

Tumors of the hematopoietic tissue in dogs and cats. Part III. Feline lymphoma. Clinical staging, treatment and prognosis

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

Lymphoma is the most common neoplasm in cats, accounting for most of the hematopoietic tumors, with an annual incidence of 160–200 cases per 100.000 individuals. Feline leukemia virus (FeLV), has been identified as a biologic carcinogen resulting in malignant lymphocyte transformation in cats. With the development of efficacious FeLV vaccines in conjunction with early identification and removal of viremic cats from the population, the incidence of FeLV-induced lymphoma has been dramatically reduced. Lymphoma is often classified grossly according to the organs or tissue affected (multicentric, alimentary, renal, mediastinal or extranodal). More detailed classification needs the assessment of histological, cytological and immunophenotypical features. For most cats suspected of having lymphoma, the diagnostic evaluation should include a morphological and biochemical blood analysis, serological tests for FeLV and FIV infection, bone marrow aspiration, abdominal ultrasonography and thoracic and abdominal radiography. In the cat lymph node fine-needle aspiration biopsy alone is not sufficient and final diagnosis requires histopathology. In general, with combination systemic chemotherapy about 60–90% cases may achieve complete remission, with median survival times of 180–260 days. In some anatomical locations of lymphoma other therapeutic modalities can be beneficial. Nasal lymphoma is successfully managed with radiation therapy. The median survival time in these cases could be 19 to 24 months.

Keywords: lymphoma, cat, clinical staging, treatment, prognosis

Potwierdzenie rozpoznania

Podejrzenie chłoniaka u kotów stawia się na podstawie stwierdzenia mniej lub bardziej charakterystycznych objawów klinicznych (szczegółowo opisanych w poprzednim artykule), w połączeniu z badaniem klinicznym, badaniami obrazowymi, a potwierdza badaniem cytopatologicznym lub histopatologicznym materiału tkankowego pobranego z chorobowo zmienionych narządów. W przypadku chłoniaków u kotów uogólnione lub regionalne powiększenie węzłów chłonnych jest obserwowane raczej rzadko, dlatego też potwierdzenie obecności nowotworu wymaga bardziej skomplikowanego niż nakłucie węzłów chłonnych warsztatu diagnostycznego (1, 2, 3). Częściej dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych (wątroba, przewód pokarmowy, grasica) i nawet w przypadku postaci wieloogniskowej powiększeniu ulegają

Nowotwory tkanki krwiotwórczej u psów i kotów. Część III. Chłoniaki u kotów. Ocena zaawansowania klinicznego, leczenie i rokowanie

Rafał Sapierzyński

z Zakładu Patomorfologii Katedry Nauk Klinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

raczej węzły chłonne zlokalizowane w obrębie jam ciała niż węzły chłonne powierzchowne (1). Dodatkowo, obraz cytopatologiczny chłoniaków u kotów nie zawsze jest tak jasny, jak to ma miejsce w przypadku tych nowotworów u psów. Ponadto, bardzo trudne, a niekiedy niemożliwe może być odróżnienie chłoniaków od nienowotworowego rozrostu tkanki limfatycznej, takich jak przypadki limfocytarnych nacieków zapalnych w narządach wewnętrznych (zapalna choroba jelit u kotów – inflamatory bowel disease – IBD; limfocytarne zapalenie błony śluzowej nosa) lub rozrostu odczynowego (4, 5). W przypadkach chłoniaków zbudowanych z komórek dobrze zróżnicowanych (low grade lymphoma) do postawienia prawidłowego rozpoznania wymagane jest badanie histopatologiczne wycinka tkanki (komórki dobrze zróżnicowanych chłoniaków są w badaniu cytologicznym nie do odróżnienia od prawidłowych dojrzałych limfocytów; 6).

Materiał do badania cytopatologicznego można pobrać za pomocą różnych technik: biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, biopsji nieaspiracyjnej cienkoigłowej, preparatów odciskowych, wymazów, wypłuczyn czy nakłucia jam ciała (2, 5). Szacuje się, że specyficzność badania cytopatologicznego w rozpoznawaniu chłoniaków u kotów mieści się w granicach 60–90%, w zależności od sposobu pozyskania materiału, typu histologicznego i lokalizacji zmian (2). W obrazie cytopatologicznym chłoniaków o wysokiej bądź pośredniej złośliwości (high or intermediate grade lymphoma) dominują komórki blastyczne, często duże (jądra komórek nowotworowych osiągają średnicę równą lub większą niż średnica od 3 do 5 erytrocytów), z umiarkowaną lub dużą objętością zasadochłonnej cytoplazmy. Jądra komórek są okrągłe, niekiedy mają nieregularne zarysy i wyraźne pojedyncze lub liczne jąderka. W przypadku chłoniaków śródpiersiowych i nerek najczęściej obserwuje się obecność dużych komórek blastycznych, dlatego też w takich przypadkach rozpoznanie nie jest zazwyczaj trudne (1, 2). Chłoniaki zbudowane z dużych

