Tieteellinen artikkeli

Laura Sundberg, Sanna Viitanen ja Sari Mölsä

Lymfooman kliininen kuva, hoito ja ennuste koiralla - kirjallisuuskatsaus

Lymphoma in dogs: clinical signs, treatment and prognosis – Review

> YHTEENVETO

Lymfooma, koiran yleisin hematopoieettinen kasvain, on monimuotoinen sairaus. Se on lähtöisin imusoluista eli lymfosyyteistä ja sitä voi esiintyä lähes kaikissa elimistön kudoksissa, yleisimmin imukudoksessa. Koiralla yleisin lymfoomatyyppi on multisentrinen nodaalinen lymfooma. Lymfoomaa hoidetaan ensisijaisesti solunsalpaajien yhdistelmällä. Yleisimmin käytössä ovat vinkristiini, syklofosfamidi ja doksorubisiini. Lymfooma vastaa hyvin solunsalpaajahoitoon, mutta on harvoin parannettavissa. Hoidolla pystytään useimmiten parantamaan elämänlaatua ja pidentämään elinaikaa. Solunsalpaajat voivat kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia, kuten neutropeniaa ja ruoansulatuskanavan oireita. Lymfooman solunsalpaajahoidolla saavutettavaan hoitovasteeseen ja elinaikaan vaikuttavat muun muassa immunofenotyyppi, levinneisyys ja kliiniset oireet. Elinajan mediaani koiran multisentrisessä nodaalisessa lymfoomassa solunsalpaajahoidolla vaihtelee muutamista kuukausista noin vuoteen.

> SUMMARY

Lymphoma, the most common hematopoietic tumour in dogs, is a diverse disease. It originates from lymphocytes and can be found in almost any tissue in the body, most commonly in lymphoid tissue. In dogs, the most common type of lymphoma is multicentric nodal lymphoma. Chemotherapy is considered the standard treatment for lymphoma. The most used chemotherapeutics are vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin. Lymphoma responds well to chemotherapy but is rarely curable. In most cases, treatment can improve quality of life and prolong life. However, chemotherapy can also cause advers effects such as neutropenia and gastrointestinal signs. The response and life span achieved with chemotherapy are affected by for instance immunophenotype, clinical stage and clinical signs. The median of life expectancy in canine multicentric nodal lymphoma treated with chemotherapeutics ranges from few months to roughly 1 year.

ESIINTYMINEN JA LUOKITTELU

Lymfooma on kasvainsairaus, joka saa alkunsa lymfosyyteistä. Sitä esiintyy yleisimmin imukudoksessa eli imusolmukkeissa, pernassa ja luuytimessä. Lymfoomaa voi kuitenkin esiintyä lähestulkoon kaikissa elimistön kudoksissa.[1,2] Koiran hematopoieettisista kasvaimista 83 % ja kaikista kasvaimista 7–24 % ovat lymfoomia.[3] Lymfoomaan sairastuu keskimäärin 13–24/ 100 000 koiraa.[3]

Lymfosyytit saavat alkunsa luuytimen kantasoluista. Pääosa lymfosyyteistä luokitellaan immunofenotyypin mukaan B- tai T-lymfosyyteiksi. B-lymfosyytit vastaavat vasta-ainevälitteisestä ja T-lymfosyytit soluvälitteisestä immuniteetista. Normaalin imusolmukkeen soluista 75–95 % on pieniä, kypsiä lymfosyyttejä. Sen lisäksi keskikokoisia lymfosyyttejä on 5–15 % ja nuoria suuria lymfosyyttejä, lymfoblasteja, on alle 5 %. Normaalissa imusolmukkeessa on pieniä määriä plasmasoluja, neutrofiilisiä granulosyyttejä ja makrofageja. Lymfoomassa lymfosyytit alkavat jakaantua monoklonaalisesti, jolloin imusolmukkeen keskikokoisten ja suurten lymfosyyttien osuus kasvaa jopa 50–90 %:iin imusolmukkeen kaikista soluista.[4]

Lymfooman eri muotoja jaotellaan muun muassa immunofenotyypin, solujen koon, morfologian ja jakaantumisnopeuden sekä anatomisen sijainnin mukaan. Lymfooma luokitellaan joko suuri- tai pienisoluiseksi ja matala-, keski- tai korkea-asteiseksi solukoon ja solunjakaantumisnopeuden perusteella. Kasvainkudoksen solujen jakaantumisnopeus määritetään laskemalla jakaantuvien solujen lukumäärä ja sen perusteella kasvain luokitellaan matala-asteiseksi (0–5 jakaantuvaa solua/ high power field, hpf), keskiasteiseksi (6–10 jakaantuvaa solua/ hpf) tai korkea-asteiseksi (yli 10 jakaantuvaa solua/ hpf).[2] Koiran lymfoomista yli 75 % luokitellaan keski- tai korkea-asteisiksi ja suurisoluisiksi.[1,5]

Yli 80 % koiran lymfoomista on multisentristä eli yleistynyttä muotoa (yleisesti suurentuneet imusolmukkeet +/ - muiden elinten kasvainmuutokset) ja alle 20 % ensisijaisesti ekstranodaalista eli muualla kuin imusolmukkeissa esiintyvää muotoa (esimerkiksi iho, ruoansulatuskanava, perna, nielurisat ja silmät).[1] Lymfoomista yli 60 % on B-solumuotoa, joista taas suurin osa eli 60 % on alatyypiltään diffuusia suurisoluista B-solulymfoomaa, 20 % nodaalista marginaalivyöhykkeen lymfoomaa ja 10 % follikulaarista lymfoomaa.[1,6] T-solulymfooman yleisimmät alatyypit ovat perifeerinen T-solulymfooma, T-vyöhykelymfooma ja T-lymfoblastinen lymfooma.[2] Näitä WHO:n luokittelun mukaisia alatyyppejä tunnistetaan yli 30.[2,7]

YDINKOHDAT

- Lymfooma on koiran yleisin hematopoieettinen kasvain.
- Lymfoomaa hoidetaan solunsalpaajilla.
- Hoidolla voidaan useimmiten parantaa elämänlaatua ja pidentää elinaikaa.
- Solunsalpaajat voivat aiheuttaa haittavaikutuksia.

Käsikirjoitus tuli toimitukseen 30.6.2020.

