p.c., dożylnie
8	doksorubicyna	1 mg/kg m.c., dożylnie, dla psów o powierzchni poniżej 1 m ²
		30 mg/m ² p.c., dożylnie, dla psów o powierzchni ciała większej lub równej 1 m ²
Cyklofosfamid łącznie z furosemidem (2 mg/kg m.c., dożylnie)		
Doksorubicyna w dawce 1 mg/kg m.c., dożylnie, dla psów o powierzchni ciała poniżej 1 m ²		
Doksorubicyna w dawce 30 mg/m ² p.c., dożylnie, dla psów o powierzchni ciała większej lub równej 1 m ²		

jest czterokrotnie mniejsza niż u osobników bez tej nieprawidłowości. Ponadto, mediana okresu przeżycia psów z tej pierwszej grupy wyniosła w tym badaniu 139 dni i była istotnie krótsza niż mediana okresu przeżycia (315 dni) w grupie psów, u których nie stwierdzono niedokrwiistości w czasie rozpoznania choroby (33).

Dodatkowych informacji istotnych rokowniczo dostarcza badanie histopatologiczne węzła chłonnego usuniętego chirurgicznie. Ocena histologicznego stopnia złośliwości umożliwia zakwalifikowanie danego rozrostu do chłoniaka o niskiej, pośredniej lub wysokiej złośliwości, co w istotny sposób wpływa na rokowanie (29, 30, 31). Zasadą ogólną jest, że niska złośliwość histologiczna wiąże się z dłuższym okresem przeżycia, jakkolwiek odpowiedź na chemioterapię jest niska. Z kolei w przypadku chłoniaków bardziej agresywnych (chłoniaki o pośredniej lub wysokiej złośliwości) szansa na uzyskanie pełnej remisji po leczeniu jest większa, jednakże nawroty choroby zdarzają się szybciej i całkowity okres przeżycia jest krótszy (4, 29). Zastosowanie barwień immunohistochemicznych pozwala na określenie immunofenotypu chłoniaka (chłoniaki z komórek B i chłoniaki z komórek T), co jest bardzo istotne z punktu widzenia rokowania. Immunofenotyp B jest powtarzalnym i ogólnie akceptowalnym pozytywnym czynnikiem rokowniczym (z nielicznymi wyjątkami, np. chłoniaki typu Burkitta) w porównaniu do rozrostów wywodzących się z komórek T (9, 16, 29, 30, 31). Całkowity okres przeżycia psów z chłoniakiem B komórkowym w jednym z ostatnio przeprowadzonych badań był zdecydowanie dłuższy (mediana 559 dni), w porównaniu do pacjentów z chłoniakiem wywodzącym się z komórek T (mediana całkowitego okresu przeżycia 239 dni; 18). Przydatne w prognozowaniu wyników leczenia jest badanie liczby, powierzchni i układu organizatorów jąderkowych (AgNORs), a także ocena tempa proliferacji i apoptozy komórek nowotworu (31). Informacji korzystnych z punktu widzenia rokowania może dostarczyć badanie cytopatologiczne zmienionych chorobowo węzłów chłonnych, oprócz informacji odnośnie do stopnia złośliwości chłoniaka umożliwia ocenę wskaźników dotyczących proliferacji komórek guza (5). Średnia liczba AgNORs oraz odsetek komórek

wykazujących ekspresję antygenu Ki67 były zdecydowanie wyższe u psów z chłoniakiem, niż u pacjentów zdrowych i u tych, u których stwierdzono proces chorobowy inny niż nowotwór (rozrost odczynowy, zapalenie węzłów chłonnych), a czułość i swoistość tych dwóch metod barwienia oceniono bardzo wysoko (5).

Piśmiennictwo

- Sokolowska J.: Chłoniaki u psów. Część I. Występowanie, objawy i etiologia. *Życie Wet.* 2005, **80**, 162-165.
- Williams L.E., Broussard M.T., Johnson J.L., Neel J.: Comparison of results of clinicians' assessment, cytologic examination of fine needle lymph node aspirates, and flow cytometry for determination of remission status of lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, **226**, 562-566.
- Das D.K.: Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas. A review. *Diagn. Cytopathol.* 1999, **21**, 240-249.
- Vali D.M., MacEwen E.G., Young K.M.: Canine lymphoma and lymphoid leukemias. W: Withrow S.J., MacEwen E.G. (edit.): *Small Animal Clinical Oncology*. 3rd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2002, s. 558-590.
- Bauer N.B., Zervos D., Moritz A.: Arguophilic nucleolar organizing regions and Ki67 equally reflect proliferation in fine needle aspirates of normal, hyperplastic, inflamed, and neoplastic canine lymph nodes (n=101). *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 928-935.
- Lana S., Plaza S., Hampe K., Burnett R., Avery A.C.: Diagnosis of mediastinal masses in dogs by flow cytometry. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 1161-1165.
- Kaiser C.I., Fidel J.L., Roos M., Kaser-Hotz B.: Reevaluation of the University of Wisconsin 2-year protocol for treating canine lymphosarcoma. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007, **43**, 85-92.
- Blackwood L., Sullivan M., Lawson H.: Radiographic abnormalities in canine multicentric lymphoma. A review of 84 cases. *J. Small Anim. Pract.* 1997, **38**, 62-69.
- Starrak G.S., Berry C.R., Page R.L., Johnson J.L., Thrall D.E.: Correlation between thoracic radiographic changes and remission/survival duration in 270 dogs with lymphosarcoma. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 1997, **38**, 411-418.
- Nielsen L., Toft N., Eckersall P.D., Mellor D.J., Morris J.S.: Serum C-reactive Protein concentration as an indicator of remission status in dogs with multicentric lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1231-1236.
- Gaines P.J., Powell T.D., Walmsley S.J., Estredge K.L., Wisniewski N., Stinchcomb D.T., Withrow S.J., Lana S.E.: Identification of serum biomarkers for canine B-cell lymphoma by use of surface-enhanced laser desorption-ionization time-of-flight mass spectrometry. *Am. J. Vet. Res.* 2007, **68**, 405-410.
- Flory A.B., Rassnick K.M., Stokol T., Scrivani P.V., Erb H.N.: Stage migration in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1041-1047.
- Greenberg C.B., Boria P.A., Borgatti-Jeffreys A., Raskin R.E., Lucroy M.D.: Phase II clinical trial of combination chemotherapy with dexamethasone for lymphoma in dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007, **43**, 27-32.
- Legendre A.M.: Treatment of dogs with lymphoma: a work in progress. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1166-1167.
- Hosoya K., Kisseberth W.C., Lord L.K., Alvarez F.J., Lara-Garcia A., Kosarek C.E.: London C.A., Couto C.G.: Comparison of COAP and UW-19 protocols for dogs with multicentric lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1355-1363.
- Simon D., Nolte I., Eberle N., Abbrederis N., Killich M., Hirschberger J.: Treatment of dogs with lymphoma using 12-week, maintenance-free combination chemotherapy protocol. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 948-954.
- Rassnick K.M., McEntee M.C., Erb H.N., Burke B.P., Balkman C.E., Flory A.B., Kiselow M.A., Autio K., Gieger T.L.:

Comparison of 3 protocols for treatment after induction of remission in dogs with lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1364-1373.

- Siedlecki C.T., Kaas P.H., Jakubiak M.J., Dank G., Lyons J., Kent M.S.: Evaluation of an actinomycin-D-containing combination chemotherapy for canine lymphoma. *Can. Vet. J.* 2006, **47**, 52-59.
- Alvarez F.J., Kisseberth W.C., Gallant S.L., Cuoto C.G.: Dexamethasone, melphalan, actinomycin D, cytosine arabinoside (DMAC) protocol for dogs with relapsed lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2006, **20**, 1178-1183.
- Dervisis N.G., Dominguez P.A., Sarbu L., Newman R.G., Cadile C.D., Swanson C.N., Kitchell B.E.: Efficacy of temozolomide or dacarbazine in combination with anthracycline for rescue chemotherapy in dogs with lymphoma. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **231**, 563-569.
- Saba C.R., Thamm D.H., Vail D.M.: Combination chemotherapy with L-asparaginase, lomustine, and prednisone for relapsed or refractory canine lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 127-132.
- Flory A.B., Rassnick K.M., AlSarraf R., Bailey D.B., Balkman C.E., Kiselow M.A., Autio K.: Combination of CCNU and DTIC chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **22**, 164-171.
- Gruol D.L., Bourgeois S.: Expression of mdr-1 P-glycoprotein gene. A mechanism of escape from glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Biochem. Cell. Biol.* 1994, **72**, 561-571.
- Moore A.S., London C.A., Wood C.A., Williams L.E., Cotter S.M., L'Heureux D.A., Frimberger A.E.: Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 1999, **13**, 395-398.
- Sauerbery M.L., Mullins M.N., Bannink E.O., Van Dorp T.E.R., Kaneene J.B., Obradovich J.E.: Lomustine and prednisone as a first-line treatment for dogs with multicentric lymphoma: 17 cases (2004-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **230**, 1866-1869.
- Thamm D.H., Vali D.M.: Aftershock of cancer chemotherapy: managing adverse effects. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 2007, **43**, 1-7.
- Vickery K.R., Thamm D.H.: Successful treatment of acute tumor lysis syndrome in a dog with multicentric lymphoma. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1401-1404.
- Chretien J.D., Rassnick K.M., Shaw N.A., Hahn K.A., Ogilvie G.K., Kristal O., Northrup N.C., Moore A.S.: Prophylactic trimethoprim-sulfadiazine during chemotherapy in dogs with lymphoma and osteosarcoma: A double-blind, placebo-controlled study. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 141-148.
- Teske E., van Heerde P., Rutteman G.R., Kurzman I.D., Moore P.F., MacEwen E.G.: Prognostic factors for treatment of malignant lymphoma in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1994, **205**, 1722-1728.
- Dobson J.M., Blackwood L.B., McInnes E.F., Bostock D.E., Nicholls P., Tom B.D.M.: Prognostic variables in canine multicentric lymphosarcoma. *J. Small Anim. Pract.* 2001, **42**, 377-384.
- Kiupel M., Teske E., Bostock D.: Prognostic factors for treated canine malignant lymphoma. *Vet. Pathol.* 1999, **36**, 392-300.
- Vaughan A., Johnson J.L., Williams L.E.: Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with chemoradiotherapy protocol. *J. Vet. Intern. Med.* 2007, **21**, 1332-1339.
- Abbo A.H., Lucroy M.D.: Assessment of anaemia as an independent indicator of response to chemotherapy and survival in dogs with lymphoma: 96 cases (1993-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007, **231**, 1836-1842.

Dr Rafał Sapierzynski, Katedra Nauk Klinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Nowoursynowska 159C, 43-976 Warszawa, e-mail: sapieh@onet.poczta.pl