ziarnistych limfocytów stanowią dość charakterystyczną grupę nowotworów przewodu pokarmowego i są utworzone z dużych komórek, z obfitą jasną cytoplazmą, zawierającą liczne azurofilne ziarnistości, dlatego też ich rozpoznanie nie następuje większych problemów (7). W przebiegu skórnej postaci chłoniaka badanie cytopatologiczne jest bardzo pomocne z dwóch powodów, po pierwsze pozyskanie materiału do badania jest bardzo łatwe, a po drugie guzy są utworzone przez jednolitą populację dużych limfocytów, zawierających duże okrągłe jądro komórkowe, z jednorodną chromatyną i pojedynczym lub mnogimi jąderkami. Gdy badanie cytopatologiczne nie umożliwia postawienia jednoznacznego rozpoznania, niezbędne jest badanie histopatologiczne wycinków tkankowych pobranych w czasie zabiegu chirurgicznego, biopsji gruboigłowej czy innych metod. Badanie histopatologiczne umożliwia ocenę architektoniki tkanek, określenia relacji pomiędzy komórkami miąższu guza a tkanki objętej nowotworzeniem, niewazyjności itp. (1, 3). Ponadto możliwe jest wykonanie dodatkowych barwień histochemicznych i immunohistochemicznych, a przez to ocena immunofenotypu komórek nowotworowych (chłoniaki B-komórkowe, chłoniaki T-komórkowe), nasilenia proliferacji (barwienie antygenu Ki67, srebro organizatorów jąderkowych – AgNORs; 1, 4, 8).

W rozpoznaniu różnicowym różnych postaci klinicznych chłoniaków u kotów należy wziąć pod uwagę wiele chorób, z których najważniejsze wymieniono w **tabeli 1**. Szczególnie istotne w rozpoznaniu różnicowym są idiopatyczna limfadenopatia obwodowa, odczynowy rozrost węzłów chłonnych oraz rozrost obwodowych węzłów chłonnych u młodych kotów (1). W takich przypadkach rozpoznanie ostateczne wymagać będzie badania histopatologicznego węzła chłonnego pobranego w czasie zabiegu chirurgicznego, co umożliwia ocenę zasięgu procesu rozrostowego w obrębie węzła chłonnego, a także cechy naciekania torebki węzła chłonnego przez komórki nowotworowe (cechy niemożliwe

do określenia badaniem cytopatologicznym). Pomocna w różnicowaniu pomiędzy rozrostem nienowotworowym a nowotworem może być też ocena reakcji na leczenie objawowe (antybiotyki i leki przeciwzapalne), zmniejszenie wielkości węzłów chłonnych i ustąpienie objawów klinicznych, co w takich przypadkach następuje dość szybko i przemawia za niezłośliwym charakterem procesu. Z kolei w większości przypadków rozrostu obwodowego węzłów chłonnych młodych kotów ma miejsce spontaniczna regresja.

Określenie stadium zaawansowania

Po potwierdzeniu obecności chłoniaka u kota, przed podjęciem decyzji co do dalszego postępowania (leczenie przyczynowe, leczenie paliatywne, eutanazja), a w szczególności gdy właściciel jest zainteresowany leczeniem nowotworu, powinno się określić stadium zaawansowania chłoniaka.

Badanie morfologiczne krwi kotów z nowotworem bardzo często ujawnia niedokrwistość, szczególnie w przypadku postaci pokarmowej (w 76% przypadków tej postaci anatomicznej nowotworu), limfocytozę czy nieprawidłowości morfologii krwinek (1). Pomimo, że badanie biochemiczne krwi u kotów z chłoniakiem nie ujawnia żadnych swoistych nieprawidłowości dla tego rodzaju guza, to takie badanie powinno być wykonane w każdym rozpoznanym przypadku. Jego wyniki umożliwiają ocenę stanu ogólnego pacjenta, zasugerują, czy doszło do zajęcia pewnych narządów wewnętrznych i czy nie współistnieją inne problemy zdrowotne. Podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych czy stężenia mocznika i/lub kreatyniny wskazują na zajęcie, odpowiednio, wątroby i nerek. Do innych zmian parametrów biochemicznych w surowicy krwi obserwowanych u kotów z różnymi postaciami chłoniaka należą hypoalbuminemia, rzadziej hiperkalcemia czy podwyższenie stężenia globulin. Hiper gammaglobulinemia może przebiegać jednocześnie z nadmierną lepkością krwi i jest wtedy wynikiem monoklonalnej gammopatii. Badania serologiczne wykonywane pod kątem zakażenia wirusem białaczki kotów, wirusem niedoboru immunologicznego kotów, a także zakażenia koronawirusem kotów. Obecność wyżej wymienionych patogenów może pomóc właścicielowi w podjęciu decyzji odnośnie do leczenia kota, a lekarzowi ustalić rokowanie i wdrożyć dodatkowe, odpowiednio ukierunkowane postępowanie (1).