ETIOLOGIA

Lymfooman etiologia tunnetaan puutteellisesti. Ajatellaan, että koiran perimä on yksi tärkeä tekijä lymfooman kehittymiselle; riski sairastua lymfoomaan on merkittävästi lisääntynyt tietyillä roduilla kuten dobermanneilla, rottweilereilla, boksereilla ja berninpaimenkoirilla.[8] Lisäksi on osoitettu lymfooman ryvästymistä tietyissä koirasuvuissa.[9] Tiedetään myös, että rotukohtainen riski sairastua lymfoomaan vaihtelee eri maantieteellisillä alueilla ja tietyntyyppiselle lymfoomalle on olemassa rotukohtaisesti lisääntynyttä sairastumisriskiä.[8] Vaikka kaikenikäiset koirat voivat sairastua lymfoomaan, suurin riski on keski-ikäisillä ja vanhemmilla koirilla.[3] Ympäristötekijöitä pidetään perimän lisäksi merkittävinä lymfooman synnylle: on osoitettu, että teollisuusalueella asuminen ja altistuminen kemikaaleille tai magneettikentälle lisäävät riskiä sairastua lymfoomaan.[10,11] Vaikka sairastuneiden koirien verestä on löydetty Epstein-Barr-viruksen vasta-aineita ja kasvainkudoksesta retrovirusten partikkeleita, virusten selvää yhteyttä lymfooman syntyyn koiralla ei ole osoitettu.[12,13] Lymfoomaan sairastuneiden koirien kasvainmuutoksissa on dokumentoitu useita erilaisia geenimutaatioita ja kromosomipoikkeavuuksia, mutta näiden merkitys taudinkuvaan, hoitoon ja hoitoennusteeseen on vielä epäselvä ja aihe on tällä hetkellä aktiivisen tutkimustyön kohteena.[14]

KLIININEN KUVA JA DIAGNOOSI

Vastaanotolla lymfoomaepäily herää tyypillisimmin tapauksissa, joissa koiralla todetaan yleistynyt ja kivuton imusolmukkeiden suureneminen ilman yleisoireita. Sairauteen voi liittyä myös kliinisiä oireita kuten laihtumista, ruokahaluttomuutta, hengenahdistusta, yskää, oksentelua, ripulointia tai kuumetta riippuen kasvaimen levinneisyydestä ja anatomisesta sijainnista.[15] Iholymfoomassa oirekuva on erittäin vaihteleva ja voi muistuttaa muita ihosairauksia.[16] Lymfooma voi aiheuttaa myös verenkuvan muutoksia kuten anemiaa, verihiutalekatoa, neutropeniaa ja hyperkalsemiaa. Nämä voivat näkyä kliinisesti limakalvojen vaaleutena, väsymyksenä, verenvuototaipumuksena, kuumeiluna, verenmyrkytyksenä, tai lisääntyneenä juomisena ja virtsaamisena.

Lymfoomadiagnoosiin tarvitaan joko solu- tai kudosnäyte imusolmukkeista tai kasvaimesta. Solunäytteenotto on kudosnäytteenottoa helpompaa ja edullisempaa, eikä yleensä vaadi potilaan rauhoitusta. Eläinlääketieteessä solunäyte on yleisemmin käytetty.[17] Sen avulla lymfoomadiagnoosiin päästään suurimmassa osassa tapauksista.[1,18] Jollei solututkimuksella päästä diagnoosiin, on suositeltavaa ottaa koepala.[19] Solunäytteen mikroskooppisessa tutkimuksessa arvioidaan solukokoa, tuman kokoa ja muotoa, kromatiinin tiiviyttä, tumajyväsen olemassaoloa ja muotoa, soluliman basofiilisuutta ja solunjakaantumisnopeutta.[20] Kudosnäytteestä voidaan tutkia edellä mainittujen lisäksi myös kasvaimen kasvutapaa (tarkka- vai epätarkkarajainen) ja arkkitehtuuria. Kasvainsolujen pinta- tai solulima-antigeenien immunologisilla värjäyksillä saadaan selville kasvaimen immunofenotyyppi eli se, ilmentävätkö kasvainsolut B- vai T-lymfosyyteille tyypillisiä antigeeneja.[20]

Lymfoomadiagnostiikan apuna voidaan käyttää myös PARR-menetelmää (PCR for antigen receptor rearrangement), jonka avulla voidaan erottaa monoklonaalinen lymfooma polyklonaalisista hyvänlaatuisista tai reaktiivisista kudosmuutoksista.

TAULUKKO 1 TABLE.
Kliininen levinneisyysluokitus. Clinical staging.[22]

	Levinneisyysaste **Clinical stage**
1	Yksittäinen imusolmuke tai lymfaattisen järjestelmän yksittäinen elin (ei luuydin) Single lymph node involvement
2	Usea imusolmuke vain joko pallealinjan etu- tai takapuolella Regional lymph node involvement
3	Usea imusolmuke pallealinjan kummallakin puolella Generalized lymph node involvement
4	Maksa ja/ tai perna (+/ - imusolmukkeet) Liver or spleen involvement or both (+/ - lymph nodes)
5	Luuydin ja/ tai verenkierto ja/ tai muu elinjärjestelmä(t) (+/ - imusolmukkeet, maksa ja/ tai perna) Blood, bone marrow, or other organ system involvement (+/ - lymph nodes, liver and/ or spleen)
	Alaluokka kliinisten oireiden esiintyvyyden perusteella Substage according to clinical signs
A	Ei kliinisiä oireita No clinical signs
B	Kliiniset oireet Clinical signs

Menetelmä perustuu monoklonaalisille soluille ominaisen DNA-sekvenssin monistamiseen ja tunnistamiseen.[21]

Lymfooman levinneisyyden määrittäminen auttaa asettamaan ennustetta ja joissain tapauksissa myös vaikuttaa hoitovaihtoehtoihin. Levinneisyystutkimusten tarkoituksena on luokitella lymfooma levinneisyysluokkaan 1–5, jossa 5 on laajimmalle levinnyt. Kliinisesti oireeton yksilö luokitellaan alaluokkaan a ja oireileva alaluokkaan b.[22] Taulukossa 1. esitämme WHO:n kliinisen levinneisyysluokituksen kriteerit kotieläinten lymfoomalle.

Lymfooman levinneisyyttä voidaan selvittää esitietojen, kliinisen yleistutkimuksen sekä tarvittavien lisätutkimusten avulla.[23,24] Ei ole olemassa yleistä ohjeistusta siitä, mitä levinneisyystutkimuksia lymfoomaa sairastavalle koiralle tulisi tehdä. Flory ym.[25] totesivat kuitenkin, että mitä tarkemmat levinneisyystutkimukset tehdään, sitä suurempi osa tutkituista koirista luokitellaan korkeampaan levinneisyysluokkaan. Täydellisen verenkuvan ja verisivelyn avulla nähdään, onko koiralla valkosolumuutoksia. Perifeerisessä veressä kiertävät kasvainsolut kertovat kasvaimen leviämisestä luuytimeen. Seerumin biokemiallisten tutkimusten avulla saadaan tietoa elinten toiminnasta ja elektrolyyttimuutoksista. Välikarsinassa oleva massa tai rintaontelon suurentuneet imusolmukkeet ovat ennustetta huonontavia tekijöitä, minkä vuoksi rintaontelon röntgenkuvausta kannattaa harkita.[26] Vatsaontelon ultraäänitutkimuksen ja solunäytteiden avulla voidaan lisäksi selvittää levinneisyyttä vatsaontelon elimiin. Virtsatutkimuksella saadaan tarvittaessa lisätietoa munuaisten toiminnasta. Ennusteen kannalta nykytiedon mukaan ei ole olennaista, onko lymfooma levinnyt imusolmukkeiden lisäksi maksaan tai pernaan, joten maksan ja pernan solunäytteenotto on harkinnanvarainen.[5] Luuytimeen leviäminen on ennustetta huonontava ja hoitoon vaikuttava tekijä, joten luuydinnäytteenottoa suositellaan erityisesti tapauksissa, joissa on syytä epäillä lymfooman levinneen luuytimeen.[27] Yli 80 % koiran lymfoomista on diagnoosihetkellä jo levinnyt laajalle eli luokkiin 3–5.[15]