Badanie cytopatologiczne szpiku kostnego jest wskazane, gdy chce się określić, czy doszło do zajęcia tej tkanki w przebiegu chłoniaka. Badanie to jest szczególnie

Tabela 1. Problemy, które należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym różnych anatomicznych postaci chłoniaka u kotów (1)

| Postać anatomiczna | Problemy uwzględniane w diagnozie różnicowej |
|--------------------|---|
| Wielogniskowa | zakażenia uogólnione (bakteryjne, wirusowe, grzybicze) nienowotworowe powiększenie węzłów chłonnych (obwodowa limfadenopatia młodych kotów) przerzuty nowotworów do węzłów chłonnych inne nowotwory układu krwiotwórczego (białaczki, szpiczak, guzy histiocytarne) |
| Śródpiersiowa | inne nowotwory wewnątrzpiersiowe (guzy podstawy serca, grasiczaki, międzybłonniak) choroby tła zapalnego (ziarniniaki, ropnie, ropniak jamy opłucnej, zakaźne zapalenie otrzewnej – FIP) inne zmiany (kardiomiopatie, <i>chylothorax</i> , krwiak opłucnej, przepuklina przeponowa) |
| Pokarmowa | inne guzy przewodu pokarmowego, ciała obce, zapalenie limfocytarno-plazmocytarne, grzybice systemowe, owrzodzenie żołądka i dwunastnicy, nadczynność tarczycy |
| Skórna | inne nowotwory skóry, liczne choroby skóry zależnie od objawów |
| Nerkowa | wielotorbielowatość, FIP, ostra niewydolność nerek, inne nowotwory nerek |
| Nerwowa | urazy, inne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, FIP, choroby krążków międzykręgowych, zator tętnicy głównej, przepuklina krążka międzykręgowego, mielopatia na tle zakażenia FeLV |
| Nosowo-gardłowa | zapalenie błony śluzowej nosa, polipy tła zapalnego, kryptokokoza, inne nowotwory nosa i okolic |

Tabela 2. Badania dodatkowe zalecane przy ocenie stadium zaawansowania chłoniaka u kotów

| |
|--|
| 1. Badanie morfologiczne krwi |
| 2. Badanie biochemiczne surowicy |
| 3. Ogólne badanie moczu |
| 4. Badanie zakażenia FeLV/FIV |
| 5. Ocena funkcji tarczycy (u kotów starszych niż 5-letnie) |
| 6. Badanie radiograficzne klatki piersiowej (3 projekcje) |
| 7. Badanie radiograficzne lub/i badanie usg jamy brzusznej lub/i badanie biopsyjne (biopsja cienkoigłowa i/lub gruboigłowa) |
| 8. Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa szpiku kostnego |
| 9. Inne badania zależnie od lokalizacji anatomicznej nowotworu (tomografia komputerowa, mielografia, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, ryioskopia i biopsja błony śluzowej jamy nosowej, biopsja skóry, echokardiografia, ekg). |

istotne, gdy we krwi obwodowej obserwuje się niedokrwistość, leukocytozę, leukopenię, zaburzenie liczby płytek krwi, a także obecność komórek atypowych. Badaniu cytopatologicznemu powinno się poddać także materiał pobrany z każdego zmienionego narządu wewnętrznego, jam ciała, wydzielin itp. Badanie rentgenowskie klatki piersiowej i jamy brzusznej, a także badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej mogą ujawnić obecność guza lub powiększenie węzłów chłonnych w obrębie jam ciała, obecność wodobrzusza, wodopiersia lub wodosierdza, czy przemieszczenie narządów wewnętrznych (9). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej jest szczególnie przydatne w przypadku chłoniaków u kotów, wykazuje obecność różnorodnych zmian aż w 90% przypadków, a ponadto umożliwia wykonanie biopsji celowanej (1, 9). Chociaż nie ma wyraźnych patognomicznych cech ultrasonograficznych typowych dla obecności procesu złośliwego u kotów, to przykładowo stwierdzenie obszarów o obniżonej echogeniczności pod torebką włóknistą nerek

może przemawiać za zajęciem tego narządu w przebiegu uogólnionej lub nerkowej postaci chłoniaka (9, 10). Badanie za pomocą tomografii komputerowej jest szczególnie pomocne w przypadkach chłoniaków śródpiersiowych, chłoniaków jamy nosowej i ośrodkowego układu nerwowego (1). Pełen zestaw badań dodatkowych, które umożliwią precyzyjne określenie zasięgu choroby – stadium zaawansowania klinicznego przedstawiony jest w **tabeli 2**.