Ennen solusalpaajahoidon aloittamista colliesukuisille koiraroduille suositellaan tutkimusta multidrug resistance (MDR1) -geenin 4-bp- deleetiomutaation varalta. Mutaatio aiheuttaa P-glykoproteiinin (P-gp) puutteellisen toiminnan. P-gp poistaa sytotoksisia aineita solusta ja sen toimimattomuus lisää P-gp:n substraattina toimivien lääkeaineiden intrasellulaarista pitoisuutta. Tämä lisää tiettyjen solunsalpaajien (muun muassa vinkristiini ja doksorubisiini) haittavaikutusriskiä yleisesti käytössä olevilla annoksilla. Mutaation suhteen homotsygoottisilla yksilöillä ei ole lainkaan toimivaa P-gp:a ja niille kehittyy herkemmin neutropeniaa, trombosytopeniaa ja ruoansulatuskanavan oireita solunsalpaajahoidon seurauksena.[28]

HOITO

Keskitymme multisentrisen nodaalisen lymfooman hoitoon ja ennusteeseen, koska se käsittää 80–85 % kaikista koiran lymfoomatapauksista.

Kortikosteroidit

Lymfooman oireita voidaan lievittää kortikosteroideilla. Kortikosteroidien käyttö lymfooman hoidossa perustuu niiden kykyyn aiheuttaa lymfosyyttien apoptoosia.[29] Niillä voidaan saavuttaa lyhyt 1–2 kuukauden remissiovaihe. Toisaalta kortikosteroidit lisäävät kasvainsolujen resistenssiä solunsalpaajille. Tätä kautta vaste myöhemmin aloitettavalle solunsalpaajahoidolle voi heikentyä.[30] Niinpä kortikosteroidihoitoa ei suositella pitkäaikaisesti ennen solunsalpaajahoitoa. Kortikosteroideja käytetään usein yhdessä solunsalpaajien kanssa, mutta nykytietämyksen mukaan on epäselvää, parantavatko ne hoitotuloksia.[31]

Systeeminen solunsalpaajahoito

Lymfooman hoidossa käytetyt solunsalpaajat jaetaan vaikutusmekanismiensa mukaan eri ryhmiin. Alkyloiviin lääkeaineisiin luetaan muun muassa syklofosfamidi, lomustiini, prokarbatsiini, melfalaani ja klorambusiili. Antituumoriantibiootteja ovat doksorubisiini, epirubisiini, mitoksantroni ja aktinomysiini D. Vinkristiini kuuluu vinka-alkaloideihin ja muihin ryhmiin lasketaan kuuluvaksi muun muassa l-asparaginaasi, sytosiiniarabinosidi, mekloretamiini ja rabakfosadiini.[32]

Lymfooma vastaa hyvin solunsalpaajahoitoon, mutta hoito ei juuri koskaan ole parantava. Hoito kuitenkin lähes aina parantaa koiran elämänlaatua ja pidentää elinaikaa. Ilman hoitoa useimmat koirat kuolevat 1–2 kuukauden sisällä diagnoosin jälkeen.[33]

Lymfoomaa hoidetaan ensisijaisesti solunsalpaajien yhdistelmällä. Yleisimmin käytössä olevia solunsalpaajia (annossuositukset sulkeissa) ovat doksorubisiini (30 mg/ m^2 > 10 kg painoiselle ja 1 mg/ kg < 10 kg painoiselle koiralle suonensisäisesti tiputuksena), vinkristiini (0,5–0,7 mg/ m^2 suonensisäisesti) ja syklofosfamidi

TAULUKKO 2 TABLE.
Hoitoprotokollien hoitovasteita. Outcomes of different protocols.

Protokolla Protocol	Otoskoko Sample size	Fenotyyppi Phenotype	Täydellinen vaste (%) Complete remission (%)	Vasteen kesto (mediaani, päiviä) Duration of remission (median, days)	Elossa 1 vuoden kuluttua (%) 1-year survival (%)	Elossa 2 vuoden kuluttua (%) 2-year survival (%)	Viite Reference
L-CHOP[a]	77	B- ja T-solutyyppi	76	234[e]	28	16	Simon ym. 2006[37]
L-CHOP[a]	53	B- ja T-solutyyppi	92	282[f]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Garrett ym. 2002[35]
L-CHOP[a]	82	B- ja T-solutyyppi	68	140[e]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Moore ym. 2001[36]
CHOP[b]	134	B- ja T-solutyyppi	78	202[e]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Curran ym. 2015[38]
CHOP[b]	31	B- ja T-solutyyppi	84	140[f]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Burton ym. 2012[34]
Doksorubisiini Doxorubicin	33	B-solutyyppi	71	147[f]	23	0	Al-Nadaf ym. 2018[40]
CEOP[c]	75	B- ja T-solutyyppi	96	216[f]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Elliot ym. 2012[41]
CMOP[d]	44	B- ja T-solutyyppi	82	165[e]	Ei raportoitu Not reported	Ei raportoitu Not reported	Marquardt ym. 2019[42]

[a] l-asparaginaasi–syklofosfamidi–doksorubisiini–vinkristiini–predniso(lo)ni l-asparaginase–cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine–predniso(lo)ne cyclophosphamide–doxorubicin–vincristine–predniso(lo)ne
[b] syklofosfamidi–doksorubisiini–vinkristiini–predniso(lo)ni cyclophosphamide–epirubicin–vincristine–predniso(lo)ne cyclophosphamide–mitoxantrone–vincristine–predniso(lo)ne
[c] syklofosfamidi–epirubisiini–vinkristiini–predniso(lo)ni cyclophosphamide–epirubicin–vincristine–predniso(lo)ne
[d] syklofosfamidi–mitoksantroni–vinkristiini– predniso(lo)ni cyclophosphamide–mitoxantrone–vincristine–predniso(lo)ne
[e] täydellisen vasteen saavuttaneet complete remission
[f] täydellisen tai osittaisen vasteen saavuttaneet complete or partial remission

(200–250 mg/ m^2 suun kautta tai suonensisäisesti). Näiden solunsalpaajien yhdistelmähoidosta on useita versioita ja niitä kutsutaan CHOP-pohjaisiksi protokolliksi ihmisillä käytetyn CHOP-protokollan mukaan. Käytössä olevien CHOP-pohjaisten protokollien pituus vaihtelee useimmiten 12–25 viikon välillä.[34-38] Hoidon seurauksena 68–92 % koirista saavuttaa täydellisen vasteen ja sen kesto (95 % luottamusväli) vaihtelee välillä 3–11 kuukautta.[34-38] 1 vuoden kuluttua hoidon aloittamisesta 28 % ja 2 vuoden kuluttua 16 % koirista on elossa.[37] Taulukossa 2 esitämme hoitoprotokollien hoitovasteita. L-asparaginaasia voidaan käyttää kerta-annoksena (400 yksikköä/kg nahan alle) CHOP-pohjaisen protokollan alussa, mutta sen ei ole todistettu parantavan hoitotuloksia.[39]

CHOP-pohjaisissa protokollissa doksorubisiini voidaan korvata epirubisiinil-la (CEOP) tai mitoksantronilla (CMOP) esimerkiksi tilanteissa, joissa koira ei siedä doksorubisiinin haittavaikutuksia tai doksorubisiinin kumulatiivinen annos kasvaa liian suureksi aiheuttaen sydänlihasvaurion riskin. CEOP- ja CMOP-protokollien on todettu vastaavan hoitotuloksiltaan CHOP-pohjaisia protokollia, ja ne soveltuvat sekä lymfooman ensihoidoksi että uusineen lymfooman hoitoon.[41,42] Taulukossa 2 on CEOP- ja CMOP-protokollien hoitovasteita.

Doksorubisiinin käyttöä yksinään on tutkittu lymfooman hoidossa. Keller ym.[43] totesivat, että täydellisen vasteen saavutti pienempi osa koirista ja vasteen kesto oli lyhyempi kuin CHOP-pohjaisella protokollalla hoidettuilla koirilla. Viimeaikaisissa tutkimuksissa on lisäksi osoitettu, että sytosiiniarabinosidin lisääminen perinteiseen CHOP-pohjaiseen protokollaan lisää täydellisen vasteen saavuttaneiden osuutta ja pidentää elinaikaa koirilla, joilla lymfooma on levinnyt luuytimeen.[27]

Sekä keski- että korkea-asteista B- ja T-solulymfoomaa on perinteisesti hoidettu CHOP-pohjaisella protokollalla, vaikka T-solulymfooman vaste tähän hoitoprotokollaan on ollut keskimäärin huonompi kuin B-solulymfooman. Viime vuosina alkyloivien lääkeaineiden käyttö T-solulymfooman hoidossa on yleistynyt ja uusissa tutkimuksissa keskimääräinen elinaika on ollut osin pidempi kuin CHOP-pohjaisilla protokollilla hoidetuilla koirilla.[44,45] Näiden protokollien vertailevaa tutkimusta ei kuitenkaan ole olemassa.

Solunsalpaajien käsittely eläinklinikalla ja omistajan ohjeistus

Solunsalpaajien turvallinen käsittely vas-

TAULUKKO 3 TABLE.
Rescue-protokollien hoitovasteita. Outcomes of rescue-protocols.

Protokolla Protocol	Otoskoko Sample size	Täydellinen vaste (%) Complete remission (%)	Vasteen kesto (mediaani, päiviä) Duration of remission (median, days)	Viite Reference
LOPP[a]	44	27	112	LeBlanc ym. 2006[61]
LPP[b]	41	29	84	Tanis ym. 2017[62]
MOPP[c]	117	31	63	Rassnick ym. 2002[63]
Lomustiini Lomustine	43	7	110	Moore ym. 1999[64]
DMAC[d]	86	16	63	Parson-Doherty ym. 2014[65]
Rabakfosadiini Rabacfosadine	50	45	203	Saba ym. 2017[66]

[a] lomustiini–vinkristiini–prokarbatsiini–predniso(lo)ni
lomustine–vincristine–procarbazine–predniso(lo)ne
[b] lomustiini–prokarbatsiini–predniso(lo)ni
lomustine–procarbazine–predniso(lo)ne
[c] mekloretamiini–vinkristiini–prokarbatsiini–predniso(lo)ni
mechlorethamine–vincristine–procarbazine–predniso(lo)ne
[d] dexametasoni–melfalaani–aktinomysiini–sytosiiniarabinosidi
dexamethason–melphalan–actinomycin D–cytosinearabinoside

taanotolla on tärkeää, koska ne ovat karsinogeenisia, mutageenisia, teratogeenisia ja voivat aiheuttaa abortteja ja ennenaikaisia syntymiä. Klinikalla tulee olla kirjalliset ohjeet solunsalpaajien käsittelystä ja työntekijät tulee kouluttaa niiden turvalliseen käsittelyyn. Ohjeista tulee käydä ilmi muun muassa lääkkeiden käsittelyohjeet, ohjeet työntekijän suojautumiseen, toimintaohjeet vahinkotilanteissa ja lääkkeisiin liittyvät turvallisuustiedot. Solunsalpaajat on merkittävä ja säilytettävä erikseen. Niitä käsittelevän henkilön tulee käyttää suojavarusteita kuten kaksia päällekkäisiä tarkoitukseen hyväksyttyjä suojakäsineitä, suojatakkia, suojalaseja -tai visiiriä, kenkäsuojia ja tarkoitukseen soveltuvaa hengityssuojainta. Lääkkeet on sekoitettava tarkoitukseen soveltuvassa vetokaapissa. Lääkkeiden sekoitukseen ja annosteluun on syytä käyttää suljettuja järjestelmiä (esimerkiksi PhaSeal™ tai Equashield®). Solunsalpaaja ja niiden kanssa kosketuksissa olleet materiaalit tulee merkitä erikseen ja hävittää riskijätteenä. Solunsalpaajien anto vaatii rauhallisen toimintaympäristön ja hoitomyönteisen lemmikin. Koska solunsalpaajat tai niiden aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääsääntöisesti virtsan ja ulosteen mukana, niitä käsiteltäessä tulee käyttää suojakäsineitä. Hoitoa saavan lemmikin omistajalle on annettava kirjallisetohjeet lemmikin mahdollisesti kokemista haittavaikutuksista, eritteiden käsittelystä ja lääkeaineelle altistumisen riskeistä kotona. Raskaana oleva, raskautta suunnitteleva tai imettävä henkilö tai lapset eivät saa olla tekemisissä solunsalpaajien tai niitä saavien lemmikkien eritteiden kanssa.[46]

Solunsalpaajien haittavaikutukset

Solunsalpaajat voivat aiheuttaa välittömiä, viivästyneitä ja kumulatiivisia tai kroonisia haittavaikutuksia. Välittömiin haittavaikutuksiin kuuluvat yliherkkyysreaktiot, pahoinvointi sekä lääkkeen virheelliseen annosteluun (ekstravasaatio) liittyvä kudostuho. Viivästyneisiin haittavaikutuksiin lukeutuvat pahoinvointi, ruoansulatuskanavan oireet ja luuydinlama. Kumulatiivisia ja kroonisia haittavaikutuksia ovat sydänlihaksen, maksan ja munuaisten vauriot.[32]

Veterinary Cooperative Oncology Group on määritellyt solunsalpaajahoidon haittavaikutusten ja niiden vakavuusasteiden kriteerit kissoilla ja koirilla.[47] Yleisimmät haittavaikutukset ovat oksentelu, ripulointi, vähentynyt ruokahalu, -neutropenia ja verihiutalekato.[48] Verenkuva tutkitaan solunsalpaajalääkityksen aikana aina voimakkaimman luuydinlaman aikana (lääkkeestä riippuen 7–14 vuorokautta annon jälkeen) ja ennen uuden solunsalpaajanantoa. Lieviä haittavaikutuksia esiintyy yli puolella solunsalpaajahoitoa saaneista lemmikeistä hoitojakson aikana ja vakavia haittavaikutuksia alle viidenneksellä.[48] Lievät haittavaikutukset voivat olla esimerkiksi ohimenevää ruokahalun vähenemistä tai ulosteiden löysyyttä. Mikäli vakavia haittavaikutuksia, kuten voimakasta luuydinlamaa tai verihiutalekatoa, ilmenee, annoksia pienennetään, antotiheyttä harvennetaan tai anto keskeytetään.