W związku z tym, że u kotów z chłoniakiem bardzo często dochodzi do zajęcia narządów wewnętrznych (inaczej niż u psów), opracowano system określenia stadium zaawansowania choroby specjalnie dla tego gatunku zwierząt (**tab. 3**). Niestety, system ten ma mniejsze znaczenie w prognozowaniu wyników leczenia pacjentów z tym rodzajem nowotworu, niż ma to miejsce w przypadku psów (1). Jednakże systematyczne i precyzyjne określenie zasięgu choroby pozwoli w wielu przypadkach zakwalifikować dany rozrost do odpowiedniej postaci anatomicznej nowotworu, co z kolei ma duże znaczenie

Tabela 3. System oceny zaawansowania klinicznego chłoniaków u kotów (1)

| |
|---|
| Stadium 1 |
| Pojedynczy guz (postać pozawęzłowa) lub zajęcie jednej okolicy ciała (postać węzłowa) Pierwotny guz w klatce piersiowej |
| Stadium 2 |
| Pojedynczy guz (postać pozawęzłowa) z zajęciem okolicznych węzłów chłonnych Dwa lub więcej zajętych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony Dwa pojedyncze guzy (postać pozawęzłowa) z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony Pierwotny operacyjny guz przewodu pokarmowego, zazwyczaj w obszarze krętniczno-słępy, z lub bez zajęcia regionalnych węzłów chłonnych kręzkowych |
| Stadium 3 |
| Dwa pojedyncze guzy (postać pozawęzłowa) po obu stronach przepony Dwie lub więcej okolic powyżej i poniżej przepony Wszystkie rozległe, pierwotne, nieoperacyjne zmiany w obrębie jamy brzusznej Wszystkie okołokręgosłupowe lub nadtwardówkowe zmiany, bez względu na inne lokalizacje |
| Stadium 4 |
| Stadium 1, 2 lub 3 z zajęciem wątroby i/lub śledziony |
| Stadium 5 |
| Stadium 1, 2, 3 lub 4 z początkowym zajęciem ośrodkowego układu nerwowego lub/i szpiku kostnego |

Tabela 4. Schemat CHOP do leczenia chłoniaków u kotów, stosowany na Uniwersytecie Wisconsin-Madison (1, 14)

| Tydzień leczenia | Lek, dawka i droga podania |
|------------------|--|
| 1 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie L-asparaginaza 400 U/kg m.c., podskórnie Prednizon 2 mg/kg m.c., doustnie |
| 2 | Cyklofosfamid 200 mg/m ² p.c., dożylnie Prednizon 2 mg/kg m.c., doustnie |
| 3 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie Prednizon 1 mg/kg m.c., doustnie |
| 4 | Dokсорubicyna 25 mg/m ² p.c., dożylnie Prednizon 1 mg/kg m.c., doustnie |
| 6 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 7 | Cyklofosfamid 200 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 8 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 9 | Dokсорubicyna 25 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 11 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 13 | Cyklofosfamid 200 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 15 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 17 | Dokсорubicyna 25 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 19 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 21 | Cyklofosfamid 200 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 23 | Winkrystyna 0,5–0,7 mg/m ² p.c., dożylnie |
| 25 | Dokсорubicyna 25 mg/m ² p.c., dożylnie |

- Od 7. tygodnia prednizon w dawce 1 mg/kg m.c., co drugi dzień, doustnie.
 - W przypadku postaci nerwowej chłoniaka w 13. i 21. tygodniu cyklofosfamid zastąpić arabinozydem cytotynowym w dawce 600 mg/m² p.c., w dwóch dawkach, podskórnie.
 - Jeżeli w 25 tygodni leczenia stwierdza się całkowitą remisję, terapię należy przerwać i zalecić comiesięczne kontrole pacjenta w celu wykrycia ewentualnego nawrotu choroby.
- Odpowiedź terapeutyczną uzyskuje się u 84% leczonych kotów, a mediana okresu przeżycia wynosi 210 dni (14).

dla planowania terapii, a także rokowania i przewidywania efektów zastosowanego leczenia (1).

Leczenie i rokowanie

Pomimo że chłoniaki u kotów to jedne z najczęściej rozpoznawanych nowotworów, zasady leczenia tego typu guzów nie są opracowane w takim samym stopniu jak u psów. Ma to między innymi związek z olbrzymią mnogością histologiczną chłoniaków, a także ich różnorodną lokalizacją anatomiczną; u kotów zdecydowanie częściej (prawie 90% przypadków) opisuje się

nowotwory o pośredniej i wysokiej złośliwości (11). Podobnie jak to jest u psów, także u kotów chłoniak jest chorobą ogólnoustrojową i dlatego też podstawą leczenia jest chemioterapia, chociaż inne metody terapeutyczne, takie jak leczenie operacyjne i radioterapia, mogą być użyteczne, szczególnie w pewnych typach zmian (1). Istotne jest też wprowadzenie odpowiedniego postępowania wspomagającego, szczególnie u pacjentów z współistniejącym zakażeniem wirusowym (FeLV lub/i FIV). Wskazana jest w takich przypadkach troskliwa opieka nad pacjentem, płynoterapia, stymulowanie apetytu, leki przeciwwymiotne,