Osa solunsalpaajista voi aiheuttaa myös harvinaisempia haittavaikutuksia. Gaeta ym.[49] havaitsivat, että syklofosfamidin aineenvaihduntatuote akroleiini voi aiheuttaa koiralle steriilin hemorraagisen kystiitin. Tutkimuksessa sairastumisriski suureni kumulatiivisen annoksen kasvaessa: alle 10 annosta (200–300 mg/ m^2/ antokerta) saaneilla sairastumisriski oli 2,8 % ja yli 10 annosta saaneilla 9,1 %. CHOP-pohjaisissa protokollissa syklofosfamidia annetaan tavallisesti neljä annosta kumulatiivisen annoksen ollessa 1000 mg/ m^2. Mikäli koira sairastuu hemorraagiseen kystiittiin, voidaan syklofosfamidi korvata klorambusiililla. Doksorubisiini voi aiheuttaa sydänlihasvaurioita.[50] Lääkityksestä johtuvia sydänoireita todetaan noin 4 %:lla doksorubisiinilla hoidetuista koirista kumulatiivisen annoksen ollessa 144 mg/ m^2 . [50] CHOP-pohjaisissa protokollissa doksorubisiinin kumulatiivinen annos on tavallisesti 120 mg/ m^2 . Dilatoivalle kardiomyopatialle alttiit rodut (esimerkiksi amerikancockerspanieli, bokseri, tanskandoggi, irlanninsusikoira, dobermanni ja newfoundlandinkoira) ovat suuremmassa riskissä saada sydäntoksisuuteen liittyviä oireita.[50] Epirubisiini, doksorubisiinin stereoisomeeri, on nykytiedon mukaan doksorubisiinia turvallisempi vaihtoehto kardiomyopatiaa sairastaville koirille.[51] Epirubisiinin osalta ei ole olemassa suosituksia kumulatiivisesta maksimiannoksesta, mutta Marringtonin ym.[51] tutkimuksessa ei todettu lääkkeen sydäntoksisuutta koirilla, jotka saivat epirubisiinia 1–7 annosta (30 mg/ m^2/ antokerta > 10 kg painoiselle ja 1 mg/ kg < 10 kg painoiselle koiralle). Doksorubisiinin korvaaminen epirubisiinilla tai mitoksantronilla ei lisää haittavaikutusten määrää.[41,52] Lomustiini on potentiaalisesti

maksatoksinen lääkeaine. Kristalin ym.[53] retrospektiivisessä tutkimuksessa lomustiinista maksavaurion saaneiden koirien kumulatiivisen annoksen mediaani oli 350 mg/ m^2.

Tulevaisuuden hoitomahdollisuudet

Immunoterapia

Monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöön perustuvat menetelmät ovat olleet mullistavia ihmisten lymfooman hoidossa. Niiden avulla aktivoidaan elimistön immuunivastetta tai kuljetetaan sytotoksisia lääkeaineita tai säteilynlähteitä kasvainkudokseen. Monoklonaaliset vasta-aineet tunnistavat tietyn lymfoomasolulle tyypillisen pinta-antigeenin ja kiinnittyvät tähän. Koiran lymfooman hoitoon ei ole markkinoilla kliinisissä kokeissa tehokkaiksi todistettuja monoklonaalisiin vasta-aineisiin perustuvia lääkkeitä. Koiran lymfoomasolujen antigeeneja vastaavia monoklonaalisia vasta-aineita tutkitaan kuitenkin aktiivisesti.[54] Kaksi koiran lymfooman hoitoon kehitettyä monoklonaalista vasta-ainetta (anti CD20 Aratana AT-004 B-solulymfoomaan ja anti CD52 Aratana AT-005 T-solulymfoomaan) ovat saaneet USDA:n (US Department of Agriculture) hyväksynnän. Suomessa näitä ei ole saatavilla ja niiden hoitotuloksista löytyy vasta alustavaa tietoa.[55]

Koiran lymfooman hoidossa on tutkittu pienillä otoksilla syöpärokotteita. Rokotteet ovat sisältäneet joko telomeraasikäänteiskopioijaentsyymiä, kasvaimesta eristettyjä lämpöshokkiproteiineja tai kasvaimen RNA:ta sisältäviä CD40-aktivoituja B-soluja. Syöpärokotteiden tarkoitus on aktivoida elimistön immuunivastetta kasvainsoluille. Lisätutkimuksia tarvitaan näiden kliinisistä hyödyistä.[56-58] Suomessa on saatavilla yksi syöpärokote, jota on tutkittu koiran lymfooman hoidossa (APAVAC®).[6]

VASTE HOITOON JA HOIDON SEURANTA

Koiran vastetta lymfoomahoitoon tulisi seurata sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Koira voi vastata hoitoon saavuttaen täydellisen (”complete remission”) tai osittaisen vasteen eli remission (”partial remission”) tai sairauden etenemisen pysähtymisen (”stable disease”). Jollei koira vastaa hoitoon, puhutaan etenevästä sairaudesta (”progressive disease”). Yksinkertaistettuna täydellisessä remissiossa koiralla ei todeta merkkejä kasvainsairaudesta, imusolmukkeet ovat normaalin kokoiset eikä uusia kasvainmuutoksia ole todettavissa. Osittaisessa remissiossa imusolmukkeiden todetaan pienentyneen vähintään 30 % alkuperäi-sestä ja etenevässä sairaudessa suurentuneen vähintään 20 % tai todetaan uusia kasvainmuutoksia. Sairauden eteneminen todetaan pysähtyneeksi, kun mitatut imusolmukkeet eivät ole suurentuneet yli 20 % eivätkä pienentyneet yli 30 %.[59]

Marconato ym.[24] suosittelevat, että potilasta seurataan hoidon päättymisen jälkeen vuoden ajan kuukauden välein ja sen jälkeen 2 kuukauden välein esitietojen, yleistutkimuksen, imusolmukkeiden koon ja tarvittaessa imusolmukkeiden solututkimuksen avulla.

Uusiutuneen lymfooman hoito

Lymfooman uusiessa hoito CHOP-pohjaisella protokollalla voidaan aloittaa uudelleen, mikäli koira on vastannut ensimmäiseen hoitojaksoon hyvin ja saavuttanut riittävän pitkän remissiovaiheen. Flory ym.[60] totesivat, että 78 % koirista, jotka olivat täydellisessä remissiossa ensimmäisen CHOP-pohjaisen protokollan päättymisen jälkeen, saavuttivat täydellisen remission toisellakin hoitokerralla. Lisäksi ensimmäisen remissiovaiheen kestolla oli merkitystä toisen CHOP-pohjaisen protokollan hoitovasteeseen; mitä pidemmän ensimmäisen remissiovaiheen koira saavutti, sitä todennäköisemmin se saavutti uudelleen täydellisen remission ja toisen remissiovaiheen kesto oli pidempi.

Jollei uusiutunut lymfooma vastaa alkuperäiseen protokollaan tai sitä ei muusta syystä voida käyttää, voidaan aloittaa hoito niin sanotulla rescue-protokollalla. Siinä käytetään solunsalpaajia, joita ei suositella huonomman tehon vuoksi käytettäväksi ensisijaisesti lymfooman hoidossa. Taulukossa 3 esitämme rescue-protokollien hoitovasteita.

ENNUSTE

T-solulymfoomaan sairastuneen koiran elinaika jää keskimäärin B-solulymfoomaan sairastunutta lyhyemmäksi. Aresun ym.[15] tutkimuksessa elinajan mediaani B-solulymfoomassa oli 15,5 ja T-solulymfoomassa 2,5 kuukautta. Averyn ym.[67] tutkimuksessa T-solulymfooman elinajan mediaani on 4,3 kuukautta. T-solulymfoomassa esiintyy B-solulymfoomaa useammin kasvaimen sisäistä lääkeresistenssiä, minkä tiedetään huonontavan hoitotuloksia.[68] Kliinisten oireiden on todettu lyhentävän remissioaikaa.[43,69]

Pääosassa tutkimuksista pidemmälle edenneen lymfooman hoitoennuste on ollut huonompi.[5,69] Valli ym.[5] totesivat, että levinneisyysasteen 3–5 lymfoomaa sairastavat koirat kuolivat aiemmin kuin levinneisyysasteen 1–2 lymfoomaa sairastavat koirat (elinajan mediaanit levinneisyysasteille 1–2, 3–4 ja 5 ovat 324, 218 ja 199 päivää).[5] Levinneisyysasteet 1–2 ovat lymfoomaa sairastavilla koirilla hyvin harvinaisia.

Jagielskin ym.[69] tutkimuksessa täydellisen remission saavuttaminen sen sijaan pidensi elinaikaa. On saatu myös alustavaa tietoa, että koirat, jotka saavat vakavan neutropenian solunsalpaajahoidon seurauksena, saavuttavat pidempikestoisen remissiovaiheen kuin koirat, joille ei tule lainkaan neutropeniaa tai joiden neutropenia on lievää tai kohtalaista.[34,70] Burtonin ym.[34] mukaan verihiutalekato diagnoosihetkellä ennustaa lyhyempää elinaikaa.

Pohdinta

Kirjallisuuskatsauksessa kävimme läpi tämänhetkisen tutkimustiedon koiran multisentrisen nodaalisen lymfooman hoidosta ja ennusteesta. Kyseisissä tutkimuksissa oli eroja esimerkiksi otoskoossa, hoitoprotokollassa, lymfoomatyypityksessä, levinneisyyskartoituksessa ja tulosten esittämistavassa, mikä vaikeuttaa eri tutkimusten tulosten vertailua. Tutkimusten retrospektiivisyyden vuoksi tuloksiin vaikuttavia taustatekijöitä ei voitu täysin kontrolloida. Joistakin tutkimuksista puuttui kokonaan kontrolliryhmä, jolloin hoidon tehoa ei voida tarkasti määrittää.

Tutkimusten perusteella voidaan todeta, että multisentrinen nodaalinen lymfooma vastaa hyvin solunsalpaajayhdistelmähoitoihin, mutta on harvoin kokonaan parannettavissa. Hoidon valintaan vaikuttaa lähinnä se, onko lymfooma lähtöisin B- vai T-soluista ja onko se levinnyt luuytimeen.

Suomessa tavanomaiset lymfooman hoidossa käytetyt solunsalpaajat ovat hyvin saatavilla, myynti- tai erityisluvallisina. Solunsalpaajahoitojen saatavuus on viime

vuosina Suomessa parantunut. Yhdistelmäsolunsalpaajahoidon hinta on karkeasti arvioiden 3500–4500 euroa. Eläinlääkärien ja omistajien tietoisuus solunsalpaajahoidoista lisääntyy koko ajan ja lemmikki osataan yhä useammin ohjata jatkohoitoon.

Omistajia saattaa huolestuttaa solunsalpaajien haittavaikutukset ja hoidon eettisyys, koska heillä voi olla kokemuksia ihmisille annettavien solunsalpaajien voimakkaista haittavaikutuksista. On tärkeää, että he saavat eläinlääkäriltä luotettavaa tietoa elämänlaadusta, ennusteesta ja haittavaikutuksista. Hoidon tavoitteena on aina, että lemmikin elinaika pitenee ja elämänlaatu pysyy hyvänä.