a w razie potrzeby żywienie przymusowe. Do leków najczęściej stosowanych w chemioterapii chłoniaków o wysokiej i pośredniej złośliwości u kotów należą: dokсорubicyna, winkrystyna, cyklofosfamid, metotreksat, L-asparaginaza, lomustyna oraz prednizon (1, 12, 13, 14, 15, 16). Dwa najpowszechniej stosowane schematy leczenia chłoniaków u kotów są oparte na winkrystynie – schemat COP (cyklofosfamid, winkrystyna i prednizon) i schemat CHOP – (cyklofosfamid, dokсорubicyna, winkrystyna i prednizon) (1, 14, 17). W badaniach autorów europejskich i australijskich dodanie dokсорubicyny do protokołu chemioterapeutycznego nie przynosiło znaczących korzyści, w porównaniu do schematów nie obejmujących tego leku (18). Wydaje się jednak, że taka sytuacja jest wynikiem faktu, że wśród kotów leczonych przez tych autorów było więcej przypadków postaci śródpiersiowej, które rokują gorzej (1). Oprócz leczenia przeciwnowotworowego ważne, jest też leczenie wspomagające, zwalczanie wtórnych zakażeń bakteryjnych, dietoterapia, szczególnie w przypadku pokarmowej postaci nowotworu (1). Postępowanie w przypadku nawrotu choroby u kotów opiera się na tych samych wytycznych co u psów. Początkowo stosuje się schemat reindukcyjny, który zastosowano na początku terapii, a jeżeli jest on nieskuteczny to schematy ratunkowe (najczęściej lomustyna, mitoksantron i dokсорubicyna), jednakże czas trwania remisji w takich przypadkach nie jest długi (mediana 1,5–2 miesiące; 1).

W przypadku gdy właściciel nie decyduje się na skuteczniejsze schematy wielolekowe można zastosować monoterapię z użyciem dokсорubicyny w dawce 25 mg/m² p.c., dożylnie, co 3 tygodnie, pięciokrotnie lub wdrożyć leczenie paliatywne prednizonem w dawce 1–2 mg/kg m.c., doustnie (1, 18). Schemat leczenia chłoniaków stosowany powszechnie na Uniwersytecie Wisconsin-Madison przedstawiony jest w tabeli 4. Schemat ten prowadzony jest przez 25 tygodni, oparty na dokсорubicynie w dawce 25 mg/m² p.c. lub 1 mg/kg m.c., dożylnie i w przebiegu leczenia nie obserwuje się zazwyczaj istotnych efektów ubocznych, chociaż niekiedy obserwuje się brak apetytu, uszkodzenie nerek, supresję szpiku kostnego, a także martwicę tkanek w miejscu wyznaczania leku (1, 14). Przed każdym podaniem leku konieczne jest wykonanie badania morfologicznego krwi. Jeżeli liczba neutrofilii jest zbyt niska, należy odczekać 5–7 dni i ponownie ocenić liczbę tych komórek i na jej podstawie zrezygnować lub podać lek (1). W ostatnim przeprowadzonym badaniu, oceniającym efekty tego schematu wielolekowego, przeprowadzonym na 38 kotach odpowiedź na leczenie uzyskano u 84%

pacjentów (pełna remisja u 47% kotów, częściowa u 37% kotów, brak odpowiedzi u 16%); długość pierwszej remisji wyniosła 156 dni, a mediana okresu przeżycia wyniosła 210 dni (maksymalnie 657 dni; 14). Dodatkowo mediana przeżycia u pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą remisję wyniosła 654 dni i była znacząco dłuższa niż u kotów, u których remisja była częściowa (mediana 122 dni; 14).

Schemat wielolekowy długoterminowy obejmujący fazę indukcyjną (L-asparaginaza, winkrystyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, metotreksat i prednizon) i fazę podtrzymującą aż do 122. tygodnia leczenia pozwolił na uzyskanie pełnej remisji u 74% leczonych kotów, trwającą średnio 264 dni, a mediana okresu przeżycia tych zwierząt wyniosła 296 dni (16).

W przypadku chłoniaków zbudowanych z małych dojrzałych limfocytów (low grade lymphoma) leczenie obejmuje stosowanie chlorambucilu w dawce 15 mg/m² p.c., raz dziennie przez 4 kolejne dni, co 3 tygodnie, w połączeniu z prednizonem w dawce 10 mg na kota, raz dziennie (1, 6). Wyniki takiego postępowania są dobre, całkowitą remisję uzyskuje się w około 56–70% przypadków, a mediana okresu przeżycia wynosi od 17 do 24 miesięcy (1, 6). W przypadku gdy doszło do całkowitej remisji, mediana czasu remisji leczonych kotów wyniosła 897 dni, w porównaniu do 428 dni u pacjentów, u których odpowiedź była tylko częściowa. Dłuższą odpowiedź uzyskiwano ponadto u kotów, u których naciek nowotworowy obejmował tylko przewód pokarmowy (mediana trwania remisji 963 dni), w porównaniu do pacjentów, u których doszło też do zajęcia innych narządów (mediana trwania remisji 636 dni; 6).

Wśród innych metod leczenia chłoniaków o wysokiej i pośredniej złośliwości u kotów wymienić należy radioterapię, która jest szczególnie polecana w przypadku zmian miejscowych, przykładowo chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego (rdzeń kręgowy, mózg), śródpiersia, a w szczególności chłoniaki jamy nosowej. W tym ostatnim przypadku całkowitą remisję uzyskuje się praktycznie w każdym przypadku, a odpowiedź terapeutyczna (niekiedy okres remisji utrzymuje się i przekracza jeden rok) jest dłuższa niż po chemioterapii (19).

Rokowanie w przypadku chłoniaków o pośredniej i wysokiej złośliwości u kotów nie jest tak dobre jak u psów z tym rodzajem nowotworów; odpowiedź na leczenie chemioterapeutyczne zdarza się rzadziej, okresy remisji i okresy przeżycia w większości przypadków są krótsze (1). Pozostawione bez leczenia koty, u których rozpoznano chłoniaka o wysokiej złośliwości, żyją od 4 tygodni (około 60% pacjentów) do 8 tygodni (25% pacjentów), ale okresy

przeżycia w niektórych przypadkach są dłuższe. Śmierć jest wynikiem obecności postępujących objawów klinicznych, konsekwencją eutanazji na życzenie właściciela lub rozwoju objawów klinicznych związanych z innymi niż nowotwór nieprawidłowościami wynikającymi z zakażenia wirusem białaczki kotów. Nie stwierdzono, jak dotąd, związku pomiędzy typem histologicznym guza (w przypadku guzów o pośredniej lub wysokiej złośliwości), immunofenotypem, czy aktywnością proliferacyjną komórek nowotworowych, a przebiegiem klinicznym, wynikami leczenia i rokowaniem (1, 3). Najlepsze rokowanie uzyskano u osobników, u których chłoniak pozostawał bez związku z zakażeniem FeLV, zastosowano u nich schemat leczenia oparty na doksorubicynie i jednocześnie doszło do całkowitej remisji (1, 3, 14). Mediana czasu trwania remisji choroby u pacjentów, którzy zostali poddani chemioterapii wielolekowej i osiągnęli pełną remisję (30–70% przypadków) wynosi od 4 do 10 miesięcy, chociaż niekiedy (około 25% kotów, które osiągnęły całkowitą remisję) czas przeżycia wynosi powyżej roku (1, 20). Zakażenie wirusem białaczki kotów wiąże się z gorszym rokowaniem. Szczególnie złe rokują przypadki, w których, oprócz rozwoju nowotworu, doszło do pojawienia się innych nieprawidłowości związanych z zakażeniem. Osobniki zakażone wirusem białaczki kotów, u których obecność guza jest jedyną stwierdzoną nieprawidłowością, mają szansę na osiągnięcie pełnej remisji po leczeniu chemioterapeutycznym. Szanse są podobne jak u pacjentów bez zakażenia FeLV. Bardzo istotnym czynnikiem rokowniczym jest postać anatomiczna chłoniaka, towarzyszące choroby zakażenia wirusowe.

W zależności od typu histologicznego **pokarmowej postaci chłoniaka** (chłoniaki o niskiej, pośredniej i wysokiej złośliwości) leczenie jest bardziej lub mniej radykalne. Guzy utworzone z limfocytów dojrzałych, dobrze zróżnicowanych, nie zawsze wymagają leczenia lub stosuje się chlorambucil i prednizon (1, 6). Nie ma wielu wiarygodnych czynników, które byłyby istotne w ocenie rokowania kotów z pokarmową postacią chłoniaka. Pewnym prognostycznie korzystnym czynnikiem u pacjentów z guzem o tej lokalizacji jest pozytywna reakcja na zastosowane leczenie farmakologiczne (całkowita remisja). U zwierząt, u których doszło do całkowitej remisji, okresy przeżycia są dłuższe niż u pacjentów, u których poprawa była tylko częściowa lub doszło jedynie do stabilizacji choroby (12). W badaniach obejmujących koty z pokarmową postacią chłoniaka, leczonych schematami zawierającymi doksorubicynę mediana okresu przeżycia wyniosła od 7 do 10 miesięcy, z kolei

osobniki leczone schematami niezawierającymi doksorubicyny żyły średnio 90 dni (1, 11, 21).

W przypadku **chłoniaków śródpiersiowych** metodą leczenia jest chemioterapia, jednak w wielu przypadkach dobre wyniki uzyskuje się, stosując naświetlanie (1). W przypadkach nagłych, w których obserwuje się ostre objawy niewydolności oddechowej, wymagają odbarczenia poprzez upust płynu z klatki piersiowej i/lub podawanie tlenu. Szansę na uzyskanie trwającej 2–6 miesięcy remisji ma od 50 do 90% właściwie leczonych kotów bez zakażenia FeLV. Gorsze wyniki uzyskuje się u młodych pacjentów zakażonych wirusem białaczki kotów (mediana okresu przeżycia do 3 miesięcy; 1, 22).

W związku z tym, że w przebiegu **postaci nerkowej chłoniaka** dość często dochodzi do zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przy planowaniu chemioterapii polecane są schematy zawierające w swym składzie arabinozyd cytozyny, który dzięki swoim właściwościom farmakologicznym chroni przed szybkim nawrotem (1, 20). Remisję w przebiegu tej postaci chłoniaka uzyskuje się u 16–60% pacjentów leczonych za pomocą chemioterapii. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się zazwyczaj 4–5 miesięcy i rzadko przekracza 1 rok (11, 20).

Chłoniaki jamy nosowej w większości przypadków są guzami rozpoznawanymi w pierwszym stadium zaawansowania klinicznego, dlatego też ich terapia może mieć charakter leczenia miejscowego – radioterapii (23). Niestety, pomimo wysokiej podatności komórek guza na działanie naświetlań, są one trudne do leczenia w naszych warunkach klinicznych ze względu na brak wyspecjalizowanych ośrodków oferujących tę metodę leczenia. Ponadto, oprócz naświetlania niezbędne jest też leczenie chemiczne z zastosowaniem terapii trójskładnikowej przez przynajmniej 6 miesięcy, co wynika ze względu na możliwość pojawienia się nacieku komórek nowotworowych w miejscach odległych (1). Mediana okresu utrzymywania się remisji po radioterapii wynosi od 151 do 380 dni, a przy połączeniu naświetlań z wielolekową chemioterapią okres ten w jednym z ostatnio opublikowanych badań wyniósł 955 dni (23). Gorsze rokowanie, krótsze okresy remisji i przeżycia uzyskuje się u pacjentów, u których obserwowano dodatkowo zakażenie FeLV lub też obserwowano u nich naciekanie kości sitowej przez naciek nowotworowy w trakcie rozpoznania (1, 23).

W przypadku izolowanego zajęcia **gałki ocznej** stosowano różne, oprócz chemioterapii, dodatkowe metody leczenia. Wśród nich znaczenie ma naświetlanie, które nie wymaga wielu powtórzeń, cechuje

się dobrymi wynikami (miejscowe kontrowanie choroby, ustąpienie objawów klinicznych), a ponadto nie prowokuje powstawania poważnych objawów ubocznych (1). Dodatkowo można stosować podskórkowe iniekcje lub miejscowe podawanie glikokortykosteroidów, enukleację lub wypraskowanie oczodołu jako zabiegi cytoredukcyjne lub paliatywne, w przypadku niepoddających się leczeniu zachowawczemu dokuczliwych objawów dotyczących zajętej gałki ocznej (1).

Leczenie **nerwowej postaci chłoniaka** powinno być wielokierunkowe, w przypadku obecności guzowatych tworów wywołujących uciska na mózg lub rdzeń kręgowy wskazana jest chirurgiczna dekompresja lub też naświetlanie. Cotygodniowe iniekcje dooponowe arabinozydu cytozyny w dawce 100 mg/m² p.c., u niektórych kotów powodują ustąpienie objawów neurologicznych. Jednocześnie z wyżej wymienionymi metodami leczenia miejscowego powinna być wdrażana chemioterapia systemowa, a schematy lecznicze w swoim składzie powinny zawierać leki przekraczające barierę krew-mózg (arabinozyd cytozyny, lomustyna). U około 50% kotów z chłoniakiem rdzenia kręgowego chemioterapia oparta na winkrystynie, cyklofosfamidzie i prednizolonie prowadzi do trwającej średnio 7 miesięcy remisji (24, 25). Leczenie paliatywne z zastosowaniem prednizolonu jest mało efektywne i wyzwała jedynie częściową reakcję utrzymującą się przez 4 do 10 tygodni (1).

W przypadku **skórnej postaci chłoniaka**, oprócz leczenia miejscowego (chirurgiczne usuwanie zmian ogniskowych, miejscowe podawanie preparatów zawierających glikokortykosteroidy), w większości przypadków nieodzowne jest wdrożenie ogólnej chemioterapii opartej na schemacie COP (1). W przypadku gdy bierze się

pod uwagę chirurgiczne usuwanie zmian skórnych, należy określić czy nie doszło do zajęcia narządów wewnętrznych, albowiem wtedy pacjent powinien być zakwalifikowany do leczenia ogólnego. W takich przypadkach częściową odpowiedź uzyskiwano u kotów leczonych lomustyną, a w przypadku ziarniniaka grzybiastego (*mycosis fungoides-epiteliotropowy chłoniak z komórek T*) można wdrożyć leczenie retinoidami: etretinat (1,25 mg/kg m.c. dziennie, doustnie) lub isotretinoina (3–4 mg/kg m.c. dziennie doustnie); leki te przynosiły częściową poprawę u psów z tą postacią chłoniaka (1, 13).

Piśmiennictwo

1. Vali D.M.: Feline lymphoma and leukemia. W: Withrow S.J., Vali D.M. (edit.) *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis 2007, s. 733-756.
2. Taylor J.A., Baker R.: The lymphatic system — lymph nodes, spleen, and thymus. W: Baker R., Lumsden J.H. (edit.) *Color Atlas of Cytology of the Dog and Cat*. Mosby, St. Louis 2000, s. 71-94.
3. Jakobs R.M., Messick J.B., Valli V.E.: Tumors of the hemolymphatic system. W: Meuten D.J. (edit): *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed., Iowa State Press, Iowa 2002, s.119-198.
4. Waly N.E., Gruffydd-Jones T.J., Stokes C.R., Day M.J.: Immunohistochemical diagnosis of alimentary lymphomas and severe intestinal inflammation in cats. *J. Comp. Pathol.* 2005, **133**, 253-260.
5. Little L., Patel R., Goldschmidt M.: Nasal and nasopharyngeal lymphoma in cats: 50 cases (1989-2005). *Vet. Pathol.* 2007, **44**, 885-892.
6. Kiselow M.A., Rasanick K.M., McDonough S.P., Goldstein R.E., Simpson K.W., Winkle T.K., Erb H.N.: Outcome of cats with low-grade lymphocytic lymphoma: 41 cases (1995-2005). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2008, **232**, 405-410.
7. Wellman M. L., Hammer A.S., DiBartola S.P., Carothers M.A., Kociba G.J., Rojko J.L.: Lymphoma involving large granular lymphocytes in cats: 11 cases (1982-1991). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **201**, 1265-1269.
8. Higgins M.A., Rossmeisl J.H., Saunders G.K. Jr., Hayes S., Kiupel M.: B-cell lymphoma in the peripheral nerves of a cat. *Vet. Pathol.* 2008, **45**, 54-57.
9. Kinns J., Mai W.: Association between malignancy and sonographic heterogeneity in canine and feline abdominal lymph nodes. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2007, **48**, 565-569.
10. Valdes-Martinez A., Cianciolo R., Mai W.: Association between renal hypoechoic subcapsular thickening in lymphosarcoma in cats. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2007, **48**, 357-360.
11. Vail D.M., Moore A., Ogilvie G.: Feline lymphoma (145 cases): proliferation indices, cluster of differentiation 3 immunoreactivity, and their association with prognosis in 90 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1998, **12**, 349-354.
12. Zwahlen C.H., Lucroy M.D., Kraegel S.A.: Results of chemotherapy for cats with alimentary malignant lymphoma: 21 cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1998, **213**, 1144-1149.
13. Komori S., Nakamura S., Takahashi K.: Use of lomustine to treat cutaneous nonepitheliotropic lymphoma in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, **226**, 237-239.
14. Milner R.J., Peyton J., Cooke K., Fox L.E., Gallagher A., Gordon P.: Response rates and survival times for cats with lymphoma treated with the University of Wisconsin-Madison chemotherapy protocol: 38 cases (1996-2006). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, **227**, 1118-1122.
15. Hadden A.G., Cotter S.M., Rand W., Moore A.S., Davis R.M., Morrissey P.: Efficacy and toxicosis of VELCAP-C treatment of lymphoma in cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **22**, 153-157.
16. Simon D., Eberle N., Laacke-Singer L., Nolte I.: Combination chemotherapy in feline lymphoma: treatment outcome, tolerability, and duration in 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 2008, **22**, 394-400.
17. Teske E., Sraten G.V., van Noort R.: Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and prednisolone (COP) in cats with malignant lymphoma: new results with an old protocol. *J. Vet. Intern. Med.* 2002, **16**, 179-186.
18. Peaston A.E., Maddison J.E.: Efficacy of doxorubicin as an induction agent for cats with lymphosarcoma. *Aust. Vet. J.* 1999, **77**, 442-444.
19. Elmslie R.E., Ogilvie G.K., Gillette E.L.: Radiotherapy with and without chemotherapy for localized lymphoma in 10 cats. *Vet. Radiol.* 1991, **32**, 277-280.
20. Mooney S.C., Hayes A.A., Matus R.E., MacEwen E.G.: Renal lymphoma in cats: 28 cases (1997-1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1987, **191**, 1447-1477.
21. Mahony O.M., Moore A.S., Cotter S.M.: Alimentary lymphoma in cats: 28 cases (1988-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **207**, 1593-1598.
22. Withrow S.B.: Thymoma. W: Withrow S.J., Vali D.M. (edit.): *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. Saunders Elsevier, St. Louis 2007, s. 795-799.
23. Sfiligoi G., Theon A.P., Kent M.S.: Response of nineteen cats with nasal lymphoma to radiation therapy and chemotherapy. *Vet. Radiol. Ultrasound.* 2007, **48**, 388-393.
24. Spodnick G.J., Berg J., Moore F.M.: Spinal lymphoma in cats: 21 cases (1976-1989). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1992, **200**, 373-376.
25. Lane S.B., Kornegay J.N., Duncan J.R.: Feline spinal lymphosarcoma: a retrospective evaluation of 23 cats. *J. Vet. Intern. Med.* 1994, **8**, 99-104.