LÄHDEKIRJALLISUUS

1. Ponce F, Marchal T, Magnol JP, Turinelli V, Ledieu D, Bonnefont C ym. A morphological study of 608 cases of canine malignant lymphoma in France with a focus on comparative similarities between canine and human lymphoma morphology.Vet Pathol. 2010;47:414-33.
2. Valli VE, San Myint M, Barthel A, Bienzle D, Caswell J, Colbatzky F ym. Classification of canine malignant lymphomas according to the World Health Organization criteria. Vet Pathol. 2011;48:198-211.
3. Vail D, Pinkerton M,Young K. Hematopoietic tumors. Kirjassa: Vail D, toim. Small animal clinical oncology. 5.painos. London, UK: Elsevier Health Sciences; 2013, 608-78.
4. Cowell RL, Dorsey KE, Meinkoth JH. Lymph node cytology.Vet Clin North Am Small Anim Pract. 2003;33:47,67.
5. Valli VE, Kass PH, San Myint M, Scott F. Canine lymphomas: association of classification type, disease stage, tumor subtype, mitotic rate, and treatment with survival. Vet Pathol. 2013;50:738-48.
6. Marconato L, Aresu L, Stefanello D, Comazzi S, Martini V, Ferrari R ym. Opportunities and challenges of active immunotherapy in dogs with B-cell lymphoma:a 5-year experience in two veterinary oncology centers. J Immunother Cancer. 2019;7:146,019-0624-y.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, MullerHermelink HK, Vardiman J ym. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, 1997. Histopathology 2000;36:69-86.
8. Comazzi S, Marelli S, Cozzi M, Rizzi R, Finotello R, Henriques J ym. Breed-associated risks for developing canine lymphoma differ among countries: an European canine lymphoma network study. BMC Vet Res. 2018;14:232,018-1557-2.
9. Teske E, de Vos JP, Egberink HF, Vos JH. Clustering in canine malignant lymphoma. Vet Q. 1994;16:134-6.
10. Gavazza A, Presciuttini S, Barale R, Lubas G, Gugliucci B. Association between canine malignant lymphoma, living in industrial areas, and use of chemicals by dog owners. J Vet Intern Med. 2001;15:190-5.
11. Reif JS, Lower KS, Ogilvie GK. Residential exposure to magnetic fields and risk of canine lymphoma. Am J Epidemiol. 1995;141:352-9.
12. Ghernati I, Auger C, Chabanne L, Corbin A, Bonnefont C, Magnol JP ym. Characterization of a canine longterm T cell line (DLC 01) established from a dog with Sezary syndrome and producing retroviral particles. Leukemia 1999;13:1281-90.
13. Milman G, Smith KC, Erles K. Serological detection of Epstein-Barr virus infection in dogs and cats. Vet Microbiol. 2011;150:15-20.
14. Zandvliet M,Teske E. Mechanisms of drug resistance in veterinary oncology- A review with an emphasis on canine lymphoma. Vet Sci. 2015;2:150-84.
15. Aresu L, Martini V, Rossi F, Vignoli M, Sampaolo M, Arico A ym. Canine indolent and aggressive lymphoma: clinical spectrum with histologic correlation.Vet Comp Oncol. 2015;13:348-62.
16. Risbon RE, de Lorimier LP, Skorupski K, Burgess KE, Bergman PJ, Carreras J ym. Response of canine cutaneous epitheliotropic lymphoma to lomustine (CCNU): a retrospective study of 46 cases (1999-2004). J Vet Intern Med. 2006;20:1389-97.
17. Regan RC, Kaplan MS, Bailey DB. Diagnostic evaluation and treatment recommendations for dogs with substage-a high-grade multicentric lymphoma: results of a survey of veterinarians. Vet Comp Oncol. 2013;11:287-95.
18. Sapierzynski R, Dolka I, Fabisiak M. High agreement of routine cytopathology and immunocytochemistry in canine lymphomas. Pol J Vet Sci. 2012;15:247-52.
19. Comazzi S, Guscetti F, Marconato L. First meeting of the European canine lymphoma group. Workshop: state of the art and comparative aspects in canine lymphoma. CH-Lugano, 2013. Hematol Oncol. 2014;32:68-71.
20. Gelain ME, Mazzilli M, Riondato F, Marconato L, Comazzi S. Aberrant phenotypes and quantitative antigen expression in different subtypes of canine lymphoma by flow cytometry.Vet Immunol Immunopathol. 2008;121:179-88.
21. Ehrhart EJ, Wong S, Richter K, Zismann V, Grimes C, Hendricks W ym. Polymerase chain reaction for antigen receptor rearrangement: Benchmarking performance of a lymphoid clonality assay in diverse canine sample types. J Vet Intern Med. 2019;33:1392-402.
22. Owen L.TNM Classification of Tumours in Domestic Animals. 1980; Saatavissa: https:// apps.who.int/iris/ handle/10665/68618.
23. Marconato L. The staging and treatment of multicentric high-grade lymphoma in dogs: a review of recent developments and future prospects. Vet J. 2011;188:34-8.
24. Marconato L, Polton GA, Sabattini S, Dacasto M, Garden OA, Grant I ym. Conformity and controversies in the diagnosis, staging and follow-up evaluation of canine nodal lymphoma: a systematic review of the last 15 years of published literature. Vet Comp Oncol. 2017;15:1029-40.
25. Flory AB, Rassnick KM, Stokol T, Scrivani PV, Erb HN. Stage migration in dogs with lymphoma. J Vet Intern Med. 2007;21:1041-7.
26. Rosenberg MP, Matus RE, Patnaik AK. Prognostic factors in dogs with lymphoma and associated hypercalcemia. J Vet Intern Med. 1991;5:268-71.
27. Marconato L, Bonfanti U, Stefanello D, Lorenzo MR, Romanelli G, Comazzi S ym. Cytosine arabinoside in addition to VCAA-based protocols for the treatment of canine lymphoma with bone marrow involvement: does it make the difference? Vet Comp Oncol. 2008;6:80-9.
28. Gramer I, Kessler M, Geyer J. Determination of MDR1 gene expression for prediction of chemotherapy tolerance and treatment outcome in dogs with lymphoma. Vet Comp Oncol. 2015;13:363-72.
29. Ammersbach MA, Kruth SA, Sears W, Bienzle D. The effect of glucocorticoids on canine lymphocyte marker expression and apoptosis. J Vet Intern Med. 2006;20:1166-71.
30. Marconato L, Stefanello D, Valenti P, Bonfanti U, Comazzi S, Roccabianca P ym. Predictors of long-term survival in dogs with high-grade multicentric lymphoma. J Am Vet Med Assoc. 2011;238:480-5.
31. Zandvliet M, Rutteman GR, Teske E. Prednisolone inclusion in a first-line multidrug cytostatic protocol for the treatment of canine lymphoma does not affect therapy results. Vet J. 2013;197:656-61.
32. Gustafson D, Page R. Cancer chemotherapy. Kirjassa: Vail D, toim. Small animal clinical oncology. 5. painos. LonLontoo, UK: Elsevier Health Sciences; 2013, 157-79.
33. MacEwen EG, Brown NO, Patnaik AK, Hayes AA, Passe S. Cyclic combination chemotherapy of canine lymphosarcoma. J Am Vet Med Assoc. 1981;178:1178-81.
34. Burton JH, Garrett-Mayer E,Thamm DH. Evaluation of a 15-week CHOP protocol for the treatment of canine multicentric lymphoma. Vet Comp Oncol.2013;11:306-15.
35. Garrett LD, Thamm DH, Chun R, Dudley R, Vail DM. Evaluation of a 6-month chemotherapy protocol with no maintenance therapy for dogs with lymphoma. J Vet Intern Med. 2002;16:704-9.
36. Moore AS, Cotter SM, Rand WM,Wood CA,Williams LE, London CA ym. Evaluation of a discontinuous treatment protocol (VELCAP-S) for canine lymphoma. J Vet Intern Med. 2001;15:348-54.
37. Simon D, Nolte I, Eberle N, Abbrederis N, Killich M, Hirschberger J. Treatment of dogs with lymphoma using a 12-week, maintenance-free combination che-motherapy protocol. J Vet Intern Med. 2006;20:948-54. 38. Curran K, Thamm DH. Retrospective analysis for treatment of naive canine multicentric lymphoma with a 15-week, maintenance-free CHOP protocol. Vet Comp Oncol. 2016;14 Suppl 1:147-55.
38. MacDonald VS,Thamm DH, Kurzman ID,Turek MM, Vail DM. Does L-asparaginase influence efficacy or toxicity when added to a standard CHOP protocol for dogs with lymphoma? J Vet Intern Med. 2005;19:732-6.
39. Al-Nadaf S, Rebhun RB, Curran KM,Venable RO, Skorupski KA,Willcox JL ym. Retrospective analysis of doxorubicin and prednisone as first-line therapy for canine B-cell lymphoma. BMC Vet Res. 2018;14:356,018-1688-5.

40. Elliott JW, Cripps P, Marrington AM, Grant IA, Blackwood L. Epirubicin as part of a multi-agent chemotherapy protocol for canine lymphoma. Vet Comp Oncol. 2013;11:185-98.

41. Marquardt TM, Lindley SES, Smith AN, Cannon CM, Rodriguez CO,Jr,Thamm DH ym. Substitution of mitoxantrone for doxorubicin in a multidrug chemotherapeutic protocol for first-line treatment of dogs with multicentric intermediate- to large-cell lymphoma. J Am Vet Med Assoc. 2019;254:236-42.

42. Keller ET, MacEwen EG, Rosenthal RC, Helfand SC, Fox LE. Evaluation of prognostic factors and sequential combination chemotherapy with doxorubicin for canine lymphoma. J Vet Intern Med. 1993;7:289-95.

43. Brown PM,Tzannes S, Nguyen S,White J, Langova V. LOPP chemotherapy as a first-line treatment for dogs with T-cell lymphoma.Vet Comp Oncol. 2018;16:108-13.

44. Elliott J, Baines S. A Retrospective study of multi-agent chemotherapy including either cyclophosphamide or lomustine as initial therapy for canine high-grade T-cell lymphoma (2011-2017). Aust Vet J. 2019;97:308-15.

45. Smith AN, Klahn S, Phillips B, Parshley L, Bennett P, Flory A ym. ACVIM small animal consensus statement on safe use of cytotoxic chemotherapeutics in veterinary practice. J Vet Intern Med. 2018;32:904-13. 47. Veterinary cooperative oncology group - common terminology criteria for adverse events (VCOG-CTCAE) following chemotherapy or biological antineoplastic therapy in dogs and cats v1.1. Vet Comp Oncol. 2016;14:417-46.

46. Tomiyasu H, Takahashi M, Fujino Y, Ohno K, Tsujimoto H. Gastrointestinal and hematologic adverse events after administration of vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin in dogs with lymphoma that underwent a combination multidrug chemotherapy protocol. J Vet Med Sci. 2010;72:1391-7.

47. Gaeta R, Brown D, Cohen R, Sorenmo K. Risk factors for development of sterile haemorrhagic cystitis in canine lymphoma patients receiving oral cyclophosphamide:a case-control study.Vet Comp Oncol. 2014;12:277-86.

48. Hallman BE, Hauck ML, Williams LE, Hess PR, Suter SE. Incidence and risk factors associated with development of clinical cardiotoxicity in dogs receiving doxorubicin. J Vet Intern Med. 2019;33:783-91.

49. Marrington AM, Killick DR, Grant IA, Blackwood L. Toxicity associated with epirubicin treatments in a large case series of dogs. Vet Comp Oncol. 2012;10:113-23.

50. Wang SL, Lee JJ, Liao AT. Comparison of efficacy and toxicity of doxorubicin and mitoxantrone in combination chemotherapy for canine lymphoma. Can Vet J. 2016;57:271-6.

51. Kristal O, Rassnick KM, Gliatto JM, Northrup NC, Chretin JD, Morrison-Collister K ym. Hepatotoxicity associated with CCNU (lomustine) chemotherapy in dogs. J Vet Intern Med. 2004;18:75-80.

52. Lisowska M, Pawlak A, Kutkowska J, Hildebrand W, Ugorski M, Rapak A ym. Development of novel monoclonal antibodies to dog leukocyte antigen DR displaying direct and immune-mediated cytotoxicity toward canine lymphoma cell lines. Hematol Oncol. 2018;36:554-60.

53. Beirao BC, Raposo T, Jain S, Hupp T, Argyle DJ. Challenges and opportunities for monoclonal antibody therapy in veterinary oncology. Vet J. 2016;218:40-50.

54. Marconato L, Frayssinet P, Rouquet N, Comazzi S, Leone VF, Laganga P ym. Randomized, placebo-controlled, double-blinded chemoimmunotherapy clinical trial in a pet dog model of diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res. 2014;20:668-77.

55. Sorenmo KU, Krick E, Coughlin CM, Overley B, Gregor TP, Vonderheide RH ym. CD40-activated B cell cancer vaccine improves second clinical remission and survival in privately owned dogs with non-Hodgkin's lymphoma. PLoS One. 2011;6:e24167.

56. Impellizeri JA, Gavazza A, Greissworth E, Crispo A, Montella M, Ciliberto G ym.Tel-eVax: a genetic vaccine targeting telomerase for treatment of canine lymphoma. J Transl Med. 2018;16:349,018-1738-6.

57. Vail DM, Michels GM, Khanna C, Selting KA, London CA. Response evaluation criteria for peripheral nodal lymphoma in dogs (v1.0)--a Veterinary Cooperative Oncology Group (VCOG) consensus document. Vet Comp Oncol. 2010;8:28-37.

58. Flory AB, Rassnick KM, Erb HN, Garrett LD, Northrup NC, Selting KA ym. 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). J Am Vet Med Assoc. 2011;238:501-6.

59. LeBlanc AK, Mauldin GE, Milner RJ, LaDue TA, Mauldin GN, Bartges JW. Efficacy and toxicity of BOPP and LOPP chemotherapy for the treatment of relapsed canine lymphoma. Vet Comp Oncol. 2006;4:21-32.

60. Tanis JB, Mason SL, Maddox TW, Blackwood L, Killick DR, Amores-Fuster I ym. Evaluation of a multi-agent chemotherapy protocol combining lomustine, procarbazine and prednisolone (LPP) for the treatment of relapsed canine non-Hodgkin high-grade lymphomas. Vet Comp Oncol. 2018;16:361-9.

61. Rassnick KM, Mauldin GE, Al-Sarraf R, Mauldin GN, Moore AS, Mooney SC. MOPP chemotherapy for treatment of resistant lymphoma in dogs: a retrospective study of 117 cases (1989-2000). J Vet Intern Med. 2002;16:576-80.

62. Moore AS, London CA, Wood CA, Williams LE, Cotter SM, L'Heureux DA ym. Lomustine (CCNU) for the treatment of resistant lymphoma in dogs. J Vet Intern Med. 1999;13:395-8.

63. Parsons-Doherty M, Poirier VJ, Monteith G. The efficacy and adverse event profile of dexamethasone, melphalan, actinomycin D, and cytosine arabinoside (DMAC) chemotherapy in relapsed canine lymphoma. Can Vet J. 2014;55:175-80.

64. Saba CF, Vickery KR, Clifford CA, Burgess KE, Phillips B, Vail DM ym. Rabacfosadine for relapsed canine B-cell lymphoma: Efficacy and adverse event profiles of 2 different doses. Vet Comp Oncol. 2018;16:E76-82.

65. Avery PR, Burton J, Bromberek JL, Seelig DM, Elmslie R, Correa S ym. Flow cytometric characterization and clinical outcome of CD4+ T-cell lymphoma in dogs: 67 cases. J Vet Intern Med. 2014;28:538-46.

66. Zandvliet M, Teske E, Schrickx JA, Mol JA. A longitudinal study of ABC transporter expression in canine multicentric lymphoma. Vet J. 2015;205:263-71.

67. Jagielski D, Lechowski R, Hoffmann-Jagielska M, Winiarczyk S. A retrospective study of the incidence and prognostic factors of multicentric lymphoma in dogs (1998-2000). J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2002;49:419-24.

68. Vaughan A, Johnson JL,Williams LE. Impact of chemotherapeutic dose intensity and hematologic toxicity on first remission duration in dogs with lymphoma treated with a chemoradiotherapy protocol. J Vet Intern Med. 2007;21:1332-9.

KIRJOITTAJIEN OSOITTEET

Laura Sundberg, eläinlääketieteen lisensiaatti
Keski-Suomen eläinklinikka, Kirrinpolku 4, 40270 Palokka
laura.sundberg@keskisuomenelainklinikka.fi
Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumistutkintoa.

Sanna Viitanen, ELT, MSc, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, ohjaava opettaja, kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

Sari Mölsä, ELT, DECVS, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, kliininen opettaja, kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto